

Lymen taudin laboriodiagnostiikka

Jarmo Oksi

Borrelioosi on kliininen diagnoosi, johon pääsemisessä anamneesi voi antaa huomattavaa apua. Lukuun ottamatta erythema migransia, joka on Lymen taudille patognomoninen varhaisvalhe, täytyy laborioriokeista saada kuitenkin vahvistus diagnosoille. Varmaan diagnoosiin pääsy on usein vaikeaa ja edellyttää esimerkiksi neurologisen oireiston yhteydessä useimmiten selkäydinnesteen tutkimista. Muiden syiden pois sulkeminen vaatii kohtalaisen kattavia laboriorio- ja kuvantamistutkimuksia. Sen vuoksi Lymen tautia epäiltäessä potilaat pitäisi varhaisvaihetta lukuun ottamatta kirjoittajan mielestä ohjata sairaalan poliklinikan tutkimuksiin, jotta turhilta ja usein pitkiltä antibioottikuureilta voitaisiin välttyä. Samasta syystä oireettomalta henkilöltä ei pitäisi tutkia borreliavastaineita.

Lymen borrelioosia on moninainen oireistonsa vuoksi nimetty kupan jälkeen uudeksi »suureksi matkijaksi». Tästä huolimatta Lymen taudin diagnoosi on kliininen, ja anamneesi ja laborioriotestien tulokset useimmiten tukevat sitä. Aiemmin tässä lehdessä on käsitelty paitsi Suomen ensimmäisiä tapauksia (Kovanen ym. 1985, Marttila ja Panelius 1985), myös tautia yleensä (Viljanen ja Lehtinen 1992, Wahlberg 1995) tai sen yksittäisiä ilmenemismuotoja (Karma ym. 1993, Peltomaa 1995). Infektion alkuaire on usein erythema migrans (EM), päivien tai viikkojen aikana punkinpuremakohdan ympärille vähitellen leviävä rengasmainen tai homogeeninen punoitus (halkaisija usein yli 5 cm). Veriteitse levitessään taudin korkkiruuvimuotoinen aiheuttajabakteeri *Borrelia burgdorferi* voi myöhemmin aiheuttaa hermoston, nivelten, sydämen, ihon tai silmän taholta tulevia oireita. EM:n diagnoosi ja hoitopäätös tulee tehdä kliinisin perustein, koska tässä vaiheessa vasta-ainepitoisuus ei useinkaan vielä ole suurentunut mitattavaksi.

Vaikka Lymen tauti on bakteeri-infektio, ovat lasko ja C-reaktiivisen proteiinin pitoisuudet useimmiten normaalit (Steere 1989). Poikkeuksellisesti ne voivat kuitenkin kasvaa hyvinkin suuriksi. Kiertäviä immuunikomplekseja, lievästi suurentuneita tumavasta-aine- ja aminotransferaasiarvoja todetaan borreliosipotilailla melko usein. Tällaisista epäspesifisistä laborioriotesteistä ei kuitenkaan yleensä ole apua Lymen taudin diagnostiikassa.

Vasta-ainemääritykset

Vasta-aineiden mittaus on ensisijainen laboriorioke Lymen borrelioosia epäiltäessä. Vasta-ainearvoja mitataan yleisimmin ELISA-menetelmällä. Tulosten ilmoitustavat ovat Suomessakin eri laboriorioissa varsin erilaisia – osa ilmoittaa tuloksen lukuna, osa puolikvantitatiivisesti miinusena tai plussina. Antigeenina ELISAssa voidaan käyttää joko koko borreliabakteeria, borrelian värekarvaa eli flagellaa, jotakin muuta bakteerin osaa, kuten ulkokalvoproteiineja, tai geeni-

teknisesti tuotettuja antigeenejä. Borrelian flagellaa kohtaan alkaa infektion aikana muodostua vasta-aineita ensimmäiseksi, minkä vuoksi värekarvaa antigeeninä käyttävät testit saattavat infektion alussa olla herkempiä (Dressler ym. 1993). Infektion aikana vasta-aineita sitten muodostuu myös monia muita bakteerin rakenteita kohtaan ja esimerkiksi koko bakteeria antigeeninä käyttävät testit ovat herkkiä. Toistaiseksi huonosti tunnetun ongelman muodostavat *Borrelia burgdorferi* eri alalajien (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*) antigeeniset eroavaisuudet ja niiden vaikutukset vasta-ainetestin herkkyyteen (Magnarelli ym. 1994, Dressler ym. 1994).

