

Borreliafall beskrevs i Läkartidningen 1909

Redan 1909 beskrevs ett fall av erythema migrans till följd av fästingbett i Läkartidningen. Sedan dess har fler och fler av sjukdomens olika manifestationer beskrivits. Den har visat sig vara en zoonos med fästingen som vektor. Borreliaspiroketen har identifierats och dess genom karakteriserats. Ett vaccin har utvecklats, lanserats och dragits tillbaka.

Läkartidningen | 100 ÅR

■ De flesta uppfattar nog den fästingöverförda borreliainfektionen som en ny infektion, men den var här, i Läkartidningen, aktuell redan för snart 100 år sedan. I Allmänna Svenska Läkartidningen av år 1909 refererades nämligen Dermatologiska sällskapets sammanträde den 28 oktober där dr Arvid Afzelius hade redogjort för »ett fall af Erythema migrans till följd af bett af fästing (*Ixodes ricinus*); pat. hade i slutet af augusti haft 'en liten öm knöl' på v. klinkans nedersta del; kring densamma hade uppstått en röd halvcirkelformig strimma, som sedan småningom vandrat vidare, så att den nu såsom ett centimeterbrett band gick tvärs öfver klinkans öfversta del, c:a 10 cm från den ursprungliga knölen, hvaraf nu syntes ett litet blåsvart ärr» [1].

Det var alltså i denna tidskrift som den för infektionens första stadium så karakteristiska hudmanifestationen, erythema migrans (EM), beskrevs för första gången.

Faktum är att kliniska beskrivningar av alla de olika hudmanifestationer som senare visat sig vara orsakade av borreliainfektion publicerades redan kring förra sekelskiftet. Buchwald beskrev 1883 den kroniska manifestationen acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

och Burckhardt borreliallymfocytom (BL) 1911 [2, 3].

Även sambandet mellan fästingbett, erythema migrans och neurologiska symtom beskrevs tidigt av en svensk läkare, Sven Hellerström, 1930 [4]. Då antibiotika, efter andra världskriget, blev tillgängliga följde flera rapporter om framgångsrik behandling av borreliamanifestationerna [5, 6].

Sedan dess har vi sett fler och fler av sjukdomens olika manifestationer beskrivas. Sjukdomen har visat sig vara en zoonos med fästingen som vektor. Ett infektiöst agens, borreliaspiroketen, har identifierats och dess genom karakteriserats. Ett vaccin har utvecklats, lanserats och dragits tillbaka. Trots denna ganska långa historik och dessa framsteg har forskning kring tillståndet fortfarande hög aktualitet, och antalet som konstateras insjukna har under senare år ökat betydligt. Sjukdomens komplexitet med olika borreliarter inblandade har visat sig vara större än initialt trott. Fästingens och dess värddjurs ekologi, fästing-bakterie-värd-förhållanden avseende patogenetiska mekanismer och immunologiska relationer är några områden som idag rörer stort forskningsintresse. För den kliniskt verksamme är svagheterna i dagens laboratoriediagnostiska metoder, optimal behandlingstid och uppföljningsrutiner några områden där man skulle önska bättre underlag, även om handläggandet av de flesta patienter kan ske utan svårigheter.

Vad är det då som har gjort infektionen så pass uppmärksam under senare år?

Infektionen räknas idag som en av de viktigare nya, eller kanske hellre nygamla, infektionerna. Fler än 6 000 vetenskapliga publikationer om »Lyme borreliosis» finns idag inlagda på National Library of Medicine's PubMed, och forsk-



Borrelia burgdorferi-bakterie sedd genom elektronmikroskop. 1981 upptäckte Willy Burgdorfer denna spiroket, erinrade sig tidigare beskrivningar av erythema migrans och kunde koppla ihop sitt fynd med beskrivningen av en ny sjukdom i Lyme. Foto: Science Photo Library

ningsintensiteten expanderar fortfarande i ämnet. Uppmärksamheten gäller dock inte bara inom den medicinska vetenskapen utan är också stor bland allmänheten och i medier. Något som till exempel har avspeglats på dagspressens löpsedlar, i seriestripptar på familjesidorna och genom att sjukdomen numera är ett vanligt inslag i TVs familjeserier. Vid den senaste internationella kongressen om Lyme borreliosis, i New York 2002,



