

Perifer facialis pares vid neuroborrelios – diagnostik och klinik



Foto: Richard Bartz, Eget arbete, CC BY-SA 2.5,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6617652> (åtkomst 180422),
licens: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.5/legalcode> (åtkomst 180422)

Författare: Sara Hagström
ST-läkare
Infektionskliniken, NÄL, Trollhättan

Rapport 2018: 18

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2018:18

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/247561>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Johanna Karlsson, Med Dr, Infektionskliniken, NÄL
Mogens Bove, docent, NU-sjukvården

Sammanfattning

Borreliainfektioner orsakas av spiroketer som sprids via vissa fästingar. Neuroborrelios utgör ungefär en sjättedel av borreliainfektionerna. Perifer facialis pares hos vuxna orsakas i upp till 25 % av fallen av neuroborrelios. Denna litteraturstudie syftar till att undersöka huruvida det finns evidens för att endast kontrollera serumantikroppar vid misstänkt borreliaorsakad perifer facialis pares samt att belysa kliniska parametrar som stödjer diagnosen. Bakgrunden är att det i klinisk verksamhet inte sällan endast tas serumprov vilket ej är i enlighet med nationella och europeiska riktlinjer, som rekommenderar kombinerad provtagning från likvor och serum.

Studien bygger på en metaanalys, en reviewartikel samt retrospektiva studier. I metaanalysen beräknades sensitiviteten för serologi vid neuroborrelios till 77 % och specificiteten till 78- 93 %. Resultaten begränsas av bias och stor heterogenitet vilket försvårar den kliniska tillämpbarheten. Antikroppsindex, d.v.s. kvoten mellan antikroppar i likvor och serum, bedömdes i meta-analysen, inte överträffa enbart serologi, medan man i reviewartikeln fann en nästan hundra procentig sensitivitet vid symtom > 6 veckor. Med tanke på bakgrundsprevalensen av borreliaantikroppar samt att antikroppar kan kvarstå under lång tid bedöms det viktigt att undersöka om inflammationstecken föreligger i likvor, talande för en aktiv infektion. Anamnestiska uppgifter som stödjer diagnosen borreliaorsakad perifer facialis pares är neurologiska symtom utöver facialisparesen, känt fästingbett, erytema migrans, radikuloneurit samt insjuknande under sensommar och höst.

Denna litteraturstudie ger inte evidens för användande av enbart serologisk undersökning för uteslutande av neuroborrelios vid perifer facialis pares. Fler studier behövs för bättre uppskattning av sensitivitet och specificitet av borreliaserologi, där hänsyn tas till seroprevalensen i den aktuella populationen.

Nyckelord

Neuroborrelios, perifer facialis pares, antikroppar, symtom

Innehållsförteckning

Introduktion	2
Syfte	3
Metod	3
Resultat	4
Diskussion.....	6
Konklusion/slutsats.....	7
Referenser	8

Introduktion

Borreliainfektioner orsakas av spiralformade bakterier, spiroketer, tillhörande arten *Borrelia burgdorferi sensu lato* ("Borrelia i bred bemärkelse") och sprids via olika *Ixodes*-fästingararter. Det ingår för närvarande 19 kända artvariationer i *Borrelia sensu lato*-komplexet varav fem är humanpatogener. I Europa förekommer framförallt *B. afzelii* och *B. garini*. *B. afzelii* orsakar främst hudmanifestationer som erytema migrans (EM) och acrodermatit medan *B. garini* huvudsakligen ger upphov till neurologiska symtom [1]. *B. burgdorferi sensu stricto* ("Borrelia i smal bemärkelse") är den enda humanpatogena arten i USA, men förekommer även på vissa platser i Europa och orsakar bl.a. neurologiska symtom samt artrit [2,3]. En viss överlappning mellan arterna har noterats och ovan nämnda arter har alla påvisats i likvor samt från hudbiopsier [1].

Den vanligaste vektorn i Europa är *Ixodes ricinus*. Fästingarna blir aktiva vid temperaturer över 4-5 °C och är värdsökande under mars till november. Vid varmare väder kan de söka blodmåltid även vintertid. Risken att borreliabakterien överförs ökar med tiden som fästingen sitter fast. Om fästingen avlägsnas inom 24 timmar bedöms risken betydligt mindre än om 72 timmar hunnit gå, då infektionsfrekvensen närmar sig bärarfrekvensen. I södra Sverige beräknas risken för en borreliainfektion till 1/150 observerade fästingbett [1].

