

Lyme borreliose den nye store sykdomsimitatoren

Av Øystein Brorson, overbioingeniør ved mikrobiologisk avdeling, Sykehuset Vestfold og 1. lektor ved Bioingeniørutdanningen, Høgskolen i Østfold

Sammendrag

Lyme borreliose er en relativt ny human sykdom, og organismen som forårsaker sykdommen ble isolert og identifisert av Willy Burgdorfer i 1982. Imidlertid har mange av symptomene ved sykdommen vært beskrevet i den medisinske litteratur i over hundre år.

I løpet av årene har mange nye egenskaper ved bakterien blitt avdekket, og det viser seg at bakterien overlever selv om verten har et intakt immunforsvar. Det er stor fare for at *Borrelia burgdorferi* tidlig i forløpet disseminerer til andre deler av organismen enn der hvor smitten ble etablert, og hvis infeksjonen ikke blir behandlet tilstrekkelig med antibiotika, kan det føre til multisystem sykdom, som kan være vanskelig å behandle. Bakterien kalles nå den nye store imitatoren. Det er bekymringsfullt at det ofte forekommer falske negative serologiske resultater, spesielt tidlig i sykdomsforløpet, men også etter bruk av antibiotika. At det brukes forskjellige *Borrelia burgdorferi* stammer i de ulike enzymatiske testene, fører også til forskjellige resultater. Diagnostisering av sykdommen Lyme borreliose kan derfor være en utfordring siden den først og fremst er en klinisk diagnose, laboratoriemetoder er kun et hjelpemiddel.

Historikk

På begynnelsen av 1970-tallet oppsto det en "epidemi" blant barn i noen kommuner i Connecticut på østkysten av USA.

Det var uvanlig mange, faktisk en tiendedel av barna i byen Old Lyme, som fikk diagnosen juvenil reumatoid artritt. Den nyutdannede reumatologen Allen C Steere fra Yale University, ble satt på oppgaven for å finne årsaken til denne uvanlige tilstanden. Normalt er det ikke mer enn 1/100 000 barn som får denne diagnosen. Steere fant ut at det var en sesongvariasjon, med flest tilfeller på sommer og tidlig høst. Hos ca 25

prosent av barna hadde det vært et rødt utslett, som siden vokste til å bli stort og sirkulært i forkant av leddplagene. Det var særlig de store leddene som var affisert, og plagene var asymmetriske hvis flere ledd var involvert. Det var oftest kneet som var involvert i leddplagene. Det ble antatt at et insekt var årsak til utslettet, men dyrkning av synovialvæske fra leddene og serologiske tester var alle negative. Etter stedet hvor disse observasjonene ble beskrevet, ble sykdommen så kalt Lyme disease (1).

På begynnelsen av 1980 tallet undersøkte Willy Burgdorfer flått fra Shelter Island, på jakt etter *Rickettsia*. I stedet fant han ut at cirka 50 prosent av flåttens tarm var infisert med en spiralformet bakterie. Det ble videre utviklet vekstmedium for å dyrke bakterien. Det viste seg at pasienter som hadde fått diagnosen Lyme disease hadde høyt antistofftiter mot denne spiroketen som var dyrket i kultur (2). Bakterien har fått navnet *Borrelia burgdorferi*, oppkalt etter Willy Burgdorfer, som fant bakterien første gang, og sykdommen kalles nå Lyme borreliose.

Lyme borreliose har de senere årene økt kraftig i omfang både i USA og Europa, og dette skyldes flere faktorer, både gjengroing av kulturlandskap, økning i hjortedyrbestanden, mildere klima og det at mennesker tilbringer mer tid ute i naturen (3).

I Europa var imidlertid forskjellige manifestasjoner av Lyme borreliose allerede beskrevet, av svensken Afzelius i 1910 og østerrikeren Lipschutz i 1913. De beskrev hudlesjonen, det ekspanderende røde sirkulære utslettet erythema migrans (EM) (figur 1), som kunne relateres til flåttbitt. Dette var det samme som Allen Steere beskrev på midten av 1970-tallet.

