

LYMSKA BOLEZEN

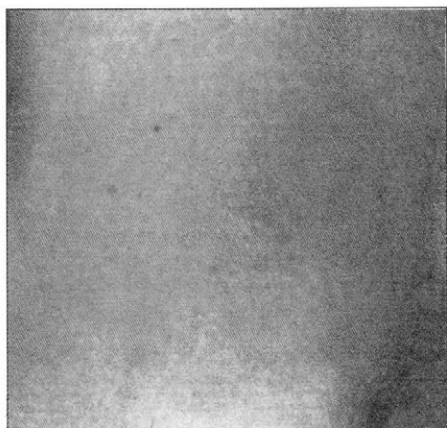
Miha Likar*, Kristina Likar**

UDK 616.986.5

Ime in značilnosti lymške bolezni so znani šele dobrih deset let. Po osamitvi povzročitelja – spirohete *Borrelia burgdorferi* – so več že znanih bolezni povezali v lymško bolezen. V članku navajava poročila prof. Strle o lymški bolezni in opisuje pomoč prof. Preac-Muršičeve pri diagnostiki v Sloveniji. Strokovnjake je presenetilo, koliko ljudi pri nas vsako leto zboli za lymško boreliozo. Razmere so namreč zelo ugodne, kajti prenašalec, klop *Ixodes ricinus*, je splošno razširjen. Predstavljena so poglavitna bolezenska znamenja ter možnosti zdravljenja in preprečevanja te dokaj nevarne bolezni.

Lymško boreliozo ali lymško bolezen so spoznali šele nedavno. Spada med spirohetoze, bolezni, ki jih povzročajo svedrasto zvite bakterije spirohete. Povzročiteljica lymške bolezni je *Borrelia burgdorferi*, ki jo prenašajo klopi iz velike skupine *Ixodes* (1). Bolezen so poimenovali po kraju Lyme v ameriški državi Connecticut. Nanjo so opozorile matere otrok s sklepno boleznijo (2), ki so jo do tedaj imenovali mladostni revmatoidni artritis. Pri nas je prvi spoznal njen pomen profesor Franc Strle (3).

Lymška bolezen se začne podobno kot sifilis (tudi ta spada med spirohetoze; povzroča ga *Treponema pallidum*) s krajevno kožno infekcijo. To poznamo že dolgo in jo imenujemo Erythema migrans: kožna sprememba se krožno širi od središča (mesta klopovega ugriza) s pordelim robom, na sredini pa rdečina že blede. Takšna je prva stopnja bolezni. Po nekaj tednih ali mesecih se spirohete razširijo po telesu: po drugih delih kože, v živčevje, sklepe, srce in oči (4). To je druga stopnja bolezni. Pogosto mine eritem migrans brez posledic. Simptomi lymške bolezni so intermitentni (se pojavljajo in izginjajo) in spremenljivi. Po več mesecih ali letih se po latentnem obdobju infekcija spremeni v kronično. To je tretja stopnja bolezni, ki navadno prizadene sklepe, živčevje ali kožo.



Slika 1. Kožne spremembe pri Erythema chronicum migrans

Figure 1. Epidermal changes characteristic of Erythema chronicum migrans

Zgodovina lymške bolezni

Prvič so pomislili, da je lymška bolezen klinično enotna bolezen leta 1977, ko so opisali bolezen pri večji skupini otrok z "mladostnim revmatoidnim artritisom" v kraju Lyme. Bolniki so živeli na gozdnatem podeželju Connecticuta. Pri vseh bolnikih je bil začetek bolezni enak – najprej se je pojavil kožni eritem migrans. Epidemiolog Steere je ugotovil, da je težave povzročil klopov ugriz. Že tedaj pa so vedeli, da bolezen prizadene več telesnih sistemov, predvsem pa kožo, živčevje, srce, sklepe in oči. Epidemiološke raziskave so kmalu potrdile, da so prenašalci lymške bolezni pretežno klopi iz rodu *Ixodes*. V ZDA so našli v glavnem vrsto *Ixodes dammini*, v Evropi pa *Ixodes ricinus* (4).

V Sloveniji je imelo eritem migrans v letih 1985 do 1988 848 bolnikov. 72 % se jih je spomnilo klopovega ugriza na mestu, kjer se je začel eritem migrans. Na veliko območjih v Sloveniji so razmere za klope prav idealne. Med več sto preiskanimi klopi so pri nas dokazali okuženost z borelijo pri 23,5 % odraslih klopov in pri 4,4 % nimf (5).

Po odkritju lymške bolezni v ZDA so tudi v Evropi ugotovili, da so že prej dobro poznali podobne kožne bolezni, ki so jih večkrat pripisali klopovemu ugrizu (5). Čez več let so evropski dermatologi spoznali, da se po eritemu migrans pogosto pojavi kronična kožna bolezen, ki so jo opisali kot prav posebno bolezen. Na začetku 40. let tega stoletja so odkrili tudi nevrolški sindrom (sindrom Bannwarth ali meningopolinevritis), ki se je pojavil po eritemu migrans (7).