Incidensen av borreliorsakade infektioner i Europa är högst i centraleuropeiska länder som Slovenien (206/100000 invånare) och lägst i Storbritannien (1,1/100000) [1]. I en studie med data från Sydsverige från 1995 var incidensen 69/100000 [3]. Den regionala variationen mellan kommunerna var 26-160 fall per 100000 invånare. Vanligen skedde insjuknandet i april-november. Neurologisk sjukdomsbild diagnostiseras oftast senare på säsongen än hudinfektioner. Seroprevalensen för *Borrelia* i Sverige bland friska blodgivare är så hög som 15-20% [1].

Ungefär en sjättedel av borreliainfektionerna utgörs av neuroborrelios [1]. Inkubationstiden är vanligtvis 2-6 veckor efter fästingbettet men tidsintervallet kan vara mellan en och 12 veckor. Ungefär 1/3 av patienterna har inte kännedom om något fästingbett. Neuroborrelios föregås i 30-50% av fallen av ett erytema migrans som kan ha klingat av vid debuten av neurologiska symtom [3]. Den klassiska symptomtriaden vid neuroborrelios utgörs av lymfocytär meningit, kranialnervsneurit, oftast facialispares, och radikuloneurit [1,3].

De två vanligaste symtomen vid neuroborrelios är radikulit smärtor (70-85 % av fallen) och perifer facialispares (40-50% %) [3]. Radikulit smärtan beskrivs som skärande i extremiteter eller torso, ofta värre på natten. Neuroborrelios beräknas orsaka 2-25% av facialisparesfallen. Andra orsaker till perifer facialispares är Ramsay Hunts syndrom (orsakas av varicella zoster-virus, kan ge blåsor på ytterörat och i hörselgången, hörselnedsättning, tinnitus och yrsel utöver facialispares[4]), sarkoidos, Sjögrens syndrom, tumörer samt idiopatisk perifer facialispares, s.k. Bells pares. Bells pares står för 60-75 % av perifer facialisparesfallen [5]. Akut neuroborrelios är oftast självbegränsande men vissa symtom, t ex facialispares, kan bestå under månader och ger restillstånd hos en liten grupp patienter trots behandling [6].

Antikroppar mot *Borrelia* förekommer av IgM- och IgG-typ. IgM-antikroppar uppkommer oftast tidigt i förloppet, IgG något senare. Isolerad IgM-stegring under flera månader talar för en ospecifik reaktion. Tidig antibiotikabehandling kan fördröja eller avbryta antikroppsutvecklingen [1]. Inflammationstecknen i likvor kan kvarstå i upp till 12 månader [6]. Det finns en liten risk för korsreaktion mellan antikroppar i serum som kan leda till falskt positiva svar t.ex. vid Epstein-Barr virusinfektion (körtelfeber), cytomegalovirus (CMV), reumatoid artrit, syfilis och anaplasma [3,7].

Antikroppar i likvor kan diffundera över från serum [3]. För att påvisa intratekalt producerade antikroppar kan antikroppar i likvor och i serum kontrolleras och därefter kan ett specifikt likvor-/serum-antikroppsindex (AI) räknas ut som även tar hänsyn till eventuell barriärskada [5,8,6]. Antikroppar i likvor kan bli positiva före serumantikroppar, och tecken till inflammation i likvor (pleocytos) kan uppträda vid tidig seronegativ neuroborrelios [6]. I en studie av Hansen et al från 1991 hade 82 % av neuroborreliospatienterna ett positivt AI inom 2 veckor efter symtomdebut [9].

Enligt svenska och europeiska riktlinjer krävs följande för att ställa en neuroborreliosdiagnos: 1) neurologiska symtom som stödjer diagnosen och uteslutande av andra orsaker till dessa, 2) cerebrospinal pleocytos, och 3) intratekal borreliaspecifik antikroppsproduktion

Vid utredning av perifer facialispares förekommer ofta andra lokala riktlinjer än ovan nämnda för uteslutande av neuroborrelios. I ett lokalt rutindokument från Sahlgrenska universitetssjukhuset anges exempelvis att man skall kontrollera serumprov samt serumkonvalescentprov för borreliaantikroppar vid neuroborreliosmisstanke medan det vid bilateral facialispares rekommenderas lumbalpunktion [10]. I en artikel i svenska Läkartidningen framgår att det vid klinisk misstanke om Bells pares endast tas serologi för att utesluta neuroborrelios av praktiska skäl på de flesta öron-, näsa- och halsklinikerna i Sverige [11].