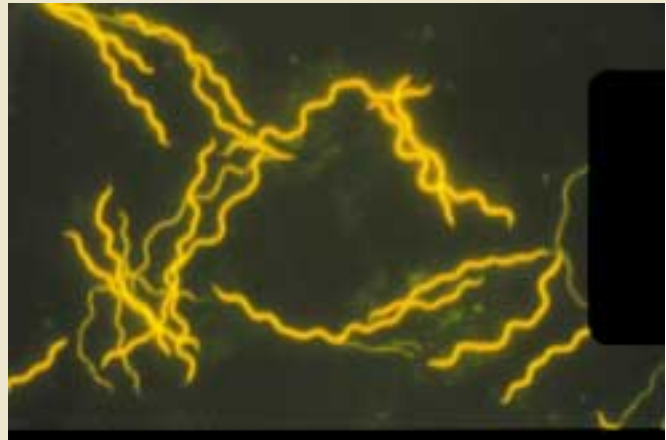
Herxheimer og Hartmann karakteriserte et annet hudutslett som kunne forbindes med flåttbitt, det kroniske rød-blå utslettet acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) allerede i 1902. Garin og Bujadox i 1922 og Bannwarth i 1941 beskrev neurologiske manifestasjoner i forbindelse med flåttbitt, senere kalt Bannwarth syndrom. Bäverstedt presenterte i 1943 en stor studie av benign kutan hyperplasi (lymphocytoma). I 1948 beskrev Lennhoff spiroketlignende strukturer i hudbiopsier fra mange ulike hudlidelser, inkludert erythema migrans. Lennhofs observasjoner førte til bruk av penicillin for å kurere erythema migrans i Europa (4).

Borrelia burgdorferi

Borrelia burgdorferi sensu lato, som er årsaken til Lyme borreliose, kan deles inn i minst ti ulike genospecies, men denne



Figur 1. Det typiske sirkulære utslettet erythema migrans er et sikkert tegn på *Borrelia* infeksjon. Imidlertid kan utslettet ofte mangle eller være atypisk. Foto Øystein Brorson



Figur 2. Bakterien *Borrelia burgdorferi*, her farget i akridin orange. Den korketrekkerlignende strukturen er tydelig. Dette oppstår som en følge av flageller i det periplasmatiske rom. Forstørrelse 2000x. Foto Øystein Brorson

multisystemsykdommen er vanligvis forårsaket av de tre genospecies av *B. burgdorferi sensu lato*: *B. afzelii*, *B. garinii*, og *B. burgdorferi sensu stricto* (5). Bakterien er en gramnegativ bevegelig spirokete som måler 0,18-0,3 x 15-30 µm, er spiral-snodd og har 7-11 periplasmatiske flageller som er festet i hver ende og går til midten av bakterien hvor de overlapper hverandre (figur 2). De unike flagellene tillater bakterien å bevege seg i viskøs væske, en egenskap som er viktig for å dissemilere til fjerntliggende områder (6). Bakterien varierer fra å være mikroaerofil til anaerob, avhengig av genospecies og type (7). En av de mest slående egenskaper hos *B. burgdorferi* er det uvanlige genom som består av et lineært kromosom på 910 kilo basepar (kbp), tolv lineære og ni sirkulære plasmider som varierer i lengde fra 5-54 kbp. Det er ikke kjent at andre bakterier har så mange plasmider per celle. Mange av plasmidene kan mistes i kultur, men de resterende ansees som svært viktige for bakterien, og kalles gjerne "minikromosomer". På alle DNA-endene av kromosomet er det dannet "covalently-closed hairpin telomeres", og dette er ikke kjent fra andre cellulære organismer. Lineært genom er også uhyre uvanlig blant mikroorganismer. Bakteriens genom inneholder blant annet gener for hemolyse, DNA-reparasjon og antibiotika efflux proteiner. Bakterien inneholder ingen gener for cellulær biosyntesereaksjoner, det forklarer hvorfor bakterien må ha et meget komplekst medium for vekst. Bevegelighet synes å være svært viktig for *B. burgdorferi*, siden bevegelighetsrelaterte gener opptar over seks prosent av genomet.

Noen av plasmidene koder for proteiner som er viktige virulensfaktorer, blant annet det lineære plasmidet lp-28 som koder for antigen variasjon.

Mange av bakteriens gener er kodet for å produsere lipoproteiner. Disse genene er for det meste plassert på plasmider, og proteinene er plassert på bakteriens overflate hvor de kan komme i kontakt med verten. Noen av disse ytre membran-

antigenene er viktige for bakterien og kalles OspA-F og protein 100 (8).

Epidemiologi

Lyme borreliose har vesentlig blitt rapportert fra den nordlige hemisfære i USA og Europa, men Asia og Nord-Afrika har også etter hvert rapporterte tilfeller. I Europa er det *Ixodes ricinus* som er hovedårsaken til borreliasmitte, mens det i USA i hovedsak er *Ixodes dammini* på østkysten og *Ixodes pacificus* på vestkysten.

Lundelusa *Ixodes uriae* er også bærer av *B. garinii*. Det er derfor mulighet for at også sjøfugl kan være en smittespreder.

