

Borrelia burgdorferi – en unik bakterie

Sammendrag

Bakgrunn. Lyme-borreliose er en flått-overført sykdom forårsaket av *Borrelia burgdorferi*. Antall rapporterte tilfeller stiger stadig både i Europa og USA. Flått som vektor for sykdommen spres til stadig nye områder. Sykdommen kalles nå «den nye store sykdomsimitator». Muligheten for feil diagnose og feil behandling kan være betydelig.

Materiale og metode. Oversikten er basert på artikler funnet ved søk på egenskaper ved «*Borrelia burgdorferi*» i PubMed samt egen forskning innen feltet de siste 20 år.

Resultater. I de senere år har man oppdaget mange nye egenskaper ved *Borrelia burgdorferi*. Det viser seg at bakterien kan overleve selv om verten har et intakt immunforsvar. Bakterien kan diseminere tidlig i sykdomsforløpet til fjerntliggende områder, være anaerob, gjemme seg i nisjer, være intracellulær og uttrykke multimedikamentresistens. Den kan dekke seg med vertens materiale, foreta antigene forandringer, manipulere vertens immunapparat og forandre seg til inaktive cysteformer.

Det kan oppstå klinisk behandlingssvikt ved ethvert egnet antibiotikum. Uten adekvat behandling kan infeksjonen føre til multisystemisk kronisk infeksjon. Erytema migrans er en klinisk diagnose. Ved kronisk sykdom er den kliniske diagnosen usikker. Antistoffutviklingen er sen og negativ serologisk prøve er hyppig, særlig tidlig i sykdomsfasen.

Fortolkning. *Borrelia burgdorferi* har mange muligheter til å unnsnippe vertens forsvarsmekanismer og den har evnen til multimedikamentresistens. Det er behov for bedre diagnostiske metoder.

Øystein Brorson
oystein.brorson@siv.no
Mikrobiologisk avdeling
Sykehuset i Vestfold
3116 Tønsberg

Bakterien *Borrelia burgdorferi* er oppkalt etter den sveitsiskamerikanske zoologen Willy Burgdorfer (f. 1925). Spiroketen ble isolert og erkjent som årsak til Lyme-borreliose i 1982 (1).

Lyme-borreliose har de senere årene økt kraftig i forekomst både i USA og Europa. Dette skyldes sannsynligvis flere faktorer, både gjengroing av kulturlandskap, økning i hjortedyrbestanden, mildere klima og det at folk tilbringer mer tid ute i naturen (2). Det kan imidlertid ikke utelukkes at noe av årsaken til de hyppigere rapporterte tilfellene er mer oppmerksomhet rundt bakterien og bedre tester.

Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å gi en oppdatering om de ulike egenskapene til *B. burgdorferi*.

Materiale og metode

Oversikten er basert på artikler om egenskaper ved bakterien funnet ved søk på «*Borrelia burgdorferi*» i PubMed samt egen forskning innen feltet de siste 20 år.

Bakterien *Borrelia burgdorferi*

B. burgdorferi sensu lato inndeles i minst 13 ulike genospecies. Lyme-borreliose forårsakes vanligvis av de fire genospecies av *B. burgdorferi sensu lato*: *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto* og nylig funnet *B. spielmanii* (3, 4). Bakterien er en gramnegativ bevegelig spiroket (fig 1) som måler 0,18–0,3 × 15–30 µm, er spiralsnodd og har 7–11 periplasmatiske flageller. Bevegelighetsrelaterte gener opptar over 6 % av genomet til bakterien. De unike flagellene gjør at den kan bevege seg i viskøs væske og raskt diseminere (5). Bakterien kan være mikroaerofil eller anaerob, avhengig av genospecies og type. Den er også fakultativ intracellulær (6–9).