Denna litteraturstudie syftar till att undersöka om det finns vetenskapligt stöd för provtagning avseende borreliaantikroppar endast från blod vid misstanke om borreliaorsakad perifer facialispares samt efterforska en eventuell skillnad i symtombild vid neuroborrelios kontra Bells pares.

Syfte

1. Att undersöka och avväga befintlig evidens för antikroppsdiagnostik vid neuroborrelios med fokus på perifer facialispares, detta genom jämförelse mellan provtagning av endast serumantikroppar alternativt ett parat prov med både serum- och likvorantikroppar (antikroppsindex, AI).
2. Att undersöka kliniska aspekter vid neuroborreliosorsakad perifer facialispares.

Metod

I en litteratursökning i PubMed i april 2018 med begränsningar till engelskspråkiga artiklar utgivna efter 2011 användes följande söksträng: (((((((("borrelia burgdorferi") AND lyme)) AND ((neuroborreliosis) OR

borreliosis) OR "peripheral facial palsy")) AND (("antibody testing") OR "cerebrospinal fluid")) AND diagnosis))) NOT (((((((("united states") OR "north america") OR australia) OR brazil) OR "hong kong") OR "case report") OR cases) OR animals) OR pediatric) OR stroke)) Denna sökning gav 34 träffar varav 3 artiklar bedömdes som relevanta. Övriga exkluderades då de inte var relevanta för frågeställningen och valda begränsningar. Genomgång av referenser i de inkluderade studierna gav ytterligare en artikel. Sökningen är begränsad till Europa p.g.a. skillnader i artförekomst samt kliniska manifestationer i andra delar av världen. Den är även begränsad till vuxna då symtomatologin kan skilja sig mellan barn och vuxna [1].

Resultat

Den första artikeln som inkluderats i studien är en systematisk review och meta-analys från 2016 [12]. Syftet med studien var att undersöka noggrannheten av serologiska tester för borreliadiagnostik i Europa. Sökning utfördes i EMBASE och Medline. Studiekvaliteten och bias utvärderades med ett mätinstrument, ”Quality Assessment of diagnostic Accuracy Studies-2” (QUADAS-2), med frågor rörande patienturval, testmetod, standardreferens för diagnos och tidsintervall. Det inkluderades 78 studier som utgjordes av fall-kontrollstudier och tvärsnittsstudier och som utvärderade provtagning med ELISA-metoder och/eller immunoblot. Varje inkluderad studie använde en egen standardreferens med kliniska kriterier för vad som bedömdes vara en borreliainfektion.

Antikropps nivåer av IgM och/eller IgG i serum och i likvor studerades. Ingen av studierna bedömdes ha en låg risk för bias. Sensitiviteten för serologi var mycket heterogen men beräknades för neuroborrelios till 77 % (95 % CI 67 % -85 %). Specificiteten vid fall-kontrollstudier var 93 %, 78 % vid tvärsnittsstudier. Analys av AI granskades i sju fall-kontrollstudier och fyra tvärsnittsstudier. Den sammanfattande sensitiviteten för AI var 86 % och specificiteten 94 % i fall-kontrollstudierna, 79 % respektive 96 % i tvärsnittsstudierna. AI bedömdes inte överträffa de andra testmetoderna för neuroborrelios, men specificiteten var högre. Sammanfattningsvis bedömde författarna att heterogeniteten i de ingående studierna i form av t.ex. analystyp, antikroppstyp och studiekvalitet samt risken för bias gjorde det svårt att dra slutsatser av studien för klinisk praxis. Man konkluderar att användbarheten av serologiska tester vid borreliadiagnostik beror mycket på seroprevalensen av borrelia i det området där provet tas.

I en reviewartikel från år 2017 utförd av ”The European Study Group for Lyme Borreliosis” (ESGBOR) anges rekommendationer för klinisk diagnostik och vägledning för adekvat provtagning vid misstänkt borreliainfektion utifrån olika manifestationer såsom neuroborrelios [13]. Man anger att serumantikroppar (IgG) utvecklas hos nästan alla patienter med neuroborrelios (> 99 %) inom 6-8 veckor. IgM kan ha viss relevans tidigt i förloppet men kan finnas kvar under månader till flera år trots behandling. Även IgG antikroppar kan finnas kvar livslångt. Om man använder ett sensitivt test för IgG bedöms inte IgM ha några fördelar ens tidigt i förloppet. Vid antikroppsdetektion kan man således inte skilja mellan en aktiv, latent eller tidigare infektion. Man noterar gällande friska individer att förekomsten av borreliaspecifika antikroppar är låg men ej negligierbar i den största delen av den europeiska populationen. I vissa högendemiska områden kan dock IgG-antikroppar mot *B. burgdorferi* förekomma med en seroprevalens på över 20 %. Det negativa prediktiva värdet för borreliaserologi är dock högt på