I Norge er flåtten *Ixodes ricinus* (figur 3, se neste side) utbredt spesielt i de kystnære områder fra svenskegrensa til Helgeland, men de milde vintrene de senere årene har ført til en fast bestand i innlandet også. Det er spesielt smågnagere og fugler som er reservoaret for *B. burgdorferi*, og det er en gjensidig smitte mellom flått og smågnagere og fugler hver gang flåtten må ha seg et blodmåltid. Sånn må det være for at den skal kunne utvikle seg fra det ene stadiet til det neste; fra larve til nymfe til voksen. Denne syklusen tar vanligvis to - tre år. Flåtten har ikke øyne, men kan sanse varme, CO₂ og smørsyre, og på den måten merke når det er et varmblodig dyr i nærheten som den kan suge blod av. Flåtten skiller ut et bedøvende enzym når den skal suge blod, og det er sannsynligvis årsaken til at bare cirka 50 prosent av infiserte mennesker kan huske at de er blitt bitt. Flåtten må som regel sitte på minst ett døgn for at bakterien skal overføres, men i Europa kan smitte etter noen timer også forekomme. Andre insekter som klegg og stikkmygg kan også være bærere av spiroketen (9).

Patogenese

Det sikreste bevis for en *Borrelia* infeksjon er det ekspanderende sirkulære røde utslett som kalles erythema migrans.



Figur 3. En voksen hunnflått på toppen av et strå på jakt etter et varmblodig individ som den kan sugd blod av. Flåtten er avhengig av blod for å kunne utvikle seg til de ulike stadiene og for at eggene skal modnes. Voksen flått som ikke har sugd blod er 2-3 mm stor, mens hos fullsugd flått er gjerne størrelsen økt til 10 mm. Flåtten kan ikke drikke, eventuell fuktighet får den inn gjennom porer i huden. Den er derfor utsatt for uttørring i tørt vær. Foto Øystein Brorson

Uheldigvis er det mange (cirka 50 prosent), som ikke utvikler dette typiske utslettet. Ukarakteristiske utslett kan oppstå og føre til problemer med å diagnostisere sykdommen, eller det kan være forsinket utvikling av utslettet fra det normale (2 - 30 dager) til 100 dager etter bitt med smitte av *B. afzelii* (10). Dette kan da føre til at sykdommen behandles i en sen fase eller ikke i det hele tatt, og dermed fører til kronisk infeksjon. Oftest er det hud, muskler, skjelett, sentrale og perifere nerver, hjerne, hjerte og ledd som affiseres, men det kardiovaskulære system, nyrer, lever, bronkier, lunger, lymfatiske system, øyne, genitalia og mage/tarm affiseres også. Dessuten kan alle vev og organer infiseres, da bakterien raskt kan dissemilere til fjerntliggende steder (6,11).

De ulike genospecies av *B. burgdorferi sensu lato* har ulike tropisme til forskjellige vev, og dette vil ofte føre til forskjellige manifestasjoner. *B. afzelii* fører oftest til ulike hudmanifestasjoner, *B. garinii* til nevrologiske symptomer og *B. burgdorferi sensu stricto* til leddproblemer, men alle tre genospecies kan gi alle symptomer (5).

Den tidlige formen av infeksjonen med utslett kalles gjerne stadium I. Bakterien har stor evne til å migrere i blod og vev, og når fjerntliggende steder blir infisert, gjerne etter noen få uker til måneder etter bittet, kalles gjerne infeksjonen stadium II. Har infeksjonen vart mer enn ett år, blir den betegnet som kronisk, eller stadium III. Det er imidlertid mer vanlig etter hvert å benevne infeksjonene for tidlige eller sene.

Etablering av infeksjon

Binding til vertens vev er det første skrittet for å etablere en infeksjon. Proteoglycanmolekyler som uttrykkes på vertens celleoverflate, registreres av *Borrelia*, og fører til binding i ulike

grad, avhengig av de ulike genospecies. To av bakteriens lipoprotein (decorin bindende protein A og B) binder seg til decorin, et proteoglycan som "dekorerer" collagenene fibre. Bakterien har også evne til å binde seg til dermatansulfat, heparin, integrin og fibronectin (12).

Da *B. burgdorferi* er en invasiv bakterie vil den dra fordel av å bruke vertens plasminogenaktiveringssystem for å øke evnen til invasivitet, ved å degradere oppløselige og uoppløselige komponenter av vertens extracellulære matrix (13). *B. burgdorferi* inducerer også matrix metalloproteinase hos nerveceller og astrocytter, som antakelig spiller en rolle når det gjelder symptomer og patogenese ved Lyme borreliose (14). Det ytre overflatemembranprotein A (OspA), er en plasminreseptor, og den proteolytiske aktiviteten på celleoverflaten kan beskytte mot både komplement og spesifikke antistoff (15).

For å etablere infeksjon i mus må spiroketen uttrykke 116 av de 137 lipoproteingene, innen ti dager etter bittet. 17 - 30 dager etter infeksjonen er bakterien, på grunn av vertens immunrespons, tvunget til å nedregulere mesteparten av lipoproteingene (16). Det er også vist at Lymespiroketen bruker feromoner som en viktig mekanisme til kommunikasjon, for å kontrollere proteinproduksjon, og dermed for å koordinere ulike funksjoner (17). Hvis bakterien utnytter disse egenskapene kan det lett føre til kronisk infeksjon.

