



Borelioza

Mimo ogromnego postępu, jaki dokonał się w dziedzinie chorób zakaźnych, niektóre infekcje nadal budzą wiele kontrowersji i są przedmiotem intensywnych badań oraz licznych sporów naukowych. Do takich schorzeń można zaliczyć boreliozę.

Część lekarzy, w tym Infectious Diseases Society of America (IDSA) – Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych, uważa, że jest to infekcja możliwa do wyleczenia pojedynczym antybiotykiem w ciągu kilku tygodni, dolegliwości zaś utrzymujące się mimo leczenia traktuje jako zespół poboreliozowy, niebędący wskazaniem do antybiotykoterapii [3]. W opozycji do nich stoi druga grupa lekarzy, wraz z International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS), postulujących długotrwałą i wielolekową terapię boreliozy, także w przypadkach przewlekłych [4].

Klasyczna definicja

Borelioza (choroba z Lyme, krętkowica kleszczowa) jest odzwierzęcą układową chorobą zakaźną wywoływaną przez bakterie z rodzaju *Borrelia*.

Etiologia

Czynnikiem etiologicznym boreliozy są bakterie z rzędu *Spirochaetales* (krętki), rodziny *Spirochaetaceae*, rodzaju *Borrelia*, gatunku *B. burgdorferi*, *B. garinii* i *B. afzelii*, nazywane łącznie *Borrelia burgdorferi sensu lato* [7]. Najnowsze badania wykazały, że *B. burgdorferi* mogą występować w różnych postaciach morfologicznych – w formie kręt-

ka oraz w formach przetrwalnikowych (cysty, sferoplasty i blebs) [13]. Forma krętka jest cienka, giętka i skręcona spiralnie oraz wyposażona w peryplazmatyczne wici umożliwiające ruch postępowy. Osiąga długość od 8 do 22 mikrometrów. Formy przetrwalnikowe są okrągłe, nieruchliwe i pozbawione ściany komórkowej, a zatem niewrażliwe na działanie antybiotyków betalaktamowych. Na szczęście dla pacjentów, istnieją doniesienia, że ulegają one zniszczeniu pod wpływem metronidazolu i tynidazolu [4]. W organizmie człowieka, w zależności od warunków zewnętrznych, komórki bakterii mogą wielokrotnie zmieniać swoją formę. Zjawisko to może tłumaczyć oporność krętków na antybiotyki, zmiany w natężeniu objawów »



» choroby i w odpowiedzi immunologicznej (włącznie z seronegatywnością) [8, 10, 3].

Poszczególne szczepy *B. burgdorferi* różnią się znacznie zdolnością do syntezy betalaktamaz i antygenowością. Ponadto bakterie te potrafią przeżyć wewnątrz niektórych komórek gospodarza, takich jak makrofagi, limfocyty, komórki endothelium, neurony czy fibroblasty. Mogą opłaszczać się błoną komórkową gospodarza i syntezować glikoproteinę umożliwiającą ochronną enkapsulację. Ponadto najnowsze publikacje sugerują, że krętki wytwarzają rozpuszczalną w tłuszczach neurotoksynę, która jest prawdopodobnie odpowiedzialna za wiele objawów neurologicznych [4].

Wszystkie te mechanizmy sprawiają, że *B. burgdorferi* są bardzo trudnym przeciwnikiem dla ludzkiego układu odpornościowego.

Borrelia burgdorferi sensu stricto, występująca na całym świecie (a jako jedyny gatunek w USA), wywołuje głównie dolegliwości stawowe. *Borrelia garini* – występuje głównie w Europie Zachodniej i najczęściej wywołuje objawy ze strony układu nerwowego, a *Borrelia afzelii* pojawia się głównie w Europie centralnej i Skandynawii, powodując przewlekłe zmiany skórne.

Naturalnym rezerwuarem *Borrelia* są małe gryzonie, ale zarażone mogą być różne inne gatunki kregowców. Na człowieka krętki przenoszone są przez kleszcze z rodzaju *Ixodes*. Zazwyczaj, aby doszło do zakażenia, kleszcz musi pozostać w skórze przez kilka godzin, dlatego częsta kontrola i szybkie usuwanie kleszczy należą do działań profilaktycznych boreliozy [2].

Ostatnio publikowane są doniesienia sugerujące możliwość przenoszenia infekcji *Borrelia* z człowieka na człowieka podczas kontaktów seksualnych, karmienia piersią i na drodze wertykalnej [1].

