



AKTIV FÜR
LEBENSQUALITÄT

Studie TIMO

**Seroprävalenz verschiedener durch
Zecken, Mücken und Nagetiere übertragbarer
Erkrankungen in Nordtirol, Osttirol und Südtirol**

Diese Studie wurde finanziert von



Epidemiologische Beobachtungsstelle der Autonomen Provinz Bozen, Italien
Amt für Hygiene und öffentliche Gesundheit
Department für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich



Inhaltsverzeichnis

Vorwort	7
Zusammenfassung	8
Danksagung	13
Einleitung	14
Ziele der Studie TIMO	16
Primäre Ziele	16
Sekundäre Ziele	16
Studiendesign:	17
Geografische Gliederung des Studiengebietes	18
Beschreibung der Studienbevölkerung	20
Wohnorte der Studienteilnehmer	20
Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer	22
Berufsgruppen der Studienteilnehmer	22
Freizeitverhalten der Studienteilnehmer	23
Reiseverhalten der Studienteilnehmer	24
Zeckenexposition	26
Zeckenstiche	27
Geografische Verteilung der anamnestischen Zeckenstiche	28
Zeitliche Verteilung der anamnestischen Zeckenstiche	30
Symptome nach erinnerlichen Zeckenstichen	32
Entfernung von Zecken	34
Empfehlungen	35
Borrelia burgdorferi sensu lato	36
Definition	37
Erreger	37
Vorkommen	38
Reservoir	38
Übertragung	39
Risikogruppen	39
Inkubationszeit	39
Krankheitsbild	40
Nachweis einer floriden Borreliose	42
Therapie	43

Laborergebnisse	44
Geografische Verteilung der seropositiven Personen nach Gebiet	44
Alters- und Geschlechtsverteilung	47
Seropositivität gegen Borrelien nach zeitlicher Angabe der erinnerlichen Zeckenstiche	48
Risikofaktoren für das Vorhandensein von AK der Klasse IgG gegen <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l.	49
Klinische Informationen	50
Diskussion	51
Vergleich mit Nachbarregionen	51
Entspricht der ermittelte Wert der Realität?	52
Gibt es Hinweise auf eine Zunahme der Krankheit oder regionale Unterschiede innerhalb des Studiengebietes?	53
Empfehlungen	55
Babesien	56
Definition	57
Erreger	57
Vorkommen	58
Reservoir	58
Übertragung	58
Risikogruppen	58
Inkubationszeit	59
Krankheitsbild	59
Nachweis von Babesien	60
Therapie	60
Laborergebnisse	60
Geografische Verteilung der seropositiven Personen nach Gebiet	61
Alters- und Geschlechtsverteilung	64
Risikofaktoren für das Vorhandensein von AK der Klasse IgG gegen <i>Babesia divergens</i>	65
Klinische Informationen	65
Diskussion	65
Vergleich mit den Nachbarregionen	66
Entspricht der ermittelte Wert der Realität?	66
Gibt es Hinweise auf eine Zunahme der Krankheit oder regionale Unterschiede innerhalb des Studiengebietes?	67
Müssen die Ärzte mit dem Krankheitsbild rechnen?	68
Besteht ein Risiko bei Blutspenden?	69
Empfehlungen	69
Anaplasma phagocytophilum	70
Definition	71
Erreger	71

Vorkommen	71
Reservoir	72
Übertragung	72
Risikogruppen	72
Inkubationszeit	72
Krankheitsbild	73
Nachweis von HGE	73
Therapie	74
Laborergebnisse	74
Geografische Verteilung der seropositiven Personen nach Gebiet	75
Alters- und Geschlechtsverteilung	78
Risikofaktoren für das Vorhandensein von AK der Klasse IgG gegen <i>Anaplasma phagocytophilum</i>	79
Klinische Informationen	79
Diskussion	80
Vergleich mit den Nachbarregionen	80
Entspricht der ermittelte Wert der Realität?	81
Gibt es Hinweise auf eine Zunahme der Krankheit oder regionale Unterschiede innerhalb des Studiengebietes?	82
Müssen die Ärzte mit dem Krankheitsbild rechnen?	82
Empfehlungen	83

FSME (Frühsommer-Meningo-Enzephalitis) 84

Definition	85
Erreger	85
Vorkommen	85
Reservoir	85
Übertragung	86
Risikogruppen	86
Inkubationszeit	86
Krankheitsbild	86
Nachweis der FSME	87
Therapie	87
Prophylaxe (Impfung)	87
Nord- und Osttirol	88
Durchimpfungsrate der FSME in Nord- und Osttirol	89
Anzahl der verabreichten Impfdosen	90
Klinische Informationen	90
Südtirol	91
Durchimpfungsrate der FSME in Südtirol	91
Laborergebnisse	92

Klinische Informationen	93
Diskussion	93
Empfehlungen	94
West-Nil-Virus (WNV)	95
Definition	96
Erreger	96
Vorkommen	96
Reservoir	96
Übertragung	97
Risikogruppen	97
Inkubationszeit	97
Krankheitsbild	97
Nachweis des WNV	98
Therapie	98
Laborbefunde	98
Hantavirus	100
Definition	101
Erreger	101
Vorkommen	101
Reservoir	102
Übertragung	102
Risikogruppen	102
Inkubationszeit	102
Krankheitsbild	103
Nachweis von Hantaviren	103
Therapie	104
Laborbefunde	104
Geografische Verteilung	104
Alter- und Geschlechtsverteilung	105
Risikofaktoren für das Vorhandensein von AK der Klasse IgG gegen Hantaviren	105
Diskussion	106
Empfehlungen	106
Annex	107
ANNEX 1 Tabellen	108
ANNEX 2 Studiendesign, Material und Methoden	123
ANNEX 3 Fragebogen, Einverständniserklärung und Informationsbrief	134
ANNEX 4 Bibliographie	138

Vorwort

Wir freuen uns, die Ergebnisse der Studie TIMO, die im Jahr 2004 in Nord-, Ost- und Südtirol durchgeführt wurde, vorzustellen. Hauptziel der Studie war es, den Kontakt der Bevölkerung mit Erregern, die durch Zecken, Mücken oder Exkremente von Nagetieren übertragen werden, zu untersuchen, um mit den Ergebnissen gezielte Empfehlungen zur Vermeidung dieser Erkrankungen zu formulieren.

Das betrifft sowohl Empfehlungen an das Gesundheitspersonal, wie verstärkte Fortbildung der Ärzte über Häufigkeit und Krankheitsbilder der Erreger, als auch die Planung von Strategien, wie die mögliche Einführung einer FSME Impfung in Südtirol oder Screening von Blutkonserven auf bestimmte Erreger. Die Ergebnisse sollen auch dazu dienen, weitere notwendige Untersuchungen detailliert planen zu können und der Bevölkerung individuelle Präventionsmaßnahmen zu empfehlen, die das Risiko einer Infektion minimieren.

Diese Studie sollte auch dazu dienen, die Zusammenarbeit zwischen den beiden Studiengebieten zu verstärken und die wertvollen Erfahrungen, die während der Durchführung der Studie gewonnen wurden, zu nützen, um auch in Zukunft ähnliche Projekte auf diesem und anderen Gebieten, welche die öffentliche Gesundheit betreffen, zu fördern.

Die Zusammenarbeit von vielen verschiedenen Diensten war notwendig, um eine qualitativ hochwertige Durchführung garantieren zu können, und all diesen gilt unser Dank: den Blutspendediensten, den Autoren und Mitarbeitern

und natürlich auch allen Teilnehmern, die uns ihre Zeit und eine Blutprobe zur Verfügung gestellt haben.

Wir hoffen, dass auch in Zukunft Nachfolgeprojekte dieser Studie und andere grenzübergreifende Tätigkeiten im Bereich der öffentlichen Gesundheit verstärkt durchgeführt werden, da ja Erreger keine Grenzen kennen, und wir in einem vereinten Europa gemeinsam gegen Erkrankungen mit gleicher Methodologie kämpfen sollten.



Die Landesrätin für
Gesundheit
Nord- und Osttirol
Dr. Elisabeth Zanon



Der Landesrat für
Gesundheitswesen
Südtirol
Dr. Richard Theiner

Zusammenfassung

Im Jahr 2004 wurde ein grenzübergreifendes Projekt zwischen Nord-, Ost und Südtirol durchgeführt, um die Seroprävalenz verschiedener durch Zecken, Mücken und Nagetiere übertragener Krankheiten in gesunden Blutspendern zu untersuchen (*FSME-Virus*, *Borrelia spp.*, *Babesia spp.*, *Anaplasma phagocytophilum*, *West-Nil-Virus* und *Hantaviren*). Ziel der Studie war es, den Kontakt einer gesunden Bevölkerung mit oben angeführten Erregern zu untersuchen, da eine Infektion häufig asymptomatisch verläuft, und derzeit in keinem der beiden Studiengebiete ein verlässliches Überwachungssystem besteht. Weiters besteht eine potentielle Gefahr einer Übertragung mittels Blutkonserven, da keine Screening Tests der Blutkonserven für oben genannte Erreger routinemäßig durchgeführt werden.

Weiters sollte die Studie dazu dienen, um Empfehlungen bezüglich einer eventuellen Einführung der FSME Impfung in Südtirol zu geben, und zu untersuchen, ob eine Aufklärung des Sanitätspersonals für bestimmte Erkrankungen notwendig ist, damit diese Krankheitsbilder in die Differentialdiagnose einbezogen werden können. Schließlich sollte auch identifiziert werden, welche weiteren Schritte notwendig sind, um diese Erkrankungen effektiv kontrollieren zu können.

Zu diesem Zweck wurden 1607 Teilnehmer, davon 988 aus Nord- und Osttirol (Österreich) und 619 Teilnehmer aus Südtirol (Italien) rekrutiert, von denen jeder einen Fragebogen über berufliche Aktivitäten, Freizeitverhalten und andere mögliche Risikofaktoren ausfüllte und sich zur Spende von ca. 10 ml Vollblut bereitklärte, das in der Folge auf das Vorliegen von AK

der Klasse IgG gegen oben genannte Erreger untersucht wurde. Bei allen im Screening Test positiven oder grenzwertigen Proben wurde ein Bestätigungstest auf das Vorliegen von spezifischen Antikörpern angeschlossen, um den Einfluss falsch positiver Resultate so gering wie möglich zu halten.

Das Studiengebiet wurde nach den Einzugsgebieten von Donau, Lech, Inn, Drau und Etsch unterteilt. Diese Einteilung verläuft im Großen und Ganzen entlang der Staatsgrenze, nur drei Gemeinden des Südtiroler Pustertals liegen im Draueinzugsgebiet. Die Studienbevölkerung ist bezüglich Geschlecht, Höhe des Wohnorts und Beruf als repräsentativ für die Gesamtbevölkerung zu betrachten. Aufgrund der ausschließlichen Teilnahme von gesunden Blutspendern kann es dennoch zu Verzerrungen der erhobenen Daten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung kommen.

Zecken scheinen im österreichischen Studiengebiet häufiger vorzukommen, in Südtirol ist laut Angaben der Teilnehmer besonders das Überetsch als Gebiet mit vielen Zecken einzustufen. Der Großteil (>90%) der Bevölkerung gab Freizeitaktivitäten an, die mit einem Aufenthalt im Freien und damit mit einem potentiellen Risiko eines Zeckenstiches verbunden sind (z.B. Wandern und Radfahren).

Die **Borreliose** gilt als eine der häufigsten mit Zecken assoziierten Krankheiten. Der Prozentsatz der seropositiven Nordtiroler Spender (7%) liegt niedriger als in Ostösterreich und ist mit dem in einigen süddeutschen Gebieten vergleichbar. Die für Südtirol ermittelte Seropräva-

lenz (2%) liegt im untersten Bereich der für andere norditalienische Provinzen veröffentlichten Werte. Im Einzugsgebiet der Donau finden sich signifikant mehr seropositive Probanden (7%) als im Einzugsgebiet der Etsch (2%). In Südtirol besteht zwar ein deutlich geringeres Risiko eines Erregerkontaktes als in Nord- und Osttirol, dennoch muss auch hier mit symptomatischen Patienten rechnen. Als Risikofaktor konnte lediglich eine vorangegangene Zeckenexposition identifiziert werden (OR 2,9; 95% Konfidenzintervall: 1,76-4,76).

Vergleiche mit früheren Untersuchungen zeigen keine Hinweise auf eine zunehmende Ausbreitung des Erregers im Einzugsgebiet der Donau.

Schutzmaßnahmen, wie das Tragen von langer Kleidung während Freizeit- und beruflicher Aktivitäten, das Absuchen des Körpers nach Zecken nach dem Aufenthalt im Freien und das schnelle Entfernen von Zecken mittels Zeckenzange oder Pinzette ohne Zecken zu manipulieren (mit Cremen, Öl, Klebstoff oder ähnliches) sind die wichtigsten präventiven Maßnahmen, um eine Borreliose zu verhindern.

Die **Babesiose** (*Babesia divergens*) scheint bei gesunden Personen meist asymptomatisch zu verlaufen, immunsupprimierte Personen (z.B. nach Milzentfernung) können aber durchaus schwer an einer Babesiose erkranken. Der Prozentsatz seropositiver Probanden (2%) liegt im Bereich der in Deutschland oder der Schweiz erhobenen Werte, aus Österreich und Italien wurden bis heute noch keine Seroprävalenzraten veröffentlicht. Zwischen dem Donaueinzugs-

gebiet (2%) und dem Einzugsgebiet der Etsch (3%) bestand kein signifikanter Unterschied. In beiden Gebieten besteht ein ähnliches Risiko, mit dem Erreger in Kontakt zu kommen. Ob oder wie oft dieser Kontakt bei einem Menschen mit voll funktionsfähigem Immunsystem tatsächlich zu einer manifesten Krankheit führt, kann derzeit nicht beurteilt werden und bedarf weiterer Untersuchungen. Die ermittelten Daten legen den Schluss nahe, dass Babesien in Nord- Süd- und Osttirol schon seit längerer Zeit vorkommen, die höchste Seroprävalenz wurde im Pustertal (5%) beobachtet, wo auch die Viehzucht sehr stark verbreitet ist. Das Vorhandensein von Reservoirwirten, insbesondere Rindern, könnte eine wichtige Rolle spielen, Viehzucht oder Nähe zu Rindern wurde in dieser Studie nicht untersucht. Der Mensch könnte durch seine wirtschaftlichen Aktivitäten zur gleichmäßigen Verbreitung über das gesamte Studiengebiet beigetragen haben. In dieser Studie war eine erinnerliche Zeckenexposition nicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert, AK gegen Babesien zu haben.

Eine Seroprävalenzstudie in Rindern könnte einen besseren Einblick in die Hypothese geben, dass infizierte Rinder möglicherweise lokal hyperendemische Zonen begünstigen. Blutkonserven sollten zumindest während der Zeckensaison auf Babesien untersucht werden. Außer den oben genannten Empfehlungen zur Vermeidung von Zeckenstichen, kann keine spezifische Schutzmaßnahme empfohlen werden.

Die Humane Granulozytäre **Ehrlichiose** hervorgerufen durch *Anaplasma phagocytophilum* ist eine erst vor kurzem beschriebene Erkrän-

kung, die meist einen milden Verlauf zeigt. Der Prozentsatz seropositiver Probanden (5%) im Studiengebiet liegt im oberen Bereich der in Süddeutschland oder Ostösterreich erhobenen Werte, die aus Norditalien berichteten Prävalenzraten liegen meist deutlich unter den für Südtirol ermittelten Werten. Zwischen dem Donaueinzugsgebiet (5%) und dem Einzugsgebiet der Etsch (6%) bestand kein signifikanter Unterschied. Ähnlich wie in Nordtirol sind daher auch in Süd- und Osttirol symptomatische Infektionen mit *A. phagocytophilum* zu erwarten, die humane granulozytäre Ehrlichiose muss bei fieberhaften Infekten nach Zeckenexposition bedacht und mit geeigneten Mitteln diagnostiziert oder ausgeschlossen werden.

Vergleiche mit früheren Studien zeigen keine Anhaltspunkte für eine rezente Zunahme des Expositionsrisikos in Nord- und Osttirol. Ähnlich wie die Babesiose dürfte der Erreger der HGE bereits vor längerer Zeit, möglicherweise unter Mithilfe des Menschen, über das gesamte Untersuchungsgebiet verbreitet worden sein.

Die **Frühsommer-Meningo-Enzephalitis** (FSME) ist eine virale Erkrankung, für deren Behandlung es keine spezifische Therapie, jedoch eine effektive Impfung gibt. Das Vorkommen der FSME in Nordtirol ist seit 1982, in Osttirol seit den frühen 90er Jahren bekannt. In Österreich wird diese Impfung seit den 80er Jahren angeboten, in Italien ist der Impfstoff zwar nicht registriert, kann aber auf Anfrage von den Hygienediensten der Sanitätsbetriebe bestellt werden. Bis heute sind lediglich zwei

Südtiroler Patienten an einer FSME erkrankt (im Jahr 2000 und im Jahr 2004), sie könnten die Infektion möglicherweise in Südtirol erworben haben. Nur ein einziger ungeimpfter Teilnehmer aus Südtirol war seropositiv, es ist jedoch unklar, wo er sich infiziert hat. Unsere Daten bieten keinen Beweis für das Vorkommen von FSME in Südtirol, das Expositionsrisiko ist derzeit als gering einzustufen. Ein rezentes Vordringen des Erregers nach Südtirol oder das Vorkommen einzelner kleinräumiger Naturherde ist allerdings nicht ausgeschlossen und bedarf weiterer Untersuchungen. Im Augenblick besteht keine Veranlassung für umfangreiche Impfkampagnen im Einzugsgebiet der Etsch. Die Zulassung des FSME-Impfstoffes in Südtirol ist jedoch anzustreben, da bei Reisen in Endemiegebiete (Österreich, Deutschland) eine Impfung angeboten werden könnte.

In Nord- und Osttirol lagen die Durchimpfungsraten der FSME Impfung zwischen 72% und 90% ohne signifikante Unterschiede für Alter und Geschlecht, in Südtirol bei 2%.

Das **West-Nil-Virus** (WNV) ist ein Erreger, der wegen seines Vordringens nach Nordamerika in den letzten Jahren weltweit für Aufregung gesorgt hat. Der Umstand, dass sich mehrere Menschen durch infizierte Blutkonserven angesteckt haben, wurde dabei als besonders beunruhigend empfunden. In Europa gibt es bis jetzt nur wenige seroepidemiologische Studien über die Verbreitung von Infektionen mit dem *West-Nil-Virus*, von den Nachbargebieten liegen keine Daten vor. Unsere Untersuchungen zeigten bei keinem der Südtiroler Spender Antikörper gegen

das *West-Nil-Virus*. Unter den Nord- und Osttiroler Spendern zeigten 46% ein klar positives Ergebnis mit einem kommerziellen Untersuchungskit. Allerdings wiesen von diesen nur rund 4% tatsächlich neutralisierende Antikörper gegen das Virus auf. Da jeder von ihnen auch gegen FSME geimpft war, ist es wahrscheinlich, dass auch diese neutralisierenden Antikörper auf eine Kreuzreaktion mit Antikörpern gegen das FSME-Virus zurückzuführen sind. Die Studie hat keinen Beweis für das Vorliegen von Infektionen mit dem *West-Nil-Virus* im gesamten Untersuchungsgebiet erbracht. Sie hat weiters gezeigt, dass die derzeit verfügbaren kommerziellen Tests keine sichere Unterscheidung zwischen Antikörpern gegen das *West-Nil-Virus* und solchen gegen das *FSME-Virus* erlauben. In Gebieten mit einer hohen Durchimpfungsrate gegen FSME kann daher eine Infektion mit dem *West-Nil-Virus* nur mittels Neutralisationstest nachgewiesen werden. Die Spezifität des

serologischen Tests beträgt 98%, trotzdem ist der positive Vorhersagewert durch die niedere Prävalenz der Erkrankung gering, und daher falsch positive Resultate zu erwarten sind.

Hantaviren werden durch Wasser oder Nahrungsmittel, das mit Exkrementen von Nagetieren kontaminiert wurde, auf den Menschen übertragen. Im Einzugsgebiet der Donau wurden bei sieben Spendern (<1%) Antikörper gegen die Serovare Hantaan, Dobrava und Puumala nachgewiesen, im Etscheinzugsgebiet war kein Proband seropositiv. Bei keinem Spender wurden Antikörper gegen das Serovar Seoul nachgewiesen. Mit einzelnen Fällen von Nephritis durch Hantaviren muss in Nord- und Osttirol gerechnet werden, die Krankheit sollte differentialdiagnostisch bedacht und mit ggf. mit geeigneten Methoden nachgewiesen werden. Unsere Daten zeigen keinen Hinweis für das Vorkommen von Hantavirusinfektionen in Südtirol.

Danksagung

Die Autoren möchten sich bei folgenden Personen für die Mitarbeit bei der Studie bedanken, ohne deren Einsatz und Motivation es nicht möglich gewesen wäre, diese Studie durchzuführen:

- AVIS: der Organisation, die Blutspender in Südtirol einlädt, dass Sie uns die Listen der Blutspender zur Auswahl der Teilnehmer zur Verfügung gestellt haben, die Informationen der Teilnehmer, den Fragebogen, die Einverständniserklärung an die Teilnehmer weitergeleitet haben und geholfen haben, die Logistik durchzuführen, insbesondere Herrn Erich Hanni
- Allen Transfusionsdiensten des Landes Südtirol, im besonderen Herrn Dr. Oswald Prinoth, Herrn Dr. Ivo Gentlini (KH Bozen), Frau Dr. Agnes Mayr (KH Bruneck), Herrn Prof. Dr. Manfred Mitterer und Frau Dr. Andrea Lanthaler (KH Meran), Herrn Dr. Gottfried Kühebacher (KH Innichen) Herrn Dr. Franz Ploner (KH Sterzing), Herrn Dr. Martin Ogriseg (KH Brixen) und Herrn Dr. Karl Egger (KH Schlanders)
- Dem zentralen Transfusionsdienst in Innsbruck, insbesondere Herrn Prof. Dr. Dietmar Schönitzer, Herrn Mag. Josip Jelcic und Frau Mag. Karmen Walder für die Rekrutierung der Spender, die Probenaufarbeitung, die Betreuung der Teilnehmer und die Durchführung der serologischen Tests
- Dem Department für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin, insbesondere Herrn Prof. Manfred P. Dierich sowie der epidemiologischen Beobachtungsstelle Bozen für die gute Zusammenarbeit
- Frau Sabine Weiss der epidemiologischen Beobachtungsstelle in Bozen und Frau Heidi Foppa des Dienstes für Hygiene und öffentliche Gesundheit des Sanitätsbetriebes Bozen für die Koordination der Interviews und die Dateneingabe
- Herrn Dr. Antonio Fanolla der epidemiologischen Beobachtungsstelle in Bozen für die Auswahl der Studienteilnehmer und Sicherstellung der Repräsentativität der Teilnehmer
- Herrn Prof. Dr. Franz Heinz vom Institut für Virologie der medizinischen Universität Wien und Herrn Prof. Georg Pauli vom Robert Koch Institut in Berlin für die Bestätigungstests der Proben, die in den Screeningtests Antikörper gegen FSME und/oder *West-Nil-Virus* aufgewiesen haben
- Allen Teilnehmern für die Bereitschaft an der Studie teilzunehmen.
- Diese Studie wurde finanziert von Interreg 3a Italien Österreich.

Die Autoren

**Peter Kreidl, Giulia Morosetti,
Gernot Walder**

Einleitung

Frühsommer-Meningo-Enzephalitis (FSME), Borreliose, Babesiose, die Humane Granulozytäre Ehrlichiose (HGE), West-Nil-Fieber und Infektionen mit Hantaviren gewinnen zunehmend an Bedeutung: Sei es, weil sie erst seit kurzer Zeit bekannt sind und wir über ihre Bedeutung für den Menschen mehr und mehr Erkenntnisse gewinnen, sei es, weil sie sich geographisch ausbreiten oder sei es, weil geänderte Umweltbedingungen und Änderungen des menschlichen Verhaltens das Auftreten der Krankheit verändert haben.

Der zentrale Ostalpenraum ist diesbezüglich noch wenig erforscht. Die Konkordanz zwischen extensiver landwirtschaftlicher und touristischer Nutzung stellt jedoch bekanntermaßen eine Risikosituation für zoonotische Krankheiten dar, insbesondere, wenn sie von arthropodischen Vektoren verbreitet werden. In Nord- und Osttirol sowie im Veneto und im Trentino sind einzelne Untersuchungen über das Vorkommen von durch Zecken übertragbaren Erkrankungen durchgeführt worden; in Südtirol ist das Vorkommen von Borreliose, FSME und Ehrlichiose nur unzureichend erforscht. Studien an Wildtieren aus den 80er Jahren haben bei Wild- und Haustieren in mehreren Südtiroler Gebieten Antikörper (AK) gegen das FSME-Virus gezeigt.

Eine rezentere Untersuchung von Zecken deutet auf ein mögliches Vorkommen der Borreliose in Südtirol hin. Im Jahr 2001 und 2004 wurden im KH Bozen zwei FSME-Fälle diagnostiziert, die möglicherweise in Südtirol erworben wurden. Nachdem im Sommer 2002 zum ersten Mal eine klinisch manifeste, in Nordtirol erworbene Infektion mit *Anaplasma phagocytophilum* dokumentiert wurde, traten im Sommer 2003 zumindest vier Krankheitsfälle in Nordtirol auf,

von denen drei einer stationären Behandlung bedurften.

Es ist unklar, ob dies auf eine tatsächliche geographische Ausbreitung des Erregers oder erhöhte ärztliche Aufmerksamkeit zurückzuführen ist. Zwar ist eine systematische Evaluierung der meisten angeführten Erkrankungen in Nord-Süd- und Osttirol bisher unterblieben; für die Borreliose und die Ehrlichiose liegen jedoch für das Inntal bereits Basisdaten von Proben aus dem Jahr 2000 vor. Diese zeigen unter anderem eine sukzessive Abnahme der Seroprävalenzen in aufwärts, was durchaus mit einem Vordringen des Erregers entlang des Flusstales vereinbar wäre. Ein Vergleich mit den vor vier Jahren erhobenen Daten mit aktuellen Werten sowie den Werten anderer inneralpiner Täler erlaubt darüber präzisere Aussagen zu machen.

Im Jahr 2003 wurde eine Ausbreitung des West-Nil-Virus (WNV), und vermehrt auch klinisch manifeste Fälle von WNV-Erkrankung, sowohl auf dem amerikanischen Kontinent, als auch in Südfrankreich oder der Toskana beschrieben. In Italien hat das oberste Gesundheitsinstitut in Rom kürzlich die Notwendigkeit unterstrichen, alle Verdachtsfälle von WNV-

Infektion zu melden. Weder für Südtirol noch für das Bundesland Tirol existieren Daten über die Seroprävalenz von WNV oder Hantaviren in der Bevölkerung, klinisch manifeste Fälle wurden bisher nicht beschrieben. Dennoch ist das Vorkommen des WNV im zentralen Ostalpenraum durchaus möglich: Der arthropodische Vektor, die Stechmücke (*Culex sp.*), ist nördlich und südlich des Alpenhauptkammes verbreitet und die Region dient zahlreichen Zugvögeln aus Afrika sowie aus dem Mittelmeerraum als Sommer-

quartier. In diesem Zusammenhang sind besonders die Arbeiten von Sixl interessant, der bereits 1989 Antikörper gegen das *West-Nil-Virus* in Nagetieren in Nordtirol nachgewiesen hat. Da das Krankheitsbild wenig charakteristisch ist, die Infektionen einen subklinischen Verlauf nehmen können und die epidemiologische Situation durchaus Veränderungen unterliegt, ist es wichtig, über vorhergegangene Kontakte der lokalen Bevölkerung mit den entsprechenden Erregern Bescheid zu wissen.

Seroepidemiologische Erhebungen sind eine kosteneffektive und wenig invasive Methode, um das Vorkommen eines Erregers in einem bestimmten Gebiet festzustellen. Die damit gewonnenen Resultate haben unmittelbare Konsequenzen für Transfusionsdienste und fließen in differentialdiagnostische Überlegungen der klinisch tätigen Ärzte ein. Sie erlauben jedoch nur bedingt Aussagen über die klinische und sozioökonomische Bedeutung des untersuchten Erregers. Dazu ist im Anschluss an die Erhebungen ein epidemiologisches Monitoring der festgestellten Erreger notwendig, für das die breite Verfügbarkeit von Daten zur Seroprävalenz, zu aufgetretenen klinischen Fällen, zur Verbreitung von Vektoren und von direkt nachgewiesenen Erregern essentiell ist.

ZIELE DER STUDIE TIMO:

Primäre Ziele:

- Die Prävalenz von spezifischen Antikörpern der IgG-Klasse gegen *FSME-Virus*, *Borrelia spp.*, *Babesia spp.*, *Anaplasma phagocytophilum*, *West-Nil-Virus* und *Hantaviren*, in einer gesunden Bevölkerung zu erheben
- zu beurteilen, ob eine Impfung gegen das *FSME-Virus* in Südtirol empfohlen werden kann/soll oder nicht
- festzustellen, ob ein Screening von Blutkonserven bezüglich *Babesia spp.*, *Borrelia spp.* oder WNV zumindest saisonal erforderlich ist und welche Methoden dafür geeignet sind
- den klinisch tätigen Ärzten Basisinformationen über die Verbreitung der genannten Erreger zur Verfügung zu stellen, um sie ggf. in der Differentialdiagnose berücksichtigen zu können, mit geeigneten Mitteln zu diagnostizieren und einer entsprechenden Behandlung zuzuführen
- mit den erhobenen Prävalenzen die Voraussetzungen schaffen, um den positiven Vorhersagewert von serologischen Tests für Screening und Diagnostik zu bestimmen

Sekundäre Ziele:

- Bestimmung des Prozentsatzes jener seropositiven Personen, die sich nach einer durchgemachten Infektion an eine klinische Symptomatik erinnern können, die sich mit einem Krankheitsbild der relevanten Erreger vereinbaren lässt
- Bestimmung des Prozentsatzes jener seropositiven Personen (bezüglich *FSME-Virus*, *Borrelia spp.*, *Babesia spp.* und *Anaplasma spp.*), die sich an einen Zeckenstich erinnern können
- Identifikation von Risikogebieten und beruflichen/freizeitbezogenen Risikofaktoren
- Vergleich der erhobenen Seroprävalenz in unterschiedlichen hydrogeographischen Einzugsgebieten mit einer identen Methode
- die Gewinnung von Basisdaten, die in Zukunft zu Vergleichszwecken herangezogen werden können und Aussagen über epidemiologische Veränderungen bei den jeweiligen Erregern ermöglichen

Studiendesign

Die Seroprävalenz von Antikörpern gegen *FSME Virus*, *Borrelia spp.*, *Babesia spp.*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Hantavirus* und *WNV* wurde in einer gesunden Bevölkerung im Rahmen einer „cross sectional“ Studie untersucht. Dazu wurden von jedem Studienteilnehmer mit einem standardisierten Fragebogen (siehe Anhang) Informationen über potentielle Risikofaktoren und Faktoren, die Testergebnisse beeinflussen können (z.B. Impfungen) erhoben. Der Fragebogen wurde von den Teilnehmern selbst ausgefüllt, wobei eine Mitarbeiterin des Projektes den Teilnehmern für Fragen und Hilfestellung bei Unklarheiten zur Verfügung stand. Die Daten wurden in eine elektronische Datenbasis (epiinfo version 3.3 2003, CDC Atlanta) eingegeben und analysiert.

Im Rahmen der Blutspende wurden ca. 10ml Vollblut abgenommen, zentrifugiert und das abgetrennte Serum bei -80°C zentral gelagert. Proben aus Nord- und Osttirol wurden unmittelbar nach den Spendeaktionen portioniert und tiefgekühlt, die Proben aus Südtirol wurden als Sammeltransporte gekühlt an das Departement für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin der Medizinischen Universität Innsbruck geschickt und dort untersucht (siehe unten). Von allen Teilnehmern wurde eine Einverständniserklärung eingeholt. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Sanitätsbetriebs Bozen genehmigt.



Blick auf Ramsau, Zillertal, Foto: Dr. W. Kreidl

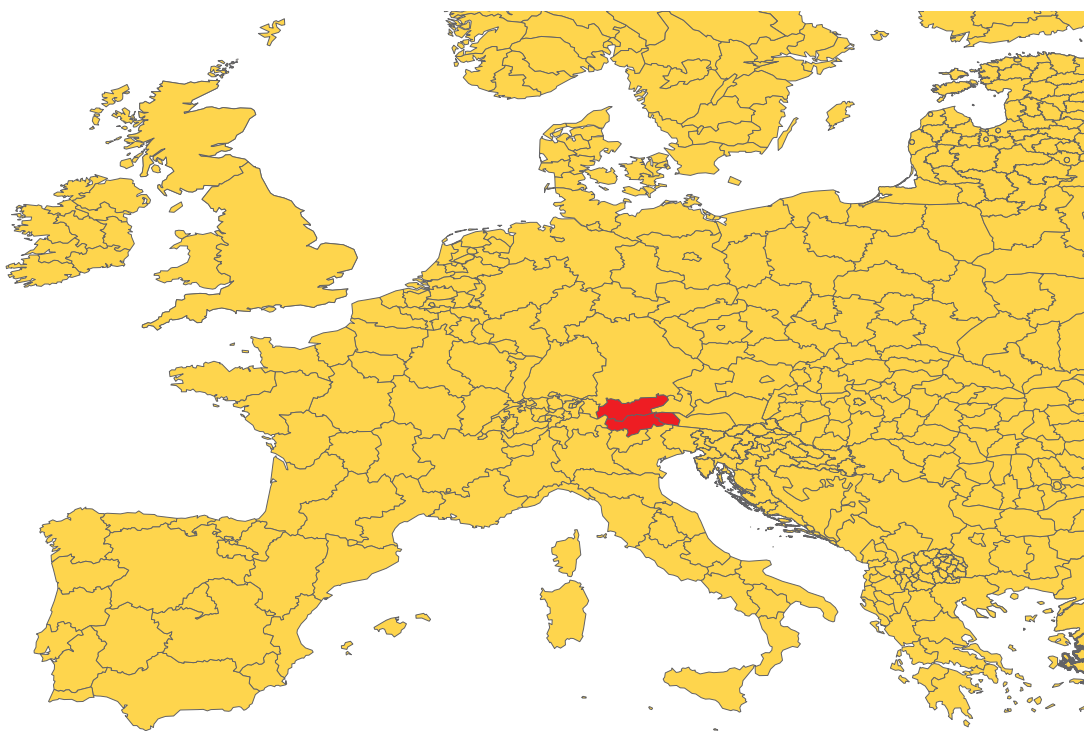
Geografische Gliederung des Studiengebietes

Das Studiengebiet umfasst ein Gebiet von 20.048 km², davon entfallen 12.648 km² auf das österreichische Bundesland Tirol, und 7400 km² auf die zu Italien gehörende autonome Provinz Bozen/Südtirol. Da in beiden Studiengebieten unterschiedliche Impfstrategien gegen FSME verfolgt werden und das Blutspendewesen unterschiedlich organisiert ist, war es sinnvoll, diese Daten entsprechend der politischen Zugehörigkeit auszuwerten.

Für die Beschreibung der Seroprävalenzraten schien jedoch eine Auswertung nach hydrogeographischen Einzugsgebieten passender: Die hohen Gebirgsketten stellen für Zecken eine Barriere dar, die nur mit Hilfe des Menschen oder von Vögeln in Einzelfällen überwunden werden kann. In bisherigen Studien wurde immer wieder die Meinung vertreten, Zecken würden sich entlang der Flussläufe ausbreiten.

Unser Studiengebiet ist zur Überprüfung dieser Theorie hervorragend geeignet: Durch die Region verläuft die Kontinentalwasserscheide, die das Einzugsgebiet der Donau und der Etsch trennt. Sie verläuft vom Reschenscheitel entlang des Alpenhauptkammes über die Ötztaler, Stubai und Zillertaler Alpen in West-Ostrichtung bis zur Birnlücke und biegt dann scharf nach Süden ab, wo sie entlang der Venedigergruppe, Rieserfernergruppe und der Villgraterberge über das Toblacher Feld, die Sextner Dolomiten und den Kreuzberg zum Karnischen Kamm verläuft, dem sie dann wieder in West-Ostrichtung folgt. Nur drei Übergänge liegen unter 2000 m: Der Reschenscheitel (1504 m), der Brenner (1372 m) und das Toblacher Feld (1210 m).

Das nördlich des Alpenhauptkammes gelegene Einzugsgebiet der Donau (Nordtirol) wird überwiegend vom Inn und seinen Nebenflüssen



entwässert, nur die Gebiete nördlich der Lechtaler Alpen und des Karwendels entwässern direkt zur Donau. Der Oberlauf von Lech und Loisach (der politische Bezirk Reutte, das sogenannte Ausserfern) sind dabei durch die Lechtaler Alpen und den Fernpass vom Inntal getrennt und werden in unserer Studie als eigene Entität behandelt. Der zum Bezirk Innsbruck Land gehörende Oberlauf der Isar hängt im Gegensatz dazu großflächig auf unter 1000m mit dem Inntal zusammen, sodass sich eine separate Behandlung nicht rechtfertigt. Sie wäre auch wegen der geringen Einwohnerzahl beim gegebenen Probenumfang nicht sinnvoll gewesen.

Der südlich des Alpenhauptkammes gelegene, ca. 2200 km² große Teil des Donaueinzugsgebietes wird von der Drau und ihren Nebenflüssen entwässert. Es umfasst Osttirol (den pol. Bezirk Lienz) sowie den kleinen zu Südtirol gehörende Teil des Drautales bis zum Toblacher

Feld, der im Wesentlichen von den Gemeinden Sexten, Innichen und Toblach gebildet wird.

Die direkt in die Adria mündende Etsch entwässert endlich den Rest des Studiengebietes, das dem Gebiet der autonomen Provinz Bozen mit Ausnahme der drei oben angeführten Gemeinden entspricht.

Zur Auswertung der seroepidemiologischen Daten werden das Lech/Loisachtal (Ausserfern), das Draueinzugsgebiet (Osttirol mit Sexten, Toblach und Innichen), sowie die Einzugsgebiete von Etsch und Inn als eigene Einheiten betrachtet, die letzteren beiden werden zusätzlich entlang ihres Verlaufes in drei Abschnitte gegliedert.

Wie politische Bezirke mit unseren Gebieten korrelieren ist in Annex 1 ersichtlich. In den weiteren Kapiteln des Berichts wird immer auf diese „Gebiete“ eingegangen.



Beschreibung der Studienbevölkerung

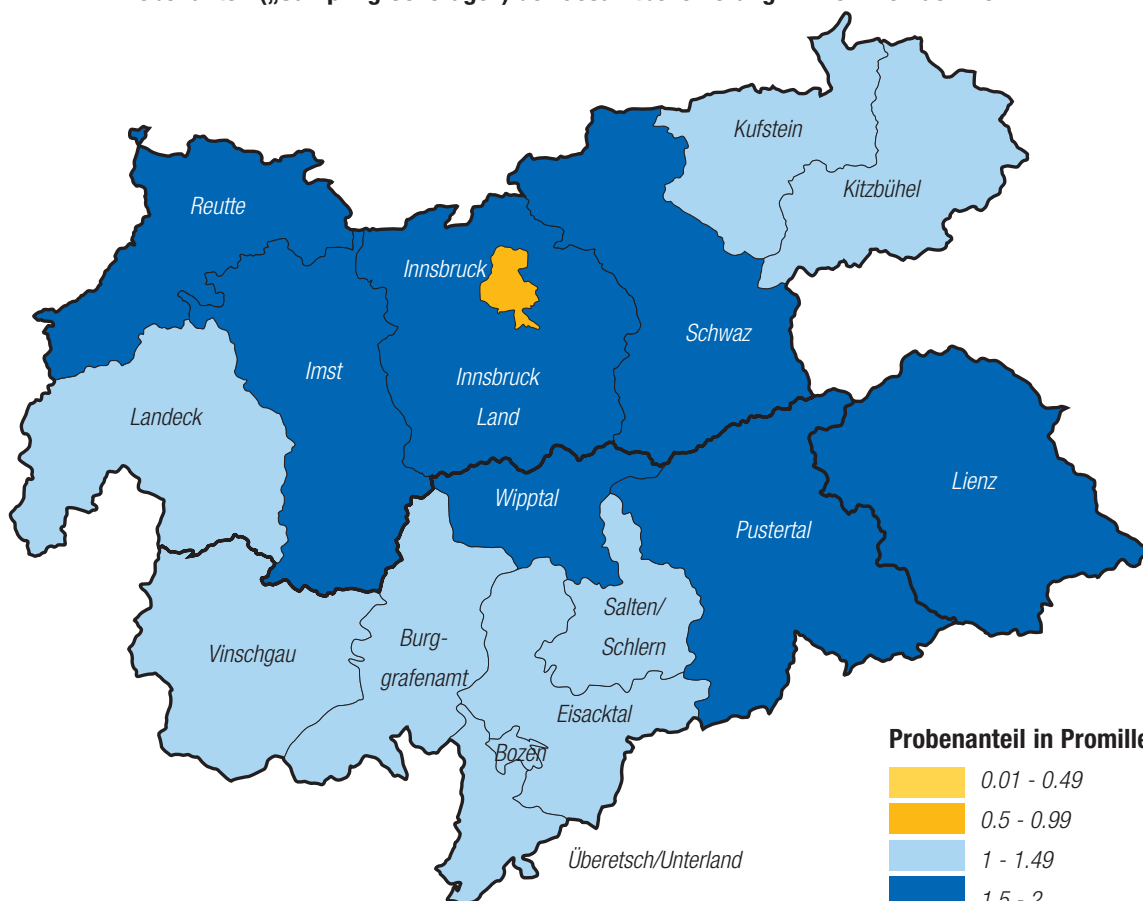
WOHNORTE DER STUDIENTEILNEHMER

Von den 1607 Studienteilnehmern kamen 61,5% (n=988) aus Österreich (Nord- und Osttirol) und 38,5% (n=619) aus Italien (Südtirol). Insgesamt repräsentiert unsere Studienbevölkerung 1,5 Promille der Gesamtbevölkerung

(Annex 1, Tabelle 1). Der Probenanteil ist in beiden Studiengebieten und in den einzelnen Bezirken ähnlich (Abbildung 1). Von 5 Personen (0,3%) stand nur eine Blutprobe, jedoch kein Fragebogen zur Verfügung.

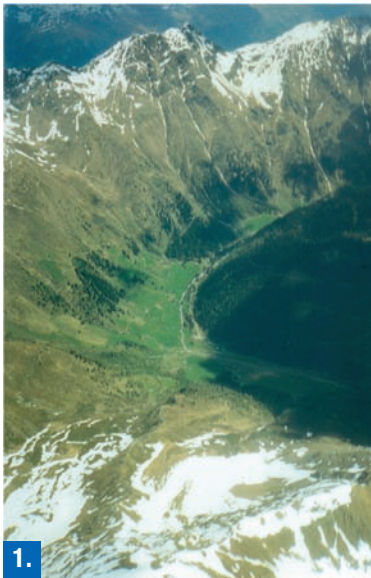
Abbildung 1

Probenanteil („Sampling Coverage“) der Gesamtbevölkerung in Promille nach Bezirk



Kommentar: Unsere Studienbevölkerung ist der Gesamtbevölkerung bezüglich der Geschlechtsverteilung, der Verteilung zwischen den Verwaltungsbezirken; der Höhe der Wohnorte und der Verteilung zwischen städtischem und ländlichem Wohngebiet ähnlich. Lediglich die prozentuelle Verteilung der beiden Altersgruppen der Studienpopulation ist höher, da nur Personen zwischen 20 und 60 Jahren rekrutiert wurden (Annex 1, Tabelle 2 und 3).