Komplement resistens

B. burgdorferi produserer mange forskjellige såkalte Erp-proteiner på sin ytre membran. Dette ytre overflatemembranproteinet, protein E (OspE), kan binde humant komplementhemmende molekyl, faktor H og faktor H-lignende protein, og på denne måten omgå den alternative komplementveien hos verten (18). Alle *B. afzelii* er resistente, *B. burgdorferi sensu stricto* er helt eller delvis resistent, mens *B. garinii* er hovedsakelig følsomme, bortsett fra type 4. Tross dette er noen komplementfølsomme *B. garinii* blitt isolert fra spinalvæske. Hver av de ytre overflatemembranproteinene, Erp proteinene, uttrykker variabel affinitet for komplement inhibitorer fra forskjellige dyrearter, og kan dermed motstå komplementmediert drap og fagocytose hos hvilket som helst av de potensielle vertene som bakterien eventuelt infiserer.

Antigen variasjon

B. burgdorferi foretar mutasjoner og rearrangementer som kan føre til antigenvariasjon under infeksjonen. Det er særlig OspE som gjennomgår de store antigenvariasjonene (19). Dette er en effektiv måte å motstå vertens antistoffangrep. Modifisering og nedregulering av andre ytre overflate proteiner (OspA,C) slik at de ikke bindes til beskyttende antistoffer, er også egenskaper som bakterien bruker for å omgå vertens forsvar. Dette er særlig viktig for bakterien tidlig i infeksjonsfasen.

Oksydativt stress

En av de mange utfordringer som bakterien utsettes for under infeksjonssyklusen er de svært toksiske reaktive oksygen- og nitrogenforbindelsene (ROS). Virulente stammer av *B. burgdorferi* bruker et transferrinbindende protein for å skaffe seg jern fra det jernfattige miljøet hos pattedyr. Dette jernet kan brukes i det jernholdige superoksyddismutase (FeSOD), som en forsvarsmekanisme mot superoksyd under mikroaerofilt miljø og mot intracellulært oksygendrap. Bakterien kan også føle det oksydative stresset via en transkripsjonsaktivator, som aktiverer stressrelaterte gener for transkripsjon av viktige oksydasjonsstressenzymmer (20).

Immunkompleks

Sirkulerende immunkompleks er en sikker serologisk parameter både i tidlig og sen Lyme borreliose, og forhøyede verdier var en av de tidligste immunologiske fenomenene som ble beskrevet ved Lyme disease (21). Immunkompleks kan finnes både i serum, spinalvæske og synovial væske. Når sirkulerende immunkompleks er av en størrelse og en kvantitet som ikke blir fjernet tilstrekkelig av det retikuloendoteliale system, avsettes de i vev og organer og aktiverer komplement, noe som videre kan føre til lokal inflammatorisk vevsdestruksjon (22). Immunkomplekser kan også medvirke til å forandre vertens forsvarsmekanisme via defekt Fc reseptor, slik at opsoniserte *B. burgdorferi* ikke kan fjernes av monocytter (23). Dette er en av årsakene til kronisk klinisk manifestasjon.

Blebs (vesikler)

B. burgdorferi er kjent for å produsere blebs, via sekresjon fra den ytre membran. Antigenene OspA,B,D og protein-100, er inkorporert i disse blebs og har affinitet til endotelceller. For at bakterien skal kunne overleve i det sirkulatoriske system, er det sannsynlig at fjerning av blebs (og dermed overflateantigener) er fordelaktig. Blebs inneholder også en mitogen faktor for B-lymfocytter, som stimulerer til IgM-produksjon (24).

Mye oppmerksomhet er blitt rettet mot OspA. Dette er et helt spesielt protein som ikke er funnet ellers i naturen. Dette proteinet har mange spesielle egenskaper. Det kan blant annet aktivere nukleærfaktor-kB og indusere mange cytokiner, adhesjonsmolekyler og nitrogenoksyd.

En markert økning av OspA reaktive CD⁺ T celler er også identifisert i inflammatoriske ledd hos antibiotikaresistente pasienter med Lyme artritt og i spinalvæske hos pasienter med nevroborreliose. Bakteriens liposomlignende vesicler (blebs) vil bli inkorporert i cytosol og i kjernene til dendritiske celler, lymfocytter og fibroblaster. Dette fører til generering av CD8⁺ T-celler, som vil kunne drepe visse celler, og dermed være ansvarlig for den autoimmunlignende tilstanden ved Lyme disease (25).