Författare



Johan Berglund

Johan Berglund, distriktsläkare, Ronneby, och docent vid samhällsmedicinska institutionen, Lunds universitet, har disputerat på borrelia och medverkat med flera artiklar i Läkartidningen.

demonstrerade till och med patientorganisationer utanför kongresshallen.

Min uppfattning är att det dels är upptäckten av den orsakande bakterien, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, och sjukdomens komplexitet, dels en utbredd spridning och ökande incidens som ligger bakom uppmärksamheten kring infektionen.

Lyme och upptäckten av en spiroket

Upptäckten av den bakterie som orsakar borreliainfektion har sitt ursprung i den lilla orten Lyme i Connecticut, USA. Familjer i denna ort uppmärksammade i mitten av 1970-talet myndigheterna på en anhopning av fall, då diagnostiserade som juvenil reumatoid artrit. Detta ledde till en omfattande undersökning under ledning av Allen Steere. Man kunde inom några år beskriva vad som till att börja med kom att uppfattas som en ny inflammatorisk ledsjukdom, Lyme arthrit [7]. Efter hand framkom sambandet med ett föregående fästingbett och den hudförändring som i Europa igenkändes som erythema migrans [8]. Antibiotikabehandling visade sig också förkorta durationen av erythema migrans och förebygga artrit [9]. Det var dock först efter Willy Burgdorfers och Alan Barbours oväntade upptäckt 1981 av en ny spiroket i ett annat forskningssammanhang som lösningen och sjukdomens komplexitet stod klar [10, 11].

Under andra halvan av 1980-talet följde sedan rapporter från såväl Europa som USA där bakterien kunde isoleras från fästing, hud, blod och cerebrospinalvätska, därigenom förklarande tidigare okända orsakssamband mellan fästingbett och symptom från hud, leder, nervsystem och hjärta [12-14].

Betydande problem för allmänläkare

Under 1990-talet stod sjukdomens kliniska spektrum klart, och epidemiologiska undersökningar av utbredningen kunde ta vid [15]. Vektorn för borreliainfektion är hårdskaliga fästingar av släktet *Ixodes*. Dessa är allmänt utbredda över tempererade delar av norra halvklotet, och borreliainfektion är för närvarande den vanligaste vektorburna zoonosen i denna region [16]. I Sverige är *Ixodes ricinus* den enda fästingarten av betydelse för smittöverföring. Denna fästing är allmänt förekommande i Götaland och Svealand liksom längs hela Norrlands-kusten och kring de stora sjöarna [17]. Utbredningen och fästingtätheten har under senare år ökat, vilket också avspeglas i ökat antal insjuknade. En undersökning genomförd vid landets alla primärvårdsenheter 2002 visade att, undantaget Norrlands inland, två av tre allmänläkare uppfattar fästingburna infek-

tioner som ett betydande kliniskt problem i vardagsarbetet, och tre av fyra upplevde att frekvensen av fästingburna infektioner ökat inom deras verksamhetsområde. Än högre var siffrorna för allmänläkare arbetande i kustområden och i de södra delarna av landet [18].

Minst 10 000 svenskar per år uppskattas idag drabbas av infektionen. I vissa områden kan den årliga incidensen överstiga 1 procent. I och med den ökande medvetenheten bland allmänhet och tidig antibiotikabehandling av erythema migrans har dock andelen senmanifestationer av borrelios minskat. De svarar idag bara för cirka 10 procent av antalet borreliafall, men till följd av den stora incidensökningen har däremot inte antalet faktiska fall av till exempel neuroborrelios minskat i landet (Tabell I).