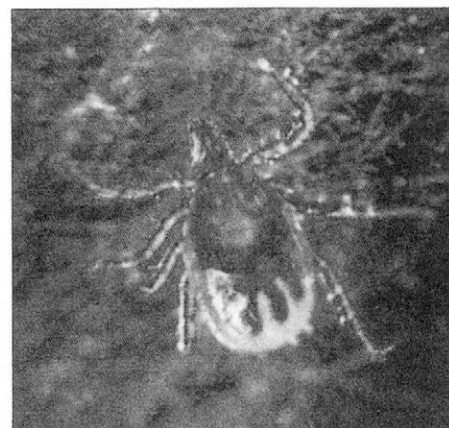
Vse opisane sindrome so povezali leta 1982, ko so iz klopov *Ixodes dammini* osamili povzročitelja: spiroheto *Borrelia burgdorferi* (8). Spoznali so, da povzroča v Evropi eritem migrans, sindrom Bannwarth (9) in akrodermatitis (10) ter lymško bolezen v ZDA. Glede na imunski odziv bolnikov je bilo očitno, da je bolezenski povzročitelj isti. Na drugem mednarodnem simpoziju na Dunaju leta

1985 so bolezen poimenovali lymška boreliozo ali bolezen Lyme. Skupno ime se je ohranilo, čeprav se bolezen na različnih območjih razlikuje: ponekod prevladujejo znaki bolezni sklepov (npr. v ZDA), drugod pa nevrolška znamenja (npr. v Evropi).

Različna bolezenska znamenja sifilisa so povezali v enotno bolezen v 19. stoletju, številna značilna znamenja lymške bolezni pa so priznali kakor klinično enotno bolezen v 80. letih tega stoletja. Za obe bolezni je značilno, da spiroheta preživi v človeku več let; v prikitem obdobju infekcije povzroča počasi napredujočo bolezen, predvsem živčevja. Toda, kako spirohete preživijo v bolnikih, raziskovalci še sedaj ne vedo.

Zakaj je postala lymška bolezen pomembna šele v zadnjem času, čeprav obstaja že dolgo časa? Največ je k temu prispevalo nedavno spoznanje skupnega povzročitelja "različnih" bolezni, za katere ni bilo znano, da so med seboj povezane.

F. Strle je v Sloveniji pred dobrimi deseti leti spoznal, da je lymška boreliozo zelo pomembna. Ob koncu 80. let je vsako leto zbolelo skoraj tisoč ljudi (11). Glavni prenašalec borelije pri nas je klop iz vrste *Ixodes ricinus*. Raziskujejo ga že več desetletij, saj prenaša tudi znani virusni "klopni" meningitis ali virus srednje-evropskega meningoencefalitisa (12).