Koinfekcje

Wiele badań dowodzi, że krętki *Borrelia* nie są jedynymi czynnikami infekcyjnymi przenoszonymi przez kleszcze [4]. Mogą to być również różne gatunki *Babesia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Bartonella* i inne. Naukowcy nie są jednak zgodni co do częstości występowania koinfekcji, czyli zakażenia pojedynczej osoby kilkoma drobnoustrojami podczas pojedynczego ugryzienia. IDSA uważa je za stosunkowo rzadkie, natomiast ILADS za częste, a co więcej – będące przyczyną cięższego i nietypowego przebiegu choroby. Z tego powodu lekarze należący do ILADS proponują rutynowe wykonywanie testów w kierunku zakażenia *Babesia*, *Bartonella* i *Ehrlichia* u pacjentów z oporną na leczenie lub atypową boreliozą [4].

Objawy kliniczne

Wczesna faza choroby

Po okresie inkubacji, trwającym około 1–3 tygodnie, wokół miejsca ukąszenia przez kleszcza może się pojawić charakterystyczne zaczerwienienie, rozszerzające się obwodowo i ulegające przejaśnieniu w centrum. Zmiana jest bolesna, ocieplona i wypukła. Nosi nazwę rumienia wędrującego (*erythema migrans* EM) i pojawia się u mniej niż 50% chorych [5]. Często towarzyszą jej objawy grypopodobne. Niestety, u części chorych EM wygląda nietypowo, nie występuje w ogóle lub zostaje przeoczony – wtedy infekcja rozwija się niepostrzeżenie.

Drugą zmianą skórą, zdecydowanie rzadszą, jest limfocytoma – niewielki guzek o średnicy 1–5 cm, nieco ciemniejszy od otoczenia, często umiejscowiony w uchu lub na gruczole piersiowym.

W przypadku niepodjęcia leczenia przeciwbakteryjnego infekcja przechodzi w fazę rozsianą, powodując wystąpienie u chorego objawów wtórnych [2].

Objawy wtórne

Pojawiają się od 2 tygodni do kilku miesięcy od zakażenia. Najczęściej występuje zapalenie stawów, zaburzenia neurologiczne i kardiologiczne, choć mogą pojawić się objawy wskazujące na uszkodzenie każdego układu w organizmie, dlatego boreliozę klasyfikuje się jako chorobę układową.

Zapalenie stawów najczęściej obejmuje niesymetrycznie duże stawy obwodowe. W jego przebiegu dochodzi do zapalenia maziówki z bogatobiałkowym wysiękiem i infiltracją granulocytami. Ma charakter nawrotowy i wymaga różnicowania z seronegatywnym rzs, w odróżnieniu od którego rzadko powoduje trwałe zniekształcenia stawów.

Zaburzenia neurologiczne najczęściej polegają na nawracającym limfocytarnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, neuropatiach obwodowych i zapaleniu korzeni nerwowych. Natomiast objawy kardiologiczne przebiegają w postaci postępującej kardiomiopatii i zaburzeń przewodnictwa w obrębie mięśnia serca, do bloków całkowitych włącznie [6]. Na tym etapie choroby EM może pojawić się wielogniskowo.

Późna (przewlekła) faza choroby

W rozpoznawaniu przewlekłej fazy boreliozy dr Burrascano proponuje następujące kryteria:

- 1) choroba jest obecna przynajmniej przez rok,
- 2) przewlekłe występują poważne zaburzenia neurologiczne (zapalenie mózgu, encefalopatia, zapalenie opon mózgowych

itp.) lub objawy stawowe (zapalenie błony maziowej) oraz

- 3) infekcja *B. burgdorferi* jest nadal aktywna, mimo wcześniejszego leczenia antybiotykiem.

Do rozpoznania późnej boreliozy wymagane jest spełnienie wszystkich 3 kryteriów jednocześnie.

Oprócz objawów stawowych i neurologicznych, dla tego etapu choroby charakterystyczna jest neuropatia o typie rękawiczek i/lub pończoch oraz skórne zmiany zapalne, które noszą nazwę acrodermatitis atrophicans, pojawiają się niesymetrycznie i powodują ścieńczenie oraz zanik skóry na zajętych obszarach [2].

