

Zur Epidemiologie der Infektion mit *Borrelia burgdorferi*

Eine Pilotstudie aus der Gegend von Männedorf

N. Satz, R. Ackermann, L. Gern, A. Aeschlimann, A. Ott, M. Knoblauch

Medizinische Abteilung, Kreisspital Männedorf;
Universitäts-Nervenlinik, Köln;
Institut de zoologie, Université de Neuchâtel

Zusammenfassung

Über die Inzidenz der Lyme-Borreliose sowie über die Häufigkeit und Wertigkeit pathologischer Antikörper bestehen nur wenige Untersuchungen. In unserer prospektiven Studie an 241 Probanden fanden sich 23mal (9,5%) erhöhte Titer gegen *Borrelia burgdorferi*; nur in 2 Fällen konnte eine durchgemachte Lyme-Borreliose eruiert werden. Die Höhe der pathologischen IgG-Titer bei gesunden Probanden unterschied sich nicht von derjenigen bei Patienten mit aktueller Lyme-Borreliose. Bei den Erkrankten konnten nicht immer erhöhte IgM-Titer nachgewiesen werden. Unsere Ergebnisse bestätigen, dass die Diagnose der Lyme-Borreliose in erster Linie klinisch und nach Ausschluss anderer Ursachen zu stellen ist.

Summary

Only a few investigations have been conducted into the incidence of Lyme borreliosis and the prevalence and clinical value of increased antibody titers against *Borrelia burgdorferi*. We prospectively examined 241 persons and found increased titers in 23 (9.5%); only two of them had a history of Lyme borreliosis. The concentrations of increased IgG-antibody titers in healthy persons were comparable to those in patients with actual Lyme borreliosis. In the latter, IgM-antibodies were frequently absent. Our results suggest an infection rate of about 10% in this region of Switzerland. They further emphasize that the diagnosis of Lyme borreliosis must primarily be established clinically and by exclusion of other etiology.

Die Lyme-Borreliose (LB), auch Erythema-migrans-Krankheit genannt, ist eine durch *Borrelia burgdorferi* (Bb) verursachte Infektion mit mannigfaltigen klinischen Erscheinungsformen [1-4]. Als Vektoren dienen verschiedene Schildzecken, in Europa vor allem *Ixodes ricinus*, in Amerika *Ixodes dammini* und *Ixodes pacificus*. Die Ausbreitung der LB ist wahrscheinlich identisch mit derjenigen der Zecken. Zumindest für Europa ist dies nachgewiesen und dürfte auch für die USA zutreffen [5, 6]. Fallberichte von autochthon entstandenen LB und epidemiologische Untersuchungen aus Afrika, Australien, Zentralamerika und China weisen auf eine globale Bb-Infestation der Zecken hin [7-10].

Weil Zeckenstiche häufig nicht bemerkt werden und das Erythema chronicum migrans inapperzept oder selbstlimitierend verlaufen kann, sind epidemiologische Aussagen, die auf klinischen Daten beruhen, mit Vorbehalt zu interpretieren. Erst durch die Bestimmung der Antikörper gegen Bb mittels Immunfluoreszenz- oder ELISA-Technik sind systematische epidemiologische Untersuchungen möglich geworden. Ziel der vorliegenden Pilotstudie war es deshalb, Aufschluss über die Häufigkeit und klinische Wertigkeit pathologischer Antikörpertiter gegen Bb sowie über die Prävalenz der LB bei einem Kollektiv von Probanden der Region Männedorf zu erhalten. Ferner sollten erste Anhaltspunkte über die Infestation der Zecken derselben Region mit Bb gewonnen werden.

