

# Późna i chroniczna borelioza

**Sam T. Donta**

Tytuł oryginalny:

Late and Chronic Lyme Disease - Sam T. Donta, MD, Prof. of Medicine, Divisions of Infectious Disease and BioMolecular Medicine

Director, Lyme Disease Unit Boston University Medical Center, Boston

Med Clin North Am 2002 Mar;86(2):341-9, vii.

Wkrótce po przekroczeniu bariery skórnej za pośrednictwem zakażonego kleszcza bakteria *Borrelia burgdorferi* rozpoczyna inwazję lokalną w miejscu ukąszenia oraz systemową za pośrednictwem krwi. Zwykle upływa kilka dni od momentu ukąszenia do pojawienia się pierwszych objawów infekcji w formie *erythema migrans* lub innych mniej typowych wysypek. Wysypka zresztą pojawia się w mniej niż 50% przypadków potwierdzonej boreliozy. Nie wiadomo jak wiele przypadków boreliozy występuje bez początkowej wysypki.

Wysypka występująca na różnych częściach skóry zwykle oznacza rozsiew mikroorganizmu. Tego rodzaju wysypki na ogół nie pojawiają się wcześniej niż w 2 lub nawet 4 tygodniu po początkowej infekcji. W tym samym czasie atakujący organizm wędruje do swoich docelowych tkanek i komórek. W przeszłości obecność wielokrotnej wysypki była bardziej typowa i zdarzała się aż u połowy zainfekowanych. W czasie ostatnich dwóch dekad to zjawisko jest rzadziej opisywane, być może z powodu częstszego użycia antybiotyków we wczesnej fazie.

W przybliżeniu po 4-6 tygodniach od ukąszenia kleszcza pojawiają się pierwsze symptomy ogólne (inne niż wysypka) Są to zwykle objawy grypo-podobne: bóle gardła, silne bóle głowy i szyi, duże zmęczenie. Zwykle nie ma niedrożności nosa, zapalenia zatok i kaszlu, co odróżnia wczesną boreliozę od grypy lub innych chorób wirusowych.

Objawy mogą same ustąpić, ale mogą też nastąpić nawroty. Wkrótce po grypopodobnych objawach pojawiają się zmęczenie, bóle stawów oraz bóle mięśni.

Bóle stawów dotyczą na ogół stawów dużych (kolana, łokcie, stawy biodrowe, barki) ale mniejsze stawy (nadgarstek, palce, dłonie) też mogą być objęte chorobą. U niektórych pacjentów, głównie mężczyzn, rozwija się obraz typowego reumatyzmu; często tylko jeden staw jest objęty chorobą. Kiedyś uważano, że objawy reumatyczne zwiastują rozwinięcie się przewlekłej boreliozy aż w 50-75%, ale nowsze analizy sugerują, że tylko 25% ludzi, którzy rozwinęli przewlekłą boreliozę doświadczyło objawów reumatycznych.

We wczesnym okresie sztywność szyi jest również częsta.

Bóle stawów są zwykle opisywane jako silne, skaczące ze stawu na staw i krótkotrwałe. Bóle zębów lub stawu żuchwowego są również częste. Bóle żeber i klatki piersiowej skłaniają niektórych pacjentów do wizyt na ostrym dyżurze z podejrzeniem chorób serca.

Zaczynają się też pojawiać uczucia palenia, drętwienia lub świądu w różnych częściach ciała. Niektórzy pacjenci doświadczają 'mrówek pod skórą', wibracji, 'przepływ prądu elektrycznego pod skórą'.

Jeżeli zdarzają się poważniejsze paraliże układu nerwowego, to zwykle dotyczą one systemu czuciowego raczej niż ruchowego.

Poza opisanymi parastezjami mogą występować typowe symptomy neurologiczne: bóle głowy, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, porażenie nerwu twarzowego (Bella), zapalenie mózgu;

encefalopatia może manifestować się zaburzeniami poznawczymi, utrata pamięci krótkotrwałej, czy wręcz objawami psychiatrycznymi: napady paniki, lęku lub depresją. Aseptyczne zapalenie opon, paraliż Bella mają tendencje do występowania w ciągu pierwszych miesięcy po ukąszeniu kleszcza, choć mogą zdarzyć się i później jako wynik reaktywacji choroby.

