

Psihiatrične manifestacije pri Lymski boreliozii Psychiatric manifestations of Lyme borreliosis

Aleš Kogoj*, Ljubo Đorđević**

Ključne besede
Lymška boreliozia
duševne motnje

Key words
Lyme disease
mental disorders

Izvleček. Že v zgodnjih opisih sindromov, za katere sedaj vemo, da predstavljajo del Lymške boreliozie, zasledimo tudi razne psihiatrične zaplete. Čeprav so psihiatrični zapleti nedvomno pogosti, pa so razen posameznih primerov redko opisani. Po vdoru v osrednje živčevje lahko ostane *Borrelia burgdorferi* v latentnem stanju mesece ali leta. Psihiatrični simptomi, ki jih najpogosteje povezujejo z Lymsko boreliozo, so razdražljivost, čustvena labilnost ali depresivnost in kronična utrujenost. Spremljajo jo lahko tudi motnje spomina, zaznavne motnje, vsebinske motnje mišljenja, znaki demence ter druge psihične in nevrološke spremembe. Podobno kot sifilis je Lymška boreliozia bolezen s širokim spektrom kliničnih manifestacij, ki jih verjetno še ne poznamo v celoti. Bolezen, ki je ne odkrijemo in ne zdravimo pravočasno, preide v kronično obliko, ki lahko povzroča trajne, tudi zelo hude posledice.

Abstract. Early descriptions of various disorders, now recognized as part of Lyme borreliosis, included various psychiatric symptoms. Although they occur frequently in Lyme disease patients, they are poorly documented in the literature. After dissemination to the central nervous system, *Borrelia burgdorferi* may remain quiescent for months to years before producing symptoms. The most frequent psychiatric manifestations of Lyme disease include irritability, emotional instability, depression and chronic fatigue syndrome, as well as memory deficits, hallucinations, delusions, symptoms of dementia and other psychological disturbances. Like syphilis, Lyme borreliosis may be associated with a wide spectrum of clinical manifestations, which have not yet been fully elucidated. As a result of delay in diagnosis and treatment, this initially treatable acute illness may assume a chronic, even irreversible form with devastating consequences in some cases.

Uvod

Posamezni znaki Lymške boreliozie so že dolgo znani. Od konca prejšnjega stoletja (1883) je poznana pozna kožna sprememba *acrodermatitis chronica atrophicans* (1). Leta 1909 je švedski zdravnik opisal *erythema chronicum migrans* na mestu vboda klopa (2). Pozneje (leta 1922) sta Garin in Bujadoux opisala bolnika z *erythema migrans*, anksioznostjo, paralizo ene roke in meningitisom (3). Osem let kasneje je Hellerstrom opisal možkega, pri katerem se je tri mesece po *erythema migrans* razvil encefalitis s psihotično simptomatiko, dezorientiranostjo in spremembami likvorja (4). Že v teh zgodnjih opisih sindromov, za katere sedaj vemo, da predstavljajo del Lymške boreliozie, zasledimo tudi razne psihiatrične zaplete. Leta 1941 je Bannwarth opisal kronični limfocitni meningitis z radikularnimi bolečinami in prizadetostjo perifernega živčevja (5). Steere in sodelavci so leta 1977 ob preučevanju juvenilnega revmatoidnega artritisa opisali *Lyme arthritis* (6). Naslednje leto pa so Steere in sodelavci ugotovili zvezo med opisanim artritissom

*Asist. mag. sc. Aleš Kogoj, dr. med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje

**Doc. dr. sc. Ljubo Đorđević, dr. med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje

in vbodi klopov (7). Štiri leta kasneje so Burgdorfer in sodelavci izolirali spiroheto, ki se sedaj imenuje *Borrelia burgdorferi* (8).

Klinična slika najverjetneje še ni poznana v celoti. Opisane so že pozne nevrološke, srčne, sklepne, očne in psihiatrične spremembe. Čeprav so slednje nedvomno pogoste, pa so redko opisane in diferencialno diagnostično predstavljajo probleme (9). Bolezen, ki je ne odkrijemo in ne zdravimo, preide v kronično obliko, ki lahko povzroča hude in trajne težave.

