

## Quellen zum offenen Brief an Bundesgesundheitsminister Daniel Bahr: Januar 2013

### (1) Behandlungsrückfälle und Therapieversager nach Kurzzeit-Standardtherapie

[1] Straubinger, R.K., PCR-based quantification of *Borrelia burgdorferi* organisms in canine tissues over a 500-day postinfection period. *J clin Microbiol*, 2000. 38(6):p.219-9.

<http://jcm.asm.org/content/38/6/2191.abstract>

[2] Preac-Mursic, V., et al., Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection*, 1989. 17(6): p.355-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2613324>

[3] Johnson, L.B. and R. B. Stricker, Treatment of Lyme disease – a medico-legal assessment. *Expert Rev Anti-infect Ther*, 2004. 2(4): p. 533-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15482219>

[4] Shadick, N. A., et al., Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med*, 1999. 131(12): p. 919-26.

[http://scholar.google.de/scholar\\_url?hl=de&q=http://integrativehealthconnection.com/wp-content/uploads/2011/11/Outcomes-in-Lyme-Disease.pdf&sa=X&scisig=AAGBfm0Rbp1LrUSXikde-nskY0ndLTsrA&oi=scholar&ei=WO4SUNDqNYzc4QT7zoCIBg&ved=0CEgQgAMoADAA](http://scholar.google.de/scholar_url?hl=de&q=http://integrativehealthconnection.com/wp-content/uploads/2011/11/Outcomes-in-Lyme-Disease.pdf&sa=X&scisig=AAGBfm0Rbp1LrUSXikde-nskY0ndLTsrA&oi=scholar&ei=WO4SUNDqNYzc4QT7zoCIBg&ved=0CEgQgAMoADAA)

[5] Treib, J., et al., Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. *Neurology*, 1998. 51(5): p. 1489-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9818893>

[6] Logigian, E.L, R.F. Kaplan, and A.C. Steere, Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J med*, 1990. 323(21): p. 1438-44.

[http://scholar.google.de/scholar\\_url?hl=de&q=http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199011223232102&sa=X&scisig=AAGBfm06Ex6yG6TOmoe1NMtqNmUd0JQaRg&oi=scholar&ei=A-8SUPXHNo\\_Z4QSWxYHYAw&ved=0CEwQgAMoADAA](http://scholar.google.de/scholar_url?hl=de&q=http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199011223232102&sa=X&scisig=AAGBfm06Ex6yG6TOmoe1NMtqNmUd0JQaRg&oi=scholar&ei=A-8SUPXHNo_Z4QSWxYHYAw&ved=0CEwQgAMoADAA)

[7] Pfister, H.W., et al., Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis*, 1991. 163(2): p. 311-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988514>

[8] Shadick, N.A., et al., The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med*, 1994. 121(8): p. 560-7.

<http://scholar.google.de/scholar?cluster=6619769878054608379&hl=de&oi=scholar&sa=X&ei=WO8SUK3WCOSK4gS0toHYAQ&ved=0CEkQgAMoADAA>

[9] Valesova, H., et al., Long-term results in patients with Lyme-Arthritis following treatment with ceftriaxone. *Infection*, 1996. 24(1): p. 98-102.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8852482?dopt=Abstract>

[10] Asch, E.S., et al., Lyme disease: An infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol*, 1994. 21(3): p. 454-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8006888>

[11] Kaiser, R., Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon, : *Der Nervenarzt*, 2004, p. 553-557, Vol. 75, Iss 6, Url: <http://dx.doi.org/10.1007/s00115-003-1560-z>, Doi: 10.1007/s00115-003-1560-z

[12] Embers ME, Barthold SW, Borda JT, Bowers L, Doyle L, et al. (2012) Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus Macaques following Antibiotic Treatment of Disseminated Infection. PLoS ONE 7(1): e29914. doi:10.1371/journal.pone.0029914.  
<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0029914>

Dr. Berghoff [http://praxis-berghoff.de/dokumente/haeufigkeit\\_der\\_borreliose\\_in\\_der\\_brd.pdf](http://praxis-berghoff.de/dokumente/haeufigkeit_der_borreliose_in_der_brd.pdf)

