

Prävalenz der Lyme-Borreliose in einer schweizerischen Risikopopulation¹

H. Fahrner, M. J. Sauvain, S. v. d. Linden, E. Zhioua, L. Gern, A. Aeschlimann

Rheumatologische Universitätsklinik (Direktor: Prof. N. Gerber), Bern; Zoologisches Institut, Universität Neuchâtel

Zusammenfassung

Die Epidemiologie der Lyme-Borreliose in Europa ist noch ungenügend bekannt, ebenso die Bedeutung positiver Antikörpertiter. Anhand eines grossen Kollektivs schweizerischer Orientierungsläufer, einer Bevölkerungsgruppe mit besonders engem Kontakt zu zeckenbewohnten Biotopen, suchten wir eine Annäherung an verschiedene der noch offenen Fragen. – Bei 964 regelmässig im Wald orientierungslaufenden gesunden Probanden fanden sich mittels Immunfluoreszenztechnik bei rund 20% auf eine Infektion hinweisende Antikörper vom IgG-Typ gegen *Borrelia burgdorferi*, bei rund 4% Antikörper vom IgM-Typ. Selbst bei hochtitrig positiven Individuen konnten jedoch in nur sehr wenigen Fällen aktuelle oder anamnestische Erkrankungssymptome nachgewiesen werden. Die Läuferpopulation wird serologisch und klinisch weiterverfolgt. – Unsere Resultate zeigen in dieser Risikogruppe eine recht hohe Antikörper-, hingegen eine geringe Erkrankungsprävalenz. Sie belegen den offensichtlich hohen Anteil klinisch stumm verlaufender Infektionen mit *Borrelia burgdorferi*. Ein einzelner, selbst hoher Antiborrelitentiter ist diagnostisch nicht verwertbar.

Résumé

L'épidémiologie de la borreliose de Lyme n'est pas encore suffisamment connue. La signification d'un titre d'anticorps positif n'est pas claire. Nous avons abordé ces deux questions en étudiant un grand groupe de coureurs d'orientation en Suisse car ils sont en contact étroit avec les biotopes habités par les tiques. – Nos chiffres prouvent que la prévalence de titres positifs d'anticorps est haute mais que la prévalence de symptômes est basse. Ces résultats établissent qu'une proportion importante des infections à *Borrelia burgdorferi* se déroule de manière asymptomatique. Un titre d'anticorps isolé, même très positif, n'a pas de valeur diagnostique.

Summary

The epidemiology of "Lyme borreliosis" in Europe and the significance of positive antibody titers against *Borrelia burgdorferi* is not well known. Since "orienteering", a competitive cross country sport with a map and a compass, usually in forests, elevates the risk of being bitten by ticks and infected by *B. burgdorferi*, nearly 1000 orienteers were included in a prospective study. – In this population the prevalence of positive IgG-antibodies (immunofluorescence technique) was almost 20% and of IgM-antibodies 4%. However, the frequency of associated symptoms in the clinical history of the probands was very low, even in individuals with highly positive titers. – We conclude that the rate of asymptomatic *Borrelia* infections is high in this special group, and probably also in the general population, and that one has therefore to be cautious in interpreting an isolated positive "Lyme titer". Further investigations are needed, and, in particular, follow-up of the many "positive" subjects without clinical symptoms may be helpful in understanding this fascinating disease better.

Von STEERE et al. [1] wurde 1976 erstmals über eine in der Ortschaft Lyme (Connecticut/USA) endemisch aufgetretene Mono- und Oligoarthritis berichtet, die sie aufgrund des saisonalen Auftretens und fehlender Charakteristika von bekannten Arthritisformen für eine neue klinische Entität hielten. Es gelang in den nächsten Jahren, die häufige Asso-

¹ Dieses Projekt wird unterstützt durch einen Kredit des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 3.892-0.86). Ein Teil der Arbeit ist Gegenstand der Phil.-nat. Dissertation von E. ZHILOUA.