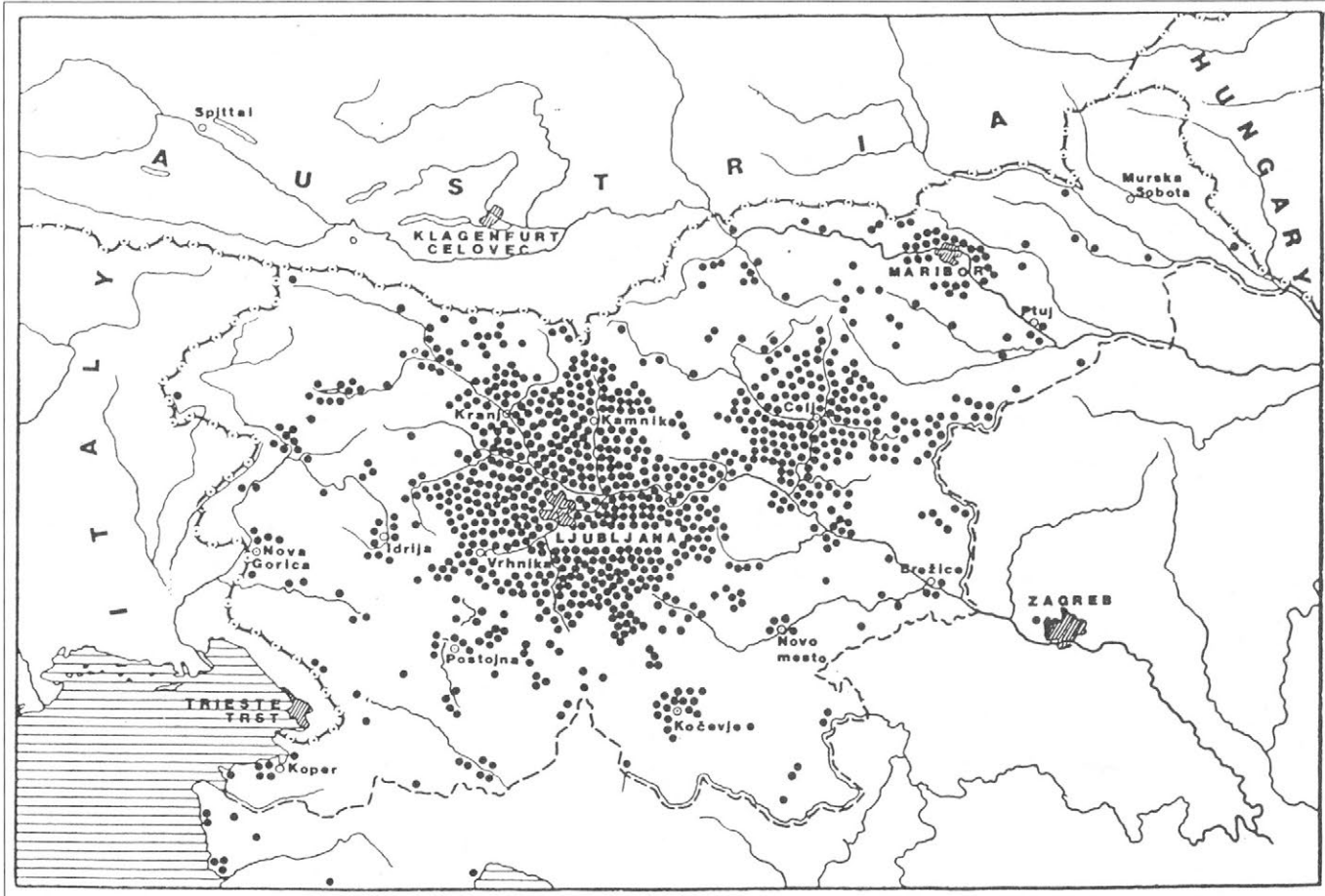


Slika 2. Samica klopa *Ixodes ricinus*, povečana približno petkrat

Figure 2. Female of tick *Ixodes ricinus*, magnified 5X

* dr., Inštitut za mikrobiologijo Medicinske fakultete, Zaloška 4, Ljubljana

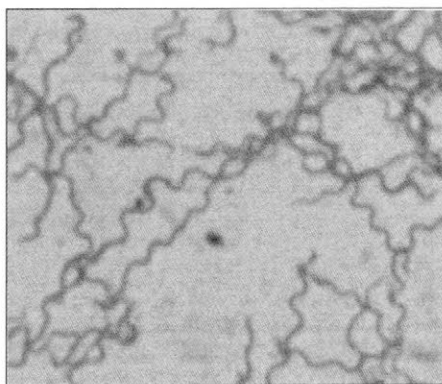
** mag., Univerza v Ljubljani, Visoka šola za zdravstvo, Poljanska 26 a, Ljubljana



Slika 3. Lymska boreliozia v Sloveniji 1989 po podatkih F. Strleta in sodelavcev
Figure 3. Incidences of Lyme borreliosis in Slovenia in 1989

GASTROENTEROKOLITIS (enterkolitis)	1010
GASTROENTEROCOLITIS	
SALMONELOZNE BOLEZNI	332
SALMONELLA-RELATED DISEASES	
MIKROSPORIJA	271
MICROSPORIA ASSOCIATED DISEASES	
DRUGE BAKTERIJSKE ČREVESNE BOLEZNI	270
OTHER BACTERIAL DISEASES OF THE INTESTINAL TRACT	
LYMSKA BORELIOZA	255
LYME BORRELIOSIS	
NORICE	167
CHICKENPOX	
AKUTNI FARINGITIS (streptokokna angina)	129
THROAT INFECTIONS ASSOCIATED WITH STREPTOCOCCUS ANGINOSUS	
ŠEN	119
ERYSIPELAS	
GARJE	98
SCABIES	
ŠKRLATINKA	64
SCARLET FEVER	

Slika 4. Deset najpogostejše prijavljenih nalezljivih bolezni v Sloveniji od 1. 9. do 30. 9. 1994
Figure 4. The ten most commonly reported infectious diseases in Slovenia in September 1994



Slika 5. *Borrelia burgdorferi*, povečana približno tisočkrat
Figure 5. *Borrelia burgdorferi*, magnified approx. 1000X