Patienten und Methoden

Während 2 Monaten wurden prospektiv Seren von 241 Probanden auf IgG-Antikörper (ELISA) gegen Bb untersucht. Bedingungen für den Eintritt in die Studie waren Ansässigkeit in der Region Männedorf seit mindestens 10 Jahren. Patienten mit einer aktuellen Manifestation einer LB wurden ausgeschlossen (1 Patient mit einer Lyme-Arthritis). Fragen nach Zeckenstichen oder durchgemachter LB erfolgten erst nach Eintritt in die Studie. Bei den Probanden handelte es sich um hospitalisierte Patienten des Kreisspitals Männedorf, um ambulante Patienten der Hausärzte der Spitalregion sowie um freiwillige Spitalangestellte. Bei

Personen mit pathologischen Antikörpertitern gegen Bb erfolgte eine klinische Nachkontrolle und eine Differenzierung der Antikörper in IgM und IgG (Immunfluoreszenz). Klinisch oder serologisch konnte bei diesen Probanden eine Erkrankung durch *Borrelia duttoni*, *Treponema pallidum* oder *Leptospira* ausgeschlossen werden.

Zum Titervergleich wurden zwei Patientenkollektive herangezogen: ein erstes mit aktueller LB und ein zweites mit Krankheiten, die aufgrund von Klinik und Serologie einer LB hätten entsprechen können, bei welchen aber eine andere mögliche Ätiologie nachgewiesen oder zum mindesten nicht ausgeschlossen werden konnte.

Die Region Männedorf, aus der die Probanden der Pilotstudie stammten, erstreckt sich von Küsnacht (ZH) bis Jona/Rapperswil, grenzt an das rechte Zürichseeufer und zieht sich am Hügelzug des Pfannenstiels über Wiesen und Wälder bis auf eine Höhe von 800 m hinauf.

Die IgG-Antikörperbestimmung mittels ELISA erfolgte in der Universitäts-Nervenklinik Köln. Als negativ gilt ein Titer bis 100 E, als grenzwertig ein Titer zwischen 100 und 200 E, als pathologisch ein Titer über 200 E. Die Differenzierung in IgM- und IgG-Antikörper mittels Immunfluoreszenz wurde im Zoologi-

schon Institut der Universität Neuchâtel durchgeführt. Als Normwert gilt für IgM ein Titer bis 1:16, für IgG bis 1:32 [11]. Eine Umrechnung der pathologischen Resultate ist aber nicht möglich. In 125 simultanen ELISA- und Immunfluoreszenz-Bestimmungen der IgG war die Diskrimination zwischen normalen und pathologischen Titern bei 97% gleich gut.

Die Zecken wurden mit der sogenannten Fahnenmethode an Waldrändern gesammelt und mittels Immunfluoreszenz auf die Infestation mit Bb untersucht.

Resultate

Die wichtigsten Resultate sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die 241 Probanden umfassten 100 Männer und 141 Frauen. 205 (85%) wiesen einen negativen, 13 (5,5%) einen grenzwertigen Titer auf. Bei 23 (9,5%) konnte ein pathologischer IgG-Antikörpertiter gemessen werden. Die Geschlechtsver-