ziation mit einer vorangehenden kutanen Manifestation, dem Erythema chronicum migrans (ECM), nachzuweisen [2] und die Bedeutung der Infektübertragung durch eine Zecke des Genus *Ixodes* zu erkennen [3]. Das klinische Spektrum erweiterte sich durch die Beobachtung arthritischer [3], neurologischer [4] und kardialer Manifestationen [5] im späteren Verlauf der Erkrankung. BURGDOFFER [6] konnte aus der Zecke *Ixodes dammini* eine Spirochäte kultivieren, heute als *Borrelia burgdorferi* (B.b.) bekannt, die mit dem Serum von Patienten mit klinisch diagnostizierter Lyme-Erkrankung positiv reagierte. Die Lyme-Borreliose wurde auch in Europa beobachtet [7] und als Vektor die eng verwandte Zecke *Ixodes ricinus* identifiziert [8, 9]. Damit bestätigte sich, dass dieses Krankheitsbild mit dem in Europa längst bekannten ECM (Afzelius 1921) [10] sowie der Akrodermatitis chronica atrophicans (ACA) und einer schon 1922 als Zeckenbissfolge beschriebenen Meningoradikulitis [11] bzw. dem sogenannten «Bannwarth-Syndrom» identisch ist [12]. Verschiedene Arbeiten haben in den letzten Jahren die mannigfaltigen Erscheinungen dieser Multisystemerkrankung aus der Warte verschiedenster medizinischer Disziplinen dargestellt [13–22].

Da *Ixodes ricinus*-Zecken in der Schweiz je nach Gegend in 5–34% [23] mit B.b. besiedelt sind und epidemiologische Daten über die Lyme-Borreliose noch weitgehend fehlen, erschien es interessant, eine Bevölkerungsgruppe auf ihre Durchseuchung zu untersuchen, die wegen ihres engen Kontakts zum Wald für Infektionen besonders prädestiniert erscheint, die Orientierungsläufer [24]. Beim Orientierungslauf, einem Wettkampfsport mit Karte und Kompass, wird während Training und Wettkampf häufig lockeres Unterholz, das von den Zecken bevorzugte Biotop, durchquert. Dabei können Zecken von darunterliegenden feuchten Gräsern abgestreift werden und vor allem an faserigen Bekleidungsstellen oder Haaren des Läufers hängenbleiben. Die prospektiv angelegte 2-Jahres-Studie sollte in einer ersten Phase Auskunft geben über die Prävalenz positiver Antikörper in der Orientierungsläufer-Population und die Assoziation mit möglichen anamnestischen Symptomen einer Lyme-Borreliose analysieren.

Methodik

Die schweizerischen Orientierungsläufer wurden vor der Frühjahrssaison (Orientierungsläufe finden vor allem im Frühling und im Herbst statt) durch Publikationen in ihrem Fachorgan aufgefordert, an der Studie teilzunehmen. 964 Läufer meldeten sich im Frühling 1986 (April/Mai), weitere 328, welche in

dieser Auswertung noch nicht berücksichtigt sind, im Herbst (September/Oktober). Von den 964 Teilnehmern waren 617 Männer, 347 Frauen, die Altersverteilung reichte von 10 bis 74 mit einem Durchschnitt von 31 ± 14 Jahren. Jedem Läufer wurden 10 ml Blut zur serologischen Untersuchung entnommen und ein sofort auszufüllender Fragebogen zur Beantwortung vorgelegt. Als serologische Kontrolle diente ein Kollektiv von 50 anonymen Blutspendern aus dem Mittelland.

Serologische Untersuchung: Mittels der indirekten Immunfluoreszenzmethode wurden die Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* vom IgM- und IgG-Typ bestimmt (Beschreibung der Methodik in [25]). Als Antigen diente ein Stamm B31 von *Borrelia burgdorferi*. Die Laborarbeiten wurden durch das Zoologische Institut der Universität Neuchâtel ausgeführt.

Als positiv bzw. als hinweisend auf eine Infektion wurde ein IgG-Titer von $\geq 1:128$ und/oder ein IgM-Titer von $\geq 1:64$ betrachtet.

Fragebogen: Er enthielt Fragen über Trainingsgewohnheiten des Läufers (besuchte Regionen, Häufigkeit des Trainings, Bekleidung im Wald), über die Anzahl bisher beobachteter Zeckenbisse und über mögliche Symptome der Lyme-Borreliose: Hautentzündung im Sinne eines Erythema chronicum migrans, Gelenkentzündung, Gehirn(haut)entzündung und Rückenmarks- oder Nervenwurzel-Entzündung. Die Fragen wurden in «Laiensprache» gestellt; für die Beantwortung der Frage nach einem durchgemachten ECM konnten die Teilnehmer ein Farbposter konsultieren. Eine grosse Zahl von Läufern, bei welchen sich aufgrund des Fragebogens Zweifel über die Wertigkeit ihrer Symptome ergaben, wurde später zusätzlich telefonisch befragt, zum Teil auch die beteiligten Ärzte. Eine körperliche Untersuchung fand nicht statt.