Risken att drabbas av ett fästingbett i södra Sverige har nyligen visat sig vara cirka 1 procent per timmes utomhusvistelse. Med daglig inspektion av huden och därmed tidigt avlägsnande av fastbitna fästingar är å andra sidan risken att insjukna i borreliainfektion av ett enskilt fästingbett bara 0,5 procent [19].

Från början trodde man att borreliainfektion orsakades av en och samma spiroket, men senare års forskning har visat att det rör sig om ett helt komplex av besläktade borreliarter med viss variation i såväl geografisk utbredning som symptomatologi. Minst elva olika borreliarter har till nu identifierats och namngivits, samlade under den gemensamma benämningen *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Även inom arterna förekommer en ganska stor genetisk variation. Bland de verifierat humanpatogena arterna dominerar i Sverige *Borrelia afzelii* och *Borrelia garinii* [20]. En sammanställning av publicerade borreliaisolat från Skandinavien visar på fördelningen B afzelii 58 procent, B garinii 30 procent och B burgdorferi sensu stricto 17 procent. Nya arter lär säkert komma till, till exempel identifierades nyligen, av två oberoende forskargrupper, en *Borrelia miyamotoi*-lik art i svenska respektive amerikanska fästingar [21, 22].

Erythema migrans misstolkas nu sällan

Borreliasjukdomen är ett tillstånd som kan engagera och manifestera sig i flera olika organsystem, men framför allt i hud, nervsystem och leder [15, 20].

Vad gäller hudsymtom har det klassiska erythema migrans nu blivit så pass förknippat med diagnosen att man sällan misstär sig på det, vare sig bland allmänheten eller professionen. Ett expan-

derande erytem som från början är homogent rodnat men efter hand övergår till en ringformad rodnad med central uppläring, undantaget området närmast själva bettet, är så karakteristiskt att diagnosen är klar. Laboratoriediagnostik (serologi) saknar värde vid erythema migrans. I tidigt skede kan bettreaktion vara ett differentialdiagnostiskt problem, och bland annat vår egen senare års forskning har visat att utseendet på detta första stadium av infektionen varierar mellan borreliatyper. Bestående homogent rodnat erythema migrans och erytem med vesikulärt inslag är exempel på detta.

Erytemet uppkommer dock alltid på platsen för det föregående fästingbettet, och oftast kan ett bettmärke urskiljas. Att symtomen debuterar närmast platsen för fästingbettet är något som så gott som alltid gäller för alla borreliamänifestationer. Facialisparesen debuterar på samma sida som fästingbettet och/eller ett erythema migrans observerats liksom Lyme-artrit i den led som låg närmast. Fler än 80 procent av patienterna



Erythema migrans, karakteristisk hudmanifestation för infektionens första stadium, beskrevs för första gången i Läkartidningen 1909.

FOTO: JOHAN BERGLUND

har idag dessutom observerat det föregående fästingbettet.

Inkubationstiden från fästingbett till observerat erythema migrans är normalt 14 dagar (1–90 dagar). Lätt klåda är ett vanligt tecken som leder till att erytemet observeras, men annars är de associerade symtomen få. 10–15 procent har feber, huvudvärk eller muskelvärk och några få procent multipla erytem som tidigare tecken på en disseminerad infektion.

Borrelialymfocytom är den borreliamänifestation från huden som man fort-

ANNONS

ANNONS



FOTO: EYE OF SCIENCE/SCIENCE PHOTO LIBRARY



FOTO: BENGT ECKBERG/WINDY

Elektronmikroskopisk bild av borreliabakterier (röda) på en fästings sugsnabel (till vänster). Fästing på grässtrå (till höger). Den globala ökningen av antalet insjuknanden i borrelios kan delvis förklaras av människans utnyttjande av landskapet, vilket gynnat fästingen och dess värdjur.

farande ser missas ibland. Symtomet förekommer i någon procent av fallen och utgör i typfallet en solitär och blå-röd nodulär förändring på 1–5 cm i diameter. Även denna uppkommer på platsen för det tidigare fästingbettet.

