

BORRELIA BURGDORFERI-INFECTIES BIJ HET PAARD

H. Moyaert, H. De Wilde, A. Decostere, F. Haesebrouck

Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten, Faculteit Diergeneeskunde,
Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

Hilde.Moyaert@UGent.be

SAMENVATTING

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige literatuurgegevens betreffende de ziekte van Lyme, of lymeborreliose, bij het paard. Deze aandoening wordt veroorzaakt door *Borrelia burgdorferi* sensu lato, een spirocheet die voornamelijk wordt overgedragen via teken. De symptomen van lymeborreliose bij het paard zijn zeer uiteenlopend. In tegenstelling tot bij de mens komen er bij het paard geen pathognomonische klinische tekenen voor, wat het stellen van de diagnose bemoeilijkt. De diagnose kan gesteld worden op basis van een verblijf van het dier in een endemisch gebied, samen met klinische symptomen, een respons na antibioticabehandeling, het uitsluiten van andere mogelijkheden en de detectie van antistoffen in het serum of cerebrospinaal vocht van verdachte dieren. Voor de behandeling van deze aandoening komt voornamelijk tetracycline in aanmerking. Preventief is vooral het controleren van de dieren op de aanwezigheid van teken van belang.

INLEIDING

De ziekte van Lyme, of lymeborreliose, is de meest voorkomende door teken overdraagbare aandoening in de Verenigde Staten (VS) en Europa en komt ook voor in Azië. Ongeveer 30 jaar geleden werd de ziekte voor het eerst herkend als een afzonderlijke entiteit nadat een groep patiënten, voornamelijk kinderen, uit Lyme, Connecticut, VS, symptomen vertoonden van juveniele reumatoïde artritis (Steere *et al.*, 1977). Even later werd duidelijk dat lymeartritis een laattijdige manifestatie was van een teekoverdraagbare multisystemische aandoening. In 1982 werd het syndroom door Burgdorfer en zijn collega's geassocieerd met de ontdekking van een nieuwe spirocheet die de naam *Borrelia burgdorferi* kreeg en waarvan bewezen werd dat ze het oorzaaklijk agens was van de ziekte van Lyme (Burgdorfer *et al.*, 1982; Steere *et al.*, 1983; Johnson *et al.*, 1984).

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige literatuurgegevens betreffende deze aandoening bij het paard. De aanleiding hiertoe is de signalen vanuit de praktijk die wijzen op het toegenomen belang van tekeninfestaties bij het paard in Vlaanderen en een toenemend aantal paarden dat verdacht wordt van een *B. burgdorferi* sl-infectie. Er wordt eerst ingegaan op de etiologie, de epidemiologie en de pathogenese. Verschillende gegevens die daarbij vermeld worden, hebben niet enkel betrekking op het paard, maar gelden ook voor andere diersoorten en de mens. Daarna wordt dieper ingegaan op de

symptomen, de diagnose, de behandeling en de preventie van deze aandoening bij het paard.

ETIOLOGIE

Het genus *Borrelia* behoort tot de familie van de *Spirochaetaceae*. Dit zijn gramnegatieve, spiraalvormige, microaërofile bacteriën die zich kunnen voortbewegen door middel van flagellen. De lengte varieert van 8 µm tot meer dan 30 µm en de breedte kan schommelen tussen 0,2-0,3 µm en 0,45-0,5 µm. De structuur van *Borrelia*-species is gelijkaardig aan deze van andere spirocheten: de protoplasmacilinder is omgeven door een plasmamembraan waarin de flagellen zich vasthechten, en daarrond bevindt zich de celwand bestaande uit peptidoglycaan en een buitenste celmembraan (Barbour en Hayes, 1986; Steere, 2001).

B. burgdorferi sensu lato (sl) omvat minstens 12 genospecies waarvan tot op heden enkel *B. burgdorferi* sensu stricto (ss), *B. garinii* en *B. afzelii* geassocieerd worden met lymeborreliose. De overige species zijn weinig of niet pathogeen. In Europa komen volgende species voor: *B. burgdorferi* sensu stricto (ss), *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae* en *B. spielmanii*. In de VS komen *B. burgdorferi* ss, *B. bissettii* en *B. andersonii* voor en in Azië *B. burgdorferi* ss, *B. afzelli*, *B. garinii*, *B. japonica*, *B. tanukii*, *B. turdae* en *B. sinica* (Saint Girons *et al.*, 1998; Piesman en Gern, 2004; Steere *et al.*, 2004; Richter *et al.*, 2006).