Z innych symptomów trzeba wymienić gorączkę (zwykle niska, ale może być też czasami wysoka), poty (czasami zlewne), zaburzenia widzenia (zwykle opisywane jako zamazane widzenie i może być rezultatem zapalenia nerwu wzrokowego lub tęczówki), dzwonienie w uszach, nadwrażliwość na dźwięki lub utrata słuchu. Brak tchu, tachykardia lub 'palpitacja' serca, bóle brzucha, biegunka, nadwrażliwe jelito, bóle jąder lub bóle miednicy malej, częstomocz, zaburzenia równowagi, tremor są też często spotykane. Zaburzenia systemu autonomicznego mogą prowadzić do ciężkiego inwalidztwa. Mogą się rzadko zdarzyć: zapalenie tkanki tłuszczowej lub zapalenie wątroby. Zdarzają się też wrodzone lub wewnątrzmaciczne zakażenia. Objawy są wówczas podobne do toxoplazmozy lub różyczki. Zapalenie nerwu wzrokowego lub tęczówki sugeruje konieczność wykluczenia multiple sclerosis, która może dawać podobne objawy. Przebieg choroby można scharakteryzować jako uporczywy, ale z okresami pogorszeń, często zdarzających się w kilkutygodniowych lub miesięcznych cyklach. Bóle głowy i zmęczenie mogą ogromnie pogorszyć jakość życia.

Jedni pacjenci mogą mieć więcej objawów niż inni, co może odzwierciedlać różnice genetyczne w odpowiedzi immunologicznej. Choroba nie wydaje się mieć tak niszczącego charakteru jak np. rak. Zwykle też nie jest śmiertelna. Może jednak doprowadzić do ciężkiego inwalidztwa i bardzo niskiej jakości życia.

Choroba może też trwać bezobjawowo. Wydaje się, że istnieje duża grupa pacjentów, którzy mają mało lub nie mają wcale objawów infekcji pomimo ewidentnego zakażenia. Choroba może się u nich jednak aktywować miesiące lub lata później po sytuacjach stresowych, ciąży, rozwinięciu innych chorób wymagających antybiotyków.

Używana kilka lat temu szczepionka także wydawała się reaktywować chorobę u niektórych chorych, którzy wiedzieli że mają boreliozę, ale była to borelioza niskoobjawowa. Mechanizm reaktywacji choroby pozostaje nieznan.

## **Patogeneza**

Niewiele wiadomo na temat patogeny choroby. Wydaje się, że organizm wykazuje tropizm wobec śródbłonnów naczyniowych układu nerwowego albo może wobec komórek glejowych lub nawet samych neuronów. Całokształt badań sugeruje, że uporczywa infekcja jest źródłem chronicznych objawów i nawrotów. Możliwość mimikry molekularnej należy uznać raczej za mało prawdopodobną hipotezę. Pomimo objawów reumatycznych dość rzadko można znaleźć mikroorganizm w tkankach stawowych. Bóle stawów odpowiadają bardzo słabo na leczenie przeciwzapalne, dlatego sądzi się, że choroba ma bardziej charakter neuropatii niż aktywnej inwazji bakteryjnej na tkanki stawowe.

## **Diagnoza**

Diagnoza opiera się na klinice. Oczywiście w przypadku wysypek, aseptycznego zapalenia opon, zapalenia nerwu wzrokowego, objawów reumatycznych należy przeprowadzić pełną diagnostykę

różnicową. Klinicznie będą jednak trudności w różnicowaniu z zespołem chronicznego zmęczenia lub z fibromialgią.

Badania ostatnich lat sugerują, że borelioza może być przyczyną fibromialgii lub zespołu chronicznego zmęczenia jakkolwiek rozważa się też rolę innych mikroorganizmów jako czynników sprawczych fibromialgii lub zespołu chronicznego zmęczenia. Szczególnie rozważa się rolę mycoplasma a zwłaszcza gatunków *M. fermentans* and *M. genitalium*, choć do ostatecznego dowodu trzeba jeszcze poczekać.