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) är tecken på en kronisk borreliainfektion, nästan uteslutande orsakad av *B. afzelii*. En långsamt utvecklad, expanderande blå-röd missfärgning och svullnad debuterande distalt på extensorsidan av en extremitet är typiska kliniska fynd.

Neuroborrelios är den näst vanligaste manifestationen och då framför allt uttryckt som en facialispares. Från perioden innan sambandet mellan fästingbett, erythema migrans och neuroborrelios var riktigt fastställt finns ett par studier som visat att 8–17 procent av obehandlade erythema migrans leder till neuroborrelios [23, 24]. Fullt utvecklad neuroborrelios karakteriseras av en meningo-polyradikuloneuropati, så kallat Bannwarths syndrom, men tillståndet kan närmast ta sig vilka uttryck som helst beroende på vilken del av nervsystemet som drabbats. Inkubationstiden är normalt 4–8 veckor, vanligen i den lägre delen av intervallet hos barn och i den övre hos vuxna. Radikuloneuropati är ensamt symptom i ungefär 20 procent av fallen och kan om inte sambandet med fästingexponering observeras lätt misstolkas. Smärtans karaktär varierar, men några karakteristika för smärta orsakad av neuroborrelios är att den ofta upplevs värre nattetid och att

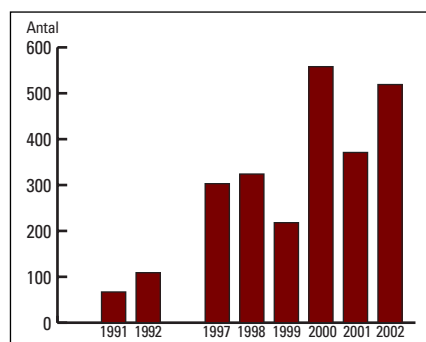
normala doser av analgetika inte förmår lindra. Ofta beskrivs smärtan också som brännande och huden över det drabbade området som drabbat av hyperestesi. I de fall då smärtan 1–2 veckor senare åtföljs av en pares, vanligen med kranialnervs-engagemang, leds tankarna lättare in på diagnosen. Barn med neuroborrelios drabbas mer sällan av smärtsymtom, utan en akut facialispares, med eller utan kliniska tecken på meningit, är det mest typiska insjuknandet. Minst lika vanligt som en försenad eller missad diagnos är överdiagnostik av neuroborrelios [25, 26]. Endast en lumbalpunktion med tecken på borrelios i cerebrospinalvätskan kan verifiera diagnosen.

Kronisk neuroborrelios är ett mycket ovanligt tillstånd, manifesterat som encefalit, myelit eller en strokeliknande

symtomatologi, däremot är kvarvarande symptom efter en behandlad infektion relativt vanligt. Cirka 30 procent av de vuxna och 15 procent av barnen upplever fortfarande fem år efter genomgången neuroborrelios symptom relaterade till sitt insjuknande [26]. Tidigt insatt antibiotikabehandling tycks vara en av de viktigaste faktorerna för att undvika dessa restsymtom. Virulensfaktorer hos olika borreliastammar och individens typ av immunförsvar, till exempel balansen mellan frisättningen av olika cytokiner, är idag några områden av stort forskningsintresse för att förklara den stora variationen i symptomutveckling [27].

Borreliartrit ovanligare i Europa?

Lyme artrit eller borreliartrit var den manifestation som till slut ledde till upptäckten av sjukdomskomplexet borreliainfektion, och upp till 50 procent av patienter med ett erythema migrans som inte fick antibiotika drabbades av artrit [24]. I Europa tycks artrit vara ovanligare, men det är också den manifestation som är minst studerad här. Myalgier och/eller artralgi är ofta förekommande tillsammans med andra borreliamanifestationer, men detta är inte liktydigt med en borreliartrit. Lyme artrit är i stället, i akutskedet, orsakad av en intraartikulär infektion, vanligen debuterande i den extremitet där fästingbett och inte sällan ett obehandlat erythema migrans föregått insjuknandet. Inkubationstiden är vanligen flera månader. Ett litet antal bakterier i le-



Figur 1. Årlig incidens av erythema migrans i sydöstra Sverige. Antal fall/100 000 invånare.

den inducerar en kraftig lokal inflammatorisk process [28]. Vanligast drabbas knäleden följt av fotled, handled och armbågsled. Förloppet med ledsvullnad är oftast kortvarigt, några dagar, varför denna fas ofta kan vara över innan patienten bestämt sig för att söka vård.