EPIDEMIOLOGIE

Overdracht via teken

B. burgdorferi sl leeft in de natuur in enzoötische cycli waarbij teken van het *Ixodes ricinus* complex (ook wel *I. persulcatus*-complex genoemd) en een brede waaier van gastheerdieren betrokken zijn. De belangrijkste vectoren voor de drie species die betrokken zijn bij de ziekte van Lyme zijn: *I. scapularis* ('deer tick', vroeger ook *I. dammini* genoemd) die vooral voorkomt in het noorden van de VS, *I. pacificus* in het westen van de VS, *I. persulcatus* ('taiga tick') in Azië en *I. ricinus* ('sheep tick') in Europa (Steere *et al.*, 2004). Een tweede vector in Europa is *I. hexagonus* die primair *Mustelidae* (onder andere fretten) en egels parasiteert en slechts occasioneel in contact komt met andere diersoorten of de mens. Als derde Europese vector staat *I. uriae* bekend, een teek die zeevogels parasiteert (Piesman en Gern, 2004).

Ixodes-teken zijn driegastherenteken: beide vervellingen (larve-nimf en nimf-adult) vinden plaats op de grond en ieder stadium moet een nieuwe gastheer zoeken om zich te voeden. Zowel de larve, de nimf als de adulte teek kan zich infecteren met de spirocheet tijdens het bloedzuigen op een besmette gastheer. De cyclus van de teek duurt twee jaar. De tekenlarven komen uit het ei in de lente en gaan zich vasthechten op kleine knaagdieren. In Europa wordt de bosmuis (*Apodemus sylvaticus*) als primaire gastheer voor de larven en nimfen beschouwd, in de VS zijn dit eekhoorns en de witvoetmuis (*Peromyscus leucopus*). Ook lagomorfen en vogels dragen bij tot het onderhoud van de cyclus. De geïnfecteerde larven gaan in een rustfase tot de volgende lente en verpoppen zich tot nimf. Tijdens de lente en de vroege zomer hechten deze nimfen zich vast op een nieuwe gastheer, voornamelijk kleine knaagdieren, maar ook de mens, grotere wilde zoogdieren en huisdieren waaronder het paard. Tijdens het voeden besmetten ze de gastheer met de spirocheet. In de late zomer verlaat de nimf de gastheer en vormt zich in de omgeving om tot het adulte stadium. Gedurende de herfst en de vroege winter zoekt de volwassen teek een nieuwe gastheer op, ditmaal zijn het grotere diersoorten (herten, schapen, reeën, paarden en koeien) en de mens, en er vindt opnieuw een transmissie van de spirocheet plaats. Transstadiële overdracht gebeurt routinematig, transvariële overdracht is uitzonderlijk (Gern *et al.*, 1998; Vanrobaeys en Haesebrouck, 1998; Shapiro en Gerber, 2000; Piesman en Gern, 2004).

Bossen met een dikke strooisellaag, struikgewas en verwaarloosde weiden vormen geschikte biotopen voor *I. ricinus*. Zelden vindt men teken terug op begraasd weiland of goed onderhouden gazon. Een voldoende vochtig

microklimaat aan de basis van de vegetatie is belangrijk voor het onderhouden van de vochtbalans van de teek (Jongejan, 1992).

Bij het bloedzuigen op een geïnfecteerde gastheer besmetten de tekenlarven zich met de spirocheet en worden ze drager van *B. burgdorferi* sl. Hoewel teken zich meestal gedurende 96 uur voeden, nemen ze de spirocheten voornamelijk op gedurende de eerste 24 uur na vasthechting op een gastheer. De spirocheten verblijven in het darmlumen van de teek. Tijdens de kolonisatie van de darm is de expressie van 'Outer Surface Protein A' (OspA) op de buitenste celmembraan van de spirocheet maximaal. Dit OspA fungeert als ligand waardoor de spirocheten in staat zijn om zich vast te hechten aan de darmwand van de teek. Dit verhindert dat de borrelia's samen met het bloed intracellulair worden opgenomen. In tegenstelling tot bij andere hematofage insecten, wordt bij *Ixodes* spp. het opgenomen bloed namelijk intracellulair in de cellen van de darmwand verteerd en niet intraluminaal. Voedt de teek zich opnieuw, dan migreert de spirocheet door de darmwand naar de hemocoele. Na enkele uren dringen de spirocheten binnen in de speekselklieren van de teek en worden tijdens het voeden via het speeksel binnengebracht in de gastheer. Om migratie van de spirocheet vanuit het darmlumen naar de speekselklier mogelijk te maken, neemt de expressie van OspA af en neemt de expressie van OspC toe (Pal en Fikrig, 2003; Cullen *et al.*, 2004). Om een efficiënte transmissie van *Borrelia* spp. naar de gastheer te bekomen, is het belangrijk dat de teek lang genoeg vastgehecht blijft op de gastheer. Volgens Kahl *et al.* (1998) is het risico op infectie bijna 100% als een geïnfecteerde teek meer dan 47 uur aanwezig blijft op de gastheer. Indien de teek binnen de 24 uur verwijderd wordt, is er slechts een minimale kans op infectie.