Borelija

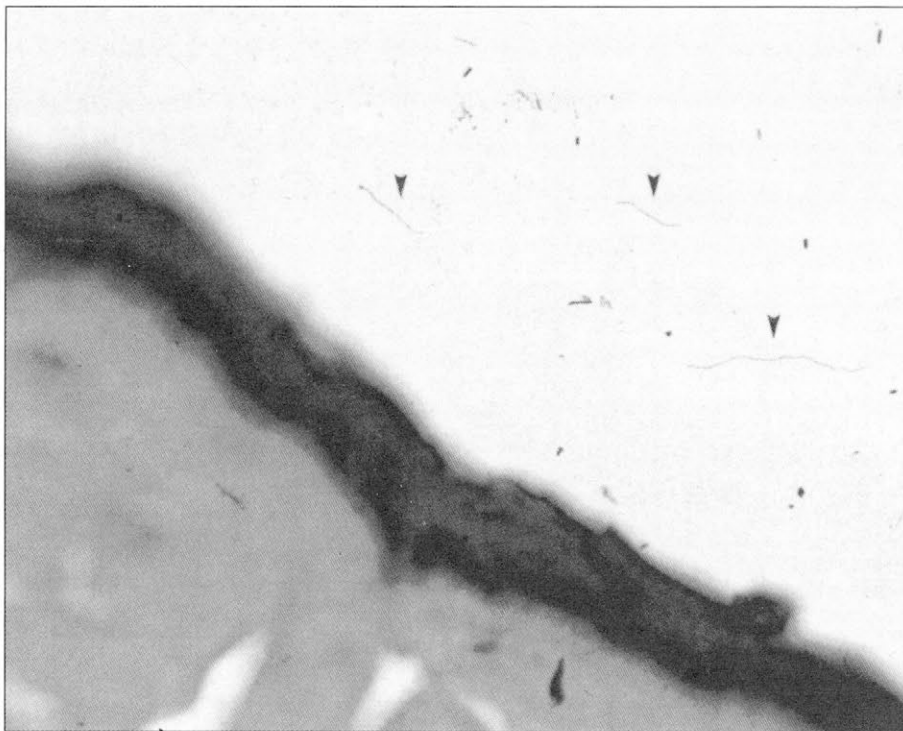
Borelijo uvrščamo skupaj z leptospirami in treponemami med spirohete. *Borrelia burgdorferi* je med borelijami najdaljša, saj je dolga 20 do 30 μm in je tudi najtanjša. Zdi se, da so pomembne zunanje beljakovine v mreni *Borreliae burgdorferi*. Te se namreč pogosto spreminjajo. Spoznali so, da zunanjo mreno borelije kodirajo plazmidi (zunajkromosomska DNK), kar je dokaj nenavadno (13). Kaže, da je takšna

ureditev za borelije prednost, kajti to pomeni, da se beljakovine v zunanji mreni lahko hitro spreminjajo. Takšne spremembe pa zanesljivo vplivajo na zmožnost bakterij, da bolezen povzročijo ali pa tudi ne.

Srečanje, vdiranje, širjenje in razmnoževanje

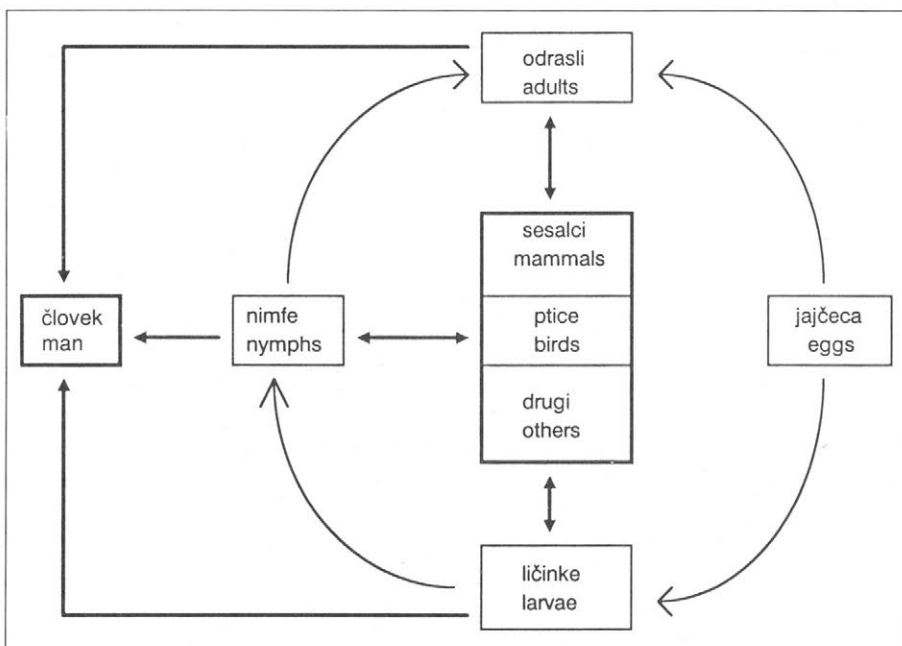
Klopi iz skupine Ixodes (16, 17), se navadno hranijo na miših, pticah, srnjadi in živini. Pri nas pridejo klopi *Ixodes ricinus* na človeka, ko čakajo na gostitelja na robu nizkega grmičevja. Samice nujno potrebujejo krvni obrok, da izležejo po več tisoč jajčec. Preden ličinke zrastejo v odrasle samce in samice, se večkrat levi-jo. Klopi preživijo dolgo časa, tudi kadar jim primanjkuje hranil.

