

## Persistierende Borrelien-Infektion bei Patienten mit anhaltenden Symptomen der Lyme-Borreliose

[Marianne J. Middelveen](#)<sup>1</sup>, [Eva Sapi](#)<sup>2</sup>, [Jennie Burke](#)<sup>3</sup>, [Katherine R. Filush](#)<sup>2</sup>, [Agustin Franco](#)<sup>4</sup>, [Melissa C. Fesler](#)<sup>5</sup> und [Raphael B. Stricker](#)<sup>5, \*</sup>

1. Atkins Veterinary Services, Calgary, AB T3B 4C9, Kanada
2. Abteilung für Biologie und Umweltwissenschaften, Universität New Haven, West Haven, CT 06516, USA
3. Australian Biologics, Sydney, NSW 2000, Australien
4. Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universidad Catolica Santiago de Guayaquil, Guayaquil 090615, Ecuador
5. Union Square Medical Associates, 450 Sutter Street, Suite 1504, San Francisco, CA 94108, USA\*

\*Autor, an den die Korrespondenz gerichtet werden soll.

Eingegangen am 7. März 2018 / Angenommen: 11. April 2018 /

Veröffentlicht: 14. April 2018

### **Abstrakt:**

#### Einleitung:

Die Lyme-Borreliose ist eine durch Zecken übertragene Krankheit, die bei Ärzten und Forschern Kontroversen auslöst.

Eines der Schlüsselthemen der Debatte ist das Bestehen einer persistierenden Infektion mit *Borrelia burgdorferi*, der Lyme-Spirochäte bei Patienten, die mit empfohlenen Antibiotika-Dosen behandelt wurden und dennoch symptomatisch sind.

Eine persistierende spirochätale Infektion trotz Antibiotika-Therapie wurde kürzlich bei nicht-menschlichen Primaten nachgewiesen.

Wir präsentieren die Evidenz für persistierende *Borrelien*-Infektionen trotz Antibiotika-Therapie bei Patienten mit anhaltenden Lyme-Borreliose-Symptomen.

#### Methoden:

In dieser Pilotstudie wurde die Kultivierung von Körperflüssigkeiten und Geweben in einer zufällig ausgewählten Gruppe von 12 Patienten mit persistierenden Lyme-Borreliose-Symptomen durchgeführt, die mit Antibiotika behandelt wurden oder mit Antibiotika behandelt werden. Kulturen wurden auch an einer Gruppe von zehn Kontrollpersonen ohne Lyme-Borreliose durchgeführt.

Die Kulturen wurden verblindet in vier unabhängigen Laboren mikroskopisch, histopathologisch und molekular auf *Borrelia*-Organismen getestet .

#### Ergebnisse:

Bewegliche Spirochäten, die histopathologisch als *Borrelien* identifiziert wurden, wurden in Kulturproben nachgewiesen und diese Spirochäten wurden genetisch als *Borrelia burgdorferi* identifiziert durch drei verschiedene Ansätze auf Basis der Polymerasekettenreaktion (PCR).

Als *Borrelia burgdorferi* identifizierte Spirochäten wurden aus dem Blut von sieben Probanden, aus den Genitalsekreten von zehn Probanden und aus einer Hautläsion eines Probanden kultiviert. Kulturen von Kontrollpersonen ohne Lyme-Borreliose waren mit diesen Methoden für *Borrelien* negativ.

#### Schlussfolgerungen:

Mit mehreren bestätigenden Nachweismethoden konnten wir zeigen, dass Patienten mit anhaltenden Lyme-Borreliose-Symptomen trotz Antibiotika-Behandlung eine anhaltende

spirochetale Infektion haben können, ähnlich wie bei nicht-humanen Primaten. Die optimale Behandlung einer persistierenden Borrelieninfektion muss noch festgelegt werden.

#### Schlüsselwörter:

Lyme-Borreliose; *Borrelia burgdorferi* ; durch Zecken übertragene Krankheit; Chronische Infektion; spirochätale Kultur

### **1. Einleitung**

Lyme-Borreliose (LD) und ähnliche Lyme-ähnliche *Borrelien*- Infektionen werden durch Vertreter des *Borrelia burgdorferi* (Bb) sensu lato-Komplexes oder durch Vertreter des *Borrelia*- Rückfallfieberkomplexes wie *B. miyamotoi* verursacht [ [1](#) , [2](#) , [3](#) , [4](#) ].

Nach der Erstinfektion können sich *Borrelia*-Spirochäten der Wirtsabwehr entziehen, sich an immunseitig privilegierten Stellen wie Gelenken oder dem Zentralnervensystem sequestrieren und in pleomorphen Formen persistieren [ [5](#) , [6](#) , [7](#) , [8](#) ].

Koinfektionen einschließlich *Babesia*, *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Bartonella* und *Rickettsia* können das Krankheitsbild komplizieren [ [6](#) , [9](#) , [10](#) ].

Wenn die LD nicht frühzeitig im Verlauf der Infektion behandelt wird, kann dies zu einer chronischen Erkrankung und verschiedenen Symptomen führen.

Zu diesen Symptomen zählen Ermüdung, Muskel-Skelett-Schmerz, Arthritis, Herzerkrankungen und neurologische Beteiligung bei peripherer Neuropathie, Meningitis, Enzephalitis, craniale Neuritis und kognitive Dysfunktion [ [6](#) , [8](#) , [11](#) , [12](#) ].