In Nordtirol konnten nicht genügend in der Stadt Innsbruck wohnhafte Teilnehmer rekrutiert werden, daher sind in Nord- und Osttirol auch Städte (Gemeinden über 10.000 Einwohner) unterrepräsentiert (Annex 1, Tabelle 3).



1.



2.

1. Hinteres Villgratental. Weißspitze und Oberstalleralp

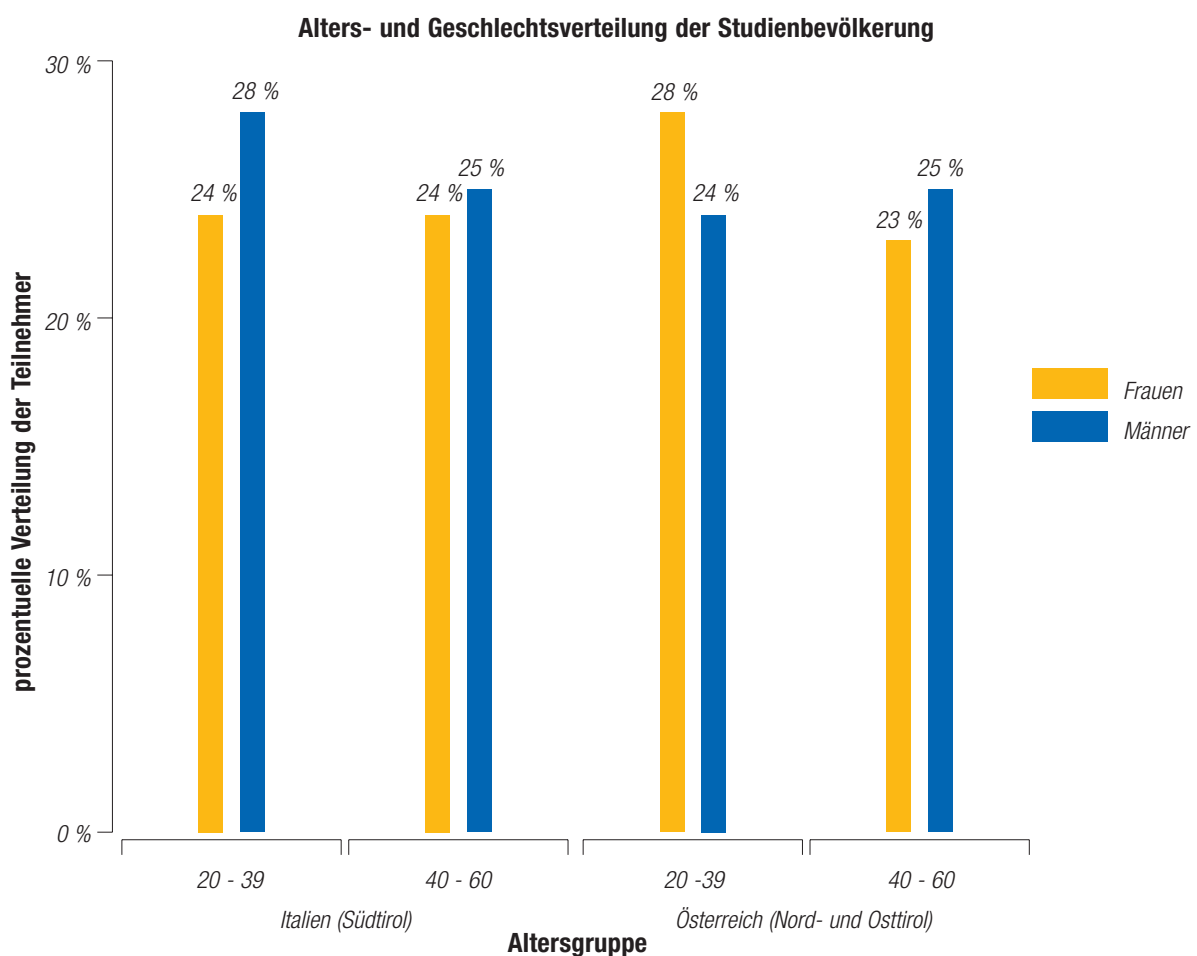
2. Innervillgraten: Naturdenkmal Sinkerse

ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG DER STUDIENTEILNEHMER

Bei Alter und Geschlecht bestehen zwischen Südtirol und Nord- und Osttirol keine wesentlichen Unterschiede, auch wenn in Südtirol Männer der Altersgruppe zwischen 20-39 Jahren,

und in Nord- und Osttirol Frauen derselben Altersgruppe etwas häufiger vertreten sind (Abbildung 2).

Abbildung 2



BERUFSGRUPPEN DER STUDIENTEILNEHMER

In der Studienpopulation ist die Gruppe der in der Land- und Forstwirtschaft tätigen Personen mit 3,6% (n=58) vertreten, Südtirol und das Bundesland Tirol (Nord- und Osttirol) unterscheiden sich diesbezüglich nur geringfügig (Annex

1, Tabelle 4). In der Gesamtbevölkerung Südtirols sind 4,5% in der Landwirtschaft tätig (ASTAT 2003) ebenso viele wie in Nord- und Osttirol 4,5% (Jahrbuch Statistik Austria 2001).

FREIZEITVERHALTEN DER STUDIENTEILNEHMER

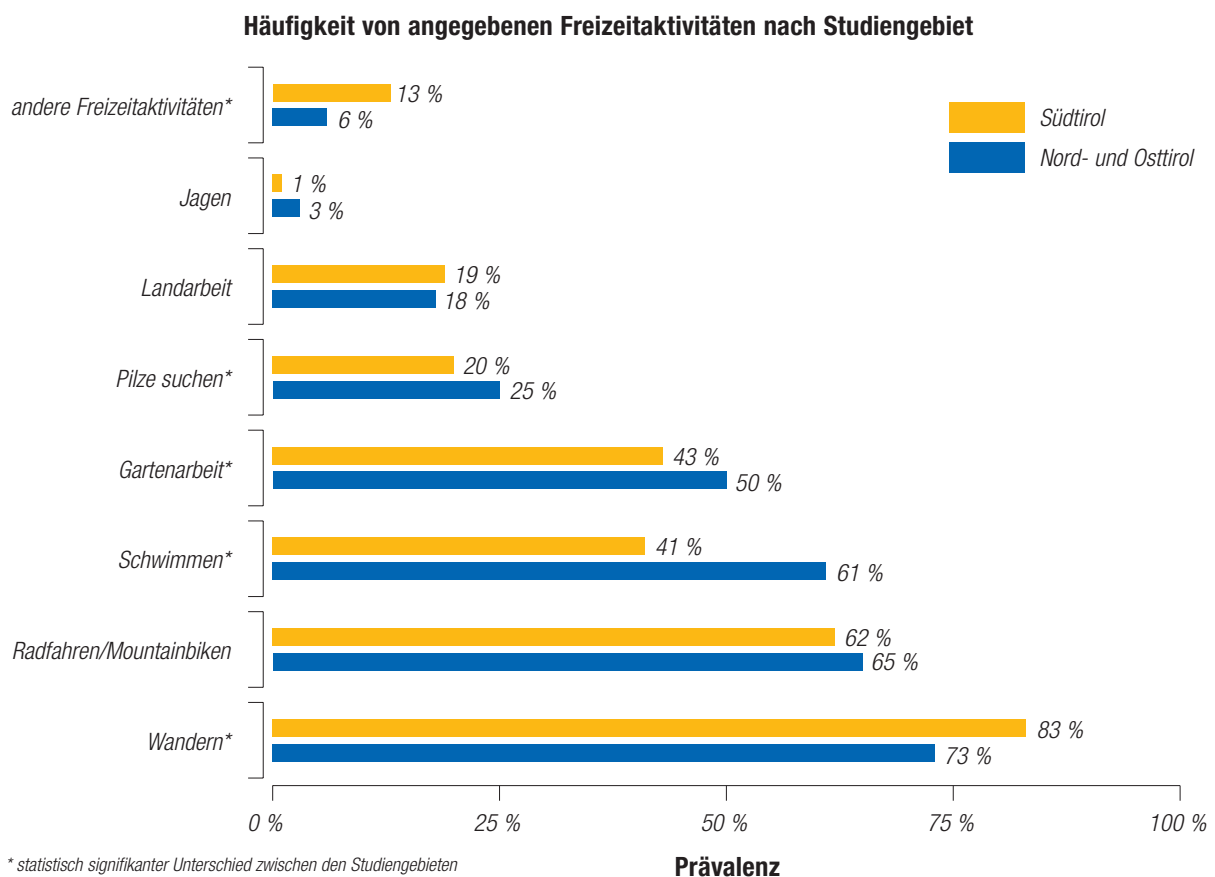
Insgesamt 40,0% der Studienteilnehmer (n=642) bejahten die Frage, ob ihr Beruf mit einer Exposition im Freien verbunden sei. Von diesen gaben 52,2% (n=335) an, sich während der Arbeit regelmäßig im Freien aufzuhalten.

Insgesamt gaben 90,8% (n= 1454) der Studienteilnehmer (n=1602) an, während ihrer Freizeit im Freien aktiv zu sein. Die am häufigsten angegebene Freizeitaktivität war Wandern gefolgt von Radfahren. Von Südtiroler Teilnehmern wurden Wandern und andere Freizeitaktivitäten wie Golfen, Surfen und ähnliches signifikant häufiger angegeben (jeweils $p < 0,001$), während bei Nord- und Osttiroler Probanden Schwimmen ($p < 0,001$), Gartenarbeit ($p=0,01$)

und Pilze suchen ($p=0,01$) beliebter waren. Beim Radsport, der Jagd und den landwirtschaftlichen Tätigkeiten bestand kein Unterschied zwischen den Studiengemeinden (Abbildung 3).

Landwirtschaftliche Tätigkeiten mit durchschnittlich 11,9 Stunden pro Woche und Jagen mit durchschnittlich 11,0 Stunden pro Woche waren die am intensivsten ausgeübten Freizeitaktivitäten, Radfahren (4,6 Stunden pro Woche), Wandern (5,4 Stunden pro Woche) und Schwimmen (4,2 Stunden pro Woche) wurde deutlich weniger oft durchgeführt. Die durchschnittliche Dauer der erhobenen Freizeitaktivitäten in Stunden pro Woche ist in der Tabelle 5 im Annex 1 angegeben.

Abbildung 3



REISEVERHALTEN DER STUDIENTEILNEHMER

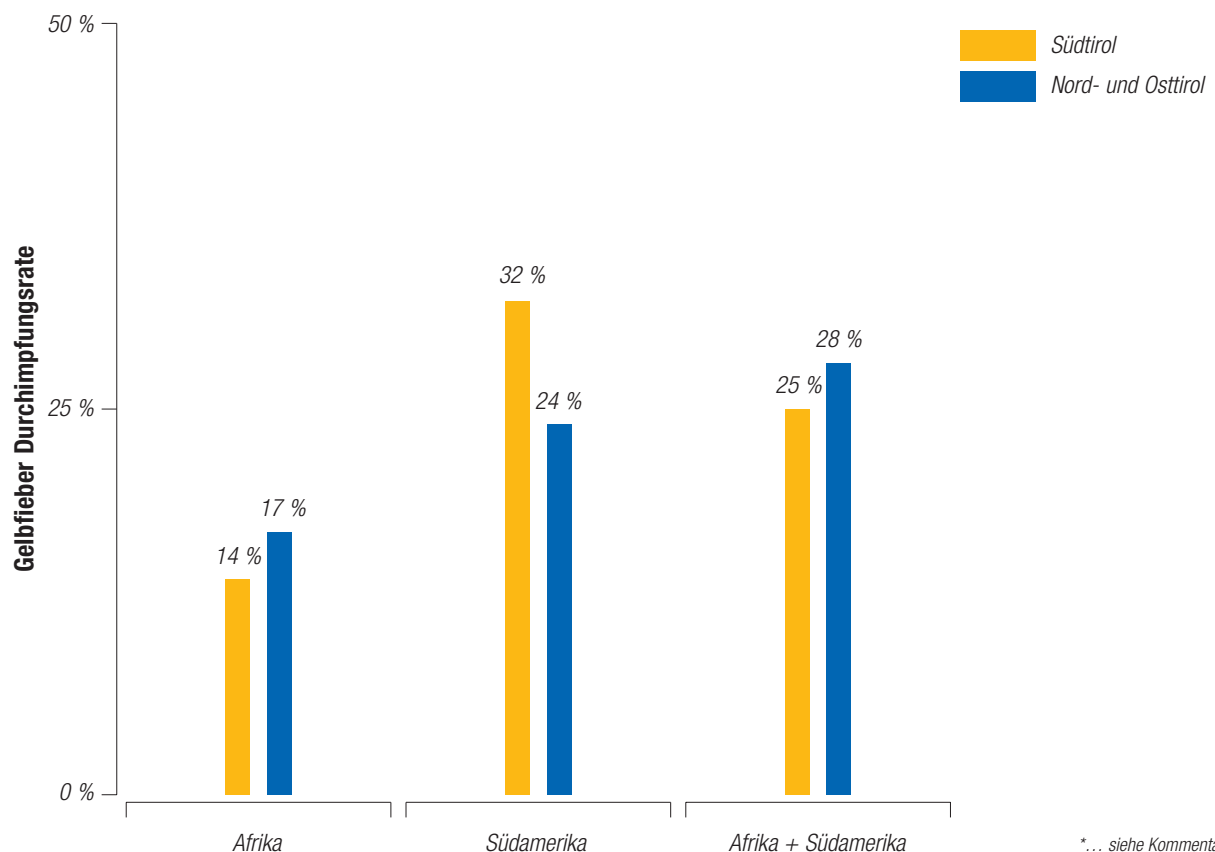
Circa ein Drittel (32,3%) unserer Studienpopulation (n=447) gab zumindest eine Reise nach Afrika, Asien, Südamerika oder in die Gemeinschaft Unabhängiger Staaten (GUS) an, ähnlich viele in Süd- (n= 203; 34,4%) wie in Nord- und Osttirol (n=244; 30,7%) ($p=0,14$).

Insgesamt 19,2% (n=69) der Personen, die zumindest einen Aufenthalt in einem Gelbfieber-

endemiegebiet (Südamerika oder Afrika) (n=360) hinter sich hatten, gaben an eine Gelbfieberimpfung erhalten zu haben. In Südtirol waren Südamerikareisende am häufigsten geimpft, in Nord- und Osttirol waren jene Personen am häufigsten immunisiert, die beide Kontinente bereist hatten (Abbildung 4).

Abbildung 4

Konservative* Schätzung der Durchimpfungsrate der Gelbfieber Impfung unter Reisenden und Gereisten in Risikogebiete (Südamerika und Afrika)

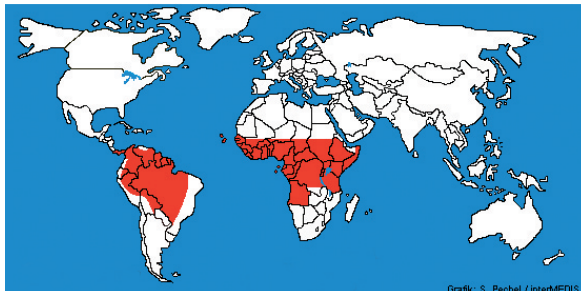


*... siehe Kommentar

Vier Prozent ($n=15$) jener Personen, die zumindest eine Reise nach Afrika, Asien Südamerika oder in die GUS unternommen hatten ($n=376$), berichteten von einer zeitlich assoziierten

ten fieberhaften Infektion. Der Anteil unterschied sich nicht signifikant ($p=0,29$) zwischen Teilnehmern aus Süd- (2,9%) und Teilnehmern aus Nord- und Osttirol (5,0%).

Kommentar: Die Gelbfieber Durchimpfungsraten sind als konservativ anzusehen, da einige der in Risikogebiete Gereisten, insbesondere in Nord- und Osttirol (116/192; 60,4%) keine Angaben über eine Impfung gegen Gelbfieber gemacht haben. In Südtirol war dieser Anteil bedeutend geringer (5/168; 2,9%). Diese Personen wurden als ungeimpft betrachtet, auch wenn dies eventuell zu einer Unterschätzung der Durchimpfungsrate führt.



Gelbfieber-Verbreitungskarte lt. WHO, 2002/2003

■ Übertragungsrisiko

Zeckenexposition



Zecke 100x

Foto: online-Archiv Baxter

Zeckenexposition

ZECKENSTICHE

Insgesamt gaben 26,4% (n=407) aller Teilnehmer an, sich an einen Zeckenstich zu erinnern, in Nord- und Osttirol (37,4%) deutlich mehr als in Südtirol (8,2%; $p < 0,0001$). In Südtirol wurde die Frage nach Zeckenstichen auch von deutlich mehr Studienteilnehmern (5,5%) nicht beantwortet als in Nord- und Osttirol (2,9%; $p=0,01$).

Der Großteil (81,7%; n=276) der Personen mit positiver Zeckenanamnese, (n=338), gaben weniger als 6 Stiche an, 14,2% (n=48) schätzen die Zahl der erlittenen Stiche auf 6 bis 20 und weniger als 4% (n=14) erinnerten sich an mehr als 20 Stiche. (Tabelle 6, Annex 1).



1.



2.



3.

1. *Ixodes ricinus* adultes Weibchen
2. *Ixodes ricinus* adultes Weibchen nach Blutmahlzeit
2. *Ixodes ricinus* in Lauerstellung

Fotos: online-Archiv Baxter

GEOGRAFISCHE VERTEILUNG DER ANAMNESTISCHEN ZECKENSTICHE

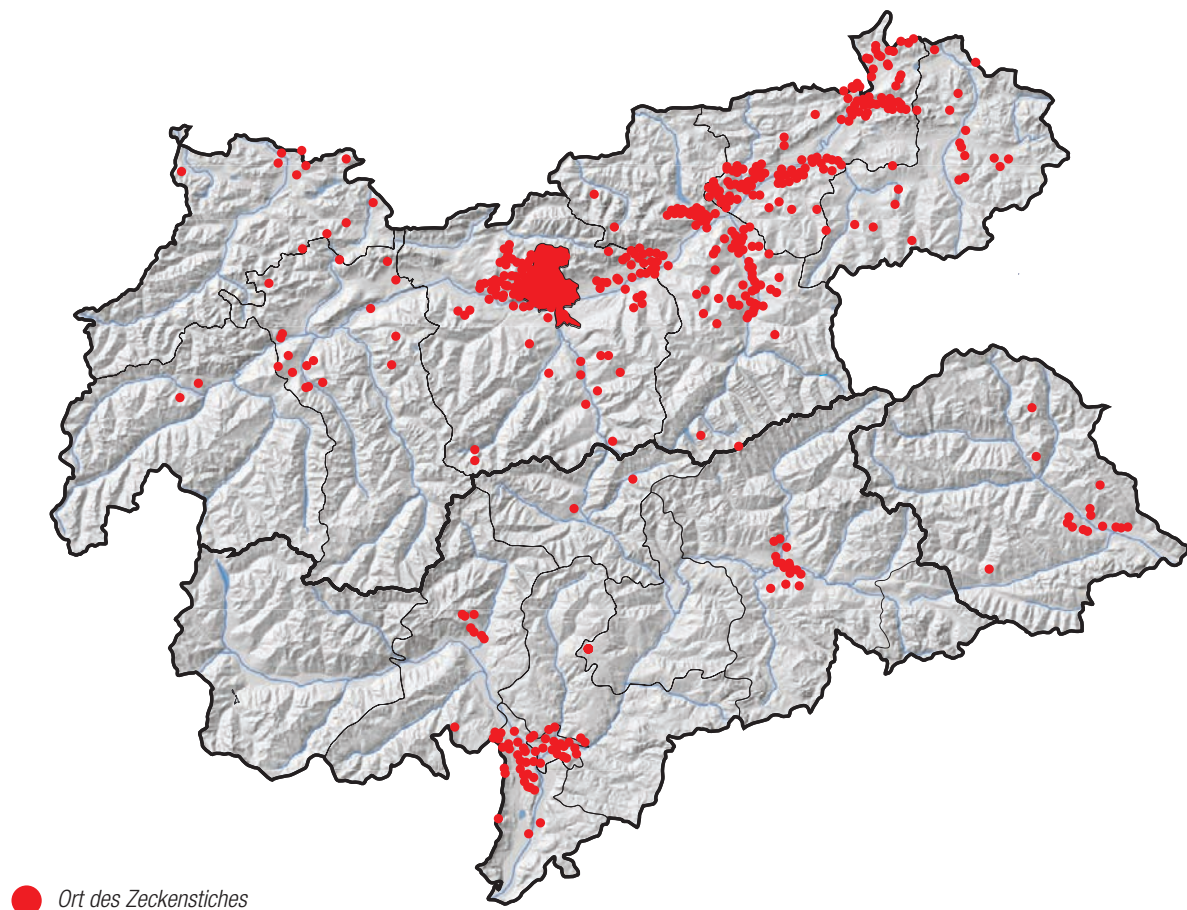
Insgesamt 407 Studienteilnehmer erinnerten sich zusammen an mindestens 844 Zeckenstiche, davon erfolgten 69,9% (n=589) in der Wohngemeinde des Probanden. Neun Prozent der Zeckenstiche ereigneten sich in Kärnten (n=76), 4,5% (n=38) in der Steiermark, 3,8% in anderen österreichischen Bundesländern

(n=32), 0,7% in anderen italienischen Regionen (n=6) und 4,1% im restlichen Ausland wie Slowenien, Deutschland, USA, etc. (n=35).

Im Studiengebiet selbst hatten sich 663 Zeckenstiche ereignet, davon 86,7% in Nord- und Osttirol (n=575) und 13,3% in Südtirol (n=88) (Abbildung 5).

Abbildung 5

Verteilung der angegebenen Zeckenstiche im Studiengebiet nach Gemeinde (n=663)

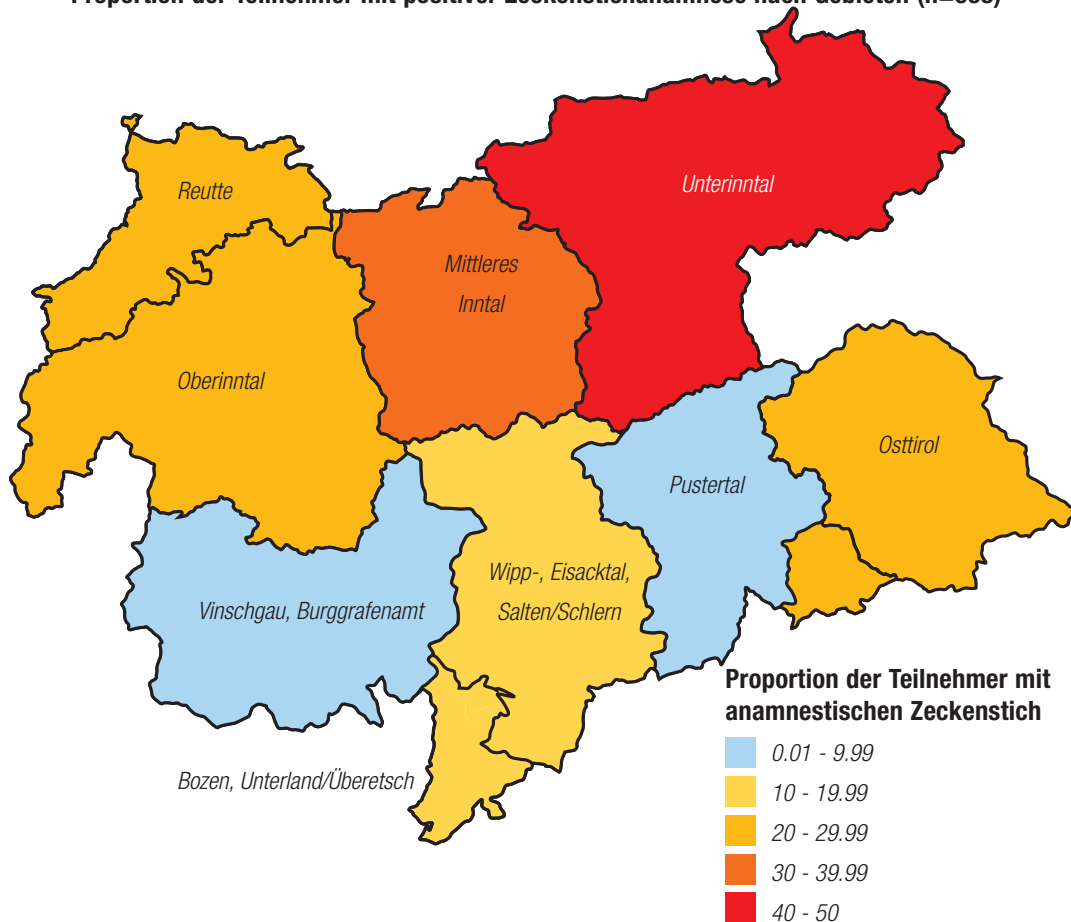


Die meisten Zeckenstiche wurden im Unterinntal beobachtet (n=358), gefolgt vom Mittleren Inntal (n=169), Bozen-Überetsch-Unterland (n=57), dem Oberinntal (n=24), dem Pustertal (ohne Innichen, Sexten und Toblach; n=21), Osttirol (mit Innichen, Sexten und Toblach; n=15), Reutte (n=9), dem Burggrafenamt und Vinschgau (n=8), und dem Eisacktal- Wipptal-Salten-Schlern mit nur 2 Zeckenstichen.

Im Bezirk Vinschgau und dem Eisacktal wurden keine Zeckenstiche angegeben. Die exakte Auflistung der Gemeinden, in denen Zeckenstiche beobachtet wurden ist in Annex 1, Tabelle 8 ersichtlich.

Abbildung 6

Proportion der Teilnehmer mit positiver Zeckenstichanamnese nach Gebieten (n=663)



Die Proportion der Teilnehmer mit positiver Zeckenstichanamnese war im Unterinntal mit 45,9% der Teilnehmer am höchsten, gefolgt vom Mittleren Inntal (36,5%), dem Oberinntal (27,5%), Reutte (24,1%), dem Draueinzugsgebiet (Osttirol mit Innichen, Sexten und Toblach; 20,0%), Bozen-Überetsch-Unterland (15,0%), dem Eisacktal-Wipptal-Salten-Schlern (4,9%), dem Burggrafenamt-Vinschgau (3,5%) und dem zur Etsch entwässernden Teil des Pustertales (ohne Innichen, Sexten und Toblach; 3,2%) (Abbildung 6 und Annex 1, Tabelle 7).



1. *Ixodes ricinus* - Nympe

2. *Ixodes ricinus* - Adult

Fotos: online-Archiv Baxter

Kommentar: Da einige Teilnehmer Zeckenstiche außerhalb ihres Wohnbezirkes erlitten, stimmt der Anteil der Teilnehmer mit anamnestischen Zeckenstich nicht immer mit der Anzahl der im entsprechenden Gebiet beobachteten Zeckenstichen überein (Annex 1 Tabelle 7).

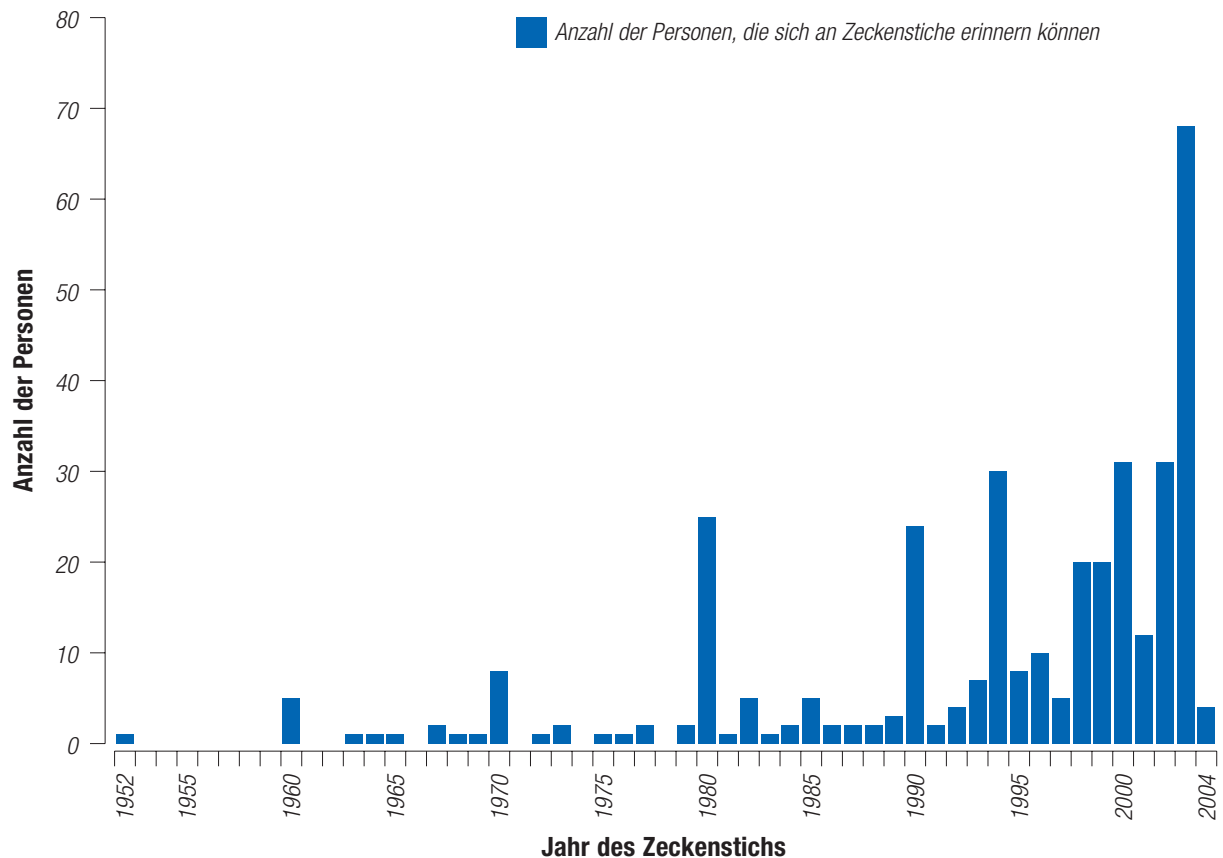
Der große Unterschied der Zeckenstichfrequenz zwischen den beiden Studienregionen könnte aufgrund der unterschiedlichen hydrogeografischen und klimatischen Bedingungen tatsächlich vorhanden sein, ist aber auch durch eine unterschiedliche Aufmerksamkeit gegenüber Zecken zumindest beeinflusst, da in Österreich seit Jahren im Zusammenhang mit der FSME Impfung eine entsprechende Öffentlichkeitsarbeit geleistet wurde.

ZEITLICHE VERTEILUNG DER ANAMNESTISCHEN ZECKENSTICHE

Die Probanden wurden nach Anzahl und Ort früherer Zeckenstiche sowie nach dem Jahr des letzten Zeckenstiches gefragt. Einige Studienteilnehmer gaben Zeckenstiche an, die sich zwischen 1954 und 2005 ereignet hatten, das heißt Zeckenstiche aus der Kindheit wurden ebenso angegeben, wie solche aus dem letzten Jahr.

Von den 355 Zeckenstichen, bei denen ein Jahr angegeben wurde, ereignete sich der grösste Teil (19,2%; n=68) im Jahr 2003, gefolgt von den Jahren 2002 und 2000 (jeweils 8,7%; n=31), dem Jahr 1994 (8,5%; n=30), dem Jahr 1980 (7,0%; n=25) und dem Jahr 1990 (6,8%; n=24) (Abbildung 7).

Abbildung 7

Anzahl der Personen und Jahr des letzten erinnerlichen Zeckenstiches (n=355)

Kommentar: Die Tatsache, dass in gewissen Jahren mehr Zeckenstiche gemeldet wurden, als in anderen Jahren, und diese zum Teil sogar mehr als 20 Jahre zurücklagen (ähnlich in beiden Studiengebieten), legte initial den Verdacht nahe, dass es sich dabei um klimatisch besonders begünstigte Zeckenjahre gehandelt haben könnte. Klimatische Daten erhärten diese Theorie aber nicht.

Wahrscheinlicher ist, dass die Häufung der Zeckenstichen in den Jahren 1960, 1970 und 1980 ein anamnestisches Artefakt darstellt, welcher auf den Umstand zurückzuführen ist, dass länger zurückliegende Ereignisse tendenziell auf Jahre mit runden Zahlen extrapoliert werden.

Die Mehrzahl der Probanden hat den letzten Zeckenstich innerhalb der vergangenen 10 Jahre erlitten. Die Form der Fragestellung erlaubt keine Aussage über eine rezente Zunahme der erlittenen Zeckenstiche.

SYMPTOME NACH ERINNERLICHEN ZECKENSTICHEN

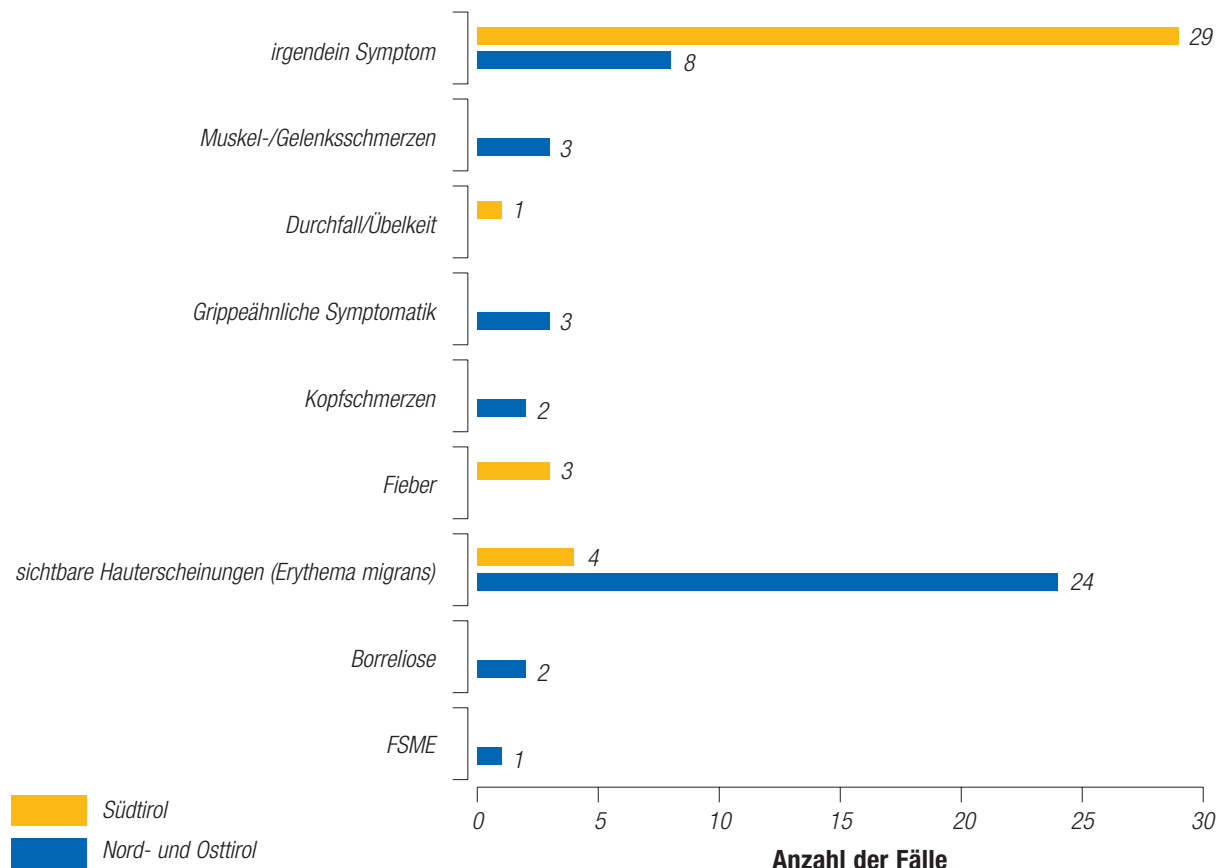
Von den 407 Personen mit anamnestischen Zeckenstichen gaben 7,9% (n=37) an, anschließend erkrankt zu sein oder zumindest an einem Symptom gelitten zu haben. Zwischen den Einzugsgebieten von Donau und Etsch bestand diesbezüglich kein signifikanter Unterschied ($p=0,49$) (Abbildung 8).

Am häufigsten wurden Symptome der Haut angegeben, überwiegend Erythemata migrantes sowie, seltener, unspezifische Lokalreaktionen wie Rötung der Stichstelle oder Juckreiz. Nur zwei von 24 (7,1 %) Personen mit sichtbaren Hauterscheinungen nach Zeckenstichen wiesen

AK gegen *Borrelia burgdorferi* s.l. auf (siehe auch Kapitel Borrelien). Zwei Probandinnen, eine 38 und die andere 39 Jahre alt, wohnhaft in Fulpmes im Stubaital und Zell am Ziller im Zillertal gaben an, bei ihnen sei eine Borreliose diagnostiziert worden. Bei ersterer geschah dies aufgrund einer sich ausbreitenden Rötung im Bereich der Stichstelle, die durchgeführten Untersuchungen wiesen zu dieser Zeit aber keine borrelienspezifischen Antikörper nach. Die zweite Probandin berichtete über einen Zeckenstich in der Steiermark, dem unspezifische grippeartige Symptome mit Muskel- und Kopfschmerzen

Abbildung 8

Art und Häufigkeit von Symptomen/Erkrankungen, die anamnestisch innerhalb von Wochen nach einem Zeckenstichen aufgetreten sind, nach Studienregion (n=37)



zen gefolgt seien. Die Diagnose Borreliose sei jedoch nicht in diesem Zusammenhang gestellt worden. In ihrem Serum waren Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* sowie *Anaplasma phagocytophilum* nachweisbar.

Drei Probanden erinnerten sich dezidiert an Fieber nach einem Zeckenstich: Zwei Männer, einer aus St. Felix und ein Mann sowie eine ca. 40-jährige Frau aus Bozen. Alle drei hatten Zeckenstiche erlitten. Während bei den ersten beiden keine Antikörper gegen eines der untersuchten Pathogene nachgewiesen werden konnten, war die Frau seropositiv für *Babesia divergens*. Sie hatte lediglich angegeben, der Zeckenstich sei nicht in Bozen erfolgt (s. Babesien).

Grippale Symptome, Kopf- und Muskelschmerzen wurden in unterschiedlichen Kombinationen von vier Teilnehmern angegeben, darunter die erwähnte für Borrelien und *A. phagocytophilum* positive Frau aus Zell am Ziller. Die drei weiteren Probanden waren ein ca. 40-jähriger Mann aus dem Zillertal, und ein ca. 25 Jahre alter Mann, die nur gegen das *FSME-Virus* Antikörper aufwiesen (s. FSME), und eine etwa 50-jährige Frau aus dem Großraum Innsbruck, bei der Antikörper gegen das *FSME-Virus* und

Borrelia nachweisbar waren (s. Borreliose/FSME). Alle drei Personen waren gegen FSME geimpft.

Meningeale Symptome wurden von 22 Personen angegeben und waren damit der zweithäufigste Symptomenkomplex. Allerdings wies keiner der Untersuchungsteilnehmer Antikörper gegen Borrelien, *A. phagocytophilum*, Babesien oder Hantaviren auf, die 6 Südtiroler Probanden mit anamnestischer Meningitis waren auch seronegativ für *FSME-Virus* und *West-Nil-Virus*. Alle Nordtiroler Probanden mit meningealen Symptomen waren seropositiv gegen FSME, waren aber auch alle gegen FSME geimpft (s. FSME). Einige von ihnen zeigten im Screening-Test auch Antikörper gegen das *West-Nil-Virus* (s. West-Nil-Virus). Ein 51-jähriger Osttiroler aus dem Großraum Lienz gab an, 1976 eine FSME durchgemacht zu haben. Er wies zwar Antikörper gegen FSME auf, war jedoch 2000 grundimmunisiert worden (FSME).



1.

1. *Ixodes ricinus* beim Saugakt
2. *Ixodes ricinus* adultes Weibchen
3. *Ixodes ricinus* adultes Männchen

Fotos: Eye of Science, Tomi Trilar



2.



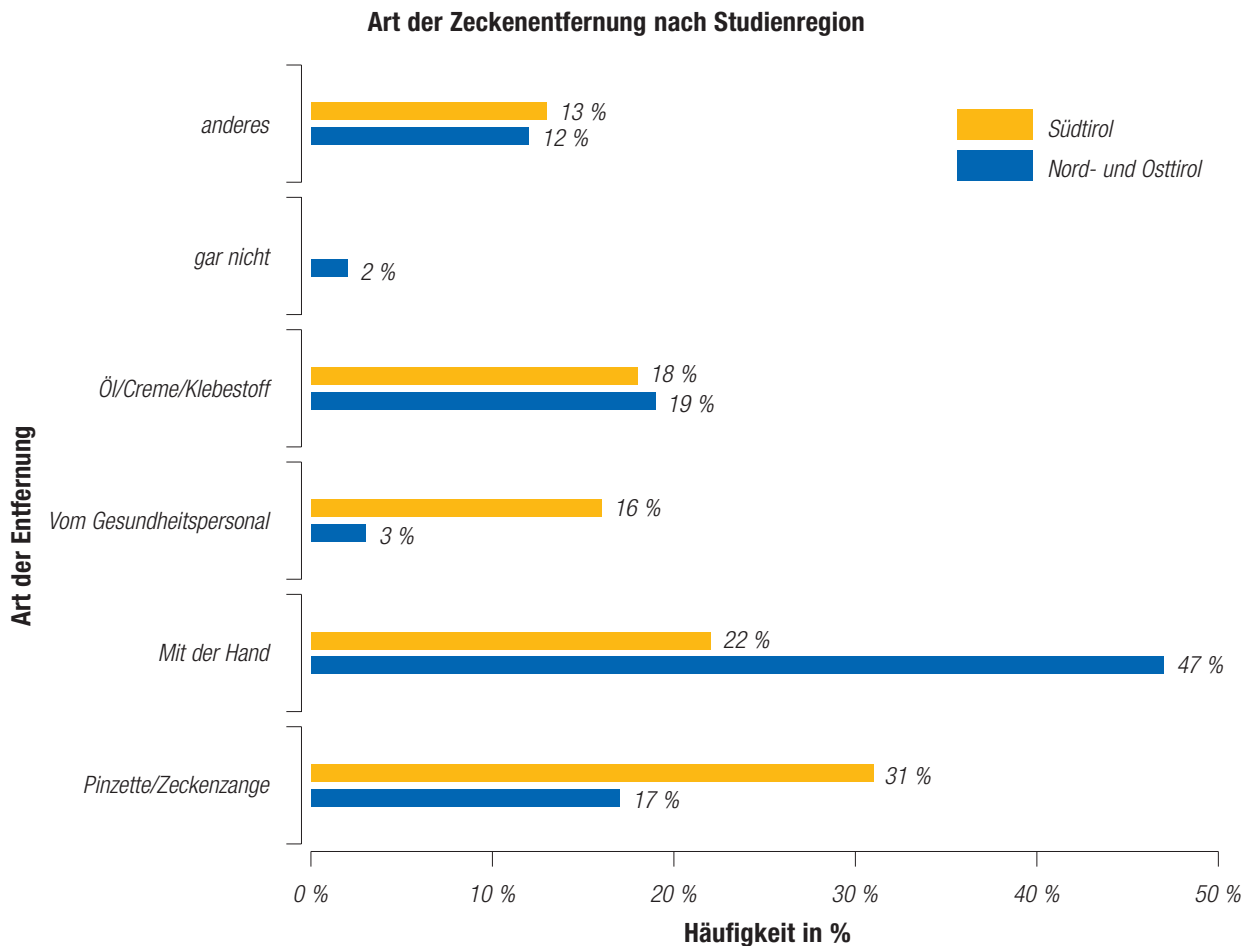
3.