Povzročitelj

Lymsko boreliozo povzroča mikroaerofilna bakterija *Borrelia burgdorferi*. Za prenos na človeka so najpomembnejši klopi rodu *Ixodes*, čeprav bolezen najbrž prenašajo tudi druge žuželke (10). Borelije so nevtropne. Po vdoru v osrednje živčevje zapustijo likvor in adherirajo na celice glije ali druga možganska tkiva (11). V latentnem stanju lahko tako ostanejo mesece ali leta. Borelije lahko prehajajo skozi posteljico in lahko povzročijo malformacije, smrt zarodka ali predčasen porod. Prirojena Lymska boreliosa je mogoča, vendar redka (12). Bolezen ima endemski značaj.

Borelije imajo več lastnosti, ki jim omogočajo odpornost na antibiotike (13):

- prodrejo v prostore, ki so težje dostopni antibiotikom in imunskemu sistemu (osrednje živčevje, sklepi, sprednji očesni prekat),
- *in vitro* so dokazali, da se lahko naselijo znotraj človeških fibroblastov in endotelnih celic in tako preživijo tudi, če je celični kulturi dodan antibiotik (14, 15),
- znaten del genetskega zapisa se nahaja v plazmidih, zaradi česar so borelije antigeno raznolike in
- v primerjavi z večino bakterij rastejo počasi, saj je podvojitveni čas od 12 do 24 ur, kar je primerljivo z *Mycobacterium tuberculosis*.

Ameriški in evropski izolati *B. burgdorferi* se nekoliko razlikujejo po morfologiji, zunanjih površinskih beljakovinah, plazmidih in DNA-skladnosti. Ta različnost bi lahko bila vzrok za različne patogene sposobnosti (16). V Evropi je *Borrelia afzelii* najpogostejši povzročitelj *erythema migrans*. Ta tip so pogosto izolirali pri biopsiji kože, le izjemoma pa iz likvorja. Morda lahko *Borrelia afzelii* prodre v osrednje živčevje, ne da bi povzročila nevrološke motnje (17). *B. garini* in *B. burgdorferi sensu stricto* pa so pogosto osamili iz likvorja in redkeje pri biopsiji kože (18, 19).

Čeprav je verjetno, da se pri bolnikih v Severni Ameriki pogosteje razvijejo blažje oblike prizadetosti živčevja kot pri bolnikih v Evropi, pa so razlike manjše, kot bi lahko sodili po zgodnejših poročilih. Ob upoštevanju enotnejših diagnostičnih kriterijev, ki temeljijo tudi na določanju intratekalne tvorbe protiteles, razlike niso več tako očitne (20).

Klinična slika

Na mestu vboda okuženega klopa se pogosto v nekaj dneh ali tednih razvije kožna sprememba (*erythema migrans*), ki je odraz lokalnega širjenja *B. burgdorferi* po koži. Nekateri bolniki imajo poleg kožnih sprememb še bolečine v sklepih, mišicah, glavobole, se

slabo počutijo in so utrujeni. Izrazitost omenjenih znakov je z izjemo utrujenosti praviloma nihajoča. Včasih je videti, kot bi si težave izmišljali (16). Lahko je prisoten tudi meningizem v blagi obliki. Likvor je običajno normalen, lahko pa je prehodno prisotna pleocitoza (21).

Zaradi razsoja po krvi, do katerega pride v nekaj dneh ali tednih po okužbi, se pojavijo zgodnje spremembe na koži (sekundarne kožne spremembe), v sklepih (bolečine, artritis), srcu (atrioventrikularni blok, redko mioperikarditis), očeh (konjunktivitis) ali živčevju in drugih organih (povečane bezgavke, hepatitis, hematurija in druge spremembe) (13, 16).