Vertens svar på infeksjon

Lymfokin produksjon

Lipooligosakkarid og det potente pyrogene peptidoglykan i *B. burgdorferi* og produksjon av sirkulerende immunkompleks medvirker for en stor del til patogenesen i Lyme borreliose. Det produseres inflammatoriske faktorer som interleukin-1 beta (IL-1 β) og tumor nekrose faktor alfa (TNF- α). Bakterien aktiverer også forskjellige celler til å produsere IL-1 β , TNF- α , interleukin-6 (IL-6) og interleukin-8 (IL-8). Det er vist en øket *Borrelia* spesifikk sekresjon av interferon-gamma (INF- γ), og en svært nedsatt sekresjon av interleukin-4 (IL-4) i spinalvæske ved neuroborreliose (26). Dette kan føre til vevsdestruksjon, sekundært til immunrespons.

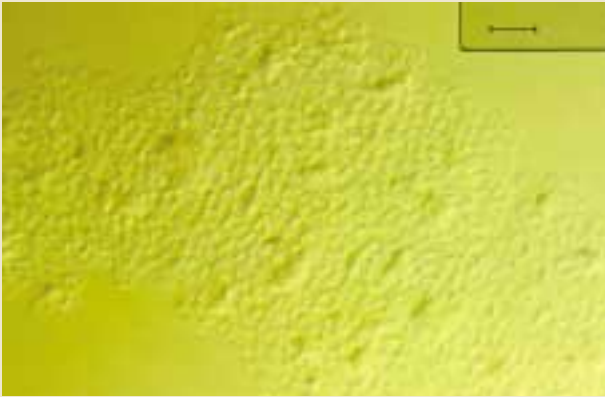
Naturlige draps-celler (NK celler)

B. burgdorferi kan indusere en fire ganger økning i antall CD 16 NK-celler, men gir også en alvorlig hemming av NK-cellenes cytotoxiske evne, muligens på grunn av en aktiv spiroketa-metabolisme (27). Dette i kontrast til andre bakterier som er kjent for å aktivere NK-celler. Det er også vist at en annen undergruppe av NK celler, CD 57 lymfocytter, er kraftig nedregulert ved kronisk Lyme disease på grunn av cytokinet INF- γ , IL-2 og TNF- α . Dette fører til immunologisk defekt (28).

Diagnostikk

Serologi, (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), immun fluorescens (IF)), polymerase chain reaction (PCR) og dyrkning, er viktige verktøy for å stille en sikker diagnose om Lyme borreliose, men alle disse metodene har store mangler, og falske negative og positive svar forekommer hyppig (29-33). Spesifikt *Borrelia* antistoff bundet i sirkulerende immunkompleks, er ofte en årsak til lav sensitivitet for ELISA og Western blot, både i tidlig og sent forløp av sykdommen (21, 34). Siden den antigenet heterogeniteten til de ulike stammene er svært stor, kan en årsak til lav sensitivitet være at bare en stamme av *B. burgdorferi* sensu lato blir brukt i de ulike ELISA eller Western blot. En annen årsak kan være at bakterien aktivt fester seg til, invaderer og dreper humane T og B lymfocytter og dermed hemmer antistoffproduksjon (35). Bakterien er dessuten fakultativ intracellulær og har evnen til å dekke seg med vertens antigen (36). Nylig ble det utviklet en ny IgG ELISA som bruker et syntetisk peptid fra den konserverte delen av OspE (IR6) hos spiroketen. Dette er en test som det ble hevdet hadde høy sensitivitet og spesifisitet, uavhengig av stamme. Det ser nå ut til at også denne testen har variabel sensitivitet i forhold til tidlig og sen infeksjon, og i forhold til hvilken stamme som gir infeksjon (37).

Nylig viste en studie på dyrkningspositive spinalvæsker en slående forskjell på serologi og andre laboratorieparametere, når den infeksjøs stamme var *B. garinii* eller *B. afzelii*. Den sistnevnte ga diffuse symptomer, var ofte antistoff negativ, og i spinalvæsken var det normalt antall eller få celler og ofte



Figur 4. *Borrelia burgdorferi* cyster i spinalvæske. Normale bevegelige spiroketer er overført til normal spinalvæske. Etter ett døgn er det ingen vanlige spiroketer tilbake, kun cysteformer. Disse cystene er biologisk aktive og konverterer tilbake til bevegelige spiroketer hvis forholdene legges til rette for det ved rikelig næring. Cystene er ikke følsomme for de vanlig brukte antibiotika. Størrelse på cystene er 1-4 μm . Forstørrelse 2000x. Foto Øystein Brorson

normal mengde protein (38).