Istnieją próby, by wydzielić późną boreliozę od chronicznej boreliozy. Ta pierwsza miałaby manifestować się obiektywnymi symptomami reumatoidalnymi lub objawami neurologicznymi. Istnienie chronicznej boreliozy bywa negowane i pojawiają się sugestie, by raczej diagnozować choroby psychiatryczne, inni używają nazwę 'chroniczna borelioza' dla zespołu poboreliozowego, zapewne przypuszczając, że infekcja została już wyleczona a pozostałe symptomy są jej późnym rezultatem takim jak fibromialgia lub zespół chronicznego zmęczenia.

Wszystkie powyższe oceny są czystymi spekulacjami i nie ma dowodów na ich prawdziwość. Fakt, że chroniczna borelioza istnieje i jest relatywnie częsta jest oparty na badaniach epidemiologicznych, które wykazuje, że 30-50% leczonych i nieleczonych pacjentów w końcu rozwija fibromialgie lub zespół przewlekłego zmęczenia.

Tak jak inne choroby systemowe, borelioza jest zespołem klinicznym składającym się ze zmęczenia, bólów stawowych, bólów mięśniowych i dysfunkcji układu nerwowego. Obserwacje wynikające z leczenia wydają się popierać hipotezę, że to przewlekła infekcja jest odpowiedzialna za występowanie tych chronicznych objawów.

Istnieją duże szanse, że borelioza będzie kiedyś służyć jako doskonały model dla wielu innych chronicznych i złożonych chorób i to bez względu na to, czy patogenezą późnej boreliozy różni się od chronicznej boreliozy.

Typowe testy medyczne laboratoryjne w boreliozie wychodzą normalnie. Opad krwinek jest również prawidłowy co pomaga w różnicowaniu z innymi chorobami o zdecydowanie zapalnym charakterze, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów lub lupus. Hodowla *Borrelia* jest możliwa, zwłaszcza we wczesnej fazie choroby, zwykle robi się to ze zmian skórnych, ale większość laboratoriów nie ma możliwości wykonania takiego badania.

Obecnie najczęściej wykonuje się testy typu ELISA i Western blot. W 1994 roku stworzono zalecenie by Western blot wykonywano tylko wtedy gdy wynik ELISA okaże się pozytywny. To zalecenie zostało stworzone w oparciu o grupę pacjentów z bólami stawów i nie brało pod uwagę późnej formy boreliozy. Co więcej zostało utworzone pomimo poważnych zastrzeżeń powtarzalności badań pomiędzy poszczególnymi laboratoriami.

Wiarygodnie wykazano, że nie można polegać na teście ELISA w przypadku pacjentów z boreliozą i to zarówno w fazie wczesnej jak i w późnej. Dzieje się tak częściowo z powodu braku czułości ELISA związanej z użyciem całego organizmu bakteryjnego jako antygeny, co poważnie zakłóca wynik testu. Po korekcji okazuje się, że tylko niewielki procent przypadków może być tą metodą wykryty. Ponieważ Western blot rozdziela poszczególne białka organizmu, bardziej dokładne relacje mogą być uwidocznione i wyciągnięte wnioski mogą być bardziej właściwe.

Warto zauważyć, że powyżej 75% pacjentów z boreliozą ma negatywne wyniki typu ELISA podczas gdy uzyskują pozytywne rezultaty Western blotem. Pacjenci z zajętymi kilkoma stawami zwykle wykazują wysoki poziom przeciwciał IgG i pozytywny wynik zarówno ELISA jak i Western blot. Wg analiz Western blota, pierwszą reakcją immunologiczną związaną z boreliozą jest 41kd białko flagellarne oraz białko 23kd OspC. W pierwszej fazie zakażenia przeciwciała IgM reaguje z białkami 23 i 41 kd. Wtedy jeszcze nie ma IgG. Z czasem pojawia się jeszcze dodatkowo białko 60kd i 66kd. Wtedy też pojawia się reakcja IgG na proteiny 23 i 41 kg, które to mają największe znaczenie w diagnozie. Podczas gdy białko 41kd nie jest specyficzne dla B. burgdorferi to 23kd jest.

Wydaje się także, że białko 31kd (Osp A) 34kd (Osp B) białko błony zewnętrznej, oraz 35kd, 37kd, 39kd, 83/93kd także specyficznie diagnozuje obecność B. burgdorferi. Reakcja na białko 31kd zwykle nie jest widywana wcześniej niż po roku od zakażenia.