Statistik: Für die Gruppenvergleiche wurde der χ^2 -Test verwendet.

Resultate

Von den 964 Orientierungsläufern, bei denen im Frühling Blut serologisch untersucht wurde, wiesen 191 (19,8%) einen positiven IgG-Titer und 36 (3,7%) einen positiven IgM-Titer auf (Abb. 1). Das Kontrollkollektiv ergab für die gleichen Titerstufen (IgG $\geq 1:128$, IgM $\geq 1:64$) 8% bzw. 0% (χ^2 4,27; $p < 0,05$ bzw. 1,93, nicht signifikant).

Die parallele Bestimmung der serologischen Antikörpertiter gegen das Virus der Frühsommermeningoenzephalitis FSME ist zur Zeit im Gange.

Die «Symptomanalyse» – der begrenzte Aussagewert dieser rein anamnestischen Patientenangabe leuchtet ein – der 107 Läufer mit deutlich erhöhtem IgG-Titer von $\geq 1:256$ (Abb. 2) zeigt bei 28% davon

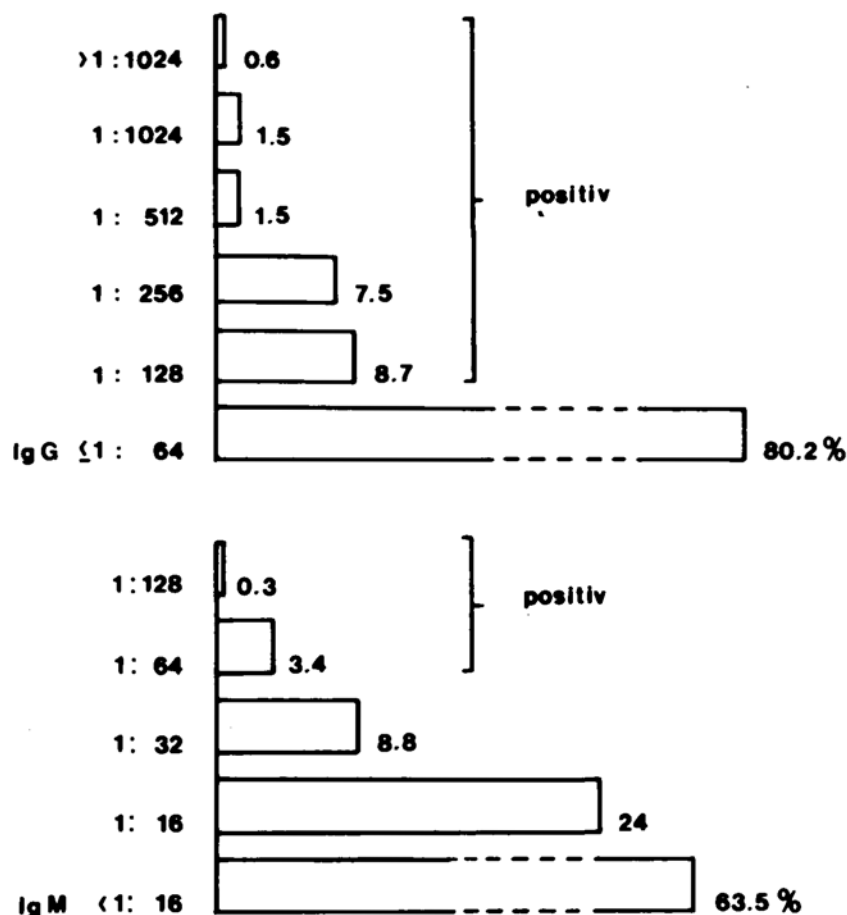


Abb. 1. Prävalenz von IgM- und IgG-Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* bei den 964 Läufern.

eine positive, mit den Symptomen einer Lyme-Borreliose zumindest vereinbare Angabe, bei denjenigen mit niedrigerem Titer bei 18% ($p < 0,05$). Bei den IgM-Titern ist dieser Unterschied weniger deutlich feststellbar.