PCR og dyrkning kan være nyttig når det gjelder leddveske og biopsi fra erythema migrans, men ellers har de to metodene meget lav sensitivitet og egner seg ikke i diagnostikken. Noe av årsaken til den lave PCR-sensitiviteten kan være det lave antallet bakterier fra de ulike områdene. Det har også vist seg at ulike primere må benyttes til de ulike kroppsmaterialene for å få positivt resultat. Den praktiske nytten av dyrkning er begrenset, da mediet har variabel kvalitet, inkubasjonstiden er lang og prosessen er arbeidskrevende.

Behandling

Hvis ikke infeksjonen behandles tidlig, kan Lyme borreliosis utvikle seg til en kronisk infeksjon. Fjorten dagers behandling med penicillin, doxycyklin eller ceftriaxon, er vanligvis antatt å være tilstrekkelig for å kurere infeksjonen. Alle antibiotika som vanligvis blir brukt har imidlertid mangler, og eventuelle tilbakefall kan være avhengig av hvilke antibiotika som brukes og hvilket stadium sykdommen er i. Mekanismen for bakteriens overlevelse er utilstrekkelig forstått, men det at bakterien dekker seg med vertens antigen kan være én årsak. Andre årsaker kan være den intracellulære lokaliseringen og cysteformene (12, 36, 39) (figur 4). Det er nødvendig med mer forskning for å belyse dette.

Bakteriens antibiotikafølsomhet skiller seg både fra gram-positive og gram-negative bakterier, da den er resistent ovenfor aztreonam, teikoplanin, fucidinsyre, fluoroquinoloner, aminoglukosider, cefaclor, loracarbef, cefituben, nalidixin syre, trimetoprim-sulfamethoxazole, fosfomycin og rifampicin (40). De stammene som er undersøkt så langt, viser svært variabel følsomhet ovenfor de ulike antibiotika, og den minste konsentrasjon av penicillin G som hemmer (MIC) vekst av *B. afzelii*

er 10 ganger høyere enn for *B. burgdorferi sensu stricto* og 100 ganger høyere enn for *B. garinii* (41).

Når *Borrelia* er lokalisert intracellulært, vil β -lactamantibiotika ikke klare å utrydde bakterien. Tetracykliner og makrolid-er vil da være mer effektive.

Pasienter som har vært syke i mer enn ett år, kan noen ganger trenge flere måneder, eller gjentatte behandlinger for å bli kvitt alle symptomene. For lave doser av de vanligst brukte antibiotika kan føre til cysteformer som overlever. En kombinasjonsbehandling hvor metronidazole eller hydroxychloroquine inngår, kan da være en fordel (42-45).

Det er nylig vist at høy-volum dyrkning av plasma fra pasienter med erythema migrans, ga oppvekst av spiroketer i mer enn 40 prosent av tilfellene. Dette reiser spørsmål om også infeksjon i tidlig fase bør ansees som disseminert til fjernliggende steder, og behandles deretter (11).

Det er rimelig å anta at hvis ikke alle former av bakterien, i alle vev og organer, blir drept, er det mulig at sykdommen blusser opp kortere eller lengre tid etter at behandlingen er avsluttet.

Forebygging

Det er særlig de kystnære områdene fra svenskegrensa til Nordland som er mest befengt med flått, men i de senere årene, med milde vintre, har flåtten også etablert seg i innlandet mange steder. Flåtten trives best i tett vegetasjon, i busker, kratt og høyt gress, så noe av årsaken til den økte bestanden de senere årene er gjengroing av kulturlandskapet. Globalt er det også en markant sammenheng mellom den økte flåttbestanden og utbredelse/mengde av hjortedyr, og da særlig rådyr. Men Lyme borreliose har også en sosial faktor. Mer rekreasjon i skog og mark og ved sjøen øker forekomsten av borrelia-smitte (3). Vaksine er utviklet mot den amerikanske *B. burgdorferi sensu stricto* B-31, basert på anti-Osp-A. Denne vaksine hadde imidlertid noen bivirkninger og er trukket tilbake fra markedet. Siden Europa har flere genospecies av *B. burgdorferi sensu lato*, med ulik Osp-A, ville vaksinen uansett ikke vært effektiv her. Det forskes fortsatt på vaksiner mot de europeiske variantene av bakterien, men ingen er foreløpig kommet i produksjon. Uansett er bakteriens antigene variasjon en utfordring i vaksinesammenheng.

En bør derfor under opphold i flåttbefengt terreng ta visse forhåndsregler, for eksempel bruke lyst tøy, siden den brunsvarte flåtten da lettere kan observeres. Sokker bør trekkes utenpå buksebena, slik at flåtten på sin vandring ikke krabber inn under buksebena. Myggmiddel har noe avskrekkende effekt på insektet. Man bør riste tøyet etter "farefullt oppdrag".