Jednak nie wszyscy pacjenci chorzy dłużej niż rok wykazują reakcje na białka błony zewnętrznej. Pacjenci ze szczególnie nasilonymi objawami na ogół wykazują dodatnie reakcje w zakresie IgM Western blota.

Wraz ze skutecznym leczeniem i ustępowaniem symptomów IgM reakcje zanikają lub zmniejszają się. IgG zwykle utrzymuje się dłużej, ale z czasem również zanika wraz ze skutecznym leczeniem.

Okolo 20% pacjentów ma objawy boreliozy, ale ich wynik Western blota jest negatywny. Jeżeli mikroorganizm pozostaje wewnątrzkomórkowo bez okresowej migracji na zewnątrz komórek, to może to świetnie tłumaczyć nieobecność przeciwciał we krwi.

PCR (Polymerase Chain Reaction) jest niezwykle czułą metodą wykrywania bakteryjnego DNA i RNA, z którą wiąże się duże nadzieje diagnostyczne. Jak dotąd niestety i ta metoda nie okazała się dostatecznie pewna w wykrywaniu zakażenia borrelia w takich materiałach jak krew, moczu, płyn mózgowo-rdzeniowy u pacjentów we wczesnej i późnej boreliozie. Perspektywicznie powinno być możliwe by wytworzyć ELISA test czuły na białka 41kd, 23kd, 31kd i/lub 34kd. Obecnie jednak to Western blot jest najbardziej miarodajnym testem na obecność boreliozy.

In vitro B. burgdorferi wykazuje wrażliwość na wiele antybiotyków. Sytuacja jest jednak bardziej skomplikowana, jako że dłuższe czasy inkubacji są niezbędne dla określenia MIC (minimum inhibitory concentration) i borrelia niestety potrzebuje podwójnych czasów rzędu 20-24 godzin. Z tymi ograniczeniami kilka prac naukowych wykazało następujące wartości MBC (minimum bactericidal concentration) : penicilina 8ug/ml, ampicilina: 2ug/ml, tetracyclina: 1-2ug/ml, doxycyclina: 2ug/ml, ceftriaxon: 0.5ug/ml, cefotaxim: 0.5ug/ml, cefuroxim: 1-2ug/ml, cefixim: 8ug/ml, erytromycina: 0.5ug/ml, claritromycina: 0.5ug/ml, azithromycina: 0.5ug/ml, and ciprofloxacin: 4ug/ml.

We wczesnej fazie choroby każdy z wymienionych antybiotyków wydaje się działać, jeżeli jest podawany przez 2 tygodnie. Tak w każdym razie podaje szereg publikowanych prac. Niestety pewna liczba pacjentów w ten sposób leczonych rozwija później bóle stawów, napady zmęczenia, parestezje i pozytywne Western bloty. Ci pacjenci są później, zwykle z pozytywnym rezultatem, wyleczeni dłuższymi terapiami antybiotykowymi.

W związku z tym obecnie zaleca się, by tetracyklina, doxycyklina lub amoksyacylina były

używane przynajmniej przez miesiąc, ale to wtedy jeżeli rumień jest jedynym objawem. W przypadku jakiegokolwiek innego symptomu ten miesięczny kurs leczenia jest zwykle niewystarczający. Nasze doświadczenia sugerują, że 3 miesiące tetracykliny są znacznie korzystniejsze jeżeli chodzi o wyleczenie. Leczenie pacjentów symptomatycznych przez dłuższą niż 6 miesięcy musi być jeszcze dłuższe, albo trzeba wziąć pod uwagę, że kiedyś konieczne będzie ponowne leczenie.

Pacjenci symptomatyczni ponad rok, wymagają na ogół leczenia długości 12-18 miesięcy do czasu zniknięcia symptomów.

Wiele obserwacji sugeruje wartość długiego leczenia. Analogicznie długotrwanie leczy się gruźlicę, trąd, gorączkę Q oraz pewne grzybice.

W boreliozie, powolny wzrost i niska aktywność bakterii wydaje się korelować z potrzebą dłuższego leczenia.

Wkrótce po zapoczątkowaniu leczenia u chorych z wczesnymi objawami dochodzi często do pogorszenia w początkowych dniach. Czasami pogorszenie trwa wiele tygodni. U pacjentów chorych dłużej niż miesiąc, poprawa może nie nastąpić wcześniej niż po 4-6 tygodniach.

