

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Laimo neuroboreliozė – „didysis imitatorius“: diagnostiniai iššūkiai ir problemos  
Lyme Neuroborreliosis as the Great Imitator: Diagnostic Challenges and Problems**

**Marijonas Žukas** VI kursas, 18 gr.

**Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika**

Darbo vadovas:

Doc. dr. Jurgita Valaikienė

Klinikos vadovas:

Prof. dr. Dalius Jatužis

2024-05-09

Studento elektroninio pašto adresas: marijonas.zukas@mf.stud.vu.lt

## TURINYS

Santrauka .....	2
Summary .....	2
Įvadas .....	3
Literatūros šaltinių paieškos strategija .....	5
Epidemiologija .....	6
Klinikinis pasireiškimas.....	7
Koinfekcija.....	9
Persistuojantys simptomai po Laimo ligos gydymo.....	10
Vėlyvoji diseminuotoji neuroboreliozė .....	14
Diagnostika .....	15
Gydymas .....	19
Prevencija.....	20
Išvados ir pasiūlymai.....	22
Literatūros šaltiniai .....	23

## Santrauka

Laimo liga yra zoonozinė liga, kurią sukelia Gram (-) *Borrelia burgdorferi sensu lato* komplekso bakterijos, dažniausiai *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. garinii* ir *B. bavariensis*. Tai dažniausia erkių (vektoriaus) platinama liga vidutinio klimato Šiaurės pusrutulio zonoje; vektorius – *Ixodes ricinus* komplekso erkės. Sergamumas Lietuvoje, kitose Europos šalyse ir tam tikrose JAV valstijose siekia hiperendeminius rodiklius. Šiltėjančio klimato akivaizdoje Laimo ligos sukeliama našta žmonių sveikatai ir ekonomikai nepaliauja augti. Laimo liga gali pažeisti skirtingas organų sistemas, ir dėl savo įvairialypiškumo vadinama „nauju didžiuoju imitatoriumi“. Nervinę sistemą pažeidžianti forma vadinama Laimo neuroborelioze. Ši forma Europoje ir JAV pasireiškia ~3-12% Laimo ligos atvejų. Ankstyvajai diseminuotajai ligos stadijai būdingas *Bannwarth* (*Garin-Bujadoux-Bannwarth*) sindromas, kuris pasižymi limfocitiniu meningitu, skausmingu radikuloneuritu ir neretai galvinių nervų pažeidimu. Visgi, neuroboreliozės pasireiškimo spektras yra platus: liga gali pažeisti centrinę ir / arba periferinę nervų sistemas, imituoti kitus neurologinius, taip pat neurooftalmologinius, otorinolaringologinius, reumatologinius, paraneoplazinius, autoimuninius, endokrinologinius, gastroenterologinius, neuropsichiatrinius susirgimus. Be to, galima koinfekcija su kitais erkių platinamų ligų sukėlėjais. Dėl netipinio pasireiškimo diagnostika bei savalaikis gydymas neretai vėluoja, tai gali lemti nepalankią klinikinę išėitį. Diagnostika pagrįsta laboratoriniais metodais – likvoro analize ir serologiniais serumo bei likvoro tyrimais. Vaizdiniai tyrimai padeda diferencijuoti neuroboreliozę su kitais galimais susirgimais. Daliai pacientų su neuroborelioze net po antibiotikoterapijos persistuoja subjektyvūs neurologiniai simptomai (pavyzdžiui, atminties sutrikimas), kuriuos neurologinės apžiūros metu ne visada pavyksta objektyvizuoti. Baigiamajame darbe analizuojamas skirtingas klinikinis neuroboreliozės pasireiškimas ir diagnostikos ypatumai, iliustruojant per pastaruosius 5 metus tarptautinėje literatūroje publikuotais atvejais, siekiant informuoti apie šios ligos heterogeniškumą bei didinti gydytojų budrumą.

**Raktažodžiai:** Laimo liga; Laimo boreliozė; neuroboreliozė; didysis imitatorius; epidemiologija; diagnostika; pasireiškimas.

## Summary

Lyme disease is a zoonotic disease caused by Gram negative *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex bacteria, most commonly *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. garinii* and *B. bavariensis*. It is the most common vector-borne disease in the temperate zone of the Northern Hemisphere. The pathogen is transmitted by ticks of the *Ixodes ricinus* complex.

Incidence in Lithuania, other European countries and in some states of the USA is hyperendemic. In the wake of climate change, the burden of disease and the economic burden caused by Lyme disease continue to grow. Lyme disease can affect various organ systems, in return having received the name 'the new great imitator'. The form affecting the nervous system is called Lyme neuroborreliosis. This form of the disease occurs in ~3-12% of Lyme disease patients in Europe and the USA. *Bannwarth* (*Garin-Bujadoux-Bannwarth*) syndrome is the most common manifestation in the early disseminated stage of Lyme and usually presents as lymphocytic meningitis, painful radiculoneuritis, and often cranial neuropathies. Nevertheless, neuroborreliosis has a wide clinical spectrum, being able to damage central and / or peripheral nervous systems and imitate various other neurologic, as well as neuroophthalmologic, otorhinolaryngologic, rheumatologic, paraneoplastic, autoimmune, endocrinologic, gastroenterologic and neuropsychiatric conditions. Additionally, coinfection with other tick-borne pathogens is possible. Atypical presentation may interfere with timely diagnosis and treatment, which may lead to an unfavorable clinical outcome. The diagnosis is primarily based on laboratory methods, namely cerebrospinal fluid analysis and serological testing of serum and cerebrospinal fluid. Imaging studies help to differentiate neuroborreliosis from other possible conditions. Some patients with neuroborreliosis, even after treatment with antibiotics, have persistent subjective neurologic symptoms, such as memory loss; it is not always possible to objectify them during the neurological examination. In this thesis, the various clinical manifestations of neuroborreliosis and its diagnostic modalities are discussed, with some case reports of the past 5 years that were published in the international literature databases being presented, in order to inform and raise awareness of the heterogeneity of this disease.

**Key words:** Lyme disease; Lyme borreliosis; neuroborreliosis; great imitator; epidemiology; diagnosis; manifestation.

## **Įvadas**

Laimo liga (LL), dar žinoma pavadinimu Laimo boreliozė (LB) – zoonozinė liga, kurią sukelia Gram (-) *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bbsl) komplekso bakterijos, paplitusios Europoje, Azijoje ir Šiaurės Amerikoje (1).

Europoje plačiausiai paplitusios bakterijos yra *B. burgdorferi sensu stricto* (toliau – *B. burgdorferi*), *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. garinii* ir *B. bavariensis*, Azijoje – visos paminėtos rūšys, išskyrus *B. burgdorferi*, o Šiaurės Amerikoje paplitusi išskirtinai tik *B. burgdorferi* (1,2). LB – dažniausia erkių (vektorius) platinama liga vidutinio klimato Šiaurės pusrutulio zonoje (3);

vektorius – *Ixodes ricinus* komplekso kietosios erkės, paplitusios vidutinio klimato Šiaurės pusrutulio zonoje (4). Dėl savo pasireiškimo įvairovės dar XX a. 9-ajame dešimtmetyje LB kai kurių autorių buvo pavadinta „naujuoju didžiuoju imitatoriumi“ (iki tol „didžiuoju imitatoriumi“ buvo vadinama kita spirochetozė – sifilis) (5). LL atveju, gali būti pažeista oda, sąnariai, akys, širdies-kraujagyslių sistema, nervų sistema, virškinimo traktas ir kt. Centrinę nervų sistemą (CNS) ir / arba periferinę nervų sistemą (PNS) pažeidžianti LL forma vadinama Laimo neuroborelioze (LNB) (6).

Stebima sąsaja tarp epidemiologinių-rūšinių Bbsl ypatumų ir tropizmo įvairiems organams ir jų sistemoms. Pavyzdžiui, *B. burgdorferi* linkusi sukelti artritą, tačiau itin retai – odos pakitimus boreliozinę limfocitomą ir lėtinį atrofinį akrodermatitą (*acrodermatitis chronica atrophicans*, ACA), kurie būdingi Europoje. Palyginimui, Europoje paplitusi *B. afzelii* yra linkusi sukelti lėtinius odos pakitimus (ypač ACA)<sup>1</sup>, *B. spielmanii* iki šiol yra išskirta tik iš odos mėginių, o *B. garinii* ir *B. bavariensis* pasižymi didesniu polinkiu pažeisti nervų sistemą (2,7–9). Be to, tarp skirtingų rūšių sukeltos LNB yra stebima skirtumų – pavyzdžiui, Europoje, kur LNB dažniausiai siejama su *B. garinii* infekcija (10), ankstyvojoje stadijoje dažniau pasireiškia radikulitinis skausmas ir būdinga didesnė pleocitozė, o JAV, kur dominuoja *B. burgdorferi*, dažnesni galvos skausmas ir sprando raumenų rigidiškumas (7).

Europoje per metus fiksuojama ~129 tūkst. LB atvejų (11). Visgi, tikslus LB atvejų skaičius lieka neaiškus, kadangi šalyse skiriasi ligų stebėjimo ir pranešimo sistema, ligos atvejo aprašymas, tyrimo metodai (11,12). Gali būti, kad dalis atvejų lieka visai nepastebėti, kiti – pastebėti, tačiau pacientai nesikreipia į gydytoją, o jeigu ir kreipiasi, apie ligą gali būti nepranešta atitinkamai institucijai. Lietuvoje, kaip ir Skandinavijoje bei Centrinės Europos šalyse (Austrijoje, Slovėnijoje, Vokietijoje), kuriose tarp Europos šalių fiksuojami didžiausi rodikliai (13), sergamumas LL yra hiperendeminis. Nacionalinio visuomenės sveikatos centro (NVSC) duomenimis<sup>2</sup>, 2023 m. užfiksuota iš viso 2896 LB atvejų (suaugusiųjų ir vaikų tarpe). Tai reikštų, kad sergamumas, remiantis Statistikos departamento pateiktu nuolatinių gyventojų Lietuvoje skaičiumi 2023 m., yra ~1 atv. / 1000 gyventojų. Pasak ankstyvesnių oficialių šaltinių, JAV kasmet buvo fiksuojama apie 30 tūkst. naujų LL atvejų; kai kurių autorių duomenimis, šis skaičius galėjo būti dešimt kartų didesnis (14–16). Naujausiais duomenimis, sergamumas JAV siekia ~476 tūkst. atvejų (17). Prognozuojama, kad šiltėjant klimatui dėl didesnio erkių skaičiaus, aktyvumo ir platesnio arealo (18) neišvengiamai didės ne tik LB, bet ir kitų erkių platinamų ligų sukeliama

---

<sup>1</sup> [https://www.testlinecd.com/file/4009/BORRELIA\\_AN\\_8.2022.pdf?version=202401160820](https://www.testlinecd.com/file/4009/BORRELIA_AN_8.2022.pdf?version=202401160820)

<sup>2</sup> <https://nvsc.lrv.lt/media/viesa/saugykla/2024/3/1UJIBozjixo.pdf>

našta žmonių sveikatai, taip pat su liga susiję ekonominiai nuostoliai; šie nuostoliai jau dabar JAV ir kitose šalyse laikomi didžiuliais ir vertinami dešimtimis-šimtais milijonų dolerių (19,20).

JAV ir Europoje LNB diagnozuojama ~3-12% LB atvejų (21–23). Europoje ankstyvoji LNB tipiškai pasireiškia *Bannwarth (Garin-Bujadoux-Bannwarth)* sindromu, kuris pasižymi limfocitiniu meningitu, skausmingu radikuloneuritu ir galvinių nervų pažeidimu (24). Visgi, LNB pasireiškimo spektras yra platus (25). Dėl netipinės simptomatikos diferencinė diagnostika gali tapti sudėtinga, pradedant *Bell* paralyžiumi, virusiniu meningitu, juostine pūsleline, baigiant išsėtine skleroze, CNS naviku, insultu ar degeneracinėmis stuburo ligomis. Tai apsunkina galutinės diagnozės suformulavimą, todėl diagnostika bei gydymas neretai vėluoja (24). Savalaikė diagnozė ir gydymas yra reikalingi, siekiant išvengti nepageidaujamos klinikinės išeities (26).