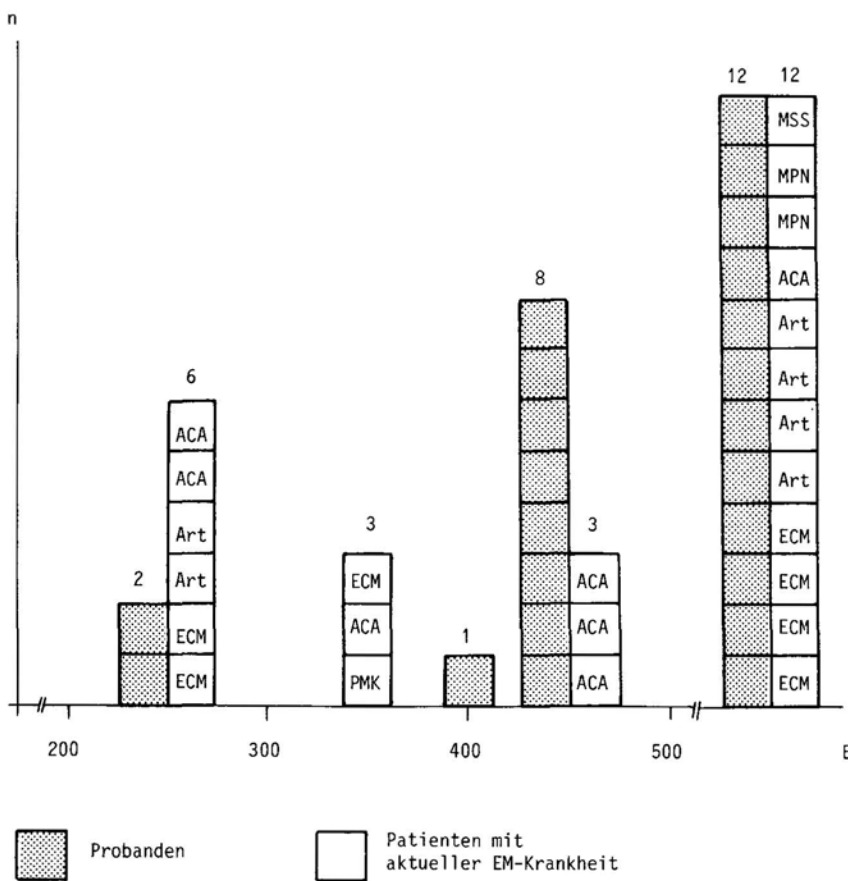


Abb. 1. Titerhöhe (ELISA-IgG) bei den 23 Probanden mit pathologischen Titern und bei 24 Patienten mit aktueller Lyme-Borreliose. ECM = Erythema chronicum migrans; Art. = Arthritis; ACA = Acrodermatitis chronica atrophicans; MPN = Meningopolyneuritis; MSS = Muskuloskelettales Syndrom; PMK = Perimyokarditis.

Tabelle 1. Bb-Antikörper (ELISA-IgG), Zeckenstichanamnese und Alter des untersuchten Kollektivs

	Anzahl	IgG-Antikörper gegen <i>Borrelia burgdorferi</i>		
		normal	grenzwertig	pathologisch
Probanden	241	205 (85%)	13 (5,5%)	23 (9,5%)
Zeckenstich ja	45	31 (69%)	2 (4%)	12 (27%)
Zeckenstich nein	196	174 (88%)	11 (6%)	11 (6%)
Durchschnittsalter (Jahre)		63	68	66

teilung und das Alter waren bei allen Titergruppen gleich.

Zeckenstiche konnten anamnestisch beim Gesamtkollektiv bei 19% (45/241), bei Probanden mit normalen und grenzwertigen Titern bei 15%, bei solchen mit pathologischen Titern bei 52% gefunden

werden. Von den 23 Probanden mit pathologischen IgG-Titern (Abb. 1) hatten 11 mässig (200–500 E) und 12 stark (> 500 E) erhöhte Werte. Von den 23 Probanden mit pathologischen Titern konnten 15 innerhalb von 6 Monaten klinisch nachkontrolliert werden. Diese Kontrolle ergab bei einem Probanden