Szereg innych objawów, które można wiązać z przewlekłą infekcją *Borrelia*, zaprezentowano w tab. 1 [4]. Ogromna różnorodność tych objawów utrudnia postawienie rozpoznania boreliozy w tym okresie.

Diagnostyka

Badania serologiczne

Badania serologiczne polegają na wykrywaniu wytworzonych przez chorego przeciwciał w klasie IgM i IgG skierowanych przeciwko *B. burgdorferi*. Ich wyniki mają jednak ograniczone znaczenie, gdyż przeciwciała pojawiają się w surowicy dopiero kilka tygodni po zakażeniu, a poza tym podczas trwania infekcji bakteria może kilkakrotnie zmieniać miejsce pobytu (np. z krwi do centralnego układu nerwowego lub płynu stawowego), co ma istotny wpływ na stężenie przeciwciał w surowicy. Ilustracją do powyższych danych jest badanie wykonane przez polskich naukowców, w którym wykazali oni niskie lub zerowe stężenia przeciwciał u chorych z obecnymi żywymi krętkami w płynach ciała [11].

ELISA

W większości krajów jest to najczęściej używana metoda diagnostyczna w przypadku podejrzenia boreliozy [6]. Niestety, testy ELISA mają bardzo niską czułość i dają w wielu przypadkach wyniki fałszywie ujemne, o czym należy pamiętać przy ich interpretacji.

Western Blott

Badanie polega na rozdzieleniu w żelu immunoprecypionowanym różnymi antygenami *B. burgdorferi* białek zawartych w surowicy krwi. Często daje wyniki dodatnie u chorych z ujemnym testem ELISA, gdyż jest od niego czulsze.

PCR (Polymerase chain reaction) i Real-Time PCR

Obie metody opierają się na wykryciu bakteryjnego DNA za pomocą jego ampli-

Tabela 1. Objawy przewlekłej infekcji Borrelia

Objawy ogólne	Gorączki, poty, dreszcze, fale gorąca z nieznanego powodu Zmiana masy ciała Zmęczenie, osłabienie
Bólowe	Bóle głowy, gardła, żołądka, jąder, bioder, żeber, w klatce piersiowej
Układ wydzielniczy	Powiększenie gruczołów Nieregularna menstruacja Galactorrhea, bóle piersi
Stawy i mięśnie	Bóle, obrzęki, sztywność stawów Sztywność karku Bóle, kurcze i tiki mięśni
Kardiologiczne	Krótki oddech, kaszel Palpitacje serca, zmienny puls, Blokady przedsionkowo-komorowe Szmer nad sercem
Układ nerwowy i narządy zmysłów	Kłucie, utrata czucia, palenie, przesywające bóle Paraliż twarzy (Bella) Podwójne, rozmyte widzenie, plamy, nadwrażliwość na światło Dzwonienie, bóle uszu, nadwrażliwość na dźwięk Nasilona choroba lokomocyjna, zawroty głowy, utrata równowagi Lekkomyślność, otumanienie Drżenia Zaburzenia koncentracji Zaburzenia pamięci Zaburzenia orientacji przestrzennej Problemy z wymową i pisaniem Zmiany nastroju, drażliwość, depresje Zaburzenia snu
Alkohol	Nadmierna reakcja na alkohol
Skórne	Wypadanie włosów
Układ moczowo-płciowy	Podrażniony pęcherz lub zakłócenie jego działania Utrata sprawności seksualnej lub libido
Układ pokarmowy	Zmiana czynności jelit (zaparcia lub biegunki)

fikacji, czyli powielenia. Wynik pozytywny jest dowodem świadczącym o obecności bakterii w badanej próbce. W Real-Time PCR używa się dodatkowo sond znakowanych fluorescencyjnie, co znacznie zwiększa czułość badania.

Lyme Urine Antigen Test (LUAT) and Lyme DOT-BLOT Assay for Antigen (LDA)

Testy te wykrywają obecność antygenu *B. burgdorferi* w moczu pacjenta. Test LUAT został wprowadzony jako pierwszy, test LDA jest natomiast nowocześniejszy, prostszy do wykonania i oparty na wizualnej reakcji barwnej.

W doświadczeniach naukowych przeprowadzonych w Kalifornii, 30% pacjentów z chorobą Lyme (rumieniem wędrującym) miało dodatni test LUAT, a tylko u 8% wykryto obecność przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* w surowicy. Ponadto test LUAT był dodatni w każdej z 3 faz choroby w opozycji do badań serologicznych pozytywnych zazwyczaj tylko przez pewien czas [9].