En av de mest slående egenskaper ved *B. burgdorferi* er det uvanlige genomet, som består av et lineært kromosom på 910 kilobasepar (kbp) og minst 12 lineære og ni sirkulære plasmider som varierer i lengde fra 5 kbp til 54 kbp. Det er ikke kjent andre bakterier med så mange plasmider per celle. Mange av plasmidene kan mistes i kultur, men de resterende anses som svært viktige for bakterien og kalles gjerne «minikromo-

somer». På alle DNA-endene av kromosomet er det telomerer som er lukket i den ene enden – som en hårnål. Dette er ikke kjent fra andre prokaryote celler. Lineært genom er også uhyre uvanlig blant mikroorganismene. Bakteriens genom inneholder bl.a. gener for hemolyse og DNA-reparasjon og antibiotikaeffluksproteiner. Bakterien inneholder ingen gener for cellulær biosyntese-reaksjon, og den må derfor ha et meget komplekst medium for vekst. Noen av plasmidene koder for proteiner som er viktige virulensfaktorer, bl.a. det lineære plasmidet lp-28, som koder for antigen variasjon.

Mange av bakteriens gener er kodet for å produsere mer enn 100 lipoproteiner. Dette er flere enn hos andre kjente bakterier. Disse genene er for det meste plassert på plasmider. Proteinene er plassert på bakteriens overflate, hvor de kan komme i kontakt med verten. Noen av disse ytre membranantigenene er viktige for bakterien – de kalles OspA-F og protein 100 (10).

Epidemiologi

Lyme-borreliose er en vektoroverført sykdom. Vanligvis smittes mennesker av infisert flått. I Europa er det *Ixodes ricinus* som er kilden til borreliasmitte. I Norge er flåtten (fig 2) spesielt utbredt i de kystnære områder fra Hvaler til Helgeland, men de siste års milde vintre har nå ført til en fast bestand enkelte steder i innlandet. Lundelusen *Ixodes uriae* kan også være bærer av *B. garinii*. Det er derfor mulig at infisert sjøfugl kan spre smitte i arktiske områder via lundelusen (11). Flåttens spytt inneholder proteiner som er bedøvende, vasodilaterende, immunmodulerende og hindrer koagulering (12). Dette øker infeksiositeten. Andre insekter som klegg og stikkmygg kan også være bærere av spiroketen (13).

Spesielt virulent stammer synes stadig å øke i utbredelse både i Europa og USA (14).

Hovedbudskap

- *Borrelia burgdorferi* er en unik bakterie som har utviklet svært mange forsvarsmekanismer
- Den har evnen til å overleve alle typer antibiotika
- Dagens diagnostiske tester er mangelfulle og er bare et supplement i diagnostiseringen

Kliniske funn

Det sikreste bevis for en borreliainfeksjon er det ekspanderende sirkulære røde utslettet som kalles erythema migrans, men ukarakteristiske utslett kan oppstå og føre til problemer med å diagnostisere sykdommen. Det kan også være forsinket utvikling av utslettet fra det normale (2–30 dager) til 100 dager (15), noe som kan resultere i sen behandling. Oftest er det hud, muskler, sentrale og perifere nerver, hjerne, hjerte og ledd som affiseres, men bakterien kan dissemilere til alle vev og organer (5, 16).

B. afzelii og *B. spielmanii* fører oftest til ulike hudmanifestasjoner, *B. garinii* til neurologiske symptomer og *B. burgdorferi sensu stricto* til leddproblemer, men de tre genospesies *B. afzelii*, *B. garinii* og *B. sensu stricto* kan gi alle symptomer (3, 4). Bakterien kalles nå ofte den «den nye store sykdomsimitatoren».

Etablering av infeksjon

To av bakteriens lipoproteiner (decorinbindende protein A og B) binder seg til decorin, et proteoglykan som «dekorerer» kollagene fibre (17). Bakterien har også evnen til å binde seg til dermatansulfat, heparin, integrin og fibronectin. *B. burgdorferi* øker sin evne til invasivitet ved å degradere oppløselige og uoppløselige komponenter av vertens ekstracellulære matris (18). Det er også vist at Lyme-spiroketen bruker feromoner som en viktig mekanisme til kommunikasjon, for å kontrollere proteinproduksjon og for å koordinere ulike funksjoner (19).

Spesielle egenskaper

B. burgdorferi produserer mange forskjellige såkalte Erp-proteiner på sin ytre membran som kan binde faktor H og faktor H-liknende protein (komplementhemmende molekyl) og på denne måten omgå den alternative komplementvei (20). Det gjelder *B. afzelii* og *B. spielmanii* og helt eller delvis *B. burgdorferi sensu stricto*, mens *B. garinii* hovedsakelig er følsom (3, 4). De ulike Erp-proteiner har affinitet til komplementhemmere hos ulike dyrearter, og bakterien kan dermed motstå komplementmediert drap og fagocytose hos hvilken som helst av de potensielle vertene den infiserer.