Da die derzeitige Versagerquote bei der üblichen antibiotischen Behandlung im Frühstadium, also beim Erythema migrans 10%, im chronischen Stadium etwa 50% beträgt, ergibt sich ein entsprechender Zuwachs der Gesamtzahl an Borreliose-Kranken (Prävalenz). Schließlich ist die Dauer der chronischen Lyme-Borreliose zu beachten; zuverlässige Zahlen zu diesem Parameter liegen nicht vor. Aus der Literatur und auch aus der Erfahrung zahlreicher auf dem Gebiet der Borreliose tätigen Ärzte ergibt sich jedoch, dass mit einer Verlaufsdauer von mindestens fünf Jahren zu rechnen ist. Bei Auftreten eines Erythema migrans geht ein Viertel der Fälle in eine chronische Borreliose über (Horst (19, 20)); wird zudem die Quote des *Erythema migrans* von 50-70% bei Neuerkrankungen berücksichtigt, ergibt sich, dass etwa 40% der Borreliose-Neuerkrankungen in ein chronisches Stadium übergehen.

Horst, H., Infektionen durch Zecken, Nieders. Ärztebl. (1988) 14, 14-16

Horst, H., Morbidität durch Lyme-Borreliose in Niedersachsen, Nieders. Ärztebl. 22 (1990) 32

**(2)** Da die derzeitige Versagerquote bei der üblichen antibiotischen Behandlung im Frühstadium, also beim *Erythema migrans* 10%, im chronischen Stadium etwa 50% beträgt, ergibt sich ein entsprechender Zuwachs der Gesamtzahl an Borreliose-Kranken (Prävalenz). Schließlich ist die Dauer der chronischen Lyme-Borreliose zu beachten; zuverlässige Zahlen zu diesem Parameter liegen nicht vor. Aus der Literatur und auch aus der Erfahrung zahlreicher auf dem Gebiet der Borreliose tätigen Ärzte ergibt sich jedoch, dass mit einer Verlaufsdauer von mindestens fünf Jahren zu rechnen ist. Bei Auftreten eines Erythema migrans geht ein Viertel der Fälle in eine chronische Borreliose über (Horst (19, 20)); wird zudem die Quote des *Erythema migrans* von 50-70% bei Neuerkrankungen berücksichtigt, ergibt sich, dass etwa 40% der Borreliose-Neuerkrankungen in ein chronisches Stadium übergehen. Die Gesamtkalkulation unter diesen Prämissen würde also ergeben, dass etwa 1 Million Menschen in der Bundesrepublik Deutschland an einer Lyme-Borreliose leiden (Prävalenz). (Quelle: Dr. Berghoff)

I. Müller, M. H. Freitag, G. Poggensee, et al., "Evaluating Frequency, Diagnostic Quality, and Cost of Lyme Borreliosis Testing in Germany: A Retrospective Model Analysis," Clinical and Developmental Immunology, vol. 2012, Article ID 595427, 13 pages, 2012. doi:10.1155/2012/595427

Norbert Satz: „Klinik der Lyme-Borreliose“, 3. Auflage, Seite 173. „Es (*Anmerkg. EM*) ist aber nicht obligat und tritt in Europa nur bei circa jedem dritten Patienten, in Nordamerika hingegen bei 90 % der Betroffenen auf.“

### **(3) Sensivität/Spezifität der kommerziellen Zweistufen-Diagnostik auf Lyme-Borreliose**

<b>Studie/Jahr</b>	<b>Sensivität</b>	<b>Spezifität</b>
Schmitz et al, 1993 [1]	66%	100%
Engstrom et al, 1995 [2]	55%	96%
Ledue et al, 1996 [3]	50%	100%
Bakken et al, 1997 [4]	75%	81%
Trevejo et al, 1999 [5]	29%	100%
Nowakowski et al, 2001 [6]	66%	99%

Bacon et al, 2003 [7]	68%	99%
Coulter et al, 2005 [8]	18%	-
Wormser et al, 2008 [9]	14,1%	-
<b>Mittelwert</b>	<b>49,01%</b>	<b>96%</b>