Vasta-aineiden esiintyminen, laatu ja määrä riippuvat infektion kestosta. Tavallisimmin IgM-luokan vasta-aineet lisääntyvät noin 3–4 viikon kuluessa puremasta, jos borreliatartunta on tapahtunut. Maksimissaan IgM-luokan vasta-ainepitoisuus on usein noin kahden kuukauden kuluessa, minkä jälkeen arvo alkaa yleensä pienetä. IgG-luokan vasta-ainearvot alkavat kasvaa kuukauden kuluessa, ja voivat pysyä suurina vuosia riippumatta siitä, onko potilas saanut hoidon vai ei (Dressler ym. 1993, Magnarelli 1995). Toisinaan kuitenkin IgG-luokan vasta-aineiden lisääntyminen saattaa jäädä kokonaan tapahtumatta. Tällöin voidaan todeta taudin myöhäisvaiheessa vain IgM-luokan vasta-aineita. IgM-luokan vasta-aineisiin on käytännön työssä kuitenkin suhtauduttava varauksellisemmin kuin IgG-luokan vasta-aineisiin, koska ensin mainitussa luokassa väärän positiivisen tuloksen mahdollisuus on suurempi. Infektion toisessa vaiheessa, borrelioiden leviyttyä elimistöön verenkierron välityksellä, 70–90 % potilaista on seropositiivisia, ja kolmannessa vaiheessa seropositiivisten osuus on yli 90 % (Wilske ja Preac-Mursic 1993). Myöhäisvaiheenkin borreliosio voi siis poikkeuksellisesti olla täysin seronegatiivinen (Golightly 1993, Liegner 1993, Oksi ym. 1995). On esitetty, että varhaisvaiheessa annettu liian lyhyt antibiootikuuri saattaisi toisinaan johtaa siihen, että vasta-aineet eivät myöhemminkään lisäänty mitattaviksi. Disseminoiduttuaan bakteerit voivat päästä sellaisiin kudoksiin tai alueille, joissa ne ovat immuunipuolustukselta ja antibiooteilta kohtalais-

sa suojassa. Mahdollista on sekin, että osa ihmisistä ei jostain syystä kykene muodostamaan vasta-aineita borreliaa kohtaan, vaikka bakteeri olisi immuunipuolustukseen osallistuvien solujen helposti tavoittamissa paikoissa.

Koska EM:n diagnoosi on kliininen, ei vasta-ainemittausta tämän yhteydessä tai seurannassa välttämättä tarvita. Vaikka varhaisvaiheen infektioon annettu antibiootikuuri voikin vähentää vasta-aineiden muodostumista, on hyödyllistä ottaa verinäyte vasta-ainetestiä varten joko ennen tai jälkeen antibiootikuurin (noin yhden kuukauden kuluttua puremasta), koska mahdollisten myöhempien oireiden selvittelyssä on tärkeää nähdä, onko vasta-aineita alkanut muodostua tai onko niiden määrä muutoin kasvanut huomattavasti seurannan aikana. Koska vasta-ainearvon muutokset ovat hitaita, kannattaa testi uusiksi aikaisintaan yhden ja mieluummin vasta kolmen kuukauden kuluttua ensimmäisestä testistä. Myöhäisvaiheen borreliosiepäilyissä tai borreliosin hoidon jälkeen vasta-ainepitoisuuksien muutoksia seurataan vieläkin harvemmin.