Ved bitt bør insektet fjernes så fort som mulig, gjerne med en flåttavtager. Man vrir flåtten en gang rundt og trekker den rett ut. Vanligvis skjer ikke overføring av bakterien før flåtten har sittet på i ett døgn, men i Europa kan smitte skje allerede etter få timer. Hvis det etter to til hundre dager oppstår en rød

ring på mer enn fem cm i diameter rundt bittstedet, er man med sikkerhet smittet (10). Hvis man har dette typiske utslettet (erythema migrans) er det unødvendig med antistoffundersøkelser, og man skal alltid behandles.

Imidlertid kan utslettet være atypisk eller helt mangle. Skulle det i etterkant av bittet oppstå diverse plager, fra influensalignende symptomer til hodepine, stiv nakke, leddverk, muskel/skjelett verk, lammelser, kronisk utmattelse eller hjerteproblemer, bør lege kontaktes.

Mange ulike symptomer kan imidlertid oppstå, og Lyme borreliose kalles med rette den nye store "sykdomsimitatoren".

Det er viktig å være oppmerksom på at antistoffundersøkelser ofte er negative tidlig i sykdomsforløpet. Ved fortsatt mistanke bør derfor antistofftiter kontrolleres etter fire - seks uker. Uheldigvis er det en del pasienter som av ulike årsaker forblir antistoff negative (12, 21, 29-39), og det kan derfor være nødvendig at en spesialist i infeksjonssykdommer vurderer om symptomene kan relateres til Lyme borreliose.

Det viktigste å huske i forebyggingen er at jo hurtigere en fjerner flåten, jo mindre er faren for infeksjon, og jo hurtigere infeksjonen blir behandlet, jo større er sjansen for å bli frisk.

Referanser

1. Steere AC, Malavista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM. Lyme arthritis: An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum*, 1977; 20: 7-17.
2. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science*, 1982; 216: 1317-1319.
3. Barbour AG, Fish D. The biological and social phenomenon of Lyme disease. *Science*, 1993; 260: 1610-1616.
4. Braathen LR. Flåttbåren borrelia spirochætose hos mennesket. *Tidskr Nor Lægeforen*, 1987; 107: 1647-8.
5. van Dam A, Kulper H, Vos K, Widjojokusumo A, de Jongh B, Spanjaard L, Ramselaar A, Kramer M, Dankert J. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestation of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis*, 1993; 17: 708-717.
6. Luft BJ, Steinman CR, Neimark HG, Muralidhar B, Rush T, Finkel MF, Kunkel M, Dattwyler RJ. Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection. *JAMA*, 1992; 267: 1364-1367.
7. De Martino SJ, Sordet C, Piemont Y, Ruzic-Sabljić E, Vetter MT, Monteil H, Sibilia J, Jaulhac B. Enhanced culture of *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* strains on a solid BSK-based medium in anaerobic conditions. *Res Microbiol*, 2006; 157: 726-9.
8. Casjens S. *Borrelia* Genomes in the year 2000. *J Mol Microbiol Biotechnol*, 2000; 2: 401-410.
9. Magnarelli LA, Anderson JF, Barbour AG. The etiologic agent of Lyme disease in deer flies, horse flies, and mosquitoes. *J Infect Dis*, 1986; 154: 355-358.
10. Carlson SA, Granlund H, Jansson C, Nyman D, Wahlberg P. Characteristics of erythema migrans in *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* infections. *Scand J Infect Dis*, 2003; 35: 31-33.
11. Wormser GP. Hematogenous dissemination in early Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr*, 2006; 118/21-22: 634-37.
12. Fischer JR, Parveen N, Magoun L, Leong JM. Decorin-binding proteins A and B confer distinct mammalian cell type-specific attachment by *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease spirochete. *PNAS*, 2003; 100: 7307-12.
13. Coleman JL, Roemer EJ, Benach JL (1999) Plasmin-coated *Borrelia burgdorferi* degrades soluble and insoluble components of the mammalian extracellular matrix. *Infect Immun*, 1999; 68: 3929-3936.
14. Perides G, Tannes-Brown LM, Eskildsen MA, Klempner MS. *Borrelia burgdorferi* induces matrix metalloproteinases by neural cells. *J Neurosci Res*, 1999; 58: 779-790.
15. Fuchs H, Wallich R, Simon MK, Kramer MD. The outer surface protein A of the spirochete *Borrelia burgdorferi* is a plasmin (ogen) receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994; 91: 12594-12598.
16. Liang FT, Nelson FK, Fikrig E (2002) Molecular adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the murine host. *J Exp Med*, 2002; 196: 275-280.
17. Stevenson B, von Lackum K, Wattier RL, McAlister JD, Miller JC, Babb K. Quorum sensing by the Lyme disease spirochete. *Microbes Infect*, 2003; 5: 991-997.
18. Hellwage J, Meri T, Heikkilä T, Alitalo A, Panelius J, Lahdenne P, Sepl IJT, Meri S. The complement regulator factor H binds to the surface protein ospE of *Borrelia burgdorferi*. *J Biol Chem*, 2001; 276: 8427-8435.
19. Sung SY, McDovell JV, Carylton JA, Marconi RT. Mutation and recombination in the upstream homology box-flanked ospE-related genes of the Lyme disease spirochetes results in the development of new antigenic variants during infection. *Infect Immun*, 2000; 68:1319-1327.
20. Boylan JA, Posey JE, Gherardini FC. *Borrelia* oxidative stress response regulator, BosR: A distinctive Zn-dependent transcriptional activator. *PNAS*, 2003; 100: 11684-89.
21. Hardin JA, Steere AC, Malavista SE. Immune complexes and the evolution of Lyme arthritis. Dissemination and localization of abnormal C1q binding activity. *The New England Journal of Medicine*, 1979; 301: 1358-1363.
22. Theofilopoulos AN, Dixon FJ. The biology and detection of immune complexes. *Adv Immunol*, 1979; 28:9-220.
23. Benach JL, Fleit HB, Habicht GS, Coleman JL, Bosler EM, Lane BP. Interactions of phagocytes with the Lyme disease spirochete: Role of the Fc receptor. *J Infect Dis*, 1984;150: 497-507.
24. Whitmire WM, Garon CF. A specific and nonspecific responses of murine B cells to membrane blebs of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun*, 1993; 61:1460-1467.
25. Beermann C, Wunderli-Allenspach H, Groscurth P, Filgueira L. Lipoproteins from *Borrelia burgdorferi* applied in liposomes and presented by dendritic cells induce CD8+ T-lymphocytes in vitro. *Cell Immunol*, 2000; 201: 124-131.
26. Ekerfelt C, Ernerudh J, Bunikis J, Vrethem M, Aagesen J, Roberg M, Bergström S, Forsberg P. Compartmentalization of antigen specific cytokine responses to the central nervous system in CNS borreliosis: secretion of INF- predominates over IL-4 secretion in response to outer surface proteins of Lyme disease *Borrelia* spirochetes. *J Neuroimmunol*, 1997; 79: 155-162.
27. Golightly M, Thomas J, Volkman D, Dattwyler R. Modulation of natural killer cell activity by *Borrelia burgdorferi*. *Ann N Y Acad Sci*, 1988; 539:103-111.
28. Stricker RB, Burrascano JJ, Winger EE. Longterm decrease in