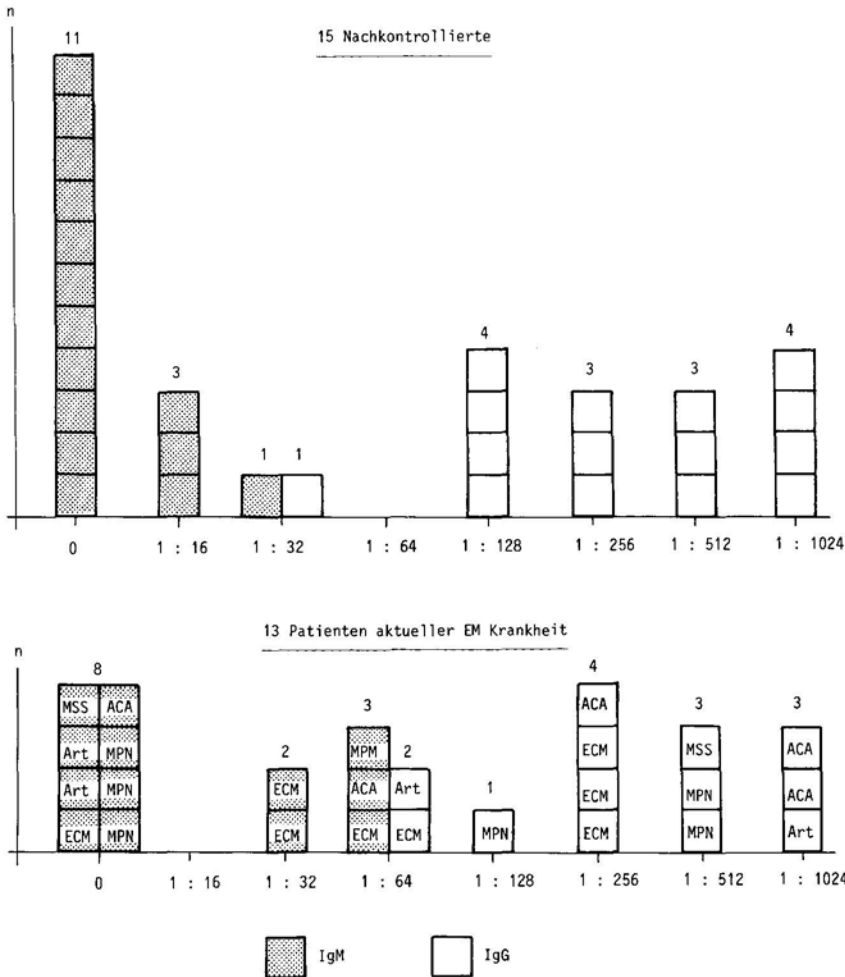


Abb. 2. Titerhöhe (Immunfluoreszenz IgM und IgG) bei 15 nachkontrollierten Probanden und 13 Patienten mit aktueller Lyme-Borreliose. (Abkürzungen siehe Legende Abb. 1.)

Tabelle 2. Bb-Antikörpertiter bei 12 Patienten, deren Erkrankung sowohl durch Borrelia burgdorferi wie durch eine andere Ätiologie verursacht sein könnte

Patient	Bb-Antikörpertiter			Definitive Diagnose
	ELISA-IgG (E)	IF-IgM	IF-IgG	
♀ Z. W. 48j.	320	1:32	1:256	Seropositive chronische Polyarthrit Polyarthrose Streptokokken-Arthritis Perimyokarditis akute Thrombose der A. carotis interna
♂ F. E. 81j.	240	-	-	
♂ M. W. 78j.	290	negativ	1:64	
♀ N. P. 23j.	220	negativ	1:128	
♀ F. C. 25j.	>1200	negativ	1:2048	
♂ I. M. 56j.	440	negativ	1:128	Intrazerebrale Blutung mit Parese des rechten Beines
♀ S. R. 23j.	280	negativ	negativ	Enzephalitis (Echo Typ 4)
♂ P. A. 49j.	510	negativ	1:256	
♂ S. H. 45j.	1150	1:64	1:1024	Neurales
♀ S. M. 83j.	460	negativ	1:64	Ischämischer Hirnstamm insult
♀ M. E. 60j.	690	negativ	1:512	Multiple Sklerose
♂ M. P. 75j.	270	negativ	1:218	Trigeminusneuralgie

anamnestisch ein Erythema chronicum migrans der rechten Schulter im Anschluss an einen Zeckenstich vor 6 Jahren. Bei einer weiteren Probandin, die in ihrer Jugend häufig von Zecken gestochen worden war, bestand eine ca. 25 cm messende und histologisch objektivierte Acrodermatitis chronica atrophicans des rechten Gesässes.