Tavallisimmat syyt väärään positiiviseen tulokseen vasta-aineita mitattaessa ovat LED, reuma, syfilis (aiheuttaja *Treponema pallidum*), suun spirokettojen (mm. *Treponema denticola*) aiheuttamat periodontaalitaudit ja Epstein-Barrin viruksen aiheuttama infektio (Steere 1989). Toisaalta on kuitenkin huomattava, että kuten muissa kroonislouehteisissa infektioissa myös borreliosipotilaille saattaa kehittyä tumavasta-aine- tai reumatekijäpositiivisuus. Ristireaktiota epäiltäessä saattaa olla hyödyllistä tutkia vasta-aineita »Western blot» -menetelmällä, jolloin nähdään, mitä antigeenejä rakenteita kohtaan vasta-aineita on muodostunut. Parhaimmillaan menetelmä paljastaa muulla menetelmällä – esimerkiksi ristireaktion pohjalta – saadun, väärän positiivisen testituloksen. Yhdysvalloissa, jossa esiintyy vain yhtä *B. burgdorferi* alalajia (*B. b. sensu stricto*), on päädytty suosittamaan kaikkien borreliosiepäilyjen seropositiivisuuden varmistamista »Western blot» -menetelmällä (Aguero-Rosenfeld ym. 1996). Mainittu menetelmä on kuitenkin suhteellisen työläs rutiinikäyttöön otettavaksi. Siitä huolimatta sen käyttömahdollisuuksia rutiinimaisessa borreliosidiagnostiikassa on tulevaisuudes-

T a u l u k k o 1. Lymen taudin diagnostiikka.

Tutkimus	Erythema migrans ¹	Disseminoituneeseen borrelioosiin sopivat oireet		
		Testin ottoindikaatio	Jatkotoimet kun testitulos on positiivinen	Jatkotoimet kun testitulos on negatiivinen
Seerumin vasta-aineet	Voidaan ottaa ennen tai jälkeen hoidon	Aina	Hoito, jos oireet klassiset tai voimakkaat. Seuranta ja/tai jatkotutkimuksia, jos ei objektiivisia löydöksiä	Uusi näyte ja vasta-aine-mittaus. PCR, jos oireet klassiset tai voimakkaat
Selkäydinnesteen vasta-aineet		Neurologisten oireiden yhteydessä	Hoito, jos intratekaalinen vasta-ainetuotanto	Ei sulje pois neuroborrelioosia
PCR	Tutkimuskäytössä	Aina kun otetaan selkäydin- tai nivel-nestenäyte. Selvien yleisoireiden yhteydessä myös plasmasta tarvittaessa	Hoito riippumatta vasta-ainetasosta	Ei sulje pois Lymen borrelioosia
Viljely	Tutkimuskäytössä	Tutkimuskäytössä	Hoito	Ei sulje pois Lymen borrelioosia
Lymfosityyti-stimulaatio		Seronegatiivisissa voimakasoireisissa tapauksissa	Hoito valikoiduissa tapauksissa	Ei sulje pois Lymen borrelioosia

¹ Hoito kliinisen kuvan perusteella (vasta-ainearvoista riippumatta)

sa syytä harkita myös meillä. »Western blot» -menetelmän käyttökelpoisuutta Euroopassa rajoittaa lisäksi useamman alalajin esiintyminen, joten täällä tarvitaan kattavia tutkimuksia serodiagnostisten kriteerien luomiseksi.

Neuroborrelioosia epäiltäessä on aina syytä tutkia borreliavasta-aineiden intratekaalinen tuotto selkäydinnesteestä. Käyttökelpoisin menetelmä intratekaalisen vasta-ainetuotannon mittaamiseksi on »antibody-capture»-ELISA (Hansen ja Lebech 1991). Mikäli intratekaalinen vasta-aineiden tuotto todetaan, neuroborrelioosin diagnoosi on varma, mutta sen puuttuminen ei sulje pois neuroborrelioosin mahdollisuutta (Halperin ym. 1996).

Vaikka potilaalla todettu vasta-ainetestin positiivinen tulos olisi »todella positiivinen», on melko usein vaikea tietää varmasti potilaan oireiden johtuvan käynnissä olevasta borreliainfektiosta, sillä seropositiivisia henkilöitä on endeemisellä alueella runsaasti. Koska diagnoosi usein on han-

kala, tulee mahdollisuuksien mukaan pyrkiä osoittamaan borrelia epäsuorien menetelmien (kuten vasta-ainepitoisuuden mittaus) lisäksi myös suorilla laboratoriomenetelmillä (esim. polymeerasiketjureaktio eli PCR ja viljely).