Obwohl LD erstmals 1975 beschrieben wurde, bleibt es eine umstrittene Krankheit und Thema polemischer Debatten [ [6](#) , [10](#) , [13](#) , [14](#) , [15](#) ]. Ein Standpunkt behauptet, dass

persistierende Symptome der Lyme-Borreliose trotz Antibiotika-Therapie mit einer anhaltenden spirochätalen Infektion zusammenhängen. Dieses Szenario wurde in Tiermodellen einschließlich Nagetieren, Hunden und Pferden unter Verwendung verschiedener Nachweismethoden gezeigt

[ [16](#) , [17](#) , [18](#) , [19](#) , [20](#) , [21](#) , [22](#) , [23](#) , [24](#) , [25](#) , [26](#) , [27](#) , [28](#) , [29](#) , [30](#) , [31](#) , [32](#) , [33](#) , [34](#) , [35](#) , [36](#) ],

und eine kürzlich durchgeführte Studie an nichtmenschlichen Primaten, die "persistente, intakte, metabolisch aktive *B. burgdorferi* nach einer Antibiotika-Behandlung einer disseminierten Infektion" zeigt stärkste Unterstützung für diese Pathogenese [ [37](#) ]. Darüber hinaus haben vergleichbare Studien eine persistierende Infektion nach einer Antibiotika-Therapie als Ursache chronischer Symptome beim Menschen nahegelegt

[ [38](#) , [39](#) , [40](#) , [41](#) , [42](#) , [43](#) , [44](#) , [45](#) , [46](#) , [47](#) , [48](#) , [49](#) , [50](#) , [51](#) , [52](#) , [53](#) , [54](#) , [55](#) , [56](#) , [57](#) , [58](#) , [59](#) , [60](#) ].

Der andere Standpunkt behauptet, dass die Symptome der persistierenden Lyme-Borreliose auf spirochätale "Trümmer" ohne aktive Infektion zurückzuführen sein könnten. Während eine Reihe von Studien aus Europa und den USA eine Persistenz von Bb-DNA oder -Antigenen in menschlichen Körpergeweben oder Flüssigkeiten gezeigt hat, haben nur sehr wenige Studien die Anzucht lebender *Borrelien*- Spirochäten *nachgewiesen*, die höchste Form der Evidenz für eine persistierende Infektion bei Patienten mit chronischer Borreliose [ [4](#) , [51](#) , [53](#) , [59](#) ].

In dieser Pilotstudie legen wir detaillierte Nachweise für eine persistierende *Borrelieninfektion* trotz Antibiotikatherapie bei 12 zufällig ausgewählten nordamerikanischen Patienten mit anhaltenden LD-Symptomen vor. Eine Spirochetale-Infektion wurde durch bestätigende mikroskopische, histopathologische und molekulare Detektion lebender *Borrelia*- Organismen in Kulturen von Körperflüssigkeiten und Geweben dieser Patienten nachgewiesen.

## 2. Methoden

(...)

### 4. Diskussion

In dieser Pilotstudie kultivierten wir lebende *Borrelia*- Organismen von 12 mit Antibiotika behandelten Probanden mit persistierenden Lyme-Borreliose-Symptomen. Dies zeigt, dass trotz der Antibiotikatherapie lebensfähige Spirochäten bei LD-Patienten gefunden werden können. Die Hälfte dieser Probanden nahm zum Zeitpunkt der Probenahme Antibiotika ein. Patientenkulturen zeigten *Borrelien*-Spiralformen und kugelförmige Körper, wie in anderen Publikationen beschrieben ( [Abbildung 1 A – C](#) ) [ [7](#) , [59](#) , [66](#) ].

Wir haben die Anwesenheit von *Borrelien* in Kulturen von diesen Patienten gezeigt mit bestätigender Mikroskopie, Histopathologie und PCR-Techniken, und wir erhielten Sequenzen für Amplikons von 10/12 Patienten.

Wiederholungskulturen von Blut, Samen und Vaginalsekret waren bei sechs von vier verschiedenen Laboratorien getesteten Patienten durch Mikroskopie, Histopathologie und PCR auf Bb positiv.

Kulturen von gesunden *Borrelien*- seronegativen Kontrollen waren unter Verwendung von Mikroskopie, Histopathologie und PCR-Techniken durchweg negativ, was die Möglichkeit einer *Borrelien*- Kontamination in LD-Patientenproben äußerst unwahrscheinlich machte.

Eine persistierende *Borrelieninfektion* kann zum Teil auf eine Vielzahl von Geweben und Flüssigkeiten zurückzuführen sein, die das Wachstum von Spirochäten unterstützen [ [16](#) , [17](#) , [18](#) , [19](#) , [20](#) , [21](#) , [22](#) , [23](#) , [24](#) , [25](#) , [26](#) , [27](#) , [28](#) , [29](#) , [30](#) , [31](#) , [32](#) , [33](#) , [34](#) , [35](#) , [36](#) , [37](#) ]. Die Gewebe, die anfällig für *Borrelien*- Infektionen sind umfassen Fibroblasten, Haut, Synovialgewebe, Bänder, Herzgewebe, Gliazellen, Neuronen, Endothelzellen, Lymphgewebe und Lebergewebe [ [5](#) , [48](#) , [59](#) , [71](#) , [72](#) , [73](#) , [74](#) , [75](#) , [76](#) , [77](#) , [78](#) , [79](#) , [80](#) , [81](#) ]. Die pleiotrope Natur der *Borrelieninfektion* kann es dem Spirochäten ermöglichen, sich dem Wirtsimmunsystem und der Antibiotikatherapie zu entziehen, wie nachstehend erläutert.

Die Rolle von Rundkörperzysten und Biofilmen bei einer persistierenden *Borrelieninfektion* ist umstritten [ [10](#) , [82](#) , [83](#) ]. Anhaltende Lyme-Borreliose-Symptome können durch Spirochäten hervorgerufen werden, die in Biofilmen verborgen sind oder als Rundkörperzysten oder Zellwand-defiziente L-Formen überleben, durch intrazelluläre *Borrelia*-Sequestrierung oder durch Sequestrierung an privilegierten Stellen, an denen Antibiotika keine therapeutischen Werte erreichen [ [13](#) , [37](#) , [84](#) , [85](#) , [86](#) ]. Unabhängig von dem Mechanismus, durch den *Borrelia*-Spirochäten in Geweben persistieren, müssen persistierende *Borrelien*-Infektionen behandelt werden, und die Optionen sind derzeit begrenzt und umstritten [ [10](#) , [13](#) , [83](#) ]. Die Kontroverse wird durch die Meinungsverschiedenheit über die Lebensfähigkeit der Spirochäten angeheizt, wie nachstehend beschrieben.