Bis auf ein Serum waren alle im ELISA pathologischen Seren auch mittels Immunfluoreszenz IgG-positiv (1:64) (Abb. 2). Nur eines dieser Seren war auch IgM-positiv. Dieser Patient erinnerte sich weder an einen Zeckenstich, noch waren anamnestiche oder aktuelle Zeichen einer LB zu eruieren.

Unsere zum Vergleich herangezogenen Patienten mit einer aktuellen LB zeigten alle mittels ELISA und IF erhöhte IgG-Antikörpertiter. Die IgM-Antikörper waren in 3 dieser Fälle deutlich und in 2 Fällen leicht erhöht, in 8 Fällen negativ (Abb. 2). Die serologischen Resultate bei der zweiten Vergleichsgruppe (Tab. 2), bei welcher Klinik und Serologie mit einer LB vereinbar, gleichzeitig aber eine andere Ätiologie möglich war, unterscheiden sich nicht von denjenigen der Gruppe mit aktueller LB.

Von den 22 oberhalb Männedorf eingesammelten Zecken (Nymphen und Adulte) wiesen 6 *Borrelia burgdorferi* in ihrem Darm auf.

Diskussion

Mit dem Stich bzw. während des anschliessenden Saugaktes entleert die Zecke ihren Darminhalt in das Blut des Wirtes. Die Borrelien, die sich im Mitteldarm der Zecke aufhalten, werden dabei entweder mit dem ausgeschütteten Darminhalt oder via Speicheldrüsen vor allem auf Tiere (Mäuse, Vögel, Wild), aber auch auf den Menschen übertragen. Untersuchungen an verschiedenen Sammelplätzen ergaben, dass unsere einheimischen Zecken (*Ixodes ricinus*) zu etwa 30% Träger von Bb sind [12]. In der Umgebung von Männedorf wiesen 27% der Zecken eine Infestation mit Bb auf.

Infektionsrisiko, Durchseuchung: Unsere Resultate bestätigen eine hohe Übertragungsquote der Infektion. Bei 45 unserer Probanden, die sich an einen, zum Teil Jahre zurückliegenden Zeckenstich erinnerten, wiesen 12, d.h. 27% einen pathologischen Bb-Antikörpertiter auf. Im Vergleich dazu wurde bei den 196 Probanden ohne erinnerlichen Zeckenstich nur 11mal, d.h. bei 6% ein pathologischer Titer gemessen ($p < 0,001$). Berücksichtigt man, dass nicht jede Infektion mit Bb eine messbare und persistierende Immunantwort ergibt, so dürfte die Infektionsrate sogar höher liegen. Ein ähnlicher Wert (32%) konnte bei 41 Jugendlichen, die von borrelienträgenden Zecken in Süddeutschland gestochen worden waren, bestimmt werden [13].

Bei unseren 241 Probanden aus der Region Männedorf fanden sich in 9,5% pathologische IgG-Antikörpertiter. Über die Durchseuchung einer Normalbevölkerung mit Bb bestehen bis heute keine genauen Daten. Lediglich bei einem kleinen Kontrollkollektiv von 41 Probanden in Süddeutschland konnten 9,8% pathologische IgG-Antikörpertiter gefunden werden [13]. Bei einer Risikogruppe von 443 Waldarbeitern in Bayern bestanden in durchschnittlich 12%, in einzelnen Subgruppen hingegen bei bis zu 45% erhöhte Bb-Antikörpertiter [14, 15]. Dass es Regionen mit einer extrem hohen Durchseuchung der hospitalisierten Population gibt, zeigen die 41% der Patienten der Spitalregion Aarberg (CH), die einen IgG-Titer von über 1:64 aufwiesen [16].