Klassiskt återkommer artrit intermittent med oftast långa fria intervall. Mellan artritepisoderna är det vanligt med migrerande myalgier/artralgi. Borreliartritens specifika kliniska mönster är det som bör leda tankarna till diagnosen och utgör samtidigt tydliga särdrag gentemot differentialdiagnoser som till exempel kristallartriter, reaktiv artrit och reumatoid artrit. Obehandlade i det akuta skedet kan en del fall utveckla sig till kronisk artrit med destruktiva förändringar i leden, men majoriteten brukar successivt läka ut.

Tillförlitliga rutintest saknas

Basen för all borreliadiagnostik bör vara de kliniska tecknen och symtomen. Det finns inget standardiserat och tillförlitligt rutintest för att verifiera borreliainfektion och inget test som kan skilja mellan aktuell och genomgången infektion eller mellan aktiv och inaktiv infektion. Som kliniker bör man därför vara medveten om metodernas svagheter, sensitiviteten och specificiteten för testen, liksom det prediktiva värdet vid olika kliniska manifestationer. Immunförsvaret vid borreliainfektion är långsamt och sent; först 6–8 veckor efter (obehandlad) symptomdebut kan man säkert påräkna en antikropsutveckling. I endemiska områden förekommer också en hög bakgrundsaktivitet av förhöjda nivåer av antikroppar mot borrelia bland friska, vilket gör det svårbedömt om ett positivt test speglar en aktuell infektion eller inte [29].

Antibiotikabehandling är effektiv vid alla stadier och kliniska manifestationer av borrelios. Visserligen är optimal behandlingstid för borreliainfektion ännu inte fastställd för någon av de olika borreliamanifestationerna. Det finns dock inga data som talar för något behov av onödigt långa eller upprepade antibiotikakurer. Behandlingssvikt vid borreliainfektion är extremt sällsynt, och ingen har objektivt kunnat visa tecken till fortgående infektion eller progress av symptom efter adekvat behandling. Kvarstående symptom efter avslutad behandling är däremot inget ovanligt [29, 30].

Vaccin på marknaden lär dröja några år

Vaccin mot borreliainfektion har de senaste åren varit ett aktuellt ämne. Ett vaccin med god skyddseffekt mot den borreliaart som dominerat på den nordamerikanska kontinenten registrerades i USA och Kanada till säsongen 1999.

Vaccinet var baserat på ett av borreliapiroketens ytprotein, OspA, som uttrycks framför allt då spiroketen finns i fästingen. Vaccinet stimulerade alltså till bildning av antikroppar som följde med fästingens blodmål vid bettet och förhindrade därmed smittöverföringen. En europeisk variant av vaccinet utvecklades till 2001, men innan vaccinet prövats i större skala drogs den amerikanska varianten tillbaka av kommersiella skäl.

Även ett mer traditionellt vaccin, baserat på ytantigenet OspC, fanns samtidigt utvecklat, men svårigheterna har varit att hitta ett vaccin som ger en god skyddseffekt mot tillräckligt många av de olika borreliavarianterna. Utvecklingen fortgår, men vi får nog vänta några år innan det finns ett borreliavaccin på marknaden igen.