Zwar gibt es Hinweise auf eine *Borrelieninfektion* nach der Behandlung bei Tieren und Menschen, einige Forscher spekulieren jedoch, dass *Borrelien*- Antigene und -DNA, die in Studien nachgewiesen wurden, lediglich spirochetale „Trümmer“ sind [ [36](#) , [87](#) , [88](#) , [89](#) ]. Wormser et al. boten eine „Bernstein“ Hypothese als mögliche Erklärung für persistierende Symptome, nämlich dass persistierende Lyme-Arthritis durch nicht lebensfähige Spirochäten verursacht wird, die in Gelenken in von Wirtszellen abgeleiteten fibrinösen oder kollagenen Matrices verstrickt sind [ [88](#) ]. Bockenstedt et al. schlugen vor, dass die bei Mäusen nach einer Antibiotikabehandlung beschriebene Entzündung durch *Borrelien* verursacht wurde durch in

Geweben abgelagerte DNA und Proteine, die nicht infektiöse, spirochetale "Trümmer" darstellen [ 36 ].

Im Gegensatz dazu schlagen die Befürworter der Idee, dass eine aktive Infektion für anhaltende Lyme-Borreliose-Symptome verantwortlich ist, verschiedene Schutzmechanismen vor, die für Spirochetal-Resistenz oder Toleranz gegenüber Antibiotika sorgen, einschließlich intrazellulärer Invasion und Bildung von zellwanddefizienten L-Formen, runden Körperzysten , Biofilme und Persisterzellen [ 78 , 84 , 85 , 86 ]. Darüber hinaus sind die Hypothesen „Bernstein“ und „Debris“ der Symptompersistenz schwer zu unterstützen, da *Borrelien*- DNA nach rascher Antibiotikabehandlung schnell aus Mäusen entfernt wird [ 21 ] und innerhalb weniger Stunden die DNA nicht lebensfähiger Spirochäten aus Mäusegewebe entfernt wird [ 90 ]. Die vorliegende Studie bestätigt das Vorhandensein von lebenden *Borrelia*-Spirochäten bei Patienten, die wegen anhaltender Borreliose-Symptome mit Antibiotika behandelt wurden.

Kürzlich durchgeführte Studien konzentrierten sich auf "persistierender Zellen" und "schlafender Zellen" als persistierende Spirochetal-Agenten bei der Lyme-Borreliose [ 91 , 92 , 93 ]. Das Konzept umfasst Organismen, die Antibiotika tolerieren und ihre metabolischen Bedürfnisse über eine „stringente Reaktion“ herunterregulieren können, um in einer feindlichen Umgebung zu überleben, nur um wieder aufzutauchen, wenn die Umwelt günstiger wird. Ein ähnlicher Mechanismus einer persistierenden Infektion wurde in *E. coli*, *Mycobacteria* und *Salmonella* beschrieben [ 93 ]. Das Überleben von metabolisch toleranten Spirochäten an privilegierten Stellen würde unsere Ergebnisse von lebensfähigen *Borrelien* erklären. Bei mit Antibiotika behandelten Patienten werden die Antibiotika einmal entfernt und die Kulturbedingungen optimiert. Die Faktoren, die die Lebensfähigkeit von „Persisterzellen“ und „Schläferzellen“ bei Patienten mit persistierenden Lyme-Borreliose-Symptomen beeinflussen, verdienen weitere Studien.

Drei unserer Studienteilnehmer hatten einen kontroversen Hautzustand, der allgemein als Morgellons Disease (MD) bezeichnet wird [ 61 , 94 , 95 , 96 , 97 , 98 ]. Das Unterscheidungsmerkmal dieses Hautzustandes ist das Vorhandensein von weißen, schwarzen oder hell gefärbten Filamenten, die unter Hautverletzungen liegen, darin eingebettet sind oder von diesen abgehen (siehe [Abbildung 1 D](#)). Während einige Ärzte fälschlicherweise MD als rein wahnhaftige Störung betrachten, scheint MD eine mit *Borrelien* assoziierte filamentöse Dermatitis zu sein [ 94 , 95 ]. MD-Patienten zeigen Symptome, die denen der Lyme-Borreliose ähneln, wie Müdigkeit, Gelenkschmerzen und Neuropathie, und es wurde gezeigt, dass der Hautzustand mit einer *Borrelieninfektion* in Verbindung steht [ 94 , 95 , 96 , 97 , 98 ]. In MD-Patientenproben wurden Spirochäten von verschiedenen *Borrelienartennachgewiesen* [ 61 , 94 , 99 , 100 ]. Wir haben positive *Borrelienkulturen* von allen drei MD-Probanden erhalten.

Der Mechanismus der MD-Filament-Evolution ist nicht aufgeklärt, aber da Kollagen- und Keratin-Filamente aus proliferativen Keratinozyten und Fibroblasten im menschlichen Epithelgewebe entstehen, spekulieren wir, dass die *Borrelieninfektion* die Regulierung des Keratins und des Kollagens verändert [ 99 , 100 ]. *Borreliabakterien* können in Fibroblasten und Keratinozyten eindringen, wo sie überleben und sich intrazellulär vermehren [ 74 , 76 , 101 ]. Wie In-vitro-Studien zeigen, können *Borrelia*- Spirochäten trotz Behandlung mit Antibiotika aus Keratinozyten- und Fibroblastenmonolayern isoliert werden [ 74 , 76 ]. Eine persistierende refraktäre Infektion bei MD-Patienten kann daher zum Teil aus der Sequestrierung lebender *Borrelia*- Spirochäten in Keratinozyten und Fibroblasten resultieren .