ENTFERNUNG VON ZECKEN

Zecken werden nach Angaben unserer Studienteilnehmer am häufigsten mit der bloßen Hand entfernt (43,8%), eine Methode, die besonders in Nord- und Osttirol angewandt wird. An zweiter Stelle steht ohne signifikante Unterschiede zwischen den Studiengebieten, die Anwendung von Öl, Cremen, Salben oder Klebstoff (19,3%). Der Einsatz von Pinzetten und Zeckenzangen ist das dritthäufigste Verfahren

(18,7%), das besonders unter Südtiroler Teilnehmern verbreitet ist. Südtiroler Studienteilnehmer lassen Zecken zudem deutlich häufiger vom Gesundheitspersonal (Arzt, Krankenhaus) entfernen (Abbildung 9) als Nord- und Osttiroler ($p < 0,01$). Die Anzahl der Zeckenstiche beeinflusst die Art der Entfernung von Zecken nicht ($p = 0,23$).

Abbildung 9



Kommentar: Nach wie vor sind Methoden zur Zeckenentfernung sehr verbreitet, die das Risiko einer Übertragung Zecken assoziierter Infektionen, insbesondere einer Borreliose erhöhen. Dazu zählt die Behandlung der Zecken mit Öl, Cremen, Salbe oder Klebstoff vor dem eigentlichen Entfernen. Da in Südtirol nur wesentlich weniger Personen die Frage über das Entfernen der Zecken beantwortet haben, ist die Anwendung ungeeigneter Mitteln wie Öl, Creme oder Klebstoff insgesamt häufiger als der Gebrauch einer Pinzette oder Zeckenzange.

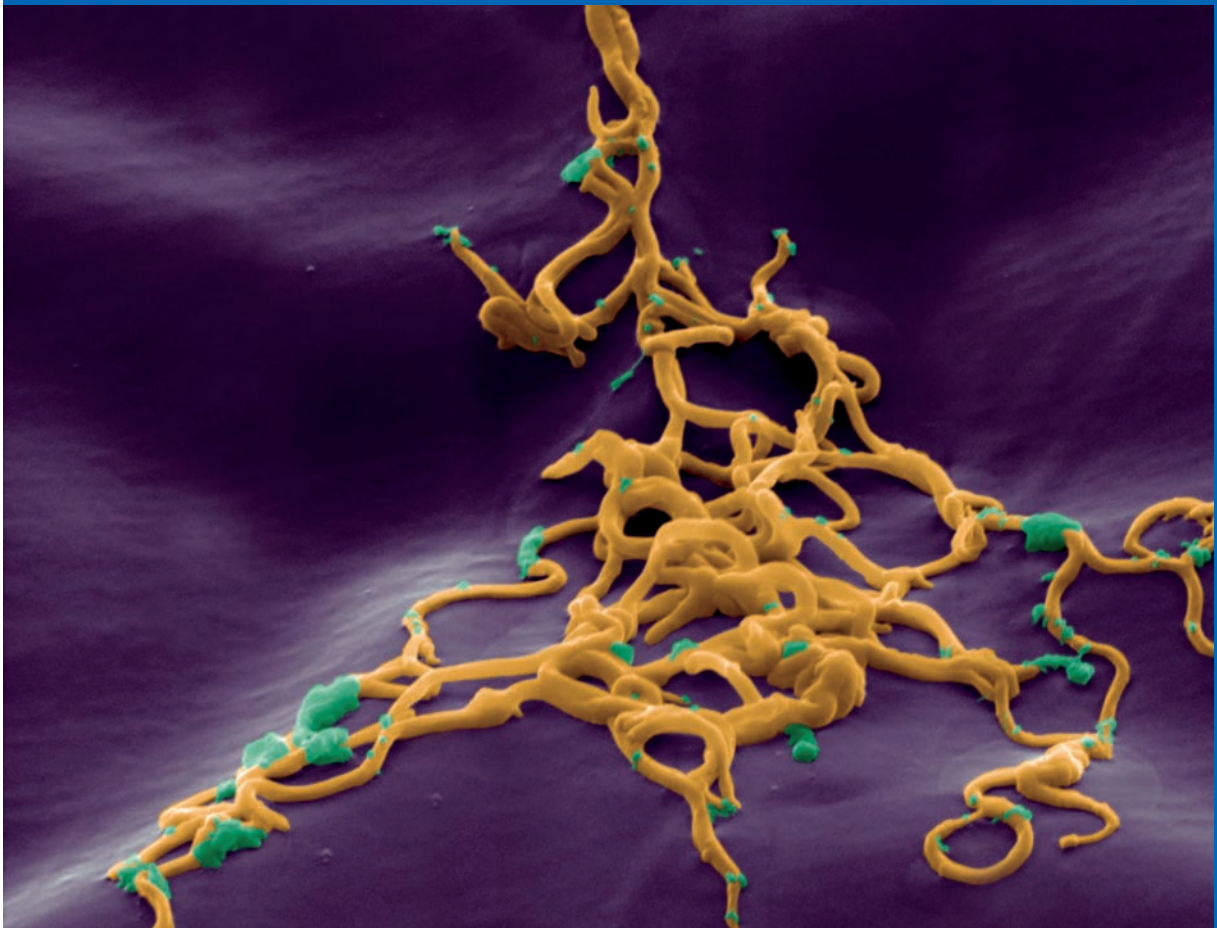
EMPFEHLUNGEN

Nach Exposition in Zeckengebieten sollte der Körper nach Zecken abgesucht und diese möglichst schnell mit einer Pinzette oder Zeckenzange entfernt werden.

Der Gebrauch von Repellents zeigt eine positive Wirkung und sollte daher erwogen werden.

Eine ungezielte Antibiotikaprophylaxe nach Zeckenstichen wird derzeit ebenfalls als nicht zielführend erachtet.

Borrelia burgdorferi sensu lato



Borrelia burgdorferi 6.500 x

Foto: Eye of Science

Borrelia burgdorferi sensu lato

DEFINITION

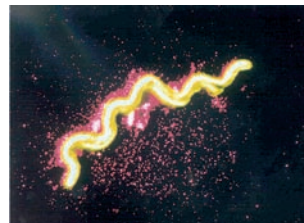
Borreliose ist eine durch Zecken übertragbare zoonotische Erkrankung, die durch einen dreiphasigen Verlauf mit Tendenz zur Chronifizierung und ein breites Spektrum von Organmanifestationen gekennzeichnet ist. Sie ist die

häufigste durch Arthropoden übertragene Krankheit in Mitteleuropa, die pro Jahr zwischen 70 bis 990 Personen pro 100.000 Einwohnern betreffen kann, wie Daten aus Deutschland, Slowenien, Finnland und Schweden belegen.

ERREGER

Borrelia burgdorferi sensu lato ist die Sammelbezeichnung für drei humanpathogene Borrelienarten, die von Zecken übertragen werden: *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* und *Borrelia afzelii*. Gemeinsam mit den Erregern des Rückfallfiebers (*Borrelia recurrentis* und *Borrelia duttoni*) und mit fakultativ pathogenen Schleimhautkommensalen (z.B. *Borrelia vincenti*) bilden sie die Gattung *Borrelia*, die mit den Treponemen und den Leptospiren wegen ihrer charakteristischen schraubenförmigen Gestalt unter dem Begriff Spirochäten zusammengefasst wird.

Sie sind nach Gram nicht anfärbbar, der Aufbau ihrer Zellwand ist jedoch dem gramnegativer Bakterien ähnlich. Auffällig sind die in die Zellwand eingelagerten Geißeln, die den Borrelien eine charakteristische Beweglichkeit verleihen.



Borrelia burgdorferi s.l.

Fotos: online-Archiv Baxter

Borrelien sind Aerobier und können auf komplexen künstlichen Kulturmedien (z.B. Barbour-Stoenner-Kelly-Medium bei 33°C) unter mikroaerophilen Bedingungen gezüchtet werden. Das Wachstum in Kultur erfolgt jedoch äußerst langsam, sodass der kulturelle Nachweis in der Diagnostik keine Rolle spielt.

Borrelien sind empfindlich gegen Umwelteinflüsse, sodass sie auf Reservoirwirte angewiesen sind.

VORKOMMEN

Borrelia burgdorferi sensu lato ist über die gesamte nördliche Halbkugel verbreitet, auf der südlichen Halbkugel liegen derzeit nur aus Südamerika serologische Daten vor, die das Vorkommen von *Borrelia burgdorferi* möglich erscheinen lassen. Das Vorkommen des Erregers

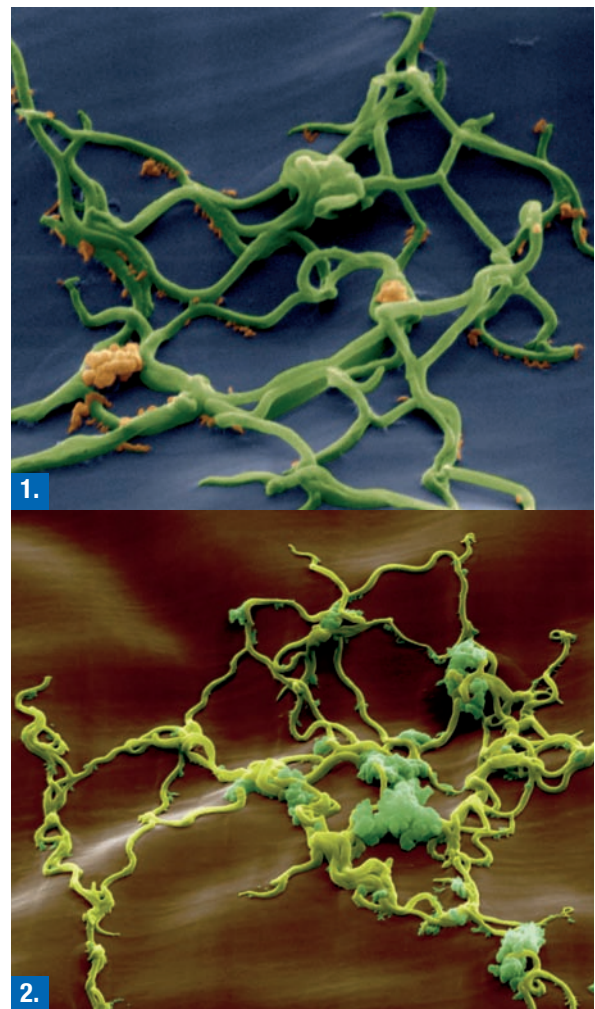
in Australien und in Afrika südlich der Sahara ist noch nicht zweifelsfrei bewiesen. In Europa sind alle Staaten von der Borreliose betroffen (nur über Island liegen keine Daten vor), der Erreger kann von Skandinavien bis zum Mittelmeer und von Irland bis zum Ural nachgewiesen werden.

RESERVOIR

Als Hauptreservoir dienen in Europa vermutlich Kleinnagetiere. Für 16 Säugetierarten und ca. 16 Vogelarten liegen Daten vor, die eine Reservoirkompetenz der jeweiligen Art möglich erscheinen lassen, darunter die Waldmaus (*Apodemus sylvaticus*), die Gelbhalsmaus (*Apodemus flavicollis*), die Rötelmaus (*Clethrionomys glareolus*) und der Igel (*Erinaceus europeus*). Hunde, Rinder und Pferde können an Borreliose erkranken, es ist aber zweifelhaft, ob sie eine ausreichende Bakteriämie entwickeln, um saugende Zecken zu infizieren. Eine vertikale (transovarielle) Übertragung bei Zecken wird diskutiert, wurde aber bis jetzt nicht nachgewiesen.

ÜBERTRAGUNG

Die Übertragung von *Borrelia burgdorferi* auf den Menschen erfolgt durch den Stich infizierter Zecken, in Mitteleuropa kommt dabei dem gemeinen Holzbock (*Ixodes ricinus*) die größte Bedeutung zu. Durchschnittlich sind 21 % der adulten Zecken und 14% der Nymphen mit *Borrelia burgdorferi s. l.* infiziert. Am häufigsten wird *Borrelia afzelii* nachgewiesen, gefolgt von



1. *Borrelia burgdorferi* 11.000 x
2. *Borrelia burgdorferi* 5.700 x

Fotos: Eye of Science

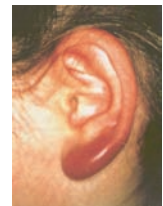
Borrelia garinii und, in einigem Abstand, *Borrelia burgdorferi sensu stricto*.

Die meisten Infektionen finden im Juli und im August statt. Allerdings ist eine Ansteckung grundsätzlich immer möglich, wenn Zecken aktiv sind, und das kann in milden Wintern in Österreich oder Norditalien ganzjährig der Fall sein: In Nordtirol wurde am 23. 12 1999 in der Nähe von Innsbruck ein Zeckenstich beobachtet, der zur Ausbildung eines typischen EM um die Stichstelle führte, ebenso in der zweiten Februarhälfte des Jahres 2000, auch in Südtirol wurden Zeckenstiche in den Wintermonaten beobachtet. Das Risiko einer Infektion nimmt zwar mit zunehmender Seehöhe ab, doch sind einige wenige Infektionen dokumentiert, die auf über 1200m erworben wurden.

Das Risiko einer Übertragung steigt mit zunehmender Saugdauer. Innerhalb der ersten 24 Stunden wird es als relativ niedrig eingestuft, nach mehr als 36 Stunden besteht ein hohes Infektionsrisiko.

Einzelbeobachtungen deuten zwar auch auf eine mögliche Übertragung durch andere Insekten wie Bremsen (*Chrysops spp.* und *Haematopota spp.*) hin, dies konnte aber bisher nicht wissenschaftlich gesichert werden.

Eine Übertragung von Mensch zu Mensch wurde bis jetzt nicht beschrieben.



Borrelien: Lymphadenitis cutis benigna

Foto: Dr. Krösslhuber, Lienz

RISIKOGRUPPEN

Alle Menschen sind als empfänglich einzustufen, die Erkrankung hinterlässt nicht immer eine bleibende Immunität, insbesondere nach

frühzeitig eingesetzter antibiotischer Behandlung. Symptomatische Reinfektionen sind möglich.

INKUBATIONSZEIT

Die Inkubationszeit für EM ist drei bis 35 Tage (Mittelwert 7-10 Tage) nach Zeckenexposition. Es muss jedoch betont werden, dass Anfangsstadien auch ohne klinische Symptome verlaufen können und der Patient häufig erst mit Spätsymptomen beim Arzt erscheint.



Symptome, Foto: Dr. Krösslhuber, Lienz

KRANKHEITSBILD

Die Borreliose verläuft zu ca. 20% inapparent, also klinisch asymptomatisch, in ca. 50-60% der Fälle als lokale Hautinfektion (in Form eines Erythema migrans oder, selten, als Lymphadenosis cutis benigna), und in ca. 20% als disseminierte Infektion, die wahrscheinlich jedes Organsystem betreffen kann, sich jedoch bevorzugt im zentralen und peripheren Nervensystem, in den großen Gelenken und in der Haut manifestiert.

Das **Erythema migrans** (EM), die mit Abstand häufigste Manifestationsform der Borreliose in Mitteleuropa, stellt bei ca. 60% aller diagnostizierten Borrelieninfektionen das einzige Symptom dar. Nach einem Zeckenstich entwickelt sich eine zentrifugal ausbreitende Rötung mit einer zentralen Abblassung. Im Unterschied zu einer unspezifischen Entzündung der Stichstelle beträgt der Durchmesser des EM mehr als 5 cm, der Randsaum ist gerötet, typischerweise erhaben und überwärmt, nicht selten begleitet von Juckreiz, Parästhesien oder brennende Schmerzen. In Mitteleuropa ist ein Erythema migrans überwiegend auf Infektionen mit *Borrelia afzelii* zurückzuführen, in der neuen Welt werden sie ausschließlich durch *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, der einzigen in der Neuen Welt vorkommenden Genospezies, verursacht. Strategien für Diagnostik und Therapie von Borreliosen können daher nicht ohne weiteres von den USA auf Europa übertragen werden und umgekehrt.

Besteht das Erythem länger als 4 Wochen spricht man von einem **Erythema chronicum migrans**. Das EM nimmt stets einen selbstlimitierten Verlauf, auch unbehandelt klingt es läng-



Borrelien: Erythema migrans, Foto: Dr. DeBene

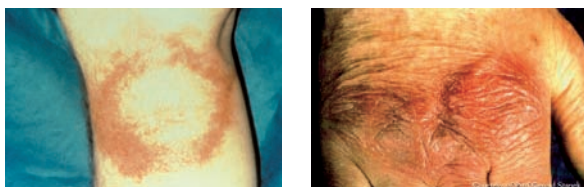
stens innerhalb von 12 bis 18 Monaten spontan ab. Je länger sich das Erythem ausbreitet, desto wahrscheinlicher ist aber eine Generalisation mit einer folgenden Borreliose im Stadium II oder III, die Gefahr einer Generalisation mit Folgesymptomatik steigt bereits ab dem 7. Tag signifikant an.

Da ein Erythema migrans bei Diagnosestellung meist therapiert wird, sind Daten über das Risiko eine **Generalisierung** schwer zu erheben und mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Etwa 23% der Patienten mit kutaner Borreliose entwickeln eine lokale Lymphadenopathie, ca. 15% erleiden zumindest eine kurze Fieberepisode mit grippaler Symptomatik, inklusive Myalgien, wandernden Arthralgien auch der kleinen Gelenke und allgemeiner Reduktion der Leistungsfähigkeit. Seltener kommt es zu neurologischen Begleitsymptomen. Wenn das EM fehlt, ist die Klinik einer Borreliose im Generalisierungsstadium uncharakteristisch und stellt eine diagnostische Herausforderung dar.

Bei 20-30% der (europäischen) Patienten entwickeln sich nach der Generalisierung Organsymptome:

Borrelienarthritiden, die in den USA bei ca. 60% der Patienten beobachtet werden, treten in Mitteleuropa bei weniger als 10% der Fälle in Erscheinung. Die Erkrankung manifestiert sich einige Tage bis einige Monate nach dem Zeckenstich oder beim Beginn eines EM (durchschnittlich ca. 1 Monat) als rezidivierende, ausgeprägte Arthritis mit typischerweise deutlichem Erguss von einigen Tagen bis einigen Wochen Dauer, die von wochen- bis monatelangen Remissionsphasen unterbrochen wird. Bevorzugt wird das Kniegelenk befallen, seltener Sprunggelenke, Ellenbogen, Schulter, Hüft- oder Kiefergelenk. Die einzelnen Attacken können in ihrer Lokalisation variieren, das Befallsmuster bleibt aber mono- bis oligoartikulär. Der Befall kleiner Gelenke (Finger, Zehen, Handwurzelknochen) ist weniger typisch.

Noch seltener ist die **Acrodermatitis chronica atrophicans**, eine chronische, fast nur die Akren und Streckseiten der Extremitäten befallende entzündliche Hauterkrankung, die später zur Hautatrophie führt und die sich erst Jahre bis Jahrzehnte nach der Infektion entwickelt. Andere Lokalisationen sind nur in weniger als 2% der Fälle betroffen.



Borrelien: Erythema migrans, Acrodermatitis chronica atrophicans
Foto: Prof. Stanek

Neuroborreliosen des Stadiums II sind mit ca. 25% nach dem EM die zweithäufigste Manifestationsform der Borreliose in Mitteleuropa.

Man unterscheidet dabei den Befall peripherer Nerven (Meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth), den Befall von Hirnnerven (besonders häufig des N. facialis und des N. abducens) und die Borrelienmeningitis.

Bei **Kindern** dominieren Lähmungen von Hirnnerven, insbesondere des N. facialis, der in mehr als 50% der Fälle kindlicher Neuroborreliose betroffen ist. Die Erkrankung äußert sich typischerweise mit einem 1 bis maximal 12 Wochen nach dem Zeckenstich einsetzendem, initial meist einseitigem, peripheren, präkanalikulären Facialisdefizit, das mitunter nach einigen Tagen auf die zweite Seite übergreift. Der zweithäufigst betroffene Hirnnerv ist der N. abducens, alle anderen Hirnnerven können betroffen sein, einzig von Nervus olfactorius liegt bisher keine Fallschilderung einer borrelienassoziierten Läsion vor. Ca. 50 % der Neuroborreliosen bei Kindern äußern sich als Meningitis, deren Symptomatik meist wesentlich schwächer ausgeprägt ist als bei der FSME.

Bei **Erwachsenen** sind die Hirnnerven auch in ca. 1/2 der Fälle betroffen, eine Borrelienmeningitis ist selten. In der Altersgruppe der über 20jährigen entwickeln sich häufig ein bis 12 Wochen nach der Infektion bevorzugt, aber nicht ausschließlich, im topographischen Bereich des Zeckenstiches starke Schmerzen (Hyperalgesien), die von Parästhesien, oder sensiblen Ausfällen und in 90% von zumindest gering ausgeprägten schlaffen Lähmungen begleitet sind. Der Schmerz ist massiv, wird als brennend oder ziehend empfunden und tritt besonders nachts in Erscheinung. Konventionelle Schmerzmittel zeigen keine ausreichende Wirkung, EMG und

Nervenleitgeschwindigkeit sind pathologisch.

Die Schmerzsymptomatik verläuft ebenfalls selbstlimitierend, kann unbehandelt aber 18 Monate oder länger anhalten und in eine **chronische Neuroborreliose** münden, die mit spastischen Tetra- oder Hemiparesen, cerebellärer Ataxie, Blasenstörungen, Hirnnervenausfällen, Depressionen und chronischen Kopfschmerzen

einhergeht. Eine akute Neuroborreliose geht der Krankheit nicht immer voraus, sie beginnt Monate bis Jahre nach der Infektion schleichend, verläuft über mehr als 10 Jahre und mündet unbehandelt in einen Defektzustand. Die Therapie wird mit zunehmender Krankheitsdauer schwieriger, der Therapieerfolg ist nach langen Verläufen eingeschränkt.

NACHWEIS EINER FLORIDEN BORRELIOSE

Abgesehen von einem EM in typischer Ausprägung, wird die Diagnose einer Borreliose immer in Zusammenschau von klinischer Symptomatik und serologischem Befund gestellt. Die serologische Diagnostik erfolgt stets in zwei Stufen: zuerst wird ein quantitativer Test, im Allgemeinen ein Enzyme-linked Immunoassay (ELISA) oder, seltener, ein Immunofluoreszenztest (IFT) durchgeführt, ein positives Resultat bedarf der Bestätigung durch einen Westernblot. Besonders bei Infektionen mit *Borrelia afzelii* entwickelt sich die Antikörperantwort langsam über mehrere Wochen, sodass in der Frühphase der Erkrankung spezifische Antikörper mitunter fehlen. IgM Antikörper ELISA Tests sind am Beginn der Erkrankung sensitiver als IgG AK Tests. Beweisend für eine floride Borreliose ist ein Titeranstieg oder zusätzlich nachweisbare Banden innerhalb von 3 Wochen. Eine rasche

antibiotische Therapie kann die Ausbildung von Antikörpern der IgG-Klasse fallweise verhindern.

Der Nachweis einer Neuroborreliose erfordert die gleichzeitige Untersuchung von Serum und Liquor: Das Vorliegen einer lymphozytären Pleozytose im Liquor (bis 3000/3 Zellen), einer Eiweißerhöhung bis 400 mg/dl und einer isolierten Erhöhung des Liquorneopterin bei gleichzeitig normalen oder nur leicht pathologischen Glucose- (fallweise erniedrigt) und Laktatwerten (fallweise erhöht) lenkt den Verdacht auf eine Neuroborreliose, der Nachweis einer autochthonen intrathekalen Antikörperproduktion sichert die Diagnose.

Direktnachweise mittels PCR sind nur aus Hautbiopsien beim EM, aus Liquor bei kindlicher Facialisparese und aus Gelenkpunktat oder Synovialbiopsie bei Verdacht auf Borrelienarthritis sinnvoll. Ein positives Resultat ist beweisend für



Borrelien: Banden im Westernblot, Foto: eigene Aufnahme

eine floride Borreliose, ein negativer Befund aus Liquor oder Gelenkspunktat schließt sie allerdings nicht aus.

Eine detaillierte Beschreibung der in dieser Studie verwendeten Tests ist im Annex 2 ersichtlich.

THERAPIE

Zur Therapie des **EM** werden derzeit Doxycyclin, (2x100mg über 14 Tage), Phenoxymethylpenicillin (1-1,5 Mio E 3xd über 14 Tage), Azithromycin (2x 250mg an den ersten zwei Tagen, dann 1x 250 mg über 8 Tage), Cefuroxim/Axetil (2x 500mg über 14 Tage) und Amoxicillin (3x 500-1000 mg/d über 14 Tage) empfohlen. Klinische Studien, die allerdings meist mit geringen Teilnehmerzahlen durchgeführt wurden, haben keine signifikanten Unterschiede zwischen den fünf Präparaten gezeigt.

Eine Studie mit Doxycyclin, Phenoxymethylpenicillin und Amoxicillin zeigte, dass jedes dieser Präparate bei Patienten mit EM eine geringe Versagerrate (~ 1,7%) aufweist, ebenso wurde die Persistenz von Borrelien unter Azithromycin beschrieben. Wenn also ein EM unter Therapie persistiert oder sogar progredient verläuft, ist es besser, das Antibiotikum zu wechseln als die Therapiedauer zu verlängern.

Zur Therapie von **generalisierten Borrelieninfektionen** liegen derzeit keine Studien an europäischen Patienten vor. Empfohlen werden die gleichen Therapieschemata wie bei Erythema migrans.

Zur Therapie einer **Neuroborreliose** wird Ceftriaxon 2 g (50-100 mg/kg) 1x täglich über zumindest 14 Tage empfohlen, bei Kindern ist Penicillin G (400.000-500.000 E/kg/d) über zumindest 14 Tage als gleichwertig einzustufen. Bei Penicillinallergie kommt für Erwachsene eine Therapie mit Doxycyclin in Frage. Da das polare Tetracyclin eine intakte Blut-Hirn-Schranke nicht gut überwinden kann, sollte die Dosierung entsprechend hoch angesetzt werden (z.B. 2x250 mg/d über 21 Tage). Bei Kindern mit Penicillinallergie kann der Einsatz von Azithromycin erwogen werden, ein Vergleich der Wirksamkeit von Azithromycin und Doxycyclin mit Ceftriaxon bei Neuroborreliose im Stadium II fehlt bisher.

Bei isolierter Facialisparesie und fehlendem pathologischen Liquorbefund wird von einigen Autoren Amoxicillin (3 x 500-1.000 mg) empfohlen, auch in der Überlegung, dass bei unsicherer Befundlage einer oralen Therapie der Vorzug gegenüber einer intravenösen Therapie gegeben werden sollte. Auch hier fehlt bis auf weiteres der Vergleich der Wirksamkeit mit den Standardschemata.

LABORERGEBNISSE

Bei 79 Probanden wurden spezifische IgG-Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* s. l. nachgewiesen, das entspricht einer Prävalenz von 4,9% im gesamten Studiengebiet. Sie ist damit

ähnlich der Prävalenz gegen *Anaplasma phagocytophilum* ($p=0,69$) und liegt signifikant höher als die Seroprävalenz gegen *Babesia divergens* ($p < 0,001$).

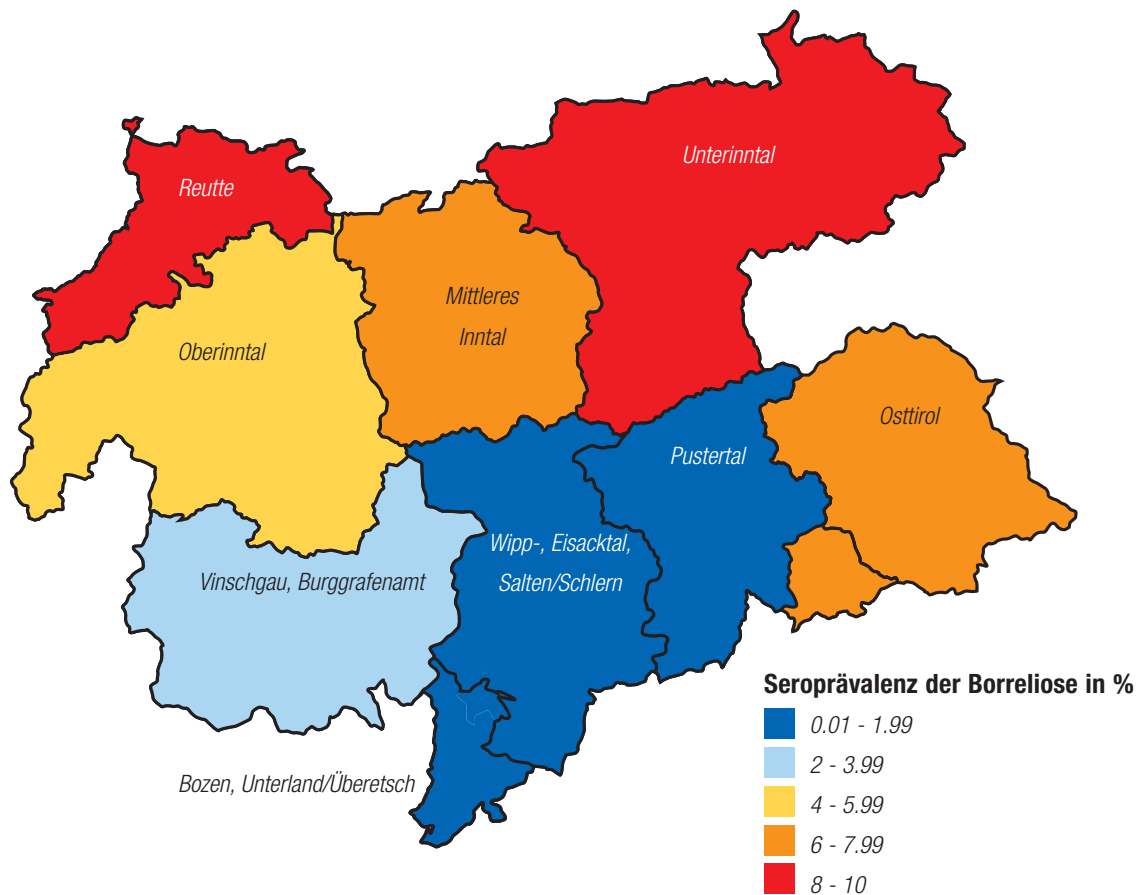
GEOGRAFISCHE VERTEILUNG DER SEROPOSITIVEN PERSONEN NACH GEBIET

Die Seroprävalenz ist im Donaeinzugsgebiet (Nord- und Osttirol mit den Pustertaler Gemeinden Innichen, Sexten, Toblach) mit 7,1% ($n=70$)

signifikant höher ($p < 0,0001$) als im Etscheinzugsgebiet (1,5%; $n=9$) (Südtirol ohne Innichen, Sexten und Toblach).

Abbildung 10

Seroprävalenz von AK der Klasse IgG gegen Borreliose in Prozent nach Gebiet



Antikörper der Klasse IgG gegen *Borrelia burgdorferi sensu lato* wurden in allen Südtiroler Gebieten festgestellt (außer dem Eisacktal). Die niedrigste Seroprävalenzrate war im Eisacktal-Wipptal-Salten-Schlern mit 0,7% (n=1), gefolgt vom Pustertal ohne Innichen, Toblach, Sexten mit 1,0% (n=1), Bozen-Überetsch-Unterland mit 1,9% (n=4) und dem Vinschgau-Burggrafenamt mit 2,1% (n=3).

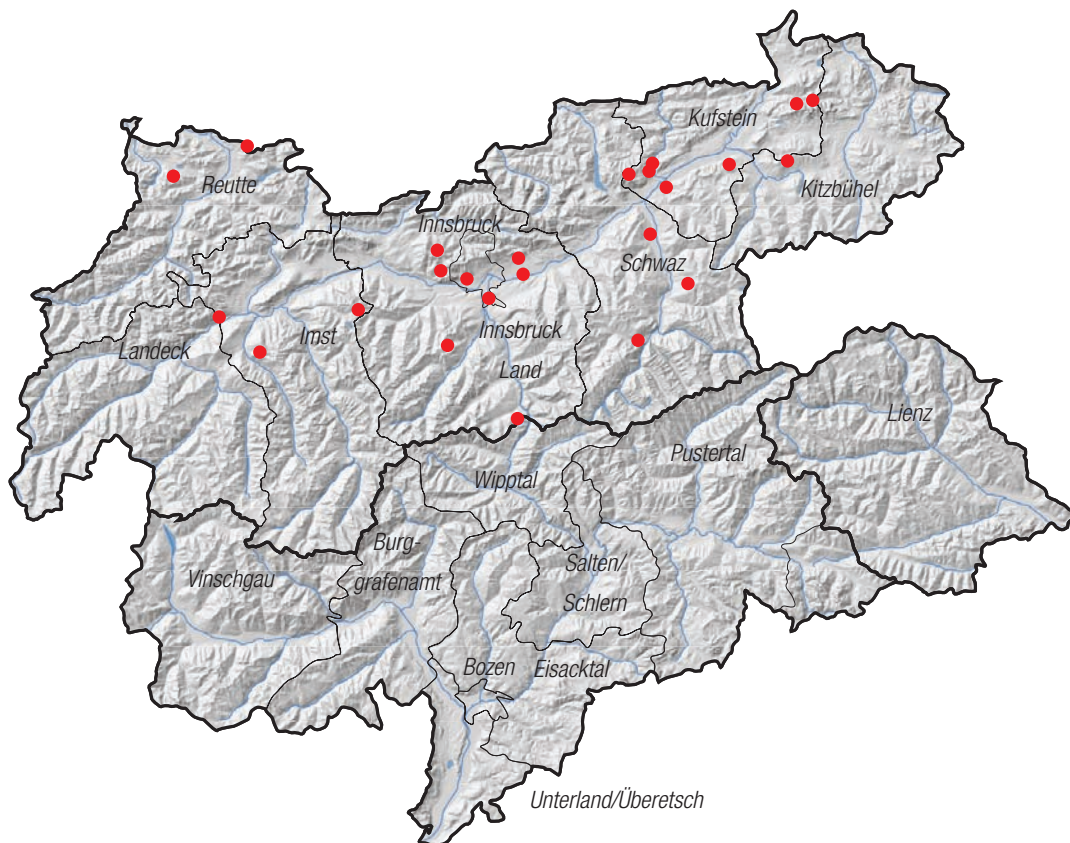
Im Donaueinzugsgebiet lagen die Werte sowohl nördlich als auch südlich des Alpenhauptkammes mindestens doppelt so hoch wie

im Etscheinzugsgebiet, lediglich im Bezirk Landeck wies kein Teilnehmer Antikörper gegen Borrelien auf. Das Oberinntal war das Gebiet mit der niedrigsten Seroprävalenz von 4,2% (n=6), gefolgt vom Draueinzugsgebiet mit 6,0% (n=6), dem mittleren Inntal mit 6,2% (n=24), Reutte mit 8,6% (n=6) und dem Unterinntal mit 9,2% (n=29) (Abbildung 10 und Annex 1, Tabelle 9).

Entlang des Inntales besteht eine tendenzielle Abnahme der Seroprävalenz, die jedoch statistisch nicht signifikant ist.

Abbildung 11

Mögliche Infektionsorte einer Borreliose mit erinnerlichem Zeckenstich (n=24)



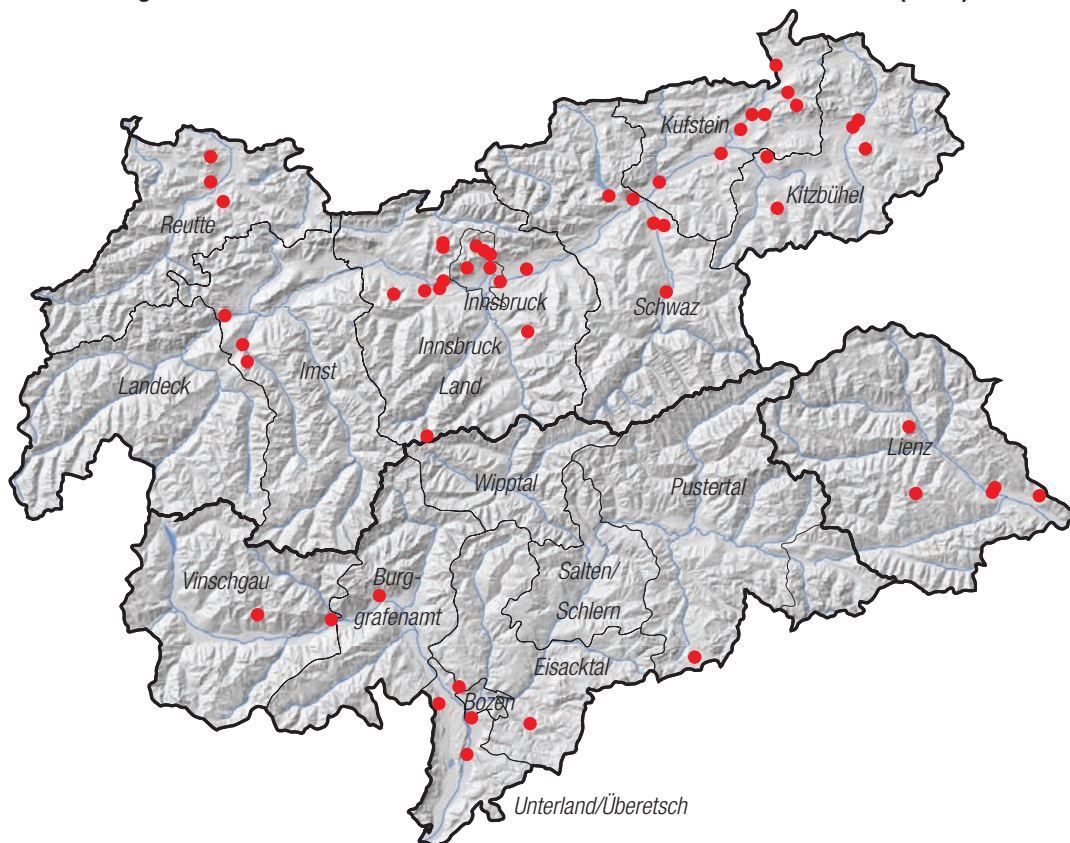
● Ort des gemeldeten Zeckenstiches

In den Abbildungen 11 und 12 und in der Tabelle 10 in Annex 1 sind die möglichen Infektionsorte einer Borreliose angegeben. In Abbildung 11 Orte, in denen von serologisch positiven Teilnehmern ein Zeckenstich angegeben

wurde, und in Abbildung 12 sind die Wohnorte von serologisch positiven Teilnehmern angegeben, auch wenn anamnestisch über keinen Zeckenstich berichtet wurde.

Abbildung 12

Mögliche Infektionsorte einer Borreliose ohne erinnerlichen Zeckenstich (n=56)



● Wohnort der serologisch positiven Personen

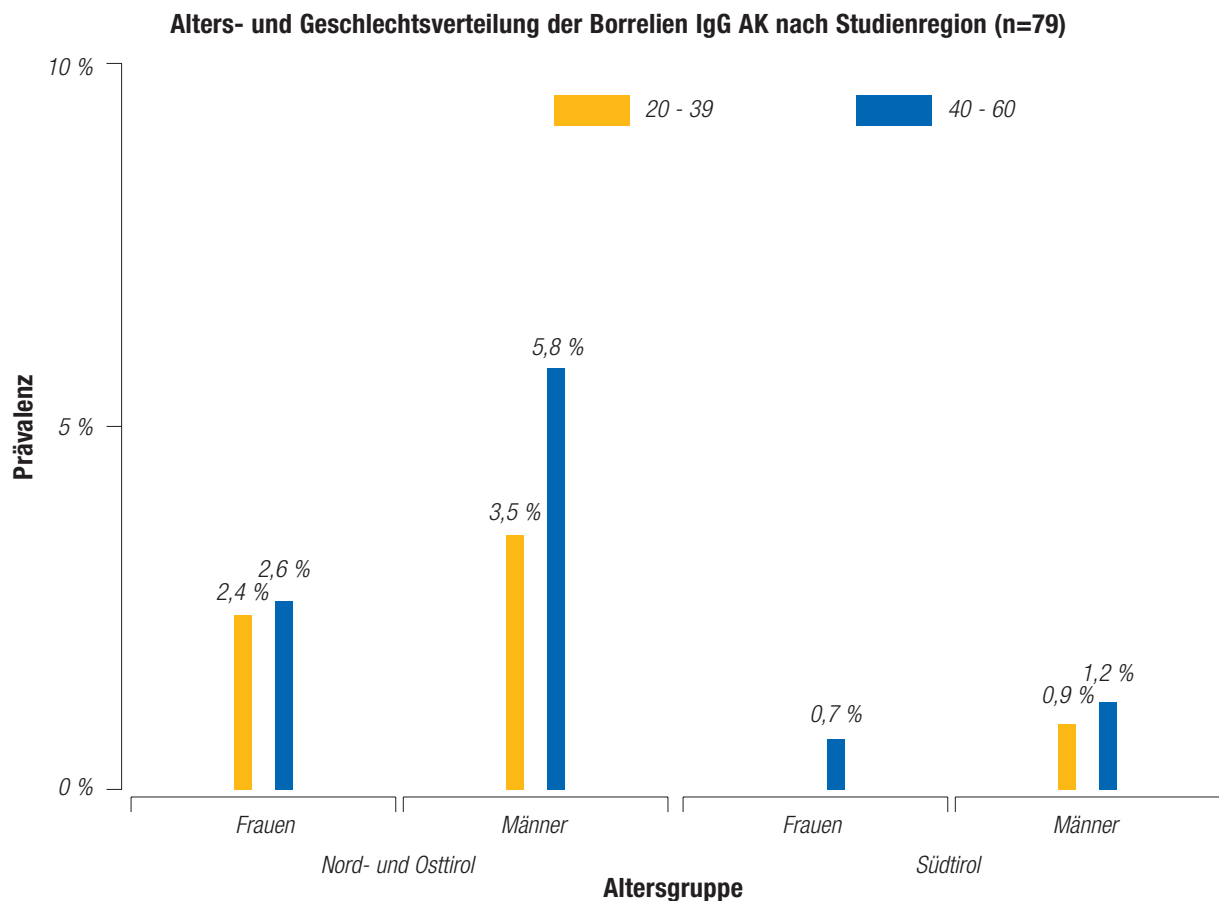
Kommentar: Es kann natürlich nicht ausgeschlossen werden, dass auch andere, als in den beiden Karten angegebene Orte, für die Übertragung einer Borreliose eine wichtige Rolle spielen.

ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Antikörper der Klasse IgG gegen *Borrelia burgdorferi* wurde häufiger bei Männern als bei Frauen nachgewiesen ($p=0.004$). In der Gruppe der 20-39 Jährigen war der Anteil seropositiver Probanden deutlich geringer ($p=0,04$) als die Altersgruppe der 40-60 Jährigen (Tabelle 15).

Das mittlere Alter der seropositiven Männer (mean 44 Jahre, min 20 Jahre, max 60 Jahre) und Frauen (mean 43 Jahre, 26-59 Jahre) unterschied sich nicht. (Annex 1, Abbildung 13, Tabellen 11 und 12).

Abbildung 13



Kommentar: Personen mit positiver Borrelienserologie traten in jedem Alter der rekrutierten Teilnehmer auf. Über Kinder und Personen über 60 Jahren kann aufgrund des Studiendesigns keine Aussage gemacht werden.

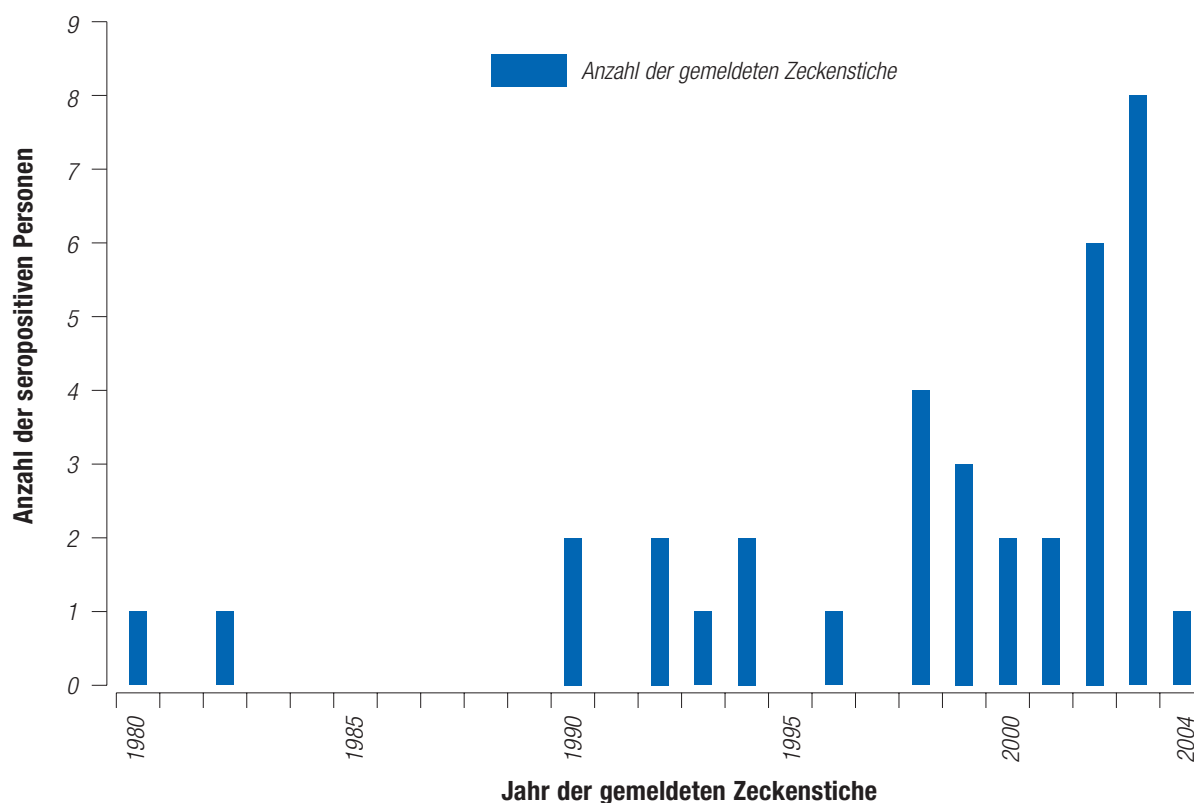
SEROPOSITIVITÄT GEGEN BORRELIIEN NACH ZEITLICHER ANGABE DER ERINNERLICHEN ZECKENSTICHE

Keine Person, deren letzter rememberlicher Zekkenstich vor 1980 datierte, war serologisch positiv auf Borrelien AK der Klasse IgG (Abbildung 14). Das bedeutet, dass es entweder im

Laufe der Jahre zu einer Zunahme der Borrelienerkrankungen gekommen ist, oder dass die Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* über die Jahre unter die Nachweisgrenze absinken.

Abbildung 14

Anzahl der Personen, die serologisch AK der Klasse IgG gegen *Borrelia burgdorferi sensu lato* aufwiesen und sich an eine Zeckenstich erinnern konnten, nach Jahr des rememberlichen Zeckenstichs (n= 36); alle Personen kamen aus dem Donaueinzugsgebiet.



Kommentar: Ein „Recall Bias“, das heißt, dass länger zurückliegende Zeckenstiche schlechter rememberlich sind, daher nicht oder falsch angegeben werden, kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Trotzdem scheint der Umstand, dass seropositive Personen überwiegend in den letzten Jahren Zeckenstiche erlitten haben, auf eine Zunahme der Erkrankungen (sei es durch tatsächliche geographische Ausbreitung oder durch eine auf Änderungen im Freizeitverhalten beruhende Zunahme der Exposition) hinzudeuten. Auch auf eine verbesserte Diagnostik in den letzten Jahren wird hingewiesen.

RISIKOFAKTOREN FÜR DAS VORHANDENSEIN VON AK DER KLASSE IgG GEGEN BORRELIA BURGDORFERI S.L.

Als einziger Risikofaktor für eine positive Borrelienserologie konnte eine positive Anamnese für einen Zeckenstich identifiziert werden. In der univariaten Analyse ergab sich eine Crude Odds Ratio (OR) von 2,89 (95% CI: 1,76-4,76) (Annex 1, Tabelle 13).

Von den 37 seropositiven Personen, die sich an einen oder mehrere Zeckenstiche erinnern

konnten, gaben zwei Personen (5,9%) an, die Zecken überhaupt nicht entfernt zu haben und sieben Personen (20,6%) inadäquate Hilfsmittel verwendet zu haben (Öl, etc.). Die Verwendung von ungeeigneten Hilfsmitteln zur Entfernung der Zecken (Öl, Cremes, etc.) war in unserer Studie nicht mit einem erhöhten IgG AK Titer gegen Borrelien assoziiert (Annex 1, Tabelle 18).

Kommentar: Insgesamt gaben 49,3% (n=37) der Personen, mit einem positiven IgG AK Titer gegen Borrelien, an, sich an einen Zeckenstich zu erinnern. Mehr als die Hälfte der Personen, die sich an die Anzahl der Zeckenstiche erinnern konnten (65,6%; n=21), schätzte deren Zahl auf unter 6. Von den 36 seropositiven Personen mit einem Zeckenstich in der Anamnese, die sich an das Jahr des letzten Zeckenstichs erinnern konnten, gaben knapp die Hälfte (47,2%) der Personen an, dass sich der Stich vor dem Jahr 2000 ereignet habe.

KLINISCHE INFORMATIONEN

Nur zwei der 28 Personen (7,1%), die ein Erythem nach einem Zeckenstich bemerkt hatten, wiesen Antikörper der IgG-Klasse gegen Borrelien auf; 94,5% der serologisch positiven Personen gaben kein Erythem in der Anamnese an.

Zwei serologisch positive Personen (eine 38-jährige Frau aus dem Zillertal und ein 57-jähriger Mann aus dem Großraum Innsbruck) gaben an, nach einem Zeckenstich Muskel- und Gelenksschmerzen gehabt zu haben, die durchaus mit dem klinischen Bild einer Borreliose im frühen Generalisierungsstadium kompatibel sind. Beide gaben Zeckenstiche an (1998 und 1999). Die Frau hatte die Zecke mit der Hand entfernt, der Mann hatte sie überhaupt belassen.

Die Zillertalerin gab zusätzlich unspezifische grippeähnlich Symptome und Kopfschmerzen

an, die Diagnose einer Borreliose wurde allerdings erst später gestellt, über Therapie und Behandlungserfolg wurden keine Daten erhoben. Sie berichtete von Zeckenstichen in der Umgebung ihres Wohnortes im Zillertal sowie in der Steiermark.

Beide konnten sich nicht an eine Hautsymptomatik, die mit einem Erythema migrans kompatibel wäre, erinnern.

Von den übrigen Studienteilnehmern, bei denen borrelienspezifische IgG AK nachgewiesen wurden, erwähnte nur eine 30jährige Frau aus dem Großraum Innsbruck eine Infektanämie. Sie war gegen FSME geimpft (die letzte Dosis hatte sie im Jahr 2004 erhalten) und berichtete, im Jahr 2003 mehr als 5 Zeckenstiche erlitten zu haben.

Kommentar: Insbesondere bei jungen Frauen ist eine anamnestische (Infekt) Anämie als zeckenbedingte Erkrankung mit großer Vorsicht zu bewerten, da es sich hierbei um eine subjektive Beantwortung der Frage ohne medizinische Bestätigung handelt und ein Eisenmangel als Ursache nicht ausgeschlossen werden kann (z.B. durch eine Schwangerschaft oder verstärkte Menstruationsblutung).

DISKUSSION

Infektionen mit *Borrelia burgdorferi* sind im gesamten Studiengebiet dokumentiert worden, in Nordtirol sind bereits in den 80er Jahren autochthone Infektionen beobachtet und publiziert worden. In Südtirol hat Simeoni seit 1990 mehr als zwanzig Fälle aufgelistet, obgleich in den Aufstellungen primär der Wohnort und nicht der Ort eines allfälligen Zeckenstiches angegeben ist. Infektionen, die in Osttirol im Großraum Lienz erworben wurden, hat Tiwald 2001 als Kongressbeitrag zusammengestellt. In Zecken

aus Nord- und Südtirol (Hartl, 2004 im Raum Innsbruck; Cacciapuoti 1995 in Kaltern) wurden Borrelien auch mit Direktverfahren nachgewiesen, einzig für Osttirol liegen keine diesbezüglichen Untersuchungen vor.

Ziel der Untersuchung war daher nicht primär der Nachweis autochthoner Infektionen mit *Borrelia burgdorferi* im Gebiet, sondern ein Vergleich der Prävalenz mit der in den Nachbargebieten.

VERGLEICH MIT NACHBARREGIONEN

Für Norditalien sind in den letzten Jahren eine Reihe von Seroprävalenzstudien veröffentlicht worden, die meist an Personen mit einem presumptiv hohem Expositionsrisiko (Jäger, Förster, Waldarbeiter) vorgenommen wurden. Sie zeigten Durchseuchungsraten zwischen 3,2% in der Lombardei und 22,3% im Friaul, Santino gibt für Italien bei Personen mit hohem Expositionsrisiko durchschnittlich 7,3%, für Personen mit niedrigem Expositionsrisiko durchschnittlich 1,3% an. Im benachbarten süddeutschen Raum beziffert Kaiser die Seroprävalenz mit 12-16%, in Ostösterreich wird die Durchseuchung von Jägern mit ca. 42% angegeben.

Sowohl die von uns für das Donaeinzugsgebiet nördlich und südlich des Alpenhauptkammes ermittelten Werte als auch die Daten aus dem hydrogeographischen Einzugsgebiet der Etsch liegen deutlich unter denen der jeweiligen Nachbargebiete.

Dies ist einerseits in der Methode begründet.

Das in unserer Studie angewandte zweistufige Verfahren, das sich an den Empfehlungen der europäischen Konsensus-Konferenz (u.a. Hauser 1999) orientiert, ist wesentlich spezifischer als einstufige Untersuchungsverfahren, die in den anderen Studien teilweise verwendet wurden.

Das untersuchte Bevölkerungskollektiv stellt einen weiteren wesentlichen Einflussfaktor auf die ermittelte Seroprävalenzrate dar. In Norditalien wurden, ebenso wie in Ostösterreich, überwiegend Risikokollektive untersucht. In dieser Studie entspricht deren Anteil in etwa dem innerhalb der Normalbevölkerung: In Nord- und Osttirol sind 4,5% der Bevölkerung in der Land- und Forstwirtschaft tätig (3,3% der Studienteilnehmer) und ca. 2,7% sind Inhaber von Jagdkarten (3% der Studienteilnehmer). In Südtirol sind 4,0% der Studienteilnehmer in der Land- Jagd- und Forstwirtschaft beschäftigt (4,5% der Gesamtbevölkerung).

Es ist allerdings wahrscheinlich, dass eine

Unterscheidung Spender mit geringem Expositionsrisiko und Personen mit hohem beruflichem Expositionsrisiko für unser Studiengebiet nicht wirklich zulässig ist. Eine Befragung von ca. 100 Personen mit klinisch und serologisch gesicherten Infektionen mit FSME oder Borreliose, die von Tiwald 2001 durchgeführt wurde, zeigte dass mehr als die Hälfte davon sicher während der Freizeit erworben wurden. Mehr als 90% der an dieser Studie teilnehmenden Spender gaben an, in der Freizeit im Freien aktiv zu sein, mehr als 1/3 der Nordtiroler Teilnehmer erinnerte sich dezidiert an zurückliegende Zeckenstiche. Berufliche Tätigkeiten, die überwiegend im Freien ausgeführt werden, erhöhen tatsächlich das Risiko für einen Erregerkontakt in unserem Kol-

lektiv nicht (das Relative Risiko für Jäger und in der Landwirtschaft tätige Personen sich an einen Zeckenstich zu erinnern ist mit 1,51 (95% Konfidenzintervall 0,77-2,94) nicht signifikant höher). Tiroler Blutspender können damit nicht als Personengruppe mit niedrigem Zeckenexpositionsrisiko eingestuft werden.

Zieht man alle Faktoren in Betracht, dürfte die Seroprävalenz im Donaeinzugsgebiet in Tirol der Seroprävalenz des süddeutschen Raumes entsprechen und unter der Seroprävalenz von ostösterreichischen Bundesländer liegen. Die Seroprävalenz in Südtirol liegt im unteren Bereich der für andere norditalienische Provinzen ermittelten Werte.

ENTSPRICHT DER ERMITTELTE WERT DER REALITÄT?

Die ermittelte Seroprävalenzrate ist für die Gruppe der Blutspender repräsentativ, entspricht also der der Gesamtbevölkerung nur näherungsweise. Zeckenstiche außerhalb des Untersuchungsgebietes sowie unspezifische Kreuzreaktionen können zudem zu einer Überschätzung, das Ausbleiben einer ausreichenden Antikörperentwicklung oder der Verlust von Antikörpern nach der Erstinfektion zu einer Unterschätzung der Prävalenz führen.

Die zweistufige Untersuchungsmethode sollte den Einfluss unspezifischer Kreuzreaktionen auf das Ergebnis minimieren.

Es gibt aber Anhaltspunkte für eine Unterschätzung der Seroprävalenz, zumindest im Donaeinzugsgebiet: Nur eine Minderheit der

Personen, die sich an eine Erythema migrans (EM) -artige Läsion erinnern, weist tatsächlich Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* auf. Ähnliche Beobachtungen wurden u.a. von Kaiser 1997 bei süddeutschen Patienten gemacht. Selbst wenn in dieser Studie einige EM-artige Läsionen anamnestisch nicht sicher gegen unspezifische Lokalreaktionen abgegrenzt werden konnten, scheint bei einem nicht unerheblichen Anteil die Ausbildung spezifischer Antikörper unterblieben zu sein oder die Titer sind im Laufe der Zeit unter die Nachweisgrenze abgesunken. Es ist bekannt, dass die Ausbildung einer spezifischen Immunantwort durch eine frühzeitige Antibiotikagabe unterdrückt werden kann, ein ähnlicher Effekt tritt bei spontan

selbstlimitierten Infektionen auf, die gerade bei kutaner Borreliose nicht selten sind.

Das Absinken des IgG-Spiegels unter die Nachweisgrenze innerhalb von 12 oder mehr Monaten nach Therapie wurde im Rahmen der Routinediagnostik in einzelnen Fällen beobachtet, systematische Untersuchungen darüber fehlen. Zwar finden sich unter unseren seropositiven Probanden auch Personen, deren letzter erinnerlicher Zeckenstich mehr als 10 Jahre zurückliegt, es ist aber nicht bekannt, ob diese eventuell von einer multiplen Exposition herrüh-

ren oder auf einen langanhaltenden Antigenreiz zurückzuführen sind, der asymptomatisch persistierte oder dessen Symptome nicht als Borreliose oder Folge eines Zeckenstiches erkannt wurden.

Im Etscheinzugsgebiet erlaubte die geringe Zahl seropositiver Probanden keine diesbezüglichen Aussagen, es besteht aber kein Grund zur Annahme, dass sich der Ablauf der Immunantwort nicht von der des Donaeinzugsgebietes unterscheidet.

GIBT ES HINWEISE AUF EINE ZUNAHME DER KRANKHEIT ODER REGIONALE UNTERSCHIEDE INNERHALB DES STUDIENGEBIETES?

In Nord- und Osttirol wurde die Seroprävalenz bereits 2000/2001 von Tiwald mit einer annähernd identen Methode erhoben, die Prävalenzraten (damals 8,4 %, nun 7,1%) unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0.33$).

Zumindest in den letzten vier Jahren scheint es in diesem Gebiet zu keiner Ausbreitung der Krankheit gekommen zu sein. Auch die höhere Durchseuchung der Gruppe der 40 bis 60 Jährigen spricht für eine längere Anwesenheit des Erregers im Donaeinzugsgebiet, bei einem neu aufgetretenen Pathogen wäre – ähnliches Expositionsverhalten vorausgesetzt – mit einer identen Durchseuchung beider Gruppen zu rechnen.

Im Etscheinzugsgebiet fehlen vorhergehende Untersuchungen und die Zahl der positiven Probanden ist zu gering, um eine detaillierte Auswertung zu ermöglichen. Die Einschätzung von Ciceroni, der 1998 Südtirol als eines der haupt-

sächlich betroffenen Gebiete Italiens bezeichnet, widerspricht der relativ geringen Prävalenz seropositiver Individuen, wäre aber unter der Annahme eines rezenten Vordringens des Erregers in dieses Gebiet mit unserer Studie vereinbar. Eine nochmalige Untersuchung in ca. 5 bis 10 Jahren sollte entsprechende Aufschlüsse liefern.

Entlang des Inntales nimmt die Seroprävalenz gegen Borrelien tendenziell ab, was Anbetrachts der negativen Korrelation zwischen Seehöhe und Infektionswahrscheinlichkeit erwarten werden darf. Auch bei Babesien und HGE kann ein ähnlicher Trend, allerdings weniger ausgeprägt, beobachtet werden: Personen, deren Wohnsitz über oder auf 1200m Seehöhe liegt, zeigen eine niedrigere Seroprävalenz (2,1%, $n=3$) als Personen, die unter 1200 m Seehöhe wohnen (5,2%, $n=76$; $p=0,1$), jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die Daten aus dem Außerfern und Osttirol widersprechen dieser Beobachtung nicht, auch wenn hier in den obersten Abschnitten des jeweiligen Flusseinzugsgebietes deutlich höhere Prävalenzdaten ermittelt wurden: da die benachbarten Gebiete in Bayern oder Kärnten nicht in die Studie einbezogen wurden, kann auch für Lech und Drau eine Abnahme der Seroprävalenz entlang des Flusstales nicht ausgeschlossen werden, auch ist in beiden Regionen der Großteil der Bevölkerung in den Ballungszentren um Reutte resp. Lienz/Nussdorf-Debant in den tiefstgelegenen Teilen der jeweiligen Bezirke konzentriert. Für das Einzugsgebiet der Etsch konnten darüber wegen der geringen Anzahl positiver Probanden keine Aussagen getroffen werden.

Auffällig ist, dass Infektionen mit *Borrelia burgdorferi* im Einzugsgebiet der Etsch in signifikant geringerem Umfang als im Einzugsgebiet der Donau vorkommen. Dafür spricht nicht nur die geringere Seroprävalenz sondern auch der Umstand, dass sich wesentlich weniger Südtiroler Teilnehmer an ein Erythema migrans erinnern.

Es ist wahrscheinlich, dass dieser Unterschied in erster Linie auf eine geringere Verbreitung des Hauptvektors *Ixodes ricinus* zurückzuführen ist, denn Teilnehmer aus dem Etscheinzugsgebiet berichteten weit seltener über Zeckenstiche als Probanden aus dem Donauein-

zugsgebiet und zeigten insgesamt eine signifikant niedrigere Seroprävalenz von zumindest einem durch *Ixodes ricinus* übertragenen Pathogen wie Borrelien, Babesien, oder Anaplasmen (Nord- und Osttirol 13,3% versus 9,7% in Südtirol, $p=0,03$).

Ixodes ricinus wurde in früheren Untersuchungen entlang der Etsch bis in den Vinschgau und im Eisacktal nachgewiesen.

Als Ursachen für die unterschiedliche Seroprävalenz kommt weiters eine niedrigere Durchseuchungsrate der Vektoren in Frage, welche wiederum auf Unterschiede in der Verbreitung der Reservoirwirte im Allgemeinen oder infizierte Reservoirwirte im Besonderen begründet sein könnte. Zoologische Aufstellungen zeigen zumindest auf den ersten Blick keine massiven Unterschiede im Reservoiertierspektrum zwischen Etsch- und Donaueinzugsgebiet, doch sollten diesbezüglich weitere vergleichende Untersuchungen an Zecken und ausgewählten Reservoirwirten im gesamten Studiengebiet vorgenommen werden.

Auch die oben diskutierte rezente Ausbreitung der Borreliose ins Untersuchungsgebiet würde die unterschiedliche Seroprävalenz erklären. Strategien zur Erhärtung dieser These wurden bereits weiter oben vorgeschlagen.

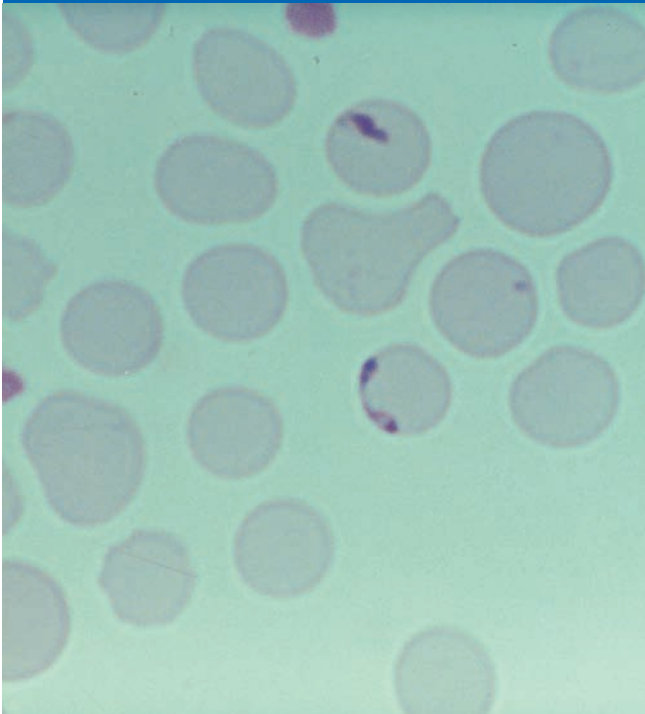
EMPFEHLUNGEN

In Nord- und Osttirol ist die Ärzteschaft über das Vorkommen der Borreliose gut unterrichtet, eine entsprechende Diagnostik ist verfügbar, wenngleich weiterhin keine zuverlässigen serologischen Marker für die Unterscheidung zwischen behandlungsbedürftiger und abgelaufener Borreliose bekannt sind. Ein Vergleich der im Rahmen dieser Studie erhobenen serologischen Daten mit denen symptomatischer Erkrankter wird zeigen, ob durch die Anpassung von cut-off Werten der positive Vorhersagewert in der Borreliendiagnostik verbessert werden sollte.

Auch in Südtirol müssen die in der Basisversorgung tätigen Ärzte verstärkt über die verschiedenen Erscheinungsformen der Krankheit informiert werden, damit sie diese in der Differentialdiagnose berücksichtigen können.

Die erhobenen Daten zeigen, dass im gesamten Studiengebiet mit Borreliosepatienten zu rechnen ist. Die in der Basisversorgung tätigen Ärzte sollten mit den entsprechenden Symptomen vertraut sein und eine Borreliose in die entsprechenden Differentialdiagnose einbeziehen. Abgesehen vom typischen Erythema migrans bedarf, wie oben ausgeführt, die Sicherung der Diagnose stets der zusammenschauenden Beurteilung von serologischem Befund und klinischem Bild, wobei in bestimmten Fällen (Borrelienarthritis, Frühstadium einer peripheren Facialisparesie bei Kindern) auch ein Direktnachweis des Erregers mittels PCR sinnvoll ist. Ein Verdacht auf das Vorliegen einer Neuroborreliose sollte stets mittels Liquoruntersuchungen erhärtet werden. Es kann jedoch - auch Anbetrachts der geringen Anzahl positiver Proben - keine Befundkonstellation ermittelt werden, die bei einer einmaligen Untersuchung das Vorliegen einer floriden Borreliose beweist oder ausschließt.

Babesien



Babesiose: Erreger im Blutaussstrich

Foto: Dr. Humphries

Babesien

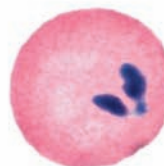
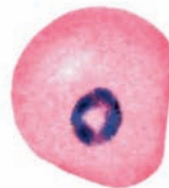
DEFINITION

Die Babesiose ist eine meist milde, in seltenen Fällen aber schwer verlaufende Infektion, der roten Blutkörperchen mit einem Protozoon der Gattung *Babesia spp.* .

ERREGER

Die Gattung *Babesia spp.* umfasst eine Gruppe von einzelligen protozoischen Organismen mit einem dreiphasigen Lebenszyklus, der aus einer sexuellen Vermehrung (*Gamogonie*) in Zecken, aus der Ausbildung infektiöser Sporen (*Sporogonie*) in der Speicheldrüse von Zecken und einer asexuellen Vermehrung durch Zweiteilung (*Schizogonie*) in den Erythrozyten von Wirbeltieren besteht. Die im Wirbeltier gebildeten Gamonten werden von den Zecken beim Saugakt aufgenommen und stellen die Vorläufer für die Entwicklung weiblicher und männlicher Gameten im arthropodischen Wirt dar. Eine transovarielle Übertragung in Zecken ist zumindest bei einigen Babesienarten beschrieben worden.

Die Unzahl von derzeit bekannten, jedoch teilweise nicht eindeutig klassifizierten Babesienarten können in fünf, sich phylogenetisch nahe stehende, genetische Cluster eingeordnet werden. Ein solcher Cluster gruppiert sich um *Babesia (B.) microti*, *B. rodhaini*, *B. felis* und *B. leo*, einer um *B. bigemina*, *B. caballi*, *B. ovis* sowie *B. bovis* und ein weiterer um *B. divergens*, *B. canis*, *B. gibsoni* und *B. odocoilei*. Untersuchungen an Rindern haben gezeigt, dass serologisch eine erhebliche Kreuzreaktivität zwischen den Vertretern der beiden letzten Gruppen



Babesiose: Grafiken aus Wien,

Foto: Foto: in Emerg. Inf. Dis veröffentlicht

besteht, während Kreuzreaktionen zwischen *B. microti* und *B. divergens* nur gering ausgeprägt sind.

VORKOMMEN

Babesien sind weltweit verbreitet. In Mitteleuropa kommen unter anderem, *B. divergens*, *B. bovis*, *B. bigemina*, und *B. major* vor, wobei *B. divergens* und *B. bovis* die größte veterinärmedizinische Bedeutung beigemessen wird. Für die Humanmedizin ist, wie oben beschrieben,

B. divergens von besonderem Interesse. *B. microti* wurde in Mitteleuropa vereinzelt in Zecken nachgewiesen, die human- und veterinärmedizinische Bedeutung des Keimes wird aber als gering eingeschätzt.

RESERVOIR

In Mitteleuropa dürften Rinder das Hauptreservoir für *B. divergens* darstellen, da diese nach einer durchgemachten Infektion jahrelang ohne wesentliche Krankheitssymptome parasit-

ämisch bleiben können. Im Gegensatz dazu wurden für *B. microti* Nager als Hauptreservoir erkannt.

ÜBERTRAGUNG

In Mitteleuropa ist *Ixodes ricinus* (Gemeiner Holzbock) der Hauptvektor für *B. divergens*. Eine Reihe von Arbeiten hat gezeigt, dass der Erreger hauptsächlich von adulten Weibchen bei der Blutmahlzeit aufgenommen und vertikal durch transovarielle Infektion über mehrere Generationen an die Nachkommen weitergegeben wird. Die Infektion von Säugetieren erfolgt hauptsächlich durch den Stich von Nymphen oder adulten Zecken. Aus den USA wurden kürzlich Infektio-

nen mit *Babesia microti* durch Blutkonserven asymptomatischer Spender beschrieben, Erfahrungen aus der Veterinärmedizin legen den Schluss nahe, dass auch für *Babesia divergens* ein diesbezügliches Risiko besteht. Eine direkte Infektion von Mensch zu Mensch ist nicht möglich.

Ähnlich wie *B. bovis* und *B. bigemina* dürfte auch *B. divergens* bei Rindern transplazentar übertragen werden.

RISIKOGRUPPEN

In Europa erworbene Infektionen mit *Babesia divergens* oder dem Stamm *EU 1* wurden bisher ausschließlich bei splenektomierten Personen beschrieben, ein erhöhtes Infektionsrisiko wird

auch für immunsupprimierte oder HIV-positive Patienten und Personen mit einer konsumierenden Grunderkrankung angenommen. Wahrscheinlich kann aber jeder Mensch zumindest

einmal an einer Babesiose erkranken, die Infektion hinterlässt bei Rindern eine bleibende

Immunität, für Menschen liegen diesbezüglich keine Daten vor.

INKUBATIONSZEIT

Die Inkubationszeit ist variabel, zwischen einer und acht Wochen. Nach andauernder

Exposition wurde über eine Rekrudescenz von Symptomen über Monate bis Jahre berichtet.

KRANKHEITSBILD

Babesiosen können beim Menschen durch unterschiedliche Babesienarten verursacht werden: in Amerika werden überwiegend Infektionen mit *Babesia microti* beobachtet. Europäische Fälle wurden bisher überwiegend auf *Babesia divergens* zurückgeführt, meist aufgrund von serologischen Untersuchungen und ohne genaue molekularbiologische Charakterisierung des Erregers. In Österreich und Italien wurde kürzlich bei zwei Fällen ein eng mit *Babesia odocoli* verwandter Stamm (Stamm EU 1) als Verursacher einer Babesiose identifiziert. Infektionen mit *Babesia microti* spielen nach derzeitigem Kenntnisstand in Europa keine Rolle.

In Europa wurden Babesiosen bisher ausschließlich bei splenektomierten Patienten beschrieben, die Verläufe waren großteils schwer und endeten in ca. 30% der Fälle tödlich. Bei Patienten mit intakter Milz dürften die Infektionen mit einer geringer ausgeprägten Parasitämie einhergehen und insgesamt einen

milderen, eventuell sogar subklinischen Verlauf nehmen.

Nach einer Inkubationszeit von ein bis zwei Wochen, die von unspezifischen Prodromalsymptomen wie Müdigkeit und allgemeinem Unwohlsein begleitet ist, beginnt die Krankheit akut mit Fieber, Hämoglobinurie, Übelkeit, Kopf- und Muskelschmerzen, Schüttelfrost, Schweißausbrüchen sowie Schmerzen im Abdominalbereich. Das Bild ähnelt dem der Malaria, da sich die Entwicklung von Babesien aber nicht synchronisiert, verläuft das Fieber kontinuierlich und nicht in regelmäßigen Schüben. Die Leber ist häufig vergrößert und druckschmerzhaft, die Patienten sind bei schweren Verläufen ikterisch. Laborchemisch imponieren Zeichen einer hämolytischen Anämie mit deutlicher Erhöhung des indirekten Bilirubins, erhöhtem LDH, Anämie und Thrombopenie. Die Leukozyten liegen im Normbereich.

NACHWEIS VON BABESIEN

Der Nachweis von Babesien erfolgt entweder mittels PCR aus EDTA-Blut oder durch den mikroskopischen Nachweis des Erregers in Erythrozyten im mit Giemsa oder Acridin-Orange gefärbten Blutaussstrich. Der Anteil infizierter Zellen variiert je nach Schwere der Symptomatik zwischen 1% und 80%. In der Veterinärmedi-

zin kommen auch serologische Testsysteme auf IFT- oder ELISA-Basis zur Anwendung, die allerdings für einen Einsatz in der Humandiagnostik adaptiert werden müssen.

Bezüglich der Tests, die für die Studie verwendet wurden, siehe Annex 2.

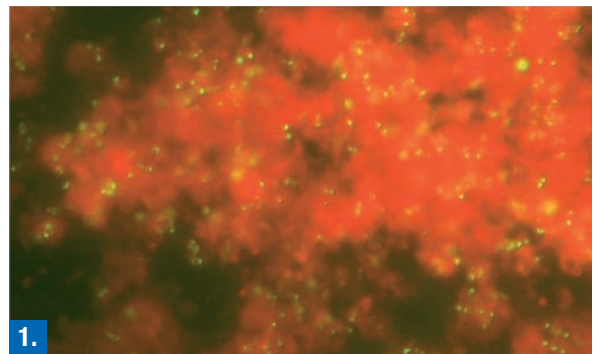
THERAPIE

Antimalariamittel wie Chloroquin, Chinin, Mefloquin Pentamidin und Pyrimethamin sind wirkungslos. In einem Fall bildete sich eine milde Symptomatik unter Einsatz von Pentamidin und Cotrimoxazol zurück, die Nephrotoxizität von Pentamidin spricht jedoch gegen eine Anwendung bei Patienten mit ausgeprägter Hämolyse. Eine Therapie mit Clindamycin (3 x 600mg/d iv) in Kombination von Chinin (3x 650 mg/d per os) über 15 Tage erzielte bisher die

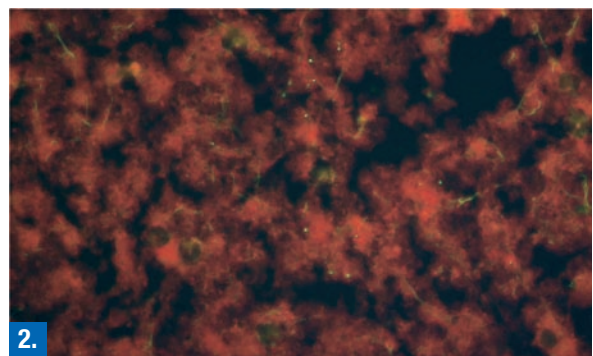
besten Ergebnisse und scheint auch postinfektiöse Residualparasitämien zu verhindern. Im akuten Stadium können Bluttransfusionen, Dialyse und intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich sein.

LABORERGEBNISSE

In unserem Studiengebiet waren 2,4% (n=38) der Proben im Bestätigungstest positiv auf Babesien Antikörper (AK) der Klasse IgG. Die Prävalenz unterschied sich nicht signifikant zwischen den Einzugsgebieten von Etsch (Südtirol ohne Innichen, Sexten und Toblach) und Donau (Nord- und Osttirol mit Innichen, Sexten und Toblach), nämlich 2,1% im Donaeinzugsgebiet versus 2,7% im Etscheinzugsgebiet. Die Höhe der IgG Ak-Titer war im Etscheinzugsgebiet jedoch signifikant höher ($p=0,01$) als im Donau-



1.



2.

1. Babesiose: positiver Test IgG

2. Babesiose: negativer Test IgG

Fotos: eigene Aufnahmen

einzugsgebiet: Während in Südtirol 75,0% (n=9) waren es in Nord- und Osttirol nur 25% (n=3) der positiven Proben einen Titer > 1:128 zeigten (Annex 1, Tabelle 15).

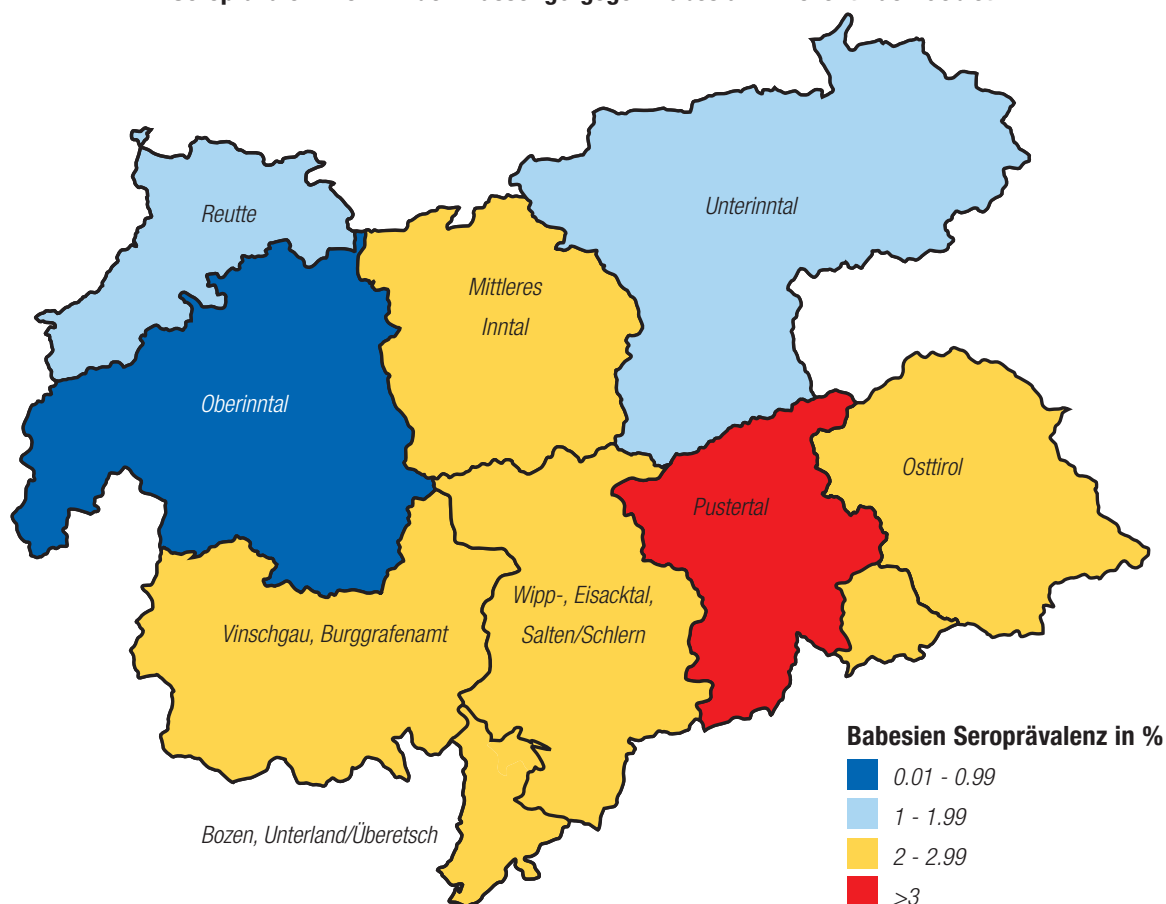
GEOGRAFISCHE VERTEILUNG DER SEROPOSITIVEN PERSONEN NACH GEBIET

Die Seroprävalenz der Babesiose in unserer Studienpopulation war im zur Etsch entwässernden Teil des Pustertales (ohne Sexten, Toblach und Innichen) mit 5,3% (n=5) fast doppelt so hoch wie in anderen Gebieten. Die nächsthöheren Prävalenzraten wiesen das mittlere Inntal und Bozen-Überetsch-Unterland mit

jeweils 2,8% (n=11 bzw n=6) gefolgt vom Eisacktal-Wipptal-Salten-Schlern und dem Vinschgau-Burggrafenamt mit jeweils 2,1% (n=6 bzw. n=3), dem Unterinntal mit 1,9% (n=6), Reutte mit 1,7% (n=1) und dem Oberinntal mit 0,7% (n=1) auf. (Abbildung 15, Annex 1, Tabelle 15).

Abbildung 15

Seroprävalenz von AK der Klasse IgG gegen Babesia in Prozent nach Gebiet

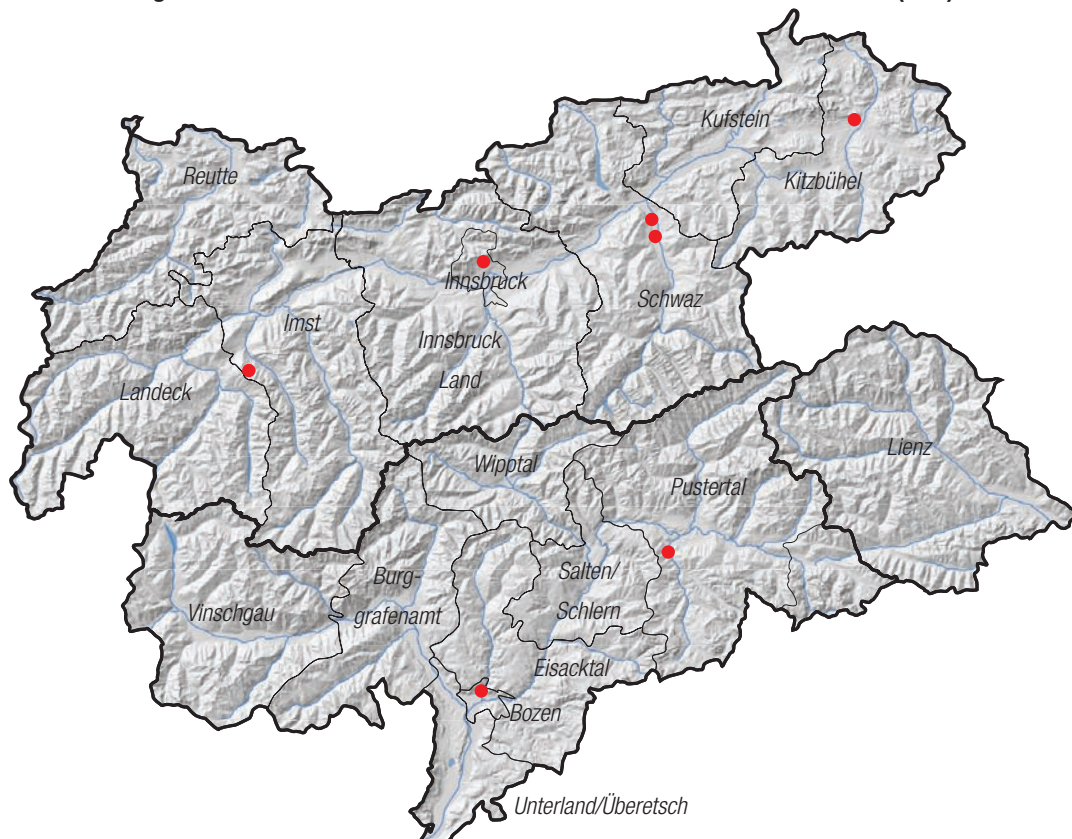


Während nur bei wenigen seropositiven Personen Zeckenstiche erinnerebar waren (Abbildung 16), erscheinen bei der Darstellung der möglichen Infektionsorte ohne Zeckenstich vor

allem das Überetsch und der Bezirk Innsbruck betroffen zu sein (Abbildung 16 und 17, Annex 1, Tabelle 16).