Vienas pagrindinių diagnostinių LNB įrankių yra juosmeninė punkcija, kurią atlikus galima nustatyti limfocitinę pleocitozę ir apskaičiuoti antikūnų indeksą – proporcingai likvoro nei serume aukštesnį specifinių antikūnų titrą (3,27). Antikūnų indekso jautrumas, jei LNB trukmė yra iki 6 sav., siekia ~80%, o ilgesnio susirgimo metu yra beveik 100%. Nors antikūnų indeksas pasižymi tam tikrais apribojimais – gali būti neigiamas pirmas ~6 sav. nuo susirgimo pradžios ir gali išlikti teigiamas dešimtmečiais (27) – jis išlieka specifiskiausiu LNB tyrimu (28). Kitų infekcinių ligų atvejais naudojami tiesioginės diagnostikos metodai, tokie kaip pasėlis bei polimerazės grandininė reakcija (PGR), LNB diagnostikoje yra neefektyvūs, kadangi dėl sąlyginai mažo borelijų skaičiaus audiniuose (likvoro, kraujyje) jų jautrumas yra mažas.

Baigiamojo darbo tikslas – išanalizuoti skirtingą klinikinį neuroboreliozės pasireiškimą ir diagnostikos ypatumus, iliustruojant per pastaruosius 5 metus tarptautinėje literatūroje publikuotais atvejais, siekiant informuoti apie šios ligos heterogeniškumą bei didinti gydytojų budrumą.

### **Literatūros šaltinių paieškos strategija**

Literatūros šaltinių paieška atlikta anglų kalba, įtraukiant  $\geq 18$  m. amžiaus pacientų duomenis ir atvejų aprašymus bazėse *PubMed* ir *Google Scholar* pagal raktažodžius *Lyme disease*, *Lyme borreliosis*, *neuroborreliosis*, *great imitator*, *epidemiology*, *diagnosis*, *manifestation*.

## Epidemiologija

Pastebimas LB sergančių pacientų amžiaus dėsniumas: nustatyta, kad dažniau serga vaikai (paaugliai) (5-9 m., 5-14 m. amžiaus grupės) ir vidutinio-vyresnio amžiaus suaugusieji (50-59 m. ir 60-69 m. amžiaus grupės) (21,29). Kaip ir kitoms erkių platinamoms ligoms (30), dėl sezoniško erkių aktyvumo LL būdingas sezoniškumas su atvejų skaičiaus piku šiltaisiais metų mėnesiais (21,22,31). Borelijas įsisegimo metu perduoda *Ixodes ricinus* kompleksso erkės – *I. ricinus* ir *I. persulcatus* Europoje ir Azijoje, *I. scapularis* – pagrindinė JAV šiaurės rytinėje ir viršutinėje Viduriniųjų Vakarų (angl. *Midwest*) dalyse, o *I. pacificus* – JAV vakaruose (32). Palaipsniui šiltėjantis klimatas prisideda prie didėjančio erkių kiekio, jų aktyvumo ir išplitimo, ir, atitinkamai, prie didesnio LB atvejų skaičiaus (33); šaltos žiemos ir didesnis kritulių kiekis, priešingai, sumažina vasarą pasireiškusių atvejų skaičių (34).

Lietuvoje sergamumas LL 2023 m. siekė ~1 atv. / 1000 gyv., NVSC duomenimis<sup>3</sup>, registruotas tik 1 LNB atvejis. Žvelgiant statistiškai, tai yra gerokai mažiau, nei tarptautinėje literatūroje nurodomi ~3-12% (21–23).

Tinkamai surinkta anamnezė gali suteikti informacijos apie paciento skundų kilmę, tačiau pacientai dažnai nepastebi erkės įsisegimo ir tipinio LB būdingo bėrimo. Danijoje atlikto tyrimo (n=187) duomenys atskleidė, jog maždaug kas ketvirtas pacientas (26%) prisiminė pastebėjęs erkės įsisegimą, mažiau nei pusė (46%) stebėjo *erythema migrans* (35). JAV atliktų tyrimų duomenimis, tik maždaug ketvirtadalis (14-32%) pacientų su *erythema migrans* prisiminė erkės įsisegimą (36). Taip gali būti dėl erkių mažumo (*I. scapularis* nimfa, pagrindinis Bbsl platintojas JAV, yra į aguonos sėklą panašaus dydžio), su bėrimu nėra susiję niežulys ar skausmas, o dalis erkių gali įsisėgti kūno vietose, kurias sau pačiam apžiūrėti sudėtinga (nugara, užpakalinė šlaunų dalis, galvos plaukų augimo linija) (36). Tai suteikia erkėms pakankamai laiko perduoti Bbsl, kadangi sukėlėjo perdavimas per pirmas 12 val. nuo įsisegimo laboratoriniuose gyvūnuose užfiksuotas retai (2), o Europoje *I. ricinus* erkės gali perduoti *B. afzelii* per pirmas 24 val. nuo įsisegimo (37). Taigi, net jei pacientas neigia erkės įsisegimą ar odos bėrimą, svarbu paklausti, ar pacientas gyvena ar lankosi gamtoje (soduose, parkuose, laukuose, miškuose, pievose), pvz., profesiniais sumetimais arba laisvalaikio.

---

<sup>3</sup> <https://nvsc.lrv.lt/media/viesa/saugykla/2024/3/1UJIBozjixo.pdf>

## Klinikinis pasireiškimas

Europoje dažniausias klinikinis ankstyvosios LNB pasireiškimas yra *Bannwarth* sindromas, kurį sudaro triada limfocitinis meningitas, skausmingas radikuloneuritas ir galvinių nervų pažeidimas (24). *Bannwarth* sindromo metu įprastai pasireiškia stiprus, aštrus migruojantis radikulitinio pobūdžio galvos, kaklo, nugaros skausmas, galintis plisti į galūnes (38). Galvinių nervų (II-XII) pažeidimas būna ~60% atvejų, iš jų dažniausias (~80%) – veidinio nervo (VII), *n. facialis* (2). Galimas dauginis galvinių nervų pažeidimas, įskaitant abipusį *n. facialis* pažeidimą (39–43).

Prancūzijoje atliktame retrospektyviniame daugiacentriame kohortiniame tyrime (n=138) šaknelinis skausmas buvo dokumentuotas 57%, galvinių nervų paralyžius – 28% (iš jų 82,1% veidinio nervo), galvos skausmas – 22% pacientų (44). Palyginimui, retrospektyvinio Danijoje vykdyto tyrimo (n=431, iš jų 126 vaikai) rezultatai parodė, kad dažniausi LNB simptomai ir požymiai – šaknelinis skausmas (65,9%), galvinių nervų paralyžius (43,4%) (iš jų 95,2% veidinio nervo) ir galvos skausmas (28,3%) (45). Suaugusiųjų tarpe, palyginus su vaikais, šaknelinis skausmas (77,4% vs 38,1%;  $p < 0,001$ ) ir periferinių nervų paralyžius (10,2% vs 2,4%;  $p < 0,01$ ) pasitaikė statistiškai dažniau. Suaugusiųjų tarpe statistiškai rečiau pasitaikė galvinių nervų paralyžius (38,7% vs 54,7%;  $p < 0,01$ ), galvos skausmas (23,3% vs 40,5%;  $p < 0,001$ ), meningitas (1,3% vs 13,5%;  $p < 0,001$ ) ir protarpinis karščiavimas (18,0% vs 38,9%;  $p < 0,001$ ) (45).

Kai kurių autorių duomenimis, NVNU ir opioidiniai analgetikai maždaug penktadaliu-ketvirtadaliu atvejų yra neveiksmingi (44,45). Manoma, kad LNB atveju skausmas yra neuropatinės kilmės (38). Pasireiškus *Bannwarth* sindromui, skausmas dažnai sustiprėja naktį, galimai dėl sumažėjusio nocicepcijos slenksčio arba šilumos nugaroje, dėl ko sustiprėja uždegimas (38). Minėtame Prancūzijoje atliktame tyrime pacientų su nemiga tarpe ~90% (30/35) atvejų nemigos priežastimi buvo įvardintas būtent šaknelinis skausmas (44).

Nors tipinė LNB simptomatika – *Bannwarth* sindromas su skausmingu radikuloneuritu ir galvinių nervų pažeidimu (ypač veidinio nervo) – yra žinoma gydytojų tarpe, aprašytas LNB spektras yra platus. LNB pasireiškimas skirstytinas (27):

- chronologiškai, atsižvelgiant į laiką nuo susirgimo pradžios: ankstyvoji ir vėlyvoji LNB (atitinkamai praėjus <6 mėn. ir >6 mėn. nuo simptomų atsiradimo); Lietuvoje atliktame retrospektyviniame dėl LNB hospitalizuotų pacientų tyrime (n=103) ankstyvoji LNB diagnozuota 100 iš 103 pacientų (97,1%) (26).
- Anatomiciškai, atsižvelgiant į nervų sistemos pažeidimo vietą (PNS ir / ar CNS).



Halperin nuomone, LNB simptomatika gali būti suskirstyta į tris skirtingus, bet tuo pačiu galinčius persidengti tipus (10):

- 1) ekstraparenchiminis CNS uždegimas (suaugusiųjų tarpe tipiška meningitas)
- 2) vienažidininis arba daugiažidininis periferinių nervų uždegimas (radikuloneuritas, radikulopatija, galvinių nervų pažeidimas);
- 3) vienažidininis arba daugiažidininis encefalitas arba mielitas (labai retai).

Remiantis 2020 m. parengtomis JAV infekcinių ligų draugijos (IDSA), Amerikos neurologų akademijos (AAN) ir Amerikos reumatologų kolegijos (ACR) Laimo ligos gairėmis, esant teigiamai epidemiologinei anamnezei, dėl LNB derėtų ištirti pacientus, kuriems pasireiškia bent viena iš šių būklių: meningitas, skausmingas radikuloneuritas, mononeuropatija *multiplex*, ūminis galvinių nervų pažeidimas (ypač VII ir VIII nervų, rečiau III, V, VI ir kitų) arba nugaros / galvos smegenų uždegimo požymiai (3).

Tačiau LNB sukiamų neurologinių susirgimų spektras yra daug platesnis. Pasitaiko:

- LNB sąlygoto CNS vaskulito ir netiesiogiai sukulto insulto atvejų, kai simptomai regresuoja po antibiotikoterapijos (retkarčiais prireikia kombinacinio gydymo intraveniniu imunoglobulinu arba ciklofosfamidu) (46–51);
- imituojančių *Guillain-Barre* sindromą LNB atvejų su albuminocitologine, arba baltymo / ląstelių, disociacija (52–56);
- LNB su progresuojančia parapareze be/su šlapimo susilaikymu atvejų (57–60);
- LNB su abipuse diafragmos pareze ir *Parsonage-Turner* sindromu (61), spinaliniu mioklonus (62), normalaus slėgio hidrocefalija (63), mielopatija (64), radikulopatija (65).

Greta neurologinės simptomatikos, LNB gali pasireikšti:

- Neadekvačios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromu (angl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH). Per pastaruosius 5 m. publikuoti 9 atvejų aprašymai (n=11) (66–73), kai dėl LNB išsivystė antrinis SIADH; hiponatremija pradėdavo koreguotis nuo pat antibiotikoterapijos pradžios;
- Žarnyno peristaltikos sutrikimu (68,74,75). Po 3 sav. trukmės ceftriaksono / doksiciklino kursų pacientų žarnyno funkcija normalizavosi;
- Transaminitu (kepenų fermentų suaktyvėjimu). Nežymus transaminitas yra būdingas kitoms *I. ricinus* kompleksu erkių platinamoms ligoms, tokioms kaip žmogaus granulocitinė anaplazmozė ir erlichiozė (76). Visgi, *Bannwarth* sindromo su transaminitu atveju (43), fiksuotas transaminazių suaktyvėjimas dešimtimis kartų, tyrimai dėl galimos

koinfekcijos buvo neigiami, o kepenų fermentų aktyvumas ir kūno masė pradėjo normalizuotis nuo pat antibiotikoterapijos pradžios. Tai skatina galvoti, kad požymių kilmė buvo LB. Kepenų fermentų suaktyvėjimas LB metu yra užfiksuotas literatūroje (77,78), tačiau tai būtų pirmas publikuotas atvejis, kai LB pažeidė nervų sistemą ir sukėlė transaminatą.

LNB gali imituoti neurooftalmologinius (79–84) ir otorinolaringologinius susirgimus (85–88), išprovokuoti paraneoplazinį opsoklonus-mioklonus ataksijos sindromą (OMAS) (89). Yra registruotų po antibiotikoterapijos regresavusių parkinsoninio / parkinsoninio-demencinio sindromo (90,91) bei psichozės (92) atvejų. Be to, manoma, kad yra sąveika tarp LNB ir gretutinių neuropsichiatrinių ligų, kai LNB pablogina neuropsichiatrinę simptomatiką (71,93).