Under antistoffangrep kan *B. burgdorferi* mutere og foreta reorganiseringer i DNA, noe som kan føre til antigenvariasjon. Det er særlig OspE som gjennomgår de store antigenvariasjonene (21). Modifisering og nedregulering av andre ytre overflateproteiner (OspA, C), slik at de ikke bindes til beskyttende antistoffer, er også en egenskap som bakterien kan bruke for å omgå vertens forsvar. Dette er særlig viktig for bakterien tidlig i infeksjonsfasen.

Virulensgenskapene som fører til infeksjon anses for å være sterkt knyttet til ett av de ytre overflateproteinene (OspC) (22).

En av de mange utfordringer som bakterien utsettes for er de svært toksiske oksy-

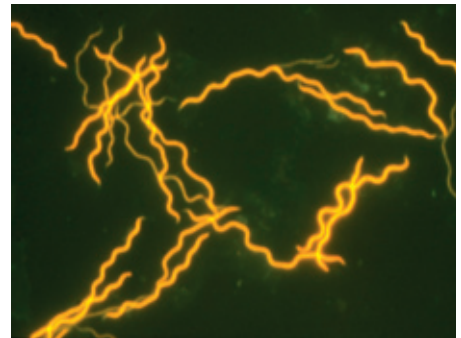
gen- og nitrogenforbindelsene som dannes i den infiserte organismen som svar på bakteriell invasjon. Bakterien kan reagere på oksidativt stress ved å aktivere stressrelaterede gener for produksjon av enzymer som beskyttelse mot oksidasjon (23).

Sirkulerende immunkomplekser var et av de tidligste immunologiske fenomener som ble beskrevet ved Lyme-sykdom (24). Immunkomplekser kan finnes både i serum, spinalvæske og synovialvæske. Når sirkulerende immunkomplekser ikke blir godt nok fjernet av det retikuloendoteliale system, avsettes de i vev og organer og aktiverer komplement, og dette kan føre til lokal inflammatorisk vevsdestruksjon (25). Immunkomplekser kan også medvirke til å forandre vertens forsvarsmekanismer via defekt Fc-reseptor, slik at opsoniserte *B. burgdorferi* ikke kan fjernes av monocytter.

B. burgdorferi er kjent for å produsere liposomliknende vesikler (blebs) som avstøtes fra den ytre membran. Antigenene OspA, B og D og protein-100 er inkorporert i disse «blebsene» og har affinitet til endotelceller. For at bakterien skal kunne overleve i det sirkulatoriske system er sannsynligvis fjerning av overflateantigener fordelaktig. Bakteriens «blebser» vil bli inkorporert i cytosol og i kjernen til dendritiske celler, lymfocytter og fibroblaster. Dette fører til generering av CD8-positive T-celler, som vil kunne drepe visse celler og dermed stå bak en autoimmunliknende tilstand (26). «Blebsene» inneholder også en mitogen faktor for B-lymfocytter, som stimulerer til IgM-produksjon. De er også viktige penicillinbindende proteiner.

Mye oppmerksomhet er blitt rettet mot OspA. Dette er et helt spesielt protein som ikke er funnet ellers i naturen. Det kan bl.a. aktivere nukleærfaktor-kB og indusere mange cytokiner, adhesjonsmolekyler og nitrogenoksid. OspA er også en plasminreseptor, og den proteolytiske aktiviteten på celleoverflaten kan beskytte mot både komplement og spesifikke antistoffer. En markert økning av OspA-reaktive CD-positive T-celler er også identifisert i inflammatoriske ledd hos antibiotikaresistente pasienter med Lyme-artritt og i spinalvæske hos pasienter med neuroborreliose.