Insgesamt wurden 188 «Symptome» angegeben (Tab. 1). In 75 Fällen waren es Hautsymptome, in 81 Fällen Gelenksymptome, in 24 Fällen Gehirnsymptome und in 8 Rückenmarks- oder Wurzelsymptome.

Die Aufschlüsselung der «Symptome» in Beziehung zum *IgG-Antikörpertiter* (siehe ebenfalls Tab.1) ergibt, dass total 26,6% der Läufer mit der Angabe «Hautrötung» einen positiven Titer aufweisen, ferner 19,8% der Läufer mit «Gelenkentzündung» und 33% derjenigen mit der Angabe «Gehirn(haut)entzündung». Statistisch ist nur diese letztere Angabe signifikant häufiger mit positiven Antikörpern assoziiert im Vergleich zur grossen Gruppe der symptomfreien Läufer. Tendenzweise ist auch für die Angabe «Hautrötung» ein erhöhter Prozentsatz positiver Titer festzustellen. Die IgM-Werte zeigen hier eine ähnliche Assoziationstendenz, der Befund ist aber nicht signifikant.

Bei den 20 Läufern mit sehr hohem IgG-Titer von $\geq 1:1024$ (2,1% des Gesamtkollektivs) fand sich bei

3 Läufern eine einigermaßen relevante Symptomanzeige; bei 2 davon handelte es sich um ein Hautsymptom, bei einem um Gelenksbeschwerden. Nach Rückfrage konnte aber einzig beim Läufer mit Gelenksangabe eine Arthritis/Bursitis des Ellenbogens als mögliche Lyme-Manifestation angenommen werden. Eine Patientin mit einem Titer von 1:512 hatte 1968 eine Fazialisparese und 1974 eine Meningitis unklarer Ursache durchgemacht; nähere Umstände konnten nicht eruiert werden.

Insgesamt gaben 77,3% der Orientierungsläufer an, schon von Zecken gebissen worden zu sein. Bei 37% war dies 1- bis 5mal der Fall, bei den restlichen 40% häufiger. 35 Läufer (3,6%) vermeldeten sogar über 50 erlittene Bisse. Die Anzahl der Bisse korreliert nicht mit den Antikörpertitern.

Diskussion

Die Prävalenz positiver Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* ist mit 19,8% für IgG und 3,7% für IgM bei unserem Orientierungsläufer-Kollektiv recht hoch. (Wir verwenden der Einfachheit halber den Begriff «positive Antikörper»; korrekterweise müsste von einem «Antikörpertiter, hinweisend auf

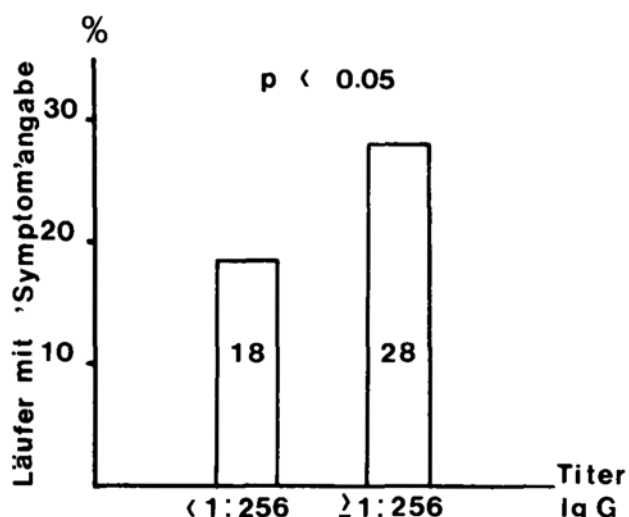


Abb. 2. «Symptom»häufigkeit (in Prozent des Läufertotals) in Abhängigkeit von der IgG-Titerhöhe: «Symptome» sind etwas häufiger bei Läufern mit höherem Titer.