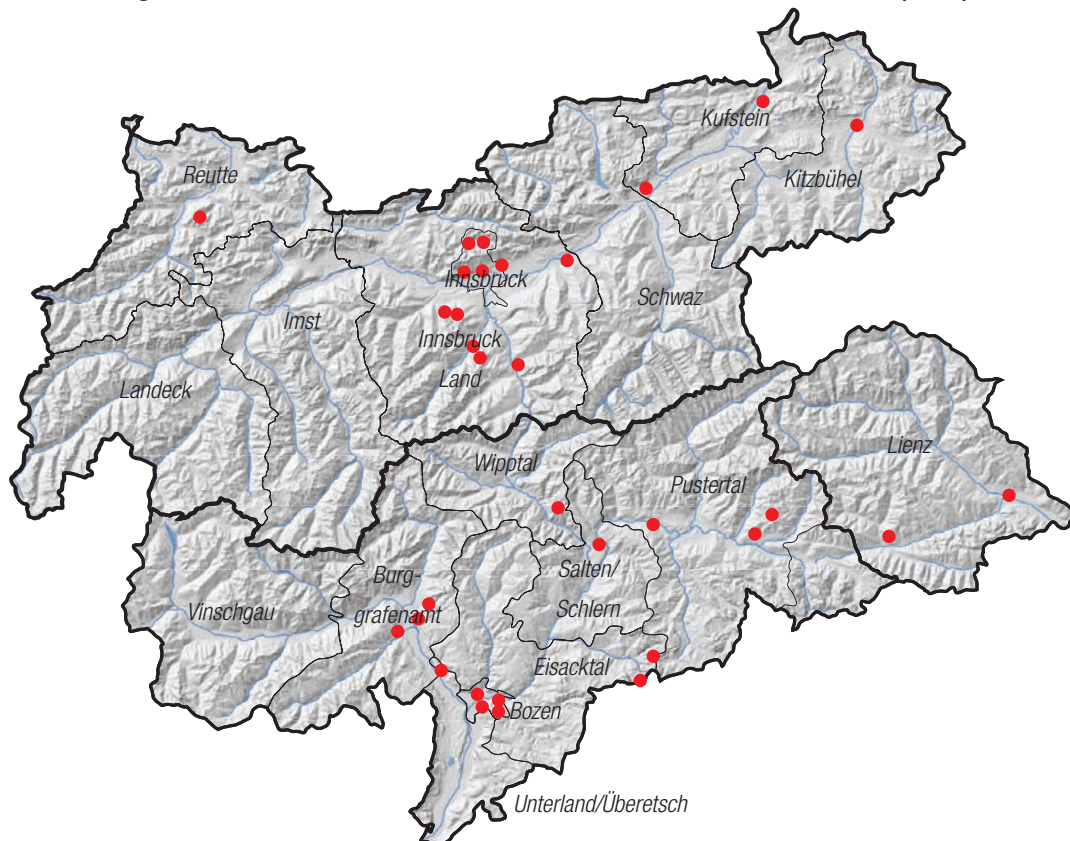
Abbildung 16

Mögliche Infektionsorte einer Babesiose mit erinnerebar Zeckenstich (n=7)



● Ort des Zeckenstiches

Abbildung 17

Mögliche Infektionsorte einer Babesiose ohne erinnerlichen Zeckenstich (n=32)

● Wohnort der serologisch positiven Personen

Kommentar: Es scheint keine Assoziation der Seropositivität gegen Babesien mit der Häufigkeit von erinnerlichen Zeckenstichen zu geben. Dies könnte entweder darauf hinweisen, dass Babesien häufig durch Nymphen übertragen werden, und deren Stich selten erinnerlich ist, oder aber auch darauf, dass Babesien eventuell auch von anderen Vektoren oder durch infizierte Tierprodukte übertragen werden (wofür es derzeit in der Literatur keine Hinweise gibt). Es könnte aber auch auf den Umstand zurückzuführen sein, dass die auslösenden Zeckenstiche lange zurück liegen und sich die Probanden nicht mehr daran erinnern.

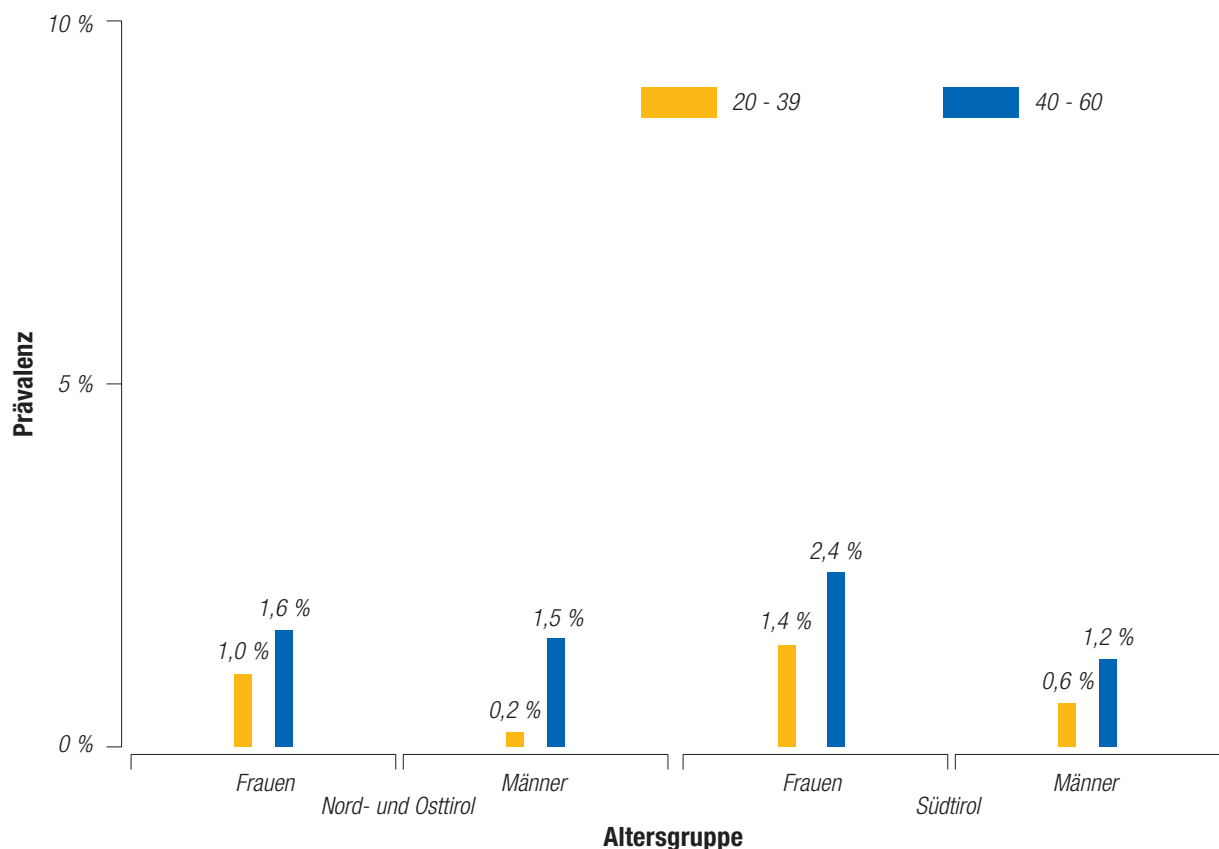
ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Frauen (3%, n=24) zeigten in beiden Studiengebieten etwas häufiger positive IgG AK Titer als Männer (1,7%; n=14), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,09$).

Die Altersgruppe der 20-39-jährigen wies in beiden Studiengebieten seltener ($p=0,01$) positive IgG AK Titer auf (1,4%; n=12) als die Altersgruppe der 40-60-jährigen (3,4%; n=26). Die detaillierte Alters- und Geschlechtsverteilung nach Studiengebiet ist in Abbildung 18 und den Tabellen 17 und 18 im Annex 1 ersichtlich.

Kommentar: Bei Betrachtung der einzelnen Altersgruppen nach Geschlecht und Studiengebiet scheinen vor allem ältere Studienteilnehmer, und in Südtirol insbesondere ältere Frauen mit Babesien in Kontakt gekommen zu sein.

Abbildung 18
Alters- und Geschlechtsverteilung der Babesien IgG AK nach Studienregion (n=38)



RISIKOFAKTOREN DES VORHANDENSEIN VON AK DER KLASSE IgG GEGEN BABESIA DIVERGENS

Die untersuchten potentiellen Risikofaktoren waren nicht mit einer Seropositivität gegen Babesien assoziiert (Annex 1, Tabelle 19). Es gab

nur eine seropositive Person an, in der Landwirtschaft tätig gewesen zu sein.

KLINISCHE INFORMATIONEN

Eine 49-jährige Frau aus Südtirol (Burggrafenamt) mit positivem IgG AK Titer gab an, im Jahr 1984 eine nicht durch Eisenmangel bedingte Anämie, durchgemacht zu haben. Sie hatte eine negative Zeckenstichanamnese. Von den Personen, die Fieber, eine grippale Sympto-

matik oder Muskelschmerzen nach Zeckenstichen angaben, wies eine 40-jährige Frau aus Bozen Antikörper gegen Babesien auf. Sie erinnerte sich an mehrere Zeckenstiche, gab aber lediglich an, diese seien nicht in Bozen erfolgt.

Kommentar: Da keine weiteren klinischen Daten vorhanden sind, kann keine Angabe über die Kausalität einer Babesiose als Ursache für die angegebenen Beschwerden gemacht werden.

DISKUSSION

Sowohl aus Österreich als auch aus Italien liegt ein Bericht über eine autochthon erworbene Infektion mit einer – mit *B. divergens* antigenetisch verwandten – Babesienart, dem Stamm EU 1, vor. Dennoch wurden bisher aus beiden Staaten keine Seroprävalenzdaten veröffent-

licht. Unser Ziel war daher, zu prüfen, ob unsere Spender über Antikörper verfügen, die an *B. divergens* binden.

VERGLEICH MIT DEN NACHBARREGIONEN

Seroprävalenzraten gegen Babesien, insbesondere gegen *Babesia divergens*, wurden bisher in Europa beim Menschen nur selten untersucht. Hunfeld berichtet über 3,6% seropositiver Blutspender aus dem Rhein-Main-Gebiet, in der

Ostschweiz hat Foppa bei 1,5% der untersuchten Spender Antikörper gegen *B. microti* nachgewiesen. Die von uns ermittelten Prävalenzdaten liegen ebenfalls in diesem Bereich.

ENTSPRICHT DER ERMITTELTE WERT DER REALITÄT?

Abgesehen von den allgemeinen Limitierungen seroepidemiologischer Untersuchungen, wie sie bereits im Kapitel Borreliose diskutiert wurden, weist die Diagnostik der Babesiose besondere Schwierigkeiten auf: die Gruppe der Babesien ist ungeheuer vielgestaltig, und es ist derzeit nicht klar, welche Vertreter beim Menschen zu einer Immunantwort oder zu einer symptomatischen Infektion führen. Wir wählten daher einen Stamm, gegen den sowohl bei Infektionen mit Stamm *EU 1* als auch bei Infektionen mit den anderen in Österreich bei Rindern nachgewiesenen Babesien eine Immunantwort zu erwarten ist. Für Stamm *EU 1* wurde dies mit einem originalen Patientenserum geprüft, für *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* und *Babesia maior* wurde dies von Edlinger an Rindern überprüft.

Die angegebenen Zahlenwerte sind also nicht als Seroprävalenz gegen *Babesia divergens sensu stricto* aufzufassen, sondern entsprechen vielmehr einer Immunreaktion gegen alle mit *Babesia divergens* antigenetisch ver-

wandte Babesien. Infektionen mit *B. microti* werden damit nicht sicher erfasst, dies war aber auch nicht das Ziel unserer Untersuchungen.

Um die Zahl unspezifischer Kreuzreaktionen möglichst niedrig zu halten, wurde der cut-off nach den Vorgaben der WHO mit genau definierten Seren festgelegt und Reaktionen gegen Belegzellen durch Tests mit uninfizierten Erythrozyten für jedes positive Serum ausgeschlossen. Dennoch besteht bei einstufigen Testverfahren immer ein erhöhtes Risiko für unspezifische Reaktionen, und die entsprechenden Prävalenzraten würden bei Einsatz eines Bestätigungstests sicher etwas niedriger liegen.

Es gibt keine Untersuchungen darüber, ob eine Babesiose beim Menschen eine bleibende Immunität hinterlässt. Die höhere Durchseuchung der Altersgruppe der 40 bis 60-jährigen sowie der Umstand, dass bei zumindest zwei seropositiven Patienten der letzte (bekannte) Zeckenstich länger als 10 Jahre zurückliegt deuten aber eher in diese Richtung.

GIBT ES HINWEISE AUF EINE ZUNAHME DER KRANKHEIT ODER REGIONALE UNTERSCHIEDE INNERHALB DES STUDIENGEBIETES?

Interessanterweise konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen einer positiven Zeckenanamnese und dem Vorliegen von Antikörpern gegen *Babesia divergens* hergestellt werden. Dies könnte auf den Umstand zurückzuführen sein, dass die auslösenden Zeckenstiche lange zurück liegen und sich die Probanden nicht mehr daran erinnern, könnte aber auch auf eine Übertragung durch andere Vektoren oder infizierte Tierprodukte hindeuten. Zumindest für *Babesia divergens* gibt es in der Literatur keine Hinweise auf andere Vektoren als Zecken, zur Möglichkeit einer Übertragung durch Lebensmittel wie z. B. Milch liegen derzeit keine Untersuchungen vor.

Die Tatsache, dass vor allem ältere Personen AK gegen Babesien aufweisen, spricht für eine zunehmende Durchseuchung im Laufe des Lebens bei einer anhaltenden Immunantwort und damit gegen ein rezentes Vordringen des Erregers in das Studiengebiet. Die höhere Seroprävalenz in der Altersgruppe der 40-60-jährigen könnte zusätzlich durch die Änderungen in der bäuerlichen Arbeits- und Lebenswelt beeinflusst sein, die sich seit der Nachkriegszeit (unsere Altersgruppe der 40-60 Jährigen sind zwischen 1940 und 1960 geboren) vollzogen hat und durch die sich auch die Exposition verändert hat (z.B. manuelle Feldarbeit („Heuen“) früher, heute vorwiegend Silofutter, das mit Maschinen produziert wird).

Bemerkenswert ist weiters die Tatsache, dass im zum Einzugsgebiet der Etsch gehören-

den Teil des Südtiroler Pustertales die höchste Seroprävalenz gegen *Babesia divergens* festgestellt werden konnte.

Dies ist kaum auf eine höhere Verbreitung des Vektors oder auf eine höhere Frequenz von Zeckenstichen zurückzuführen, da das Pustertal von allen Teilbereichen unseres Studiengebietes gerade die geringste Anzahl von Zeckenstichen aufweist, selbst unter den Südtiroler Bezirken steht es an drittletzter Stelle (nach dem Vinschgau und Eisacktal). Auch ein gesteigertes Risikoverhalten der Bevölkerung im Pustertal lässt sich aus unseren Daten nicht ableiten, jedoch ist der Rinderbestand im Pustertal mit 32% der weitaus höchste im gesamten Südtiroler Raum, gefolgt vom Salten-Schlern mit 20% und dem Vinschgau, Eisacktal mit jeweils 13%. Dies könnte zum Vorliegen hyperendemischer Herde mit einem hohen Prozentsatz infizierter Zecken als Ursache für diesen Befund führen. Die Entstehung hyperendemischer Herde wird durch die Fähigkeit von *Ixodes ricinus* zur transovariellen Übertragung von Babesien begünstigt: kommen auf Weiden infizierte Rinder resp. in der angrenzenden Vegetation Zecken vor, können sich die Weibchen bei der Blutmahlzeit infizieren und den Erreger an die Nachkommen weitergeben. So entsteht lokal ein Herd mit einer hohen Durchseuchung der Zecken, die den Erreger an andere Rinder, aber auch auf den Menschen übertragen können. Systematische Untersuchungen zur Existenz hyperendemischer Areale wurden bisher nicht durchgeführt, eine vergleichende Untersuchung an Rindern und Zecken aus Gebieten mit unterschiedlicher Seropräva-

lenz könnte genauere Aufschlüsse über die Existenz solcher Herde liefern.

Entsprechend war auch die Seroprävalenz der Babesiose unter Teilnehmern, die in Wohnorten über oder gleich 1200 m Seehöhe mit 1,4% (n=2) etwas niedriger als unter Teilnehmern, die aus niedriger gelegenen Wohnorten kamen (2,5%, n=36), was jedoch nicht statistisch signifikant war ($p=0,44$).

Im Gegensatz zu Borreliose und FSME unterscheiden sich die durchschnittlichen Seroprävalenzraten im Etsch- und Donaeinzugsgebiet nicht. Da nach derzeitigem Kenntnisstand beide Erreger vom gleichen Vektor übertragen werden, dürfte sich die Babesiose schon früher über das

gesamte Studiengebiet verbreitet haben. Das Untersuchungsgebiet stellte bis 1920 einen einheitlichen Wirtschaftsraum dar, in dem Rinder, die Hauptreservoirwirte für *B. divergens*, über große Distanzen verschoben wurden. Der Erreger war also nicht auf eine natürliche Ausbreitung über Kleinsäuger und Zecken angewiesen, sondern wurde vom Menschen im Rahmen seiner wirtschaftlichen Aktivitäten aktiv über das Studiengebiet verteilt. Während in Nordtirol die Babesiose den Tierärzten zumindest regional bekannt ist und auch behandelt wird, scheint dies in Südtirol nicht der Fall zu sein. Unsanierete Rinderbestände würden den Anteil infizierter Zecken jedenfalls erhöhen und damit das Infektionsrisiko für den Menschen steigern.

MÜSSEN DIE ÄRZTE MIT DEM KRANKHEITSBILD RECHNEN?

Infektionen mit Babesien kommen im gesamten Untersuchungsgebiet zumindest regional begrenzt vor, im Oberinntal liegt die Seroprävalenz am niedrigsten.

Der Umstand, dass sich nur eine seropositive Patientin an Krankheitssymptome erinnern kann, zeigt, dass die Infektionen häufig subklinisch oder mit milder Symptomatik verlaufen.

Bisher wurden in Europa Babesiosen nur bei

immungeschwächten Personen diagnostiziert. Ob auch immunkompetente Personen symptomatisch erkranken, und welche Beschwerden dabei im Vordergrund stehen, kann derzeit nicht beurteilt werden. Es wird aber sinnvoll sein, bei fieberhaften Infekten nach Zeckenstichen eine Babesiose in die Differentialdiagnose einzubeziehen, besonders wenn Hinweise auf eine Beteiligung von Erythrozyten vorliegen.

BESTEHT EIN RISIKO BEI BLUTSPENDEN?

Wenn während der akuten Erkrankung kein subjektives Krankheitsgefühl besteht, ist es möglich, dass sich während der Sommermonate parasitämische Patienten bona fide an Blutspendeaktionen beteiligen. Da Babesiosen nicht durch erhöhte Neopterinwerte auffallen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Blutkonser-

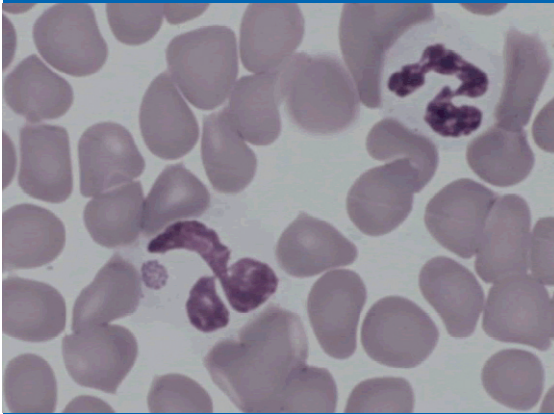
ven in Einzelfällen mit Babesien kontaminiert sind. Sollte das Fehlen einer antibiotischen Therapie beim Menschen ähnlich wie beim Rind prolongierte Parasitämien auf niedrigem Niveau nach sich ziehen, würde dies das Risiko akzidentiell kontaminierter Blutkonserven weiter steigern.

EMPFEHLUNGEN

Eine Untersuchung der Erythrozyten von Blutspendern und Patienten mit Fieber nach Zeckenexposition oder von Personen, die in der Viehzucht tätig sind, mittels PCR oder Blutausstrich muss – zumindest räumlich und zeitlich begrenzt – erwogen werden.

Der lokale cut-off Wert für Untersuchungen auf IgG-Antikörper gegen Babesien beträgt 1:64. Nachweise von Serokonversionen und seroepidemiologische Untersuchungen sollten in Nord- Süd- und Osttirol bei dieser Verdünnungsstufe vorgenommen werden. Mehr als 99,5% der untersuchten asymptomatischen Spender weisen einen Antikörpertiter von 1:256 oder darunter auf. Anbetrachts der Tatsache, dass auch die beiden klinischen Babesiose-Fälle aus Österreich und Italien in der frühen Rekonvaleszenz IgG-Titer von 1:512 resp. 1:1024 aufwiesen, sind IgG-Titer von mehr als 1:256 auffällig. Sie sind nicht beweisend für eine akute Infektion, aber verdächtig für eine vor kurzen abgelaufene Babesiose oder für einen multiplen Antigenreiz in der Vergangenheit und sollten daher durch Untersuchung einer weiteren Serumprobe nach ca. 2 Wochen weiter abgeklärt werden.

Anaplasma phagocytophilum



Morula in Granulozyten

Foto: Internet, unbekannte Quelle

Anaplasma phagocytophilum

DEFINITION

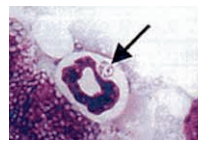
Die Humane Granulozytäre Ehrlichiose (HGE) ist eine akute fieberhafte Infektion mit *Anaplasma phagocytophilum*, einem obligat intrazellulären

Bakterium, das sich in weißen Blutkörperchen vermehrt. Sie wurde erst 1994 als eigenständige Krankheit erkannt.

ERREGER

Anaplasma phagocytophilum ist nach derzeitigem Wissensstand der einzige humanpathogene Vertreter der Gattung *Anaplasma*, welche mit den nahe verwandten Gattungen *Ehrlichia* und *Neorickettsia* in die Familie *Anaplasmataceae* der Ordnung *Rickettsiales* (Á-Proteobakterien) gestellt wird. Das obligat intrazelluläre Bakterium verfügt über eine äußerst dünne Zellwand ohne Lipopolysaccharide (LPS) und ohne Peptidoglycanschicht, die durch eingelagertes Chole-

sterol stabilisiert wird. Die Resistenz gegen mechanische Beanspruchung und andere Umwelteinflüsse ist entsprechend gering, sodass *Anaplasma phagocytophilum* auf Reservoirwirte und zur Übertragung auf Zecken angewiesen ist.



Einschlusskörperchen in Granulozyten

Fotos: Parasitologie Zürich

VORKOMMEN

Anaplasma phagocytophilum ist über die gemäßigten Zonen der Nordhalbkugel verbreitet, Berichte über ein Vorkommen auf der südlichen Hemisphäre liegen nicht vor. In Nordamerika und Eurasien decken sich die betroffenen Gebiete weitgehend mit dem Vorkommen von

Zecken der Ixodes-Gruppe, nur in Ostasien scheint der Keim über die südliche Verbreitungsgrenze von *Ixodes spp.* hinauszureichen. Dort könnten weitere Vektoren (z.B. *Haemaphysalis*) bei der Übertragung eine Rolle spielen.

RESERVOIR

Chronische Infektionen werden bei einer Reihe von Säugetieren beobachtet, unter anderem bei Hirschen und diversen Kleinsäugetieren. In nordamerikanischen Naturherden persistiert der Erreger in Weißwedelhirschen und Weißfußmäusen (*Peromyscus leucopus*), wo ihn die Larven und Nymphen beim Saugakt aufnehmen. In Europa kann der Erreger zwar auch in Hirschen

und Rehen nachgewiesen werden, die Rolle als Reservoir für Humaninfektionen wird jedoch durch Sequenzanalysen in Frage gestellt, die deutliche Differenzen zwischen den aus Patienten und aus Rotwild isolierten Stämmen zeigen. Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit lässt auch Schafe als Reservoirwirte möglich erscheinen.

ÜBERTRAGUNG

Anaplasma phagocytophilum wird von Zecken der Ixodesgruppe übertragen. In Europa hat der gemeine Holzbock (*Ixodes ricinus*) die größte Bedeutung, in Russland, Zentralasien und Japan erfolgt die Übertragung vorwiegend durch *Ixodes persulcatus*. Serologische Daten zeigen, dass in Ostasien der Keim über die südliche Ver-

breitungsgrenze von *Ixodes spp.* hinausreicht, sodass dort weitere Vektoren (z.B. *Haemaphysalis*) vermutet werden. In Nordamerika, wo die ersten Humaninfektionen beschrieben wurden, fungieren *Ixodes scapularis* und *Ixodes pacificus* als Hauptvektoren.

RISIKOGRUPPEN

Jeder Mensch kann an einer HGE erkranken. Es ist unbekannt, ob die Erkrankung eine blei-

bende Immunität hinterlässt. Spezifische Risikofaktoren sind nicht bekannt.

INKUBATIONSZEIT

Die Inkubationszeit ist variabel und wird mit 5 bis 21 Tagen angegeben.

KRANKHEITSBILD

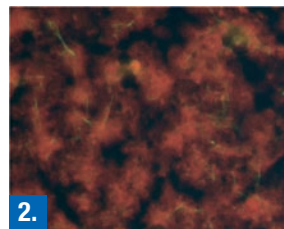
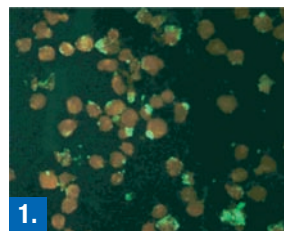
Die klinische Symptomatik der Humanen Granulozytären Ehrlichiose (HGE) ist uncharakteristisch und entspricht im akuten Stadium der eines grippalen Infektes. Die Erkrankung beginnt mit subakut einsetzendem Fieber, Myalgien, Arthralgien und Abgeschlagenheit. Eine physische Untersuchung ist meist ohne charakteristischen Befund, sonographisch zeigt sich häufig eine geringgradige Splenomegalie. Wegweisend sind die Laborbefunde mit normalen oder leicht erniedrigten Leukozytenwerten, einem zumindest kurzzeitigen Abfall der Thrombozyten unter 100000/ll, erhöhtem CRP, deutlich erhöhtem Serum-Neopterin und erhöhter Lak-

tat-Dehydrogenase. Unbehandelt kann die Krankheit einen prolongierten Verlauf nehmen, der in den USA als „saddleback fever“ bezeichnet wird und sich mit rezidivierenden febrilen oder subfebrilen Episoden, Schweißneigung, Gewichtsverlust und deutlich reduzierter Leistungsfähigkeit über Wochen bis Monate hinzieht. Das klinische Bild kann dabei durchaus einen malignen Prozess vortäuschen. Wenn keine Behandlung erfolgt, klingt die Symptomatik ebenfalls innerhalb von wenigen Monaten ab. Eine Chronifizierung, wie sie bei der Borreliose auftritt, wird bei der Humanen Granulozytären Ehrlichiose nicht beobachtet.

NACHWEIS VON ANTIKÖRPERN DER KLASSE IgG GEGEN ANAPLASMA PHAGOCYTOPHILUM

IgG AK Titerbewegungen über mindestens zwei Titerstufen, eine Serokonversion, der Erregernachweis mittels PCR oder Kultur sichern die Diagnose, ein einmaliger IgM Titer > 1:160 macht bei passendem klinischen Bild die Diagnose wahrscheinlich.

Eine detaillierte Beschreibung der in dieser Studie verwendeten Tests ist im Annex 2 ersichtlich.



1. IFT-Test - positives Resultat
2. IFT-Test - negatives Resultat

Fotos: eigene Aufnahmen

THERAPIE

Die Standardtherapeutika aller Infektionen mit *Anaplasmataceae* sind Tetracyclinpräparate, die innerhalb weniger Tage zum Abklingen der Symptome führen. Über Alternativen liegen nur eingeschränkte Erfahrungen vor: Infektionen bei Kindern werden in leichten Fällen symptomatisch behandelt, einzelne Fallschilderungen berichten über die erfolgreiche Anwendung von Rifampicin. Chinolone sind in vitro aktiv, haben aber bei Patienten zu keiner signifikanten Ver-

besserung der Symptomatik geführt. Chloramphenicol ist in vitro unwirksam, doch hier sind die Fallberichte widersprüchlich: Während bei Erwachsenen therapeutische Erfolge fehlen, deuten andere Berichte auf eine Wirksamkeit bei Kindern hin. Sowohl Chinolone als auch Chloramphenicol sollten daher nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. B-Lactamantibiotika, Aminoglycoside, Makrolide und Cotrimoxazol sind unwirksam.

LABORERGEBNISSE

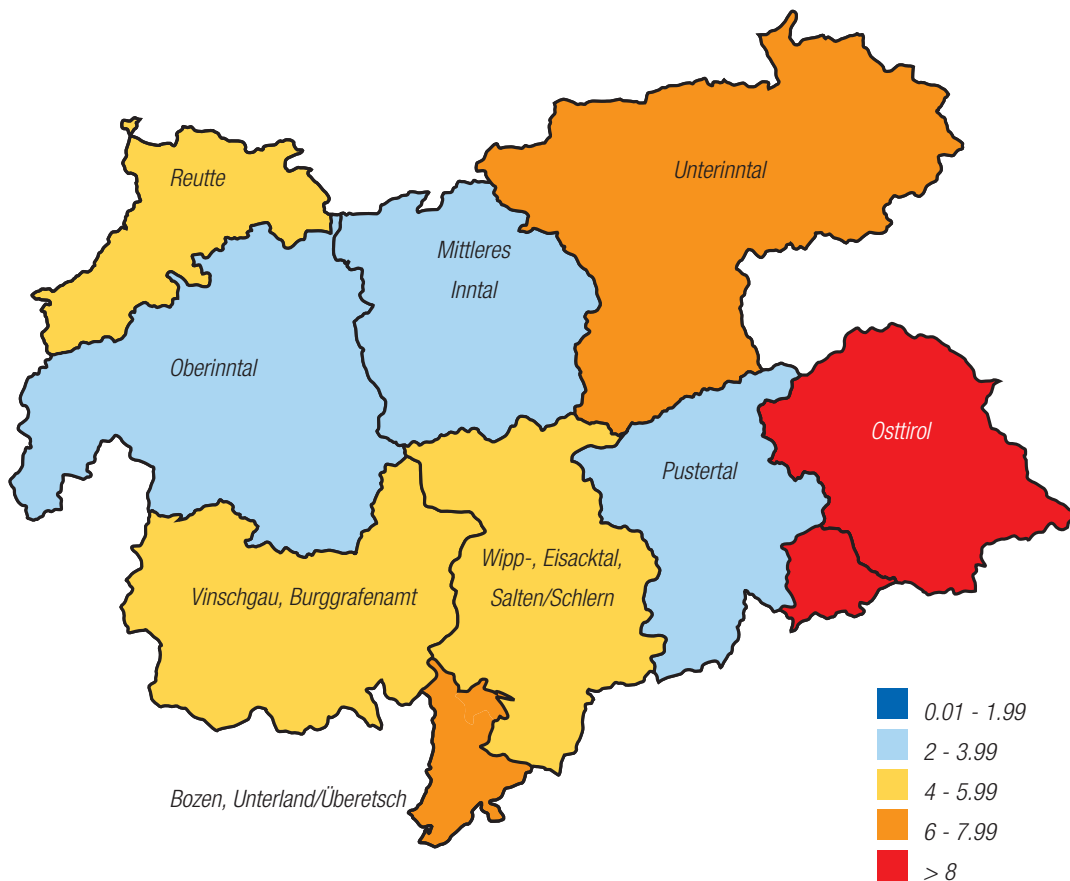
Im gesamten Studiengebiet waren 5,2% (n=83) der Proben im Bestätigungstest positiv auf Antikörper der Klasse IgG gegen *Anaplasma phagocytophilum*, dem Erreger der Humanen Granulozytären Ehrlichiose (HGE). Die Prävalenz war im Einzugsgebiet der Etsch (5,5%) ähnlich ($p=0,64$) wie im Donaueinzugsgebiet (5,0%).

Im Donaueinzugsgebiet wurden zwar mehr

Proben mit einem AK Titer von 1:256 oder höher beobachtet (24,5%) als im Etscheinzugsgebiet (14,7%), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,27$) (Annex 1, Tabelle 20).

Bei einer Verdünnung von 1:2048 zeigte kein Serum mehr eine positive Reaktion. Antikörper gegen HL 60-Zellen wurden in keinem untersuchten Serum beobachtet.

Abbildung 19

Seroprävalenz von AK der Klasse IgG gegen *A. phagocytophilum* in Prozent nach Gebiet**GEOGRAFISCHE VERTEILUNG DER SEROPOSITIVEN PERSONEN NACH GEBIET**

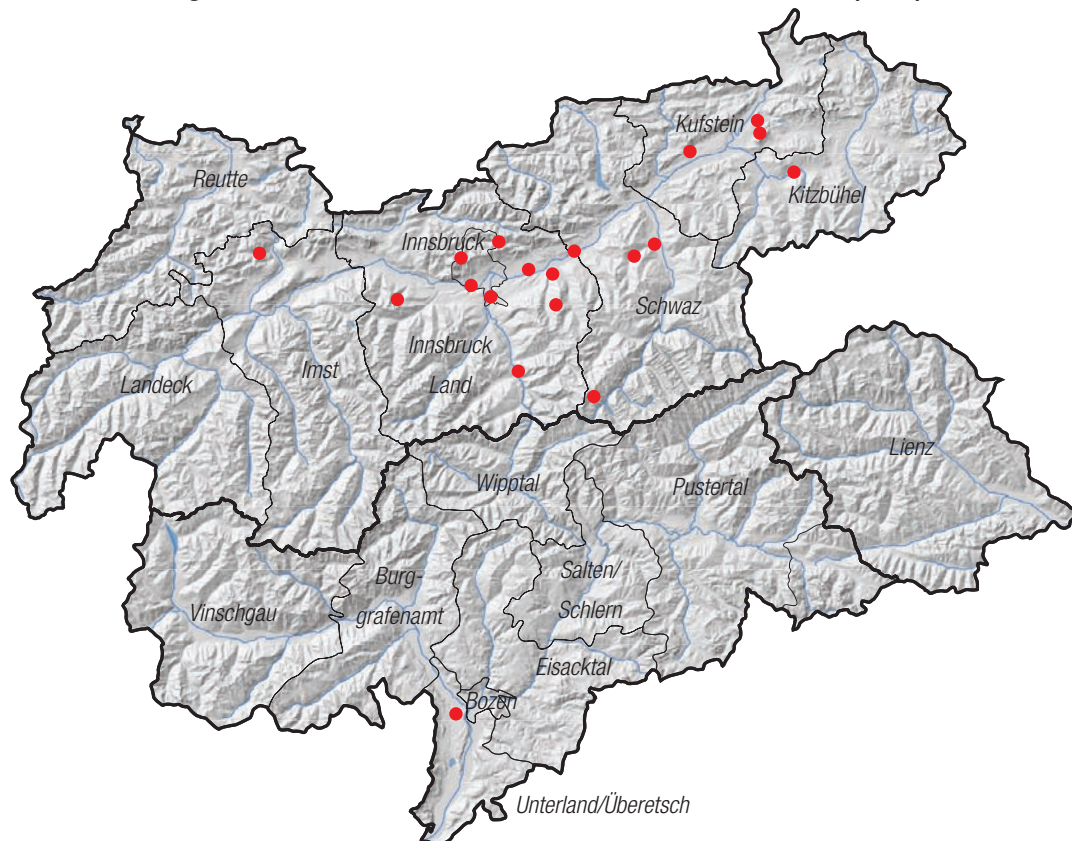
Im gesamten Studiengebiet wurden AK gegen *A. phagocytophilum* festgestellt. Die höchste Seroprävalenzrate zeigte das Einzugsgebiet der Drau (Osttirol mit den Gemeinden Innichen, Toblach und Sexten) mit 11,0% (n=11), wo sie fast doppelt so hoch war wie im Unterinntal und Bozen-Überetsch-Unterland mit jeweils 6,1% (n=19 bzw. n= 13). Es folgen Reutte mit 5,2% (n=3), Vinschgau-Burggrafenamt mit 4,9% (n=7), Eisacktal-Wipptal-Salten-Schlern mit 4,2% (n=6), das mittlere Inntal mit

3,9% (n=15), das Oberinntal mit 3,5% (n=5) und das Pustertal bis zum Toblacher Sattel mit 3,2% (n=3). Die möglichen Infektionsorte mit und ohne erinnerlichem Zeckenstich scheinen im gesamten Studiengebiet verteilt zu sein (Abbildung 20 und 21; Tabelle 22 im Annex 1).

Mögliche Infektionsorte der HGE scheinen im gesamten Studiengebiet zu liegen, auch wenn großteils kein Zeckenstich erinnerlich ist (Abbildungen 20 und 21).

Abbildung 20

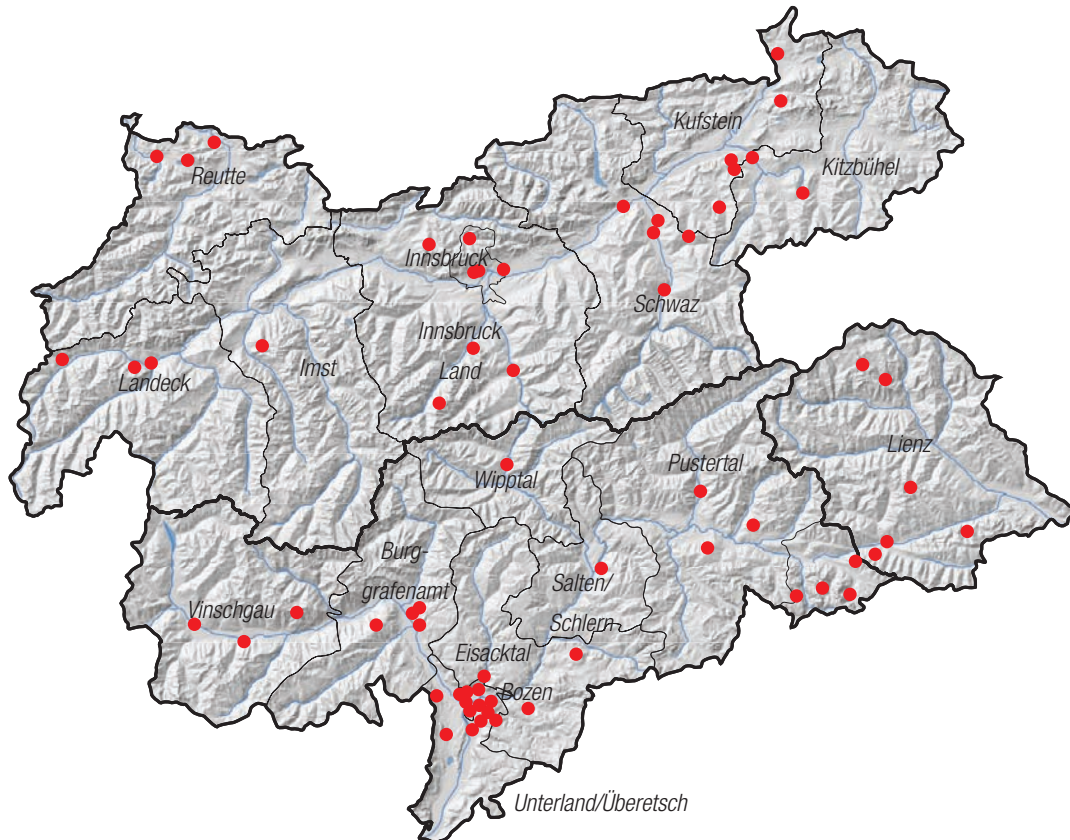
Mögliche Infektionsorte der HGE mit erinnerlichem Zeckenstich (n=19)



● Ort des erinnerlichen Zeckenstiches

Abbildung 21

Mögliche Infektionsorte der HGE ohne erinnerlichen Zeckenstich (n=66)



● Wohnort der serologisch positiven Personen

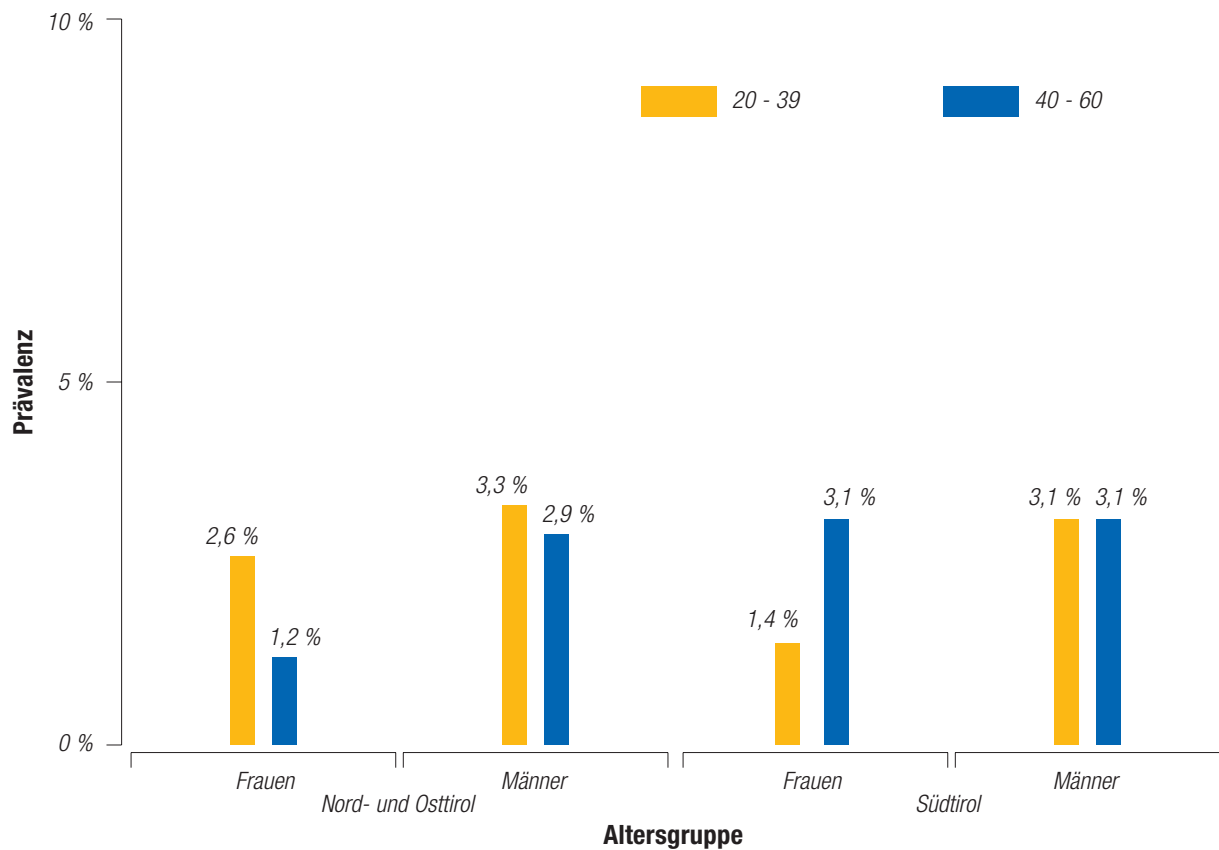
ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Ein signifikanter Unterschied ($p=0,04$) bestand zwischen der Prävalenz bei Männern (6,2%; $n=50$) und Frauen (4,0%; $n=32$). In Nord- und Osttirol scheinen jüngere Teilnehmer beider

Altersgruppen stärker betroffen zu sein, in Südtirol jüngere Frauen seltener (Annex 1, Tabellen 23 und 24).