*Borrelien*-Spirochäten wurden in Vaginal- und Samensekreten nachgewiesen [ [13](#) , [100](#) ]. *Borrelia Spirochetes* kultivierten wir in genitaler Sekretion von zehn unserer Studienteilnehmer, die eine Antibiotika-Therapie eingenommen hatten oder derzeit eingenommen hatten. Bb ist ein komplexer Organismus, der mit dem spirochetalen Wirkstoff der Syphilis verwandt ist und daher ähnliche infektiöse Fähigkeiten aufweisen kann [ [13](#) , [100](#) , [102](#) ]. Wie oben beschrieben, dringen *Borrelia*-Spirochäten in Gewebe ein, können zystische Strukturen und L-Formen bilden, sich in Biofilmen verstecken, intrazellulär werden und an privilegierten Stellen (Gehirn, Auge und Synovium) maskieren [ [9](#) , [10](#) , [13](#) , [83](#) , [103](#) , [104](#) , [105](#) ]. Diese speziellen Fähigkeiten der *Borrelia* Spirochete legen nahe, dass der Genitaltrakt Infektionen beherbergen könnte. Die Vagina und die Samenbläschen sind privilegierte Stellen. Dies erklärt möglicherweise, warum der Organismus trotz antimikrobieller Therapie auf ähnliche Weise wie Syphilis, Chlamydien, das humane Immundefizienzvirus (HIV), das Ebola- und Zika-Virus im Genitaltrakt verbleiben kann [ [102](#) , [106](#) , [107](#) , [108](#) , [109](#) , [110](#) ].

## 5. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend haben wir in dieser Pilotstudie trotz der Antibiotikatherapie bei 12 nordamerikanischen Patienten mit anhaltenden LD-Symptomen eine anhaltende Infektion nachgewiesen. Die Kulturen waren bei allen 12 Patienten in unserer Studie positiv, was darauf hindeutet, dass die *Borrelia*-Spirochäten sich replizierten und daher am Leben waren. Die Spirochäten wurden durch PCR und Gensequenzierung in drei separaten Laboren auf verblindete Weise genetisch als Bb identifiziert. Im Gegensatz dazu waren Kulturen von Kontrollpersonen ohne Lyme-Borreliose negativ für *Borrelien* Spirochäten. Unsere Ergebnisse belegen, dass eine persistierende Infektion anstelle von spiralförmigen „Trümmern“ zumindest teilweise für die anhaltenden Symptome in diesen Fällen der Lyme-Borreliose verantwortlich war, und die Ergebnisse spiegeln die jüngsten Beobachtungen in einem nicht-menschlichen Primatenmodell der behandelten Lyme-Borreliose wider [ [37](#) ]. Zur Bestätigung der Ergebnisse dieser Pilotstudie sind größere klinische Studien mit bestätigenden Techniken erforderlich.

## Zusatzmaterialien

Die folgenden [Informationen](#) sind online unter <https://www.mdpi.com/2227-9032/6/2/33/s1> , Ergänzungsdatei: PCR-Sequenzen und BLAST-Analysen aus individuellen Patientenkulturen verfügbar .

## Author Contributions

Marianne J. Middelveen conceived the study, recruited patients, performed cultures, tabulated data and wrote the manuscript. Eva Sapi, Jennie Burke, Katherine R. Filush and Agustin Franco performed molecular detection studies, tabulated data and edited the manuscript. Melissa C. Fesler recruited patients, tabulated data and edited the manuscript. Raphael B. Stricker conceived the study, recruited patients, tabulated data and edited the manuscript.

## Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Steere, A.C.; Malawista, S.E.; Snyderman, D.R.; Shope, R.E.; Andiman, W.A.; Ross, M.R.; Steele, F.M. Lyme arthritis: An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut Communities. *Arthritis Rheum.* **1977**, *20*, 7–17. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Stanek, G.; Reiter, M. The expanding Lyme Borrelia complex—Clinical significance of genomic species? *Clin. Microbiol. Infect.* **2011**, *17*, 487–493. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Cutler, S.J.; Ruzic-Sabljic, E.; Potkonjak, A. Emerging borreliae—Expanding beyond Lyme borreliosis. *Mol. Cell. Probes* **2017**, *31*, 22–27. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Rudenko, N.; Golovchenko, M.; Vancova, M.; Clark, K.; Grubhoffer, L.; Oliver, J.H., Jr. Isolation of live *Borrelia burgdorferi* sensu lato spirochaetes from patients with undefined disorders and symptoms not typical for Lyme borreliosis. *Clin. Microbiol. Infect.* **2016**, *22*, 267.e9–267.e15. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Dorward, D.W.; Fischer, E.R.; Brooks, D.M. Invasion and cytopathic killing of human lymphocytes by spirochetes causing Lyme disease. *Clin. Infect. Dis.* **1997**, *25*, S2–S8. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Cameron, D.; Johnson, L.B.; Maloney, E.L. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: The clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **2014**, *12*, 1103–1135. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Meriläinen, L.; Brander, H.; Herranen, A.; Schwarzbach, A.; Gilbert, L. Pleomorphic forms of *Borrelia burgdorferi* induce distinct immune responses. *Microbes Infect.* **2016**, *18*, 484–495. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Miklossy, J. Bacterial amyloid and DNA are important constituents of senile plaques: Further evidence of the spirochetal and biofilm nature of senile plaques. *J. Alzheimers Dis.* **2016**, *53*, 1459–1473. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Stricker, R.B.; Johnson, L. Lyme disease diagnosis and treatment: Lessons from the AIDS epidemic. *Minerva Med.* **2010**, *101*, 419–425. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
10. Stricker, R.B.; Johnson, L. Lyme disease: The next decade. *Infect. Drug Resist.* **2011**, *4*, 1–9. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Caruso, V.G. Facial paralysis from Lyme disease. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* **1985**, *93*, 550–553. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
12. Habicht, G.S.; Beck, G.; Benach, J.L. Lyme disease. *Sci. Am.* **1987**, *257*, 78–83. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Stricker, R.B.; Middelven, M.J. Sexual transmission of Lyme disease: Challenging the tickborne disease paradigm. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **2015**, *13*, 1303–1306. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Feder, H.M.; Johnson, B.J.B.; O’Connell, S.; Shapiro, E.D.; Steere, A.C.; Wormser, G.P. Ad Hoc International Lyme Disease Group. A critical appraisal of “chronic Lyme disease”. *N. Engl. J. Med.* **2007**, *357*, 1422–1430. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Stricker, R.B.; Johnson, L. Spirochetal ‘debris’ versus persistent infection in chronic Lyme disease: From semantics to science. *Fut. Microbiol.* **2012**, *7*, 1243–1246. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Duray, P.H.; Johnson, R.C. The histopathology of experimentally infected hamsters with the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1986**, *181*, 263–269. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Moody, K.D.; Barthold, S.W.; Terwilliger, G.A. Lyme borreliosis in laboratory animals: Effect of host species and in vitro passage *Borrelia burgdorferi*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1990**, *43*, 87–92. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