Inne

Ze względu na niedoskonałość wszystkich powyższych metod diagnostycznych, nadal prowadzone są intensywne badania nad nowymi rozwiązaniami. Duże nadzie-

je wiąże się z testem stworzonym przez dr Whitaker w Bowen na Florydzie. Nosi on nazwę Q-RIBb (Quantitative Rapid Identification of Borrelia burgdorferi) i polega na wykonaniu serii rozcieńczeń pełnej krwi po dodaniu do niej znakowanego fluorescencyjnie przeciwciała. Naukowcy z Bowen Lab twierdzą, że do tej pory test dawał wynik dodatni u 100% pacjentów z boreliozą zdiagnozowanych klinicznie.

Ostatecznego potwierdzenia obecności krętka w organizmie można też dokonać na podstawie badania histopatologicznego lub hodowli komórkowych, jednakże jest to na tyle trudne, że do standardowej diagnostyki nie może być wykorzystane.

Rozpoznanie

Diagnoza boreliozy stawiana jest na podstawie objawów klinicznych, ponieważ żaden z dostępnych testów diagnostycznych w 100% nie potwierdza ani nie wyklucza zakażenia. Podczas stawiania rozpoznania trzeba wziąć pod uwagę pełny obraz kliniczny oraz wykluczyć inne możliwe schorzenia o podobnej symptomatologii. Należy wypytać pacjenta o możliwą ekspozycję na kleszcze, pojawianie się zmian skórnych lub jakichkolwiek nowych problemów zdrowotnych, szczególnie w cyklach dwutygodniowych, a następnie

wziąć pod uwagę wyniki testów laboratoryjnych i reakcję na antybiotykoterapię [4]. Warto pamiętać, że ujemne wyniki badań laboratoryjnych nie wykluczają schorzenia.

Leczenie

Wytyczne IDSA

Wg naukowców opracowujących wytyczne IDSA, ani testy serologiczne, ani rutynowa podaż antybiotyków w przypadku ugryzienia przez kleszcze nie są konieczne. Jeśli zaistnieją konkretne okoliczności (kleszcz należał do gat. *I. scapularis* i pozostawał w skórze minimum 36 godzin, upłynęło mniej niż 72 godziny od usunięcia kleszcza, na danym terytorium minimum 20% kleszczy jest zakażonych *B. Burgdorferi* oraz leczenie nie jest przeciwwskazane) dopuszczalne jest podanie pojedynczej dawki doksycykliny (200 mg dla dorosłego) celem prewencji boreliozy.

W jej leczeniu wskazane są następujące antybiotyki (w standardowych dawkach) – doustne: doksycyklina, amoksycylina i cefuroksym oraz dożylnie: ceftriakson, cefotaksym i penicylina G. Forma podania leku oraz czas trwania terapii uzależnione są od stadium i manifestacji klinicznej zakażenia, jednakże nie przekraczają 4 tygodni, np. neuroborelioza wymaga leczenia dożylnego przez 10–28 dni. Powtórzenie terapii jest zalecane wyłącznie w przypadku późnej boreliozy z objawami stawowymi lub neuroboreliozy z udokumentowaną obecnością krętka. Jeśli mimo ponownego leczenia zapalenie stawów utrzymuje się, a wynik PCR z płynu stawowego jest ujemny, zaleca się leczenie objawowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne, antyreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (np. hydroksychlorochina), miejscową podaż kortykosteroidów lub synowektomię. IDSA nie zaleca stosowania w leczeniu między innymi: metronidazolu, wankomycyny, cholestyraminy ani specyficznej suplementacji diety, nie dopuszcza także leczenia skojarzonego i terapii długoterminowej [12].

Wytyczne ILADS

Zalecenia badaczy zgrupowanych w ILADS znacznie różnią się od wytycznych IDSA. ILADS podkreśla, że niewłaściwie leczona infekcja *B. burgdorferi* ma tendencję do nawracania, przechodzenia w fazę przewlekłą i staje się oporna na leczenie, stąd konieczne jest stosowanie agresywnej terapii od momentu wnikięcia krętka do organizmu człowieka. Ze względu na możliwe skutki zdrowotne przewlekłej boreliozy wskazane jest podjęcie leczenia już przy wysoce prawdopodobnym podejrzeniu choroby. Wg dr. Burrascano, jednego z twórców wytycznych, prawdopodobieństwo infekcji jest duże, jeśli kleszcz »

» pochodził z obszarów endemicznych, tkwił w ciele kilka godzin, był wypełniony krwią lub nie został usunięty w całości. W takich sytuacjach konieczne jest leczenie doustnym antybiotykiem przez 28 dni [4].