#### Referenzen:

- [1] Schmitz et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1993; 12:419-24
- [2] Engstrom et al. J Clin Microbiol. 1995;33:419-27
- [3] Ledue et al. J Clin Microbiol. 1996;34:2343-50
- [4] Bakken et al. J Clin Microbiol 1997; 35(3):537-543
- [5] Trevejo et al. J Infect Dis. 1999;179:931-8
- [6] Bacon et al. J Infect Dis. 2003;187:1187-99
- [7] Coulter et al. J Clin Microbiol 2005;43:5080-5084
- [8] Wormser et al. Clin Vaccine Immunol. 2008;(10):1519-22

Siehe auch: Neue Ansätze zur institutionellen Stärkung der Patientenbeteiligung (etwa durch das IQWiG, die Einrichtung von Patientenberatungsstellen oder das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin und deren Internetseite [www.patienten-information.de](http://www.patienten-information.de)) sowie Projekte des vom BMG mit 3,3 Millionen Euro geförderten Forschungsverbundes "Der Patient als Partner". <http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2314/2007-05-02-H%C3%A4rter.pdf>  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1431762107000784>

#### (4) Erregerpersistenz

Der Nachweis bzw. die Evidenz, dass eine Borreliose-Infektion andauern und antibiotischer Behandlung widerstehen kann ist stark. *Borrelia burgdorferi* (*Bb*) konnte bei Patienten angezüchtet werden, die zuvor 21 Tage bzw. bis zu 12 Monate intensiv antibiotisch therapiert worden waren, mit intravenösen Cephalosporinen der dritten Generation. Hier eine Zusammenfassung der medizinischen Forschung (peer-reviewed), die die Persistenz von *Borrelia burgdorferi* demonstrieren.

Sapi E, Bastian SL, Mpoy CM, Scott S, Rattelle A, et al. (2012) **Characterization of Biofilm Formation by *Borrelia burgdorferi* In Vitro**. PLoS ONE 7(10): e48277. doi:10.1371/journal.pone.0048277

Al-Robaiy, S., Dihazi, H., Kacza, J., Seeger, J., Schiller, J., Huster, D., Knauer, J. and Straubinger, R. K. (2010), **Metamorphosis of *Borrelia burgdorferi* organisms – RNA, lipid and protein composition in context with the spirochetes' shape**. J. Basic Microbiol., 50: S5–S17. doi: 10.1002/jobm.201000074

Monica E. Embers,<sup>1,\*</sup> Stephen W. Barthold,<sup>4</sup> Juan T. Borda,<sup>2</sup> Lisa Bowers,<sup>1</sup> Lara Doyle,<sup>3</sup> Emir Hodzic,<sup>4</sup> Mary B. Jacobs,<sup>1</sup> Nicole R. Hasenkampf,<sup>1</sup> Dale S. Martin,<sup>1</sup> Sukanya Narasimhan,<sup>5</sup> Kathrine M. Phillippi-Falkenstein,<sup>3</sup> Jeanette E. Purcell,<sup>3,†</sup> Marion S. Ratterree,<sup>3</sup> and Mario T. Philipp<sup>1,\*</sup> (2012), **Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus Macaques following Antibiotic Treatment of Disseminated Infection**, PLoS One. 2012; 7(1): e29914. doi: 10.1371/journal.pone.0029914 PMID: PMC3256191

R K Straubinger, B A Summers, Y F Chang, M J Appel, (1997), **Persistence of Borrelia burgdorferi in experimentally infected dogs after antibiotic treatment.** J Clin Microbiol. 1997 January; 35(1): 111–116. PMID: PMC229521

Hodzic E, Feng S, Holden K, Freet KJ, Barthold SW. (2008), **Persistence of Borrelia burgdorferi following antibiotic treatment in mice.** Antimicrob Agents Chemother ;52(5):1728-36. doi: 10.1128/AAC.01050-07.

Barthold SW, Hodzic E, Imai DM, Feng S, Yang X, Luft BJ. (2010), **Ineffectiveness of tigecycline against persistent Borrelia burgdorferi,** Antimicrob Agents Chemother; 54(2):643-51. doi: 10.1128/AAC.00788-09.