18. Preac Mursic, V.; Patsouris, E.; Wilske, B.; Reinhardt, S.; Gross, B.; Mehraein, P. Persistence of *Borrelia burgdorferi* and histopathological alterations in experimentally infected animals. A comparison with histopathological findings in human Lyme disease. *Infection* **1990**, *18*, 332–341. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Goodman, J.L.; Jurkovich, P.; Kodner, C.; Johnson, R.C. Persistent cardiac and urinary tract infections with *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected Syrian hamsters. *J. Clin. Microbiol.* **1991**, *29*, 894–896. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
20. Schmitz, J.L.; Schell, R.F.; Lovrich, S.D.; Callister, S.M.; Coe, J.E. Characterization of the protective antibody response to *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected LSH hamsters. *Infect. Immun.* **1991**, *59*, 1916–1921. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
21. Malawista, S.E.; Barthold, S.W.; Persing, D.H. Fate of *Borrelia burgdorferi* DNA in tissues of infected mice after antibiotic treatment. *J. Infect. Dis.* **1994**, *170*, 1312–1316. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Moody, K.D.; Adams, R.L.; Barthold, S.W. Effectiveness of antimicrobial treatment against *Borrelia burgdorferi* infection in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 1567–1572. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Sonnesyn, S.W.; Manivel, J.C.; Johnson, R.C.; Goodman, J.L. A guinea pig model for Lyme disease. *Infect. Immun.* **1993**, *61*, 4777–4784. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
24. Roberts, E.D.; Bohm, R.P., Jr.; Cogswell, F.B.; Lanners, H.N.; Lowrie, R.C., Jr.; Povinelli, L.; Piesman, J.; Philipp, M.T. Chronic Lyme disease in the rhesus monkey. *Lab. Invest.* **1995**, *72*, 146–160. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
25. Straubinger, R.K.; Summers, B.A.; Chang, Y.F.; Appel, M.J. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected dogs after antibiotic treatment. *J. Clin. Microbiol.* **1997**, *35*, 111–116. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
26. Straubinger, R.K. PCR-Based quantification of *Borrelia burgdorferi* organisms in canine tissues over a 500-Day postinfection period. *J. Clin. Microbiol.* **2000**, *38*, 2191–2199. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
27. Pachner, A.R.; Cadavid, D.; Shu, G.; Dail, D.; Pachner, S.; Hodzic, E.; Barthold, S.W. Central and peripheral nervous system infection, immunity, and inflammation in the NHP model of Lyme borreliosis. *Ann. Neurol.* **2001**, *50*, 330–338. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Cadavid, D.; Bai, Y.; Hodzic, E.; Narayan, K.; Barthold, S.W.; Pachner, A.R. Cardiac involvement in non-human primates infected with the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Lab. Invest.* **2004**, *84*, 1439–1450. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Chang, Y.F.; Ku, Y.W.; Chang, C.F.; Chang, C.D.; McDonough, S.P.; Divers, T.; Pough, M.; Torres, A. Antibiotic treatment of experimentally *Borrelia burgdorferi*-infected ponies. *Vet. Microbiol.* **2005**, *107*, 285–294. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Miller, J.C.; Narayan, K.; Stevenson, B.; Pachner, A.R. Expression of *Borrelia burgdorferi* erp genes during infection of non-human primates. *Microb. Pathog.* **2005**, *39*, 27–33. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Bockenstedt, L.K.; Mao, J.; Hodzic, E.; Barthold, S.W.; Fish, D. Detection of attenuated, noninfectious spirochetes in *Borrelia burgdorferi*-infected mice after antibiotic treatment. *J. Infect. Dis.* **2002**, *186*, 1430–1437. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Hodzic, E.; Feng, S.; Holden, K.; Freet, K.J.; Barthold, S.W. Persistence of *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 1728–1736. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Barthold, S.W.; Hodzic, E.; Imai, D.M.; Feng, S.; Yang, X.; Luft, B.J. Ineffectiveness of tigecycline against persistent *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 643–651. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

34. Yrjänäinen, H.; Hytönen, J.; Hartiala, P.; Oski, J.; Vijanen, M.K. Persistence of borrelial DNA in the joints of *Borrelia burgdorferi*-infected mice after ceftriaxone treatment. *APMIS* **2010**, *118*, 665–673. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Imai, D.M.; Barr, B.C.; Daft, B.; Bertone, J.J.; Feng, S.; Hodzic, E.; Johnston, J.M.; Olsen, K.J.; Barthold, S.W. Lyme neuroborreliosis in 2 horses. *Vet. Pathol.* **2011**, *48*, 1151–1157. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Bockenstedt, L.K.; Gonzales, D.G.; Haberman, A.M.; Belperron, A.A. Spirochete antigens persist near cartilage after murine Lyme borreliosis therapy. *J. Clin. Investig.* **2012**, *122*, 2652–2660. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Embers, M.E.; Hasenkampf, N.R.; Jacobs, M.B.; Tardo, A.C.; Doyle-Meyers, L.A.; Philipp, M.T.; Hodzic, E. Variable manifestations, diverse seroreactivity and post-treatment persistence in non-human primates exposed to *Borrelia burgdorferi* by tick feeding. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0189071. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Craft, J.E.; Fischer, D.K.; Shimamoto, G.T.; Steere, A.C. Antigens of *Borrelia burgdorferi* recognized during Lyme disease. Appearance of a new immunoglobulin M response and expansion of the immunoglobulin G response late in the illness. *J. Clin. Investig.* **1986**, *78*, 934–939. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Cimmino, M.A.; Azzolini, A.; Tobia, F.; Pesce, C.M. Spirochetes in the spleen of a patient with chronic Lyme disease. *Am. J. Clin. Pathol.* **1989**, *91*, 95–97. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. De Koning, J.; Hoogkamp-Korstanje, J.A.; van der Linde, M.R.; Crijns, H.J. Demonstration of spirochetes in cardiac biopsies of patients with Lyme disease. *J. Infect. Dis.* **1989**, *160*, 150–153. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Preac-Mursic, V.; Weber, K.; Pfister, H.W.; Wilske, B.; Gross, B.; Baumann, A.; Prokop, J. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* **1989**, *17*, 355–359. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Fraser, D.D.; Kong, L.I.; Miller, F.W. Molecular detection of persistent *Borrelia burgdorferi* in a man with dermatomyositis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **1992**, *10*, 387–390. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
43. Battafarano, D.F.; Combs, J.A.; Enzenauer, R.J.; Fitzpatrick, J.E. Chronic septic arthritis caused by *Borrelia burgdorferi*. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **1993**, *279*, 238–241. [[Google Scholar](#)]
44. Liegner, K.B.; Shapiro, J.R.; Ramsay, D.; Halperin, A.J.; Hogrefe, W.; Kong, L. Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with minocycline in a patient with persisting *Borrelia burgdorferi* infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1993**, *28*, 312–314. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
45. Asch, E.S.; Bujak, D.I.; Weiss, M.; Peterson, M.G.; Weinstein, A. Lyme disease: An infectious and postinfectious syndrome. *J. Rheumatol.* **1994**, *21*, 454–461. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
46. Nocton, J.J.; Dressler, F.; Rutledge, B.J.; Rys, P.N.; Persing, D.H.; Steere, A.C. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N. Engl. J. Med.* **1994**, *330*, 229–234. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Bayer, M.E.; Zhang, L.; Bayer, M.H. *Borrelia burgdorferi* DNA in the urine of treated patients with chronic Lyme disease symptoms. A PCR study of 97 cases. *Infection* **1996**, *24*, 347–353. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Valesova, M.; Trnavský, K.; Hulínková, D.; Alusík, S.; Janousek, J.; Jirous, J. Detection of *Borrelia* in the synovial tissue from a patient with Lyme borreliosis by electron microscopy. *J. Rheumatol.* **1989**, *16*, 1502–1505. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
49. Donta, S.T. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. *Clin. Infect. Dis.* **1997**, *25*, S52–S56. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



50. Priem, S.; Burmester, G.R.; Kamradt, T.; Wolbart, K.; Rittig, M.G.; 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*, 118–121. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Hudson, B.J.; Stewart, M.; Lennox, V.A.; Fukunaga, M.; Yabuki, M.; Macorison, H.; Kitchener-Smith, J. Culture-positive Lyme borreliosis. *Med. J. Aust.* **1998**, *168*, 500–502. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
52. Oksi, J.; Nikoskelainen, J.; Viljanen, M.K. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **1998**, *17*, 715–719. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Oksi, J.; Marjamäki, M.; Nikoskelainen, J.; Viljanen, M.K. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann. Med.* **1999**, *31*, 225–232. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Berglund, J.; Stjernberg, L.; Ornstein, K.; Tykesson-Joelsson, K.; Walter, H. Follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand. J. Infect. Dis.* **2002**, *34*, 421–425. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Kaiser, R. Clinical courses of acute and chronic neuroborreliosis following treatment with ceftriaxone. *Nervenarzt* **2004**, *75*, 553–557. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
56. Cameron, D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Minerva Med.* **2008**, *99*, 489–496. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
57. Fallon, B.A.; Keilp, J.G.; Corbera, K.M.; Petkova, E.; Britton, C.B.; Dwyer, E.; Slavov, I.; Cheng, J.; Dobkin, J.; Nelson, D.R.; et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* **2008**, *70*, 992–1003. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Stricker, R.B.; DeLong, A.K.; Green, C.L.; Savely, V.R.; Chamallas, S.N.; Johnson, L. Benefit of intravenous antibiotic therapy in patients referred for treatment of neurologic Lyme disease. *Int. J. Gen. Med.* **2011**, *4*, 639–646. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Middelveen, M.J.; McClain, S.A.; Bandoski, C.; Israel, J.R.; Burke, J.; MacDonald, A.B.; Timmaraju, A.; Sapi, E.; Wang, Y.; Franco, A.; et al. Granulomatous hepatitis associated with chronic *Borrelia burgdorferi* infection: A case report. *Res. Open Access.* **2014**, *1*, 875. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
60. Shah, J.S.; Du Cruz, I.; Narciso, W.; Lo, W.; Harris, N.S. Improved sensitivity of Lyme disease Western blots prepared with a mixture of *Borrelia burgdorferi* strains 297 and B31. *Chronic Dis. Int.* **2014**, *1*, 7. [[Google Scholar](#)]
61. Middelveen, M.J.; Bandowski, C.; Burke, J.; Sapi, E.; Filush, K.R.; Wang, Y. Exploring the association between Morgellons disease and Lyme disease: Identification of *Borrelia burgdorferi* in Morgellons disease patients. *BMC Dermatol.* **2015**, *15*, 1. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Bankhead, T.; Chaconas, G. The role of VlsE antigenic variation in the Lyme disease spirochete: Persistence through a mechanism that differs from other pathogens. *Mol. Microbiol.* **2007**, *65*, 1547–1558. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. O'Rourke, M.; Traweger, A.; Lusa, L.; Stupica, D.; Maraspin, V.; Barrett, P.N.; Strle, F.; Livey, I. Quantitative detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in erythema migrans skin lesions using internally controlled duplex real time PCR. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e63968. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Margos, G.; Hojgaard, A.; Lane, R.S.; Cornet, M.; Fingerle, V.; Rudenko, N.; Ogden, N.; Aanensen, D.M.; Fish, D.; Piesman, J. Multilocus sequence analysis of *Borrelia bissettii* strains from North

- America reveals a new *Borrelia* species, *Borrelia kurtenbachii*. *Ticks Tick Borne Dis.* **2010**, *1*, 151–158. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Clark, K.L.; Leydet, B.; Hartman, S. Lyme borreliosis in human patients in Florida and Georgia, USA. *Int. J. Med. Sci.* **2013**, *10*, 915–931. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Sapi, E.; Pabbati, N.; Datar, A.; Davies, E.M.; Rattelle, A.; Kuo, B.A. Improved culture conditions for the growth and detection of *Borrelia* from human serum. *Int. J. Med. Sci.* **2013**, *10*, 362–376. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Mayne, P.J. Investigation of *Borrelia burgdorferi* genotypes in Australia obtained from erythema migrans tissue. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2012**, *5*, 69–78. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Mayne, P. Clinical determinants of Lyme borreliosis, babesiosis, bartonellosis, anaplasmosis, and ehrlichiosis in an Australian cohort. *Int. J. Gen. Med.* **2014**, *8*, 15–26. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Bunikis, J.; Tsao, J.; Garpmo, U.; Berglund, J.; Fish, D.; Barbour, A.G. Sequence typing reveals extensive strain diversity of the Lyme borreliosis agents *Borrelia burgdorferi* in North America and *Borrelia afzelii* in Europe. *Microbiology* **2004**, *150*, 1741–1755. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Travinsky, B.; Bunikis, J.; Barbour, A.G. Geographic differences in genetic locus linkages for *Borrelia burgdorferi*. *Emerg. Infect. Dis.* **2010**, *16*, 1147–1150. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Snyderman, D.R.; Schenkein, D.P.; Berardi, V.P.; Lastavica, C.C.; Pariser, K.M. *Borrelia burgdorferi* in joint fluid in chronic Lyme arthritis. *Ann. Intern. Med.* **1986**, *104*, 798–800. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Stanek, G.; Klein, J.; Bittner, R.; Glogar, D. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* **1990**, *322*, 249–252. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Ma, Y.; Sturrock, A.; Weis, J.J. Intracellular localization of *Borrelia burgdorferi* within human endothelial cells. *Infect. Immun.* **1991**, *59*, 671–678. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
74. Georgilis, K.; Peacocke, M.; Klempner, M.S. Fibroblasts protect the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, from ceftriaxone in vitro. *J. Infect. Dis.* **1992**, *166*, 440–444. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Haupl, T.; Hahn, G.; Rittig, M.; Krause, A.; Schoerner, C.; Schönherr, U.; Kalden, J.R.; Burmester, G.R. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum.* **1993**, *36*, 1621–1626. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Klempner, M.S.; Noring, R.; Rogers, R.A. Invasion of human skin fibroblasts by the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *J. Infect. Dis.* **1993**, *167*, 1074–1081. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Aberer, E.; Kersten, A.; Klade, H.; Poitschek, C.; Jurecka, W. Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin. *Am. J. Dermatopathol.* **1996**, *18*, 571–579. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Girschick, H.J.; Huppertz, H.I.; Rüssmann, H.; Krenn, V.; Karch, H. Intracellular persistence of *Borrelia burgdorferi* in human synovial cells. *Rheumatol. Int.* **1996**, *16*, 125–132. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Nanagara, R.; Duray, P.H.; Schumacher, H.R. Ultrastructural demonstration of spirochetal antigens in synovial fluid and synovial membrane in chronic Lyme disease: Possible factors contributing to persistence of organisms. *Hum. Pathol.* **1996**, *27*, 1025–1034. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