W przypadku rozpoznanej boreliozy czas trwania terapii nie powinien być ustalany odgórnie (na np. 28 dni proponowane przez IDSA), ale raczej zależny od odpowiedzi klinicznej. Preparat antybiotyczny oraz drogę jego podania należy dobierać z jednej strony biorąc pod uwagę stopień ciężkości choroby, a z drugiej – stan kliniczny pacjenta, jego wiek i ewentualne alergie, inne schorzenia i stosowane leczenie oraz tolerancję możliwych skutków ubocznych, dane epidemiologiczne, koszt terapii i inne czynniki. Zazwyczaj terapię rozpoczyna się od preparatu doustnego.

Do doustnych antybiotyków I rzutu zaliczono amoksylicynę, azytromycynę, cefuroksym, klarytromycynę, doksycylinę i tetracyklinę. Antybiotyki dożylnie należy zastosować w przypadku przewlekłej, nawrotowej i odpornej na leczenie boreliozy oraz w leczeniu wybranych manifestacji, takich jak boreliozowe zapalenie opon mózgowych czy zapalenie stawów. Do niedawna dożylnie stosowano wyłącznie ceftriakson, cefotaksym i penicylinę, ostatnio udowodniono też skuteczność imipenemu, azytromycyny i doksycykliny. Ostatnią drogą podawania antybiotyków, stosowaną wyłącznie w przypadku pacjentów z licznymi nawrotami po terapii doustnej i dożylniej, jest podaż domięśniowa preparatu benzylpenicyliny.

W momencie gdy monoterapia nie przyniosła efektu, szczególnie w leczeniu wybranych manifestacji przewlekłej i nawrotowej boreliozy, podaje się terapię skojarzoną. Dawki antybiotyków wg znacznej części badań klinicznych powinny być wyższe od standardowych, np. 300–400 mg doksycykliny na dobę. Leczenie powinno się kontynuować przez pewien czas po całkowitym ustąpieniu objawów. Praktyka kończenia leczenia mimo braku ustąpienia objawów u chorych z przewlekłą boreliozą nie jest już zalecana.

Pomimo właściwego leczenia, borelioza ma tendencje do nawracania, dlatego chorzy powinni pozostawać pod stałą obserwacją. Ze względu na duże ryzyko przetrwalej infekcji, stosowanie kortykosteroidów nie jest zalecane [5].

Protokół Marshalla

Osobną kwestię w tematyce terapii boreliozy stanowi tzw. protokół Marshalla. Jest to schemat leczniczy, opracowany przez zespół naukowców pod kierownictwem Trevora Marshalla, służący do leczenia chorób, które cechuje odpowiedź immunologiczna typu Th1. Wg dr. Marshalla, u podłoża tych chorób leżą infekcje bakteriami pozbawionymi ścia-



ny komórkowej i zdolnymi do przeżycia wewnątrz leukocytów fagocytujących, a jako że niektóre postacie morfologiczne *Borrelia burgdorferi* również nie posiadają ściany i pasyżują wewnątrzkomórkowo, protokół Marshalla zaczął być stosowany w leczeniu boreliozy.

Schemat składa się z 3 faz. W pierwszej stosuje się bloker receptora angiotensyny II (olmesartan) oraz antybiotyk (minocyklinę), ponadto konieczne jest unikanie słońca i witaminy D. W trakcie kolejnych faz przyjmuje się różne kombinacje dodatkowych antybiotyków. Naukowcy z grupy dr. Marshalla prowadzą internetowe forum, za pomocą którego przekazują zainteresowanym pacjentom szczegóły terapii. Niestety, wciąż brak jest badań klinicznych weryfikujących skuteczność protokołu, co w zasadzie uniemożliwia odniesienie się do niego w sposób naukowy. Ostatnio jednak dr Marshall opublikował pojedyncze prace na temat podstaw immunologicznych swojego protokołu, co potwierdza naukowy charakter działalności grupy i pozwala mieć nadzieję na uzyskanie podpartych badaniami dowodów na skuteczność działania schematu [14].