eine Infektion» gesprochen werden, siehe dazu den Abschnitt «Methodik»). Ähnliche Zahlen fanden SCHIERZ et al. bei 443 Waldarbeitern in Bayern (27% mit IgG-Titer von $\geq 1:64$, vor Absorption) [29]. PAUL et al. fanden Titer $\geq 1:64$ bei 46% der Kinder, die von *Borrelia-burgdorferi*-infizierten Zecken gebissen worden waren, und bei 9,8% der Kontrollpersonen, die sich an keinen Zeckenbiss erinnerten [30]. Epidemiologische Daten sind bisher in der Literatur wenig zu finden, insbesondere ist der Durchseuchungsgrad der nicht besonders exponierten Bevölkerung noch weitgehend unklar [31, 32]. Unser Kontrollkollektiv von 50 nicht-orientierungslaufenden Personen zeigt mit 8% (IgG) bzw. 0% (IgM) eine doch etwas geringere Prävalenz; der Unterschied ist für IgG signifikant ($p < 0,05$). Erstaunlich erscheint uns das völlig antikörper-negative Kontrollkollektiv der Gruppe von STEERE [33].

Die Interpretation der von unseren Probanden gemeldeten *Symptome* ist problematisch, da es sich um anamnestische Angaben und nicht um ärztliche Beobachtungen handelt. Zahlreiche vermeintliche «Lyme-Symptome» mussten nach präzisierender Rückfrage bei den Probanden und ihren Ärzten als

unerheblich bewertet werden. Erst auf der Titerstufe von $\geq 1:256$ (IgG) ist die Assoziation mit berichteten Symptomen signifikant, wenn auch der Unterschied nicht sehr bedeutsam ist: 28% der Läufer mit diesem Titer machten Symptomangaben gegenüber nur 18% der Läufer mit einem tieferen oder negativen Titer. Es muss aber ganz klar festgehalten werden, dass es sich hier nur um «mit Borreliose vereinbare» Manifestationen handelt. Selbstverständlich fehlt jeder Beweis, dass z.B. die 6 in Tabelle 1 angegebenen «Gehirn(haut)entzündungen» mit einem IgG-Titer von $\geq 1:256$ tatsächlich durch Borrelien und nicht durch Arboviren oder eine Insolation verursacht wurden. Die Bestimmung der FSME-Titer wird in Einzelfällen wohl auch noch Aufschluss bringen.

Andererseits fällt aber auf, dass sich unter den 20 (= 2,1%) hochtitrig positiven Probanden (1 symptomloser Proband mit einem Titer von 1:4096) nur gerade einer mit einem möglichen Gelenksymptom befand. Dieser Befund zeigt entweder, dass die Zahl stumm verlaufender (oder vom Läufer vergessener?) Infektionen oder aber die Rate falsch-positiver Titer hoch sein muss. Die erste Deutung ist die wahrscheinlichere, da wohl nur in seltenen Einzelfällen eine Kreuzreaktion mit *Treponema pallidum* bzw. eine Interferenz mit Rheumafaktoraktivität anzunehmen ist [36, 26–28].

Jedenfalls hat diese *hohe Antikörper-Prävalenz bei Gesunden* zur Konsequenz, dass die diagnostische Signifikanz positiver Antikörper-Titer nicht überbewertet werden darf. So kann beispielsweise im Fall eines Patienten, der einzig eine Monarthritis ohne vorangehendes Erythema chronicum präsentiert, auch beim Befund eines hohen IgG-Titers unseres Erachtens nicht in jedem Fall auf eine Borrelien-Ätiologie geschlossen und die heute klassische intravenöse Penicillin-Therapie als indiziert betrachtet werden [34]. Wie unsere Untersuchung zeigte, ist selbst das Auftreten deutlich positiver IgM-Antikörper häufig offensichtlich ohne irgendwelche klinischen Manifestationen möglich [35]. Es bedarf sicher noch weiterer epidemiologischer Studien, vor allem auch der Titerverläufe, um diese Fragen nach der Aussagekraft serologischer Befunde besser beantworten zu können.

Tabelle 1. «Symptom»angaben und IgG-Antikörpertiter der 964 Orientierungsläufer

Symptome	Anzahl Läufer (n = 964)	IgG-Titer		
		<1:128 (negativ)	1:128 (positiv)	$\geq 1:256$ (positiv)
Hautrötung ähnlich ECM	75	55 (73,4%)	8 (10,6%)	12 (16%)
Gelenkentzündung	81	65 (80,2%)	5 (6,2%)	11 (13,6%)
Gehirn(haut)entzündung	24	16 (66,6%)	2 (8,3%)	6 (25%); $p < 0,05$
Entzündung von Rückenmark und/oder Nervenwurzeln	8	7 (87,5%)	0 (0%)	1 (12,5%)
«Symptomfreie» Läufer	776	629 (81%)	70 (9%)	77 (10%)

Wir möchten den Herren Dr. U. SCHILT und Dr. I. HEINZER, Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität Bern, für die kritische Durchsicht und Frau E. GERNY für die sorgfältige Herstellung des Manuskripts bestens danken.