grund av den generellt låga sjukdomsincidensen i populationen, och man anger att en borreliainfektion kan uteslutas vid negativ serologi om symtomen har varat mer än 6 veckor. Serologisk provtagning av patienter med ospecifika symtom rekommenderas inte med tanke på falskt positiva svar.

Vid neuroborreliosdiagnostik rekommenderar man starkt provtagning från likvor för kontroll av intratekal antikroppsproduktion och inflammationstecken. AI bedöms mer specifikt än kontroll av antikroppar i serum eller likvor var för sig. Man anger att sensitiviteten för antikroppsindex är 80 % om patienterna har haft symtom kortare än 6-8 veckor och nära 100 % om symtomen varat längre. Då ett förhöjt AI kan finnas kvar under flera år efter en infektion även efter adekvat behandling konkluderar man att det även krävs tecken till inflammation i likvor i form av pleocytos för diagnos [13].

Den tredje artikeln i denna litteraturstudie är en svensk retrospektiv studie av Bremell et al. från 2011 som undersöker serum- och likvorfynd samt kliniska parametrar hos patienter med antingen neuroborreliosorsakad perifer facialispares eller Bells pares [5]. Studien omfattar 102 patienter med perifer facialispares varav 51 klassificerats som Bells pares, 34 som definitiv neuroborrelios och 17 som möjlig neuroborrelios. Kriterierna för Bells pares var borreliaantikroppar under referensvärdet i serum och likvor samt frånvaro av erytema-migranshistorik (EM) inom 3 månader liksom av andra påvisade orsaker till paresen. Kriterierna för definitiv neuroborrelios var påvisande av borreliaantikroppar (IgM eller IgG) i likvor och antingen ett positivt AI eller ≥ 2 oligoklonala band i elfores på likvor och serum eller EM inom 3 månader. Kriterierna för möjlig neuroborrelios var borreliaantikroppar i likvor och/eller serum men negativt AI och < 2 oligoklonala band samt ingen historik av EM inom 3 månader. Antikroppsindex räknades som positivt om $> 1,4$.

Av patienterna med definitiv neuroborrelios hade 30 av 34 positivt AI. Av de övriga fyra hade två ≥ 2 oligoklonala band i elfores och två hade ett föregående EM. Patienterna med definitiv neuroborrelios var äldre än de med Bells pares (medianålder 46 år vs 36 år, $p = 0,04$) och insjuknade samtliga under årets andra halva med flest fall i augusti. Bells pares-patienterna uppvisade inte någon signifikant årstidsvariation. Patienter med neuroborrelios hade oftare andra neurologiska symtom utöver facialisparesen. Dessa symtom innefattade radikulitvärta (50 % respektive 10 %, $p < 0,001$), känselpåverkan (24 % respektive 0 %, $p < 0,001$) och annan pares (9 % respektive 0 %, $p = 0,03$). Dock hade 16 % av neuroborreliospatienterna endast perifer facialispares utan andra neurologiska symtom. Rapporterat fästingbett inom 3 månader var ovanligt i båda grupperna. Lokala symtom på ansiktsparessidans var likartade i båda grupperna med smärta och känselpåverkan. Alla patienter med definitiv neuroborrelios hade förhöjda mononukleära celler i likvor jämfört med 20 % av Bells-parespatienterna. Albuminnivåerna i likvor var också signifikant högre hos neuroborreliospatienterna än i Bells pares gruppen (median 840 mg/L vs 196 mg/L, $p < 0,001$). Kategorin ”möjlig borreliainfektion” skiljde sig inte signifikant från Bells pares-patienterna varken avseende klinisk bild eller laboriemässiga parametrar. Här tolkades fyndet av borreliaantikroppar som en återspeglning av seroprevalensen i samhället och inte som en aktiv borreliainfektion som orsak till facialisparesen.