Lång väg till full förståelse

Redan kring förra sekelskiftet uppmärksammade alltså svenska och tyska läkare associationen mellan fästingbett och borreliainfektionens hudmanifestationer [1, 2]. Under perioden fram till 1950-talet noterades efter hand också att dessa manifestationer ibland åtföljdes av artrit, hjärtbesvär och neurologiska symptom liksom att antibiotika kunde läka ut symptomen [5, 6, 31–34]. Ett exempel är den tyske läkaren Hans Götz studie i klassisk stil där han överförde hud från ACA-patienter till frivilliga, inklusive sig själv, vilket resulterade i erythema migrans hos försökspersonerna och utläkning efter penicillinbehandling [34]. Flera läkare, till exempel Lipschütz och Hellström, framförde redan på den tiden tankar på att sjukdomens agens skulle sökas bland spiroketer [4, 32]. Bakgrunden till dessa tankar var bland annat dels den kliniska sjukdomsbildens likheter med syfilis, dels observationen att blodprov från dessa patienter ibland gav falskt positiva reaktioner med *Treponema pallidum*.

Varför skulle det då dröja nästan 100 år innan någon kunde fastställa sambandet mellan fästingbett, borreliamanifestationerna och en specifik bakterie?

Orsaken är förstås inte en utan ett samspel mellan många faktorer, varav jag redan varit inne på en, nämligen den globala ökningen av antalet insjuknanden. Där har ekologiska faktorer och människans utnyttjande av landskapet troligen spelat en stor roll genom att gynna förutsättningarna för fästingen och dess värdjur i människors närhet.

Viktiga är ändå tillfälligheterna eller att rätt person råkar vara på rätt plats vid rätt tillfälle. Willy Burgdorfer själv menar att upptäckten var en slump, men sanningen är nog snarare att den väl förberedde har förutsättningar att se sambanden när de dyker upp framför en. Att

samla in och undersöka fästingar efter olika agens har varit ett komplicerat och tidskrävande arbete där få forskargrupper haft denna kompetens. Borreliapiroketen i sig är också oerhört svårödlad, kräver optimala temperaturförhållanden och ett av Allan Barbour speciellt utvecklat odlingsmedium (BSKII). Det kan under dessa förutsättningar ändå dröja upp till 12 veckor innan bakterien kan visualiseras i en odling.

Burgdorfer hade tillgång till dessa förutsättningar när han i sitt arbete för National Institutes of Health i USA sökte efter en vektor för sjukdomen Rocky Mountain spotted fever bland fästingar på Long Island i New York. Han hittade inga rickettsier, men i utstryk från fästingen *Ixodes scapularis* observerade han en tidigare okänd spiroket. Burgdorfer, ursprungligen från Schweiz, hade här nytta av sin europeiska bakgrund och utbildning. Han erinrade sig tidigare beskrivningar av erythema migrans, kanske spekulationerna om en spiroketgenes, och kunde koppla ihop detta med sina fynd och Allen Steeres beskrivning av en ny sjukdom i Lyme. I sitt laboratorium hade han sedan möjlighet att via djurexperiment visa experimentellt överförd infektion, utveckla antikropsanalyser och slutligen fastlägga sambandet [10–12]. Först i och med detta fynd kunde förståelsen av den verkliga omfattningen av borreliainfektionens väldigt mångfaceterade klinik och stora utbredning inom norra halvklotets tempererade zoner ta fart. Att detta sammanfallit med en betydande ökning av sjukdomens incidens och utbredning är förmodligen ingen tillfällighet.

Referenser

1. Dermatologiska sällskapet sammanträdde den 28 oktober å Sv. Läkaresällskapet. Allmänna Svenska Läkartidningen 1909;6: 919–20.
2. Buchwald A. Ein Fall von diffuser idiopathischer Haut Atrophie. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1882;10:553–6.
3. Burckhardt JL. Zur Frage der Follikel- und Keimzentrenbildung in der Haut. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 1911;6:352–9.
4. Hellerström S. Erythema chronicum migrans Afzelii. Acta Derm Venereol (Stockholm) 1930;11:315–21.
5. Thyresson N. The penicillin treatment of acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer). Acta Derm Venereol (Stockholm) 1949;29:572–621.
6. Bäfverstedt B. Penicillinbehandling av hudsjukdomar. Svenska Läkartidningen 1950; 47:665–70.
7. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. Arthritis Rheum 1977;20:7–17.
8. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, Rud-