Danijoje atliktame tyrime ~30% pacientų su LNB buvo gydomi >1 liginės skyriuje, o medianinis laikotarpis nuo pirmo sąlyčio su gydymo įstaiga iki gydymo pradžios buvo 1 d. (45). Visgi, pačių pacientų atsakymu, remiantis internetinės pacientų su LL apklausos (n=986) rezultatais, gydytojų, pas kuriuos pacientams teko apsilankyti iki diagnozės, skaičiaus mediana buvo 10, o medianinis laikotarpis nuo infekcijos pradžios iki diagnozės buvo 7 metai (94). Tai, kad LNB diagnozuojama ne iš pirmo karto, lemia simptomatikos progresavimą, žemą pacientų gyvenimo kokybę ir ilgesnę reabilitaciją. Svarbu diskutuoti apie heterogenišką LNB (LB) pasireiškimą bei prevenciją, siekiant didinti pacientų ir gydytojų budrumą.

## **Koinfekcija**

Be Bbsl, priklausomai nuo geografinės vietovės, *I. ricinus* komplekso erkės gali platinti babezozės ir anaplazmozės sukėlėjus bei genčiai *Flavivirus* priklausančius erkinio encefalito bei *Powassan* virusus (76,95,96). Koinfekcija gali būti traktuojama skirtingai, pvz., kaip besimptomis seropozityvumas prieš kelis patogenus (asmenų, dirbančių miškų sektoriuje arba gyvenančių endeminėse erkių platinamų ligų zonose) arba kelių skirtingų infekcijų buvimas vienu metu, kai kliniškai pasireiškia nors viena iš jų (97). Dėl koinfekcijos galimai pakitusi simptomatika gali apsunkinti diagnostiką ir gydymą (98).

Sisteminės apžvalgos (pacientai iš Europos, Kinijos ir JAV) rezultatai parodė, kad koinfekcijos tarp LL ir kitų *Ixodes* platinamų mikroorganizmų sukeltamų ligų, kai kliniškai pasireiškė nors viena liga, dažnio mediana buvo ~4% (dažnis skyrėsi priklausomai nuo kohortos), o erkinio encefalito virusas buvo dažniausias koinfekcinis patogenas (97). Atsižvelgiant į sąlyginai aukštą koinfekcijos dažnį bei hiperendeminius LL ir erkinio encefalito rodiklius Lietuvoje (99), dalis pacientų, sergančių erkiniu encefalitu, tuo pačiu metu gali būti užsikrėtę borelijomis.

Kaip atkreipiamas dėmesys straipsnyje apie pacientę su encefalitu imunosupresijos fone (imunosupresantai vartoti dėl gretutinės ligos) (100), pacientė nebuvo iširta dėl galimos (ko)infekcijos *B. miyamotoi*. Straipsnio autoriai argumentuoja, jog negalima atmesti šios encefalito etiologijos, kadangi yra dokumentuota atveju, kai *B. miyamotoi* imunosupresuotiems pacientams sukėlė meningoencefalitą (101,102). Šalyse, kuriose paplitusios *I. ricinus* komplekso erkės (įskaitant Lietuvą), karščiuojančius pacientus ir / arba pacientus su CNS uždegimu rekomenduojama iširti dėl galimos infekcijos *B. miyamotoi* (26).

### **Persistuojantys simptomai po Laimo ligos gydymo**

Pasak Ford ir Tufts, nepaisant įvykdyto gairių rekomenduojamo gydymo, maždaug 10-20% pacientų skundžiasi išliekančiais į LL panašiais simptomais, kurie angliškai bendrai vadinami *Post-treatment Lyme Disease Syndrome* (PTLDS) (dar žinoma pavadinimu „lėtinė LNB“) (103). Šių skundų etiologija kol kas lieka neišaiškinta. Kaip apibendrinama Tarptautinės Laimo ir susijusių ligų draugijos (angl. *International Lyme and Associated Diseases Society*, ILADS) parengtose gairėse, pacientams, gydytiems dėl LL, dažniau pasireiškia ilgalaikės LL pasekmės, pvz., nuovargis, kaulų-raumenų skausmas, neurokognityvinis sutrikimas, neigiamas poveikis gyvenimo kokybei (104).

Gairių autoriai, atsižvelgdami į LL sukeltą naštą pacientams, pateikia alternatyvius antibakterinės profilaktikos ir gydymo algoritmus bei nagrinėja įvairius klausimus, tarp kurių – ar pacientai su persistuojančiais LL simptomais turėtų būti pakartotinai gydomi antibiotikais. Išsamiai išanalizavę Krupp et al., Klempner et al. ir Fallon et al. atliktus bandymus (105–107) (iš viso n=221), kuriuose pacientai su po LL gydymo išlikusiais simptomais gydyti ilgalaikiais ceftriaksono ir / ar doksiciklino kursais, gairių autoriai teigia, kad, nepaisant susijusių komplikacijų (dažnis 6,8%) (žr. lentelę nr. 1), pakartotinis gydymas gali pagerinti kai kurių pacientų gyvenimo kokybę (nuovargį, skausmą bei fizinį funkcionalumą) (104). Be to, gairėse atkreipiamas dėmesys į, be kita ko, tai, kad gydytojai turėtų nevaržomai priimti klinikinius sprendimus, kadangi stinga aukštos kokybės duomenų apie vėlyvųjų neurologinių LL simptomų gydymo efektyvumą.

Lentelė nr. 1. Krupp et al., Klempner et al. ir Fallon et al. (105–107) atliktuose bandymuose dėl ilgalaikės antibiotikoterapijos pasitaikiusios komplikacijos

Komplikacija	Atvejų kiekis (iš viso n=15)
Alerginė reakcija	6 (iš jų 1 – anafilaksija)
Periferinės venos kateterio infekcija	4
Trombozė	2
Plautinė embolija	1
Cholecistitas (atlikta cholecistektomija)	1
Kraujavimas iš virškinamojo trakto su karščiavimu ir anemija	1

Skirtingai nei ILADS rekomendacijos, kurios labiau orientuotos padėti kenčiantiems pacientams, jungtinės 2020 m. IDSA, AAN ir ACR gairės (3) labiau linkusios laikytis nuostatos „pirmiausia nepakenkti“ ir tų pačių tyrimų (105–107) duomenis traktuoja konservatyviau. Šiose gairėse atkreipiamas dėmesys į tai, kad simptomų ir gyvenimo kokybės pagerėjimas nepateisina su gydymu susijusios rizikos ir komplikacijų, kurios gali privesti prie mirties, bei, tikėtina, didinamos rezistencijos antibiotikams (3). Papildomai prieš ilgalaikę antibiotikoterapiją kontraargumentuojama tuo, jog būklės pagerėjimas užfiksuotas ne tik grupėse, kurių pacientai gavo antibiotikų, bet ir tose, kur buvo skiriamas placebo (3).

Šioje situacijoje pacientai tampa savotiškais įkaitais. Mėgindami išsiaiškinti juos kamuojančių skundų kilmę ir kreipdamiesi į medikų bendruomenę, pacientai dažnai išgirsta teiginių, kad jų skundai yra psichosomatinės ar psichiatrinės kilmės, dėl senėjimo, viršsvorio ar netinkamos dietos (94). Toks skundų neigimas gali juos pabloginti (94). Visgi, žvelgiant iš gydytojų pusės, daliai pacientų, kuriems pradžioje įtarta LL, 1) galiausiai nustatoma nauja diagnozė (29%), 2) simptomai bent iš dalies būna susiję su anksčiau diagnozuota gretutine patologija (19%) arba 3) simptomai paaiškinami kita priežastimi (67% abejotinos ir 34% galimos LNB atvejų) (108). JAV valstijose *Connecticut, Rhode Island, Massachusetts, New Hampshire, Vermont, New York, Maine, Iowa* ir *Pennsylvania* (kai kuriose sergamumas LL yra vienas

didžiausių šalyje (109)) yra priimti įstatymai<sup>4</sup>, pagal kuriuos licenzijuoti gydytojai pacientams su diagnozuota LB terapiniu tikslu gali legaliai paskirti ilgalaikę antibiotikoterapiją (>4 sav.).

Tokiems patogenams kaip Bbsl, kurie sąlygoja diseminuotą infekciją nepaisant mažo sukėlėjo ląstelių skaičiaus, yra svarbūs su imuninės reakcijos vengimu susiję mechanizmai; be Bbsl, tokių patogenų tarpe yra kita spirochetų gentis *Treponema*, taip pat *Neisseria*, *P. carinii*, pirmuonys *Plasmodium*, *Trypanosoma*, *Giardia* (110). Borelijos pasižymi įvairiais imuninio atsako vengimo mechanizmais. Bbsl yra atsparios reaktyviesiems deguonies junginiams (ROS) ir reaktyviesiems azoto junginiams (RNS) (6). Be to, Bbsl geba išvengti bakteriolizinio ir opsonizacinio komplemento sistemos poveikio – šiuo atveju, pasitarnauja išorinis paviršiaus baltymas C (OspC), užkertantis kelią klasikinio / lektino kelių aktyvavimui (111). Be to, OspC veikia antifagocitiškai: tyrime, atliktame su susilpninto imuniteto pelėmis, buvo įrodyta, kad makrofagai atlieka kertinį vaidmenį ankstyvoje infekcijos stadijoje stabdant Bbsl plitimą odos inokuliacijos vietoje; padidėjusi OspC gamyba sumažina spirochetų fagocitozę ir todėl padidina išgyvenamumo tikimybę (112). Zhang ir kolegos atrado, kad Bbsl būdinga vlsE antigeno variacijos sistema (113): dėka segmentinės genų rekombinacijos susidaro didelė paviršiaus lipoproteino VlsE įvairovė, todėl skirtingais erkės įsiseigimo ir borelijų perdavimo šeimininkui etapais gali būti ekspresuojami skirtingi paviršiaus baltymai (114). Bbsl imuninės sistemos atsako išvengia dar ir todėl, kad jų išorinėje membranoje nėra Gram(-) bakterijoms tipinio lipopolisacharidinio sluoksnio. Tai reiškia, kad borelijai patekus į kraują nėra iššaukiamas imuninis atsakas, kuris yra būdingas, pvz., sepsiui (1).

Nors kol kas nėra aiškus persistuojančios LB mechanizmas, dažniausiai siūlomi variantai yra autoimuninis šeimininko atsakas, ilgalaikiai liekamieji reiškiniai po pirminės LB ir spirochetų persistavimas (115). Didžioji dalis audinių žalos, kuri pasireiškia atsitiktinio šeimininko – pvz., žmogaus – organizme, kyla dėl uždegiminio atsako į boreliją (6). Literatūros duomenimis, LNB atveju, nors pačių spirochetų, jų antigenų, imuninių kompleksų ar DNR radimas pažeistuose periferiniuose nervuose literatūroje nėra užfiksuotas, atliekant MRT ir ultragarso tyrimą matyti,

---

<sup>4</sup> CT: <https://www.cga.ct.gov/2009/ACT/PA/2009PA-00128-R00HB-06200-PA.htm>

RI: <http://webserver.rilin.state.ri.us/Statutes/TITLE5/5-37.5/5-37.5-4.HTM>

MA: <https://www.chiamass.gov/assets/docs/r/pubs/14/h989-mbr-lyme-disease.pdf>

NH: <https://gencourt.state.nh.us/legislation/2011/HB0295.html>

VT: [https://lymediseaseassociation.org/wp-content/uploads/2014/05/2016\\_ACT134docprotection.pdf](https://lymediseaseassociation.org/wp-content/uploads/2014/05/2016_ACT134docprotection.pdf)

NY: <https://trackbill.com/bill/new-york-senate-bill-5520-authorizes-long-term-antibiotic-treatment-for-certain-patients-with-lyme-disease/386941/>

ME: <https://legislature.maine.gov/statutes/32/title32sec3282-B.html>

IA: <https://www.lymedisease.org/iowas-lyme-doc-protection-bill-signed-governor/>

PA: [legis.state.pa.us/CFDOCS/Legis/PN/Public/btCheck.cfm?txtType=PDF&sessYr=2021&sessInd=0&billBody=S&billTyp=B&billNbr=1188&pn=1548](http://legis.state.pa.us/CFDOCS/Legis/PN/Public/btCheck.cfm?txtType=PDF&sessYr=2021&sessInd=0&billBody=S&billTyp=B&billNbr=1188&pn=1548)

kad nervai pažeisti plačia apimtimi (10). Imuninis atsakas kyla kaip atsakas infekcijai dėl įgimtojo ir įgytojo imuniteto bei įvairių uždegiminių / priešuždegiminių chemokinių ir citokinių sąveikos (115). Pavyzdžiui, po antibiotikoterapijos dėl LNB persistavę subjektyvūs simptomai koreliavo su padidėjusia serumo interferono-alfa koncentracija; aukščiausia interferono-alfa koncentracija buvo siejama su sunkia simptomų eiga (116).