Andere manieren van overdracht

B. burgdorferi sl wordt ook teruggevonden in andere bloedzuigende artropoden, zoals teken van het geslacht *Dermacentor*, paardenvliegen en muggen. Het is niet duidelijk of de spirocheten ook via deze vectoren overgedragen kunnen worden (Magnarelli en Anderson, 1988).

Manion *et al.* (1998) konden levende borrelia's aantonen in de urine van klinisch gezonde paarden. Dit kan van belang zijn voor de overdracht van de infectie tussen paarden onderling, maar ook met het oog op een eventuele spreiding naar de mens. Infectie via urine-orale en urine-conjunctivale weg werd reeds gesuggereerd bij infectieproeven met muizen, maar het is niet bekend of non-vectortransmissie zich ook onder natuurlijke omstandigheden voordoet.

Ook in het bloed, het colostrum en de melk van geïnfecteerde dieren kan *B. burgdorferi* sl aangetoond worden (Parker en White, 1992; Bushmich, 1994). Een transplacentaire overdracht is bekend bij mens, rund, paard en hond (Bushmich, 1994).

Voorkomen van *B. burgdorferi* sl infecties bij het paard

Prevalentiestudies in de VS en Europa toonden aan dat zeven tot meer dan 45 % van de paarden in endemische gebieden antistoffen hebben tegenover *B. burgdorferi* (Marcus *et al.*, 1985; Magnarelli en Anderson, 1989; Bernard *et al.*, 1990; Kasbohrer en Schonberg, 1990; Trap, 1990; Carter *et al.*, 1994; Gerhards en Wollanke, 1996; Liebisch *et al.*, 1999; Magnarelli *et al.*, 2000; Egenvall *et al.*, 2001). Uit onderzoek aan het Laboratorium voor Bacteriologie en Mycologie van de Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Gent, is gebleken dat ook paarden in Vlaanderen blootgesteld worden aan infectie met *B. burgdorferi* sl. In dit onderzoek werd bij 36 % van de geteste paarden antistoffen tegenover *B. burgdorferi* sl gedetecteerd (Moyaert *et al.*, 2006). De aanwezigheid van antistoffen hoeft echter niet noodzakelijk samen te gaan met klinische symptomen (Chang *et al.*, 2000a).

PATHOGENESE

Wanneer een besmette teek zich voedt, worden de spirochetes samen met het speeksel van de teek binnengebracht in het lichaam van het paard of andere gastheren. Dit biedt een aantal voordelen voor de spirocheet. Het speeksel van de teek bevat namelijk stoffen die het complementsysteem van de gastheer inactiveren en die de functie van de fagocyten inhiberen. Op die manier kan de spirocheet gemakkelijker overleven in zijn nieuwe omgeving. Daarenboven beschikken de kiemen ook over hun eigen mechanismen om te ontsnappen aan het afweersysteem van de gastheer. Verschillende moleculen spelen hierbij een rol. Zo kan de kiem 'OspEF-related protein' (Erp) tot expressie brengen op haar celoppervlak die haar beschermt tegen complementgedieerde afdoening. De spirocheet brengt ook adhesinen tot expressie die binden aan extracellulaire matrixproteïnen in de huid, zoals decorine en fibronectine. Deze adhesinen spelen een belangrijke rol in het eerste stadium van de ziekte waarbij de kiem moet overleven en zich moet vermenigvuldigen in de huid alvorens zij zich via de bloed- of lymfebaan spreidt naar de verschillende organen. Ook in die organen kan de kiem binden aan decorine, fibronectine, integrinen en glycosaminoglycanen van de extracellulaire matrix. Dit zou de herkenning van de kiem door het

afweersysteem van de gastheer maskeren. Op die manier kan de spirocheet vele maanden persisteren in het lichaam van de gastheer. *B. burgdorferi* sl kan zich bovendien ook vermenigvuldigen en overleven in afwezigheid van ijzermoleculen. Dit is een groot voordeel vermits ijzerhoudende enzymen vaak het doelwit zijn van oxidatieve afweermechanismen van de gastheer. *B. burgdorferi* sl kan ook selectief die proteïnen die het doelwit vormen van de antistoffen van de gastheer 'downreguleren'. Op die manier kan de kiem telkens opnieuw ontsnappen aan het afweersysteem van de gastheer en overleven in verschillende organen, zoals de milt, de urineblaas, de gewrichten en het hart. *B. burgdorferi* sl produceert geen toxinen maar is een zeer potente immunomodulator. De kiem onderdrukt de lokale immuunrespons.