V redkih primerih prenašajo *Borrelia burgdorferi* tudi druge vrste mrčesa, npr. muhe, ki zbadajo in sesajo kri. Spiroheta, ki jo vbrizgajo v kožo, se širi po koži ali pa se po mezigovnicah in krvi razširi v katerikoli organ. Sevi borelije so dveh vrst:



Slika 6. Posrebrene borelije nad kožo umetno okuženega kunca (povečano 1440-krat)

Figure 6. Tinted borrelia on the epidermis of an artificially infected rabbit (magnified approx. 1440X)



Slika 7. Vloga klopov pri prenašanju *Borreliae burgdorferi*

Figure 7. The role of ticks in the transmission of *Borrelia burgdorferi*

virulentni in odporni proti makrofagom in drugim varovalom človeškega telesa, in nevirulentni, ki jih človeški organizem zlahka odstrani iz telesa.

Raziskave in vitro so opozorile, da se *Borrelia burgdorferi* pritrja na glikolipide, predvsem pa na galaktocerebrozid, ki odeva oligodendroglijo (celice v možganih, ki dajejo organu med drugim tudi trdnost). V celičnih kulturah borelija brez težav prehaja čez medcelične mostičke in vstopa tudi v celično citoplazmo. Mikro-

organizem pa se najraje naseli v skritih zakotjih, nišah, npr. v živčevju in sklepih. Zakaj telo *Borreliae burgdorferi* ne more odstraniti ali uničiti, še ni znano.

Bolezenski potek

Borrelia burgdorferi povzroči najprej bolezen Erythema migrans ali Erythema

chronicum migrans. To je prva stopnja lymfske bolezni. Razsev infekcije (druga stopnja) spremljajo značilna bolezenska znamenja na koži, živčevju, mišičju in okostju. Bolnika muči hud glavobol, čuti blago otrplost tilnika in spreminjajočo se bolečino v sklepih. Podobno čuti tudi v kitah, mišičju, sklepih in kosteh (18). Spiroheto so našli v različnih stopnjah bolezni že na vseh teh mestih. Število bolezenskih podob, ki jih povzroči *Borrelia burgdorferi*, se še vedno zvečuje (19).

Borrelia burgdorferi ne poškoduje tkiva neposredno in tudi kakega strupa, ki bi ga ustvarjala, niso odkrili. Zdi se, da dela škodo, ker se ohranja v tkivih. Pri tem izkazuje imunske odzive, ki gostitelju še dodatno škodujejo. V prizadetih tkivih so našli spremenjene imunske celice in vidne žilne poškodbe. To kaže, da se spirohete in imunski kompleksi (varstvene in odzivne spojine) zbirajo v žilah in okrog njih. S testom blastne transformacije limfocitov so tudi pri nas že dokazali, da je pri okužbi z *Borreliae burgdorferi* pomemben tudi celični imunski odziv (20).

Nekatere imunske celice gostitelja se začnejo nekaj tednov po okužbi močnejše odzivati. Spremenijo se tudi nekatere vrste imunskih odzivov. Količina specifičnih protiteles (imunoglobulinov) iz razreda IgM (zgodnja protitelesa) je pri okuženih največja šele med tretjim in šestim tednom po infekciji. To je sorazmerno pozno, če odziv primerjamo z drugimi bakterijskimi infekcijami. V tem času so tudi celice, ki uničujejo tuje vdiralce ali tuje snovi, dosti bolj dejavne, kot so bile pred infekcijo. Postopno začnejo nastajati protitelesa razreda IgG proti večini sestavin borelije. Imunski odziv proti zunanji beljakovinski plastem *Borreliae burgdorferi*



Slika 8. Erythema chronicum migrans

Figure 8. Erythema chronicum migrans

feri pa se iz neznanih vzrokov razvije šele v drugem letu po okužbi. Tudi v tem se *Borrelia burgdorferi* razlikuje od drugih spirohet in bakterij.

Vnetje sklepov se začne navadno več mesecev po infekciji in pojavu bolezenskih znamenj. Največkrat je prizadet en kolenski sklep, ki zelo zateče; vnetje je podobno tistemu pri hudem revmatoidnem artritisu (21). V drugem in tretjem letu bolezni se sklepno vnetje pojavi večkrat, pri nekaterih bolnikih postane artritis kroničen. Lymški artritis je imunske narave, podobno kot druge oblike kroničnega artritisa. Zdi se, da sproži *Borrelia burgdorferi* pri genetično občutljivih ljudeh imunski odziv, ki ima vse značilnosti avtoimunskega odziva. Avtoimunske bolezni so neprijetne in nevarne, kajti zanje je značilno, da poskuša organizem z imunskimi odzivi poškodovati svoje lastno tkivo.