Do razsoja v osrednje živčevje lahko pride tudi brez kliničnih znakov. Minejo tedni, meseci ali leta, preden borelije povzročijo težave (22, 23), zato se mnogi bolniki ne spominjajo kožnih sprememb ali splošnih znakov po klopotnem vbodu tudi, če so se take spremembe pojavile. Nevrološke motnje se pojavijo pri 15–40 % bolnikov (13), najpogosteje z znaki meningitisa, prizadetostjo možganskih živcev in radikulitisa. Omenjene spremembe so diagnostično značilnejše, kadar se pojavljajo v kombinaciji, lahko pa se pojavijo tudi vsaka zase. Katerakoli nevrološka sprememba se lahko pojavi kot prva ali edina nevrološka okvara ali celo kot edini klinični znak Lymske borelioze. Sicer pa se prizadetost perifernega in osrednjega živčevja lahko kaže s številnimi manifestacijami (13, 16, 21, 24). Nevrološke spremembe pogosto spremlja huda utrujenost, lahko tudi vročina in povečane bezgavke. Skupna značilnost te skupine bolnikov je huda vznemirljenost, zaskrbljenost, pogosto nespečnost, včasih tudi psihiatrične motnje, med katerimi so redko psihoze. Nekateri bolniki imajo še *erythema migrans*, drugi že vnetje sklepov ali znake prizadetosti drugih organskih sistemov (13, 16).

Tretji stadij se prične mesece ali leta po okužbi. Pri 60 % bolnikov, ki se niso zdravili, se razvije artritis, ki običajno prizadene velike sklepe. Že dolgo poznamo pozno kožno spremembo *acrodermatitis chronica atrophicans*. Na očeh se spremembe lahko pokažejo kot keratitis, uveitis ali iritis (13, 16).

Izmed nevroloških simptomov je v tretjem stadiju najpogostejša napredujoča encefalopatija s spremljajočimi spominskimi motnjami, motnjami pozornosti, čustvovanja, spanja in govora ter pogosto hudo utrujenostjo. Halperin šteje v to skupino bolnike brez žariščnih nevroloških znakov (25), Logigian in sodelavci pa bolnike, ki imajo poleg kognitivnih motenj še poliradikulonevropatijo (22). Nevropsihološka testiranja lahko omenjene težave potrdijo. Elektroencefalogramski izvidi in izvidi magnetne resonance so pri takih bolnikih praviloma normalni. Kljub normalnim izvidom likvorja in magnetne resonance pa so pri njih opazili slabšo prekrvitev možganske beline. Sprememb v likvorju ni mogoče dokazati pri približno polovici bolnikov. Uspeh zdravljenja je pri bolnikih z encefalopatijo najbolj raznolik (13, 20).

Redko se razvije encefalomielitis, ki ima lahko akuten ali subakuten začetek. Halperin (25) omenja 35 bolnikov, katerih bolezen je trajala od 1 do 216 mesecev. Najpogostejši znaki so hemipareza, parapareza, transverzalni mielitis, afazija in ataksija, pa tudi epileptični napadi. Izvidi magnetne resonance so pogosto bolezensko spremenjeni. Izvidi testov na serumska in likvorska protitelesa so pogosto pozitivni, pogosto se protitelesa tvorijo tudi intratekalno. Kar pri polovici bolnikov s subakutnim encefalomielitisom, ki je

bil glede na klinične znake in/ali uspehe zdravljenja verjetno borelijske etiologije, pa specifičnih likvorskih protiteles niso uspeli dokazati (25). Kot pozni nevrološki spremembi sta opisana tudi polinevropatija in miozitis (21).

Psihiatrični zapleti

Pogostejši opisi psihiatrične simptomatike so se začeli pojavljati po letu 1990. Večina so to opisi posameznih primerov ali manjših skupin bolnikov, pogosto brez kontrolnih skupin. Podobno kot velja za spremembe na ostalih organskih sistemih, velja tudi za psihiatrične spremembe, da so lahko prvi znak, ki ga navajajo bolniki (13).