Hoe de letsels juist ontstaan, blijft tot op heden een punt van discussie, al zijn er wel sterke aanwijzingen dat T-lymfocyten een belangrijke rol zouden spelen bij de ontwikkeling van lymeartritis (Coburn, 2001; Miller *et al.*, 2003; Pal en Fikrig, 2003; Singh en Girschick, 2004).

SYMPTOMEN BIJ HET PAARD

Net zoals bij de mens kan de ziekte van Lyme zich bij het paard zowel symptomatisch als asymptomatisch voordoen. De symptomen die zich voordoen bij het paard zijn zeer variabel en aspecifiek waardoor de diagnose van Lymeborreliose vaak niet gesteld wordt (Parker en White, 1992). *B. burgdorferi* sl veroorzaakt bij het paard frequent artritis en synovitis waardoor de gewrichten opzetten en het dier begint te manken (Burgess *et al.*, 1986; Trap, 1990; Browning *et al.*, 1993). Andere symptomen ter hoogte van het bewegingsapparaat zijn spierzwakte, stijfheid, oedeem van de ledematen en laminitis (Parker en White, 1992; Schönert *et al.*, 2002).

Naast manken worden regelmatig neurologische symptomen gemeld. Burgess en Mattison (1987) beschreven een geval van encefalitis. Het paard vertoonde profuus zweten, staartparalyse, kopschudden en dysfagie. Ook ataxie, gedragsveranderingen en somnolentia behoren tot de neurologische symptomen.

Erythema chronicum migrans (ECM), pathognomonisch bij humane borreliose, komt bij het paard niet voor. Wel beschreven Magnarelli *et al.* (1988) haarverlies en hypersensitiviteit van de huid en de onderliggende musculatuur op de plaats van de tekenbeet. Ook hyperkeratose en acrodermatitis atrophicans worden soms waargenomen (Schönert *et al.*, 2002).

B. burgdorferi kan ook beschouwd worden als een mogelijke oorzaak van reproductiestoornissen en abortus bij de merrie (Sorensen *et al.*, 1990).

De aantasting van het oog kan panuveïtis, keratitis, conjunctivitis, choroïditis en corneatroebeling veroorzaken (Burgess *et al.*, 1986; Schönert *et al.*, 2002).

Tenslotte zou de kiem, net zoals bij de mens, verantwoordelijk zijn voor bepaalde cardiovasculaire complicaties, zoals endocarditis (Trap, 1990; Liebisch *et al.*, 1999).

Bovengenoemde symptomen kunnen gepaard gaan met algemene symptomen, zoals lethargie, anorexie, chronisch vermageren of persisterende lage koorts. Het is ook mogelijk dat enkel deze weinig specifieke symptomen zich voordoen (Parker en White, 1992; Madigan, 1993; Schönert *et al.*, 2002).

DIAGNOSE

Het stellen van de diagnose van lymeborreliose bij paarden is zeker niet eenvoudig en kan ondermeer gebaseerd zijn op de klinische symptomen in combinatie met de voorgeschiedenis van een tekenbeet en het verblijf in een endemisch gebied. Een positieve reactie op een tetracyclinebehandeling kan ook een indicatie zijn voor de diagnose (Parker en White, 1992).

Daarnaast kan men bij levende dieren het pathogeen agens proberen aan te tonen in het bloed, het gewrichtsvocht, het cerebrospinaal vocht (CSV), de urine of de huid. Bij gestorven paarden kunnen ook de nieren, lever, longen, milt, hersenen en het oog onderzocht worden op de aanwezigheid van spirochetes (Trap, 1990; Parker en White, 1992). De kiem kan zichtbaar gemaakt worden met donkerveldmicroscopie en specifieke kleuringen, zoals immunohistochemie en zilverimpregnatie (Vanrobaeys en Haesebrouck, 1998; Shapiro en Gerber, 2000). Voor isolatie maakt men gebruik van een speciaal aangerijkt vloeibaar medium: Barbour Stoenner Kelly (BSK) II, dat gedurende drie tot vier weken geïncubeerd wordt bij 30-33°C (Barbour, 1984). Het nadeel van deze techniek is dat ze zeer tijdrovend is (Franz en Krause, 2003).