Kalbant apie Bbsl persistavimą organizme, Miklossy et al. pastebi, kad jau 1905 m. užfiksuoti ankstyviausi spėjimai, jog spirochetos, be sau įprastos spiralinės, gali įgyti kitokias morfologines formas (117). Per šį laiką spėta įrodyti klinikinį ir patloginį spirochetozių sifilio ir LL panašumą (stadijomis progresuojanti eiga su latentinėmis fazėmis, polinkis pažeisti įvairius organus ir jų sistemas). Kaip sifilio, sukkelto spirochetos *Treponema pallidum*, atveju, taip ir LNB atveju *B. burgdorferi* gali persistuoti smegenyse ir sąlygoti lėtinį uždegimą bei audinių pažeidimą (118). Ligos latentiskumas ir persistuojanti infekcija gali būti paaiškinti spirochetų virtimu į apvaliuosius kūnelius (117). Apvalieji kūneliai, dar vadinami cistomis, granulėmis ir kt., yra gyvybingi bei gali judėti, augti ir daugintis (119). Jie susidaro, kai aplinkos sąlygos (pH, temperatūra, drėgmė, dujų koncentracija, įvairių medžiagų, įskaitant antibiotikus ir organinius junginius, kiekis ir kt.) tampa nepalankios (119); šioms pagerėjus, apvalieji kūneliai gali vėl virsti į normalias, spiralės formos bakterijas (117,120). Brorson et al. apibendrina, kurios spirochetos (įskaitant *Treponema pallidum*, *B. burgdorferi*, *Leptospira* ir kt.) gali formuoti apvaliuosius kūnelius (119). Yra dokumentuota koinfekcija keliomis Bbsl bakterijomis vienu metu, kai pakitusios morfologijos bakterijos rastos skirtingose smegenų srityse (121).

Padidėjusi penicilino ar doksiciklino koncentracija yra viena iš nepalankių aplinkos sąlygų, galinčių iššaukti apvaliųjų kūnelių susiformavimą ir patogenų persistavimą organizme (119). Autorių teigimu, ne tik „didysis imitatorius“ sifilis, bet ir „naujasis didysis imitatorius“ LB gali likti neišgydytas – nebent gydymas yra pradamas ankstyviausiose LL stadijose; tai gali prisidėti prie imuninės sistemos sutrikdymo ir netgi sukelti imunosupresiją (119,120). Manoma, kad šių spirochetų persistentiskumas patekus į žmogaus organizmą yra paaiškintinas faktu, kad per tūkstančius metų tarp abiejų rūšių susiformavo simbiozė (120). Pasirodžius duomenims, kad rezervinis antibiotikas tigecklinas *in vitro* bandymuose buvo efektyvus sunaikinant apvaliuosius kūnelius (119,122), buvo raginama atlikti daugiau tyrimų; kiti *in vitro* bandymai parodė, kad tigecklinas yra veiksmingas ir netgi efektyvesnis už standartiškai naudojamus antibiotikus (123,124), tačiau duomenys nebuvo vienareikšmiški (125).

## Vėlyvoji diseminuotoji neuroboreliozė

Nors lėtiniai su ACA susiję neurologiniai pakitimai užfiksuoti prieš daugiau nei 120 metų, tiksli ligos priežastis įvardinta paskutinį XX a. ketvirtį, kai Wilhelm Burgdorfer su kolegomis identifikavo Laimo ligos sukėlėją (127). ACA pasižymi uždegiminiais rausvos-mėlynos spalvos odos pažeidimais, pasireiškiančiais pirmiausia galūnių tiesėjų paviršiuose; šie pakitimai atrofuojasi – oda suplonėja, kartais fibrozuoja (4). ACA pasitaiko tik Europoje (128). Aksoninė periferinė neuropatija ir sąnarių pakitimai labiau būdingi ACA pažeistose vietose, tačiau neuropatijos požymių gali būti ir galūnėse be odos pažeidimo (25). Skausmas yra vyraujantis su ACA susijusios neuropatijos skundas, o jutiminiai simptomai (parestezijos) pasireiškia dažniau nei motoriniai (silpnumas) (129).

Lėtinius CNS pakitimus 1985 m. vieni pirmųjų apibūdino Ackermann et al. (130), juos pavadinę progresuojančiu encefalomieliu ir aprašę 8 pacientus, kuriems simptomai (įskaitant tetraparezę arba spastinę paraparezę su eisenos sutrikimu, šlapinimosi sutrikimą, galvinių nervų pažeidimą ir neuropsichiatrinius sutrikimus) tęsėsi nuo 1 iki 8 metų. Išsamiausiai straipsnyje aprašytos pacientės būklė, nepaisant pažengusių skundų, po penicilino kurso žymiai pagerėjo. Praėjus keleriems metams, Ackermann et al. aprašė dar 44 pacientus ir kategorizavo tretinę (vėlyvąją diseminuotąją) LNB (131):

- I. Progresuojantis encefalomielitas
  - a. Labiau apimantis nugaros smegenis (panašus į išsėtinę sklerozę)
  - b. Labiau apimantis galvos smegenis (daugiažidininis encefalitas arba psichozė)
- II. Polineuritas (su ACA susijusi periferinė neuropatija)
- III. Latentinė infekcija (subklinikinė)

Tik 5 iš 44 (11%) pacientų nurodė per pastaruosius 9 mėn.-5 m. prisiminę į *Bannwarth* sindromą panašius simptomus susirgimo pradžioje ir nė vienas neprisiminė, kad būtų buvusi *erythema migrans* ar kita tipinė LB išraiška. Visiems 44 pacientams su progresuojančio encefalomieliito simptomatika buvo užfiksuotas proporcingai didesnis specifinių antikūnų titras likvoro nei serume – tai įrodo borelinę simptomų kilmę. Be cerebrospinalinių ir su šlapinimosi susijusių simptomų, 14 pacientų (32%) skundėsi pablogėjusia atmintimi ir negebėjimu sukaupti dėmesio, be to, buvo stebima pakitusi jų afektinė būklė; dviems buvo nustatytas sunkus psichiatrinis sutrikimas, primenantis demenciją, su orientacijos sutrikimu ir pakitusiu sąmonės lygiu (paminėtina, kad nors yra aprašytų antrinės psichozės dėl LNB atvejų (92,132,133), iki šiol nėra įrodyta sąsaja tarp LNB ir neuropsichiatrinių sutrikimų, tokių kaip demencija, autizmo

spektro sutrikimas ir pan.). Kaip minima straipsnyje, po antibakterinio gydymo pacientų skundai regresavo nevisiškai (131).

1990 m. publikuotame Logigian et al. lėtinio neurologinio LL pasireiškimo tyrime (n=27) dažniausias skundas tarp pacientų su encefalopatija (24/27, 89%) buvo sutrikusi atmintis (22/27, 81%) (134). Visiems pacientams anksčiau buvo pasireiškusi LB būdinga simptomatika, o neurologinių skundų trukmė buvo >3 mėn. Daugumai pacientų atminties sutrikimas objektyvizuotas neuropsichologinių testų pagalba, be to, jų likvoro rasta uždegiminių pakitimų. Mažumai pacientų su encefalopatija rasta pakitimų MRT. Praėjus pusmečiui nuo 2 sav. trukmės ceftriaksono kurso (po 2 g kasdien), būklė pagerėjo ir tokia išliko tik maždaug dviem trečdaliams pacientų; likusiems skundai atsinaujino arba nepagerėjo išvis (134).

Iš neuropsichologinės perspektyvos (135), LB sergantiems pacientams su uždegiminiais pakitimais likvoro (t.y., su CNS infekcija) objektyvus atminties sutrikimas pasireiškė dažniau, nei grupėje su normaliu likvoru. Aktyvus neurologinis sutrikimas, lėtinės ligos psichologinės pasekmės ir galimai liekamasis neurologinis deficitas dėl LL praeityje gali paveikti tai, kaip pacientas suvokia kognityvinę disfunkciją. Vertinant subjektyvius skundus (pvz., susijusius su pablogėjusia atmintimi), svarbu atsižvelgti į afektinę paciento būklę, kadangi ne visiems pacientams su LL anamnezėje, kurie skundžiasi subjektyviu atminties sutrikimu, atmintis yra sutrikusi objektyviai. Šis pastebėjimas būdingas ne tik LL, bet ir kitomis ligomis (pvz., lėtinėmis uždegiminėmis) sergantiems pacientams (135).

1999 m. atliktame tyrime su pacientais, kurie griežtai atitiko diagnostinius Laimo encefalopatijos kriterijus, apibendrinta, kad Laimo encefalopatija dažniausiai gali būti pagydyta 30 d. ceftriaksono kursu; autoriai daro prielaidą, kad Laimo encefalopatija gali būti susijusi su aktyvia CNS infekcija (136).

## **Diagnostika**

2010 m. Europos neurologų draugija (EFNS) pasiūlė diagnostinius LNB kriterijus (taikytini visoms LNB subklasėms, išskyrus vėlyvąją LNB su polineuropatija): 1) neurologinė simptomatika, esanti žinomame LNB pasireiškimo spektre, atmetus kitas galimas priežastis; 2) likvoro pleocitozė; 3) intratekalinė specifinių antikūnų gamyba. Neabejotinai (angl. *definite*) LNB patvirtinti reikalingi visi trys kriterijai, galimai (angl. *possible*) LNB – du iš trijų. Jei trūksta trečiojo kriterijaus, diagnozės patvirtinimui po 6 sav. serume privaloma aptikti Bbsl specifinį IgG (27).



Pirmiausia derėtų apžvelgti pradinę LB diagnostiką, kuri yra paremta specifinių antikūnų kraujo serume testavimu (3). Serologinį testavimą praeityje sunkino klaidingai teigiami tyrimų atsakymai (128), todėl, siekiant padidinti specifiškumą, CDC nuo 1995 m. rekomenduoja taikyti standartinį dvipakopį ištyrimą (angl. *two-tier testing*) (137). Pirmoje pakopoje atliekama fermentinė imunoanalizė (pvz., ELISA) arba netiesioginis fluorescencinis antikūnų tyrimas. Jei pirmosios pakopos tyrimo atsakymas neigiamas, pacientui LL galima atmesti; jei teigiamas arba paribinis, antroje pakopoje kaip patvirtinantis testas atliekamas Western blotas. IgM Western blotas laikomas teigiamu, jei yra aptinkamos bent dvi iš trijų juostų (23, 39, 41); IgG Western blotas laikomas teigiamu, jei yra aptinkamos bent 5 iš 10 juostų (18, 23, 28, 39, 41, 45, 58, 60, 66, 93)<sup>5</sup>. Pagal modifikuotą dvipakopį testavimą, tuo pačiu metu arba vienas paskui kitą atliekami du skirtingi fermentinės imunoanalizės tyrimai, nenaudojant imunobloto (3).

Kaip įprasta humoraliniam imunitetui, pirmiausia susidaro mažiau specifiškas IgM, o savaičių bėgyje susiformuoja labiau specifiškas IgG. Todėl teigiamu IgM atsakymu derėtų pasikliauti pirmas 3-6 savaites nuo simptomų pradžios, kadangi vėlesniame laikotarpyje jis gali būti teigiamas dėl kryžminės reakcijos (138). Laimo ligos I stadijoje (ankstyvoji vietinė infekcija), esant *erythema migrans*, su galima ekspozicija erkėms LL hiperendeminėje vietovėje, rekomenduojama klinikinė LB diagnozė (3). Pirmomis ligos savaitėmis humoralinis imunitetas įprastai dar būna nespėjęs susiformuoti, o teigiama serologija gali reikšti klaidingai teigiamą atsakymą arba kontaktą su Bbsl praeityje. Palyginimui, Lietuvoje atliktame seroprevalentiškumo tyrime antikūnai prieš Bbsl, priklausomai nuo darbo pobūdžio, buvo rasti nuo 4% iki 32% tiriamųjų (139). Reinfekcija Bbsl yra galima ir yra dokumentuota tik po sėkmingo I stadijos LB (*erythema migrans*) gydymo, ne po vėlyvųjų formų. Reinfekcijos pasireiškimas, remiantis esamais tyrimų duomenimis, ne itin skiriasi nuo pirminės infekcijos (140).