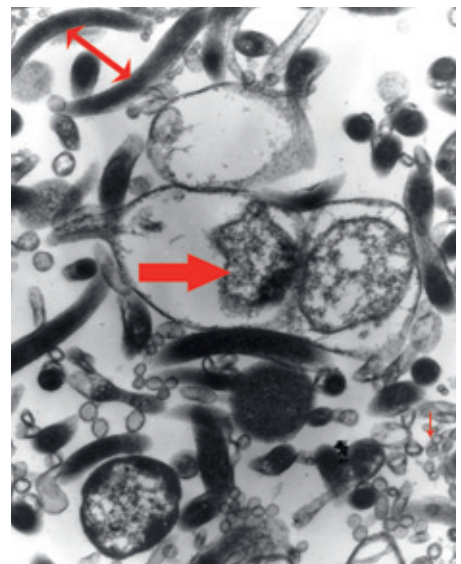
Det er vist at *B. burgdorferi*-isolater fra pasienter kan konverteres til cysteformer *in vivo* under påvirkning av penicillin (27). Man har også lyktes med å konvertere cysteformer (fig 3) tilbake til bevegelige spiroketer, både *in vitro* og *in vivo*, og cystene har vist seg å være infeksjøs for mus (28–30). Cyster har oppgradert VlsE (Vmp-like sequence, expressed) og OspA-proteiner, og de har minst 20 nye antigener (31). Det er vist at *Borrelia* kan danne cyster når den utsettes for penicillin eller doksosylin i konsentrasjoner svarende til MIC (minimal inhibitory concentration). Det nedreguleres mange proteiner, bl.a. p-66 (et viktig porin), og det uttrykkes flere inntil nylig ukjente proteiner



Figur 1 *Borrelia burgdorferi* dyrket i BSK-H-medium og farget i akridinoransje. UV-mikroskopi, 2 000 ganger forstørret. Foto Øystein Brorson



Figur 2 Fullsuget hunn som på våren har lagt egg. Størrelsen på flåttan er ca. 1 cm. Foto Øystein Brorson



Figur 3 *Borrelia burgdorferi*-cyster fra destillert vann som er overført til BSK-H-medium og dyrket to uker ved 33 °C. Cysteformer i delingsfase (større pil). Det ses også mange normale vanlige spiroketer (tynn, lang pil) og «blebser» (liten, tynn pil). 15 000 ganger forstørret. Foto Sverre-Henning Brorson

som er viktig for energi, aminosyresyntese, enzymatisk aktivitet og celledeling (32). Nylig er det vist ved studier i cellekultur og i biopsier fra hjernevev hos neuroborreliosepasienter at borreliacyster kan finnes både ekstra- og intracellulært og forårsake apoptose (33).

Vertens svar på infeksjonen

Lipoproteiner, peptidoglykaner og sirkulerende immunkomplekser medvirker for en stor del til patogenesen ved Lyme-borreliose. Bakterien aktiverer forskjellige celler til å produsere betainterleukin-1-beta (IL-1-β), tumornekrosefaktor alfa (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) og interleukin-8 (IL-8). Ved nevroborreliose er det i spinalvæske vist økt sekresjon av borreliaspesifikk gammainterferon (INF-γ) og svært nedsatt sekresjon av interleukin-4 (IL-4) (34). Dette kan føre til vevsdestruksjon sekundært til immunrespon.

B. burgdorferi kan indusere en fire ganger økning i antall CD 16-NK-celler (naturlige drepeceller), men også en alvorlig hemming av NK-cellenes cytotoxiske evne (35). Dette i kontrast til andre bakterier, som er kjent for å aktivere NK-celler.

Nøytrofile granulocytter er viktige for fagocyttering av fremmede organismer, men OspB-produksjon hos B. burgdorferi kan hemme den fagocytterende evnen hos de nøytrofile granulocytterne og evnen til oksidativt drap. Nøytrofile granulocytter er de raskest bevegelige fagocytterende celler i kroppen, men nylig er det vist at B. burgdorferi kan bevege seg flere ganger raskere enn dem og dermed unngå fagocytose (36).

Diagnostikk

Serologiske analyser er viktige verktøy for å stille en sikker diagnose ved Lyme-borreliose, men sensitiviteten er lav i tidlig stadium av sykdommen. Anamnese og klinisk undersøkelse er derfor viktig for kunne å kunne stille en sikker diagnose.