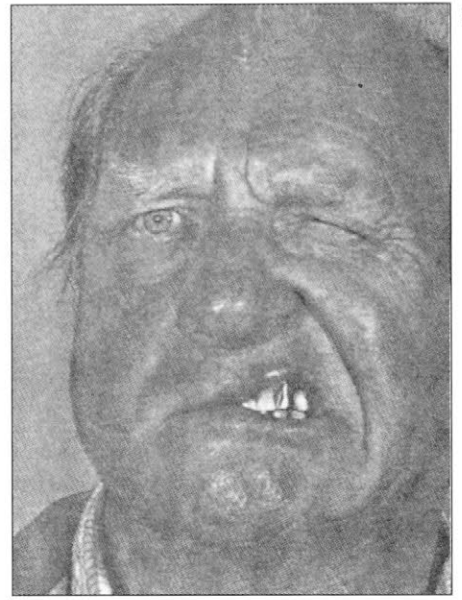
Kronične bolezni perifernega in osrednjega živčevja so pri lymški boreliozii pogoste. Včasih se pojavijo šele več let po okužbi. Pri nas so v prvih raziskavah lymške bolezni posebej preučevali ohromitev obraznega živca. Bolezen pogosto vpliva na spomin, razpoloženje ali spanec, včasih povzroči tudi blage govorne motnje. Takšna lymška encefalopatija (možganska poškodba) je najbrž posledica infekcije možganov v več žariščih. Pri tej obliki propadejo posamezne živčne celice. Bolnika po telesu ščemi ali ga mučijo trgajoče bolečine. Redka oblika lymške bolezni je podobna multipli sklerozi.

Najboljši primer daljše prikrite okužbe z *Borrelia burgdorferi* je kožna bolezen akrodermatitis kronika atroficans, ki je pogostejša pri evropskih bolnikih kakor pri ameriških. Bolezen se navadno začne tako, da postane koža na okončinah modrikasto-rdečkasta in nato oteče. Vnetje sčasoma preide v atrofične spremembe na koži. Pri tem so borelijo osamili tudi še deset let po prvih bolezenskih znamenjih.

nasveti in bogatimi izkušnjami je dr. Evi Ružič uspelo vpeljati potrebne teste. Že v letu dni smo imeli zanesljivo diagnostiko in tudi prve osamitve borelij iz materialov bolnikov.

Tako se je Inštitut za mikrobiologijo ob nenehnem spodbujanju prof. Strle in njegovih sodelavcev na kliniki za nalezljive bolezni v Ljubljani v kratkem času usposobil za natančno preučevanje lymške borelioze: skrbno so pošiljali materiale na preiskavo, začeli pa tudi že obsežnejše raziskave o razširjenosti borelioze v Sloveniji. Preiskali so skupine gozdnih delavcev in odkrili, da so infekcije z *Borrelia burgdorferi* pri nas pogoste. Infektologe, mikrobiologe in epidemiologe so ugotovitve presenetile, kajti, kako je bilo mogoče, da smo dotlej bolezen spregledali?

Med posebnimi odkritji omenimo primer "klopnega" meningitisa. Veliko zdravnikov na klinikah ni bilo zadovoljnih s spoznanji virusnega laboratorija Inštituta za mikrobiologijo, kjer pogosto niso potrdili klinične diagnoze "virusnega klopnega meningiti-



Slika 9. Lymška boreliozia: paraliza obraznega živca

Figure 9. Lyme borreliosis: paralyzed facial nerve



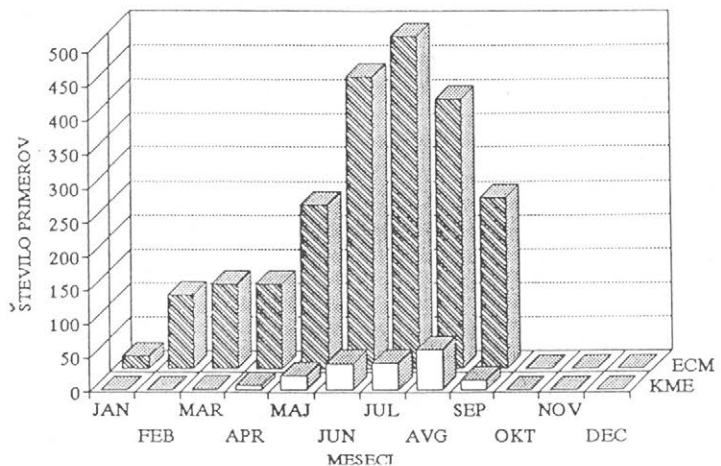
Slika 10. Lymška boreliozia: artritis kolenskega sklepa

Figure 10. Lyme borreliosis: arthritis in the knee joints

Diagnoza

F. Strle je začel že pred desetimi leti opozarjati, da bi bilo tudi pri nas nujno uvrstiti teste za ugotavljanje borelioze med redne mikrobiološke preiskave. Na njegovo pobudo smo poskušali dobiti pomoč pri prof. Staneku na Dunaju, vendar naše sodelovanje z njegovim laboratorijem nikdar ni dobro zaživelo. Prof. Strle je na začetku pošiljal prof. Staneku na Dunaj serume bolnikov, pri katerih je glede na klinična znamenja sklepal, da utegnejo imeti boreliozo, vendar je preiskava trajala dolgo časa, tudi več mesecev.