Yleensä vasta-aineet alkavat selvästi vähentyä hoidon jälkeen (Wahlberg ym. 1994). Tällaisessa tapauksessa voidaan muutos myös tulkita merkiksi hoidon onnistumisesta. Erythema migransin hoidon jälkeen vähenemä saatetaan todeta jo parissa kuukaudessa, mutta myöhäisvaiheen infektiota hoidettaessa muutos on yleensä havaittavissa vasta 6–12 kuukauden kuluttua. Vasta-ainemäärät voivat pysyä suurina tuloksellisesta hoidosta huolimatta osalla potilaista jopa vuosien ajan. Myös intratekaalinen vasta-ainetuotanto saattaa jatkua pitkään riippumatta hoidon tuloksellisuudesta. Kaiken kaikkiaan vasta-ainearvojen seuranta ei ainakaan kliinisesti tuloksellisen hoidon jälkeen ole tarpeellista.

Viljely

Borreliaviljely onnistuu EM:stä kohtalaisen usein mutta muista kliinisistä näytteistä vain hyvin harvoin. Viljely vaatii erikoiselatusaineen ja pitkän (joskus yli kuukauden kestävä) inkubaatio. Varsinkin selkäydinnestenäytteistä on hyvä tehdä muiden borreliatutkimusten lisäksi myös viljely, jos näyte saadaan kuljetetuksi tutkivaan laboratorioon saman päivän aikana. Borrelian osoitus viljelemällä onnistuu kuitenkin niin harvoin, että viljelyä ei yleensä ole suositeltu muuhun kuin tutkimuskäyttöön.

Borrelian DNA:n osoitus PCR-menetelmällä

Jos potilaalla epäillään vahvasti Lymen borreliosia, vaikka vasta-ainetestien tulokset ovat toistamiseen negatiiviset tai raja-arvoiset, PCR-menetelmällä voidaan etsiä elimistön nesteistä borrelian DNA:ta. Selkäydinneste- tai nivelneste-näytteestä – jopa seerumista, EDTA-plasmasta tai koepalasta – voidaan tehdä PCR-tutkimus tätä ajatellen.

PCR-testi sopii myös seropositiivisen potilaan käynnissä olevan infektion varmistukseen (Noc-ton ym. 1994). On kuitenkin syytä muistaa, että PCR-testin negatiivinen tulos ei milloinkaan sulje pois borreliainfektiota. Borreliosissa aiheuttajamikrobia esiintyy elimistön nesteissä ja kudoksissa poikkeuksellisen pieniä määriä, joten PCR-testikään ei herkkyydestään huolimatta riitä bakteerin DNA:n osoittamiseen silloin, kun vähäiseen näytteen osaan ei ole sattunut osumaan ainoatakaan bakteeria. Ihosta borrelia voi päästä verenkiertoon aiheuttaen spiroketemian, jolloin PCR-testillä saatetaan periaatteessa löytää plasmasta borrelian DNA:ta. Erään tutkimuksen mukaan plasmasta tehdyn PCR-testin tulos oli positiivinen 30 %:lla niistä EM-potilaista, joilla esiintyi samanaikaisesti yleisoireita, ja 9 %:lla niistä, joilla ei yleisoireita ollut (Goodman ym. 1995). Käytännössä varsinaiseen EM:n diagnostiikkaan ei kuitenkaan kuulu plasman tai edes ihopalan borrelian-DNA:n osoitus. Tutkimustyössä nämä kuitenkin ovat arvokkaita näytteitä.

PCR-testissä voidaan monistaa erilaisia etukä-

teen valittuja geenien DNA-alueita. B. burgdorferin eri alalajit eroavat toisistaan luonnollisesti myös geeniensä suhteen, joten laboratorion täytyy määrittää mitä ja kuinka pitkää DNA-aluetta testissä on järkevää käyttää. Yleensä on syytä valita sellainen DNA-alue, joka on sama kaikissa kyseisellä maantieteellisellä alueella esiintyvissä alalajeissa (Pachner ja Delaney 1993). PCR:n käytön etuna voidaan pitää sen suoma mahdollisuutta todeta myös kuolleita organismeja. Eri tutkimuksissa on saatu hyvin vaihtelevia tuloksia PCR:n herkkyydestä kliinisten näytteiden tutkimisessa. PCR:n käytön haitaksi borreliosisdiagnoosissa on luettava se, että menetelmän herkkyyttä ei riittävästi tunneta. Toinen PCR:n käyttöä periaatteessa haittaava asia on äärimmäisen tarkan laboratoriohygienian tarve. Mikäli tässä ilmenee puutteita, saadaan myös vääriä positiivisia testituloksia. Tunnetuista borreliosisdiagnoosin suorista menetelmistä PCR on lupaavin ja vakiinnuttaneet tulevaisuudessa asemansa. PCR-testillä voidaan myös periaatteessa todeta ne tapaukset, joissa potilaalla on vielä hoidon jälkeen bakteereita elimistössään ja joissa uusintahoidosta on hyötyä.