W czasie leczenia następują okresy poprawy poprzedzane przez okresy pogorszeń. Z czasem okresy poprawy przeważają.

Niektóre bóle stawów wymagają 3 miesięcy na poprawę a zmęczenie jest zwykle ostatnim symptomem, który się poprawia.

Koncepcja używania tetracyklin rozwijała się powoli, głównie w oparciu o dużą liczbę niepowodzeń klinicznych pacjentów używających wyłącznie amoxycyliny lub doxycyliny.

Pacjenci często doświadczają poprawy po doxycylinie, ale nie jest to poprawa trwała.

Tetracyklina może być bardziej skuteczna po prostu dlatego, że może być stosowana w większej dawce niż doxycyclina. Sto miligramów doxycyliny dwa razy biologicznie znaczy mniej niż 500 mg tetracykliny 3 razy dziennie. Ponadto, doxycyclina łączy się wybitnie z białkami osocza w odróżnieniu od tetracykliny i jej biologiczna dostępność jest przez to mniejsza. Są lekarze używający 300-400 mg doxycyliny, by uczynić to leczenie bardziej skutecznym (używa się nawet dawek 600-800 mg dziennie, przypis tłumacza).

Jak dotąd nikt nie porównał skuteczności doxycyliny i tetracykliny.

Inni lekarze używają w leczeniu minocycliny ze zmiennym efektem. W przypadku Minocycliny znowu pojawia się problem z wiązaniem przez białka osocza i ograniczenie dostępu biologicznego antybiotyku.

Jeżeli chodzi o antybiotyki beta lactamowe używane w leczeniu boreliozy to najbardziej efektywny wydaje się ceftriaxon. W studiach porównawczych cefotaxim wydaje się równie skuteczny, podobnie zresztą jak dożylna penicylina.

We wczesnych stadiach choroby doustna amoxycyliną wydaje się tak samo skuteczna jak doxycyclina.

W późniejszych stadiach amoxycyliną w dawkach do 3 g dziennie wydaje się mało skuteczną, nawet gdy jest podawana razem z probencidem.

Cefixime nie wydaje się skuteczną. Cefuroxim axetil wydaje się podobny w działaniu do doxycyliny, ale był testowany tylko we wczesnych stadiach choroby. Rola nowych pochodnych makrolidowych wymaga dopiero oceny. Erytromycyna została uznana za nieefektywną pomimo dużej skuteczności in vitro. Azithromycyna została uznana za mniej skuteczną niż amoxycyliną, kiedy była testowana we wczesnych fazach choroby.

Niektórzy lekarze stosują clarithromycine i azithromycine w większych dawkach i przez dłuższy okres czasu, ale jak dotąd nikt nie donosi, że uzyskano lepsze efekty niż poprzez leczenie tetracykliną lub beta laktamami.

W naszym doświadczeniu wszystkie makrolidy są bardzo skuteczne, ale tylko wtedy, gdy są używane razem ze środkami lysosomotropowymi, takimi jak hydroxychloroquine.

Reasumując, najbardziej skuteczne są te antybiotyki, które mogą osiągnąć duże stężenie wewnątrzkomórkowe.

Laboratorium Klempnera na modelu tkankowym wykazało, że ceftriaxon w monoterapii nie jest w stanie unieszkodliwić organizmów wewnątrzkomórkowych. Podobne badania w laboratorium Raoulta na modelu tkanki śródbłonkowej wykazały skuteczność tetracykliny i erytromycyny, natomiast brak skuteczności betalaktamów.

Wymienione doniesienia potwierdzają nasze doświadczenia, że tetracykliny i makrolidy stanowią najbardziej obiecującą grupę leków z powodu ich wewnątrzkomórkowej penetracji. Doświadczenia z makrolidami przyniosły rozczarowanie, kiedy porównano ich skuteczność in vitro przeciwko bakterii borrelii a innych organizmów, takich jak chlamydia, legionella, mycobacterium-avium i toxoplasma.