Imidlertid dukker det stadig opp nye og forbedrede metoder – f.eks. «focus floating microscopy» (både horisontal og vertikal mikroskopering) av biopsimateriale, som ved erythema migrans har en sensitivitet på 98 % og like høy spesifisitet som polymerasekjedereaksjon (PCR). Det er også nylig vist at ved å detektere 16S rRNA-genet fra serum vil polymerasekjedereaksjonen få økt sensitivitet. Spesifikt borreliaantistoff bundet i sirkulerende immunkomplekser kan bidra til lav diagnostisk sensitivitet tidlig i forløpet av sykdommen. Påvisning av spesi- fikke immunkomplekser kan derfor være nyttig der det er klinisk mistanke og negativ serologisk prøve og kan muligens si noe om hvorvidt det foreligger aktiv infeksjon (37). Validerte undersøkelser for påvisning av spesi- fikke immunkomplekser er imidlertid foreløpig ikke tilgjengelig.

Den antigene heterogeniteten til de ulike stammene er stor. Dette kan gi opphav til lav diagnostisk sensitivitet, siden ofte bare én stamme av B. burgdorferi sensu lato blir benyttet i ELISA- og Western blot-tester. Nylig ble det utviklet en ELISA-test der man bruker et syntetisk peptid fra den konserverte delen av OspE (IR6) hos spiroketen. Denne testen har høy sensitivitet og spesifisitet, men analyseresultatet er også her

avhengig av hvilke stamme som forårsaker infeksjonen.

Årsaker til lite antistoffproduksjon kan være at bakterien aktivt fester seg til, invaderer og dreper humane T- og B-lymfocytter (38), er fakultativ intracellulær (6–9, 33) og har evnen til å dekke seg med vertens materiale (19).

En studie av dyrkingspositive spinalvæsker viste at det var stor forskjell på serologiske og andre laboratoriemarkører dersom den infeksive stammen var B. garinii eller B. afzelii (39). Nye tester som kan være nyttig for spinalvæske er detektering av cytokinet CXCL13, som har vist seg å være forhøyet tidlig i forløpet ved nevroborreliose (40). En ny lymfocyttransformasjonstest (LTT-MELISA) ser ut til å korrelere med borreliainfeksjon og kan muligens si noe om klinisk bedring.

Antibiotikaresistensmekanismer

Behandling av Lyme-borreliose tidlig i sykdomsforløper er oftest vellykket hvis man følger de anbefalte retningslinjer, men kronisk infeksjon kan være vanskelig å behandle.

Mekanismer for bakteriens overlevelse er utilstrekkelig forstått, men at bakterien dekker seg med vertens materiale, har intracellulær lokalisering og lavbiologiske bakterie- og cysteformer kan være av betydning (6–9, 33). Polymorf nukleære leukocytters produksjon av calprotectin, som fjerner tiggengelig sink og dermed hemmer celledeling, kan gjøre bakterien resistent mot b-laktamantibiotika (41).

Bakteriens antibiotikafølsomhet skiller seg både fra grampositive og andre gramnegative bakterier. Den har naturlig resistens ovenfor aztreonam, teikoplanin, fucidinsyre, fluorokinoloner, aminoglukosider, cefaclor, loracarbef, nalidiksinsyre, trimetoprim-sulfametoksazol, fosfomycin og rifampicin (42). De stammer som er undersøkt så langt, viser svært variabel følsomhet overfor de ulike antibiotika. Den minste konsentrasjon av penicillin G som hemmer vekst av B. afzelii (MIC) er 100 ganger høyere enn for B. garinii (42).

Bakteriens efflukssystem kan utvikle seg til å omfatte utpumping fra bakteriecellen av mange ulike antibiotika, og kan dermed bidra til manglende effekt og persisterende infeksjon (43). Nye antibiotika som er resistente mot bakteriens efflukssystem kan da kanskje være en løsning.

Det er et kontroversielt spørsmål om cyster kan være årsak til persisterende infeksjon og reaktivering av sykdommen. Hydroksyklorokin og metronidazol har imidlertid vist seg å være cysteaktive in vitro (44, 45). Det er også kontroversielt om vedvarende symptomer etter gjennomgått Lyme-borreliose skriver seg fra persistent infeksjon eller er immunologisk betinget (46), men noen få studier viser at det er effekt av gjentatt og forlenget behandling (47–49).