- dy S, Askenase PW, Andiman WA. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1977;86:685-98.
9. Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH. Antibiotic therapy in Lyme disease. *Ann Intern Med* 1980;93:1-8.
10. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwald E, Davis JP. Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982;216:1317-9.
11. Barbour AG. Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. *Yale J Biol Med* 1984;57:521-5.
12. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 1983;308:733-40.
13. Preac-Mursci V, Wilske B, Schierz G, Pfister HW, Einhäupl K. Repeated isolation of spirochetes from the cerebrospinal fluid of patients with meningoradiculitis Bannwarth. *Eur J Clin Microbiol* 1984;3:564-5.
14. Åsbrink E, Hovmark A. Successful cultivation of spirochetes from the skin lesions of patients with erythema migrans chronicum Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. *APMIS* 1985;93:161-3.
15. Berglund J. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis [dissertation]. Lund: Lunds universitet; 1996.
16. Hillyard PD. Ticks of North-West Europe; keys and notes for identification of the species. Shrewsbury, England: Field Studies Council; 1996.
17. Jaenson TGJ, Tälleklint L, Lundqvist L, Olsén B, Chirico J, Mejlon H. Geographical distribution, host associations, and vector roles of ticks (Acari: Ixodidae, Argasidae) in Sweden. *J Med Entomol* 1994;31:240-56.
18. Berglund J, Bjöersdorff A, Haglund M. Fästingburna infektioner. Medicinskt Forum: <http://www.medicinsktforum.com/default2.asp?page=issue.asp?page=main.asp?page=category.asp&id=7>
19. Stjernberg L, Berglund J. Risk of acquiring tick bites in south-eastern Sweden. *Scand J Infect Dis* 2002;34:840-4.
20. Ornstein K. Lyme borreliosis, detection and identification of the infecting genotype [dissertation]. Lund: Lunds universitet; 2002.
21. Scoles GA, Papero M, Beati L, Fish D. A relapsing fever group spirochete transmitted by Ixodes scapularis ticks. *Vector Borne Zoonotic Diseases* 2001;1:21-34.
22. Frankel KJ, Garpmo U, Berglund J. Determination of novel Borrelia genospecies in Swedish Ixodes ricinus ticks. *J Clin Microbiol* 2002;40:3308-12.
23. Weber K, Neubert U. Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 1986;263:209-28.
24. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725-31.
25. Svenungsson B, Lindh G. Lyme borreliosis – an overdiagnosed disease? *Infection* 1997;25:140-3.
26. Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2002;34:421-5.
27. Ekerfelt C, Ernerudh J, Bunikis J, Vrethem M, Aagesen J, Roberg M, et al. Compartmentalization of antigen specific cytokine responses to the central nervous system in CNS borreliosis: secretion of IFN-gamma predominates over IL-4 secretion in response to outer surface proteins of Lyme disease Borrelia spirochetes. *J Immunol* 1997;159:155-62.
28. Franz JK, Priem S, Rittig MG, Burmester GR, Krause A. Studies on the pathogenesis and treatment of Lyme arthritis. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:981-4.
29. Strle F. Principles of the diagnosis and treatment of Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:911-5.
30. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DT, Shapiro ED, Steere AC, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 1:1-14.
31. Sälde H. Erythema chronicum migrans Afzelius with meningitis. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1946;31:227-34.
32. Lipshütz B. Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Erythema chronicum migrans. *Archiv für Dermatologie und Syphilis* 1923;143:365-74.
33. Garin C, Bujadoux R. Paralysie par les tiques. *Journal de Médecine de Lyon* 1922;71:765-7.
34. Götz H. Die Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer als Infektionskrankheit. *Hautarzt* 1954;5:491-504.