Yrjänäinen H, Hytönen J, Hartiala P, Oksi J, Viljanen MK. **Persistence of borrelial DNA in the joints of Borrelia burgdorferi-infected mice after ceftriaxone treatment.** (2010), APMIS; 118(9):665-73. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02615.x.

Logigian EL et al, (1990), **Chronic neurologic manifestation of Lyme disease,** N. Engl. J.med. 323, 1438-1444

N. A. Shadick, C. B. Phillips, E. L. Logigian, et al., (1994) **The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study,** Annals of Internal Medicine, vol. 121, no. 8, pp. 560–567

H. Yrjänäinen, J. Hytönen, K.-O. Söderström, J. Oksi, K. Hartiala, and M. K. Viljanen, (2006) **Persistent joint swelling and borrelia-specific antibodies in Borrelia garinii-infected mice after eradication of vegetative spirochetes with antibiotic treatment,** Microbes and Infection, vol. 8, no. 8, pp. 2044–2051

**Die Frage bei persistierender Lyme-Borreliose ist nicht, was ist mit den 50 bis 76 %, bei denen die kurze Standardtherapie offenbar erfolgreich ist. Die Frage ist, wie müssen jene 24 % bis 50 % behandelt werden, bei denen diese Kurzzeittherapie nicht ausreichend anschlägt?**

Studie	Kommentar
Battafarano et al. 1993 [1]	Patienten, die seit 7 Jahren an einer chron. Lyme-Arthritis des Knies leiden, trotz multipler antibiotischer Therapien und Synovektomie. <i>Bb</i> wurde dennoch im Synovium und Gelenkflüssigkeit gefunden.
Bayer 1996 [2]	97 Patienten, die für längere Zeit antibiotisch behandelt wurden litten weiter an Symptomen einer chron. Borreliose und waren PCR-positiv.
Bradley et al. 2001	Zwei zuvor antibiotisch behandelte Borreliose-Patienten sind anschließend immer noch PCR-positiv ( <i>Bb</i> in der Gelenkflüssigkeit).
Breier et al. 2001 [4]	Trotz einer viermaligen Therapie mit Ceftriaxon: „Spirochäten konnten aus Hautkulturen einer sich vergrößernden LSA-Läsion gewonnen werden (...) die Serologie war wiederholt negativ.“
Haupl et al. 1993 [5]	Es wurde eine wiederholte antibiotische Therapie notwendig, um das Fortschreiten der Erkrankung zu stoppen, doch <i>Bb</i> konnte nicht komplett eliminiert werden. <i>Bb</i> konnte anschließend wieder aus einer Ligament-Probe angezüchtet werden.
Lawrence et al. [6]	Der Liquor der Patienten war <i>Bb</i> -Antigen-Antikörper-Komplex (Immunkomplex) positiv, positiv auf <i>Bb</i> -Nukleinsäure und freie Antigene trotz aggressiver antibiotischer Therapie.