Ankstyvoji LNB laikoma II stadijos (ankstyvosios išplitusios) LB forma, kuriai, palyginus su I stadija, išsivystyti įprastai prireikia daugiau laiko (nuo savaičių iki mėnesių), todėl atliekant serologinius tyrimus dėl LNB humoralinis imunitetas dažniausiai jau būna susiformavęs. Kaip pastebi Halperin (141), praeityje, kai buvo naudojami senesnių kartų serologiniai testai, retkarčiais pasitaikydavo, kad periferinio kraujo serologija būdavo neigiama, nors jau būdavo pasireiškusi neurologinė simptomatika (veidinio nervo parėzė) (142); kelių savaičių bėgyje pakartotų serologinių tyrimų atsakymai dažniausiai būdavo teigiami (3). Dėka naujos kartos ELISA, kuriuose naudojami imunodominantiniai antigenai, tokių pradžioje seroneigiamų rezultatų pasitaiko rečiau (141). Jei visgi rezultatas būtų neigiamas, diagnozei reikia aukšto klinikinio LNB

---

<sup>5</sup> [https://www.cdc.gov/lyme/resources/Halperin\\_2012\\_Chap4\\_JohnsonB.pdf](https://www.cdc.gov/lyme/resources/Halperin_2012_Chap4_JohnsonB.pdf)

įtarimo, taip pat paciento apžiūros ieškant *erythema migrans* ir, pagal situaciją, likvoro analizės (141). Visgi, yra užfiksuota atveju, kai pacientams su LNB imunosupresijos fone serologija išliko neigiama (143–146); tokiu atveju gali būti naudinga atlikti PGR tyrimą (27).

Siekiant diagnozuoti LNB, svarbu atlikti juosmeninę punkciją. Iš LNB pusės, šioji reikalinga tam, kad būtų galima nustatyti galimą limfocitinę pleocitozę ir intratekalinę Bbsl specifinių antikūnų gamybą (diagnostiniai LNB kriterijai (27)). Be to, kaip žinoma, LNB pasireiškimo spektras yra platus, liga gali imituoti kitus susirgimus, todėl juosmeninė punkcija svarbi atliekant diferencinę diagnostiką (147). Juosmeninę punkciją reikia atlikti, tiriant kiekvieną pacientą su įtariama LNB, jei nėra akivaizdžios simptomų priežasties, net jei nėra kitų LB būdingų simptomų ar erkės įsisegimo anamnezės (147). Intratekalinė Bbsl specifinių antikūnų gamyba nustatoma imant likvoro ir serumo mėginius ir apskaičiuojant likvoro:serumo antikūnų indeksą (3). Būtent ne specifiniai antikūnai likvore, bet antikūnų indeksas yra LNB būdingas laboratorinis radinys, kadangi antikūnai per padidėjusio pralaidumo hematoencefalinį barjerą gali difunduoti iš kraujo į likvorą. Proporcingai likvore nei serume aukštesnis antikūnų titras (teigamas antikūnų indeksas) parodo, kad likvore esantys antikūnai buvo pagaminti likvore (28).

Aktyviai CNS LNB būdingi likvoro pakitimai yra limfocitinė pleocitozė ir hiperproteinorachija (138), retkarčiais galimas izoliuotas baltymo koncentracijos padidėjimas (10). Jei likvore nėra uždegiminių pakitimų, tai gali byloti apie neaktyvų infekcinį procesą (87) arba padėti diferencijuoti seną infekciją nuo naujos (28,148). Kalbant apie PNS ir ekstraparenchiminei CNS LNB būdingus likvoro pokyčius, jei į uždegimą įtraukti smegenų dangalai, uždegiminiai pokyčiai yra galimi, tačiau izoliuotos PNS LNB metu jų dažnai nebūna (10) arba pokyčiai gali pasireikšti vėliau ligos eigoje. Šioje situacijoje kaip pavyzdį verta paminėti į apžvalgą įtrauktos izoliuotos periferinės neuropatijos atvejį (149). Ligos pradžioje (~4 sav. nuo simptomų pradžios) likvore pakitimų nerasta; be to, buvo nuspręsta papildomai ištirti diagnostinį neurouždegiminių ligų markerį CXCL13, kurio koncentracija buvo normali (diagnozuojant ankstyvąją LNB (<6 mėn. nuo simptomatikos atsiradimo), šio markerio likvore jautrumas yra 89%, specifiškumas – 96% (150)). 54 dienomis vėliau atliktos juosmeninės punkcijos duomenimis (~11,5 sav. nuo simptomų pradžios), likvore rasta nežymi limfocitinė pleocitozė ir padidėjusi CXCL13 koncentracija; šie duomenys parėmė LNB diagnozę. Pradėtas gydymas ceftriaksonu lėmė skausmo išnykimą; tiesa, dėl ligos eigoje progresavusio raumenų silpnumo raumenų jėgos atsistatymas buvo mažiau sėkmingas (99-ą dieną raumenų jėga pagal MRC (*Medical Research Council*) skalę 3-4). Albuminocitologinė, arba ląstelių / baltymo, disociacija – tipiniu GBS požymiu laikomas likvoro radinys – būdinga GBS imitavusios LNB atvejams (52–56).

Paminėtina, kad tiek kraujo serologinių tyrimų atveju (151), tiek intratekalinės antikūnų gamybos atveju padidėjęs antikūnų titras gali būti nustatomas dešimtmečiais po LNB (LB) gydymo (148). Šiuo požiūriu, diferencijuojant neuroinfekcijas, būtina atsižvelgti į likvoro esančių ląstelių skaičių bei baltymo koncentraciją, kadangi šie rodikliai nusako infekcijos aktyvumą (138).

Tiesioginiai diagnostiniai metodai – pasėlis ir PGR – gali būti naudingi ūminėje LNB stadijoje (<6 sav.), kai serologinių tyrimų rezultatai gali būti neigiami, paciento imunosupresijos atveju ir galimai retais atvejais, kai LNB sukelia *B. afzelii* (27). Be to, PGR gali būti pritaikyta tam tikrais atvejais esant kitoms LB formoms (pvz., Laimo artritui) (3) bei kitų erkių platinamų ligų (tam tikrų erlichiozės ir įvairių riketsiozės tipų, anaplazmozės, babeziozės) diagnostikai (152).

Siekiant palengvinti ligos diagnozavimą, yra tobulinami esami tyrimo metodai bei ieškoma kitų tiesioginės ir netiesioginės LNB diagnostikos metodų. Vienas iš tokių galėtų būti B-limfocitų chemoatraktantas, dar žinomas pavadinimu CXCL13, kuris ne vienerius metus yra įvardijamas kaip diagnostinis neurouždegiminių ligų markeris (154). Esant nervinės sistemos uždegimui, B-limfocitai yra svarbūs humoraliniam imunitetui ir veikia kaip antigeną pateikiančios ląstelės T-limfocitams (155). Padidėjusi CXCL13 koncentracija yra užfiksuota ne tik LNB, bet ir išsėtine skleroze ir kitomis neurouždegiminėmis ligomis sergančių pacientų likvoro (155). Dideliame kohortiniame tyrime (n=1410), publikuotame 2020 m., nustatytas CXCL13 jautrumas neabejotinos LNB atveju buvo 96,6% (95%, PI 80,4%-99,8%), specifiškumas – 94,9% (95%, PI 93,5%-95,9%) (ribinė vertė 55,5 pg/mL) (156). Palyginimui, keleriais metais anksčiau publikuotoje metaanalizėje nustatytas bendras CXCL13 likvoro jautrumas buvo 89% (95%, PI 85%-93%), bendras specifiškumas – 96% (95%, PI 92%-98%) (bendra ribinė vertė 162,0 pg/mL) (150). Minėtame kohortiniame tyrime likvoro padidėjusi CXCL13 koncentracija nustatyta ne tik diagnozavus neabejotiną ar galimą LNB, bet ir bakterinio meningito, neurosifilio, grybelinio meningito ir intrakranijinio naviko atvejais. Kitavertus, pastebima, kad šios ligos pagal simptomatiką ir būdingus likvoro parametrus (pleocitozė, laktaktas, baltymas) retai yra svarbios diferencinei LNB diagnostikai (156). Kaip pabrėžia autoriai, kadangi CXCL13 koncentracija buvo padidėjusi abiejų LNB kategorijų atvejais, testavimas yra pagrįstas tuomet, kai yra didelis klinikinis LNB įtarimas. Visgi, CXCL13, kaip kiekvienas diagnostinis metodas, pasižymi savais trūkumais, pvz., ankstyvosios periferinės neuropatijos atveju (149).

Pirminis radiologinių tyrimų vaidmuo LNB diagnostikoje yra padėti atmesti kitas galimas neurologinės simptomatikos priežastis (157). Pradžioje, siekiant atmesti kitą simptomų priežastį, galima atlikti kompiuterinę tomografiją; jei radiologiniuose vaizduose pakitimų nematyti, toliau atliekama MRT.

Klinikinėje aplinkoje LNB neretai yra diagnozuojama vadovaujantis priežastiniu ryšiu tarp objektyvių Laimo ligos ir nervinės sistemos ligos įrodymų (žr. lentelę nr. 2).

Lentelė nr. 2 (remiantis (28))

Reikalavimai diagnozuoti nervinės sistemos Laimo ligą
Objektyvūs įrodymai:
1) Laimo ligos ( <i>erythema migrans</i> *, serologinis testavimas)
2) nervinės sistemos ligos
priežastinis ryšys tarp 1) ir 2):
- sindromas, esantis aprašytame Laimo ligai būdingame klinikiniame / patofiziologiniame spektre
Ir / ar
- CNS sutrikimo atveju, CNS uždegimas ir intratekalinė antikūnų gamyba

\*daugiau apie skirtingą *erythema migrans* morfologiją ir kitas bėrimo formas: [https://www.cdc.gov/lyme/signs\\_symptoms/rashes.html](https://www.cdc.gov/lyme/signs_symptoms/rashes.html)

## Gydymas

Jungtinės IDSA, AAN ir AACR gairės teigia, kad gydymo tikslas – simptomatikos išnykimas, užkertant kelią aktyvios infekcijos atsinaujinimui arba naujoms infekcijos sukeltoms komplikacijoms (3). LNB gydymas priklauso nuo to, kokia yra ligos stadija (ankstyvoji ir vėlyvoji – atitinkamai praėjus <6 mėn. ir >6 mėn. nuo simptomų atsiradimo) ir kokios anatominės struktūros pažeistos (CNS ir / ar PNS) (27). Visais atvejais rekomenduojama monoterapija, kadangi nėra įrodyta, kad kombinacinės antibiotikoterapijos efektyvumas didesnis, palyginus su monoterapija (158). Naujas eksperimentinis tyrimas su laboratorinių pelių modeliu parodė, jog kombinacinė antibiotikoterapija gali pašalinti organizme persistuojančias Bbsl, tačiau reikalingi tolimesni klinikiniai tyrimai su žmonėmis (159).

Standartinis antibakterinis ankstyvosios LNB gydymas galimas doksiciklinu (100mg du kartus per parą arba 200mg vieną kartą per parą *per os*) arba ceftriaksonu (2000mg vieną kartą per parą į veną) (2,3,27); cefotaksimas (2000mg tris kartus per parą į veną) arba penicilinas G (20 milijonų vienetų per parą į veną) laikomi rezerviniais antibiotikais (3), tačiau visi keturi antibiotikai vienodai efektyviai veikia neurologinės simptomatikos regresavimą ir yra vienodai gerai toleruojami (158,160). Ankstyvosios PNS LNB, įskaitant meningitą ir skausmingą radikuloneuritą, atveju, EFNS gairės rekomenduoja 14 d. trukmės gydymą bet kuriuo iš keturių antibiotikų, tačiau doksiciklinui gali būti teikiamas prioritetas, kadangi vaistas vartojamas *per os*;

kadangi nebūtina veninė prieiga, nėra galimų susijusių komplikacijų, be to, finansiniai kaštai mažesni (27). Intraveninė terapija gali būti pakeista į peroralinę, tačiau tai rekomenduojama daryti, jei nėra parenchiminių pakitimų (3). Ankstyvosios CNS LNB atveju, rekomenduojamas gydymas ceftriaksonu (2000mg per parą) 14-21 d. (3,27).

Vėlyvosios LNB atveju, esant periferinei neuropatijai, sukeltai lėtinio atrofinio akrodermatito, rekomenduojamas gydymas doksiciklinu (200mg per parą) arba ceftriaksonu (2000mg per parą) 21 d., o CNS LNB – ceftriaksonu (2000mg per parą) 21 d. (27). Esant parenchiminių pakitimų, lyginant su kitų neuroinfekcijų gydymu, rekomenduojama intraveninė antibiotikoterapija (3). Nėra atlikta tyrimų, lyginančių gydymo trukmę, tačiau 2-4 sav. trukmės kursais pasiekiamas sėkmingas rezultatas (3).