Abbildung 22

Alters- und Geschlechtsverteilung der *Anaplasma phagocytophilum* IgG AK nach Studienregion ($n=83$)



Kommentar: Der beobachtete Unterschied der Prävalenz von Nordtiroler und Südtiroler Frauen nach Altersgruppen dürfte wohl einen Artefakt darstellen, der durch die geringe Anzahl von seropositiven Personen bedingt ist.

RISIKOFAKTOREN FÜR HGE

Risikofaktoren für eine Seropositivität gegen *A. phagocytophilum* konnten nicht identifiziert werden, jedoch war die Angabe, dass der Beruf mit einer Tätigkeit im Freien verbunden ist in der univariaten Analyse statistisch signifikant nega-

tiv (OR 0,28; 95% Konfidenzintervall: 0,12-0,63) mit einer Immunantwort auf HGE assoziiert (Annex 1, Tabelle 25).

Kommentar: Die Tatsache, dass bei unserer Studienpopulation ein Beruf im Freien nicht als Risikofaktor angesehen wird, könnte damit zusammenhängen, dass beruflich exponierte Personen besser über Vorsichtsmaßnahmen informiert sind und diese auch besser einhalten. Das zeigt sich auch bei der Babesiose (OR 0,36; 95% Konfidenzintervall: 0,09-1,27), nicht jedoch bei der Borreliose (OR 1,30; 95% Konfidenzintervall: 0,62-2,73).

Information über Haus- und Nutztiere, wie Rinder, Hunde und Schweine, wurden in dieser Studie nicht erhoben, könnten aber Anbetrachts der unzureichenden Informationen über die Reservoirwirte eine Rolle spielen. Auch andere Vektoren (*Rhipicephalus*, Bremsen) könnten bei der Übertragung eine Rolle spielen, dafür gibt es aber derzeit keine Anhaltspunkte.

KLINISCHE INFORMATIONEN

Von den 83 seropositiven Probanden gaben nur drei Personen Symptome an: Eine 51-jährige Südtiroler Teilnehmerin aus dem Wipptal berichtete von einer fieberhaften Erkrankung der Niere im Jahr 1973, erinnerte sich jedoch an keinen Zeckenstich. Eine 31 jährige Nordtirolerin aus dem Bezirk Innsbruck Land gab an, im Jahr 1978 an einer Infektanämie erkrankt zu sein, und berichtete von ca. 5 Zeckenstichen um

das Jahr 1980. Sie konnte keinen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Erkrankung und dem Zeckenstich herstellen. Schließlich berichtete eine ca. 40-jährige Patientin aus dem Zillertal von einem Zeckenstich in der Steiermark, dem grippale Symptome mit Muskel- und Kopfschmerzen gefolgt seien. Sie war zusätzlich seropositiv für Borrelien und hatte auch mehrere Zeckenstiche im Zillertal erlitten.

DISKUSSION

Während das Vorkommen autochtoner Infektionen mit *Anaplasma phagocytophilum* in Nordtirol als gesichert betrachtet werden kann, wurden bisher keine in Süd- oder Osttirol erworbenen Infektionen dokumentiert, in Südtirol wurden bisher auch keine entsprechenden serologi-

schen Daten erhoben. Unser Ziel war daher ein Vergleich der Prävalenzdaten zwischen dem Donau- und Etscheinzugsgebiet und damit eine Abschätzung, ob das Vorkommen von HGE in Südtirol wahrscheinlich ist.

VERGLEICH MIT DEN NACHBARREGIONEN

In Slowenien, jenem Teil Europas in dem bisher die meisten Ehrlichiosefälle diagnostiziert wurden, beziffert Cizman die Seroprävalenz bei Kindern und Jugendlichen mit 15,3%, in der Steiermark ermittelte Deutz bei Jägern ebenfalls eine Prävalenz von 15%. In Süddeutschland und der Ostschweiz wird der Anteil seropositiver Probanden unter Jägern mit 14% resp. 9% beziffert, die Seroprävalenz unter Blutspendern liegt in diesen Gebieten jedoch deutlich niedriger (1-2%).

Am seltensten werden seropositive Personen in Norditalien gefunden: Im Friaul beträgt die Seroprävalenz bei Risikopersonen 0,6%, für andere Teile Italiens wird die Durchseuchung von Risikogruppen mit 5,7%, die von Spendern mit 0,9% angegeben.

Die von uns im Donaueinzugsgebiet ermittelten Werte liegen zwischen denen, die für Jäger resp. Blutspender in Süddeutschland und Ostö-

sterreich ermittelt wurden, zieht man methodologische Unterschiede in die Überlegung mit ein, so sind die Prävalenzdaten für Nord- und Osttirol näher bei den für Jäger ermittelten Prozentsätzen und deutlich über den für Blutspender veröffentlichten Werten anzusiedeln. Dies kann, wie bereits im Kapitel Borreliose ausgeführt, mit dem relativ hohen Zeckenexpositionsrisiko der Nord- und Osttiroler Bevölkerung erklärt werden.

Die für das Etscheinzugsgebiet ermittelte Seroprävalenz liegt im obersten Bereich der bisher für Italien veröffentlichten Werte. Die von Sanogo für die Provinz Belluno und von Santino für das Trentino ermittelte Durchseuchung von Zecken lässt dies plausibel erscheinen: Während im Trentino in 9,8% der Zecken DNA von *A. phagocytophilum* nachgewiesen werden kann, gelang dies in der Provinz Belluno nur bei 0,3%.

ENTSPRICHT DER ERMITTELTE WERT DER REALITÄT?

Die ermittelte Seroprävalenzrate ist für die Gruppe der Blutspender repräsentativ, entspricht also der der Gesamtbevölkerung nur näherungsweise. Zeckenstiche außerhalb des Untersuchungsgebietes sowie unspezifische Kreuzreaktionen können zu einer Überschätzung, das Ausbleiben einer ausreichenden Antikörperentwicklung oder der Verlust von Antikörpern nach der Erstinfektion zu einer Unterschätzung der Prävalenz führen.

Um die Zahl unspezifischer Kreuzreaktionen möglichst niedrig zu halten, wurden alle im IFT positiven Proben mittels Westernblot geprüft und der cut-off des kombinierten Verfahrens nach den Vorgaben der WHO mit genau definierten Seren festgelegt.

Zu einer Unterschätzung der Prävalenz könnte der Umstand beitragen, dass die Antikörper nach einer durchgemachten Infektion bei bis zu 50% der Patienten innerhalb von zwei Jahren unter die Nachweisgrenze des IFT absinken können, wie Lotric-Furlan 2001 an slowenischen und Woessner 2001 an deutschen Patienten gezeigt hat. Dies wird zudem durch unsere Beobachtung gestützt, dass die Seroprävalenz mit steigendem Alter nicht zunimmt.

Es ist nicht bekannt, ob eine frühzeitige Antibiotikatherapie in der Lage ist, die Bildung von spezifischen Antikörpern zu unterdrücken.

GIBT ES HINWEISE AUF EINE ZUNAHME DER KRANKHEIT ODER REGIONALE UNTERSCHIEDE INNERHALB DES STUDIENGEBIETES?

In den Jahren 2000/2001 wurde in Nord- und Osttirol von Tiwald eine durchschnittliche Seroprävalenz von 9,0% festgestellt. Die von uns für dieses Gebiet ermittelte Prävalenzrate liegt deutlich niedriger. Dieser Rückgang resultiert aus der Einführung des Westernblots als Bestätigungstest, ist also methodisch begründet und in ähnlichem Ausmaß auch in anderen Gebieten beobachtet worden. Eine probeweise Auswertung von 260 zufällig ausgewählten Proben nach den Kriterien von Tiwald ergab 24 positive (9,2%), eine Änderung der Prävalenz ist in diesem Gebiet also nicht nachweisbar. Der Umstand, dass der letzte erinnerliche Zeckenstich bei einigen seropositiven Probanden 30 Jahre zurückliegt spricht ebenfalls gegen ein rezentes Vordringen des Erregers nach Nord- und Südtirol.

Anbetrachts der derzeit vorliegenden norditalienischen Daten ist es unwahrscheinlich, dass sich der Erreger aus Norditalien nach Süd-

tirol ausgebreitet hat. Es ist eher anzunehmen, dass der Erreger durch menschliche Tätigkeiten aktiv über das Studiengebiet verbreitet wurde, ähnlich wie wir es für die Babesiose postuliert haben. Der europäische Reservoirwirt für *A. phagocytophilum* ist noch nicht sicher identifiziert. Unsere Daten lassen eine gezielte Suche bei Nutztieren sinnvoll erscheinen.

Personen, die über 1200 m Seehöhe wohnen, zeigten seltener (2,8%, n=4), jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,2$), IgG AK gegen *A. phagocytophilum* als Personen, die unter oben genannter Seehöhe wohnen (5,3%; n=53).

Entlang des Inntales und des Etschtales konnte eine tendenzielle Abnahme der Seroprävalenz beobachtet werden, was Anbetrachts der negativen Korrelation zwischen Seehöhe und Infektionswahrscheinlichkeit erwarten werden darf. Auch bei Babesien und HGE kann im Inntal ein ähnlicher Trend beobachtet werden.

MÜSSEN DIE ÄRZTE MIT DEM KRANKHEITSBILD RECHNEN?

Infektionen mit *Anaplasma phagocytophilum* kommen in Südtirol in ähnlichem Umfang vor wie in Nordtirol, klinische Fälle sind in allen Teilen des Studiengebietes definitiv zu erwarten. Da die Krankheitssymptome relativ unspezifisch sind, und wegen der Länge der Inkubationszeit

nicht immer mit einem vorhergehenden Zeckenstich in Verbindung gebracht werden, ist das häufige Fehlen von anamnestischen Krankheitsangaben eher auf einen Mangel an Aufmerksamkeit als auf ein völliges Fehlen symptomatischer Verläufe zurückzuführen.

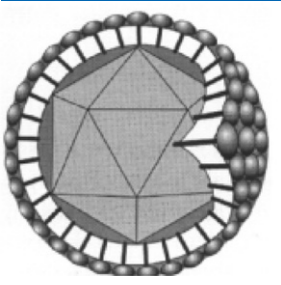
EMPFEHLUNGEN

Patienten, die im Sommer wegen eines grippalen Infektes nach Zeckenstichen den Arzt aufsuchen, sollten auf das Vorliegen einer Humanen Granulozytären Ehrlichiose getestet werden, wenn eine Thrombopenie mit deutlicher Erhöhung des CRP vorliegt. Die in der Basisversorgung tätigen Ärzte sollen über die Krankheit informiert werden und sie in der Differentialdiagnose fieberhafter Infekte berücksichtigen.

Zum Nachweis der Erkrankung sollten zwei Serumproben im Abstand von zumindest 7 Tagen bei einer Verdünnung von 1:64 auf IgG und bei einer Verdünnung von 1:160 auf IgM getestet werden. Verdächtig für das Vorliegen einer Erkrankung ist ein positiver IgM-Befund, beweisend ist eine Serokonversion oder ein vierfacher Titeranstieg der IgG-Antikörper. Ein direkter Nachweis des Erregers im Blutaussstrich oder mittels PCR sichert ebenfalls die Diagnose. Wenn der erste Test serologisch und/oder im Direktnachweis negativ verläuft, ist zumindest der serologische Test innerhalb von 7-14 Tagen zu wiederholen. Das Vorliegen von spezifischen IgG auf einer Titerstufe von 1:128 oder höher bei gleichzeitigem Fehlen von IgM-Antikörpern im Erstserum macht das Vorliegen einer floriden Humanen Granulozytären Ehrlichiose unwahrscheinlich.

FSME

(Frühsommer-Meningo-Enzephalitis)



Virus

Foto: thikquest-library, Internet

FSME (Frühsommer-Meningo-Enzephalitis)

DEFINITION

Bei der FSME handelt es sich um eine akute, von einem gleichnamigen Vertreter der Flaviviren verursachte Entzündung des zentralen Nervensystems und/oder der Hirnhäute. Der Großteil der Infektionen verläuft klinisch asymptomatisch. Die Schwere der Erkrankung variiert, mil-

de Fälle präsentieren sich häufig als Kopfschmerzen mit Fieber oder aseptischer Meningitis; es können aber auch schwere Fälle mit tödlichem Ausgang oder neurologischen Defektheilungen auftreten.

ERREGER

Gemeinsam mit den Erregern von Gelbfieber, Japan-B-Enzephalitis, Denguefieber und West-Nil-Fieber wird das *FSME-Virus* zur Gattung Flavivirus gerechnet. Das *FSME-Virus* ist ein relativ kleines Virus mit einem positiven RNA-Strang,

der von einem Kapsid aus einem Protein (Protein C) und einer Hülle mit zwei membranassoziierten Proteinen (Protein E und prM/M) umschlossen ist.

VORKOMMEN

Das FSME-Virus kommt in drei nahe verwandten Unterarten vor, die in unterschiedlichen Regionen verbreitet sind: der westliche Subtyp kommt in Europa bis in die Baltischen Staaten, die Ukraine und das westliche Russland vor, wo sich sein Vorkommen mit dem des östlichen Subtyps überlappt, der bis weit nach Sibirien

hineinreicht. Das Vorkommen der dritten Unterart, des fernöstlichen Subtyps, beschränkt sich auf den östlichen Teil Sibiriens. Zwischen allen drei Unterarten besteht eine Kreuzneutralisation, d.h. Infektionen oder Impfungen mit einem von ihnen schützen gleichzeitig vor Infektionen mit den beiden anderen Unterarten.

RESERVOIR

Das natürliche Reservoir des *FSME-Virus* sind Nagetiere und Insektenfresser, die größte

Bedeutung kommt dabei den Gattungen *Apodemus* und *Clethrionomys* zu.

ÜBERTRAGUNG

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch *Ixodes ricinus*. Die Zecken nehmen das Virus entweder beim Saugakt auf oder werden, seltener, vertikal durch transovariable Übertragung infiziert. Ein sogenanntes Co-Feeding, das

ist gleichzeitiges Saugen von Larven und Nymphen am selben Wirtstier scheint für die Ausbreitung der Viren im Vektor eine große Rolle zu spielen. Sie bleiben lebenslänglich Virusträger.

RISIKOGRUPPEN

Alle ungeimpften Personen sind als empfänglich einzustufen. Die Krankheit hinterlässt eine bleibende Immunität.

INKUBATIONSZEIT

Drei bis maximal 28 Tage.

KRANKHEITSBILD DER FSME

Die Frühsommer-Meningo-Enzephalitis (FSME) manifestiert sich typischerweise biphasisch. Drei bis 7 Tage nach dem Stich bemerkt der Patient eine kurze, durchschnittlich zwei Tage dauernde Phase mit leichtem Fieber, Übelkeit, Durchfall, Arthralgien und allgemeinem Unwohlsein, die spontan sistiert.

Nach dem kurzen Prodromalstadium setzt hohes Fieber mit Kopfschmerzen und Lichtscheu ein. Klinisch kann das Bild einer Meningitis mit Nackensteife, massiven fronto-occipita-

len Kopfschmerzen und vegetativer Symptomatik oder das Bild einer Enzephalitis mit Desorientiertheit und Wesensveränderung vorherrschen.

Laborchemisch zeigt sich eine milde Leukozytose bis 13.000 Zellen/ μ l, ein mäßig erhöhtes CRP (bis 5 mg/dl), und häufig eine leichte Erhöhung der Leberenzyme. Der Neopterin Spiegel im Serum ist meist normal, während im Liquor eine deutliche Erhöhung des Neopterinwertes nachgewiesen werden kann.

NACHWEIS DER FSME

Eine Infektion mit dem FSME Virus wird serologisch nachgewiesen. Bei Beginn der Symptome sind meist sowohl IgM als auch IgG-Antikörper nachweisbar. Ein signifikanter Anstieg der IgG-Antikörper sichert die Diagnose. Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren, können durch Tests auf neutralisierende AK in der späten Rekonvaleszenz ausgeschlossen werden. Nach

einer erfolgten Impfung gegen FSME kann keine Unterscheidung zwischen IgG-Antikörpern, die gegen das Impfvirus gebildet wurden und solchen, die von einem Kontakt mit dem Wildvirus herrühren, getroffen werden.

Eine detaillierte Beschreibung der in dieser Studie verwendeten Tests ist im Annex 2 ersichtlich.

THERAPIE

Eine kausale Therapie gibt es nicht, die Behandlung erfolgt rein symptomatisch. Die Erkrankung verläuft selbstlimitierend, kann jedoch, besonders bei älteren Patienten, mit dauerhaften Schäden verbunden sein.

Seit den 70er Jahren gibt es eine effektive Schutzimpfung, die die Anzahl der manifesten Infektionen in Österreich signifikant vermindert

hat: In Kärnten sank die Anzahl der klinischen Fälle von durchschnittlich 155 pro Jahr im Zeitraum 1973 bis 1982 (dem Jahr, in dem die Immunisierung der Bevölkerung beginnt) auf durchschnittlich 4 pro Jahr in den letzten Jahren. In anderen europäischen Endemiegebieten werden unvermindert hohe Inzidenzen beobachtet (Tschechien, Slowenien).

PROPHYLAXE (IMPfung)

Die aktive Schutzimpfung gegen das FSME Virus, erfordert eine Grundimmunisierung (3 Dosen im Abstand von mindestens vier bis sechs Wochen zwischen erster und zweiter Dosis und einem Abstand von einem Jahr zwischen 2. und 3. Dosis) vorsieht und Boosterdosen im Abstand von ursprünglich drei und seit kurzem 5 Jahren; auch andere Impfschemata scheinen ähnlich effektiv zu sein, eine Immunantwort auszulösen. Die Effektivität der Impfung ist als hoch einzustufen, Nebenwirkungen werden beim derzeit verwendeten Impfstoff selten

berichtet (gelegentlich hohes Fieber, Fieberkrämpfe). Der Impfstoff kann je nach Hersteller ab dem 1. bzw. 3. Lebensjahr verabreicht werden.

Der Impfstoff (aus inaktivierten Viren) ist in Italien nicht im Handel, kann aber unter bestimmten Voraussetzungen (M.D. vom 11.02.1997) vom Ausland bezogen werden. Dieser Impfstoff kann auf Anfrage über die Dienste für Hygiene und öffentliche Gesundheit Südtirols bezogen werden.

Da die Gesundheitsstrategien die FSME Impfung betreffend in Österreich (Nord- und Osttirol) und Italien (Südtirol) sehr unterschiedlich sind, werden die beiden Studiengebiete für dieses Kapitel getrennt.

NORD- UND OSTTIROL

Da serologisch keine Unterscheidung einer Immunantwort zwischen Wild- und Impfvirus möglich ist und die FSME Impfung in Österreich stark propagiert wird, wird in diesem Kapitel

vorwiegend auf die Durchimpfungsrate der FSME Impfung der Studienbevölkerung eingegangen.



Hinteres Villgratental: Falkamsee und Wilder Platter



Außervillgraten: Oberer Kesstaler See

DURCHIMPFUNGSRATE DER FSME IN NORD- UND OSTTIROL

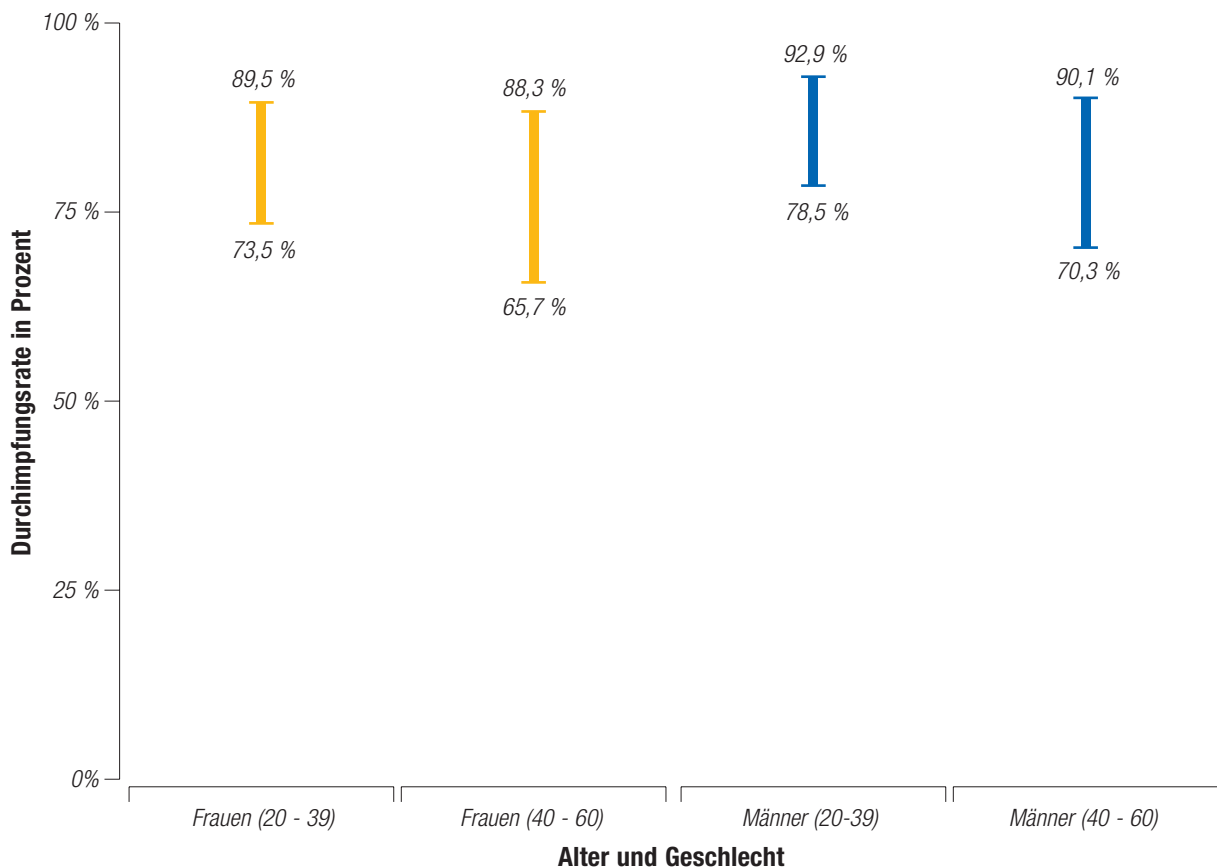
Bei der konservativen Schätzung der Durchimpfungsrate wird angenommen, dass alle Personen, die keine sichere Angabe über den Impfstatus machen können oder wollen, nicht geimpft sind. Das führt verständlicherweise zu einer Unterschätzung der Durchimpfungsrate, wenn Personen ohne sichere Angabe des Impfstatus zur Berechnung derselben herangezogen werden.

Impfungen, die länger zurückliegen oder in Zusammenhang mit anderen Impfungen oder Behandlungen vorgenommen wurden, sind häufig anamnestisch nicht sicher fassbar. Zieht man zur Berechnung der Durchimpfungsrate nur jene Personen heran, die ihren Impfstatus mit Sicherheit angeben können, kommt es zu einer Überschätzung der Durchimpfungsrate.

Die wirkliche Durchimpfungsrate liegt wahrscheinlich zwischen beiden Werten, für FSME in unserem Fall zwischen 72,1% und 90,2% (Abbildung 23). Weder zwischen Männer und Frauen ($p=0,23$) noch zwischen den Altersgruppen ($p=,38$) besteht ein signifikanter Unterschied.

Abbildung 23

Berechnung der FSME Durchimpfungsraten nach Alter und Geschlecht in Nord- und Osttirol (Maximum: Geimpfte/Personen die Angaben über FSME Impfung gemacht haben) (Minimum: Geimpfte/Studienteilnehmer)



Von den 279 Nord- und Osttiroler Studienteilnehmern, die angaben nicht geimpft zu sein, waren 89 (32,2%) im Screening Test (ELISA) positiv und zwei Personen zeigten grenzwertige IgG

AK Titer. Aus Kostengründen, und da eine Impfung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, wurde auf einen Neutralisationstest der positiven Nord- und Osttiroler Proben verzichtet.

ANZAHL DER VERABREICHTEN IMPFDOSEN

In Nordtirol gaben 468 Personen die Anzahl der verabreichten Dosen der FSME Impfung an, im Mittel wurden 4 Dosen angegeben (Median 3 Dosen, Minimum 1 Dosis, Maximum 11 Dosen). Insgesamt 87,8% gaben an, mindestens 3 Dosen FSME Impfstoff erhalten zu haben. Die ersten Verabreichungen des FSME Impfstoffs wurden im Jahr 1980 angegeben. Knapp die Hälfte der Teilnehmer (49,5%) gab an, eine Dosis vor weniger als 3 Jahren verabreicht bekommen zu haben.

Von den 712 Nordtiroler Teilnehmern, die angaben sicher geimpft zu sein, zeigten 96,2% (n=685) positive AK Titer, 3,4% (n=24) keine IgG AK Titer, und 3 (0,4%) Personen zeigten grenzwertige AK-Titer Resultate. Von 14 (77,8%) der 18 geimpften Personen, die im Screening Test negativ waren und eine Angabe über die letzte Booster Dosis gemacht haben, wurde eine Auffrischungsimpfung nach dem Jahr 2000 angegeben. Diese sind also als non-responder einzustufen. Bei den anderen 4 Personen lag die Auffrischungsimpfung mehr als 5 Jahre zurück.

KLINISCHE INFORMATIONEN

Von den 16 Nordtiroler Probanden mit anamnestischer Meningitis, gaben 15 an, gegen FSME geimpft worden zu sein, weshalb keine Aussage über FSME als Ursache der Meningitis gemacht werden kann. Sechs (40,0%) von den 15 Personen, die sich an das Jahr der Meningitis erinnern konnten, erkrankten daran vor Vollendung des 5. Lebensjahres, weitere 4 (26,7%) zwischen dem 5. und 9. Lebensjahr, drei (21,0%) zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr und zwei (13,4%) als sie älter waren (mit 19 und 23 Jahren).

Alle Meningitiden traten vor dem Jahr 1991 auf, 66,7 % (n=10) vor Einführung der Impfung gegen FSME und 46,7% (n=7) vor dem Jahr 1970.

Die Person, die sich nicht erinnern konnte, jemals gegen FSME geimpft worden zu sein, gab an, die Meningitis im ersten Lebensjahr gehabt zu haben.

Ein 51-jähriger Osttiroler, bei dem 1976 eine FSME diagnostiziert worden war, hatte dessen ungeachtet im Jahr 2000 eine Grundimmunisierung erhalten.

Ein 45-jähriger Mann aus dem Zillertal hatte 1965 nach einem Zeckenstich im Zillertal eine Meningitis durchgemacht, die mit grippaler Symptomatik, Muskel und Gliederschmerzen einhergegangen war. Ohne serologische Kontrolle auf

eine durchgemachte FSME war er um 1985 gegen FSME grundimmunisiert worden und hatte bis 2004 sieben Auffrischungsimpfungen erhalten.

Kommentar: In den beiden letzten Fällen muss – Anbetrachts der zeitlichen Assoziation zu einem in einem bekannten Endemiegebiet erlittenen Zeckenstich – eine FSME als möglich betrachtet werden. In den übrigen Fällen kann keine Angabe über FSME als Ursache der anamnestischen Meningitiden gemacht werden, jedoch sind bakterielle oder andere virale Meningitiden wahrscheinlich. Dafür sprechen sowohl die Altersverteilung als auch das Jahr des Auftretens der Meningitis. Zwar ist es nicht sinnvoll, alle Personen vor einer FSME-Grundimmunisierung auf das Vorliegen von spezifischen Antikörpern zu prüfen, bei Personen mit einer anamnestischen Meningitis könnte diese Maßnahme allerdings sinnvoll sein, besonders wenn die Krankheit in der Zeckensaison oder in zeitlicher Assoziation mit einem Zeckenstich auftrat.

SÜDTIROL

DURCHIMPFUNGSRATE DER FSME IN SÜDTIROL

In Südtirol lag die FSME Durchimpfungsrate bei 1,8% (n=11); nur wenige Teilnehmer (n=17, 2,7%) konnten sich nicht erinnern und somit wurde die Schätzung der Durchimpfungsrate wenig beeinflusst. Unter den elf Geimpften gab niemand an, in der Land- oder Forstwirtschaft tätig zu sein,

neun Personen berichteten, dass sie Feldarbeit durchgeführt hatten und elf geimpfte Studienteilnehmer berichteten in der Freizeit im Freien aktiv gewesen zu sein. Von diesen waren sieben Männer und vier Frauen, sie waren zwischen 23 und 57 Jahre alt.

LABORERGEBNISSE

Im FSME Screening Test zeigten 14 Personen positive AK Titer gegen FSME und zwei grenzwertig positive Resultate. Alle bis auf einer waren geimpft. Nur dieser eine nicht geimpfte 37 jährige Teilnehmer aus Sexten zeigte neutralisierende AK gegen das FSME Virus mit einem Titer 1:10. Er war auch gegen HGE im Bestätigungstest positiv. Er konnte sich jedoch an keinen Zeckenstich erinnern. Er berichtete im Durchschnitt eine halbe Stunde pro Woche im Garten zu arbeiten, sechs Stunden pro Woche Rad zu fahren und vier Stunden pro Woche wandern zu gehen.

Von den elf geimpften Personen zeigten im Neutralisationstest jedoch nur sieben neutralisierende AK gegen das FSME Virus (Annex 1, Tabelle 26) mit Titerstufen zwischen 1:10 und 1:40.

Von den 4 geimpften Personen mit einem negativen Neutralisationstest gab einer an, insgesamt zwei Dosen des FSME Impfstoffs erhalten zu haben, zwei Personen hatten die Grundimmunisierung abgeschlossen (mit 3 Dosen, letzte Dosis für beide im Jahr 2000) und eine Person gab an, 5 Dosen erhalten zu haben, die letzte im Jahr 1993.

Abbildung 24



KLINISCHE INFORMATIONEN

In Südtirol wurde 6 mal eine Meningitis angegeben, alle 6 Personen waren gegen FSME ungeimpft, keiner zeigte AK der Klasse IgG

gegen das FSME Virus, somit ist eine FSME als Ursache der Meningitis auszuschließen.

DISKUSSION

Es fällt auf, dass außerhalb des hydrogeographischen Einzugsgebietes der Donau (Nordtirol, Osttirol, Südtirol bis zum Toblacher Feld) keine Antikörper gegen das FSME-Virus bei ungeimpften Probanden nachgewiesen werden konnten. Der einzige nicht geimpfte, sicher positive Südtiroler Spender kommt aus Sexten, es ist aber derzeit nicht klar, wo er sich infiziert hat.

Ein Drittel ($n=4$) der immunisierten Südtiroler sind nicht sicher geschützt, entweder deshalb, weil die Grundimmunisierung nicht abgeschlossen wurde (eine Person), oder weil die letzte Dosis länger als 5 Jahre zurückliegt. Die Hälfte ($n=2$) der nicht geschützten geimpften Personen, sind aber als non-responder einzustufen.

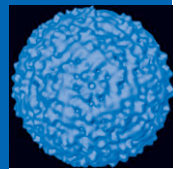
EMPFEHLUNGEN

Das Vorkommen von FSME in Südtirol ist aufgrund unserer Ergebnisse nicht ausgeschlossen, bedarf aber weiterer Untersuchungen. Eine allgemeine Impfempfehlung lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten.

Aus diesem Grund ist eine weitere Studie im Sommer 2005 im Überetsch geplant, um die Prävalenz des FSME Virus in Zecken zu untersuchen. Dieses Gebiet wurde deshalb ausgewählt, da in Südtirol am meisten Zeckenstiche von dort gemeldet wurden und weil es das Naherholungsgebiet der größten Stadt Südtirols und der umliegenden Gemeinden ist, in denen circa ein Viertel der Südtiroler Bevölkerung wohnt. Dieses Gebiet ist für verschiedene Freizeitaktivitäten, wie Radfahren, Wandern und Schwimmen sehr beliebt, da sich dort auch zwei der wenigen Badeseen Südtirols befinden.

Bezüglich der FSME Impfung muss auf vollständige Grundimmunisierung und entsprechende Auffrischungsimpfungen geachtet werden. Eine Registrierung des Impfstoffs in Italien könnte, falls eine Empfehlung der Impfung nach Durchführung der Zeckenprävalenzstudie gegeben wird, aber auf jeden Fall für Auslandsreisende in Endemiegebiete, die FSME Impfung vereinfachen.

West-Nil-Virus (WNV)



West-Nil-Virus

Foto: CNN

West-Nil-Virus (WNV)

DEFINITION

Das West Nile Fieber ist eine wenig charakteristische grippeartige Infektion, die von einem gleichnamigen Vertreter der Flaviviren verursacht wird. Die Schwere der Erkrankung variiert,

eine Beteiligung des zentralen Nervensystems oder Verläufe mit tödlichem Ausgang werden selten beobachtet.

ERREGER

Ebenso wie das *FSME-Virus* wird das *West-Nil-Virus* zur Gattung *Flavivirus*, Familie *Flaviviridae* gerechnet. Es handelt sich um ein ikosaedrisches, membranummanteltes Virus mit einem positiven RNA-Strang. Das Oberflächen-

protein E scheint für das Eindringen des Virus in die Zielzellen entscheidend zu sein, Antikörper gegen dieses Protein können das Virus neutralisieren.

VORKOMMEN

Das Virus ist in Afrika, Europa, Asien und seit seinem ersten Auftreten in New York im Jahr 1999 auch in Nordamerika verbreitet, in Europa wurden Ausbrüche in Südfrankreich, Norditalien (Toskana) und am Balkan beobachtet.



West-Nil-Virus- mögliche geogr. Ausbreitung lt. CDC, 2003, Foto: CDC

RESERVOIR

Reservoirwirte sind zahlreiche Vogelarten, jüngere Forschungsergebnisse lassen aber auch Säugetiere (Pferde) und Reptilien zumindest als

kurzzeitige Infektionsquelle für Arthropoden möglich erscheinen.

ÜBERTRAGUNG

Hauptvektor ist die gemeine Stechmücke *Culex pipiens*, die sich ebenfalls weltweiter Verbreitung erfreut.

RISIKOGRUPPEN

Es sind alle seronegativen Personen als empfänglich einzustufen. Die Infektion hinterlässt eine bleibende Immunität.

INKUBATIONSZEIT

Die Inkubationszeit dauert in der Regel 3-5 Tage.

KRANKHEITSBILD

Die Erkrankung manifestiert sich als wenig charakteristischer, grippaler Infekt mit 3-5 Tage dauerndem, mäßig hohem Fieber, frontalen Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Myalgien, Konjunktivitis, gastrointestinalen Beschwerden und einem stammbetonten, rubeoliformen bis makulopapulösen Exanthem. In ca. 15% der Fälle entwickelt sich eine Meningitis mit weitgehend unauffälligem Liquorbefund. Die durchgemachte Erkrankung hinterlässt eine bleibende Immuni-



Mücke während der Blutmahlzeit, Foto: LSHTM

tät; chronische Infektionen beim Menschen sind nicht bekannt. Da jedoch klinisch inapparente Verläufe häufig sind, stellt die Krankheit ein Risiko für die Empfänger von Blutkonserven in Endemiegebieten dar. Nach einem Bericht von Pealer und Mitarbeitern wurden im Sommer 2002 in den Vereinigten Staaten mehr als 20 Personen durch Bluttransfusionen mit dem *West-Nil-Virus* infiziert.

NACHWEIS DES WNV

Eine detaillierte Beschreibung der in dieser Studie verwendeten serologischen Tests ist im Annex 2 ersichtlich.

THERAPIE

Es existiert keine spezifische Therapie gegen eine Erkrankung mit dem WNV.

LABORBEFUNDE

Insgesamt waren in 461 Seren (28,7%) aller Teilnehmer AK gegen WNV nachweisbar, weiter 3,3% (n=53) zeigten ein grenzwertiges Ergebnis. Positive oder grenzwertige Titer (98,6%, n=507) wurden fast ausschließlich bei Personen beobachtet, die gegen FSME geimpft waren, fast alle kamen aus Nord- und Osttirol. (Annex 1, Tabelle 27). Die OR für FSME geimpfte, ein positives Screening Test Ergebnis im WNV Test zu haben war hoch statistisch signifikant (Crude

OR 79,6; 95% CI: 46,60-146,33).

Von den ca. 400 positiven Probanden wurden 100, darunter alle mit niedrigen IgG-Titern gegen FSME und der einzige FSME-negative Nordtiroler Teilnehmer einem Neutralisationstest unterzogen. Dieser zeigte nur bei vier Personen ein positives Resultat. Alle waren mehrfach gegen FSME geimpft worden. Von den im ELISA positiven Südtirolern konnte niemand im Neutralisationstest bestätigt werden.

Kommentar: Nach einer Impfung gegen FSME oder einer Infektion mit dem FSME-Virus können Antikörper gegen West-Nil-Virus mit kommerziell erhältlichen Tests nicht mehr zweifelfrei nachgewiesen werden. Sowohl mit rekombinanten ELISA als auch mit einem Immun Fluoreszenz Test (IFT) stört ein hoher Prozentsatz von kreuzreagierenden Seren die Bestimmung, es ist sogar möglich, dass bei sehr hohen Antikörpertitern gegen FSME zumindest in vitro auch eine Kreuzneutralisation auftreten kann. Wegen der starken Assoziation eines positiven Testergebnisses mit einer früher durchgeführten FSME Impfung und dem Fehlen eines adäquaten Testsystems zur Unterscheidung kann keine weitere Aussage gemacht werden, ob es sich um eine Serokonversion aufgrund der FSME Impfung oder aufgrund eines Kontaktes mit dem WNV gehandelt hat.

Unter den Personen, die angaben, nicht gegen FSME geimpft zu sein, blieben insgesamt 15 von 668 Studienteilnehmern (2,2%) übrig, die im Screening Test ein grenzwertiges (n=1) oder positives Testergebnis (n=14) zeigten. Keine dieser Personen gab an, gegen andere Flavivirus Erkrankungen (Gelbfieber oder Japan B Enzephalitis) geimpft zu sein.

Von den 3 ungeimpften im WNV Screening Test positiven Südtiroler Teilnehmern verfügte keiner über neutralisierende Antikörper gegen das *West-Nil-Virus*.

Bei den Nord- und Osttiroler Studienteilnehmern, die im WNV Screening Test positiv waren, sich jedoch an keine FSME Impfung erinnern konnten, wurden neutralisierende Antikörper im Bestätigungstest gefunden. Jedoch bleibt zu bedenken, dass es in Nordtirol mit einer sehr hohen FSME Durchimpfungsrate wahrscheinlich relativ häufig zu einer falsch negativen Impfanamnese kommen könnte, insbesondere wenn eine Impfung schon länger zurückliegt.

In dieser Studie konnte bei keinem Probanden ein Hinweis auf eine durchgemachte Infektion mit *West-Nil-Virus* gefunden werden.

Kommentar: Weder in Südtirol noch in Nord- und Osttirol konnte ein Anhaltspunkt für Infektionen mit dem *West-Nil-Virus* gefunden werden. Aufgrund der doch relativ großen Probandenanzahl kann angenommen werden, dass die Seroprävalenz sehr gering ist, wahrscheinlich unter 1%. Da ausschließlich Blutspender für die Studie herangezogen wurden, kann eine etwas höhere Seroprävalenz in der Normalbevölkerung nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Da sich die Erkrankung möglicherweise mit Änderung der klimatischen Gegebenheiten in Europa ausbreitet, sollte die Erhebung in 5 bis 10 Jahren wiederholt werden.

Infektionen mit dem *West-Nil-Virus* sind derzeit nur bei Personen mit entsprechender Reiseanamnese differentialdiagnostisch zu bedenken.

In Nord- und Osttirol ist die Situation komplexer: Hier wird der Nachweis von Antikörpern gegen das *West-Nil-Virus* durch die hohe Durchimpfungsrate gegen das FSME-Virus erschwert, ein sicherer Nachweis von IgG-Antikörpern gegen WNV ist hier mit den derzeit kommerziell verfügbaren Systemen nicht möglich. Da einige Probanden mit positivem AK Screening Ergebnis keine Fernreiseanamnese aufweisen, ist es doch möglich, dass Infektionen mit dem *West-Nil-Virus* in Nordtirol erworben wurden. Die Ergebnisse sind aber nicht beweisend, da nach derzeitigem Wissen eine Kreuzneutralisation zwischen FSME und WNV nicht ausgeschlossen ist. Auch eine Gelbfieberimpfung kann bei der Untersuchung auf Antikörper gegen WNV zu falsch positiven Resultaten führen.

Hantavirus



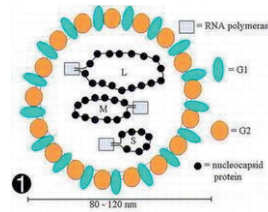
Hantaviren- ELMI

Foto: Universität Leuven

Hantavirus

DEFINITION

Hantaviren der Alten Welt verursachen die Nephropathia epidemica, eine akute, fieberhafte Infektion der Nieren, die mit massiven Lumbalgien und einer interstitiellen Nephritis einhergeht.

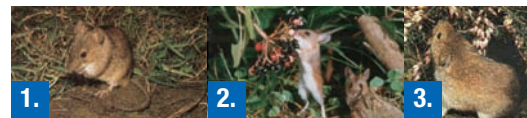


Hantaviren- ELMI

Foto: College of American pathologists

ERREGER

Die Gattung *Hantavirus* wird gemeinsam mit den Gattungen *Bunyavirus*, *Phlebovirus*, *Nairovirus* und *Tospovirus* zur Familie der *Bunyaviren* gerechnet, die mit mehr als 300 bisher beschriebenen Arten zu den umfangreichsten bekannten Virusfamilien zählt.



1. Brandmaus, Foto: R. Kohlmeyer

2. Gelbhalsmaus, Foto: CH-Forschung: Agentur Sutter, W. Büchi

3. Rötelmaus, Foto: Dt. Tierlexikon-Internet

VORKOMMEN

Hantaviren sind weltweit verbreitet. Die Arten der Neuen Welt (u.a. *Sin Nombre Virus*, *Bayou Virus*, *New York Virus*, *Black Creek Canal Virus*, *Andes Virus*) stehen sich genetisch nahe, verursachen ähnliche klinische Beschwerden, bei denen eine Lungenbeteiligung im Vordergrund steht und nutzen Reservoirwirte aus der Unterfamilie der Neuweltmäuse (*Sigmodontinae*).

Die Hantaviren der Alten Welt weisen eine

höhere genetische Diversität auf. Von den zahlreichen Viren dieser Gruppe, die in den letzten Jahren beschrieben wurden, sind in Europa drei von besonderer Bedeutung: das *Dobravavirus*, das *Puumalavirus* und das *Hantaanvirus*. Klinische Fälle sind auch aus Mitteleuropa berichtet worden, so aus Österreich, Deutschland und Frankreich.