Liegner et al. 1993 [7]	11 Monate nach der Therapie waren <i>Bb</i> -Antigene in der T-Cell Stimulation stark positiv. Noch ein Jahr später, waren Serum und Liquor stark positiv.
Masters 1995 [8]	Patient wurde 6 Monate lang antibiotisch behandelt, es kommt zu einem Rückfall und <i>Bb</i> kann aus dem Blut kultiviert werden.
Nocton et al. 1994 [9]	19 Lyme-Arthritis-Patienten wurden für eine längere Zeit mit intravenös oder oral verabreichten Antibiotika behandelt. Anschließend fand man bei 37 % PCR-bestätigte <i>Bb</i> in der Synovialflüssigkeit.
Nocton et al. 1996 [10]	44 Patienten mit chron. Neuroborreliose. DNA von <i>Bb</i> wird in Liquorproben von 11 Patienten (25%) gefunden. Signifikante Korrelation zwischen PCR-Ergebnissen und der Länge der zuvor intravenös verabreichten antibiotischen Therapie.
Oksi 1999 [11]	40% (13 von 32 Patienten) erleiden einen klinischen Rückfall der PCR oder Kultur-bestätigt wird.
Pfister et al. 1991 [12]	„Bei einem Patienten wurde <i>Bb</i> im Liquor isoliert, 7,5 Monate nach der Ceftriaxon-Therapie (...) eine Verlängerung der Therapie könnte notwendig sein.“
Preac-Mursic 1996 [13]	<i>Bb</i> wurde bei 5 Patienten durch Kultur isoliert, 4 von ihnen hatten zuvor negative Antikörper-Tests.
Preac-Mursic 1993 [14]	Patienten mit Schleierschen wurden mit zwei separaten monatelangen Tetrazyklin-Zyklen behandelt. Die Symptome persistierten über Jahre. <i>Bb</i> konnte aus einer Iris-Biopsie angezüchtet werden.
Priem et al. 1998 [15]	Obwohl PCR in der Synovial-Flüssigkeit und im Urin negativ war, wurde <i>Bb</i> PCR-bestätigt aus der Synovialmembran von 4 zuvor behandelten Patienten mit Lyme-Arthritis gefunden.
Schmidli et al. 1998 [16]	<i>Bb</i> wurde aus Gelenkflüssigkeit kultiviert – nach der Therapie.
<b>Tierstudien</b>	
Straubinger et al. 1997 [17]	30 Behandlungstage bei Hunden verringerten die Infektion, konnten aber die persistierende Infektion nicht eliminieren. Die Antikörper-Titer fielen, doch nach der antibiotischen Therapie stieg der Antikörper-Level wieder, wahrscheinlich als Antwort auf die <a href="#">Proliferation</a> der überlebenden Spirochäten.
Straubinger 2001 [18]	Alle 8 infizierten Hunde, die zuvor 30 Tage lang antibiotisch behandelt wurden, hatten anschließend positive PCR-Tests aus Gewebeproben nach Nekrose. Es wurden 25 Gewebeproben pro Hund verwendet.
Hodzic et al. [19]	Nach der antibiotischen Behandlung blieben die Mäuse infiziert mit nicht-teilenden aber infektiösen Spirochäten.
Embers et al. [20]	Rhesus-Makaken wurden mit <i>B. burgdorferi</i> infiziert. Eine Gruppe erhielt 4 – 6 Monate später eine aggressive antibiotische Therapie. Verschiedene Methoden wurden angewendet, um überlebende Organismen zu finden. <i>B. burgdorferi</i> Antigene, DNA und RNA wurden im Gewebe der behandelten Affen entdeckt. Schließlich konnte man mittels Xenodiagnostik eine kleine Anzahl intakter Spirochäten entdecken. Diese Ergebnisse zeigen, dass <i>Bb</i> antibiotischer Behandlung widerstehen kann.

[1] Battafarano DF, combs JA, Enzenauer RJ, Fitzpatrick JE. Chronic septic arthritis caused by *Borrelia burgdorferi*. Clin Orthop, 1993;297:238-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8242938>

[2] Bayer ME, Zhang L, Bayer MH, *Borrelia burgdorferi* DNA in the urine of treated patients with chronic Lyme disease symptoms. A PCR-study of 97 cases. Infection, 1996; 24(5): p. 347-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8923044>

[3] Bradley JF, Johnson RC, Goodman JL. The persistence of spirochetal nucleic acids in active Lyme arthritis. Ann Intern Med, 1994; 120(6): p. 487-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8093136>