Simptomi, ki jih najpogosteje povezujejo z Lymsko boreliozo, so razdražljivost, motnje čustvovanja ali depresivnost. Za te simptome navajajo pogostnost med 26 in 66 %. Tudi študije, ki vključujejo kontrolne skupine, poročajo o znatno večjem deležu depresivnih stanj pri diseminiranih oblikah Lymske borelioze. Pogosto so taka stanja opisana pri bolnikih s poznimi nevrološkimi posledicami (encefalopatija). Izmed depresivnih stanj so pogosto opisane depresije z agitiranostjo, velike depresivne epizode in tudi samomorilni nagibi. 90 % bolnikov z veliko depresivno epizodo ni imelo pred tem nikoli depresivnih znakov (13).

Pri bolnikih z Lymsko boreliozo je pogosto prisoten simptom tudi kronična utrujenost. Ta je v običajno blažji obliki lahko prisotna že v prvem stadiju, kasneje pa je zelo izražena in moteča. Tudi po zdravljenju z antibiotiki bolniki še pogosto navajajo utrujenost. Več kot 30 % takih bolnikov ima rahlo izraženo pleocitozo ali rahlo povečano količino beljakovin v likvorju (26).

Opisani so tudi pravi panični napadi. Za sedaj še ni jasno, ali Lymska boreliozna sproži panične napade zaradi spleta osebnostnih in/ali zunanjih dejavnikov, kot je to poznano tudi pri drugih telesnih boleznih. Morda pa je Lymska boreliozna prva infekcijska bolezen, pri kateri so panični napadi del klinične slike (27).

Delirantna stanja so lahko nespecifični znak vnetja, zlasti pri bolnikih, ki imajo organske možganske spremembe in pri starejših. Pri slednjih so vnetja kot povzročitelj delirantnega stanja na drugem mestu (12 %). Pogostejša so pri infekcijskih boleznih, ki prizadenejo osrednje živčevje (28). Lymska boreliozna pri tem najbrž ni nikakršna izjema.

Poleg teh so opisani še številni redkejši simptomi (13, 16, 22, 26, 29) (tabela 1).

Večina študij kaže, da imajo bolniki z Lymsko encefalopatijo motnje spomina, pozornosti, težave pri učenju in oblikovanju zamisli oziroma predstav. Nevropsihološka testiranja razkrijejo motnje funkcij, ki jih pripisujemo čelnemu režnju oziroma motnje izvršilnih funkcij ter kratkoročnega spomina in verbalne fluentnosti. Izraženost spominskih motenj pri bolnikih z Lymsko boreliozo ni odvisna od prizadetosti ostalih organskih sistemov. Prav tako ni odvisna od serumskih ali likvorskih titrov protiteles. Spominske motnje so izrazitejše kot pri depresivnih bolnikih ali bolnikih z drugo telesno boleznijo. Depresivnost lahko dodatno prispeva k subjektivnemu občutku pešanja spominskih funkcij. Pri bolnikih z encefalopatijo se spominske funkcije po zdravljenju z antibiotiki pogosto izboljšajo (13).

Že iz zgornjega opisa je razvidno, da obstaja veliko podobnosti med Lymsko boreliozo in sifilisom. Oboje povzročata spiroheti: prvo *B. burgdorferi* in drugega *Treponema pallidum*. Razlika je v načinu okužbe. Obe bolezni pa se začneta s kožnimi spremembami in nadaljujeta z razsojem po telesu, ki mu sledi prizadetost različnih organskih sistemov. Tako pri sifilisu kot tudi pri Lymski boreliози se lahko razvijejo meningitis, encefalitis, vaskulitis, kranialna nevropatija in motnje zaznav. Pri obeh se lahko razvije širok spekter bolezenskih stanj, ki so bila že prej opisana pri sifilisu, kot so: spominske motnje, depresija, manija, psihoza, osebnostne spremembe, čustvena labilnost in apatija (13).