Met behulp van PCR kan men rechtstreeks het DNA van de spirocheet detecteren. De voordelen van deze techniek zijn dat het veel sneller gaat dan het aanleggen van een cultuur, dat de techniek vroeg in het ziekteproces toegepast kan worden en dat ze kleine hoeveelheden kiemen kan detecteren. Het nadeel is dat de test geen onderscheid maakt tussen levende of reeds afgestorven kiemen (Sigal, 1994). PCR kan toegepast worden op het serum, het gewrichtsvocht, CSV, de urine en weefselstalen zoals de huid (Rosa en Schwan, 1989; Franz en Krause, 2003).

Een laboratoriumdiagnose van een *B. burgdorferi* sl-infectie is meestal gebaseerd op de detectie van specifieke antistoffen in serum of CSV. Hiervoor maakt men

gebruik van Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), indirecte immunofluorescentie (IF) en western blotting. *B. burgdorferi* sl-seroreactiviteit is echter niet noodzakelijk gelijk aan de diagnose van de ziekte van Lyme in een actief stadium. In de eerste fase van de infectie verschijnen IgM-antistoffen die slechts uitzonderlijk gedetecteerd worden, namelijk wanneer een paard in een zeer vroeg stadium van de ziekte aangeboden wordt met acute artritis. Vanaf drie weken na de infectie verschijnen specifieke IgG-antistoffen bij het paard. Deze kunnen jarenlang detecteerbaar blijven, ook al is de patiënt reeds behandeld en genezen (Liebisch *et al.*, 1999). In een studie van Chang *et al.* (2000a) waarbij pony's blootgesteld werden aan geïnfecteerde teken, werden de antistoffen pas detecteerbaar na vijf à zes weken met een piek op drie maanden. Een belangrijk nadeel van de serologische testen zijn de mogelijke valspositieve of valsnegatieve reacties. Een valspositieve reactie kan te wijten zijn aan een kruisreactie met antistoffen tegenover andere kiemen. Bij de mens kunnen er bijvoorbeeld kruisreacties optreden met *Treponema pallidum* (syfilis). Bij het paard kunnen er valspositieve reacties optreden na een infectie met *Leptospira* spp. of andere, minder pathogene *Borrelia* spp., zoals *B. theileri* of *B. hermsii*, die voorkomen in de VS (Marcus *et al.*, 1985; Parker en White, 1992). Een kruisreactie is ook mogelijk met andere, minder verwante kiemen, zoals *Escherichia coli* (Hansen *et al.*, 1988; Magnarelli *et al.*, 2000). Daarom is een ELISA op basis van de volledige kiem minder geschikt en is het aan te raden om antistoffen op te sporen tegenover specifieke antigenen van *B. burgdorferi* sl, zoals p100, OspC, VlsE en p18 (Hunfeld *et al.*, 2002; Wilske, 2005). Valsnegatieve resultaten kunnen zich voordoen wanneer de serumstalen zeer vroeg in het ziekteproces genomen worden omdat de IgM-respons dan nog geen detecteerbaar niveau heeft bereikt. Dit is een probleem dat zich vooral bij de mens voordoet, omdat de IgM-antistoffen pas drie tot vier weken na de infectie verschijnen. Bij onze huisdieren komt de IgM-respons echter sneller op gang (Parker en White, 1992; Depietropalo *et al.*, 2005).

In de VS gebruikt men routinematig ELISA voor de diagnose van borreliose bij de mens. Indien de ELISA-test positief is, wordt deze systematisch gevolgd door een western blot om het resultaat te bevestigen (Depietropalo *et al.*, 2005). Hetzelfde wordt aangeraden bij paarden (Dzierzecka en Kita, 2002). Ook in België stelt men de diagnose van lymeborreliose bij de mens op basis van serologie. Het Instituut voor Tropische Geneeskunde te Antwerpen gebruikt routinematig een ELISA-test. Alle positieve gevallen worden bevestigd door middel van western blot. In België zijn er momenteel geen laboratoria

die de diagnose van lymeborreliose bij het paard stellen. In de praktijk kan beroep gedaan worden op buitenlandse laboratoria, zoals ZeckLab in Duitsland of Laboratoire Départemental Frank Ducombe in Frankrijk.

BEHANDELING

De meest gebruikte antibiotica voor de behandeling van de ziekte van Lyme bij het paard zijn tetracycline (5 mg/kg IV, SID) en breed spectrumcefalosporinen, zoals ceftiofur (2,2 mg/kg IM, SID). Daarbij zou tetracycline superieur zijn aan ceftiofur (Chang *et al.*, 2005). Een langdurige tetracyclinebehandeling kan wel aanleiding geven tot colitis (Parker en White, 1992). Bij het paard wordt ook soms met succes procaine penicilline (30.000-45.000 IU/kg IM, SID) of benzathine penicilline (30.000-45.000 IU/kg IM, om de andere dag) toegediend.