Den fjärde artikeln i denna litteraturstudie jämför 69 danska patienter med neuroborrelios som besökte neurologkliniken på Lillebaelt sjukhus, Vejle mellan januari 2003 och september 2012 [14]. Diagnosen neuroborrelios ansågs konfirmerad vid pleocytos i likvor och positivt IgM och/eller IgG–AI. AI bedömdes positivt om $\geq 0,3$. Man fann att neurologiska symtom som radikulit samt facialispares uppträdde i princip året runt. Majoriteten av patienterna hade dock symtomdebut under juli till september. Sex patienter (10 %) hade debut av neurologiska symtom mellan december och mars. Tre patienter (9 %) hade debut av facialispares i december-januari. De vanligaste symtomen var radikuloneurit (n=56, 81 %) och facialispares (n=36, 52 %). Radikuloneurit var associerat med olika symtom som facialispares (n=28, 50 %), smärta (n=50, 89 %) och parestesier (n=42, 75 %). Man noterade även att det dröjde längre för patienter med radikuloneurit att bli remitterade till sjukhus jämfört med patienter med facialispares som remitterades omgående.

Diskussion

Den första frågeställningen i denna litteraturstudie gäller diagnostik vid perifer facialispares vid neuroborrelios. Tre av fyra artiklar som granskats handlar generellt om neuroborrelios vilket inkluderar perifer facialispares men syftar inte uteslutande på borreliaorsakad perifer facialispares. Dessa studier inkluderades då tillvägagångssättet för diagnostik av neuroborrelios i befintliga guidelines inte skiljer sig mellan olika typer av neuroborreliosmanifestationer.

I metaanalysen av Leeflang et al. framgår att sensitiviteten för antikroppar i serum vid neuroborrelios var 77 %, specificiteten 93 % i fall-kontrollstudier och 78 % i tvärsnittsstudier [12]. AI vid neuroborrelios bedömdes inte överlägset antikroppsprovtagning i serum eller likvor, dock var specificiteten högre. Författarna belyser att det i studien fanns problem med bias och heterogenitet p.g.a. exempelvis olika referensvärden, laborietester (ELISA och/eller immunoblot), immunoglobulintyper, antigen typer, publikationsår och tidpunkt för provtagning i sjukdomsförloppet, vilket försvårar den kliniska användbarheten av studieresultaten och jämförelsen av de ingående studierna med varandra. Svårigheten att jämföra studier på detta ämne ses också vid granskning av artiklarna av Bremell et al. [5] samt Bødker Petersen et al. [14], där man använder olika brytpunkter för positivt AI. I dessa studier är det också oklart hur lång tid det gått mellan symtomdebut och lumbalpunktion.

Vid misstänkta neuroborreliossymtom såsom facialispares bedöms det utifrån resultaten av denna litteraturstudie rimligt att följa rekommendationen att utföra en lumbalpunktion för att undersöka om en aktiv infektion föreligger i form av likvorpleocytos och påvisande av intratekal antikroppsproduktion. Studien kan inte generellt anses ge stöd för användande av bara antikroppsundersökning i blod vid denna frågeställning.

Inflammationstecken i likvor tillsammans med den kliniska bilden är viktigt för diagnos eftersom både IgG- och IgM-antikroppar kan finnas kvar under en lång tid [13]. Pleocytos och likvorantikroppar mot *Borrelia* kan utvecklas före antikroppar i serum, vilket också understryker vikten av lumbalpunktion i synnerhet vid diagnostik tidigt i sjukdomsförloppet [6]. Vid långvariga symtom kan dock negativa serumantikroppar efter 6 veckor vara tillräckligt för att

uteslutas neuroborrelios [3]. Dock är det viktigt med tidig diagnos och insatt behandling då lång symtomduration före behandling är en ogynnsam prognostisk faktor [3]. Vid kontraindikation mot lumbalpunktion kan man överväga parad testning med konvalescentprov från serum [1,13].

Bakgrundsseroprevalensen i den undersökta populationen är också viktig att ha i åtanke. I Sverige är seroprevalensen generellt hög (15-20%) [1], vilket måste beaktas vid tillämpning av studieresultat från andra delar av Europa och världen.

Avseende studiens andra syfte, att undersöka kliniska parametrar talande för neuroborreliosorsakad facialis pares, framgår det av resultaten att flertalet patienter insjuknar under andra halvan av året med en topp i augusti, medan fall av Bells pares saknar årstidsvariation [5]. Dock ses fall av neuroborrelios även vid andra tidpunkter under året [14], vilket är viktigt att ha i åtanke i kliniken. Att perifer facialis pares kan vara enda symtom vid neuroborrelios är också viktig kännedom [5].