Tabela 1. Psihiatrični simptomi oziroma motnje pri Lymski boreliози (13, 16, 22, 26, 28).

Paranoidna stanja
Shizofreniformne psihoze
Vsebinske in formalne motnje mišljenja
Blodnje
Halucinacije (slušne, optične, vohalne)
Afektivne motnje (pogosto depresivna stanja, manija)
Obsesije in kompulzije
Anorexia nervosa
Panični napadi
Ekstremna čustvena labilnost
Dezorientiranost
Stanje zmedenosti
Subakutni psihoorganski sindrom
Katatona stanja
Sindrom demence, frontalni sindrom
Motnje pozornosti
Motnje spomina
Osebnostne spremembe
Izbruhi agresivnosti, razdražljivost
Motnje spanja, trdovratna nespečnost
Huda utrujenost

Patogeneza neuroborelioze

Mehanizem poškodbe je pri sifilisu in Lymski boreliози predvsem imunopatološki (13). Pomembni so tako specifični (nastanek specifičnih imunskih kompleksov za *B. burgdorferi* in aktivacija T-celic v likvorju, nastanek avtoimunih protiteles za živčne celice in navzkrižna reaktivnost protiteles za *B. burgdorferi* z živčnimi celicami) kot tudi nespecifični imunski mehanizmi (povečana koncentracija nevrotoksinov, kot je kvinolonska kislina v likvorju). Nespecifične produkte imunske aktivacije, kot so kinurenini ali kvinolonska kislina, povezujejo s spominskimi motnjami, anksioznostjo, depresivnostjo, epileptičnimi napadi in sindromom kronične utrujenosti (13).

Parenhimske in žilne bolezenske spremembe v osrednjem živčevju pri bolnikih z meningovaskularno obliko Lymske borelioze so podobne bolezenskim spremembam pri terciarnem nevrosifilisu (30).

Meningitis in encefalitis sta posledica vdora borelij v osrednje živčevje (20, 21). Ostale spremembe pa so morda posledica vaskulitisa ali dodatnih patogenetskih dejavnikov, povezanih z depoziti imunskih kompleksov (21). Pri blagih stanjih zmedenosti ali encefalopatijah, pri katerih je likvor pogosto brez bolezenskih sprememb, praviloma pa se tudi ne da dokazati intratekalnih protiteles, verjetno ne gre za neposredno okužbo osrednjega živčevja, temveč za posledice »toksične presnovne encefalopatije« (20).

Diagnoza in diferencialna diagnoza

Podobno, kot je veljalo za sifilis, lahko rečemo, da je zaradi pestre klinične slike tudi Lymska borelioza »veliki posnemovalec«, ki pogosto povzroča diagnostične težave.

Capello in Mancardi menita, da bi zanesljivo diagnozo nevborelioze lahko postavili ob sledečih izpolnjenih kriterijih, ki pa so primernejši za raziskovalno kot za klinično uporabo (21):

- podatek o akutni ali kronični specifični kožni spremembi,
- intratekalna tvorba protiteles,
- tipične spremembe katerega izmed ostalih organskih sistemov in
- serokonverzija ali štirikraten porast serumskih titrov protiteles.

Nevroborelioza lahko poteka brez sprememb na ostalih organskih sistemih. Kljub temu, da serološki testi niso vedno zanesljivi, tako zaradi lažnopolozitivnih kot tudi lažnonegativnih izvidov, pa so lahko koristen pripomoček. Normalni serološki izvidi ne izključujejo možnosti okužbe.

Izmed psihiatričnih bolezni so diferencialno diagnostično najpomembnejše:

- paranoidna in halucinatorna stanja,
- afektivne motnje (depresivna stanja, manična stanja, bipolarni motnje razpoloženja)
- sindrom kronične utrujenosti,
- obsesivno-kompulzivne motnje,
- delirij, akutna zmedenost, akutni organski psihosindrom, občasne motnje zavesti,
- demenca, kronični organski psihosindrom in
- ekstrapiramidni sindrom.