Morbidität: Bei den 15 nachkontrollierten Probanden mit pathologischen Titer nach durchgemachtem Zeckenstich konnte 1mal ein Status nach Erythema chronicum migrans der rechten Schulter und einmal ein atrophes Stadium einer Acrodermatitis chronica atrophicans des linken Gesässes festgestellt werden. Dies ergibt eine Prävalenz für eine klinisch manifeste LB in unserem Gesamtkollektiv von 0,8% (2/241) bzw. von 13% (2/15) für diejenigen mit pathologischen Antikörpertitern und bestätigt die Angaben von PAUL et al. [13]. Die Morbidität des Zeckenstiches ist somit nicht zu unterschätzen. Da für das Auftreten eines Sekundär- bzw. Tertiärstadiums der LB das Erscheinen eines Erythema chronicum migrans nicht entscheidend ist, bleibt das Problem der prophylaktischen Therapie nach einem Zeckenstich noch ungelöst. Eine gewisse Entscheidungshilfe könnte in Einzelfällen die sofortige Untersuchung der sorgfältig aus der Haut herausgelösten Zecke auf ihre Infestation mit Borrelien sein¹.

Antikörper: IgG-Antikörper gegen Bb sind beim Erythema chronicum migrans bei höchstens 50%, bei der Erythema-migrans-Arthritis und bei der Meningoradikulitis bei bis zu 90% und bei der Acrodermatitis bei bis zu 100% der Patienten zu erwarten [11, 17–19]. Die Bestimmung der Bb-Antikörper mit der ELISA-Technik brachte gegenüber der Immunfluoreszenz keine entscheidende Steigerung der Sensitivität und Spezifität [20]. Kreuzreaktionen bestehen mit anderen Spirochäten wie *Borrelia duttoni*, *Treponema pallidum* und *Leptospiren*. Titer-

¹ Es können nur lebende Zecken untersucht werden. Die Zecken werden durch kontinuierlichen geraden Zug langsam aus der Haut gelöst. Ein Herausdrehen der Zecke kann das Abreißen ihres Kopfes bewirken. Auch eine Vorbehandlung mit Öl ist nicht notwendig. Der Transport der Zecke erfolgt am besten in einem verschlossenen Reagenzglas, das einen Grashalm und einen Tropfen Wasser enthalten muss. Die Zecke ist damit vor dem Austrocknen geschützt. Einsenden (per Express) an Frau Dr. L. Gern. Institut de zoologie, Chantemerle 22, CH-2000 Neuchâtel.

bestimmungen mit spezifischeren Antikörpern gegen Oberflächen- und Geißelproteine der Bb sind in Entwicklung. Die heutigen Messtechniken müssen an diesen gemessen werden.

Wie diese Studie belegt, unterscheidet die Höhe pathologischer IgG-Antikörpertiter aber nicht zwischen infizierten gesunden Probanden, Kranken mit einer aktuellen LB und Patienten mit einer möglichen, aber nicht sicheren LB. Bezüglich Aktualität der LB war auch der IgM-Titer nicht verlässlich. In 8 von 13 Fällen blieb er negativ, in 2 war er leicht und nur in 3 Fällen deutlich positiv. Umgekehrt konnte bei einem Probanden ein leicht erhöhter IgM-Antikörpertiter gemessen werden, ohne dass eine durchgemachte oder manifeste LB eruiert werden konnte.

In Übereinstimmung mit anderen Beobachtern halten wir deshalb fest, dass zurzeit eine Lyme-Borreliose auch bei hohen IgG-Titern nur diagnostiziert werden darf, wenn ein entsprechendes klinisches Bild vorliegt und andere Ätiologien ausgeschlossen oder unwahrscheinlich sind. Positive IgM-Antikörpertiter im Serum stützen die Diagnose, ihr Fehlen bedeutet nicht viel. Bei ZNS-Erkrankungen kann der Nachweis autochthoner Antikörper im Liquor hilfreich sein. Über den Nachweis lokal gebildeter Antikörper in den Gelenkpunktaten liegen bisher noch keine Erfahrungen vor.

Den praktizierenden Ärzten der Spitalregion Männedorf sei für ihre Mitarbeit herzlich gedankt.