Lymfosyyttien stimulaatiotesti

Jos on aihetta epäillä borreliosia huolimatta vasta-ainetestien negatiivisuudesta, on joskus hyödyllistä tutkia perifeerisen veren lymfosyyttien stimulaatiovaste borreliaan (Dressler ym. 1991). Testin ongelmana on se, ettei vielä tiedetä riittävän hyvin, kuinka yleistä normaaliväestössä on vahva stimulaatiovaste borreliaa kohtaan.

Lymen tauti näyttää lisäävän Th1-solujen ja vähentävän Th2-solujen aktiivisuutta (Oksi ym. 1996). Tämän seurauksena soluvälitteinen immuniteetti voimistuu ja vasta-ainetuotanto heikenee. Tämä muutos on borrelian kannalta edullinen, koska elimistö hyökkää sitä vastaan pääasiassa vasta-aineita käyttäen. Periaatteessa lymfosyyttien selvä stimulaatiovaste borreliaan voisi siis varmistaa erityisesti seronegatiiviseksi jääneen tai sellaiseksi tulleen potilaan diagnoosin. Ainakaan toistaiseksi tätä testiä ei kuitenkaan yleensä ole mahdollista käyttää diagnoosin varmistuksessa.

Histologiset tutkimukset

Borreliaa voidaan myös värjätä histologisista näytteistä hopeavärjäyksellä tai immunohistokemiallisesti. Nämä menetelmät ovat kuitenkin vaativia ja aikaavieviä. Immunohistokemialliset testit ovat ainoastaan tutkimuskäytössä, ja hopeavärjäyksen tulkinta on kokoneellekin patologille varsin vaikeaa.

Varma diagnoosi voi olla vaikea

Borrelioosin diagnostiikka on yleensä kaikissa vaiheissaan vaikeaa. Luonnollisesti kaikkein tyypillisimmät tapaukset on helppo diagnosoida, esimerkiksi hiljattain esiintynyt ja hoitamatta jäänyt EM, jonka jälkeen on kehittynyt (borrelia)seroposiitivinen artriitti, meningiitti tai kasvohermon halvaus. Varhaisvaiheen diagnoosin ongelmana on se, että kaikille ei ilmaannu tyypillistä iholeesiota lainkaan. Taudin myöhemmissä vaiheissa diagnostisena ongelmana ovat oireiston moninaisuus ja ns. kultaisten standardimenetelmän puuttuminen mikrobiologisessa diagnostiikassa. Vaikeuksista huolimatta disseminoituneen Lymen borrelioosin diagnoosi vaatii laboratoriovahvistuksen. Pääpaino tulee aina kuitenkin asettaa arvioon potilaan kliinisestä kokonaistilanteesta. Taudin myöhempien systeemioireisten vaiheiden diagnostiikka rajoittuu terveyskeskustasolla käytännössä seerumin borreliavasta-aineiden mittaamiseen (ja joissain tapauksissa verestä, nivelnestestä tai selkäydinnesteestä tehtävään borrelia-PCR-testiin). Kun potilaalla esiintyy neurologisia oireita, on usein otettava selkäydinnesteestä. Sekä neurologisten että muiden oireiden yhteydessä tarvitaan erotusdiagnostiikassa lisäksi melko paljon muita tutkimuksia. Tämän vuoksi myöhäisvaiheiden borrelioosia epäiltäessä potilas on syytä mielestäni lähettää sairaalan poliklinikkaan jatkotutkimuksiin, jossa myös hoitopäätökset voidaan tehdä.