Žal je pogosto pri boleznih, ki zajamejo osrednje živčevje, kot sta na primer sistemski lupus eritematosus ali aids, težko določiti, ali so psihiatrični znaki primarni ali sekundarni. Lymska borelioza ni pri tem nobena izjema.

Pogosto je nemogoče določiti, ali je Lymska borelioza določene težave povzročila ali je zgolj sprožila oziroma poslabšala nekatere simptome. Obstaja seveda tudi možnost, da najdejo bolniki, ki se nagibajo k somatizaciji, dokončno potrditev o vzroku svojih težav v Lymski boreliozi. Z dobro anamnezo lahko včasih zasledimo podobne težave že pred

domnevno okužbo. Nasprotno pa ob nezanesljivih ali nepopolnih anamnestičnih podatkih in seroloških izvidih, ki se ne pokrivajo s klinično sliko, težko izključimo somatizacijo.

Nekateri simptomi lahko posnemajo tako psihiatrične kot povsem telesne motnje. Anoreksija, hujšanje, nemir ali utrujenost lahko posnemajo anoreksijo nervozo ali depresijo, po drugi strani pa so lahko vzrok za endokrinološke preiskave. Telesni znaki, ki spremljajo panične napade, pa lahko posnemajo bolezni srčnožilnega sistema (13, 16, 27).

Fallon in sodelavci priporočajo, da bi zlasti na endemskih področjih vključili v diferencialno diagnostiko vsake atipične psihiatrične bolezni tudi Lymsko boreliozo. Zlasti znaki, kot so mialgija, artritis, fotofobija, spominske motnje in/ali senzorična ali motorična radikulopatija, morajo zbuditi sum na okužbo z borelijo. Lymska boreliozia je bolezen s širokim spektrom kliničnih manifestacij, od katerih najbrž še ne poznamo vseh. Kot moramo posumiti pri bolniku s psihičnimi težavami na Lymsko boreliozo, pa ne smemo izključiti tudi možnosti primarne psihiatrične bolezni tudi pri bolniku z resnično pozitivnimi izvidi seroloških preiskav (27).

Zdravljenje

Vsi psihiatrični simptomi, ki spremljajo Lymsko boreliozo, niso nujno znak vpletenosti osrednjega živčevja. Fallon in sodelavci (13) v teh primerih priporočajo 3–4-tedensko peroralno zdravljenje. Ob prizadetosti živčevja bodisi v zgodnjem ali poznem poteku bolezni priporočajo parenteralno uporabo antibiotikov (ceftriakson ali penicilin G), ker so učinkovitejši od peroralnih pripravkov. Zaradi pogostih ponovitev Fallon in sodelavci v teh primerih priporočajo 4–6-tedensko zdravljenje. Kljub temu se v nekaterih primerih bolezenske težave ob ukinitvi antibiotičnega zdravljenja ponovijo. Posamezni opisi primerov potrjujejo prisotnost spirohet tudi po dokončanem priporočenem zdravljenju. Klinična slika se pri nekaterih bolnikih ob ponovljenem zdravljenju z antibiotiki še izboljša, pri drugih pa se ne spremeni (13, 16).

Zdravljenje Lymske bolezni z antibiotikom lahko v začetku poslabša ne samo telesne (artralgie, bolečine, oslabelelost), temveč tudi psihiatrične simptome (depresija, zaskrbljenost, fotofobija) (27). Domnevajo, da pride do poslabšanja podobno kot pri Jarsch-Herxheimerjevi reakciji zaradi sproščanja antigenov ob razpadu spirohet.