En fråga är om man utifrån den kliniska och anamnestiska bilden ändå skulle kunna utveckla en algoritm där man låter patienter med perifer facialis pares och kliniskt mycket låg sannolikhet för neuroborrelios slippa lumbalpunktion. För att ta reda på detta krävs ytterligare studier.

Ett närmare samarbete mellan olika sjukhuskliniker skulle vara av värde för att optimera och likrikta diagnostiken och omhändertagandet av patienterna med neuroborreliosorsakad perifer facialis pares. Detta gäller även informationsspridning av riktlinjerna till berörda instanser såsom t.ex. akutmottagningen dit patienterna ofta kommer i ett tidigt skede.

Konklusion

I denna litteraturstudie har inget säkert vetenskapligt stöd funnits för användning av endast borreliaserologi vid utredning av perifer facialis pares. Även om metaanalysen visade god sensitivitet och specificitet för borreliaserologi är resultaten svåra att applicera kliniskt på grund av bias och stor heterogenitet mellan studierna. Med tanke på bakgrundsseroprevalensen och att antikroppar både i likvor och i serum kan finnas kvar under lång tid krävs lumbalpunktion för att undersöka om tecken till inflammation föreligger i likvor som skulle tala för en aktiv infektion. Anamnes och klinisk bild är viktigt som stöd för diagnos med tanke på falskt positiva provsvar, i det här fallet talande för tidigare exponering men ingen aktiv sjukdom. Anamnestiska uppgifter som stödjer diagnosen borreliosorsakad perifer facialis pares är känt fästingbett, erytema migrans, neurologiska symtom utöver facialisparesen, associerad radikuloneurit samt insjuknande under sensommar och höst. Patienter med facialis pares söker ofta vård tidigt i förloppet. Utveckling av nya diagnostiska metoder för tidig diagnostik vore angeläget.

Referenser

1. Läkemedelsbehandling av borreliainfektion. Information från Läkemedelsverket 2009; 20 (4)Juli:12-36
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) information om Lyme borrelios. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/healthtopics/emerging_and_vector-borne_diseases/tick_borne_diseases/public_health_measures/Documents/HCP_factsheet_LB_highres.pdf [åtkomst 2018-03-30]
3. Bremell D. Lyme Neuroborreliosis Diagnosis and Treatment. Department of infectious diseases, institute of biomedicine, Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg. Gothenburg, Sweden: Ineko; 2014. ISBN 978-91-628-8950-0
4. Odeberg H, Anden A, Gothefors L et al, Läkemedelsboken 2014, Läkemedelsverket, Upplaga 19, Uppsala: Elanders Sverige AB; 2013. P 765-766 samt 933, ISBN: 978-91-6374150-0
5. Bremell D, Hagberg L. Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial palsy of unknown origin (Bell's palsy). *BMC Infect Dis.* 2011 Aug 10;11:215. (doi: 10.1186/1471-2334-11-215)
6. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:69e79.
7. SMI. Laboratoriediagnostik av borreliainfektion. En översyn av europeiska rekommendationer och aktuell metodik. Solna: Smittskyddsinstitutet, September, 2013. Artikelnummer 2013-101-28 ISBN 978-91-86723-27-9
8. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* 2010 Jan; 17(1):8-16, e1-4. (doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x. Epub 2009 Nov 23.)
9. Hansen K, Lebech AM. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific immunoglobulin G, A, and M. *Ann Neurol* 1991;30:197-205
10. Florentzson R, Jönsson R. RUTIN Perifer facialis pares, behandling. Västragötalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Doknr. i Barium 17711, Dokumentserie su/med, Version 4, Giltigt fr.o.m. 2017-05-11. URL: <https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/17711/Perifer%20facialis%20pares%2c%20behandling.pdf?a=false&guest=true> [åtkomst 2018-04-12]
11. Berg T, Stjernquist-Desatnik A, Kanerva M, et al. Bells pares ger resttillstånd hos 30 procent av vuxna patienter. Tidig behandling med kortison ökar utläkningen. *Läkartidningen.* 2015;112:C6RD
12. Leeflang M M G, Ang C W, Berkhout et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis, *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:140 (doi:10.1186/s12879-016-1468-4)

13. Dessau RB, et al. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis, *Clinical Microbiology and Infection* (2017). (doi :<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.025>)
14. Bødker Petersen B, Kjølsest Møller J, Vilholm O J, Season is an unreliable predictor of Lyme neuroborreliosis. *Dan Med J* 2015;62(6):A5084

Närhälsan



FoUU-centrum Fyrbodal, Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal