

23.a Abwehr der Antibiose durch Bb

Die Effizienzfaktoren bei der antibiotischen Behandlung der Lyme-Borreliose werden detailliert im Kapitel 23 „Antibiotische Therapie der Lyme-Borreliose (LB)“ dargestellt. Abwehrmechanismen von *Borrelia burgdorferi* (Bb) gegen das humane Immunsystem (vgl. Kapitel X) sind zum Teil auch gegen die Antibiose gerichtet.

Die wesentlichen Handicaps der antibiotischen Behandlung bei LB sind in Tab. 1 dargestellt.

Tab. 1
Handicaps der antibiotischen Behandlung bei LB

Erregerresistenz
(natürliche, erworben)
unzureichende Gewebskonzentrationen
Aufenthalt von Bb
- intrazellulär
- ZNS
- wenig durchblutete Kompartimente
Zysten
(und andere Pleomorphismen)
Biofilm

Antibiotika können von vornherein gegenüber Bb unwirksam sein, d.h. Bb hat gegenüber bestimmten Antibiotika eine natürliche Resistenz. Die Einzelheiten sind in Kapitel 23 dargestellt.

Über eine Resistenzentwicklung unter antibiotischer Behandlung liegt keine Literatur vor. Nach ärztlicher Erfahrung (d. Verf.) kann eine zunächst wirksame antibiotische Behandlung im Therapieverlauf ihre Wirkung verlieren. Auch wird beobachtet, dass

sich unter antibiotischer Behandlung ein Symptom einer Lyme-Borreliose bessert, ein anderes aber während der Antibiose erstmalig auftritt. Wie bei vielen anderen Infektionskrankheiten muss also auch bei Bb mit einer Resistenzentwicklung gegenüber der antibiotischen Behandlung gerechnet werden.

Die Dosierung der Antibiotika erfolgt im Rahmen der therapeutischen Breite. Hieraus resultiert, dass einige Antibiotika sehr hohe Gewebskonzentrationen erreichen, andere dagegen nicht (vgl. Tab. 2). Die unterschiedlichen Eigenschaften der Antibiotika haben besondere Bedeutung im Hinblick auf gering durchblutete Kompartimente wie Gelenkkapseln, Sehnen, Faszien, extrazelluläre Matrix; zu solchen Geweben hat Bb eine hohe Affinität.

Die erzielbaren Serumkonzentrationen verschiedener Antibiotika und die antibiotische Effizienz (MIC) sind in Tab. 2 dargestellt. Folgende Antibiotika erreichen nur grenzwertige Konzentrationen: Augmentan, Amoxicillin, Doxycyclin, Tetracycline, Cefuroxim und Penicillin.

Bekanntlich ist Doxycyclin das Mittel der Wahl zur Behandlung der LB im Frühstadium. Diese günstige Wirkung beruht auf der Tatsache, dass sich die Infektion im Bereich der Haut (Erythema migrans) als gut durchbluteter Körperregion abspielt und dass Bb zu diesem frühen Zeitpunkt der Infektion noch nicht das volle Arsenal zur Abwehr von Immunsystem und Antibiose entwickelt hat. Die Antibiotika Doxycyclin, Cefuroxim und Amoxicillin besitzen im Frühstadium eine ausreichende Wirkung und sind somit zur Behandlung des Frühstadiums, nicht aber des Spätstadiums geeignet. Azithromycin, das auch im Frühstadium eingesetzt wird, erreicht gegenüber den genannten anderen Antibiotika vergleichsweise hohe Konzentrationen (vgl. Tab. 2) und ist daher in der Übergangsphase zur Dissemination vorzuziehen.

Tab. 2
Rangfolge von Antibiotika bei Behandlung der Lyme-Borreliose geordnet nach Wirksamkeit
Fettgedruckte Zahlen signalisieren Probleme bei der therapeutischen Gewebskonzentration

<u>Antibiotikum</u>	<u>MIC</u> mg/dl	<u>MIC</u> Höchstwerte	<u>Serumspiegel</u> mg/dl	<u>applizierte Dosis/Zeitpunkt</u> des Serumspiegels
Ceftriaxon	0,06		56	1g / 4h
Cefotaxim	0,12		1,1	1g / 4h
Azithromycin	0,04		0,4	0,5 g / 12 h
Clarithromycin	0,04		0,5	0,25 g / 5h
Erythromycin	0,05	0,25		
Roxithromycin	0,02	0,25	6,0	0,15 g / 10 h
Augmentan	0,12		0,1	0,5 g / 6 h
Imipenem	0,12		20	0,5 g / 1 h
Minocyclin	0,13		1,5	0,2 g / 15 h
Mezlocillin	0,5		4,4	2 g / 4 h
Amoxicillin	0,5	3,2	0,6	0,5 g / 6h
Doxycyclin	0,6	4,0	1-2	0,2 g / 24 h
Tetracyclin	0,8	3,2	2,5-4,7	0,2 g / 6 h – 5-8 Tage
Cefuroxim	1,0	2,0	2	0,5 g / 4 h
Penicillin	1,0	4,0	5	1 Mil. E / 2 h

Es ist davon auszugehen, dass ein beachtlicher Teil von Bb sich intrazellulär aufhält (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Daher ist bei der Behandlung der Lyme-Borreliose grundsätzlich der Einsatz von intrazellulär wirksamen Antibiotika gefordert, allerdings nur im Spätstadium (Stadium III). Bezüglich der Einzelheiten sei auf die Tab. 3 verwiesen.

Tab. 3

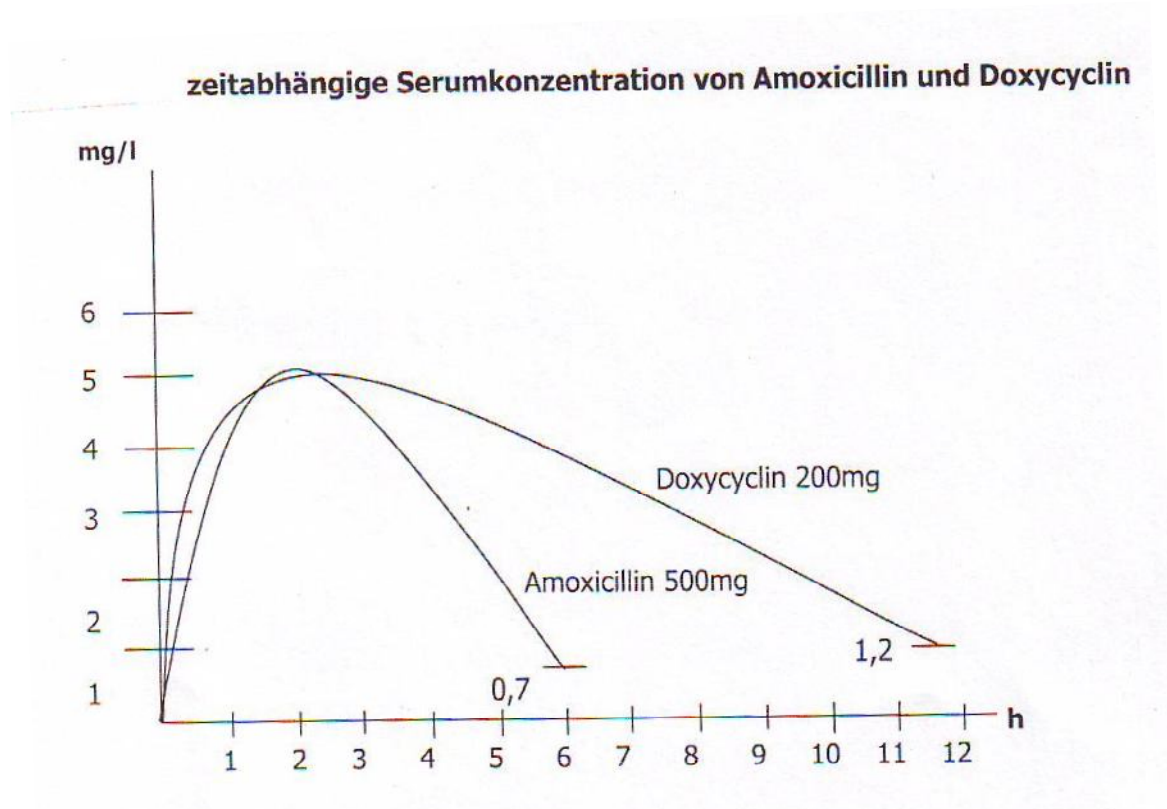
Wirksame Antibiotika bei Lyme-Borreliose

Antibiotikum	intrazellulär wirksam	liquorgängig (in ZNS wirksam)	wirksam auf zystische Formen	wirksam auf Biofilm	Plasma-halbwert-
Betalactame					
Ceftriaxon	-	(+)*	-	-	8 Std
Cefotaxim	-	(+)*	-	-	1 Std
Cefuroxim-Axetil (Benzyl-Penicillin)	-	-	-	-	1 Std
(G-Penicillin)	-	+	-	-	40 Min
(Benzathin)	-	+	-	-	3 Tage
(Phenoxymethyl-Penicillin)	-	-	-	-	30 Min
Amoxicillin	-	-	-	-	1 Std
Imipenem	-	(+) (5%)	-	-	1 Std
Mezlocillin	-	(+)*	-	-	1 Std
Ertapenem	-	(+)*	-	-	5 Std
Meronem	-	(+)*	-	-	1 Std
Piperacillin	-	(+)*	-	-	45 Min
Tetracycline					
Doxycyclin	+	(+) 14%	-	-	15 Std
Minocyclin	+	+ 40%	-	-	15 Std
Makrolide					
Clarithromycin	+	- (2-5%)	-	-	4 Std
Azithromycin	+	+*	-	-	68 Std (Gewebs-halbwertzeit)
Telithromycin (Roxithromycin n. Gasser (3))	+	-	-	-	2-3 Std 10 Std
Gyrase-Hemmer					
Gemifloxacin	+	+ (20%)	-	-	>12 Std
Tinidazol	+	+	+	+	10 Std
Metronidazol	+	+	+	+	7 Std
Hydroxychloroquin	+	+	+	-	30-60 Tage (Gewebs-halbwertzeit)
Tigecyclin	+	+	+	+	42 Std

*Anreicherung im ZNS, nicht nachweisbar im Liquor

Wegen unterschiedlichen Eliminationszeiten weisen die Antibiotika Unterschiede bei der zeitabhängigen Gewebskonzentration auf. Dieser Faktor bestimmt die Applikationshäufigkeit. In Abb. 2 sind am Beispiel von Doxycyclin und Amoxicillin die zeitabhängigen Serumkonzentrationen dargestellt. Es ist erkennbar, dass Amoxicillin 3 x täglich und Doxycyclin 2 x täglich appliziert werden muss, um ausreichende Gewebsspiegel zu gewährleisten.

Abb. 2

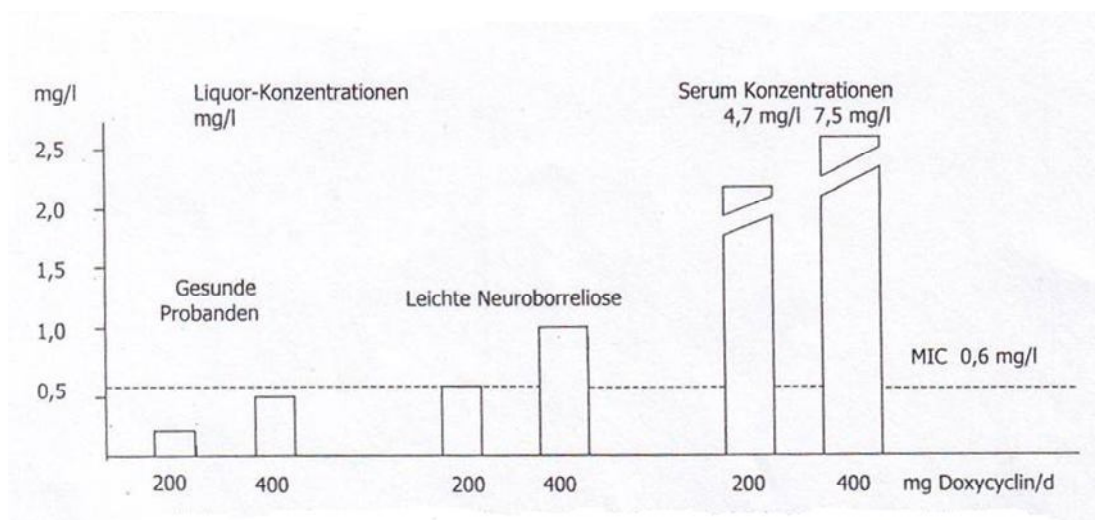


Ein wesentliches Handicap bei der Antibiose ist die Fähigkeit von Bb in das ZNS einzudringen und sich dort in einem erheblichen Anteil aufzuhalten. Zur Bekämpfung von Bb sind daher Antibiotika einzusetzen, die in das zentrale Nervensystem eindringen können. Diese Eigenschaft wird im Allgemeinen mit so genannter

„Liquorgängigkeit“ gleichgesetzt. Es wird angenommen, dass bei ausreichender Konzentration im Liquor auch ausreichende Konzentrationen im Hirngewebe vorliegen. Entsprechende Studien liegen jedoch nicht vor. Lediglich bei der Meningitis kann aus der Liquorkonzentration auf die Effizienz der Antibiose geschlossen werden. Die Relation zwischen Konzentration im Serum / Liquor ist in Abb. 3 für Doxycyclin und Tab. 5 für weitere Antibiotika dargestellt.

Abb. 3

Doxycyclin-Konzentration in Liquor und Serum (Dosierung 200 bzw. 400 mg)



Doxycyclin-Konzentration im Liquor bei Gesunden bzw. bei Patienten mit leichter Neuroborreliose sowie Serum-Konzentrationen nach Applikation von 200 bzw. 400 mg Doxycyclin täglich über 5-8 Tage.

Tab. 5
Korrelation Serum-/Liquor-Konzentration bei verschiedenen Antibiotika (n. Stille et al) (in %)

Antibiotikum	Serum-/Liquor-Konzentration (%)
Sulfonamide	50%
Chloramphenicol	30%-50%
Minocyclin	30%
Tetracycline	10%
Ceftriaxon	17%
Penicilline und Cephalosporine	1%
Ciprofloxacin, Levofloxacin	20%-30%

Bei einer Meningitis ist infolge der gestörten Blut-Liquor-Schranke die Liquorgängigkeit und der meningeale Gewebsspiegel von Antibiotika deutlich erhöht. Dies ist der Grund, warum bei der akuten Lyme-Neuroborreliose, die stets mit einer Meningitis einhergeht, Antibiotika wie Doxycyclin, Penicillin und Carbapeneme wirksam sind. Bei der LB Stadium III ist jedoch eine Meningitis eine Rarität, so dass nur Antibiotika zum Einsatz kommen, die sich bei Patienten ohne Meningitis als ausreichend liquorgängig erwiesen. Dies ist am Beispiel von Doxycyclin in Abb. 2 dargestellt. Selbst bei einer Dosierung von 400 mg Doxycyclin / Tag wird keine ausreichende Liquorkonzentration erreicht, wohl aber bei vorliegender Neuroborreliose und der damit einhergehenden Meningitis.

Azithromycin hat in diesem Kontext eine Sonderstellung; nach therapieüblicher Dosierung erreichte Azithromycin hohe Konzentrationen im Hirngewebe, war jedoch im Liquor nicht nachweisbar (2).

Betalactame sind intrazellulär nicht wirksam im Gegensatz zu allen sonstigen bei der LB eingesetzten Antibiotika (vgl. Tab. 3). Auch die Down-Regulation von pore-forming protein könnten das Eindringen von Antibiotika in die Zellmembran von Bb hemmen (3, 4), ein Mechanismus, der sich bei vielen anderen gramnegativen Bakterien zeigt. Betalactamasen wurden als Ursache der antibiotischen Resistenz angenommen (5). Bei Betrachtung der Literatur spielt dieser Faktor jedoch bei Bb keine wesentliche Rolle.

Bb hat eine hohe Affinität zu den Molekülen der extrazellulären Matrix (ECM) (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34). Die Antibiotika erreichen in der wenig durchbluteten ECM meist keine ausreichenden Konzentrationen mit der Folge, dass die Antibiotika in diesen Regionen meist wenig wirksam sind.

Unter Einwirkung von Antibiotika entwickelt Bb atypische Formen (Pleomorphismen), die auf Antibiotika weniger oder überhaupt nicht ansprechen. Von besonderer Bedeutung in diesem Zusammenhang ist die Bildung zystischer Formen (Synonym Blebs, Listerform (L-Formen), sphäroide Körper, round bodies (6, 19, 20, 21, 22, 23). Die Entwicklung solcher zystischen Formen ist im **Kapitel X** (Abwehrmechanismen) dargestellt. Die Zysten sind umgeben von Teilen der Zellwand, tragen also keine Epitope, die sich grundsätzlich nur auf der äußeren Zellmembran befinden. Dennoch sind die Zysten nicht nur gegen Oberflächen-aktive Antibiotika (Betalactame) resistent, sondern auch gegen andere Antibiotika mit Einfluss auf die Protein- oder Nukleinsäuresynthese (Tetracycline, Makrolide). Wirksam gegen Zysten sind lediglich die Nitroimidazole (Tinidazol, Metronidazol), Hydroxychloroquin und Tigecyclin (vgl. Tab. 3) (6, 17, 18, 21).

Antibiotika wirken zwar auf spirochätale Formen von Bb, führen jedoch gleichzeitig zur Produktion großer Mengen zystischer Formen. Besonders deutlich wird dieser Vorgang bei Doxycyclin (Abb. 4), jedoch auch in erheblichem Ausmaß bei Amoxicillin (Abb. 5). In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass die Antibiotika-resistenten Zysten sich unter günstigeren Bedingungen wieder in normale spirochätale Formen zurückbilden können (**Literatur Preac-Mursic**). Jedoch sind auch die Zysten infektiös.

Abb. 4

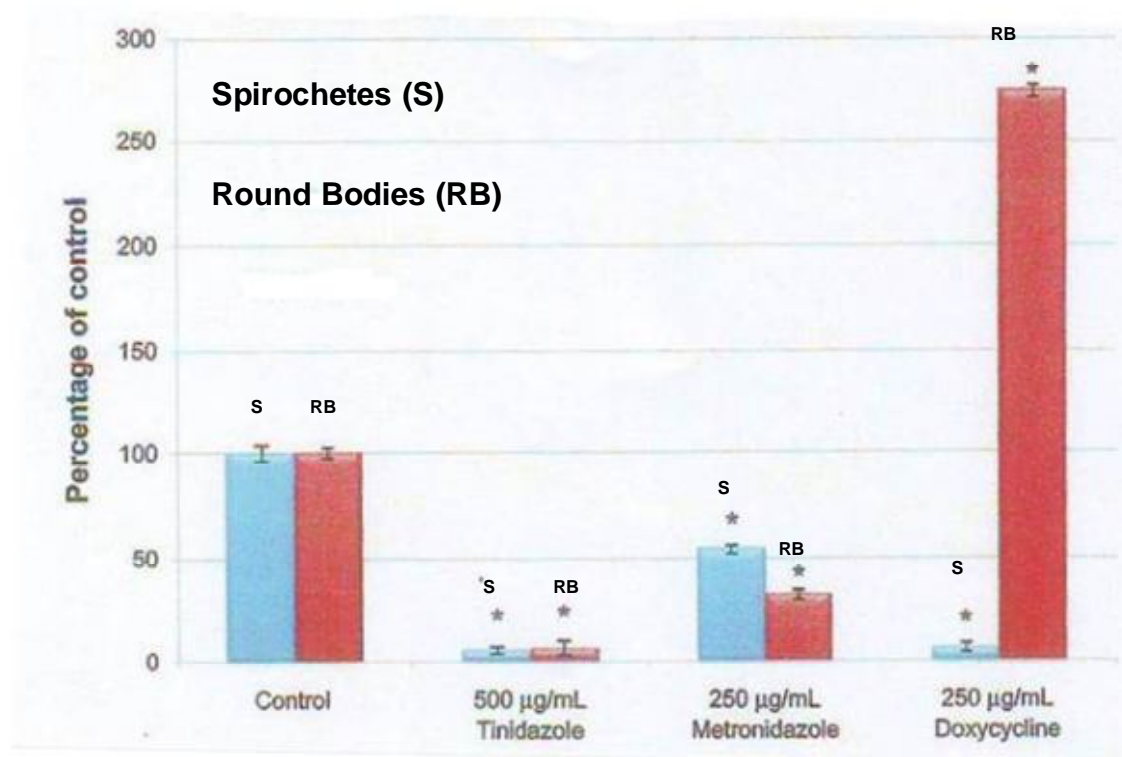
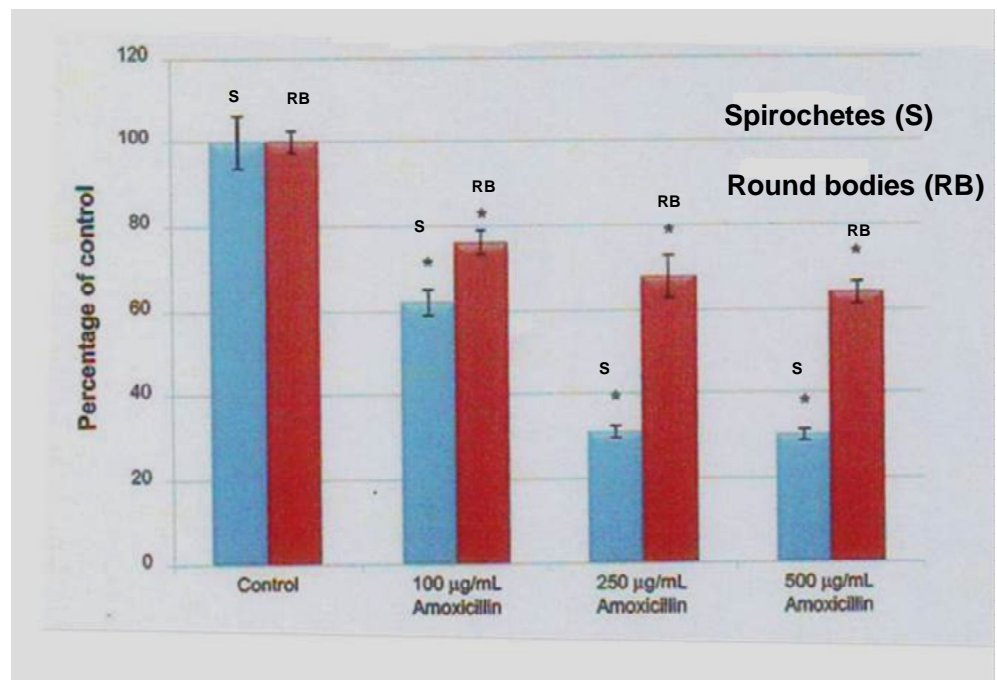


Abb. 5

Menge von Spirochäten (Bb) und Zysten unter Einfluss von Amoxicillin in unterschiedlicher Dosis in vitro (Sapi et al, 2011)



Verschiedene Antibiotika haben sehr unterschiedliche Wirkungen auf spirochätale Formen von Bb und auf zystische Formen (Abb. 6 und 7).

Abb. 6

Wirkung verschiedener Antibiotika auf spirochätale Formen von Borrelia (Bb) in vitro (Sapi et al, 2011)

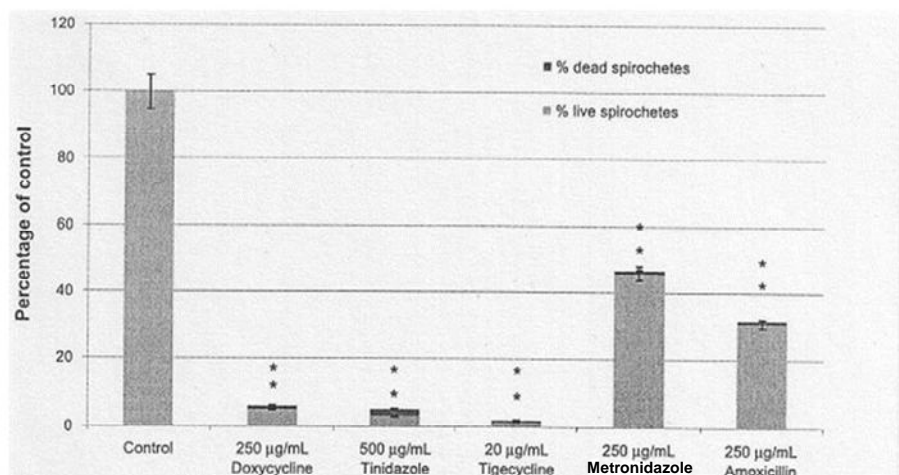
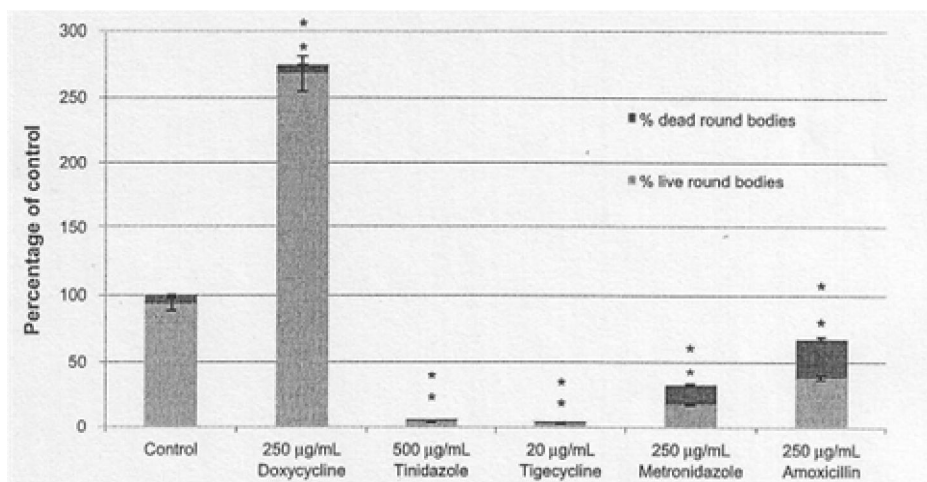


Abb. 7

Wirkung verschiedener Antibiotika auf Zysten von Bb in vitro (Sapi et al, 2011)

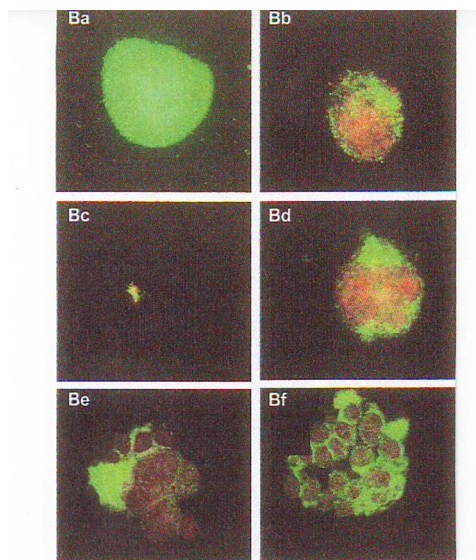


Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang, dass das Tinidazol in vitro sowohl auf die spirochätale Form als auch auf Zysten hoch wirksam ist und zwar deutlich wirksamer als Metronidazol. Das ebenfalls sehr wirksame Antibiotikum Tigecyclin kommt wegen erheblicher Nebenwirkungen bei der LB kaum zum Einsatz.

Die Entdeckung der Biofilme geht auf die Arbeitsgruppe von Sapi zurück. Bezüglich der Einzelheiten sei auf das Kapitel X verwiesen. Pauschal kann festgestellt werden, dass Tinidazol die mit Abstand wirksamste Substanz zur Bekämpfung von Biofilmen ist (Abb. 8).

Abb. 8

Biofilm unter antibiotischer Behandlung



Ba	Kontrolle	Bd	Tigecyclin
Bb	Doxycyclin	Be	Metronidazol
Bc	Tinidazol	Bf	Amoxicillin

Sapi et al, 2011

Auch die pflanzlichen Medikamente POA (pentazyklisches Oxindol-Alkaloid (*Uncaria tomentosa*)) und Otopa (*Otopa parvifolia*) sind gegen Biofilme sehr wirksam allerdings nur in Kombination. Zugleich zeigen die Abbildungen, dass zahlreiche Antibiotika, insbesondere auch Tigecyclin auf die Biofilme eine vergleichsweise geringe Wirkung entfalten.

Die Wirkungsmerkmale verschiedener Antibiotika, also die Effizienz im Hinblick auf die diskutierten Handicaps bei der antibiotischen Behandlung der LB sind in Tab. 6 zusammengefasst.

Tab. 6

Antibiotische Behandlung der Lyme-Borreliose Wirkungsmerkmale verschiedener Antibiotika

Hohe Gewebskonzentration	intracellulär wirksam	wirksam im ZNS	wirksam auf zystische Formen	wirksam auf Biofilm
Betalactame	Minocyclin	Betalactame	Tinidazol	Tinidazol
(Ceftriaxon Cefotaxim Carbapeneme Piperacillin Mezlocillin)	Azithromycin Clarithromycin Telithromycin	Minocyclin Azithromycin	Metronidazol Hydroxychloroquin	Metronidazol (POA)* (Otoba)* (Serapeptidase)
Tigecyclin	Tigecyclin	Tigecyclin		

Phytotherapeutika:

*POA = pentazyklisches Oxindol-Alkaloid (*Uncaria tomentosa*)

**Otoba (*Otoba parvifolia*)

Abgesehen von Metronidazol vermag kein Antibiotikum für sich allein (Monotherapie), die verschiedenen Handicaps zu überwinden. Da eine Monotherapie in höherer Dosierung mit Metronidazol jedoch nicht möglich ist, ergibt sich als Konsequenz die Notwendigkeit einer synchron kombinierten Antibiose bei der Lyme-Borreliose im Stadium III. Beispiele für eine Kombinationstherapie sind im Kapitel 23 dargestellt.

Bei der Lyme-Borreliose im Spätstadium (Stadium III) ist neben der Kombination auch der Zeitfaktor zu beachten, d.h. eine erfolgreiche Behandlung setzt den Einsatz über einen längeren Zeitraum (mindestens einige Monate) voraus. Bei den aktuell zur Verfügung stehenden Möglichkeiten ist bei der antibiotischen Behandlung der Lyme-

Borreliose im Stadium III also eine synchron kombinierte Langzeitantibiose erforderlich (vgl. **Kapitel 23.3**).

Ungeklärt bleibt die Erkenntnis, dass eine Lyme-Borreliose im Frühstadium durch Monotherapie für vier Wochen in über 90% der Fälle beherrschbar ist, während die Monotherapie im Spätstadium eine hohe Versagerquote aufweist.

Literaturverzeichnis

1. Stille W, Brodt H-R, Groll AH, Just-Nübling G. Antibiotika-Therapie, Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. Verlag Schattauer, Stuttgart, New York, 11., komplett aktualisierte und erweiterte Auflage.
2. Jaruratanasirikul S, Hortiwakul R, Tantisarasart T, Phuenpathom N, Russanasunthornwong S. distribution of azithromycin into brain tissue, cerebrospinal fluid, and aqueous humor of the eye. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(3):825-6.
3. Hunfeld K-P. Contributions to Seroepidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Susceptibility of Borrelia, Ehrlichia, and Babesia as Indigenous Tick-conducted Pathogens, Shaker Verlag Aachen, Band 2, 2004.
4. Kraiczy P. Natürliche Komplementresistenz und humorale Immunabwehr bei Borrelia burgdorferi, dem Erreger der Lyme-Borreliose, Shaker Verlag Aachen, Band 1, 2004.
5. Gasser R, Reisinger E, Eber B, Pokan R, Seinost G, Berglöff J, Horwath R, Sedaj B, Klein W. Cases of Lyme borreliosis resistant to conventional treatment: improved symptoms with cephalosporin plus specific beta-lactamase inhibition. *Microb Drug Resist* 1995; 1(4):341-4.
6. Sapi E, Kaur N, Anyanwu S, et al. Evaluation of in-vitro antibiotic susceptibility of different morphological forms of Borrelia burgdorferi. *Infect Drug Resist.* 2011;4:97–113.
7. Nanagara R, Duray PH, Schumacher HR Jr. 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(10):1025-34.

8. Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, Picken MM, Ruzic-Sabljić E, Picken RN. Persistence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in resolved erythema migrans lesions. *Clin Infect Dis* 1995; 21(2):380-9.
9. Rohacova H, Hancil J, Hulinska D, Mailer H, Havlik J. Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Infection* 1996; 24(1):88-90.
10. Oksi J, Marjamaki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med* 1999; 31(3):225-32.
11. Hunfeld KP, Ruzic-Sabljić E, Norris DE, Kraiczy P, Strle F. In vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(4):1294-301.
12. Klemann W, Huismans BT. Patienten mit Erreger-Direktnachweis bei chronischer Lyme-Borreliose: Klinik, Labordiagnostik, Antibiotika-Therapie und Krankheitsverlauf – Eine retrospektive Studie. *umwelt-medizin-gesellschaft*, 22, 2/2009.
13. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994; 330(4):229-34.
14. Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol* 1995; 35(2):113-7.
15. Bayer ME, Zhang L, Bayer MH. *Borrelia burgdorferi* DNA in the urine of treated patients with chronic Lyme disease symptoms. A PCR study of 07 cases. *Infection* 1996; 24(5):347-53.
16. Nocton JJ, Bloom BJ, Rutledge BJ, Persing DH, Logigian EL, Schmid CH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1996; 174(3):623-7.
17. Brorson O, Brorson SH, Scythes J, MacAllister J, Wier A, Margulis L. Destruction of spirochetes *Borrelia burgdorferi* round-body propagules (RBs) by the antibiotic tygecycline. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(44):280-284.

18. Yang X, Nguyen A, Qiu D, Luft BJ. In vitro activity of tigecycline against multiple strains of *Borrelia burgdorferi*- J Antimicrob Chemother 2009; 63(4):709-12.
19. Miklossy J, Kasas S, Zurn Ad, McCall S, Yu S, McGeer PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme borreliosis. J Neuroinflammation 2008; 5:40.
20. Mursic VP, Wanner G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. Infection 1996; 24(3): 218-226.
21. Brorson O und Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. Int Microbiol 2002, 5(1): 25-31.
22. Brorson O und Brorson SH, An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole, APMIS 1999; 107(6): 566-76.
23. Kersten A et al, Effects of penicillin, ceftriaxone and doxycycline on morphology of *Borrelia burgdorferi*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39(5):1127-33.
24. Brorson O, Brorson SH. 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(3): 144-150.
25. Xu H, Raddi G, Liu J, Charon NW, Li C. Chemoreceptors and flagellar motors are subterminally located in close proximity at the two cell poles in spirochetes. J Bacteriol. 2011;193(10):2652–2656.
26. Zhang K, Liu J, Tu Y, Xu H, Charon NW, Li C. Two CheW coupling proteins are essential in a chemosensory pathway of *Borrelia burgdorferi*. Mol Microbiol. 2012;85(4):782–794.
27. Sze CS, Zhang K, Kariu T, Pal U, Li C. *Borrelia burgdorferi* needs chemotaxis to establish infection in mammals and to accomplish its enzootic cycle. Infect Immun. 2012;80(7):2485–2492.
28. Parveen N, Leong JM. Identification of a candidate glycosaminoglycan-binding adhesin of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. Mol Microbiol. 1998;35(5):1220–1234.

29. Guo BP, Brown EL, Dorward DW, Rosenberg LC, Höök M. Decorin-binding adhesins from *Borrelia burgdorferi*. *Mol Microbiol.* 1998;30(4):711–723.
30. Probert WS, Johnson BJ. Identification of a 47 kDa fibrinectin-binding protein expressed by *Borrelia burgdorferi* isolate B31. *Mol Microbiol.* 1998;30(5):1003–1015.
31. Barthold SW, Hodzic E, Tunev S, Feng S. Antibody-mediated disease remission in the mouse model of lyme borreliosis. *Infect Immun.* 2006;74(8):4817–4825.
32. Zambrano MC, Beklemisheva AV, Bryksin AV, Newman SA, Cabello FC. *Borrelia burgdorferi* binds to, invades, and colonizes native type I collagen lattices. *Infect Immun.* 2004;72(6):3138–3146.
33. Barthold SW, de Souza MS, Janotka JL, Smith AL, Persing DH. Chronic Lyme borreliosis in the laboratory mouse. *Am J Pathol.* 1993;143(3):959–971.
34. Cabello FC, Godfrey HP, Newman SA. Hidden in plain sight: *Borrelia burgdorferi* and the extracellular matrix. *Trend Microbiol.* 2005;15(8):350–354.