Het is aan te bevelen om samen met de antibiotica een algemene ontstekingsremmer, zoals fenybutazone, toe te dienen (Parker en White, 1992).

Recente infecties worden meestal behandeld gedurende twee tot drie weken. In een later stadium van de ziekte worden gedurende één maand tot zes maanden antibiotica toegediend (Parker en White, 1992; Madigan, 1993).

PREVENTIE

In endemische gebieden is een dagelijkse controle op de aanwezigheid van teken van essentieel belang bij de preventie van de ziekte van Lyme, zowel bij mens als bij dier. Als de teek binnen de 24 uur verwijderd wordt, is de kans op transmissie van de spirocheet immers minimaal (Trap, 1990; Kahl *et al.*, 1998).

Het preventief gebruik van repellents (permethrine, fipronil) wordt beschreven bij het paard, maar het wordt in de praktijk weinig toegepast aangezien er niets bekend is over de effectiviteit, de werkingsduur en de eventuele toxiciteit van deze producten bij het paard. Deze repellents zijn immers niet geregistreerd voor gebruik bij deze diersoort (Butler *et al.*, 2005).

Een vaccin voor paarden is nog niet commercieel beschikbaar. Chang *et al.* (2000b) toonden aan dat pony's die gevaccineerd werden met een subunit vaccin op basis van OspA beschermd waren tegen een experimentele blootstelling aan *B. burgdorferi*-geïnfecteerde teken. Het werkingsmechanisme van dit vaccin is gebaseerd op het feit dat de OspA-expressie op het oppervlak van de spirocheet maximaal is wanneer de kiem zich in het darmlumen van de teek bevindt. Wanneer een recent besmette teek bloed zuigt bij een geïmmuniseerde gastheer worden de OspA-antistoffen mee opgenomen met het bloed

en treedt er een destructie van de spirocheet op in de darm van de teek. Hierdoor wordt transmissie van de kiem verhinderd (Pal *et al.*, 2001). Het vaccin kan paarden beschermen tegen infectie, maar het kan de kiem niet meer elimineren indien de gastheer reeds geïnfecteerd was vóór de vaccinatie (Chang *et al.*, 2000b).

REFERENTIES

- Barbour A. G. (1984). Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. *Yale Journal of Biology and Medicine* 57, 521-525.
- Barbour A. G., Hayes S. F. (1986). Biology of *Borrelia* species. *Microbiological Reviews* 50, 381-400.
- Bernard W. V., Cohen D., Bosler E., Zamos D. (1990). Serologic survey for *Borrelia burgdorferi* antibody in horses referred to a mid-Atlantic veterinary teaching hospital. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 196, 1255-1258.
- Browning A., Carter S. D., Barnes A., May C., Bennett D. (1993). Lameness associated with *Borrelia burgdorferi* infection in the horse. *The Veterinary Record* 132, 610-611.
- Burgdorfer W., Barbour A. G., Hayes S. F., Benach J. L., Grunwaldt E., Davis J. P. (1982). Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? *Science* 216, 1317-1319.
- Burgess E. C., Gillette D., Pickett J. P. (1986). Arthritis and pannuvelitis as manifestations of *Borrelia burgdorferi* infection a Wisconsin pony. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 189, 1340-1342.
- Burgess E. C., Mattison M. (1987). Encephalitis associated with *Borrelia burgdorferi* infection in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191, 1457-1458.
- Bushmich S. L. (1994). Lyme borreliosis in domestic animals. *Journal of Spirochetal and Tick-Borne diseases* 1, 24-28.
- Butler C. M., Houwers, D. J., Jongejan F., van der Kolk J. H. (2005). *Borrelia burgdorferi* infections with special reference to horses. A review. *Veterinary Quarterly* 27, 147-156.
- Carter S. D., May C., Barnes A., Bennett D. (1994). *Borrelia burgdorferi* infection in UK horses. *Equine Veterinary Journal* 26, 187-190.
- Chang Y.-F., Novosol V., McDonough S. P., Chang C.-F., Jacobson R. H., Divers T., Quimby F. W., Shin S., Lein D. H. (2000a). Experimental infection of ponies with *Borrelia burgdorferi* by exposure to Ixodid ticks. *Veterinary Pathology* 37, 68-76.
- Chang Y.-F., Novosol V., McDonough S. P., Chang C.-F., Jacobson R. H., Divers T., Quimby F. W., Shin S., Lein D. H. (2000b). Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A (rOspA) in horses. *Vaccine* 18, 540-548.
- Chang Y.-F., Ku Y.-W., Chang C.-F., Chang C.-D., McDonough S. P., Divers T., Pough M., Torres A. (2005). Antibiotic treatment of experimentally *Borrelia burgdorferi*-infected ponies. *Veterinary Microbiology* 107, 285-294.
- Coburn J. (2001). Adhesion mechanisms of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Current Drug Targets – Infectious Disorders* 1, 171-179.
- Cullen P. A., Haake D. A., Adler B. (2004). Outer membrane proteins of pathogenic spirochetes. *FEMS Microbiology: Reviews* 28, 291-318.