- [4] Breier F, Khanakah G, Stanek G, Kunz G, Aberer E et al. Isolation and polymerase chain reaction typing of *Borrelia afzelii* from a skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous Lichen sclerosus et atrophicus. 2001. Br J Dermatol, 144(2): 387-392.
- [5] Häupl T, Hahn G, Rittig M, Krause A, Schoemer C, Schonnherr U, et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme Borreliosis. Arthritis Rheum, 1993; 36:1621-1626. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780361118/abstract>
- [6] Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neurol 1995; 35(2): 113-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7796837>
- [7] Liegner K, Rosenkilde C, Campbell G, Quan T, Dennis D. Culture confirmed treatment failure of cefotaxime and minocycline in a case of Lyme Meningoencephalomyelitis. Abstract #36, Fifth International Conference on Lyme-Borreliosis – Arlington, VA 1992.
- [8] Masters E. Spirochetemia after continuous high-dose oral amoxicillin therapy. Infec Dis Clin Pract, 1995; 3(3): 207-208.
- [9] Nocton, JJ, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme Arthritis. N Engl J Med, 1994; 330(4): p. 229-34. [http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=nocton%2C%20jj%2C%20et%20al.%20detection%20of%20borrelia%20burgdorferi%20dna%20by%20polymerase%20chain%20reaction%20in%20synovial%20fluid%20from%20patients%20with%20lyme%20arthritis.%20&source=web&cd=10&ved=0CGwQFjAJ&url=http%3A%2F%2Fard.highwire.org%2Fcontent%2F57%2F2%2F118.full.pdf&ei=QccTUMXjBvL74QS\\_glHwCg&usq=AFQjCNG3tLTCjABpnRg9ujuvL3HOeR6fQ&cad=rja](http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=nocton%2C%20jj%2C%20et%20al.%20detection%20of%20borrelia%20burgdorferi%20dna%20by%20polymerase%20chain%20reaction%20in%20synovial%20fluid%20from%20patients%20with%20lyme%20arthritis.%20&source=web&cd=10&ved=0CGwQFjAJ&url=http%3A%2F%2Fard.highwire.org%2Fcontent%2F57%2F2%2F118.full.pdf&ei=QccTUMXjBvL74QS_glHwCg&usq=AFQjCNG3tLTCjABpnRg9ujuvL3HOeR6fQ&cad=rja)
- [10] Preac-Mursic V, et al. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast L-form variants. Infection, 1996; 24: p. 218-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8811359>
- [11] Oksi J, et al., *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme Borreliosis. Ann Med, 1999. 31(3): p. 225-32. <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/07853899909115982>
- [12] Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sorgel F, Einhaupl KMJ. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme Neuroborreliosis. J Infect Dis 1991; 163: 311-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988514>
- [13] Preac-Mursic V, et al. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast L-form variants. Infection, 1996; 24: p. 218-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8811359>
- [14] Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, Burk R, Wilske B, Reinhardt S, Bohmer R. First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy. J Clin Neuroophthalmol 1993; 13: 155-61. <http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/8106639/reload=0;jsessionid=SRy95FIKcXRkR5dCUo70.6>
- [15] Priem S, Burmester GR, Kamradt T, Wolbart K, Rittig MG, Krause A. Detection of *Borrelia burgdorferi* by polymerase chain reaction in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persisting Lyme Arthritis after antibiotic therapy. Ann Rheum Dis 1998; 57: 118-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9613343>

[16] Schmidli J, Hunzicker T, Moesli P, Schasd, UB. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme Borreliosis. J Infect Dis 158 (1988) 905-906.

[17] Straubinger RK, Summers BA, Chang Yf, Appel MJ. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected dogs after antibiotic treatment. J Clin Microbiol 1997; 35: 11-116.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC229521/>

[18] Straubinger RK, PCR-based quantification of *Borrelia burgdorferi* organisms in canine tissues over a 500-Day postinfection period. J Clin Microbiol, 2000; 38(6): p. 2191-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10834975>

[19] Hodzic E, et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* following Antibiotic Treatment in Mice. Antimicrob Agents Chemother. 2008 May, 52(5): 1728-36. Epub 2008 Mar 3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316520>

[20] Embers ME, Barthold SW, Borda JT, Bowers L, Doyle L, et al. (2012) Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus Macaques following Antibiotic Treatment of Disseminated Infection. PLoS ONE 7(1): e29914. doi:10.1371/journal.pone.0029914.  
<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0029914>

**(5) B. A. Fallon, J. G. Keilp, K. M. Corbera, et al., (2008), A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy, Neurology, vol. 70, no. 13, pp. 992–1003**

**L. B. Krupp, L. G. Hyman, R. Grimson, et al. (2003), Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial, Neurology, vol. 60, no. 12, pp. 1923–1930**

**X. Zhang, M. I. Meltzer, C. A. Pena, A. B. Hopkins, L. Wroth, and A. D. Fix (2006), Economic impact of Lyme disease, Emerging Infectious Diseases, vol. 12, no. 4, pp. 653–660**