Vaksine

Det er utviklet en OspA-vaksine for B. sensu stricto, men pga. bakteriens OspA-heterogenitet var ikke denne vaksinen effektiv mot B. afzelii og B. garinii. Den ga også flere bivirkninger og ble trukket tilbake fra markedet. Man arbeider imidlertid fortsatt med å utvikle en effektiv vaksine som kan dekke de vanlige genospecies. En ny rekombinant tetravalent vaksine basert på flere OspC-typer, som er under utvikling, vil dekke de sydomsfremkallende genospecies.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF et al. Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216: 1317–9.
- Barbour AG, Fish D. The biological and social phenomenon of Lyme disease. *Science* 1993; 260: 1610–6.
- van Dam A, Kulper H, Vos K et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestation of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 708–17.
- Herzberger P, Siegel C, Skerka C et al. Human pathogenic *Borrelia spielmanii* sp. nov. resist complement-mediated killing by direct binding of immune regulators Factor H and Factor H-like protein 1. *Infect Immun* 2007; 75: 4817–25.
- Luft BJ, Steinman CR, Neimark HG et al. Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection. *JAMA* 1992; 267: 1364–7.
- Ma Y, Sturrock A, Weis JJ. Intracellular localization of *Borrelia burgdorferi* within human endothelial cells. *Infect Immun* 1991; 59: 671–8.
- Wang P, Gartenhaus R, Sood SK et al. Detection of *Borrelia* DNA in circulating monocytes as evidence of persistent Lyme disease. *Journal of Spirochetal and Tick-Borne Diseases* 2000; 7: 16–9.
- Georgilis K, Peacocke M, Klempner MS. Fibroblasts protect the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, from ceftriaxone in vitro. *J Infect Dis* 1992; 166: 440–4.
- Peters DJ, Benach JL. *Borrelia burgdorferi* adherence and injury to undifferentiated neural cells in vitro. *J Infect Dis* 1997; 176: 470–7.
- Casjens S. *Borrelia* genomes in the year 2000. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2000; 2: 401–10.
- Larsson C, Comstedt P, Olsen B et al. First record of Lyme disease *Borrelia* in the Arctic. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007; 7: 453–6.
- Hovius JW, de Jong MA, den Dunnen J et al. Salp15 binding to DC-SIGN inhibits cytokine expression by impairing both nucleosome remodeling and mRNA stabilization. *PLoS Pathog* 2008; 4: e31.
- Magnarelli LA, Anderson JF, Barbour AG. The etiologic agent of Lyme disease in deer flies, horse flies, and mosquitoes. *J Infect Dis* 1986; 154: 355–8.
- Qui WG, Bruno JF, McCaig WD et al. Wide distribution of a high-virulence *Borrelia burgdorferi* clone in Europe and North America. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1097–104.
- Carlson SA, Granlund H, Jansson C et al. Characteristics of erythema migrans in *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* infections. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 31–3.
- Wormser GP. Hematogenous dissemination in early Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 634–7.
- Fischer JR, Parveen N, Magoun L et al. Decorin-binding proteins A and B confer distinct mammalian cell type-specific attachment by *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease spirochete. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7307–12.
- Coleman JL, Roemer EJ, Benach JL. Plasmin-coated *Borrelia burgdorferi* degrades soluble and insoluble components of the mammalian extracellular matrix. *Infect Immun* 1999; 68: 3929–36.
- Stevenson B, von Lackum K, Wattier RL et al. Quorum sensing by the Lyme disease spirochete. *Microbes Infect* 2003; 5: 991–7.