- 1 Burgdorfer W., Barbour A. G., Hayes S. F., Benach J. L., Grunwaldt E., Davis J. P.: Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? *Science* 1981; 216: 1317–1319.
- 2 Satz N., Ott A., Zogg F., Knoblauch M.: Die Erythema-migrans-Krankheit. *Schweiz. med. Wschr.* 1986; 116: 763–769.
- 3 Schmidt R., Kabetzki J., Hartung S., Ackermann R.: Erythema-migrans-Borreliose in der Bundesrepublik Deutschland. *Dtsch. med. Wschr.* 1985; 110: 1803–1807.
- 4 Steere A. C., Malawista S. E., Hardin J. A., Ruddy S., Askenase P. W., Andiman W. A.: Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. *Ann. intern. Med.* 1977; 86: 685–698.
- 5 Ruffli Th., Mumcuoglu Y.: Dermatologische Entomologie. *Praxis* 1981; 70: 363–385.
- 6 Steere A. C., Malawista S. E.: Cases of Lyme disease in the United States: Locations correlated with distribution of Ixodes dammini. *Ann. intern. Med.* 1979; 91: 730–733.
- 7 Cheng-Xu Ai, Ja-Xin W., Jong-Gao Z., Shao-Shan W. et al.: Clinical manifestation and epidemiological characteristics of Lyme Borreliosis in Hailin County, China. *Lyme Borreliosis Update Europe, Baden (Österreich)* 1987.
- 8 Danda J.: Die Weltfrequenz der Acrodermatitis chronica atrophicans. *Hautarzt* 1963; 8: 22–22a.
- 9 Nasemann Th.: In Südafrika erworbene Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. *Z. Hautkr.* 1980; 55: 310–312.
- 10 Schmid G. P.: The global distribution of Lyme disease. *Rev. infect. Dis.* 1985; 7: 41–50.
- 11 Ackermann R., Kabetzki U., Boisten H. P., Steere A. C., Grodzicki R. L., Hartung S., Runne U.: Spirochäten-Aetiologie der Erythema-chronicum-migrans-Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* 1984; 109: 92–97.
- 12 Aeschlimann A.: Persönliche Mitteilung.
- 13 Paul H., Gerth H. J., Ackermann R.: Infectiousness for humans of Ixodes ricinus containing Borrelia burgdorferi. In: *Lyme Borreliosis, Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart* 1987.
- 14 Schierz G., Münchhoff P., Wilske B., Preac-Mursic V.: Antibodies against Borrelia burgdorferi in Bavarian forest workers. 2nd International Symposium on Lyme disease and related disorders, Wien 1985.
- 15 Wilske B., Münchhoff P., Schierz G., Preac-Mursic V., Roggendorf M., Zoulek G.: Zur Epidemiologie der Borrelia-burgdorferi-Infektion. *Münch. med. Wschr.* 1985; 127: 171–172.
- 16 Gern L., Frossard E., Walther A., Aeschlimann A.: Presence of antibodies against Borrelia burgdorferi in a human population of the Swiss plateau. *Lyme Borreliosis Update Europe, Baden (Österreich)* 1987.
- 17 Ackermann R., Boisten H. P., Kabetzki J., Runne U., Krüger K., Herrmann W. P.: Serumantikörper gegen Ixodes-ricinus-Spirochäte bei Acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer). *Dtsch. med. Wschr.* 1984; 109: 6–10.
- 18 Ackermann R.: Erythema chronicum migrans und durch Zecken übertragene Meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux, Bannwart). *Borrelien-Infektion?* *Dtsch. med. Wschr.* 1983; 108: 577–580.
- 19 Craft J. E., Grodzicki R. L., Steere A. C.: Antibody response in Lyme disease: Evaluation of diagnostic tests. *J. infect. Dis.* 1984; 149: 789–795.
- 20 Wilske B., Schierz G., Preac-Mursic V.: Immunoresponse to Borrelia burgdorferi in erythema migrans and neurological manifestations of Lyme borreliosis. In: *Lyme Borreliosis Update Europe, Baden (Österreich)* 1987.