80. Hasteley, C.J.; Elsner, R.A.; Barthold, S.W.; Baumgarth, N. Delays and diversions mark the development of B cell responses to *Borrelia burgdorferi* infection. *J. Immunol.* **2012**, *188*, 5612–5622. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Livengood, J.A.; Gilmore, R.D. Invasion of human neuronal and glial cells by an infectious strain of *Borrelia burgdorferi*. *Microbes Infect.* **2006**, *8*, 2832–2840. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Wormser, G.P.; Dattwyler, R.J.; Shapiro, E.D.; Halperin, J.J.; Steere, A.C.; Klemperer, M.S.; Krause, P.J.; Bakken, J.S.; Strle, F.; Stanek, G.; et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *43*, 1089–1134. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Stricker, R.B.; Johnson, L. *Borrelia burgdorferi* aggregase activity: More evidence for persistent infection in Lyme disease. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **2013**, *3*, 40. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Wu, J.; Weening, E.H.; Faske, J.B.; Höök, M.; Skare, J.T. Invasion of eukaryotic cells by *Borrelia burgdorferi* requires  $\beta(1)$  integrins and Src kinase activity. *Infect. Immun.* **2011**, *79*, 1338–1348. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Sapi, E.; Balasubramanian, K.; Poruri, A.; Maghsoudlou, J.S.; Socarras, K.M.; Timmaraju, A.V.; Filush, K.R.; Gupta, K.; Shaikh, S.; Theophilus, P.A.; et al. Evidence of in vivo existence of *Borrelia* biofilm in Borreliac lymphocytomas. *Eur. J. Microbiol. Immunol.* **2016**, *6*, 9–24. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Feng, J.; Zhang, S.; Shi, W.; Zhang, Y. Ceftriaxone pulse dosing fails to eradicate biofilm-like microcolony *B. burgdorferi* persists which are sterilized by daptomycin/doxycycline/cefuroxime without pulse dosing. *Front. Microbiol.* **2016**, *7*, 1744. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Klemperer, M.S.; Hu, L.T.; Evans, J.; Schmid, C.H.; Johnson, G.M.; Trevino, R.P.; Trevino, B.S.; DeLona Norton, M.P.H.; Lois Levy, M.S.W.; Diane Wall, R.N.; 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. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Wormser, G.P.; Nadelman, R.B.; Schwartz, I. The amber theory of Lyme arthritis: Initial description and clinical implications. *Clin. Rheumatol.* **2012**, *31*, 989–994. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. Aucott, J.N. Post-treatment Lyme disease syndrome. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* **2015**, *29*, 309–323. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
90. Lazarus, J.J.; McCarter, A.L.; Neifer-Sadhwani, K.; Wooten, R.M. ELISA-based measurement of antibody responses and PCR-based detection profiles can distinguish between active infection and early clearance of *Borrelia burgdorferi*. *Clin. Dev. Immunol.* **2012**, *2012*, 138069. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
91. Feng, J.; Shi, W.; Zhang, S.; Zhang, Y. Persistor mechanisms in *Borrelia burgdorferi*: Implications for improved intervention. *Emerg. Microbes Infect.* **2015**, *4*, e51. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
92. Sharma, B.; Brown, A.V.; Matluck, N.E.; Hu, L.T.; Lewis, K. *Borrelia burgdorferi*, the causative agent of Lyme disease, forms drug-tolerant persister cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 4616–4624. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Cabello, F.C.; Godfrey, H.P.; Bugrysheva, J.; Newman, S.A. Sleeper cells: The stringent response and persistence in the *Borreliella (Borrelia) burgdorferi* enzootic cycle. *Environ. Microbiol.* **2017**, *19*, 3846–3862. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

94. Middelveen, M.J.; Stricker, R.B. Morgellons disease: A filamentous borrelial dermatitis. *Int. J. Gen. Med.* **2016**, *9*, 349–354. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Middelveen, M.J.; Fesler, M.C.; Stricker, R.B. History of Morgellons disease: From delusion to definition. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2018**, *11*, 71–90. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
96. Savely, V.R.; Stricker, R.B. Morgellons disease: The mystery unfolds. *Expert Rev. Dermatol.* **2007**, *2*, 585–591. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
97. Savely, V.R.; Stricker, R.B. Morgellons disease: Analysis of a population with clinically confirmed microscopic subcutaneous fibers of unknown etiology. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2010**, *3*, 67–78. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
98. Middelveen, M.J.; Stricker, R.B. Filament formation associated with spirochetal infection: A comparative approach to Morgellons disease. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2011**, *4*, 167–177. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
99. Middelveen, M.J.; Mayne, P.J.; Kahn, D.G.; Stricker, R.B. Characterization and evolution of dermal filaments from patients with Morgellons disease. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2013**, *6*, 1–21. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
100. Middelveen, M.J.; Burugu, D.; Poruri, A.; Burke, J.; Mayne, P.J.; Sapi, E.; Kahn, D.G.; Stricker, R.B. Association of spirochetal infection with Morgellons disease. *F1000Res* **2013**, *2*, 25. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
101. Chmielewski, T.; Tylewska-Wierzbanska, S. Interactions between *Borrelia burgdorferi* and mouse fibroblasts. *Pol. J. Microbiol.* **2010**, *59*, 157–160. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
102. Radolf, J.D.; Deka, R.K.; Anand, A.; Šmajš, D.; Norgard, M.V.; Yang, X.F. *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: Making a living as a stealth pathogen. *Nat. Rev. Microbiol.* **2016**, *14*, 744–759. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Brorson, Ø.; Brorson, S.H. Transformation of cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to normal mobile spirochetes. *Infection* **1997**, *25*, 240–246. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Murgia, R.; Cinco, M. Induction of cystic forms by different stress conditions in *Borrelia burgdorferi*. *APMIS* **2004**, *112*, 57–62. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
105. MacDonald, A.B. *Borrelia burgdorferi* tissue morphologies and imaging methodologies. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2013**, *32*, 1077–1082. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Mestecky, J.; Moldoveanu, Z.; Russell, M.W. Immunologic uniqueness of the genital tract: Challenge for vaccine development. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2005**, *53*, 208–214. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
107. Cu-Uvin, S.; DeLong, A.K.; Venkatesh, K.K.; Hogan, J.W.; Ingersoll, J.; Kurpewski, J.; De Pasquale, M.P.; D’Aquila, R.; Caliendo, A.M. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. *AIDS* **2010**, *24*, 2489–2497. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Mzingwane, M.L.; Tiemessen, C.T. Mechanisms of HIV persistence in HIV reservoirs. *Rev. Med. Virol.* **2017**, *27*, e1924. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
109. Vetter, P.; Fischer, W.A., II; Schibler, M.; Jacobs, M.; Bausch, D.G.; Kaiser, L. Ebola virus shedding and transmission: Review of current evidence. *J. Infect. Dis.* **2016**, *214*, S177–S184. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
110. Moreira, J.; Peixoto, T.M.; Siqueira, A.M.; Lamas, C.C. Sexually acquired Zika virus: A systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* **2017**, *23*, 296–305. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]