Potem smo spoznali, da imajo nadvse zanesljiv laboratorij za ugotavljanje lymške bolezni v Münchnu na Institutu Max von Pettenkofer. Laboratorij vodi naša rojakinja dr. Preac-Muršičeva. Z njenimi



Slika 11. Lymška boreliozia (ECM) in klopni meningitis (KME) v Sloveniji od 1. 1. do 30. 9. 1994

Figure 11. Lyme borreliosis (ECM) and tick borne meningitis (KME) in the period January 1 – September 30, 1994

100 sa". Zdaj so se stvari pojasnile. Velik del teh spornih oblik meningitisa je bil borelijske narave (22).

Vprašanje je, ali je možno laboratorijsko spoznavo lymške borelioze še izboljšati. V nekaterih primerih bi bile izboljšave zaželenne. Na primer: revmatoidni artritis je huda bolezen, ki človeka postopno, ob hudih bolečinah spremeni v invalida. Borelijski artritis pa lahko pri več kakor 50 % ozdravimo s pravilno usmerjenim bolnišničnim zdravljenjem z antibiotiki. To pa vliva bolnikom novo upanje.

Nove metode so zlasti natančne molekularno biološke, npr. metode s hibridizacijo nukleinskih kislin in v zadnjem času vse bolj uveljavljena metoda verižna reakcija s polimerazo. S tema metodama in hkratno osamitvijo borelije iz materiala bolnika je lahko diagnoza 100-odstotno zanesljiva (23).

Serološke metode lymške borelioze so namreč včasih nezanesljive, to velja zlasti za primere zgodnje in pozne bolezenske stopnje, ko z navadnimi metodami ne odkrijemo specifičnih protiteles.

Zdravljenje z antibiotiki v zgodnji stopnji lymške bolezni vpliva na stvarjanje protiteles in ves imunski odziv. V takih primerih je laboratorij skoraj brez moči in klinik se mora zanašati na svojo klinično diagnozo. Omenjena verižna reakcija s polimerazo pa lahko tudi v teh primerih odkrije lymško boreliozo, zlasti kadar je laboratorij primerno opremljen in ima na voljo ustrezne odseke DNK za primerjanje z odseki v kliničnem materialu (24).

Zdravljenje

Zdravljenje lymške borelioze je odvisno od stopnje bolezni in bolezenskih pojavov. V zgodnji stopnji navadno svetujejo peroralno jemanje doksiciklina ali amoksisicilina. V tej stopnji je bolezen zelo pogosto ozdravljiva. *Borrelia burgdorferi* pa se razlikuje od *Treponema pallidum* (povzročitelja sifilisa), da je manj občutljiva za penicilin, ki ga zato v zadnjih letih pri zdravljenju lymške borelioze uporabljajo vse redkeje. Zdravljenje bolezni v drugi in tretji stopnji traja dalj časa in v zadnjem primeru ni vedno uspešno. Navadno ukrepajo v skladu z bolnikovim kliničnim odzivom. Bolnike z artritisom zdravijo en mesec z doksiciklinom ali amoksisicilinom, in sicer navadno v bolnišnici. Zdravilo dajejo intravensko. Podobno velja za zdravljenje nevroloških okvar. Nekateri svetujejo v teh primerih ciklosporine tretje generacije, npr. ceftriakson ali cefotaksim. Tudi pri srčnih okvarah dajejo zdravila intravensko. Skupina na kliniki za nalezljive bolezni v Ljubljani si je v svetu pridobila ugled s svojimi zdravilnimi metodami (25).

Preprečevanje

Mnogi raziskovalci lymške bolezni si največ obetajo od cepiva, ki pa še ni na voljo. Celo dr. Burgdorfer je pred dvema letoma govoril o možnostih za cepivo nadvse skeptično (26). Ali bodo težave podobne, kot so še vedno s cepivom proti sifilisu? Spiroheti sta si podobni v marsičem in tudi v posebnosti imunskega odziva po okužbi. Imunost proti spirohetam ni povezana le s protitelesi, temveč tudi z drugimi imunskimi odzivi. Morda premišljujemo preveč mehanično: spreminjanje imunskega odziva pri zapletenih boleznih pomeni poseganje v telesne odzive, ki jih razumemo in poznamo le delno. Raziskovalci nekaterih ustanov ameriškega Nacionalnega inštituta za zdravje kljub temu trdijo, da so na poti k dobremu cepivu. Upajmo, da se ne motijo.