Podsumowanie

Boreliozę jako jednostkę chorobową zaczęto rozpoznawać stosunkowo niedawno, bo dopiero w latach 70. XX wieku. Od tego mo-

mentu cały czas prowadzone są intensywne badania naukowe nad wyjaśnieniem etiopatogenezy i opracowaniem skutecznej terapii tej choroby. Nadal jednak istnieje bardzo wiele niewiadomych. Środowiska lekarskie i naukowe istotnie różnią się w spojrzeniu na boreliozę, co przekłada się na konstruowane przez specjalistów wytyczne diagnostyczno-terapeutyczne. Różnice te są tak duże, że dochodzi do powstawania sprzecznych zaleceń, co wprowadza niepożądany chaos i rzutuje na relacje pomiędzy lekarzem a pacjentem. Należy mieć nadzieję, że wkrótce uda się wyjaśnić obecne wątpliwości i będzie możliwe stworzenie jednolitych kryteriów diagnostyczno-terapeutycznych, pozwalających na pełne wyleczenie pacjenta z infekcji *B. burgdorferi* w każdym stadium. ■

Piśmiennictwo

1. Bach G.: „Recovery of Lyme spirochetes by PCR in semen samples of previously diagnosed Lyme disease patients”. International Scientific Conference on Lyme Disease, April 2001
2. Bannister B. A., Begg N. T., Gillespie S. H.: „Choroby zakaźne”. Wydanie I polskie pod redakcją J. Juszczyka. Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 1998
3. Brorson O, Brorson S.: „A Rapid Method for Generating Cystic Forms of *Borrelia burgdorferi*, and Their Reversal to Mobile Spirochetes”. *APMIS* 1998, 106 (12): 1131–1141
4. Burrascano J. J.: „Advanced Topics in Lyme Disease Diagnostic Hints and Treatment Guidelines for Lyme and other „Tick Borne Illnesses”. Fifteenth Edition, Copyright September 2005, ILADS
5. Cameron D., Gaito A., Harris N., Bach G., Bellovin S., Bock K., Bock S., Burrascano J., Dickey C., Horowitz R., Phillips S., Meer-Scherrer L., Raxlen B., Sherr V., Smith H., Smith P., Stricker R.: „The International Lyme and Associated Diseases Society Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease”. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* 2 (1), (2004)
6. Cutler S.: „Pitfalls in the laboratory diagnosis of Lyme borreliosis”. 2nd European Symposium on Lyme Borreliosis. A NATO advanced research workshop. United Kingdom, 19–20 May 1993. Abstracts. *Ann Rheum Dis* 1993; 52; 387–412;
7. Flisiak R., Szechiński J.: „Choroby odkleszczowe”. Szczekliak A. „Choroby wewnętrzne” Wydanie I Kraków 2006 2141–2150
8. Gruntar I., Malovrh T., Murgia R., Cinco M.: „Conversion of *Borrelia garinii* cystic forms to motile spirochetes in vivo”. *APMIS* 2001; 109 (5): 383–8
9. Harris N. S., Stephens B. G.: „Detection of *Borrelia burgdorferi* Antigen in Urine from Patients with Lyme Borreliosis”. *Journal of Spirochetal and Tick-Borne Diseases Volume 2, Number 2; 1995*
10. Murgia R., Piazzetta C., Cinco M.: „Cystic forms of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: induction, development, and the role of RpoS”. *Wien Klin Wochenschr.* 2002; 33; 114 (13–14): 574–9.
11. Tylewska-Wierzbanowska S., Chmielewski T.: „Limitation of serologic testing for Lyme borreliosis: evaluation of ELISA and western blot in comparison with PCR and culture methods”. 2002 *Wien Klin Wochenschr.* 114 (13–14): 601–5
12. Wormser G. P., Dattwyler R. J., Shapiro E. D., Halperin J. J., Steere A. C., Klempner M. S., Krause P. J., Bakken J. S., Strle F., Stanek G., Bockenstedt L., Fish D., Dumler J. S. and Nadelman R. B.: „The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases 2006”; 43: 1089–134
13. Zajkowska J. M., Hermanowska-Szpakowicz T.: „New aspects of the pathogenesis of Lyme disease”. *Przegł Epidemiol* 2002, 56 Suppl 1: 57–67
14. www.marshallprotocol.com