RESERVOIR

Alle drei in Europa vorkommenden Hantaviren benutzen ein enges Spektrum von Nagetieren als Reservoir, die permanent infiziert sind und das Virus mit Urin, Faeces und Speichel ausscheiden: die Rötelmaus (*Clethrionomys glareolus*) ist Träger des *Puumala-Virus*, die Brandmaus (*Apodemus agrarius*) ist Träger des *Han-*

taan-Virus und Haus- und Wanderratte (*Rattus rattus* und *Rattus norvegicus*) dienen dem *Seoul-Virus* als Reservoir. Das *Dobrava-Virus* wird am Balkan von der Gelbhalsmaus (*Apodemus flavicollis*) verbreitet, in Mitteleuropa fungiert stattdessen *A. agrarius* als Reservoirwirt.

ÜBERTRAGUNG

Die Übertragung erfolgt hauptsächlich durch mit Nagerurin, -faeces oder -speichel kontaminiertes Wasser und Nahrungsmittel, die über die Haut oder den Gastrointestinaltrakt aufgenommen werden.

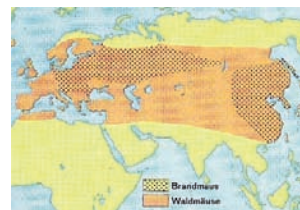


Hantaviren-Infektionszyklus

Foto: Internet, unbekannte Quelle

RISIKOGRUPPEN

Alle Personen sind prinzipiell als empfänglich einzustufen. Personen, die Kontakt mit kontaminierten Lebensmittel und Wasser (Feldarbeit ohne Schutzkleidung) haben ein erhöhtes Risiko.



Brandmaus Verbreitung

Foto: Internet, unbekannte Quelle

INKUBATIONSZEIT

Die Inkubationszeit ist 9 bis 35 Tage.

KRANKHEITSBILD

Die Erkrankung beginnt nach mit akut einsetzendem hohem Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen. Nach einigen Tagen treten schwere Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf, seltener entwickelt sich eine transiente Myopie, Konjunktivitis oder ein Gesichtserythem. Charakteristisch ist die Beteiligung der Nieren, die sich als unterschiedlich stark ausgeprägte Erhöhung von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure manifestiert, in schweren Fällen jedoch zu einem akuten Nierenversagen oder zur Entwicklung eines Nephrotischen Syndrom mit Ödemen, Hypoalbuminämie und ausgeprägter Proteinurie führen kann. Laborchemisch imponieren erhöhte Nierenparameter

sowie, besonders bei Infektionen mit dem Serovar Dobrava, eine Thrombozytopenie. Hämorrhagien werden vor allem bei Infektionen mit den Serovaren *Hantaan*, *Seoul* und *Dobrava* beobachtet, in diesen Fällen spricht man von einem Hämorrhagischen Fieber mit Renalem Syndrom (HFRS). Die überwiegende Mehrheit der Fälle verläuft allerdings klinisch inapparent. Die Erkrankung scheint eine bleibende Immunität hervorzurufen, da Antikörper noch Jahrzehnte nach der Erkrankung im Serum nachweisbar sind.

Über Fälle mit pulmonaler Beteiligung wurde in Europa wenig berichtet.

NACHWEIS VON HANTAVIREN

Die Diagnose wird meist serologisch gestellt. Der Nachweis von IgM-Antikörpern spricht für eine rezente Infektion, ein Titeranstieg der IgG-Antikörper bestätigt die Diagnose. In Europa wurden inzwischen über 1000 Fälle diagnostiziert, die, soweit eine Subtypisierung erfolgte, in der überwiegenden Mehrheit auf die Serovare *Puumala* und/oder *Hantaan* zurückzuführen waren. Die serologische Unterscheidung der

beiden Serovare ist wegen ihrer beträchtlichen Kreuzreaktivität schwierig, während der akuten Erkrankung und der frühen Rekonvaleszenz besteht sogar die Fähigkeit zur Kreuzneutralisation.

Eine detaillierte Beschreibung der in dieser Studie verwendeten Tests ist im Annex 2 ersichtlich.

THERAPIE

Es existiert keine spezifische Therapie, Ribavirin wird als mögliches Mittel diskutiert. Eine symptomatische Therapie der Grunderkrankung

(Dialyse bei Nierenbeteiligung, Transfusionen) kann erforderlich sein.

LABORBEFUNDE

Insgesamt waren 17 Teilnehmer im Screening Test positiv und 9 Personen grenzwertig positiv. Es konnten im dotblot- Bestätigungstest jedoch nur sieben Personen (Seroprävalenz < 0,1%) identifiziert werden. Im Detail wiesen

3 Probanden Antikörper gegen das Sero var *Puumala* auf, 4 Probanden trugen Antikörper gegen die Serovare *Hantaan* und/oder *Dobrava*. Das Sero var *Seoul* konnte nicht nachgewiesen werden.

GEOGRAFISCHE VERTEILUNG

Die Seroprävalenzrate war in Osttirol mit Innichen, Toblach und Sexten mit 2,0% (n=2) am höchsten. In allen anderen Gebieten lag sie

unter 1% (Unterinntal 0,9% (n=3), Oberinntal 0,7% (n=1) und mittleres Inntal 0,3% (n=1). (Abbildung 25, Annex 1, Tabelle 28)

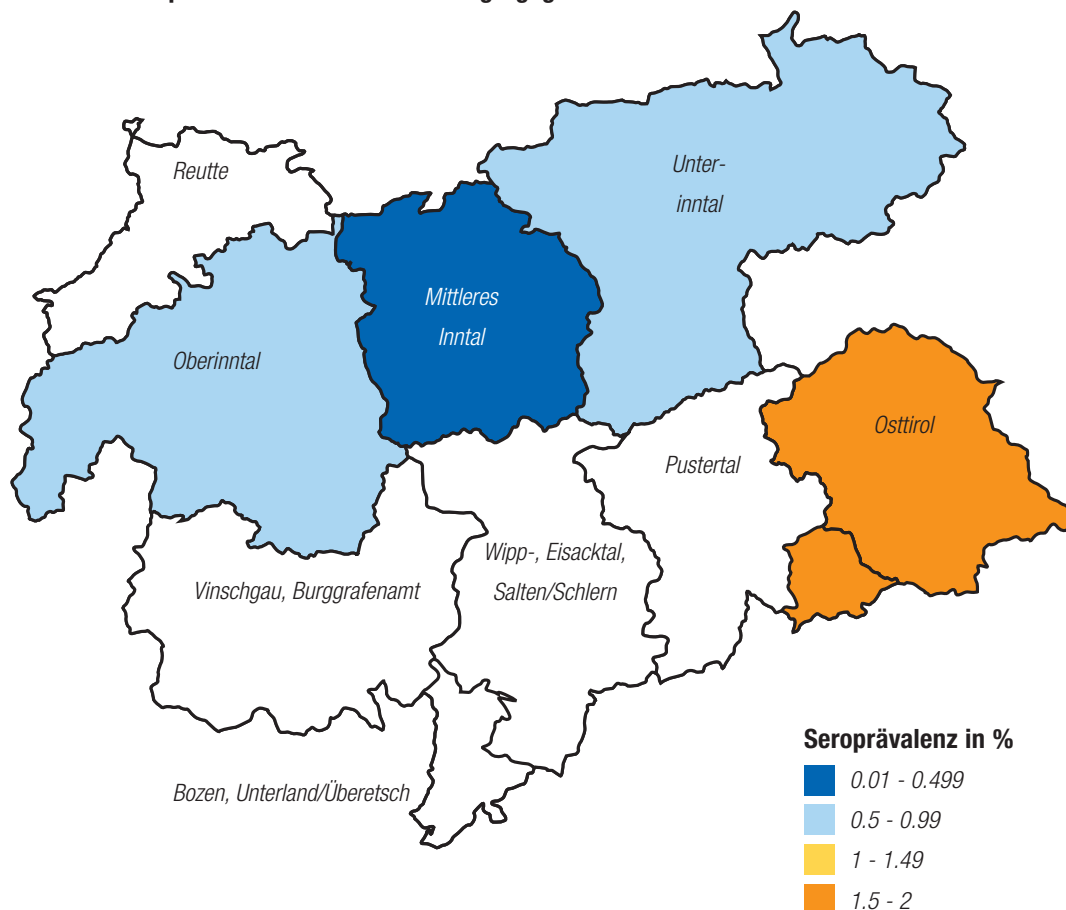
ALTER- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Bei den seropositiven Personen handelte es sich um 4 Frauen (57,1%) und 3 Männer (42,9%), fünf Personen (71,4%) waren älter als

40 Jahre. Keiner gab eine klinische Symptomatik einer floriden oder abgelaufenen Nierenentzündung an.

Abbildung 25

Seroprävalenz von AK der Klasse IgG gegen Hantaviren in Prozent nach Gebiet



RISIKOFAKTOREN FÜR DAS VORHANDENSEIN VON AK DER KLASSE IgG GEGEN HANTAVIREN

Es konnte kein Risikofaktor (in der univariaten Analyse) für eine Seropositivität identifiziert werden (Annex 1, Tabelle 29)

DISKUSSION

Infektionen mit Hantaviren der Serovare Puumala und Hantaan/Dobrava scheinen sich auf das Einzugsgebiet der Donau zu beschränken, die Prävalenz entspricht in etwa der des benachbarten süddeutschen Raumes. Eine Möglichkeit zur serologischen Sicherung der Verdachtsdiagnose wird derzeit – auf Basis der in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse – am Hygieneinstitut der Medizinischen Universität Innsbruck geschaffen.

Obgleich die potentiellen Reservoirwirte auch in Südtirol verbreitet sind, konnte hier kein Anhaltspunkt für Infektionen mit Hantaviren der Serovare Hantaan, Puumala, Dobrava und Seoul gefunden werden. Auch hier ist wahrscheinlich, dass die Seroprävalenz sehr niedrig ist und wahrscheinlich unter 1% liegt, auch wenn aufgrund der Teilnehmerauswahl (Blutspender) in der Normalbevölkerung die Seroprävalenz höher liegen könnte.

EMPFEHLUNGEN

Unsere Untersuchungen erbrachten keine Hinweise für das Vorkommen von Hantaviren in Südtirol, sodass die Krankheit dort derzeit nur bei entsprechender Reiseanamnese bedacht werden muss. In Nord- und Osttirol sollten die in der Basisversorgung tätigen Ärzte zumindest lokal über die verschiedenen Erscheinungsformen der Krankheit informiert werden, damit sie diese in der Differentialdiagnose berücksichtigen können. Zur Diagnosesicherung müssen entsprechende serologische Tests verfügbar sein.

Annex

Annex 1

TABELLEN

Demografische Tabellen

Tabelle 1

Probenanteil der Gesamtbevölkerung

Bezirk	Anzahl der Einwohner	Anzahl der Teilnehmer pro 1000 Einwohner	Anzahl der Teilnehmer
Bozen	97232	1,35%	131
Burggrafenamt	88326	1,11%	98
Eisacktal	44464	1,03%	46
Pustertal	73146	1,53%	112
Salten-Schlern	44441	1,42%	63
Vinschgau	34242	1,34%	46
Wipptal	17735	1,92%	34
Überetsch-Unterland	62956	1,32%	83
Imst	52658	1,58%	83
Innsbruck-Land	154940	1,79%	278
Innsbruck-Stadt	113392	0,98%	111
Kitzbühel	59191	1,06%	63
Kufstein	93702	1,49%	140
Landeck	42799	1,38%	59
Lienz	50404	1,65%	83
Reutte	31584	1,84%	58
Schwaz	74834	1,51%	113
GESAMT	1136046	1,41%	1601

Tabelle 2

Bevölkerungsstruktur der Gesamtbevölkerung und der Studienpopulation in Südtirol

	Bevölkerung	% der Gesamtbevölkerung	Anzahl der Proben	% der Proben
Südtirol gesamt	467338			
Bozen	95400	20,4%	131	21,4%
Burggrafenamt	89718	19,2%	98	16,0%
Eisacktal	45438	9,7%	46	7,5%
Pustertal	74182	15,9%	112	18,3%
Salten- Schlern	45332	9,7%	63	10,3%
Vinschgau	34435	7,4%	46	7,5%
Wipptal	17983	3,8%	34	5,5%
Überetsch	64850	13,9%	83	13,5%
Männer	230188	49,3%	323	52,6%
Frauen	237150	50,7%	291	47,4%
20-39 Jahre	142727	30,5%	323	52,2%
40-59 Jahre	118609	25,4%	296	47,8%
Städte (> 10.000 EW)	189977	40,7%	256	41,8%
Land (<= 10.000 EW)	277361	59,3%	357	58,2%
Wohnort > 1200m	44027	9,4%	55	9,0%
Wohnort bis 1200m	423311	90,6%	558	91,0%

Tabelle 3

Bevölkerungsstruktur der Gesamtbevölkerung und der Studienpopulation in Nord- und Osttirol

	Bevölkerung	% der Gesamtbevölkerung	Anzahl der Proben	% der Proben
<i>Nord- und Osttirol gesamt</i>	673504		988	
<i>Schwaz</i>	74834	11,10%	113	11,4%
<i>Kufstein</i>	93702	13,90%	140	14,2%
<i>Kitzbühel</i>	59191	8,80%	63	6,4%
<i>Innsbruck Stadt</i>	113392	16,80%	111	11,2%
<i>Innsbruck Land</i>	154940	23%	278	28,1%
<i>Imst</i>	52658	7,80%	83	8,4%
<i>Landeck</i>	42799	6,40%	59	6,0%
<i>Reutte</i>	31584	4,70%	58	5,9%
<i>Lienz/Osttirol</i>	50404	7,50%	83	8,4%
<i>Männer</i>	328010	48,70%	478	48,4%
<i>Frauen</i>	345494	51,30%	509	51,6%
<i>20-39 Jahre</i>	210011	31,20%	512	51,8%
<i>40-59 Jahre</i>	171491	25,50%	476	48,2%
<i>Städte (> 10.000 EW)</i>	188251	28%	188	19,0%
<i>Land (<= 10.000 EW)</i>	485253	72%	800	81,0%
<i>Wohnort > 1200m</i>	36306	5,40%	66	6,7%
<i>Wohnort bis 1200m</i>	637198	94,60%	922	93,3%

Tabelle 4

Anteil der Studienbevölkerung, der in Land- und Forstwirtschaft beschäftigt ist

	Südtirol	Nord- und Osttirol
<i>Anzahl der in der Landwirtschaft tätigen Personen (%)</i>	25 (4,0)	33 (3,3)

Tabelle 5

Freizeitaktivität im Freien nach Art der Aktivität in durchschnittlichen Stunden pro Woche

	Mittlere Stundenanzahl pro Woche in der gesamten Studiengemeinschaft (Mittelwert, Minimum-Maximum)	Teilnehmer die geantwortet haben
<i>Wandern</i>	5.4 Stunden (4; 0.5-48)	724
<i>Radfahren/Mountainbiken</i>	4.6 Stunden (3; 0.3-42)	580
<i>Schwimmen</i>	4.2 Stunden (2; 0.1-36)	392
<i>Gartenarbeit</i>	4.3 Stunden (3; 0.2-30)	403
<i>Pilze suchen</i>	3,1 Stunden (2; 0,2-20)	162
<i>Landarbeit</i>	11.9 Stunden (8; 0.1-56)	182
<i>Jagen</i>	11.0 Stunden (5; 3-40)	9

Tabelle 6

Häufigkeit von anamnestischen Zeckenstichen nach Studienregion (n=338)

	Anzahl der Personen die 1-5 Stiche angaben (%)	Anzahl der Personen die 6-20 Stiche angaben (%)	Anzahl der Personen die mehr als 20 Stiche angaben (%)	Gesamt
Nord- und Osttirol	242 (81,5)	45 (15,2)	10 (3,4)	297 (87,9)
Südtirol	34 (82,9)	3 (7,3)	4 (9,8)	41 (12,1)
Gesamt	276 (81,7)	48 (14,2)	14 (4,1)	338 (100)

338 Personen machten Angaben zur Anzahl der Zeckenstiche

Tabelle 7

Anzahl der Zeckenstiche nach Gebiet (n=663)

Gebiet	Anzahl der angegebenen Zeckenstiche	%	Teilnehmer mit anamnestischen Zeckenstich
Bozen, Überetsch, Unterland	57	8,6%	15,0%
Eisack-, Wipptal, Salten, Schlern	2	0,3%	4,9%
Pustertal ohne Innichen, Toblach, Sexten	21	3,2%	3,2%
Vinschgau, Burggrafenamt	8	1,2%	3,5%
Mittleres Inntal	169	25,5%	36,5%
Oberinntal	24	3,6%	27,5%
Osttirol mit Innichen, Toblach, Sexten	15	2,3%	20,0%
Reutte	9	1,4%	24,1%
Unterinntal	358	54,0%	45,9%
GESAMT	663		

Rot = Nord- und Osttirol

Schwarz = Südtirol

Tabelle 8

Detaillierte Angabe der gemeldeten Zeckenstiche nach Gemeinde (n=663)

Land	Ort in dem Stich gemeldet wurde	Anzahl der gemeldeten Zeckenstiche
Italien	Auer	1
I	Bozen	24
I	Bruneck	20
I	Eppan a.d. W	31
I	Meran	1
I	Pfärsch	1
I	St.Lorenzen	1
I	Sterzing	1
I	Tirol	6
I	Tramin a.d.	1
I	U.L.Frau i.W	1
Österreich	Innsbruck	31
Ö	Imst	1
Ö	Jerzens	5
Ö	Mieming	2
Ö	Mils bei Imst	5
Ö	Nassereith	3
Ö	Silz	2
Ö	Umhausen	1
Ö	Wenns	3
Ö	Absam	1
Ö	Axams	1
Ö	Fritzens	2
Ö	Fulpmes	1
Ö	Gnadenwald	6
Ö	Gries am Brenner	1
Ö	Hall in Tirol	9
Ö	Inzing	4
Ö	Kematen	2
Ö	Kolsass	7
Ö	Mils	2
Ö	Mühlbachl	2
Ö	Natters	2
Ö	Navis	1
Ö	Neustift im Stubaital	2
Ö	Pfons	2
Ö	Ranggen	1
Ö	Steinach am Brenner	2
Ö	Volders	3
Ö	Völs	2
Ö	Wattens	7
Ö	Zirl	78
Ö	Brixen im Thale	3
Ö	Fieberbrunn	3
Ö	Hopfgarten	1
Ö	Kirchberg	1
Ö	Kirchdorf	2
Ö	Kitzbühel	2
Ö	Kössen	2
Ö	Sankt Johan	4

<i>Land</i>	<i>Ort in dem Stich gemeldet wurde</i>	<i>Anzahl der gemeldeten Zeckenstiche</i>
Ö	Westendorf	1
Ö	Alpbach	2
Ö	Breitenbach	7
Ö	Brixlegg	2
Ö	Ebbs	6
Ö	Kramsach	31
Ö	Kufstein	62
Ö	Kundl	22
Ö	Münster	28
Ö	Niederdorf	10
Ö	Rettenhöf	6
Ö	Schwoich	2
Ö	Thiersee	2
Ö	Wildschönau	3
Ö	Wörgl	11
Ö	Stengen	2
Ö	Leisach	5
Ö	Lienz	2
Ö	Nikolsdorf	1
Ö	Nußdorf-Debant	6
Ö	Virgen	1
Ö	Breitenwang	1
Ö	Ehrwald	1
Ö	Lechaschau	1
Ö	Lermoos	1
Ö	Pflach	2
Ö	Reutte	2
Ö	Schattwald	1
Ö	Aschau im Zillertal	6
Ö	Buch bei Jenbach	2
Ö	Finkenberg	2
Ö	Fügen	25
Ö	Fügenberg	8
Ö	Hainzenberg	1
Ö	Hart im Zillertal	6
Ö	Hippach	1
Ö	Jenbach	43
Ö	Rohrberg	1
Ö	Stumm	19
Ö	Stummerberg	1
Ö	Terfens	7
Ö	Vomp	2
Ö	Weer	1
Ö	Wiesing	1
Ö	Zell am Ziller	12
Ö	Zellberg	7
GESAMT		663

BORRELIA BURGDORFERI S.L.

Tabelle 9

Anzahl und Prozentsatz der positiven Personen nach Gebiet (n=79)

Gebiet	Anzahl der B. burgdorferi s.l. IgG AK positiven Personen	%	Anzahl der Studien- teilnehmer
Bozen, Überetsch, Unterland	4	1,9%	214
Eisack-, Wipptal, Salten, Schlern	1	0,7%	143
Pustertal ohne Innichen, Toblach, Sexten	1	1,1%	95
Vinschgau, Burggrafenamt	3	2,1%	144
Mittleres Innthal	24	6,2%	389
Oberinntal	6	4,2%	142
Osttirol mit Innichen, Toblach, Sexten	6	6,0%	100
Reutte	5	8,6%	58
Unterinntal	29	9,2%	316
GESAMT	79	4,9%	1601

Rot = Nord- und Osttirol

Schwarz = Südtirol

Tabelle 10

Mögliche Infektionsorte mit (n=24) und ohne erinnerlichen Zeckenstich (n=56)

Gemeinde	Südtirol	Nord- und Osttirol	anamnestischer Zeckenstich	Wohngemeinde
Abtei	x			1
Auer	x			1
Bozen	x			2
Eppan a.d. Weinstraße	x			1
Karneid	x			1
Kastelbell - Tschars	x			1
Partschins	x			1
Schlanders	x			1
Innsbruck		x	2	6
Jerzens		x	1	1
Mils bei Imst		x	1	1
Silz		x	1	
Wenns		x		1
Gries am Brenner		x	1	
Hall in Tirol		x	1	1
Inzing		x		1
Kematen		x		2
Neustift im Stubaital		x		1
Oberperfuss		x		1
Pfons		x		1
Rum		x		1
Telfes im Stubaital		x	1	
Thaur		x	1	
Zirl		x	2	2
Brixen im Thale		x	1	

Gemeinde	Südtirol	Nord- und Osttirol	anamnestischer Zeckenstich	Wohngemeinde
Itter		X		1
Sankt Johann		X		3
Westendorf		X		1
Brixlegg		X	1	1
Kirchbichl		X		1
Kramsach		X	2	
Kufstein		X	2	2
Münster		X	1	
Niederndorf		X		1
Schwoich		X		2
Wörgl		X	1	1
Assling		X		1
Dölsach		X		1
Leisach		X		3
Lienz		X		1
Gramais		X	1	
Höfen		X		1
Musau		X		1
Pflach		X	1	
Reutte		X		1
Finkenberg		X	1	
Fügen		X	1	1
Hart im Zillertal		X		1
Jenbach		X		1
Rohrberg		X	1	
Wiesing		X		1
Zell am Ziller		X		2
GESAMT			24	56

Tabelle 11

Geschlechtsverteilung nach Studienregion (n=79)

	Anzahl der positiven Proben in Nord- und Osttirol (%)	Anzahl der positiven Proben in Südtirol (%)	Gesamtzahl der positiven Proben (%)
Frauen	25 (4,9)	2 (0,7)	27 (3,4)
Männer	45 (9,4)	7 (2,2)	52 (6,5)

Tabelle 12

Altersverteilung nach Studienregion (n=79)

	Anzahl der positiven Proben in Nord- und Osttirol (%)	Anzahl der positiven Proben in Südtirol (%)	Gesamtzahl der positiven Proben (%)
20-39 Jahre	29 (5,7)	3 (0,9)	32 (3,8)
40-60 Jahre	41 (8,6)	6 (2,0)	47 (6,1)

Tabelle 13

Risikofaktoren für Seropositivität gegen Borrelien

	Crude OR	95 % Konfidenzintervall
*Zeckenstich erinnnerlich	2,89	1,76-4,76
Kein Zeckenstich erinnnerlich	Ref.	
Freizeitaktivitäten im Freien angegeben	1,25	0,51-3,28
Keine Freizeitaktivitäten im Freien angegeben	Ref.	
Beruf, der mit einem Aufenthalt im Freien verbunden ist	1,30	0,62-2,73
Kein Beruf, der mit einem Aufenthalt im Freien verbunden ist	Ref.	
Positive Reiseanamnese (Afrika, Asien, Südamerika, GUS Staaten)	0,90	0,50-1,62
Negative Reiseanamnese	Ref.	
Entfernung von Zecken mit Öl, Klebstoff, Cremen etc.	0,72	0,31-1,68
Sonstige Entfernung von Zecken	Ref.	
Feld- oder Gartenarbeit durchzuführen	1,16	0,72-1,90
Keine Feld- oder Gartenarbeit durchzuführen	Ref.	

* statistisch signifikanter Unterschied

BABESIEN

Tabelle 14

Titerstufe der Babesien IgG AK nach Studienregion (n=38)

	Anzahl der positiven Proben in Nord- und Osttirol (%)	Anzahl der positiven Proben in Südtirol (%)	Gesamtzahl der positiven Proben (%)
1:64	9 (42,9)	3 (17,6)	12 (31,6)
1:128	9 (42,9)	5 (45,8)	14 (36,8)
1:256	3 (14,3)	7 (41,2)	10 (26,3)
1:512	-	1 (5,9)	1 (2,6)
1:1024	-	1 (3,1)	1 (2,6)
GESAMT	21 (55,3)	17 (44,7)	38

Tabelle 15

Anzahl und Prozentsatz der positiven Personen nach Gebiet (n=38)

	Anzahl der Babesia IgG AK positiven Personen	Prävalenz	Anzahl der Studienteilnehmer
Bozen, Überetsch, Unterland	6	2,8%	214
Eisack-, Wipptal, Salten, Schlern	3	2,1%	143
Pustertal ohne Innichen, Toblach, Sexten	5	5,3%	95
Vinschgau, Burggrafenamt	3	2,1%	144
Mittleres Innthal	11	2,8%	389
Oberinntal	1	0,7%	142
Osttirol mit Innichen, Toblach, Sexten	2	2,0%	100
Reutte	1	1,7%	58
Unterinntal	6	1,9%	316
GESAMT	38	4,9%	1601

Rot = Nord- und Osttirol

Schwarz = Südtirol

Tabelle 16

Mögliche Infektionsorte mit (n=7) und ohne erinnerlichen Zeckenstich (n=32)

Gemeinde	Südtirol	Nord- und Osttirol	anamnestischer Zeckenstich	Wohngemeinde
Innsbruck		x	1	5
Jerzens		x	1	
Axams		x		2
Fulpmes		x		2
Kolsass		x		1
Steinach am Brenner	x		1	
Sankt Johann	x	1	1	
Kufstein		x		1
Münster		x		1
Leisach		x		1
Virgen		x		1
Reutte		x		1
Fügen		x	2	
Bozen	x		1	4
Corvara	x			1
Freienfeld	x			1
Kiens	x			1
Lana	x			1
Meran	x			2
Natz-Schabs	x			1
St.Lorenzen	x		1	.
Terlan	x			1
Welsberg	x			2
Wolkenstein	x			1
GESAMT			7	32

Tabelle 17

Geschlechtsverteilung der Babesien IgG AK nach Studienregion (n=38)

	<i>Anzahl der positiven Proben in Nord- und Osttirol (%)</i>	<i>Anzahl der positiven Proben in Südtirol (%)</i>	<i>Gesamtzahl der positiven Proben (%)</i>
Frauen	13 (2,6)	11 (3,8)	24 (3,0)
Männer	8 (1,7)	11 (1,9)	14 (1,7)

Tabelle 18

Altersverteilung der Babesien IgG AK nach Studienregion (n=38)

	<i>Anzahl der positiven Proben in Nord- und Osttirol (%)</i>	<i>Anzahl der positiven Proben in Südtirol (%)</i>	<i>Gesamtzahl der positiven Proben (%)</i>
20-39 Jahre	6 (1,2)	6 (1,9)	12 (1,4)
40-60 Jahre	15 (3,2)	11 (3,7)	26 (3,4)

Tabelle 19

Risikofaktoren für Seropositivität gegen Babesiose

	<i>Crude OR</i>	<i>95 % Konfidenzintervall</i>
Zeckenstich erinnerrlich	0,67	0,26-1,63
Kein Zeckenstich erinnerrlich	Ref.	
Freizeitaktivitäten im Freien angegeben	1,19	0,34-4,98
Keine Freizeitaktivitäten im Freien angegeben	Ref.	
Beruf, der mit einem Aufenthalt im Freien verbunden ist	0,36	0,09-1,27
Kein Beruf, der mit einem Aufenthalt im Freien verbunden ist	Ref.	
Positive Reiseanamnese (Afrika, Asien, Südamerika, GUS Staaten)	0,96	0,44-2,09
Negative Reiseanamnese	Ref.	
Entfernung von Zecken mit Öl, Klebstoff, Cremen etc.	1,17	0,24-7,84
Sonstige Entfernung von Zecken	Ref.	

HGE (*Anaplasma phagocytophilum*)

Tabelle 20

Titerstufe der HGE IgG AK nach Studienregion (n=83)

	Anzahl der positiven Proben in Nord- und Osttirol (%)	Anzahl der positiven Proben in Südtirol (%)	Gesamtanzahl der positiven Proben (%)
1:64	21 (42,9)	18 (52,9)	39 (47,0)
1:128	16 (32,7)	11 (32,4)	27 (32,5)
1:256	8 (16,3)	3 (8,8)	11 (13,3)
1:512	3 (6,1)	2 (5,9)	5 (6,0)
1:1024	1 (2,0)		1 (1,2)
GESAMT	49 (59,0)	34 (41,0)	83

Tabelle 21

Anzahl und Prozentsatz der positiven Personen nach Gebiet (n=83)

	Anzahl der HGE IgG AK positiven Personen	Prävalenz	Anzahl der Studienteilnehmer
Bozen, Überetsch, Unterland	13	6,1%	214
Eisack-, Wipptal, Salten, Schlern	6	4,2%	143
Pustertal ohne Innichen, Toblach, Sexten	3	3,2%	95
Vinschgau, Burggrafenamt	7	4,9%	144
Mittleres Inntal	15	3,9%	389
Oberinntal	5	3,5%	142
Osttirol mit Innichen, Toblach, Sexten	11	11,0%	100
Reutte	3	5,2%	58
Unterinntal	19	6,0%	316
GESAMT	82	5,1%	1601

Rot = Nord- und Osttirol

Schwarz = Südtirol

Tabelle 22

Mögliche Infektionsorte mit (n=19) und ohne erinnerlichen Zeckenstich (n=66)

Gemeinde	Südtirol	Nord- und Osttirol	anamnestischer Zeckenstich	Wohngemeinde
Innsbruck		x	1	3
Jerzens		x		1
Nassereith		x	1	
Fulpmes		x		1
Hall in Tirol		x	1	
Inzing		x	1	
Neustift im Stubaital	x		1	
Rum		x		1
Seefeld in Tirol	x		1	
Steinach am Brenner	x	1	1	
Thaur		x	1	
Völs		x	2	
Zirl		x	1	

Gemeinde	Südtirol	Nord- und Osttirol	anamnestischer Zeckenstich	Wohngemeinde
Brixen im Thale	x	1		
Westendorf		x		1
Breitenbach		x	1	
Kufstein		x	1	1
Niederndorf		x		1
Schwoich		x	1	
Wildschönau		x		2
Wörgl		x		2
Sankt Anton am Arlberg	x		1	
Strengen		x		2
Assling		x		2
Leisach		x	1	
Lienz		x		2
Schlaiten		x		1
Virgen		x		1
Musau		x		1
Nesselwängle	x		1	
Tannheim		x		1
Finkenberg		x	1	
Fügen		x	1	1
Fügenberg		x	1	
Hart im Zillertal	x		2	
Jenbach		x		1
Terfens		x	1	
Zell am Ziller		x		1
Bozen	x			8
Brenner	x			1
Brixen	x			1
Bruneck	x			1
Deutschnofen	x			1
Eppan a.d. Weinstraße	x		1	1
Gais	x			1
Innichen	x			1
Kaltern a.d. Weinstraße	x			1
Karneid	x			1
Kastelruth	x			1
Lana	x			1
Latsch	x			1
Leifers	x			3
Meran	x			3
Prad am Stilfser Joch	x			1
Schlanders	x			1
Sexten	x			2
Sterzing	x			1
Toblach	x			1
Welsberg	x			1
GESAMT			19	66

Tabelle 23

Geschlechtsverteilung der HGE- IgG AK nach Studienregion (n=83)

	Anzahl der positiven Proben in Nord- und Osttirol (%)	Anzahl der positiven Proben in Südtirol (%)	Gesamtzahl der positiven Proben (%)
Frauen	19 (3,7)	13 (4,5)	32 (4,0)
Männer	30 (6,3)	20 (6,2)	82 (5,1)

Tabelle 24

Altersverteilung der HGE IgG AK nach Studienregion (n=83)

	Anzahl der positiven Proben in Nord- und Osttirol (%)	Anzahl der positiven Proben in Südtirol (%)	Gesamtzahl der positiven Proben (%)
20-39 Jahre	29 (5,7)	15 (4,6)	44 (5,3)
40-60 Jahre	20 (4,2)	19 (6,4)	39 (5,1)

Tabelle 25

Risikofaktoren für Seropositivität gegen *A. phagocytophilum*

	Crude OR	95 % Konfidenzintervall
Zeckenstich erinnereich	1,16	0,68-1,96
Kein Zeckenstich erinnereich	Ref.	
Freizeitaktivitäten im Freien angegeben	0,64	0,32-1,32
Keine Freizeitaktivitäten im Freien angegeben	Ref.	
*Beruf, der mit einem Aufenthalt im Freien verbunden ist	0,28	0,12-0,63
Kein Beruf, der mit einem Aufenthalt im Freien verbunden ist	Ref.	
Positive Reiseanamnese (Afrika, Asien, Südamerika, GUS Staaten)	0,82	0,46-1,47
Negative Reiseanamnese	Ref.	
Entfernung von Zecken mit Öl, Klebstoff, Cremen etc.	1,0	0,41-2,56
Sonstige Entfernung von Zecken	Ref.	

* statistisch signifikanter Unterschied

FSME

Tabelle 26

Titerstufe gegen FSME Virus unter Südtiroler FSME Geimpften (n=11)

	Anzahl der Geimpften
1:40	1 (9,1)
1:30	1 (9,1)
1:20	3 (27,3)
1:15	1 (9,1)
1:10	1 (14,3)
Im Neutralisationstest keine AK nachweisbar	4 (36,4)

West-Nil-Virus (WNV)

Tabelle 27

FSME Impfstoff und Seropositivität gegen WNV (n=11)

	Anzahl der Personen die Angaben gegen FSME geimpft zu sein (%)	Anzahl der Personen die Angaben gegen FSME nicht geimpft zu sein (%)	FSME Impfstatus unklar	Gesamt
Positiv	417 (90,5)	14 (3,0)	30 (6,5)	461 (89,7)
Grenzwertig positiv	51 (96,2)	(1,9)	1 (9,1)	53 (3,3)
Negativ	255 (23,3)	653 (59,7)	185 (16,9)	1093 (68,0)
Gesamt	723 (45)	668 (41,6)	216 (13,4)	

121

Hantaviren

Tabelle 28

Anzahl und Prozentsatz der positiven Personen nach Gebiet (n=7)

	Anzahl der Burgdorferi IgG AK positiven Personen	Prävalenz	Anzahl der Studienteilnehmer
Bozen, Überetsch, Unterland		0,0%	214
Eisack-, Wipptal, Salten, Schlern		0,0%	143
Pustertal ohne Innichen, Toblach, Sexten		0,0%	95
Vinschgau, Burggrafenamt		0,0%	144
Mittleres Inntal	1	0,3%	389
Oberinntal	1	0,7%	142
Osttirol mit Innichen, Toblach, Sexten	2	2,0%	100
Reutte		0,0%	58
Unterinntal	3	0,9%	316
GESAMT	7	0,4%	1601

Rot = Nord- und Osttirol

Schwarz = Südtirol

Tabelle 29

Risikofaktoren für Seropositivität gegen Hantavirus

	OR	95 % Konfidenzintervall
<i>Freizeitaktivitäten im Freien angegeben</i>	0,61	0,07-13,75
<i>Keine Freizeitaktivitäten im Freien angegeben</i>	Ref.	
<i>Beruf, der mit einem Aufenthalt im Freien verbunden ist</i>	0,92	0,02-34,00
<i>Kein Beruf, der mit einem Aufenthalt im Freien verbunden ist</i>	Ref.	
<i>Positive Reiseanamnese (Afrika, Asien, Südamerika, GUS Staaten)</i>	0,35	0,02-2,95
<i>Negative Reiseanamnese</i>	Ref.	
<i>Feld- und Gartenarbeit .</i>	1,11	0,21-6,30
<i>Keine Feld- und Gartenarbeit</i>	Ref.	

Annex 2

STUDIENDESIGN, MATERIAL UND METHODEN

Inhaltsverzeichnis

Studiendesign	124
Auswahl der Teilnehmer	124
Südtirol	124
Nord- und Osttirol	125
Ethische Überlegungen (TIMO)	125
Datenschutz/Vertraulichkeit	126
Material und Methoden	127
<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	127
Auswahl der Testsysteme	127
Durchführung der Tests	127
<i>Babesia spp.</i>	127
Auswahl der Testsysteme	127
Herstellung des Testsystems	128
Durchführung der Tests	128
Festsetzen des cut-off-Wertes	129
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	129
Auswahl der Testsysteme	129
Immunofluoreszenztest	130
IgG-Westernblot	130
Festsetzen des cut-off-Wertes	130
<i>FSME-Virus</i>	131
Auswahl der Testsysteme	131
Durchführung der Tests	131
<i>West-Nil-Virus</i>	131
Auswahl der Testsysteme	131
Durchführung der Tests	132
<i>Hantavirus</i>	132
Auswahl der Testsysteme	132
Durchführung der Tests	133

Studiendesign

Die Seroprävalenz von AK gegen *Borrellia spp.*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia spp.*, *FSME Virus*, *Hantavirus*, *WNV* und Röteln (Frauen 20 - 45 Jahre) in einer gesunden Bevölkerung sollte mittels einer „cross sectional“ Studie untersucht werden. Von allen Teilnehmern wurden weiters mit einem standardisierten Frage-

bogen (siehe Anhang) potentielle Risikofaktoren und Faktoren, die die Testergebnisse beeinflussen können (z.B. Impfungen) erhoben. Der Fragebogen wurde von den Teilnehmern selbst ausgefüllt und die Daten in eine elektronische Datenbasis (epiinfo version 3.3 2003, CDC Atlanta) eingegeben und analysiert.

Auswahl der Teilnehmer

Durch die unterschiedliche Organisation der Blutspendedienste in Italien und Österreich wurde notwendigerweise auch die Auswahl der Teilnehmer etwas unterschiedlich durchgeführt.

Die Auswahl wurde so durchgeführt, dass insgesamt circa ein Promille der Wohnbevölkerung der jeweiligen Altersgruppen an der Studie teilnahm, und dass, basierend auf Erhebungen, die in Nordtirol und in anderen mitteleuropäischen Regionen erhoben wurden, für die meisten der untersuchten Seroprävalenzen eine Präzision von unter 3% gewährleistet war.

In die Studie aufgenommen wurden Personen, die:

- während des Zeitraumes vom 1. Dezember 2003 bis 1. Mai 2004 in einem der 7 Blutspendeabnahmestellen in Südtirol, die in den Krankenhäusern situiert sind, zu einer Blutspende erschienen sind oder sich an Blutspendeaktionen des österreichischen Roten Kreuzes in Nord- und Osttirol beteiligt haben;
- zwischen 20 und 60 Jahre alt waren (geboren zwischen dem 1. Dezember 1943 und 1. Dezember 1983), und ihren Wohnsitz seit mindestens 5 Jahren in Nord- Ost- oder Südtirol hatten.

Südtirol

In Südtirol befinden sich die Blutspendedienste in den Regionalkrankenhäusern Bozen, Brixen, Bruneck, Sterzing und Innichen (koordiniert von Prim. Dr. O. Prinoth, Bozen) sowie in den Regionalkrankenhäusern Meran und Schlanders (koordiniert von Primar Doz. Dr. M. Mitterer, Meran).

Circa 18.000 Blutspender sind in einer zentralen Datenbank registriert, viele davon werden

mindestens einmal pro Jahr zu einer Blutspende in den jeweiligen Krankenhäusern eingeladen. Aus dieser Liste wurden randomisiert 611 Teilnehmer ausgewählt und dem für die Einladungen verantwortlichen Dienst (AVIS) übermittelt. Dieser hat die schriftlichen Einladungen, einen Informationsbrief, eine Einverständniserklärung und einen Fragebogen beigelegt und die Teilnehmer aufgefordert, den Fragebogen und die

Einverständniserklärung auszufüllen und zur Blutspende mitzunehmen. Insgesamt nahmen GIP 611 Südtiroler an der Studie teil. Die demografische Faktoren waren denen der Südtiroler Gesamtbevölkerung sehr ähnlich (Annex 1, Tabelle 1).

Vor der Blutentnahme wurde den potentiellen Teilnehmern die Studie nochmals kurz vorgestellt, der Fragebogen überprüft und eventuelle Unklarheiten beseitigt, und Fragebogen, Blut-

probe und Einverständniserklärung mit einem Identifikationscode versehen.

In den Blutspendediensten wurden zusätzlich zu der routinemäßigen Blutabnahme vor der Blutspende 10ml Vollblut für die Studie abgenommen, zentrifugiert bei -70°C tiefgefroren und unter adäquaten Transportbedingungen (Trockeneis) in das Labor der Hygiene der Universität Innsbruck transportiert, wo der Großteil der Labortests durchgeführt wurden.

Nord- und Osttirol

In Nord- und Osttirol werden Blutspendeaktionen vom Zentralinstitut für Bluttransfusion der Universität Innsbruck (=Blutspendedienst) durchgeführt (Primar Prof. Dr. D. Schönlitzer). Dort sind ca. 200.000 Personen als Spender registriert. Die Spenden werden vom Blutspendedienst dezentral gesammelt, d. h. der Blutspendedienst kommt in einzelne Gemeinden und lädt vorher eine bestimmte Anzahl von Spendern schriftlich zur Spende ein.

Wie auch in Südtirol wurden die Teilnehmer randomisiert ausgewählt, schriftlich kontaktiert,

und alle Unterlagen wurden mit der Aufforderung sie zur Blutspende mitzunehmen, mitgeschickt. Das Vorgehen bei der Blutabnahme war identisch dem Vorgehen in Südtirol (siehe oben).

Da jedoch die Teilnahme der primär ausgewählten Teilnehmer in Nord- und Osttirol deutlich schlechter war als in Südtirol, mussten zusätzlich während der Spendeaktionen Teilnehmer rekrutiert werden. Insgesamt wurden 988 Teilnehmer ausgewählt, die bezüglich der demografischen Faktoren der Normalbevölkerung sehr ähnlich waren (Annex 1, Tabelle 2).

Ethische Überlegungen (TIMO)

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Alle Teilnehmer/Innen wurden schriftlich über die Studie (mittels einer kurzen Beschreibung) und mündlich (von der Krankenschwester oder dem Arzt der/die die Blutentnahme vornahm) über den Sinn der Studie aufgeklärt. Sie wurden darauf aufmerksam gemacht, dass es nicht vor-

gesehen war, den Teilnehmer/Innen die Ergebnisse mitzuteilen.