>>>

20. Hellwage J, Meri T, Heikkilä T et al. The complement regulator factor H binds to the surface protein OspE of *Borrelia burgdorferi*. *J Biol Chem* 2001; 276: 8427–35.
21. Sung SY, McDovell JV, Carylton JA et al. Mutation and recombination in the upstream homology box-flanked ospE-related genes of the Lyme disease spirochetes results in the development of new antigenic variants during infection. *Infect Immun* 2000; 68: 1319–27.
22. Xu Q, Seemanapalli SV, McShan K et al. Constitutive expression of outer surface proteinC diminishes the ability of *Borrelia burgdorferi* to evade specific humoral immunity. *Infect Immun* 2006; 74: 5177–84.
23. Boylan JA, Posey JE, Gherardini FC. *Borrelia* oxidative stress response regulator, BosR: a distinctive Zn-dependent transcriptional activator. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 11684–9.
24. Hardin JA, Steere AC, Malawista SE. Immune complexes and the evolution of Lyme arthritis. Dissemination and localisation of abnormal C1q binding Activity. *N Engl J Med* 1979; 301: 1358–63.
25. Theofilopoulos AN, Dixon FJ. The biology and detection of immune complexes. *Adv Immunol* 1979; 28: 89–220.
26. Beermann C, Wunderli-Allenspach H, Groscurth P et al. Lipoproteins from *Borrelia burgdorferi* applied in liposomes and presented by dendritic cells induce CD8+ T-lymphocytes in vitro. *Cell Immunol* 2000; 201: 124–31.
27. Preac Mursic V, Wanner G, Reinhardt S et al. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast L-form variants. *Infection* 1996; 24: 218–25.
28. Brorson Ø, Brorson S-H. Transformation of cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to normal, mobile spirochetes. *Infection* 1997; 25: 240–6.
29. Brorson Ø, Brorson S-H. In vitro conversion of *Borrelia burgdorferi* to cystic forms in spinal fluid, and transformation to mobile spirochetes by incubation in BSK-H medium. *Infection* 1998; 26: 44–50.
30. Gruntar I, Malovrh T, Murgia R et al. Conversion of *Borrelia garinii* cystic forms to motile spirochetes in vivo. *APMIS* 2001; 109: 383–8.
31. Alban SP, Johnson PW, Nelson DR. Serum-starvation induced changes in protein synthesis and morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Microbiology* 2000; 146: 119–27.
32. Hunfeld KP, Burg S, Hanssen-Hübner C et al. Changes in the expression pattern of structural proteins after exposure of *Borrelia burgdorferi* to penicillin G and doxycycline. *Int J Med Microbiol* 2008; 298 (suppl 1): 325–32.
33. Miklössy J, Kasas S, Zurn AD et al. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 40.
34. Ekerfelt C, Ernerudh J, Bunikis J et al. Compartmentalization of antigen specific cytokine responses to the central nervous system in CNS borreliosis: secretion of INF-g predominates over IL-4 secretion in response to outer surface proteins of Lyme disease *Borrelia* spirochetes. *J Neuroimmunol* 1997; 79: 155–62.
35. Hartiala P, Hytönen J, Suhonen J et al. *Borrelia burgdorferi* inhibits human neutrophil functions. *Microbes Infect* 2008; 10: 60–8.
36. Malawista SE, Chevance AB. Clocking the Lyme spirochete. *PLoS ONE* 2008; 3: e1633.
37. Schutzer SE, Coyle PK, Reid P et al. *Borrelia burgdorferi*-specific immune complexes in acute Lyme disease. *JAMA* 1999; 282: 1942–6.
38. Dorward DW, Fischer ER, Brooks DM. Invasion and cytopathic killing of human lymphocytes by spirochetes causing Lyme disease. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (suppl 1): 52–8.
39. Strle F, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J et al. Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 704–10.
40. Ljøstad U, Mygland A. CSF B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 2008; 255: 732–7.
41. Lusitani D, Malawista SE, Montgomery RR. Calprotectin, an abundant cytosolic protein from human polymorphonuclear leucocytes, inhibits the growth of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 2003; 71: 4711–6.
42. Hunfeld KP, Brade V. Antimicrobial susceptibility of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: What we know, what we don't know, and what we need to know. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 659–68.
43. Bunikis I, Denker K, Östberg Y et al. S. An RND-type efflux system in *Borrelia burgdorferi* is involved in virulence and resistance to antimicrobial compounds. *PLoS Pathog* 2008; 4: e1000009.
44. Brorson O, Brorson S-H. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic form of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. *APMIS* 1999; 107: 566–76.
45. Brorson O, Brorson S-H. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. *Int Microbiol* 2002; 5: 25–31.
46. 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* 2001; 345: 85–92.
47. Donta ST. Late and chronic Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002; 86: 341–9.
48. Oksi J, Marjamäki M, Nikoskelainen J et al. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med* 1999; 31: 225–32.
49. Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Minerva Med* 2008; 99: 489–96.

Manuskriptet ble mottatt 2.7. 2008 og godkjent 20.8. 2009. Medisinsk redaktør Erlend Hem.