Iki šiol nėra mokslinio pagrindo nukrypti nuo anksčiau rekomenduotos ankstyvosios ir vėlyvosios LNB gydymo trukmės (14-21 d.) (158,160).

## **Prevenција**

Užsikrėtimo Laimo boreliozės, ir tuo pačiu neuroboreliozės išsivystymo, rizika gali būti sumažinta taikant prevencines priemones (išsamesnės rekomendacijos – žr. lentelę nr. 3). Joms priklauso vietų, kuriose gali būti erkių (sodų, parkų, laukų, miškų, pievų), vengimas, tinkamų drabužių dėvėjimas, repelentų arba insekticidų naudojimas, nuodugnus odos apžiūrėjimas pabuvojus gamtoje, taip pat – įsisegusios erkės pašalinimas (2,3). Įsisegusi erkė turėtų būti kaip įmanoma greičiau pašalinta, kadangi egzistuoja langas tarp erkės įsisegimo ir borelijų perdavimo (3). Apsilankius gamtoje, grįžus reikėtų nuodugniai apžiūrėti odą, nepraleidžiant sudėtingiau apžiūrimų vietų (3). Kuo ilgiau erkė įsisiurbusi, tuo didesnė borelijų perdavimo tikimybė (2). Kadangi pasimaitinusios erkės išpampsta, jas pastebėti lengviau praėjus šiek tiek laiko nuo ekspozicijos, todėl rekomenduojama kūno odą apžiūrėti dar kartą kitą dieną (161). Geriausia erkę pašalinti švari pincetu ar panašiu įrankiu, suimant erkę ties kūnu, nieko papildomai netepant ir nekaitinant, erkės netraiškant. Jei odoje lieka erkės dalių ir jas sudėtinga pašalinti, geriau jų nekrapštyti ir leisti pasišalinti pačioms (3).

JAV draugijų paruoštos gairės rekomenduoja vienkartinę profilaktinę doksiciklino dozę (200mg p/o) per 72 val. nuo įsisegimo (3). Visgi, Europoje profilaktinė antibiotikoterapija yra nerekomenduojama todėl, kad yra laikoma neefektyvia (prireiktų ~40-125 profilaktinių dozių, kad būtų išvengta vienos infekcijos), dėl susijusio neigiamo poveikio žarnyno mikroflorai bei auginamo atsparumo antibiotikams (2).

Lentelė nr. 3. Prevencinės rekomendacijos (remiantis (3))

<b>Prieš išeinant į lauką</b>	<b>Pabuvojus vietoje, kur gali būti erkių</b>
Vengti pavojingų vietų (miškų, pievų)	Nuodugniai apžiūrėti odą, nepraleidžiant sudėtingiau apžiūrimų vietų (pažastų, sprando, plaukų augimo linijos, ausų, bambos, tarpkojo, pakinklių)
Dėvėti šviesios spalvos drabužius	Per 2 val. išsimaudyti duše arba vonioje
Dėvėti drabužius ilgomis rankovėmis, kelnes	Džiovinti drabužius 10 min. aukštoje temperatūroje; jei neįmanoma, išskalbti naudojant karštą vandenį
Kelnes susikišti į kojines arba batus	
Dėvėti drabužius, išteptus permetrinu	
<b>Naudoti repelentą arba insekticidą DEET (dietilmetatoluamidas)</b>	<b>Jei randama įsisegusi erkė</b> Ištraukti erkę švairiu pincetu ir nuplauti įsisegimo vietą antiseptiniu skysčiu arba muilu ir vandeniu
Pikaridinas (ikaridinas)	Pašalintą erkę uždaryti į talpą, užrašyti data ir tikėtiną geografinę įsisegimo vietą
IR3535	Kreiptis į gydytoją ir parodyti erkę, jei manoma, kad tai <i>Ixodes</i> erkė, arba ji buvo įsisegusi >36 val.
<i>Corymbia citriodora</i> (citrininio eukalipto) aliejus	Stebėti sveikatą dėl LB ar kitų erkių platinamų ligų simptomų ( <i>erythema migrans</i> , į gripą panašūs simptomai)
p-metano-3,8-diolis (PMD)	
2-undekanonas	
Permetrinas (tik naudojimui ant drabužių / įrangos)	

## **Išvados ir pasiūlymai**

Baigiamajame darbe išanalizuotas skirtingas klinikinis Laimo neuroboreliozės pasireiškimas ir diagnostikos ypatumai, iliustruojant per pastaruosius 5 metus tarptautinėje literatūroje publikuotais atvejais.

Neuroboreliozės pasireiškimo spektras yra platus: liga gali pažeisti centrinę ir / arba periferinę nervų sistemas, imituoti kitus neurologinius, taip pat neurooftalmologinius, otorinolaringologinius, paraneoplazinius, autoimuninius, endokrinologinius, gastroenterologinius, neuropsichiatrinius sutrikimus.

Neurologiniai ir kiti su neuroborelioze pasireiškiantys simptomai / požymiai gali persidengti.

Svarbu diskutuoti apie heterogenišką Laimo boreliozės / neuroboreliozės pasireiškimą bei prevenciją, siekiant didinti pacientų ir gydytojų budrumą.

Atsižvelgiant į santykinai aukštą koinfekcijos dažnį ir hiperendeminius erkinio encefalito rodiklius Lietuvoje, dalis pacientų, sergančių erkiniu encefalitu, tuo pačiu metu gali būti užsikrėtę borelijomis.

Uždelsta Laimo neuroboreliozės diagnozė (ir per vėlai pradėtas gydymas) gali lemti ligos simptomų progresavimą, lėtesnį gijimą, didinti invalidizaciją ir bloginti pacientų gyvenimo kokybę bei sąlygoti ilgesnę reabilitaciją.

## Literatūros šaltiniai

1. Radolf JD, Strle K, Lemieux JE, Strle F. Lyme Disease in Humans. *Curr Issues Mol Biol.* 2021;42:333–84.
2. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, Fingerle V, Huppertz HI, Hunfeld KP, et al. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology – Lyme neuroborreliosis. *Ger Med Sci.* 2020 Feb 27;18:Doc03.
3. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Agüero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Clinical Infectious Diseases.* 2021 Jan 1;72(1):e1–48.
4. Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JWR, et al. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Dec 15;2:16090.
5. Pachner AR. Neurologic Manifestations of Lyme Disease, the New “Great Imitator.” *Reviews of Infectious Diseases.* 1989 Sep 1;11(Supplement\_6):S1482–6.
6. Coburn J, Garcia B, Hu LT, Jewett MW, Kraiczy P, Norris SJ, et al. Lyme Disease Pathogenesis. *Curr Issues Mol Biol.* 2021;42:473–518.
7. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001 Jul 12;345(2):115–25.
8. Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol.* 2009;37:51–110.
9. Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljic E, Leonhard S, Hofmann H, Weber K, et al. Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Med Microbiol.* 2008 Apr;298(3–4):279–90.
10. Halperin JJ. A Neurologist’s View of Lyme Disease and Other Tick-Borne Infections. *Semin Neurol.* 2019 Aug;39(04):440–7.
11. Burn L, Tran TMP, Pilz A, Vyse A, Fletcher MA, Angulo FJ, et al. Incidence of Lyme Borreliosis in Europe from National Surveillance Systems (2005–2020). *Vector-Borne and Zoonotic Diseases.* 2023 Apr;23(4):156–71.
12. Rizzoli A, Hauffe HC, Carpi G, Vourc’h GI, Neteler M, Rosà R. Lyme borreliosis in Europe. *Eurosurveillance.* 2011 Jul 7;16(27):19906.
13. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol.* 2015 Aug;11(8):446–56.
14. Nelson CA, Saha S, Kugeler KJ, Delorey MJ, Shankar MB, Hinckley AF, et al. Incidence of Clinician-Diagnosed Lyme Disease, United States, 2005–2010. *Emerg Infect Dis.* 2015 Sep;21(9):1625–31.



15. Hinckley AF, Connally NP, Meek JI, Johnson BJ, Kemperman MM, Feldman KA, et al. Lyme Disease Testing by Large Commercial Laboratories in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Sep 1;59(5):676–81.
16. Kuehn BM. CDC Estimates 300 000 US Cases of Lyme Disease Annually. *JAMA*. 2013 Sep 18;310(11):1110.
17. Kugeler KJ, Schwartz AM, Delorey MJ, Mead PS, Hinckley AF. Estimating the Frequency of Lyme Disease Diagnoses, United States, 2010–2018. *Emerg Infect Dis*. 2021 Feb;27(2):616–9.
18. Bouchard C, Dibernardo A, Koffi J, Wood H, Leighton PA, Lindsay LR. N Increased risk of tick-borne diseases with climate and environmental changes. *Can Commun Dis Rep*. 2019 Apr 4;45(4):83–9.
19. Mac S, da Silva SR, Sander B. The economic burden of Lyme disease and the cost-effectiveness of Lyme disease interventions: A scoping review. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210280.
20. Hook SA, Jeon S, Niesobecki SA, Hansen AP, Meek JI, Bjork JKH, et al. Economic Burden of Reported Lyme Disease in High-Incidence Areas, United States, 2014-2016. *Emerg Infect Dis*. 2022 Jun;28(6):1170–9.
21. Wilking H, Stark K. Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany, 2009-2012. *Ticks Tick Borne Dis*. 2014 Apr;5(3):219–24.
22. Schwartz AM, Hinckley AF, Mead PS, Hook SA, Kugeler KJ. Surveillance for Lyme Disease — United States, 2008–2015. *MMWR Surveill Summ*. 2017 Nov 10;66(22):1–12.
23. Bacon RM, Kugeler KJ, Mead PS, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for Lyme disease--United States, 1992-2006. *MMWR Surveill Summ*. 2008 Oct 3;57(10):1–9.
24. Ogrinc K, Lusa L, Lotrič-Furlan S, Bogovič P, Stupica D, Cerar T, et al. Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 1;63(3):346–53.
25. Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme Neuroborreliosis: Clinical Outcomes, Controversy, Pathogenesis, and Polymicrobial Infections. *Ann Neurol*. 2019 Jan;85(1):21–31.
26. Radzišauskienė D, Urbonienė J, Jasionis A, Klimašauskienė A, Malickaitė R, Petrulionienė A, et al. Clinical and epidemiological features of Lyme neuroborreliosis in adults and factors associated with polyradiculitis, facial palsy and encephalitis or myelitis. *Sci Rep*. 2023 Nov 14;13(1):19881.
27. Mygland Å, Ljøstad 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(1):8-e4.
28. Halperin JJ. Nervous System Lyme Disease. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2015 Jun;29(2):241–53.

29. Lyme Disease --- United States, 2001--2002 [Internet]. [cited 2024 Apr 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5317a4.htm>
30. Boulanger N, Boyer P, Talagrand-Reboul E, Hansmann Y. Ticks and tick-borne diseases. *Med Mal Infect.* 2019 Mar;49(2):87–97.
31. Andreasen AM, Dehlendorff PB, Knudtzen FC, Bødker R, Kjær LJ, Skarphedinsson S. Spatial and temporal patterns of Lyme Neuroborreliosis on Funen, Denmark from 1995–2014. *Sci Rep.* 2020 May 8;10:7796.
32. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2012 Feb 4;379(9814):461–73.
33. Bennet L, Halling A, Berglund J. Increased incidence of Lyme borreliosis in southern Sweden following mild winters and during warm, humid summers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 Jul;25(7):426–32.
34. Joss AWL, Mavin S, Ho-Yen DO. Increased incidence of Lyme borreliosis following mild winters and during warm, humid summers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007 Jan 1;26(1):79–79.
35. 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 Apr;115 ( Pt 2):399–423.
36. Nadelman RB. Erythema migrans. *Infect Dis Clin North Am.* 2015 Jun;29(2):211–39.
37. Marques AR, Strle F, Wormser GP. Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe. *Emerg Infect Dis.* 2021 Aug;27(8):2017–24.
38. Summer G, Rupprecht TA. Neurologic manifestations of Lyme Borreliosis. *Revue Neurologique.* 2019 Sep;175(7–8):417–9.
39. Blažina K, Martinez I, Foro Znika M. Bilateral facial nerve palsy as a presentation of coexisting neuroborreliosis and post-acute COVID-19 syndrome. *Croat Med J.* 2023 Dec 31;64(6):440–3.
40. Méreaux JL, Hébant B, Magne N, Quesney G, Lefaucheur R. Bilateral facial palsy in an older person. *Age Ageing.* 2020 Aug 24;49(5):887–8.
41. Kayal N, Ghosh R, Mazumdar PS, Das S, Ghosh S, Pandit A, et al. Bilateral Facial Nerve Palsy in a Young Woman From West Bengal: Do Not Forget Lyme Neuroborreliosis. *Neurol India.* 2021;69(4):997–1001.
42. Oppo V, Cossu G, Nan K, Fronza M, Melis M. Probable early Lyme neuroborreliosis in a non-endemic area: first reported case in Sardinia. *Neurol Sci.* 2019 Aug;40(8):1741–2.
43. Diaz MM, Wesley SF. Meningoradiculitis and transaminitis from neuroborreliosis: A case of variant Bannwarth syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019 Nov;186:105532.
44. Naudion P, Raffetin A, Zayet S, Klopfenstein T, Baux E, Martinot M, et al. Positive intrathecal anti-*Borrelia* antibody synthesis: what are the implications for clinical practice?