- 1 Steere A. C., Malawista S. E., Syndman D. R., Andiman W. A.: A cluster of arthritis in children and adults in Lyme, Connecticut, *Arthr. Rheum.* 1976; 19: 824.
- 2 Steere A. C., Malawista S. E., Hardin J. A., Askenase P. W., Andiman W. A.: Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. *Ann. intern. Med.* 1977; 86: 685-698.
- 3 Steere A. C., Gibofsky A., Patarroyo M. E., Winchester R. J., Hardin J. A., Malawista S. E.: Chronic Lyme arthritis. *Ann. intern. Med.* 1979; 90: 896-901.
- 4 Reik L., Steere A. C., Bartenhagen N. H., Shope R. E., Malawista S. E.: Neurologic abnormalities of Lyme disease. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 281-294.
- 5 Steere A. C., Batsford W. P., Weinberg M., Alexander J., Berger H. J., Wolfson S., Malawista S. E.: Lyme carditis: Cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann intern. Med.* 1980; 93 (Part 1): 8-16.
- 6 Burgdorfer W., Barbour A. G., Hayes S. F., Benach J. L., Grunwaldt E., Davis J. P.: Lyme disease - a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216: 1317-1319.
- 7 Gerster J. C., Gugli S., Perroud H., Boret R.: Lyme arthritis appearing outside the United States. A case report from Switzerland. *Brit. med. J.* 1981; 283: 951-952.
- 8 Barbour A. G., Burgdorfer W., Hayes S. F., Péter O., Aeschlimann A.: Isolation of a cultivable spirochete from *Ixodes ricinus* ticks in Switzerland. *Curr. Microbiol.* 1983; 8: 123-126.
- 9 Burgdorfer W., Barbour A. G., Hayes S. F., Péter O., Aeschlimann A.: Erythema chronicum migrans - a tickborne spirochetosis. *Acta trop.* 1983; 40: 79-83.
- 10 Afzelius A.: Erythema chronicum migrans. *Acta derm.-venereol. (Stockholm)* 1921; 2: 120-125.
- 11 Garin C., Bujadoux C.: Paralysie par les tiques. *J. Méd. Lyon* 1922; 71: 765-767.
- 12 Bannwarth A.: Chronische lymphozytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und «Rheumatismus». *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1941; 113: 284-376.
- 13 Malawista S. E., Steere A. C.: Lyme disease: infectious in origin, rheumatic in expression. *Adv. intern. Med.* 1986; 31: 147-166.
- 14 Satz N., Ott A., Zogg F., Knoblauch M.: Die Erythema-migrans-Krankheit. *Schweiz. med. Wschr.* 1986; 116: 763-769.
- 15 Caffisch U., Tönz O., Schaad U. B., Aeschlimann A., Burgdorfer W.: Die Zecken-Meningoradikulitis - eine Spirochätose. *Schweiz. med. Wschr.* 1984; 114: 630-634.
- 16 Schaad U. B., Flüeler U., Schaub H., Suter H., Vischer D., Caffisch U., Tschumi A., Wick H., Vest M., Durrer D.: Durch *Ixodes-ricinus*-Spirochäten (*Borrelia burgdorferi*) verursachte Krankheitsbilder (Lyme-Krankheit) bei pädiatrischen Patienten in der Schweiz. *Schweiz. med. Wschr.* 1986; 116: 1426-1430.
- 17 Müller W.: Die Lyme-Arthritis (Erythema-migrans-Arthritis). *Schweiz. med. Wschr.* 1984; 114: 265-269.
- 18 McLaughlin T. P., Zemel L., Fischer R. L., Gossling H. R.: Chronic arthritis of the knee in Lyme disease. *J. Bone Jt Surg.* 1986; 68-A: 1057-1061.
- 19 Weber K., Puzik A., Becker Th.: Erythema-migrans-Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* 1983; 108: 1182-1190.
- 20 Schmidt R., Ackermann R.: Durch Zecken übertragene Meningo-Polyneuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth) Erythema-chronicum-migrans-Krankheit des Nervensystems. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1985; 53: 145-153.