- Depietropaolo D. L., Powers J. H., Gill J. M., Foy A. J. (2005). Diagnosis of Lyme disease. *American Family Physician* 72, 297-304.
- Dzierzecka M., Kita J. (2002). The use of chosen serological diagnostic methods in Lyme disease in horses. Part II. Western blot. *Polish Journal of Veterinary Sciences* 5, 79-84.
- Egenvall A., Franzén P., Gunnarsson A., Engvall E. O., Vågsholm I., Wikström U.-B., Artursson K. (2001). Cross-sectional study of the seroprevalence to *Borrelia burgdorferi* sensu lato and granulocytic *Ehrlichia* spp. and demographic, clinical and tick-exposure factors in Swedish horses. *Preventive Veterinary Medicine* 49, 191-208.
- Franz J. K., Krause A. (2003). Lyme disease (Lyme borreliosis). *Best practice & Research Clinical Rheumatology* 17, 241-264.
- Gerhards H., Wollanke B. (1996). Antibody titers against *Borrelia* in horses in serum and in eyes and occurrence of equine recurrent uveitis. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 109, 273-278.
- Gern L., Estrada-Pena A., Frandsen F., Gray J. S., Jaenson T. G., Jongejan F., Kahl O., Korenberg E., Mehl R., Nuttall P. A. (1998). European reservoir hosts of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Zentralblatt für Bakteriologie* 287, 196-204.
- Hansen K., Hinderesson P., Pedersen N.S. (1988). Measurement of antibodies to the *Borrelia burgdorferi* flagellum improves serodiagnosis in Lyme disease. *Journal of Clinical Microbiology* 26, 338-346.
- Hunfeld K.P., Ernst M., Zachary P., Jaulhac B., Sonneborn H.H., Brade V. (2002). Development and laboratory evaluation of a new recombinant ELISA for the serodiagnosis of Lyme disease. *Wiener Klinische Wochenschrift* 114, 580-585.
- Jongejan F. (1992). Teken en door teken overgebrachte ziekten. *Diergeneeskundig Memorandum* 2, 27-32.
- Johnson R. C., Schmid G. P., Hyde F. W., Stiegerwalt A. G., Brenner D. J. (1984). *Borrelia burgdorferi* sp. nov.: etiologic agent of Lyme disease. *International Journal of Systematic Bacteriology* 34, 496-497.
- Kahl O., Janetzki-Mittmann C., Gray J. S., Jonas R., Stein J., de Boer R. (1998). Risk of infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal *Ixodes ricinus* feeding and the method of tick removal. *Zentralblatt für Bakteriologie* 287, 41-52.
- Kasbohrer A., Schonberg A. (1990). Serologic studies of the occurrence of *Borrelia burgdorferi* in domestic animals in Berlin (West). *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 103, 374-378.
- Liebisch G., Assmann G., Liebisch A. 1999. Infektion mit *Borrelia burgdorferi* s.l. als Krankheitsursache der Lyme-Borreliose bei Pferden in Deutschland. *Der Praktische Tierarzt* 80, 498-516.
- Madigan J. E. (1993). Lyme disease (Lyme borreliosis) in horses. *The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 9, 429-434.
- Magnarelli L. A., Anderson J. F. (1988). Ticks and biting insects infected with the etiologic agent of Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Clinical Microbiology* 26, 1482-1486.
- Magnarelli L. A., Anderson J. F. (1989). Class-specific and polyvalent enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in equids. *Jour-*