Jeżeli przyjąć, że borrelia zamieszkuje wewnątrzkomórkowe pęcherzyki wypełnione kwaśną treścią, to rzeczywiście aktywność makrolidowych antybiotyków powinna się znacznie zmniejszyć po obniżeniu pH. Tetracykliny nie tracą aktywności przy niskich wartościach pH. Wręcz przeciwnie, doxycylina zwiększa skuteczność przy niskich pH.

Na modelu tkankowym zakażenia Erlichia użycie czynników lysosomotropowych takich jak amantidina, NH<sub>4</sub>Cl, czy chloroquine zwiększyło skuteczność doxycyliny. Na podstawie tych badań oraz uznając hipotezę, że chroniczność boreliozy wynika z jej wewnątrzkomórkowej obecności, odnosimy znaczne sukcesy lecząc kombinacją makrolidu z hydroxychloroquinem. Oczywiście pozostaje kwestia układu nerwowego, ale jak na razie nie ma dowodu, że ceftriaxon jest skuteczniejszy niż tetracyklina lub kombinacja makrolidu z hydroxychloroquinem. Jeżeli nasze przypuszczenie się sprawdzi i w istocie borrelia zasiedla raczej naczynia śródbłonkowe mózgu lub komórki glejowe, to w leczeniu nie potrzeba antybiotyków przekraczających barierę mózgowo rdzeniową. Gdyby nawet zresztą część bakterii przekroczyła barierę krew-mózg, to w rzeczy samej zresztą, tetracykliny w niewielkim stopniu tę barierę również przekraczają i kiedyś były używane z umiarkowanym sukcesem w leczeniu zapalenia opon mózgowych. Makrolidy nie przekraczają bariery mózgowo rdzeniowej, ale wykazały skuteczność w innych infekcjach układu nerwowego (toxoplazmoza) i według naszych obserwacji są w stanie zredukować symptomy neuropsychiatryczne i zmniejszyć naczyniowe objawy boreliozy w badaniu SPECT scan.

Jeżeli chodzi o kwestie antybiotyków bakteriobójczych i bakteriostatycznych to tego rodzaju oddziaływanie w organizmie żywym nigdy nie było obserwowane.

W końcu też przypomnijmy, że jak dotąd nie zaobserwowano tworzenia się oporności na leczenie w czasie leczenia i, że efektywność leczenia należy uzależnić od odpowiedzi klinicznej.

## Przyszłość

Niedoskonałość leczenia boreliozy wynika głównie z niedoskonałości metod diagnostycznych i braku testów umożliwiających monitorowaniu przebiegu choroby. Wynalezienie testu ELISA opartego na specyficznym antygenie powinno przynieść lepszą specyficzność testu, ale oczywiście czułość, jako, że oparta o reakcje immunologiczną ciągle może pozostać niedoskonała wobec wewnątrzkomórkowej obecności bakterii. Czyli ciągle pożyteczny byłby jakiś inny test.

W leczeniu boreliozy bardzo przydatne byłyby kontrolowane próby kliniczne, które mogłyby odpowiedzieć na pytanie, które antybiotyki są najbardziej korzystne i jak długo należałoby je stosować.

Niekwestionowana porażka jeżeli chodzi o typowe leczenie boreliozy obejmujące miesiąc dożylnego ceftriaxonu i bezpośrednio później 2 miesiące doustnej doxycycliny była spodziewana biorąc pod uwagę poprzednie obserwacje wykazujące, że żaden protokół używany przez krótki okres czasu nie był w stanie poprawić stanu chorych.

Potrzebne są próby kliniczne by ocenić, czy przedłużone leczenie tetracykliną lub makrolidem w połączeniu z czynnikiem lysosomotropowym okaże się skuteczne.