- 21 Uldry P. A., Steck A. J., Regli F.: Manifestations neurologiques des infections à *Borrelia burgdorferi*. *Schweiz. med. Wschr.* 1986; 116: 135-141.
- 22 Hänny P. E., Häuselmann H. J.: Die Lyme-Krankheit aus der Sicht des Neurologen. *Schweiz. med. Wschr.* 1987; 117: 901-915.
- 23 Aeschlimann A., Chamot E., Gigon F., Jeanneret J. P., Kessler D., Walther Ch.: *B. burgdorferi* in Switzerland. In Stanek G., Flamm H., Barbour A. G., Burgdorfer W. (Hrsg.): Lyme Borreliosis. Proceedings of the Second International Symposium on Lyme Disease and Related Disorders, Vienna 1985, S. 450-458. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York 1987.
- 24 Fahrer H.: Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) und Lyme-Arthritis (LA) im Orientierungslauf. *Schweiz. Ztschr. Sportmed.* 1986; 34: 81-86.
- 25 Barbour A. G., Burgdorfer W., Grunwaldt E., Steere A. C.: Antibodies of patients with Lyme disease to components of the *Ixodes dammini* spirochete. *J. clin. Invest.* 1983; 72: 504-515.
- 26 Muhlemann M. F., Wright D. J. M., Black C.: Serology of Lyme disease. *Lancet* 1986/I: 553-554.
- 27 Duffy J., Mertz L. E.: Serologic testing for Lyme disease. *Ann. intern. Med.* 1985; 103: 458.
- 28 Berberian B.: The usefulness of immunodiagnostic tests in the diagnosis of a case of Lyme disease. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 1986; 15: 302-304.
- 29 Münchhoff P., Wilske B., Preac-Mursic V., Schierz G.: Antibodies against *Borrelia burgdorferi* in Bavarian forest workers. In Stanek G., Flamm H., Barbour A. G., Burgdorfer W. (Hrsg.): Lyme Borreliosis. Proceedings of the Second International Symposium on Lyme Disease and Related Disorders, Vienna 1985, S. 412-419. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York 1987.
- 30 Paul H., Gerth H. J., Ackermann R.: Infectiousness for humans of *Ixodes ricinus* containing *Borrelia burgdorferi*. In Stanek G., Flamm H., Barbour A. G., Burgdorfer W. (Hrsg.): Lyme Borreliosis. Proceedings of the Second International Symposium on Lyme Disease and Related Disorders, Vienna 1985, S. 473-476. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York 1987.
- 31 Stanek G., Flamm H., Groh V., Hirschl A., Kristoferitsch W.: Epidemiology of *Borrelia*-infections in Austria. In Stanek G., Flamm H., Barbour A. G., Burgdorfer W. (Hrsg.): Lyme Borreliosis. Proceedings of the Second International Symposium on Lyme Disease and Related Disorders, Vienna 1985, S. 442-449. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York 1987.
- 32 Steere A. C., Taylor E., Wilson M. I., Levine J. F., Spielman A.: Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population. *J. infect. Dis.* 1986; 154: 295-300.
- 33 Steere A. C., Grodzicki R. L., Kornblatt A. N., Craft J. E., Barbour A. G., Burgdorfer W., Schmid G. P., Johnson E., Malawista S. E.: The spirochetal etiology of Lyme disease. *New Engl. J. Med.* 1983; 308: 733-740.
- 34 Steere A. C., Green J., Schoen R. T., Taylor E., Hutchinson G. J., Rahn D. W., Malawista S. E.: Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme Arthritis. *New Engl. J. Med.* 1985; 312: 869-874.
- 35 Craft J. E., Fischer D. K., Shimamoto G. T., Steere A. C.: Antigens of *Borrelia burgdorferi* recognized during Lyme disease. *J. clin. Invest.* 1986; 78: 934-939.
- 36 Wilske B., Schierz G., Preac-Mursic V., Weber K., Pfister H.-W., Einhäupl K.: Serological diagnosis of erythema migrans disease and related disorders. *Infection* 1984; 12: 331-337.