- nal of the American Veterinary Medical Association* 195, 1365-1368.
- Magnarelli L. A., Ijdo J. W., Van Andel A. E., Wu C., Padula S. J., Fikrig E. (2000). Serologic confirmation of *Ehrlichia equi* and *Borrelia burgdorferi* infections in horses from the northeastern United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214, 1045-1050.
- Marcus L. C., Patterson M. M., Gilfillan R. E., Urband P. H. (1985). Antibodies to *Borrelia burgdorferi* in New England horses. *American Journal of Veterinary Research* 46, 2570-2571.
- Manion T. B., Khan M. I., Dinger J., Bushmich S. L. (1998). Viable *Borrelia burgdorferi* in the urine of two clinically normal horses. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 10, 196-199.
- Miller J. C., von Lackum K., Babb K., McAlister J. D., Stevenson B. (2003). Temporal analysis of *Borrelia burgdorferi* Erp protein expression throughout the mammal-tick infectious cycle. *Infection and Immunity* 71, 6943-6952.
- Moyaert H., Decostere A., De Wilde H., Liebisch G., Deprez P., Maes D., Haesebrouck F. (2006). Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in horses in Flanders. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 75, 436-438.
- Pal U., Montgomery R. R., Lusitani D., Voet P., Weynants V., Malawista S. E., Lobet Y., Fikrig E. (2001). Inhibition of *Borrelia burgdorferi*-tick interactions in vivo by Outer Surface Protein A antibody. *The Journal of Immunology* 166, 7398-7403.
- Pal U., Fikrig E. (2003). Adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the vector and vertebrate host. *Microbes and Infection* 5, 659-666.
- Parker J. L., White K. K. (1992). Lyme borreliosis in cattle and horses: a review of the literature. *The Cornell Veterinarian* 82, 253-274.
- Piesman J., Gern L. (2004). Lyme borreliosis in Europe and North America. *Parasitology* 129, S191-S220.
- Richter D., Postic D., Sertour N., Livey I., Matuschka F.-R., Baranton G. (2006). Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species by multilocus sequence analysis and confirmation of the delineation of *Borrelia spielmanii* sp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 56, 873-881.
- Rosa P. A., Schwan T. G. (1989). A specific and sensitive assay for the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* using the polymerase chain reaction. *The Journal of Infectious Diseases* 160, 1018-1028.
- Saint Girons I., Gern L., Gray J. S., Guy E. C., Korenberg E., Nuttall P. A., Rijpkema S. G., Schonberg A., Stanek G., Postic D. (1998). Identification of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species in Europe. *Zentralblatt für Bakteriologie* 287, 190-195.
- Schönert S., Grabner A., Heidrich J., Schönberg A., Nöckler K., Bahn P., Luge E., Brem S., Müller W. (2002). Lyme-Borreliose beim Pferd? – Vergleichende Betrachtungen zum direkten und indirekten Erregernachweis. *Der Praktische Tierarzt* 83, 1064-1068.
- Sigal L. H. (1994). The polymerase chain reaction assay for *Borrelia burgdorferi* in the diagnosis of Lyme disease. *Annals of Internal Medicine* 120, 520-521.
- Singh S. K., Girschick H. J. (2004). Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. *Clinical Microbiology and Infection* 10, 598-614.
- Shapiro E. D., Gerber M. A. (2000). Lyme disease. *Clinical Infectious Diseases* 31, 533-542.
- Songer J. G., Post K. W. (2005). The genera *Treponema* and *Borrelia*. In: Songer J. G. and Post K. W. (editors). *Veterinary Microbiology. Bacterial and fungal agents of animal disease*. Elsevier, Missouri, p. 251-260.
- Sorensen K., Neely D. P., Grappell P. M., Read W. 1990. Lyme disease antibodies in thoroughbred broodmares: correlation to early pregnancy failure. *Journal of Equine Veterinary Science* 10, 166-168.
- Steere A. C., Malawista S. E., Snyderman D. R., Shope R. E., Andiman W. A., Ross M. R., Steele F. M. (1977). Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis and rheumatism* 20, 7-17.
- Steere A. C., Grodzicki R. L., Kornblatt A. N., Craft J. E., Barbour A. G., Burgdorfer W., Schmid G. P., Johnson E., and Malawista S. E. (1983). The spirochetal etiology of Lyme disease. *The New England Journal of Medicine* 308, 733-740.
- Steere A. C. (2001). Lyme disease. *The New England Journal of Medicine* 345, 115-125.
- Steere A. C., Coburn J., Glickstein L. (2004). The emergence of Lyme disease. *The Journal of Clinical Investigation* 113, 1093-1101.
- Trap D. (1990). La maladie de Lyme: une cause d'arthrite et de boiterie souvent mal connue chez les chevaux. *Pratique Vétérinaire Equine* 3, 49-51.
- Vanrobaeys M., Haesebrouck F. (1998). De ziekte van Lyme: diergeneeskundige aspecten bij kleine huisdieren. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 67, 113-117.
- Wilske B. (2005). Epidemiology and diagnosis of Lyme borreliosis. *Annals of Medicine* 37, 568-579.