- Clinical features and outcomes of 138 patients in a French multicenter cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023 Apr 1;42(4):441–52.
45. Knudtzen FC, Andersen NS, Jensen TG, Skarphéðinsson S. Characteristics and Clinical Outcome of Lyme Neuroborreliosis in a High Endemic Area, 1995–2014: A Retrospective Cohort Study in Denmark. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Oct 16;65(9):1489–95.
  46. Bajons D, Fröhlich R, Grandits W, Krstic M, Rauschka H, Katzenschlager R. Lyme neuroborreliosis: Progressive cerebral vasculitis responsive to cyclophosphamide. A case report and review of the literature. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases [Internet]*. 2023 Aug 1 [cited 2024 Apr 18];32(8). Available from: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(23\)00243-4/abstract](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(23)00243-4/abstract)
  47. Palleis C, Forbrig R, Lehner L, Quach S, Albert NL, Brendel M, et al. Lyme neuroborreliosis: An unusual case with extensive (peri)vasculitis of the middle cerebral artery. *Eur J Neurol*. 2023 Mar;30(3):785–7.
  48. Sathi S, Kim D, Duplan P, Kim P, Shenkamn C. Ischemic Stroke With Hemorrhagic Conversion in a Case of Lyme Neuroborreliosis. *Cureus*. 14(8):e28028.
  49. Riescher S, Dos Santos A, Lecomte R, Lenoble C, Guillon B. A case report of unilateral cerebral vasculitis in adults: keep in mind Lyme neuroborreliosis. *BMC Infect Dis*. 2023 May 4;23(1):283.
  50. Moser T, Bubel NE, Machegger L, Pikija S, Sellner J. Cerebral Vasculitis in Crohn's Disease: Always a Complication of Inflammatory Bowel Disease or Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibition? *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019 Nov 14;25(12):e160–1.
  51. Dibaj P, Schnegelsberg M, Kröger R. Lyme Neuroborreliosis with Long Meningeal Enhancement and Ischemic Stroke. *Eur Neurol*. 2020;83(3):323–4.
  52. Farr J, Bittar J. Neuroborreliosis Presenting as Guillain-Barré Syndrome. *Cureus [Internet]*. 2023 Jul [cited 2024 Apr 2];15(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10443435/>
  53. Owens J, Filatov A, Husain-Wilson S. Guillain-Barre Syndrome, Neuroborreliosis, or Both. *Cureus*. 2020 Apr 25;12(4):e7823.
  54. Teodoro T, Oliveira R, Afonso P. Atypical Lyme Neuroborreliosis, Guillain-Barré Syndrome or Conversion Disorder: Differential Diagnosis of Unusual Neurological Presentations. *Case Rep Neurol*. 2019;11(1):142–7.
  55. Shrestha K, Kadkhoda K. Early Lyme disease-associated Guillain Barre Syndrome: A case report. *IDCases*. 2022 Jan 1;27:e01432.
  56. Semy M, Lee-Kwen P, Semy S. Lyme Disease Presenting With Interesting Neurological Features of Weakness and Hyporeflexia: A Case Report. *Cureus*. 2023 Aug;15(8):e43296.
  57. Nibourg S, Beudel M, Trip J. Isolated proximal weakness of the legs due to neuroborreliosis. *BMJ Case Rep*. 2021 Nov 15;14(11):e244431.

58. Iversen L, Boesen MS, Zibrandtsen IC. Lyme neuroborreliosis presenting with urinary retention and spastic paraparesis. *Pract Neurol*. 2023 Nov 23;23(6):504–6.
59. Omotosho YB, Sherchan R, Ying GW, Shayuk M. A Unique Case of Bannwarth Syndrome in Early Disseminated Lyme Disease. *Cureus*. 2021 Apr 25;13(4):e14680.
60. Skowronek A, Kubat M, Wolińska J, Łabuz-Roszak B. PROGRESSIVE PARAPARESIS IN A 66-YEAR-OLD MAN - A CASE STUDY. *Pol Merkur Lekarski*. 2023;51(1):100–2.
61. Monteiro SG, Arce SC, Vaca Ruiz G, Salutto V, De Vito EL. Bilateral diaphragmatic paralysis and Lyme neuroborreliosis. Ten years of follow-up. *Medicina (B Aires)*. 2021;81(3):474–7.
62. Li X, Kirschner A, Metrie M, Loeb M. Lyme neuroborreliosis presenting as spinal myoclonus. *BMJ Case Rep*. 2019 Dec 29;12(12):e233162.
63. Gimsing LN, Hejl AM. Normal pressure hydrocephalus secondary to Lyme disease, a case report and review of seven reported cases. *BMC Neurol*. 2020 Sep 16;20(1):347.
64. Kalaszi M, Donlon E, Ahmad MW, Mohamed AS, Boers P. Case report: Dueling etiologies: Longitudinally extensive spinal cord lesion mimicking spinal cord infarct with simultaneous positive Lyme serology and amphiphysin antibody. *Front Neurol*. 2022;13:905283.
65. McKenzie I, Tsarfati EM. Lyme radiculopathy in a septuagenarian. *BMJ Case Rep*. 2023 Jun 2;16(6):e251982.
66. Karna R, Hans B, Murone J, Black J. Cranial nerve palsies, SIADH and atrial fibrillation: a diagnostic challenge. *BMJ Case Rep*. 2021 Sep 14;14(9):e244807.
67. Pawate V, Vinokur M, Lima A, Surpur S, Ravelo A, Desai T. Neuroborreliosis presenting with SIADH: A Case Series (4834). *Neurology*. 2021 Apr 13;96(15\_supplement):4834.
68. Zulfiqar S, Qureshi A, Dande R, Puri C, Persaud K, Awasthi S. The many manifestations of a single disease: neuroborreliosis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021 Jan 26;11(1):56–9.
69. Rana D, Chohan M, Hafez N. Atypical Case of Lyme Neuroborreliosis With Hyponatremia. *Cureus*. 2022 Apr;14(4):e24413.
70. Leone M, Iqbal A, Hugo Bonatti JR, Anwar S, Feaga C. A Patient with SIADH, Urinary Retention, Constipation, and Bell's Palsy following a Tick Bite. *Case Reports in Nephrology*. 2022 Jul 11;2022:e5937131.
71. Carlisle TC, Galetta KM, McGinnis SM, Bockow Kaplan T. Clinical Reasoning: A 58-year-old woman presents with progressive memory deficits, odd behavior, and falls. *Neurology*. 2020 Feb 4;94(5):e557–61.
72. Da Porto A, Battellino M, Colussi G, Di Piazza V, Sechi L. Hiccups and Inappropriate ADH Secretion Syndrome as Presentations of Tick-Borne Disease. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2019 Jul 24;6(8):001188.

73. Windpessl M, Oel D, Müller P. A Tick-Borne Cause of Hyponatremia: SIADH Due to Lyme Meningitis. *The American Journal of Medicine*. 2022 Oct 1;135(10):e389–90.
74. Ahrend H, Fibbe C, Jasper D, Ahrend A, Woelfel M, Layer P, et al. Atypical Acute Neuroborreliosis With Leg Paresis and Constipation. *In Vivo*. 2024;38(2):940–3.
75. Iriarte C, Vaitkevicius H, Marty FM, Miller AL, Loscalzo J. Missing the Target. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2;382(14):1353–9.
76. Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, Paddock CD, Bloch KC, Krusell A, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis--United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep*. 2006 Mar 31;55(RR-4):1–27.
77. Kazakoff MA, Sinusas K, Macchia C. Liver function test abnormalities in early Lyme disease. *Arch Fam Med*. 1993 Apr;2(4):409–13.
78. Horowitz HW, Dworkin B, Forseter G, Nadelman RB, Connolly C, Luciano BB, et al. Liver function in early Lyme disease. *Hepatology*. 1996 Jun;23(6):1412–7.
79. Douglas VP, Douglas KAA, Reinshagen KL, Chwalisz BK. Case 292: Lyme Neuroborreliosis. *Radiology*. 2021 Aug;300(2):484–8.
80. Cobbs L, Murchison AP, DeBusk A, Bilyk JR. Occam versus Hickam. *Survey of Ophthalmology*. 2022 Nov 1;67(6):1717–22.
81. Jäger F, Greisenegger S, Schwarz FK, Wiest G. Ocular flutter is a rare and treatment-responsive symptom in Lyme neuroborreliosis: a case report. *J Neurol*. 2022 Feb;269(2):1026–7.
82. Wan L, Yan A, Reese E, Thomas J, Kissinger M. Through the Eyes of Uncertainty: Giant Cell Arteritis and Lyme Neuroborreliosis in a Story of Vision Loss. *Cureus*. 2024 Feb;16(2):e53623.
83. Cruz IO, Alves Pereira S, Vieira B, Chora I, Coelho P. A Rare Cause of Optic Neuropathy. *Cureus*. 2020 Feb 7;12(2):e6906.
84. Mata-Moret L, Garcia-Villanueva C, Monferrer-Adsuara C, Castro Navarro V, Cervera-Taulet E. Atypical papillitis: An isolated manifestation of Lyme disease. *Eur J Ophthalmol*. 2020 Sep;30(5):NP46–52.
85. Nitro L, Martino B, Fuccillo E, Felisati G, Saibene AM. Lyme neuroborreliosis as a cause of sudden sensorineural hearing loss and facial palsy. *Clin Case Rep*. 2022 Oct 11;10(10):e6412.
86. Malara P, Martellucci S, Castellucci A, Belvisi V, Del Torso A. Bilateral Vestibulopathy in Neuroborreliosis. *Otol Neurotol*. 2021 Jun 1;42(5):e579–83.
87. Ramada MA, Kannangara S, Eskarous H. An Unusual Case of Suspected Lyme Neuroborreliosis in a Patient Presenting with Ear Pain. *J Glob Infect Dis*. 2019;11(4):160–2.

88. Jozefowicz-Korczynska M, Zamyslowska-Szmytke E, Piekarska A, Rosiak O. Vertigo and Severe Balance Instability as Symptoms of Lyme Disease-Literature Review and Case Report. *Front Neurol.* 2019;10:1172.
89. Sauvant M, Thomas Q, Mohr S, Blanc-Labarre C, Béjot Y, Delpont B. Opsoclonus and Neuroborreliosis. *Neurol Clin Pract.* 2021 Feb;11(1):e6–7.
90. Pastre R, Perignon R, Sia MA. Atypical Presentation of Lyme Neuroborreliosis: Reversible Extrapyrimal Syndrome and Cognitive Impairment. *Neurology.* 2022 Feb 1;98(5):206–7.
91. Lannoo L, Termote B, Delmotte K. A case of neuroborreliosis with striking abnormalities on brain MRI. *Acta Neurol Belg.* 2024 Feb 1;124(1):367–9.
92. Brodziński S, Nasierowski T. Psychosis in *Borrelia burgdorferi* infection - part II: case reports. *Psychiatr Pol.* 2019 Jun 30;53(3):641–53.
93. Brummer T, Lotz J, Dresel C, Birklein F. Anti-NMDA-receptor encephalitis and concurrent neuroborreliosis misdiagnosed for post-COVID-19-syndrome: a case report. *Ther Adv Neurol Disord.* 2024;17:17562864231224108.
94. Fagen JL, Shelton JA, Luché-Thayer J. Medical Gaslighting and Lyme Disease: The Patient Experience. *Healthcare (Basel).* 2023 Dec 29;12(1):78.
95. Domic I, Glomski B, Patel J, Nordin T, Nordstrom CW, Sprecher LJ, et al. “Double Trouble”: Severe Meningoencephalitis Due to *Borrelia burgdorferi* and Powassan Virus Co-Infection Successfully Treated with Intravenous Immunoglobulin. *Am J Case Rep.* 2021 Mar 24;22:e929952-1-e929952-6.
96. Gyllemark P, Wilhelmsson P, Elm C, Hoornstra D, Hovius JW, Johansson M, et al. Are other tick-borne infections overlooked in patients investigated for Lyme neuroborreliosis? A large retrospective study from South-eastern Sweden. *Ticks Tick Borne Dis.* 2021 Sep;12(5):101759.
97. Boyer PH, Lenormand C, Jaulhac B, Talagrand-Reboul E. Human Co-Infections between *Borrelia burgdorferi* s.l. and Other Ixodes-Borne Microorganisms: A Systematic Review. *Pathogens.* 2022 Mar;11(3):282.
98. Ostapchuk YO, Dmitrovskiy AM, Pak EA, Perfilyeva YV. A Case of Combined Infection with Tick-Borne Encephalitis and Lyme Borreliosis with Severe Meningoencephalitis and Complete Recovery. *J Glob Infect Dis.* 2023 Mar 31;15(2):81–3.
99. Heuverswyn JV, Hallmaier-Wacker LK, Beauté J, Dias JG, Haussig JM, Busch K, et al. Spatiotemporal spread of tick-borne encephalitis in the EU/EEA, 2012 to 2020. *Eurosurveillance.* 2023 Mar 16;28(11):2200543.
100. Rosendahl SB, Ravn P, Lebech AM, Midtgaard Stenør CP. Lyme neuroborreliosis with encephalitis: A rare case. *IDCases.* 2023;31:e01704.
101. Hovius JWR, de Wever B, Sohne M, Brouwer MC, Coumou J, Wagemakers A, et al. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *The Lancet.* 2013 Aug 17;382(9892):658.