Die Blutabnahme wurde im Rahmen der routinemäßigen Blutabnahme durchgeführt, daher war keine zusätzliche Venenpunktion notwendig. Von allen Teilnehmern wurde eine schriftli-

che Einverständniserklärung eingeholt (siehe Anhang).

Da nur das Vorliegen von spezifischen Antikörper der Klasse IgG untersucht wurde und mit Ausnahme der Borreliose es auch keinen Hin-

weis auf eine chronische Erkrankung gibt, war mit keiner therapeutischen Konsequenz auch bei positivem Untersuchungsergebnis zu rechnen. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Sanitätsbetriebes Bozen genehmigt.

Datenschutz/Vertraulichkeit

Alle erhobenen Daten wurden streng vertraulich behandelt. Es ist nicht möglich, einzelne Individuen in der epidemiologischen oder labor-technischen Datenbank zu identifizieren.

Material und Methoden

BORRELIA BURGDORFERI SENSU LATO

Auswahl der Testsysteme

Die Untersuchung auf Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* erfolgt grundsätzlich in zwei Schritten: Die Proben werden zuerst mit einem ELISA getestet, positive Resultate werden mittels Westernblot bestätigt. Für beide Tests stehen mehrere kommerzielle Verfahren zur Verfügung. Wir haben uns für den am Department für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin der

Medizinischen Universität von Innsbruck für die Routinediagnostik verwendeten ELISA entschieden, der den Vorteil hat, dass wir die bei klinisch bestätigten Borreliosefällen gelieferten Werte kennen. Als Westernblot wählten wir einen kommerziell erhältlichen Test, der ein rekombinantes VSLE-Protein enthält.

Durchführung der Tests

Es wurde ein kommerzieller IgG-ELISA (Enzygnost, Dade Behring) und ein kommerziell verfügbarer Westernblot (Euroline WB, Euroimmun)

eingesetzt, die Abarbeitung erfolgte nach den Angaben der Hersteller.

BABESIA SPP.

Auswahl der Testsysteme

Untersuchungen von menschlichen Seren auf das Vorliegen von Antikörpern gegen Babesien werden derzeit kaum kommerziell angeboten. Einzig die Firma Focus bietet einen mit *Babesia microti* beschichteten Immunofluoreszenztest an, der standardisiert ist und somit einen Vergleich der in unterschiedlichen Laboratorien erzielten Resultate gestattet. Abgesehen von einem importierten Fall aus der Schweiz wurde in Europa allerdings bisher bei keinem Patienten *Babesia microti* nachgewiesen. Zwar ist es richtig, dass auch bei mitteleuropäischen Spendern Antikörper gegen *Babesia microti* festgestellt wurden, doch könnte es sich hier um einzelne Fälle von Kreuzreaktionen mit gegen Vertreter der *Babesia divergens*-Gruppe gerichteten Antikörpern handeln.

Da auch der Erreger der beiden einzigen in Österreich und Italien dokumentierten Babesiosefälle in die *Babesia divergens*-Gruppe gehört und zu keiner Bildung von mit *Babesia microti* kreuzreagierenden Antikörpern führte, scheint es sinnvoll, die Untersuchung mit einem definierten *Babesia divergens* Stamm vorzunehmen. Als Testsystem kam nur ein Immunofluoreszenztest in Frage, da dieser die geringste Entwicklungsarbeit erfordert und dementsprechend innerhalb der relativ kurzen Zeit, die dem Projekt zur Verfügung stand, zur Einsatzreife gebracht werden konnte.

Eine gleichzeitige Untersuchung auf Antikörper gegen *Babesia microti* wäre zwar wissenschaftlich interessant, aber mit der zur Verfügung stehender Dotierung speziell in Nordtirol

nicht möglich gewesen.

Aufgrund der aus benachbarten Gebieten vorliegenden Daten war mit einer geringen Seroprävalenz (jedenfalls unter 10%) zu rechnen. Die angewandten Untersuchungstechniken mussten also sicherstellen, dass tatsächlich nur gegen Babesien gerichtete Antikörper erfasst werden, da jede fälschlich als positiv bewertete Probe das Ergebnis stark verzerrt hätte.

Der Test auf IgG wurde mit 120 Seren von Spendern mit denkbar geringem Infektionsrisiko evaluiert und der cut-off für IgG-Antikörper gemäß den Leitlinien der WHO ermittelt, womit der Einfluss von unspezifischen Hintergrundreaktionen auf das Testergebnis minimiert werden kann.

Um auszuschließen, dass Antikörper gegen

andere Teile des Testsystems, besonders gegen Hamstererythrozyten das Resultat beeinflussen, wurde jedes positive Serum auch mit einem baugleichen Test mit uninfizierten Erythrozyten geprüft.

Zur Steigerung des positiven Vorhersagewertes (positive predictive value) und zur Verbesserung der Spezifität sollte ein möglichst unabhängiger Bestätigungstest eingesetzt werden. Da für Babesien keine anderen Testsysteme verfügbar sind und über die Aussagekraft von Westernblots noch keine kontrollierten Untersuchungen mit menschlichen Patientenserum durchgeführt worden sind, beschränkten wir uns auf eine nochmalige Testung der positiven Seren mit demselben System.

Herstellung des Testsystems

Babesia divergens Stamm Hannover wurde intraperitoneal in mongolische Wüstenrennmäuse (*Meriones unguiculatus*) injiziert. Der Stamm war ursprünglich aus Rindern isoliert worden und wurde zur Erhaltung der Pathogenität in regelmäßigen Abständen auf Rinder überimpft. Die Wüstenrennmäuse wurden regelmäßig mittels Blutausstrich auf das Auftreten von Babesien in den Erythrozyten geprüft. Während der

Parasitämie wurden Erythrozyten aus der Schwanzvene entnommen und auf Objektträgern fixiert. Als Negativkontrolle dienten Erythrozyten nicht infizierter Wüstenrennmäuse.

Die Kreuzreaktivität mit dem gesichert humanpathogenen Stamm EU 1 wurde mit dem Serum des österreichischen Patienten geprüft, welches bei einem Titer von 1:256 ein positives Resultat erbrachte.

Durchführung der Tests

Die Seren wurden mit PBS auf die gewünschte Titerstufe verdünnt und 30 Minuten bei 37°C in feuchter Kammer auf den Antigenbeschichtete Objektträgern inkubiert. Anschließend wurde und der Objektträger mit PBS-Puf-

fer gewaschen. Dann wurden 20 µl Konjugat zugegeben und 30 Minuten bei 37°C in feuchter Kammer inkubiert. Nach erneutem Waschen wurde im Mikroskop bei 400facher Vergrößerung die Fluoreszenz beurteilt.

Festsetzen des cut-off-Wertes

Vor Beginn der Untersuchung von Spenderseren musste der lokale cut-off Wert für die angewandte serologische Bestimmungsmethode ermittelt werden, soweit dies nicht bereits durch den Hersteller oder durch vorhergehende Bestimmungen mit derselben Methode geschehen war. Nach den Vorgaben der WHO werden dafür mindestens 100 nach menschlichem Ermessen negative Seren ausgewählt und mit verschiedenen Verdünnungen getestet. Als cut-off wurde jene Verdünnungsstufe festgelegt, bei der 2% oder weniger dieser Seren ein positives Resultat ergeben.

Bei dieser Untersuchung wurden 120 Seren von Spendern ausgewählt, deren ständiger Wohnsitz in Gemeinden von über 1200 m Meereshöhe liegt, die sich an keinen Zeckenstich

erinnern konnten, keine Transfusionen, immuno-modulatorische Therapien oder rezente Immunglobulingaben erhalten haben und die keine Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* oder *Anaplasma phagocytophilum* aufwiesen. Probanden, die keine Impfung gegen FSME erhalten hatten wurden auch auf das Vorliegen von Antikörpern gegen FSME getestet, positive Seren wurden in diesem Fall nicht zur Festlegung des cut-off-Wertes herangezogen. Keines der Seren wies Antikörper gegen Hamstererythrozyten auf. Beginnend mit einer Titerstufe von 1:16 wurden die Seren in Verdünnungsschritten von 1:2 getestet. Bei einer Titerstufe von 1:64 war nur noch eines der Seren positiv (0,83%). Der cut-off wurde entsprechend mit 1:64 festgelegt.

ANAPLASMA PHAGOCYTOPHILUM

Auswahl der Testsysteme

Zur Untersuchung von Antikörpern gegen *Anaplasma phagocytophilum* steht derzeit ein kommerzielles System zur Verfügung: Ein Immunofluoreszenztest, der mit einem in HL60-Zellen gezüchteten Isolat von *Anaplasma phagocytophilum* beschichtet ist. Der zugrundeliegende Stamm HGE-1 war aus einem Kranken gewonnen worden. Die einzelnen Tests enthalten genügend uninfizierte Zellen, um eine allfällige Seroreaktion gegen uninfizierte HL60-Zellen zu erkennen. Dieser Test wurde bereits bei mehreren Europäischen Seroprävalenzstudien ein-

gesetzt, unter anderem bei einer kleineren Studie in Nord- und Osttirol 2001.

Zur Bestätigung positiver Resultate steht ein ebenfalls kommerziell erhältlicher Westernblot zur Verfügung, der mit zwei gereinigten Proteinen von *Anaplasma phagocytophilum* mit einem Molekulargewicht von 41 und 42 KDa beschichtet ist. Diese Proteine gelten als immunodominant, allerdings beschränken sich diese Untersuchungen auf amerikanische Patienten. Wir haben daher in einem Vorversuch Seren von sechs Tiroler HGE-Patienten, die die CDC-Krite-

rien einer gesicherten Humanen Granulozytären Ehrlichiose erfüllten, mit diesem Westernblot untersucht. Alle Patienten entwickelten innerhalb von vier Wochen nach Beginn der Symptome Antikörper gegen zumindest eines der beiden Proteine, die in allen Fällen auch nach 6 bis

24 Monaten unverändert nachweisbar waren. Wir entschlossen uns daher, den Westernblot als Bestätigungstest zu verwenden. Der cut-off für das kombinierte Testsystem wurde nach den Empfehlungen der WHO mit 120 Seren von Personen mit geringem Expositionsrisiko evaluiert.

Immunofluoreszenztest

Antigen-beschichtete Objektträger wurden mit Seren, die zuvor durch Zugabe von PBS auf die gewünschte Titerstufe eingestellt wurden, 30 Minuten bei 37°C in feuchter Kammer inkubiert und anschließend mit PBS-Puffer gewa-

schen. Dann wurde je 20µl Konjugat zugegeben und 30 Minuten bei 37°C in feuchter Kammer inkubiert. Nach erneutem Waschen wurde im Mikroskop bei 400facher Vergrößerung die Fluoreszenz beurteilt.

IgG-Westernblot

Ein kommerziell erhältlicher, mit zwei gereinigten Proteinen von *Anaplasma phagocytophilum* (42 und 44 KDa) beschichteter IgG-Westernblot (MarDx, Trinity Biotech, Bray, Irland)

wurde eingesetzt und nach den Vorgaben des Herstellers abgearbeitet.

Festsetzen des cut-off-Wertes

Von einer vorhergehenden Studie aus dem Jahre 2000 war bekannt, dass bei ausschließlicher Verwendung des beschriebenen IFA zur Bestimmung von *A. phagocytophilum*-spezifischem IgG ein cut-off von 1:128 verwendet werden muss. Da bei dieser Studie positive Resultate mit einem Westernblot bestätigt werden sollten, war die Höhe des cut-off-Titers neuerlich zu prüfen. Nach den Vorgaben der WHO werden dafür mindestens 100 nach menschlichem Ermessen negative Seren mit verschiedenen Verdünnungen getestet. Als cut-off wird jene

Verdünnungsstufe festgelegt, bei der 2% oder weniger dieser Seren ein positives Resultat ergeben. Zu diesem Zweck wurden 100 Seren von Spendern ausgewählt, deren ständiger Wohnsitz in Gemeinden von über 1200 m Meereshöhe liegt, die sich an keinen Zeckenstich erinnern konnten, keine Transfusionen, immunomodulatorische Therapien oder rezente Immunoglobulingaben erhalten hatten und die keine Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* aufwiesen, und mit einem IFA bei einer Verdünnung von 1:64 getestet wurden. Vier von ihnen waren

im IFA positiv, aber kein Serum gab ein positives Resultat im IgG-Westernblot. Wir haben den cut-

off für diese Studie entsprechend bei 1:64 festgelegt.

FSME

Auswahl der Testsysteme

Für den Nachweis von Antikörpern gegen FSME stehen zahlreiche kommerzielle Systeme, meist auf ELISA-Basis, zur Verfügung. Wir verwendeten für diese Studie einen von zwei ELISA-Systemen, die am Department für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin der medizinischen Universität Innsbruck in der Routinediagnostik eingesetzt werden. Aufgrund der geographischen Lage und der bisher nur sehr vereinzelt aufgetretenen FSME-Fälle (bei keinem hatte sich bisher der Beweis erbringen lassen, dass die Infektion tatsächlich in Südtirol erfolgt war) war mit einer geringen Seroprävalenz zu

rechnen. Es schien daher notwendig, die Spezifität des Nachweisverfahrens durch einen Bestätigungstest zu optimieren. Wir entschieden uns für einen Neutralisationstest mit einem österreichischen FSME-Stamm, der am Institut für Virologie der Universität Wien durchgeführt wurde. Dieser Test erlaubt die Unterscheidung zwischen Antikörpern, die tatsächlich gegen das FSME Virus gerichtet sind und solchen, die durch Infekt oder Impfung gegen andere Flaviviren (Gelbfieber, Japan-B Enzephalitis) gebildet wurden.

Durchführung der Tests

Es wurde ein kommerzieller IgG-ELISA (Enzygnost, Dade Behring) eingesetzt, die Abarbeitung erfolgte nach den Angaben der Hersteller.

Als Bestätigungstest wurde ein Plaque-reduction-Test wie anderwertig beschrieben eingesetzt.

WEST-NIL-VIRUS

Auswahl der Testsysteme

Seit dem Auftreten von Infektionen mit dem West-Nile-Virus in Nordamerika sind einige kommerzielle Systeme für den Nachweis von Antikörpern auf den Markt gekommen. Sie wurden meist mit amerikanischen Patienten evaluiert, keiner dieser Tests ist für Europa entwickelt worden. In einem Vorversuch war daher zu prüfen, welches Testsystem am geringsten durch eine vorhergehende Impfung gegen FSME beeinflusst wird.

Auf Basis von Voruntersuchungen an Seren von Kindern unter 5 Jahren, die gegen FSME immunisiert worden waren, entschieden wir uns für einen mit drei rekombinant hergestellten

Proteinen des West-Nile-Virus beschichteten ELISA. Die in Nordtirol erzielten Ergebnisse zeigten jedoch, dass auch dieser Test eine erhebliche Anzahl falsch positiver Resultate bei Patienten mit vorhergehender Impfung gegen FSME aufwies. Da derzeit kein Westernblot zur Verfügung steht, der eine Unterscheidung von Antikörpern gegen das West-Nil-Virus und solchen gegen das FSME-Virus ermöglicht, konnte eine Bestätigung positiver Resultate nur mittels Neutralisationstest erfolgen. Dieser wurde von Prof. Pauli am Robert Koch Institut in Berlin durchgeführt.

Durchführung der Tests

Es wurde ein kommerzieller IgG-ELISA (Focus WNV, Focus Technologies) verwendet, die Abarbeitung erfolgte nach den Angaben der Her-

steller. Als Bestätigungstest wurde ein Plaque-reduction-Test wie anderwertig beschrieben eingesetzt.

HANTAVIRUS

Auswahl der Testsysteme

Für Untersuchungen auf Antikörper gegen Hantaviren sind verschiedene Testsysteme auf dem Markt. Ein prinzipieller Unterschied besteht in der angewandten Technik (IFA und ELISA) sowie in der Art der vorgelegten Antigene. Es gibt Testsysteme, die nur ein Serovar pro Test vorlegen (*Puumala*, *Hantaan*, *Seoul*) und Systeme die ein, meist rekombinantes, Antigen vorlegen, das allen Serovaren gemeinsam ist. Allerdings gelang es uns trotz intensiver Recherchen nicht, einen mit dem Serovar *Dobrava* beschichteten ELISA aufzutreiben.

Die Daten aus anderen europäischen Regio-

nen ließen eine geringe Seroprävalenz (<10%) erwarten, sodass zur Erhöhung der Spezifität ein Bestätigungstest für positive Resultate verwendet werden musste.

Wir entschieden uns nach kurzen Vortests für einen rekombinanten Screening-ELISA. Positive Resultate wurden durch einen Westernblot bestätigt, welcher gleichzeitig eine Unterscheidung der europäischen Serovare *Hantaan*, *Dobrava*, *Puumala* und *Seoul* ermöglichte. Das war gleichzeitig die mit Abstand kostengünstigste Lösung.

Durchführung der Tests

Es wurde ein kommerzieller IgG-ELISA (Hantavirus-ELISA, Focus technologies) und ein kommerziell verfügbarer Westernblot (Bunya-dot-

blot, Microgen) eingesetzt, die Abarbeitung erfolgte nach den Angaben der Hersteller.

Annex 3

FRAGEBOGEN

Studie TIMO

----- NICHT AUSFÜLLEN ----- Wird vom Blutabnahmedienst ausgefüllt -----NICHT AUSFÜLLEN -----

Datum der Blutentnahme: ____/____/2003

Transfusionsdienst: Bozen ☐ Bruneck ☐ Innichen ☐ Brixen ☐
Sterzing ☐ Meran ☐ Schlanders ☐

Institut für Transfusionsmedizin Innsbruck ☐

----- Bitte ausfüllen bzw. zutreffendes ankreuzen-----

Initialien ____ Geschlecht: männl. ☐ weibl. ☐ Geburtsdatum: _____

Wohnort: _____

----- Zutreffendes ankreuzen-----

1.) Ist Ihr Beruf mit Aktivitäten im Freien verbunden ja, häufig ☐ gelegentlich ☐ nein, nie ☐

Falls ja oder gelegentlich, bitte Angabe des Berufs _____

----- Zutreffendes ankreuzen-----

2.) Welche Freizeitaktivitäten führen Sie gewöhnlich im Frühling, Sommer oder Herbst gewöhnlich durch?

Wandern/bergsteigen	☐ wie oft pro Woche ____ x	Im Durchschnitt, wie lange ____ (Stunden)
Radfahren/Mountainbiken	☐ wie oft pro Woche ____ x	Im Durchschnitt, wie lange ____ (Stunden)
Schwimmen	☐ wie oft pro Woche ____ x	Im Durchschnitt, wie lange ____ (Stunden)
Gartenarbeit	☐ wie oft pro Woche ____ x	Im Durchschnitt, wie lange ____ (Stunden)
Kanufahren/Rafting	☐ wie oft pro Woche ____ x	Im Durchschnitt, wie lange ____ (Stunden)
landwirtschaftliche Tätigkeiten	☐ wie oft pro Woche ____ x	Im Durchschnitt, wie lange ____ (Stunden)
Pilzesammeln	☐ wie oft pro Woche ____ x	Im Durchschnitt, wie lange ____ (Stunden)

anderes ? _____

----- Zutreffendes ankreuzen-----

3.) Können Sie sich an einen Zeckenstich erinnern? Ja ☐ Nein ☐ Weiss nicht ☐

a) Falls ja, Anzahl der Zeckenstiche: <5 ☐ 6-20 ☐ >20 ☐

b) Falls ja, letzter erinnerlicher Zeckenstich war im Jahr _____ (bitte Kalenderjahr angeben)

c) Falls ja, hatten Sie Zeckenstiche außerhalb Südtirols/Osttirols/des Bez. Reutte/des Inntales? ☐ ja ☐ nein

d) Orte der Zeckenstiche: (möglichst genau)

----- falls Frage 3.) mit NEIN beantwortet wird bitte weiter zu Frage 5 -----

4.) Hatten Sie jemals in den Wochen nach einem Zeckenstich eines der folgenden Symptome?

Fieber ☐ Grippegefühl ☐ Kopfschmerzen ☐
Muskel/Gelenksschmerzen ☐ Durchfall/Übelkeit ☐ Herzrhythmusstörungen ☐
sichtbare Hauterscheinungen (Erythema migrans) ☐

Andere ? _____

----- Zutreffendes ankreuzen-----

5.) Wie entfernen Sie gewöhnlich Zecken:

Zeckenzange ☐ Öl/Nagellack ☐ Hand ☐ gar nicht ☐

sonstiges ? : _____

----- Zutreffendes ankreuzen-----

6.) Haben Sie jemals eine Impfung gegen folgende Krankheiten erhalten (nur für Auslandsreisen empfohlen)?

FSME (Zeckenmeningitis) ☐ Anzahl der Impfdosen ____ letzte Dosis im Jahr ____ Weiss nicht ☐

Gelbfieber (Afrika; Südamerika) ☐ Anzahl der Impfdosen ____ letzte Dosis im Jahr ____ Weiss nicht ☐

Japan B Enzephalitis (Asien) ☐ Anzahl der Impfdosen ____ letzte Dosis im Jahr ____ Weiss nicht ☐

----- Zutreffendes ankreuzen-----

7.) Waren Sie jemals in einem der genannten Gebiete?

Ja ☐ Nein ☐ Weiss nicht ☐

falls ja, bitte ankreuzen Afrika ☐ Asien ☐ ehem. UdSSR ☐ Südamerika ☐

falls ja, sind Sie dort an einer fieberhaften Infektion erkrankt? Ja ☐ Nein ☐

8.) Sind Sie jemals an einer Gehirnhautentzündung erkrankt? Ja ☐ Nein ☐ Weiss nicht ☐

Falls ja, bitte Jahr angeben _____

----- Zutreffendes ankreuzen-----

9.) Sind Sie jemals wegen eines Infektes mit niedrigen roten Blutkörperchen (Blutarmut, Anämie), die nicht auf Eisenmangel zurückzuführen war, behandelt worden? Ja ☐ Nein ☐ Weiss nicht ☐

Falls ja, bitte Jahr angeben _____

----- Zutreffendes ankreuzen-----

10.) Sind Sie jemals wegen einer fieberhaften Entzündung der Nieren behandelt worden?

Ja ☐ Nein ☐ Weiss nicht ☐

Falls ja, bitte Jahr angeben _____

NUR FÜR FRAUEN ZWISCHEN 20 und 45 JAHREN

11.) Haben Sie jemals eine Rötelerkrankung durchgemacht? Ja ☐ Nein ☐ Weiss nicht ☐

12) Wurden Sie jemals gegen Röteln geimpft? Ja ☐ Nein ☐ Weiss nicht ☐

Falls ja, bitte Jahr der Impfung angeben _____

Alle Daten werden streng vertraulich behandelt

Wir danken für die Mitarbeit

ERKLÄRUNG DER STATTGEFUNDENEN INFORMATION UND DER EINWILLIGUNG ZUR BLUTABNAHME

Die/Der Unterfertigtegeb. am
 wohnhaft in
 wurde als Teilnehmer für die Studie TIMO, Seroprävalenzstudie von durch Zecken und Mücken übertragbaren Krankheiten, welche vom Assessorat für Gesundheitswesen der Autonomen Provinz Bozen in Zusammenarbeit mit den Transfusionsdiensten Bozen und Meran und dem Institut für Hygiene und Sozialmedizin der Universitätsklinik Innsbruck und durchgeführt wird, ausgewählt

und bestätigt hiermit:

- Nach Art. 10 des Gesetzes 675/1996 ("Schutz der natürlichen Person und anderer Rechtsträger bei der Verarbeitung personenbezogener Daten") in Kenntnis gesetzt über den Zweck der Studie und die Art der Bearbeitung der persönlichen Daten informiert worden zu sein
- mit einer zusätzlichen Blutabnahme an von 10ml zur Feststellung eines möglichen Kontakts mit folgenden Erregern (FSME, Borrelia spp., Anaplasma phagocytophila, Babesia spp., Puum-la oder West-Nil-Virus) einverstanden zu sein
- das Einverständnis zur Bearbeitung der Daten zu geben, im Bewusstsein, dass es sich hierbei um Daten sensibler Natur nach Art. 22 des oben genannten Gesetzes handelt (Daten die Aufschluss über den Gesundheitszustand geben)

Datum

Unterschrift des Teilnehmers

Stempel und Unterschrift des/der Interviewers/In

INFORMATIONSBRIEF FÜR TEILNEHMER DER STUDIE TIMO

Die Epidemiologische Beobachtungsstelle des Assessorats für Gesundheitswesen der Autonomen Provinz Bozen führt in Zusammenarbeit mit den Transfusionsdiensten Bozen und Meran, dem Institut für Transfusionsmedizin der Universität Innsbruck und dem Institut für Hygiene und Sozialmedizin der Universitätsklinik Innsbruck eine Seroprävalenzstudie (Studie TIMO) von durch Zecken und Mücken übertragbaren Krankheiten in gesunden Blutspendern Nord-, Süd- und Osttirols durch.

Ziel der Studie ist es, herauszufinden wie häufig die gesunde Bevölkerung dieser Region mit verschiedenen Erregern (*FSME-Virus*, *Borrelia spp.*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia spp.*, *Hantaviren* oder *West-Nil-Virus*), die auch gelegentlich Erkrankungen auslösen können, in Kontakt gekommen sind.

Diese Untersuchung dient unter anderem dazu, in Südtirol Empfehlungen bezüglich der FSME- Impfung (durch Zecken übertragbare Gehirnhautentzündung), die in Nord- und Osttirol empfohlen wird, abzugeben. Nur aufgrund der erhobenen Daten wird es möglich sein, den Durchseuchungsgrad der Südtiroler Bevölkerung zu bestimmen, und damit gezielte Empfehlungen zu formulieren. Weiters ist es wichtig, die Häufigkeit des Kontakts mit bestimmten Erregern zu bestimmen, da sich Konsequenzen bezüglich der Sicherheit von Blutprodukten ergeben könnten.

Da die erhobenen Befunde KEINEN Hinweis auf eine derzeitige Erkrankung ergeben und die

Antikörpertiter auch bezüglich abgelaufener Infektionen nicht eindeutig interpretiert werden können, sondern lediglich Aufschluss darüber geben, ob eine Person jemals Kontakt mit dem Erreger hatte, ist es nur in Ausnahmefällen vorgesehen, die einzelnen Befunde mitzuteilen.

Bei Frauen zwischen 20-45 Jahren ist zudem vorgesehen, die Antikörpertiter bezüglich Röteln zu untersuchen, um Aussagen über die Empfänglichkeit von Röteln im gebärfähigen Alter zu bestimmen. Empfängliche Frauen werden benachrichtigt, um sich schützen zu können und damit das Risiko einer Rötelnembryopathie im Falle einer in der Schwangerschaft erworbenen Infektion zu minimieren.

Falls Sie sich einverstanden erklären, ihr Blut für diese wichtige Untersuchung zur Verfügung zu stellen, ist vorgesehen, einen kurzen Fragebogen zu erheben (ca. 5 min) und zusätzlich 10 ml Vollblut (1 zusätzliches Röhrchen) abzunehmen, ohne dass Sie dabei neu „gestochen“ werden müssten.

Es werden keine persönlichen Daten, die erlauben würden Sie zu identifizieren in der Studie eingeschlossen.

Wir würden Sie herzlichst bitten, die beiliegende Einverständniserklärung zu unterschreiben, den Fragebogen auszufüllen und zur vorgesehenen Blutspende mitzubringen.

Wir danken für Ihre Mitarbeit.

Die Transfusionsdienste und die epidemiologische Beobachtungsstelle

Annex 4

BIBLIOGRAPHIE

Anonymous (2003) Strategic Plan for Measles and Congenital Rubella Infection in the European Region of WHO
<http://www.euro.who.int/document/e81567.pdf>

Aguero-Rosenfeld ME, Donnarumma L, Zentmaier L, Jacob J, Frey M, Noto R, Carbonaro CA, Wormser GP (2002) Sero-prevalence of antibodies that react with *Anaplasma phagocytophila*, the agent of human granulocytic ehrlichiosis, in different populations in Westchester County, New York. *J Clin Microbiol* 40:2612–2615.

Allwinn R, Doerr HW, Emmerich P, Schmitz H, Preiser W (2002) Cross-reactivity in flavivirus serology: new implications of an old finding? *Med Microbiol Immunol (Berl)*; 190: 199-202.

Assadian O, Stanek G (2002) Theobald Smith: the discoverer of ticks as vectors of disease. *Wien-Klin-Wochenschr*. 114: 479-81.

AvsicZupanc T, Xiao SY, Stojanovic R, Gligic A, Groen G, LeDuc JW (1992) Characterization of Dobrava virus: a Hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J Med Virol*. 38: 132-7.

Autorino GL, Battisti A, Deubel V, Ferrari G, Forletta R, Giovannini A, Lelli R, Murri S, Scicluna MT (2002) West-Nil-Virus epidemic in horses, Tuscany region, Italy. *Emerg Infect Dis*. 12: 1372-8.

Bassetti D, Cristofolini A, DeVenuto G, Costanzi C, Ciufolini MG, Nicoletti L, Verani P (1994) Prevalence of tick-borne encephalitis virus in Trentino (northern Italy) *Alpe Adria Microbiol J*. 3: 113-118.

Baumann D, Pusterla N, Peter O, Grimm F, Fournier PE, Schar G, Bossart W, Lutz H, Weber R. (2003) Fever after a tick bite: clinical manifestations and diagnosis of acute tick bite-associated infections in northeastern Switzerland. *Dtsch Med Wochenschr* 128:1042-7.

Berglund J, Eitrem R, Ormstein K, Lindberg A, Ringner A et al. (1995) An epidemiological study of Lyme disease in southern Sweden. *N. Engl. J. Med*. 133: 1319-1324.

Brouqui P, Dumler JS, Lienhard R, Brossard M, Raoult D (1995) Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Lancet* 346: 782–783.

Bundesministerium für Gesundheit und Frauen,
<http://www.bmgf.gv.at/cms/site/detail.htm?thema=CH0019&doc=CMS1038915594445>

Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grudwaldt E et al. (1982) Lyme disease- a tick-borne Spirochetosis. *Science* 216: 1317-1319.

Centers for Disease Control and Prevention (1999) Outbreak of West Nile-like viral encephalitis New York, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 48: 845-9.

Chin J (2000) *Control of Communicable Diseases Manual*, 17th Edition, America Public Health Association, Washington: 435-440

Chisholm ES, Sulzer AJ, Ruebush TK (1986) Indirect immunofluorescence test for human *Babesia microti* infection: antigenic specificity. *Am J Trop Med Hyg.* 35: 921-5.

Ciceroni L, Ciarrocchi S, Simeoni J (1998) Antigenic and genomic analysis of a *Borrelia burgdorferi sensu stricto* strain isolated from *Ixodes ricinus* ticks in Alto Adige-South Tyrol, Italy. *Eur J Epidemiol.* 5:511-7.

Ciofi degli Atti, Salmaso S, Bella A (2003) Icona 2003 Copertura vaccinale <http://www.epicentro.iss.it/problemi/vaccinazioni/sintesi-icona.htm>

Dade Behring (1998): *A new method for rapid CSF Diagnostic for the detection of Neuroborreliosis*. Eigenverlag. Marburg 1998.

Duh D, Petrovec M, Avsic-Zupanc T. (2001) Diversity of *Babesia* infecting European sheep ticks (*Ixodes ricinus*). *J Clin Microbiol* 39:3395-7.

Dumler JS, Asanovich KM, Bakken JS, Richter P, Kimsey R, Madigan JE (1995) Serologic cross-reactions among *Ehrlichia equi*, *Ehrlichia phagocytophilum* and human granulocytic *Ehrlichia*. *J Clin Microbiol* 33: 1098-1103.

Elgh F, Linderholm M, Wadell G, Tarnvik A, Juto P (1998) Development of humoral cross-reactivity to the nucleocapsid protein of heterologous hantaviruses in nephropathia epidemica. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 22: 309-15.

Groseclose SL, Hall PA, Knowles CM, Adams DA, Park S, Perry F, Sharp P, Anderson WJ, Snaveley K, Fagan RF, Aponte JJ, Jones GF, Nitschke DA, Worsham CA, Glynn MK, Chang M, Doyle T, Jajosky RA, Noldy S (1999) Summary of notifiable diseases, United States, 1999. *MMWR* 48: 1-101

Hagberg L, Dotewall L, Norkrans G, Larsson M, Wachter H, Fuchs D (1993) Cerebrospinal fluid Neopterin concentrations in central nervous system infection. *J Infect Dis* 168: 1285-8.

Hannoun C, Panthier R, Mouchet J, Eouzan JP (1964) Isolement en France du virus West Nile à partir de malades et du vecteur *Culex molestus* Ficalbi. *Compte Rendu de l'Académie des Sciences* D259: 4170-2.

Heinz FX, Berger R, Majdic O, Knapp W, Kunz C (1982) Monoclonal antibodies to the structural glycoprotein of tick-borne encephalitis virus. *Infect Immun.* 37: 869-74.

Herwaldt BL, Neitzel DF, Gorlin JB, Jensen KA, Perry EH, Peglow WR, Slemenda SB, Won KY, Nace EK, Pieniazek NJ, Wilson M (2002) Transmission of *Babesia microti* in Minnesota through four blood donations from the same donor over a 6-month period. *Transfusion* 42: 1154-8.

Herwaldt BL, Cacciò S, Gherlinzoni F, Aspöck H, Slemenda SB, Piccaluga P, Martinelli G, Edelhofer R, Hollenstein U, Poletti G, Pampiglione S, Löschenberger K, Tura S, Pieniazek NJ (2003) Molecular Characterization of a *Non-Babesia divergens* Organism Causing Zoonotic Babesiosis in Europe. *Emerg Inf Dis* 9: 942-948.

Hudson PJ, Rizzoli A, Rosa R, Chemini C, Jones LD, Gould EA (2001) Tick-borne encephalitis virus in northern Italy: molecular analysis, relationships with density and seasonal dynamics of *Ixodes ricinus*. *Med Vet Entomol.* 3: 304-13.

Holzmann H (2003) Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 21 Suppl 1: S36-40.

Horowitz HW, Raffalli J, Nadelman RB, Wu J, Wormser GP (1998) Saddleback fever due to human granulocytic ehrlichiosis. *Lancet* 351: 650.

Hubalek Z, Halouzka J, Juricova Z (1999) West Nile fever in Czechland. *Emerg Infect Dis* 5: 594-5.

Hubalek Z, Halouzka J (1999) West Nile fever-a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg-Infect-Dis.* 5: 643-50.

Hujakka H, Koistinen V, Kuronen I, Eerikainen P, Parviainen M, Lundkvist A, Vaheri A, Vapalathi O, Narvanen A (2003) Diagnostic rapid tests for acute hantavirus infections: specific tests for *Hantaan*, *Dobrava* and *Puumala* viruses versus a hantavirus combination test. *Journal of virological methods.* 108 (1): 117-122.

Hunfeld KP, Allwinn R, Peters S, Kraiczy P, Brade V (1998) Serologic evidence for tick-borne pathogens other than *Borrelia burgdorferi* (TOBB) in Lyme borreliosis patients from midwestern Germany. *Wien Klin Wochenschr* 110: 901-908.

Hunfeld KP, Lambert A, Kampen H, Albert S, Epe C, Brade V, Tenter AM (2002) Seroprevalence of *Babesia* Infections in Humans Exposed to Ticks in Midwestern Germany. *Journal of clinical microbiology*, 40: 2431-2436.

Kalish RA, Leong JM, Steere AC (1993) Association of treatment-resistant chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and anti-body reactivity to OspA and OspB of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 61: 2774-9.

Karlsson U, Bjöersdorff A, Massung RF, Christensson B (2001) Human granulocytic ehrlichiosis – a clinical case in Scandinavia. *Scand J Infect Dis* 33: 73–74.

Kocan AA, Kocan KM (1991) Tick-transmitted protozoan diseases of wildlife in North America. *Bull Soc Vector Ecol* 16:94–108.

Koraka P, Zelle H, Niedrig M, Osterhaus AD, Groen J (2002) Reactivity of serum samples from patients with a flavivirus infection measured by immunofluorescence assay and ELISA *Microbes and Infection*. 4: 1209-1215.

Kulzer P, Schaefer RM, Heidbreder E, Heidland A (1992) Hantavirus Infektion mit akutem Nierenversagen. *Dtsch Med Wochenschrift* 117: 1429–33.

Kunz C (2003) TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*. 21 Suppl 1: S50-5.

Leschinskaya EV, Tkachenko EA, Dzagurova TK, Drozdov SG (1991) Acute haemorrhagic fever with renal syndrome in Austria. *Acta Virol* 35: 1991.

Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Nicholson WL, Summer JW, Childs JE, Strle F (1998) Human granulocytic ehrlichiosis in Europe: clinical and laboratory findings for four patients from Slovenia. *Clin Inf Dis* 27:424–428.

Martens H (2000) Serologische Untersuchungen zur Prävalenz und zum Verlauf von Hantavirus-Infektionen in Mecklenburg-Vorpommern. *Gesundheitswesen*. 62: 71-7.

McLeRoy AK, Bray M, Reed DS, Schmaljohn CS (2002) Andes virus infection of cynomolgus macaques. *J Infect Dis* 186: 1706-1712.

Ministero della Salute (2003) Piano Nazionale per l'Eliminazione del Morbillo e della rosolia congenita <http://www.governo.it/backoffice/allegati/20894-1712.pdf>

Morosetti G, Molè S (1992): Notes on the role of wildlife in the epidemiology of zoonoses. *Veterinary Public Health Reports ISS/WHO/FAO-CC/IZSTe/92.19*

Murgue B, Murri S, Zientara S, Durand B, Durand JP, Zeller H (2001) West Nile outbreak in horses in southern France, 2000: the return after 35 years. *Emerg Infect Dis* 7:692–6.

Gray JS (2002) Biology of Ixodes species ticks in relation to tick-borne zoonoses. *Wien Klin Wochenschr* 114: 473–478.

Myhrman G (1934) En njursjukdom med egenartad symptombild. *Nord Med* 7: 793–4.

Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E (1999) Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review *BMJ* 319: 1462–1467

Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, Stobierski MG, Signs K, Newman B, Kapoor H, Goodman JL, Chamberland ME (2003) Transmission of West-Nil-Virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med*. 349: 1236–45.

Penttinen K, Lähdevirta J, Kekomäki R, Ziola B, Salmi A, Settergren B, Ahlm C, Juto P, Niklasson B (1991) Specific *Puumala* virus IgG half a century after haemorrhagic fever with renal syndrome. *Lancet* 338: 66.

Petrovec M, Bidovec A, Sumner JW, Nicholson WL, Childs JE, Avsic-Zupanc T (2002) Infection with *Anaplasma phagocytophila* in cervids from Slovenia: evidence of two genotypic lineages. *Wien Klin Wochenschr* 114: 641–647.

Platonov AE (2001) West Nile encephalitis in Russia 1999–2001: Were we ready? Are we ready? *Ann New York Acad Sci*. 951: 102–116.

Prükk T, Ainsalu K, Laja E, Aigro A. (2003) Human granulocytic ehrlichiosis in Estonia. *Emerg Infect Dis* 9 Advanced publication: Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no11/03-0480.htm>

Reimer B, Marschang A, Fingerle V, Wilske B, Hoecke C, Sonnenburg F (2001) Lyme Borreliosis in South and East Bavaria, Germany: Prevalence of *Borrelia* antibodies and incidence of tick-bites and *Borrelia* infection in men. Symposium on tick-transmitted diseases, compendium of Abstracts: P32.

Rollin PE, Coudrier D, Sureau P (1994) Hantavirus epidemic in Europe. *Lancet* 343: 115–6.

Schauman K, Kovanen J, Seppala I (1989) Lyme borreliosis in Finland in 1986–1988. *Biomed Pharmacother* 43: 427–30.

Schmaljohn CS, Hasty SE, Dalrymple JM, LeDuc JW, Lee HW, Bonsdorff CH et al. (1985) Antigenic and genetic properties of viruses linked to hemorrhagic fever with renal syndrome. *Science* 227: 1041–4.

Schmutzhard E, Dierich MP, Gerstenbrand F, Kunz C, Pohl P, Stanek G, Wimmer P (1985) Zur Epidemiologie der durch Zecken übertragenen neurologischen Erkrankungen in Tirol. *Neuropsychiatr*. 1: 18–23.

Settergren B, Boman J, Linderholm M, Wiström J, Hägg E, Arvidsson PA (1992) A case of nephropathia epidemica with panhypopituitarism and nephrotic syndrome. *Nephron* 61: 234–5.

Settergren BO (2000) Clinical Aspects of Nephropathia Epidemica (Puumala Virus Infection) in Europe: A Review. *Scand J Infect Dis* 32: 125–132.

Skrabalo Z, Deanovic Z. (1957) Piroplasmosis in man: report on a case. *Documenta de Medicina Geographica et Tropica* 9:11–6.

Simeoni J (1989) L'importanza della zecca nella patologia umana nell arco alpino. Tesi di specializzazione, Università di Ferrara

Sixl W, Stunzner D, Withalm H (1988) Serological examinations for antibodies against West-Nil-Virus, Semlikiwirus and *Chikungunyavirus* in laboratory mice, parasitized by nidicole fauna from swallow's nests. *Geogr Med Suppl.* 1: 51-5.

Sixl W, Kock M, Withalm H, Stunzner D, Voigt B (1989) Serological investigations of small mammals in waste disposal sites in Austria. 2nd report. *Geogr Med Suppl.* 2: 65-8.

Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH (1940) A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 20: 471-92.

Stanek G (1994) Hofmann H: *Krank durch Zecken*, Verlag Maudrich Wien, München Bern.

Stegeman JR, Birkenheuer AJ, Kruger JM, Breitschwerdt EB (2003) Transfusion-associated *Babesia gibsoni* infection in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 222:959-63.

Strle F, Stantic-Pavlinic M (1996) Lyme disease in Europe. *N. Engl. J. Med* 334: 803.

Tiwald G (2002) Tick-borne bacterial diseases in the Tyrol—diagnosis and seroepidemiology. Dissertation, University of Innsbruck, Austria

Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI (1998) West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet* 352: 767-71.

Tylewska-Wierzbanska S, Chmielewski T, Kondrusik M, Hermanowska-Szpakowicz T, Sawicki W, Sulek K (2001) First cases of acute human granulocytic ehrlichiosis in Poland. *Eur J Clin Infect Dis* 20: 196–198.

Walder G, Tiwald G, Dierich MP, Würzner R (2003): Serological Evidence for Human Granulocytic Ehrlichiosis in Western Austria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* :

Walder G, Dierich MP, Würzner R (2001) First documented case of tick-borne encephalitis in Vorarlberg, Austria. Wien Klin Wochenschr 113:454–458.

Walder G, Falkensammer B, Aigner J, Tiwald G, Dierich MP, Würzner R, Lechleitner P (2003) First documented case of human granulocytic ehrlichiosis in Austria. Wien Klin Wochenschr 115:263–266.

World Health Organization Veterinary Public Health Unit. 1995. WHO Workshop on Lyme Borreliosis Diagnosis and Surveillance. Document no. WHO/CDS/VPH/95.141. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Zetterholm SG (1934) Akuta nefriter simulerande akuta bukfall. J Swed Med Assoc 31: 425–9.

Impressum

Autoren: Peter Kreidl, Gernot Walder, Giulia Morosetti

Grafisches Konzept: Matern Creativbüro

Druck: La Bodoniana