## Literatura

1. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, et al. Lyme Disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheum* 21:454-61, 1994.
2. Bakken LL, Case KL, Callister SM, et al. Performance of 45 laboratories participating in a proficiency testing program for Lyme Disease serology. *JAMA* 268:891-5, 1992.
3. Brouqui P, Bodiga S, and Raoult D. Eucaryotic cells protect *Borrelia burgdorferi* from the action of penicillin and ceftriaxone but not from the action of doxycycline and erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 40:1552-4, 1996.
4. Cadavid D, O'Neill T, Schaefer H, and Pachner AR. Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a nonhuman primate model of Lyme disease. *Lab Investigation* 80:1043-54, 2000.
5. Centers for Disease Control. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR* 44:590-1, 1995.
6. Choppa PC, Vojdani A, Tagle C, et al. Multiplex PCR for the detection of *Mycoplasma fermentans*, *M. hominis*, and *M. penetrans* in cell cultures and blood samples of patients with chronic fatigue syndrome. *Mol Cell Probes*. 12:301-8, 1998.
7. Donta ST. Lyme Disease: A clinical challenge. *J Spirochet and Tick Dis* 2:50-51, 1995.
8. Donta ST. Tetracycline therapy of chronic Lyme Disease. *Clin Infect Dis* 25: S52-56, 1997.
9. Donta ST: Reactivation of latent Lyme Disease. X Annual LDF International Conference on Lyme Borreliosis, National Institutes of Health, April 1997.
- 10.. Donta ST. Treatment of chronic Lyme disease with macrolide antibiotics. In: Program and abstracts of the VIIIth International Conference on Lyme Borreliosis; June 20-24, 1999; Munich, Germany. Abstract P193.
11. Donta ST: Reactivation of Lyme Disease following OspA vaccine. *Int J Antimicrob Agents* 17:S116-7, 2001.

12. Donta ST: The existence of chronic Lyme Disease. *Current Treatment Options in Infectious Diseases* 3:261-2, 2001.
13. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN and Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 167:392-400, 1993.
14. Fallon B and Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *Am J Psych* 141:1571-83, 1994.
15. Feder HM Jr, Gerber M, and Krause PJ. Early Lyme disease: a flu-like illness without erythema migrans. *Pediatrics* 91:456-9, 1993.
16. Fister RD, Weymouth LA, McLaughlin JC, et al. Comparative evaluation of three products for the detection of *Borrelia burgdorferi* antibody in human serum. *J Clin Microbiol* 37:2834-7, 1989.
17. Georgilis K, Peacocke M, and Klempner MS. Fibroblasts protect the Lyme Disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, from ceftriaxone in vitro. *J Infect Dis* 166:440-4, 1992.
18. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehman M, et al. Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. *Science* 281:703-6, 1998.
19. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme Disease *N Engl J Med*. 345: 85-92, 2001.
20. Levin JM, Nelson JA, Segretti J, et al. In vitro susceptibilities of *Borrelia burgdorferi* to 11 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 37:1444-6, 1993.
21. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double blind, randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 124:785-91, 1996.
22. Maurin M, Benoliel AM, Bongrand P, and Raoult D. Phagolysosomal alkalization and the bactericidal effect of antibiotics: the *Coxiella burnetii* paradigm. *J Infect Dis* 166:1097-102, 1992.
23. Nicolson GL, and Nicolson NL. Chronic infections as a common etiology for many patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and Gulf War Illness. *Intern J Med* 1:42-6, 1998.
24. Pachner AR, Delaney E, O'Neill T, and Major E. Inoculation of nonhuman primates with the N40 strain of *Borrelia burgdorferi* leads to a model of Lyme neuroborreliosis faithful to the human disease. *Neurology* 45:165-72, 1995.
25. Preac-Mursic V, Wilske B, Schierz G, et al. In vitro and in vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microbiol* 6:424-6, 1987.
26. Roberts ED, Bohm RP Jr, Lowrie RC Jr, et al. Pathogenesis of Lyme neuroborreliosis in the Rhesus monkey: the early disseminated and chronic phases of disease in the peripheral nervous system. *J Infect Dis* 178:722-32, 1998.
27. Seltzer EG, Gerber MA, Carter ML, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *JAMA* 283:609-616, 2000.
28. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme Disease. *Ann Intern Med* 121:560-7, 1994.
29. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, et al. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med* 86:685-98, 1977.
30. Steere AC. Lyme Disease. *NEJM* 345:115-25, 2001.
31. Straubinger RK. PCR-based quantification of *Borrelia burgdorferi* organisms in canine tissues over a 500-day postinfection period. *J Clin Microbiology* 38:2191-9, 2000.
32. Wormser G, Nadelman RB, Dattwyler RJ, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. *Clin Infect Dis* 31(S1):S1-S14, 2001.
33. Ziska MH, Donta ST, and Demarest FC. Physician preferences in the diagnosis and treatment of Lyme Disease in the U.S. *Infection* 23:1-5, 1995.