1. Steere, AC., 1994, Lyme disease. V: Howard, BJ. idr. Clinical and pathogenic Microbiology, Mosby, London.
2. Steere, AC., Malawista, SE., Syndman, DR., Andiman, WA., 1976, A cluster of arthritis in children and adults in Lyme, Connecticut, Arthritis Rheum, 19, 824.
3. Strle, F., Cimperman, P., Pejovnik-Pustinek, A. idr., 1994, Erythema migrans. Findings in 848 patients. Gior Mal Inf Parassit, 46, 102-6.
4. Strle, F., 1994, Ocular manifestations of Lyme borreliosis. Acta dermatoven. APA, 3, 71-6.
5. Ružič-Sabljic, E., Strle, F., Cimperman, J., 1993, Infection with *Borrelia burgdorferi* in ticks in Slovenia. Europ J Epid, 9, 396-400.
6. Afzelius 1910, Verhandlungen der dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm. Arch Derm Syph (Berlin), 101, 404.
7. Bannwarth, A., 1944, Zur Klinik und Pathogenese der "chronischen lymphocytären Meningitis". Arch Psychiatr Nervenkr, 117, 161-85.
8. Burgdorfer, W., Barbour AG., Hayes SF. idr., 1982, Lyme disease - a tick borne spirochaetosis? Science, 216, 1317-9.
9. Ackermann, R., 1983, Erythema chronicum migrans und durch Zecken übertragene Meningopolyneuritis (Garin-Bijadoux-Bannwarth): *Borrelia* Infektion? Dtsch Med Wochenschr, 108, 577-80.
10. Preac-Muršič, V., Wilske, B., Herzen, P. idr., 1985, Acrodermatitis chronica atrophicans - eine Borreliose Hautarzt, 36, 691-3.
11. Likar, M., Kmet, J., 1956, Virus meningoencephalitis in Slovenia 4. Isolation of the Virus from the Ticks *Ixodes ricinus*, Bull WHO, 15, 275-9.
12. Strle, F., 1992, osebno sporočilo.
13. Barbour, AG., 1988, Plasmid analysis of *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease agent. J Clin Microbiol, 26, 475-8.
14. Schwann, TG., Burgdorfer, W., 1987, Antigenic change of *Borrelia burgdorferi* as a result of in vitro cultivation. Inf Dis, 156, 852-3.
15. Schwann, TG., Burgdorfer, W., Garon, CF., 1988, Changes in infectivity and plasmid profile of the Lyme disease agent *Borrelia burgdorferi*. Inf Immun, 56, 183-6.

16. Wallis, RC., Brown, SE., Kloter, KO., Main, AJ., 1978, Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: field studies of ticks. Am J Epid, 108, 322-7.
17. Stanek, G., Burger, L., Hirschl, A. idr., 1986, *Borrelia* transfer by ticks during their life cycle. Zbl Bakt Hyg A, 263, 442-9.
18. Weber, K., Puzik, A., Becker, T., 1983, Erythema-migrans Krankheit. Beitrag zur Klinik in Beziehungen zur Lyme-Krankheit. Dtsch Med Wochenschr, 108, 1182-90.
19. Strle, F., Preac-Muršič, V., Ružič, E. idr., 1991, Isolation of *Borrelia burgdorferi* from a skin lesion in a patient with Granuloma annulare. Infection, 19, 351-2.
20. Kotnik, V., Ružič, E., Cimperman, J. idr., 1993, Gior Mal Inf Parassit, 45, 420-3.
21. Herzer, P., Wilske, B., Schattenkirchner, M., Zöllner, N., 1983, Genenkermanifestationen bei der Lyme Krankheit. Klin Wochenschr 64 (Suppl), 231.
22. Likar, M., 1993, Lyme borreliosis in Slovenia, Symposium, Abstracts, Susa-Bolzano.
23. Strle, F., Preac-Muršič, V., Cimperman, J., Ružič, E. idr., 1993, Isolation of *Borrelia burgdorferi* in the evaluation of the Treatments. Infection, 21, 83-8.
24. Ružič-Sabljic, E., Pipan, E., Cimperman, J., Botta, GA., 1992, Detection of the *Borrelia burgdorferi* by the polymerase chain reaction using different primer pairs Alpe Adria. Microbiol, 1, 153-61.
25. Strle, F., Ružič, E., Cimperman, J., 1992, Comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother, 30, 543-50.
26. Burgdorfer, W., 1992, osebno sporočilo.

Miha Likar, Kristina Likar Lyme disease

Lyme disease has only recently become a clinical entity. Isolation of the causative agent spirochaete *Borrelia burgdorferi* has shown that a number of already well known clinical symptoms and diseases are in fact Lyme disease. In a short review the authors describe how Prof. Strle diagnosed the first cases of lyme disease in Slovenia and how diagnostic tests have been made possible through the assistance of Prof. Preac-Muršič. All those concerned with lyme disease have been surprised by the great number of cases occurring annually in Slovenia. Climatic and other natural conditions in the environment are favourable for the vector *Ixodes ricinus* in these parts of Europe. In the review some therapeutic possibilities and preventive measures are presented as well.

UJMA