Oireettomalta henkilöltä borreliavasta-aineita ei pitäisi tutkia lainkaan. Vasta-aineet eivät kykene kertomaan, onko kyseessä käynnissä oleva infektio. Sen vuoksi oireetonta henkilöä ei vasta-ainepositiivisuudesta huolimatta olisi syytä alkaa hoitaa.

Kirjallisuutta

- Aguero-Rosenfeld M E, Nowakowski J, Bittker S, ym.: Evolution of the serologic response to *Borrelia burgdorferi* in treated patients with culture-confirmed erythema migrans. *J Clin Microbiol* 34: 1–9, 1996
- Dressler F, Yoshinari N H, Steere A C: The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med* 115: 533–539, 1991
- Dressler F, Whalen J A, Reinhardt B N, Steere A C: Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 167: 392–400, 1993
- Dressler F, Ackermann R, Steere A C: Antibody responses to the three genomic groups of *Borrelia burgdorferi* in European Lyme borreliosis. *J Infect Dis* 169: 313–318, 1994
- Golightly M G: Laboratory considerations in the diagnosis and management of Lyme borreliosis. *Am J Clin Path* 99: 168–174, 1993
- Goodman J L, Bradley J F, Ross A E, ym.: Bloodstream invasion in early Lyme disease: Results from a prospective, controlled, blinded study using the polymerase chain reaction. *Am J Med* 99: 6–12, 1995
- Halperin J J, Loggigan E L, Finkel M F, Pearl R A: Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease). *Neurology* 46: 619–627, 1996
- Hansen K, Lebeck A M: Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi* -specific immunoglobulin G, A, and M. *Ann Neurol* 30: 197–205, 1991
- Karma A, Viljanen M K, Seppälä I, ym.: Silmän borrelioosi. *Duodecim* 109: 35–42, 1993
- Kovanen J, Valpas J, Schauman K: Lymen tautia Suomessa. *Duodecim* 101: 1206–1211, 1985
- Liegner KB: Lyme disease: the sensible pursuit of answers. *J Clin Microbiol* 31: 1961–1963, 1993
- Magnarelli L A, Anderson J F, Johnson R C, ym.: Comparison of different strains of *Borrelia burgdorferi* sensu lato used as antigens in enzyme-linked immunosorbent assays. *J Clin Microbiol* 32: 1154–1158, 1994
- Magnarelli L A: Current status of laboratory diagnosis for Lyme disease. *Am J Med* 98 [Suppl 4A]: 10–14, 1995
- Marttila R, Panelius M: Bannwarthin syndrooma – spirokeetan aiheuttama meningoradikuliitti. *Duodecim* 101: 1191–1197, 1985
- Nocton J J, Dressler F, Rutledge B J, ym.: Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 330: 229–234, 1994
- Oksi J, Uksila J, Marjamäki M, ym.: Antibodies against whole sonicated *Borrelia burgdorferi* spirochetes, 41-kilodalton flagellin, and P39 protein in patients with PCR- or culture-proven late Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 33: 2260–2264, 1995
- Oksi J, Savolainen J, Pène J, ym.: Decreased IL-4 and increased IFN- γ production by peripheral blood mononuclear cells of patients with Lyme borreliosis. *Infect Immun* 64: 3620–3623, 1996
- Pachner A R, Delaney E: The polymerase chain reaction in the diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol* 34: 544–550, 1993
- Peltomaa M: Lymen borrelioosin aiheuttama molemmipuolinen kasvohalvaus. *Duodecim* 111: 1045–1048, 1995
- Steeve A C: Lyme disease. *N Engl J Med* 321: 586–596, 1989
- Viljanen M K, Lehtinen P T: Lymen borrelioosi. *Duodecim* 108: 846–856, 1992
- Wahlberg P: Lymen borrelioosi eilen, tänään ja huomenna. *Duodecim* 111: 1298–1303, 1995
- Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, ym.: Treatment of late Lyme borreliosis. *J Infect* 29: 255–261, 1994
- Wilske B, Preac-Mursic V: Microbiological diagnosis of Lyme borreliosis. Kirjassa: Aspects of Lyme borreliosis, s. 267–299. Toim. K Weber, W Burgdorfer. Springer-Verlag, Berlin 1993

JARMO OKSI, LT, erikoislääkäri
Turun yliopisto, lääketieteellinen mikrobiologia, 20520 Turku