102. Boden K, Lobenstein S, Hermann B, Margos G, Fingerle V. *Borrelia miyamotoi*-Associated Neuroborreliosis in Immunocompromised Person. *Emerg Infect Dis*. 2016 Sep;22(9):1617–20.
103. Ford L, Tufts DM. Lyme Neuroborreliosis: Mechanisms of *B. burgdorferi* Infection of the Nervous System. *Brain Sci*. 2021 Jun 15;11(6):789.
104. Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2014 Sep 1;12(9):1103–35.
105. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD). *Neurology*. 2003 Jun 24;60(12):1923–30.
106. Klempner Mark S., Hu Linden T., Evans Janine, Schmid Christopher H., Johnson Gary M., Trevino Richard P., et al. Two Controlled Trials of Antibiotic Treatment in Patients with Persistent Symptoms and a History of Lyme Disease. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(2):85–92.
107. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology*. 2008 Mar 25;70(13):992–1003.
108. Kortela E, Kanerva M, Kurkela S, Oksi J, Järvinen A. Suspicion of Lyme borreliosis in patients referred to an infectious diseases clinic: what did the patients really have? *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Jul 1;27(7):1022–8.
109. Mead PS. Epidemiology of Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Jun;29(2):187–210.
110. Chaconas G, Castellanos M, Verhey TB. Changing of the guard: How the Lyme disease spirochete subverts the host immune response. *J Biol Chem*. 2020 Jan 10;295(2):301–13.
111. Caine JA, Lin YP, Kessler JR, Sato H, Leong JM, Coburn J. *Borrelia burgdorferi* outer surface protein C (OspC) binds complement component C4b and confers bloodstream survival. *Cellular Microbiology*. 2017;19(12):e12786.
112. Carrasco SE, Troxell B, Yang Y, Brandt SL, Li H, Sandusky GE, et al. Outer Surface Protein OspC Is an Antiphagocytic Factor That Protects *Borrelia burgdorferi* from Phagocytosis by Macrophages. *Infect Immun*. 2015 Dec;83(12):4848–60.
113. Zhang JR, Hardham JM, Barbour AG, Norris SJ. Antigenic Variation in Lyme Disease *Borreliae* by Promiscuous Recombination of VMP-like Sequence Cassettes. *Cell*. 1997 Apr 18;89(2):275–85.
114. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. The Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis: From Infection to Inflammation. *Molecular Medicine*. 2008 Apr;14(3–4):205.
115. Adkison H, Embers ME. Lyme disease and the pursuit of a clinical cure. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 24;10:1183344.

116. Hernández SA, Ogrinc K, Korva M, Kastrin A, Bogovič P, Rojko T, et al. Association of Persistent Symptoms after Lyme Neuroborreliosis and Increased Levels of Interferon- $\alpha$  in Blood. *Emerg Infect Dis*. 2023 Jun;29(6):1091–101.
117. Miklossy J, Kasas S, Zurn AD, McCall S, Yu S, McGeer PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation*. 2008 Sep 25;5(1):40.
118. Miklossy J, Khalili K, Gern L, Ericson RL, Darekar P, Bolle L, et al. *Borrelia burgdorferi* persists in the brain in chronic lyme neuroborreliosis and may be associated with Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis*. 2004 Dec;6(6):639–49; discussion 673–681.
119. Brorson Ø, Brorson SH, Scythes J, MacAllister J, Wier A, Margulis L. Destruction of spirochete *Borrelia burgdorferi* round-body propagules (RBs) by the antibiotic Tigecycline. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Nov 3;106(44):18656–61.
120. Margulis L, Maniotis A, Macallister J, Scythes J, Brorson O, Hall J, et al. Spirochete round bodies Syphilis, Lyme disease & AIDS: Resurgence of “the great imitator”? *Symbiosis*. 2009 Feb 1;47:51–8.
121. Golovchenko M, Opelka J, Vancova M, Sehadova H, Kralikova V, Dobias M, et al. Concurrent Infection of the Human Brain with Multiple *Borrelia* Species. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Jan;24(23):16906.
122. Yang X, Nguyen A, Qiu D, Luft BJ. In vitro activity of tigecycline against multiple strains of *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009 Apr 1;63(4):709–12.
123. Sapi E, Kaur N, Anyanwu S, Luecke DF, Datar A, Patel S, et al. Evaluation of in-vitro antibiotic susceptibility of different morphological forms of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Drug Resist*. 2011;4:97–113.
124. Ates L, Hanssen-Hübner C, Norris DE, Richter D, Kraiczky P, Hunfeld KP. Comparison of in vitro activities of tigecycline, doxycycline, and tetracycline against the spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2010 Mar 1;1(1):30–4.
125. Barthold SW, Hodzic E, Imai DM, Feng S, Yang X, Luft BJ. Ineffectiveness of tigecycline against persistent *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Feb;54(2):643–51.
126. Huber A. Ueber Atrophia idiopathica diffusa progressiva cutis im Gegensatze zur senilen Atrophie der Haut. *Arch f Dermat*. 1900 Feb 1;52(1):71–90.
127. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science*. 1982 Jun 18;216(4552):1317–9.
128. Halperin JJ. Neuroborreliosis and Neurosyphilis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2018 Oct;24(5):1439.
129. Kristoferitsch W, Sluga E, Graf M, Partsch H, Neumann R, Stanek G, et al. Neuropathy associated with acrodermatitis chronica atrophicans. Clinical and morphological features. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;539:35–45.



130. Ackermann R, Gollmer E, Rehse-Küpper B. [Progressive *Borrelia* encephalomyelitis. Chronic manifestation of erythema chronicum migrans disease of the nervous system]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1985 Jun 28;110(26):1039–42.
131. Ackermann R, Rehse-Küpper B, Gollmer E, Schmidt R. Chronic neurologic manifestations of erythema migrans borreliosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;539:16–23.
132. Nagy EE, Rácz A, Urbán E, Terhes G, Berki T, Horváth E, et al. Diagnostic pitfalls in a young Romanian ranger with an acute psychotic episode. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:961–7.
133. Pasareanu AR, Mygland Å, Kristensen Ø. A woman in her 50s with manic psychosis. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2012 Mar 6;132(5):537–9.
134. Logigian Eric L., Kaplan Richard F., Steere Allen C. Chronic Neurologic Manifestations of Lyme Disease. *New England Journal of Medicine.* 1990 Nov 22;323(21):1438–44.
135. Kaplan RF, Jones-Woodward L. Lyme encephalopathy: a neuropsychological perspective. *Semin Neurol.* 1997 Mar;17(1):31–7.
136. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis.* 1999 Aug;180(2):377–83.
137. 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 Aug 11;44(31):590–1.
138. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2023 Nov 12]. p. 1473–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702040887000997>
139. Motiejunas L, Bunikis J, Barbour AG, Sadziene A. Lyme borreliosis in Lithuania. *Scand J Infect Dis.* 1994;26(2):149–55.
140. Nadelman RB, Wormser GP. Reinfection in patients with Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2007 Oct 15;45(8):1032–8.
141. Halperin JJ, Eikeland R, Branda JA, Dersch R. Lyme neuroborreliosis: known knowns, known unknowns. *Brain.* 2022 Aug 1;145(8):2635–47.
142. Halperin JJ, Golightly M. Lyme borreliosis in Bell’s palsy. Long Island Neuroborreliosis Collaborative Study Group. *Neurology.* 1992 Jul;42(7):1268–70.
143. van Dop WA, Kersten MJ, de Wever B, Hovius JW. Seronegative lyme neuroborreliosis in a patient using rituximab. *BMJ Case Rep.* 2013 Feb 14;2013:bcr2012007627.
144. Wagemakers A, Visser MC, de Wever B, Hovius JW, van de Donk NWCJ, Hendriks EJ, et al. Case report: persistently seronegative neuroborreliosis in an immunocompromised patient. *BMC Infect Dis.* 2018 Aug 1;18(1):362.

145. Harrer T, Geissdörfer W, Schoerner C, Lang E, Helm G. Seronegative Lyme neuroborreliosis in a patient on treatment for chronic lymphatic leukemia. *Infection*. 2007 Apr;35(2):110–3.
146. Gampourou F, Taithe F, Moisset X, Clavelou P. Seronegative Lyme neuroborreliosis in a patient treated by rituximab. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Feb;172(2):166–7.
147. Rupprecht TA, Pfister HW. What are the indications for lumbar puncture in patients with Lyme disease? *Curr Probl Dermatol*. 2009;37:200–6.
148. Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M. *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology*. 1993 Jan;43(1):169–75.
149. Gubanova K, Lang J, Latzko J, Novotna B, Perneczky J, Pingitzer S, et al. Peripheral neuropathy due to neuroborreliosis: Insensitivity for CXCL13 as early diagnostic marker. *Int J Infect Dis*. 2021 Apr;105:460–2.
150. Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V, Lechner C, Klein M, Pfirrmann M, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Dec;24(12):1234–40.
151. Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *J Infect Dis*. 2001 Feb 1;183(3):453–60.
152. Krause PJ, Auwaerter PG, Bannuru RR, Branda JA, Falck-Ytter YT, Lantos PM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Babesiosis. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 27;72(2):e49–64.
153. Guérin M, Shawky M, Zedan A, Octave S, Avelle B, Maffucci I, et al. Lyme borreliosis diagnosis: state of the art of improvements and innovations. *BMC Microbiol*. 2023 Aug 1;23:204.
154. Rupprecht TA, Plate A, Adam M, Wick M, Kastenbauer S, Schmidt C, et al. The chemokine CXCL13 is a key regulator of B cell recruitment to the cerebrospinal fluid in acute Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation*. 2009 Dec 30;6:42.
155. Kowarik MC, Cepok S, Sellner J, Grummel V, Weber MS, Korn T, et al. CXCL13 is the major determinant for B cell recruitment to the CSF during neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*. 2012 May 16;9(1):93.
156. Lintner H, Hochgatterer-Rechberger P, Pischinger B, Seier J, Vollmann P, Haushofer A, et al. Sensitivity and specificity of cerebrospinal fluid CXCL13 for diagnosing Lyme neuroborreliosis - a study on 1410 patients and review of the literature. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020 Jul 15;414:116843.
157. Lindland ES, Solheim AM, Andreassen S, Quist-Paulsen E, Eikeland R, Ljøstad U, et al. Imaging in Lyme neuroborreliosis. *Insights Imaging*. 2018 Oct;9(5):833–44.

158. Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis - a systematic review. *Eur J Neurol*. 2015 Sep;22(9):1249–59.
159. Alruwaili Y, Jacobs MB, Hasenkampf NR, Tardo AC, McDaniel CE, Embers ME. Superior efficacy of combination antibiotic therapy versus monotherapy in a mouse model of Lyme disease. *Front Microbiol* [Internet]. 2023 Nov 21 [cited 2024 Apr 22];14. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2023.1293300/full>
160. Dersch R, Rauer S. Efficacy and safety of pharmacological treatments for Lyme neuroborreliosis: An updated systematic review. *Eur J Neurol*. 2023 Dec;30(12):3780–8.
161. Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Med Mal Infect*. 2019 Aug;49(5):318–34.