Literatura

1. Herxheimer H, Hartmann K. Über Acrodermatitis chronica atrophicans. *Acta Dermatol Syph* 1902; 61: 57–67.
2. Afzelius A. Erythema chronicum migrans. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1921; 2: 120–5.
3. Garin C, Bujadoux A. Paralyse par les tiques. *J Med Lyon* 1922; 3: 765–7.
4. Hellerstrom M. Erythema chronicum migrans Afzelii. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1930; 11: 315–21.
5. Bannwarth A. Chronische lymphocytare meningitis, entzündliche polyneuritis und »rheumatismus«. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1941; 113: 284–376.
6. Steere AC, Malawista SE, Syndman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, et al. Lyme arthritis: an epidemic oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 7–17.
7. Steere AC, Broderick TF, Malawista SE. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: epidemiologic evidence for a tick vector. *Am J Epidemiol* 1978; 108: 312–21.

8. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Brunwaldt E, Davis JP. Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216: 1317–9.
9. Tavčar R. Bipolarna motnja razpoloženja ali Lymška borelioza? Prikaz bolnice. *Zdrav Vestn* 1995; 64: 1–3.
10. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 586–96.
11. Garcia-Monco JC, Fernandez-Villar B, Benach JL. Adherence of the Lyme disease spirochete to glial cells and cells of glial origin. *J Infect Dis* 1989; 160: 497–506.
12. Edly SJ. Lyme disease during pregnancy. *NJ Med* 1990; 87: 557–60.
13. Fallon BA, Niels JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1571–1583.
14. Georgilis K, Peacocke M, Klempner MS. Fibroblasts protect the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, in ligamentous tissue from ceftriaxone in vitro. *J Infect Dis* 1992; 166: 440–4.
15. Ma Y, Sturrock A, Weiss JJ. Intracellular localization of *Borrelia burgdorferi* within human endothelial cells. *Infect Immun* 1991; 59: 671–8.
16. Strle F. Lymška borelioza. *Med Razgl* 1990; 29: 197–220.
17. Kuiper H, Jongh BM de, Dam AP van, Dodge DE, Ramsellaar ACP, Spanjaard L, et al. Evaluation of central nervous system involvement in Lyme borreliosis patients with a solitary erythema lesion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 379–87.
18. Wilske B, Preac-Mursic V, Göbel UB, Graf B, Jauris S, Soutschek E, et al. An OspA serotyping system for *Borrelia burgdorferi* based on reactivity with monoclonal antibodies and Osp A sequence analysis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 340–50.
19. Dam AP van, Kuiper H, Vos K, Widjojokusomo A, Jongh BM de, Spanjaard L, et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations in Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 708–17.
20. Halperin JJ. North American Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 1991; Suppl; 77: 74–80.
21. Capello E, Mancardi GL. Neurological complications of Lyme disease. *Acta Drem Venerol* 1994; 3: 59–63.
22. Loggiani EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1438–44.
23. Luft BJ, Steinman CR, Neimark HC, et al. Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection. *JAMA*; 267: 1364–7.
24. Belman AL, Iyer MI, Coyle PK, Dattwyler R. Neurologic manifestations in children with North American Lyme disease. *Neurology* 1993; 43: 2609–14.
25. Halperin JJ, Volkman DJ, Wu P. Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1991; 41: 1571–1582.
26. Coyle PK, Krupp LB, Doscher C. *Borrelia burgdorferi* reactivity in patients with severe persistent fatigue who are from a region in which Lyme disease is endemic. *Clin Infect Dis* 1994; 18: Suppl 1: S24–7.
27. Fallon BA, Niels JA, Parsons B, Liebowitz MR, Klein DF. Psychiatric manifestations of Lyme borreliosis. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 263–8.
28. Reess J, Mauch E, Kornhuber HH. Subakutes organisches Psychosyndrom als klinische Manifestation einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi* im Stadium II ohne weitere neurologische Störungen. *Nervenarzt* 1991; 62: 514–515.
29. Miklossy J, Kuntzer T, Bogousslavsky J, et al. Meningovascular form of neuroborreliosis: similarities between neuropathological findings in a case of Lyme disease and those occurring in tertiary neurosyphilis. *Acta Neuropathol* 1990; 80: 568–72.

Prispelo 7. 3. 1996