- the CD57 lymphocyte subset in a patient with chronic Lyme disease. *Ann Agric Environ Med*, 2002; 9: 111-113.
29. Bunikis J, Olsen B, Westman G, Bergstrøm S. Variable serum immunoglobulin responses against different *Borrelia burgdorferi* sensu lato species in a population at risk for and patients with Lyme disease. *J Clin Microbiol*, 1995; 33: 1473-1478.
 30. Oksi J, Uksila J, Marjamäki M, Nioskelainen J, Viljanen MK. Antibodies against whole sonicated *Borrelia burgdorferi* spirochetes, 41-kilodalton flagellin, and p39 protein in patients with PCR- or culture-proven late Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol*, 1995; 33: 2260-2264.
 31. Hammers-Berggren S, Lebech AM, Karlsson M, Svenungsson B, Hansen K, Stiernstedt G. Serological follow-up after treatment of patients with erythema migrans and neuroborreliosis. *J Clin Microbiol*, 1994; 32: 1519-1525.
 32. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol*, 1992; 30: 359-361.
 33. Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliose. *Eur Neurol*, 1995; 35: 113-117.
 34. Schutzer SE, Coyle PK, Reid P, Holland B. *Borrelia burgdorferi*-specific immune complexes in acute Lyme disease. *Jama*, 1999; 282: 1942-1946.
 35. Dorward DW, Fischer ER, Brooks DM. Invasion and cytopathic killing of human lymphocytes by spirochetes causing Lyme disease. *Clin Infect Dis*, 1997; 25 (Suppl 1): 52-58.
 36. Liang FT, Brown EL, Wang T, Iozzo RV, Fikrig E. Protective niche for *Borrelia burgdorferi* to evade humoral immunity. *Am J Pathol*, 2004; 165: 977-85.
 37. Liang FT, Aberer E, Cinco M, Gern L, Hu CM, Lobet YN, Ruscio M, Voet Jr, PE, Weynants VE, Philipp MT. Antigen conservation of an immunodominant invariable region of the vlsE lipoprotein among European pathogenic genospecies of *Borrelia burgdorferi* sl. *J Infect Dis*, 2000; 182: 1455-1462.
 38. Strle F, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis*, 2006; 43: 704-10.
 39. Brorson O, Brorson SH. In vitro conversion of *Borrelia burgdorferi* to cystic forms in spinal fluid, and transformation to mobile spirochetes by incubation in BSK-H medium. *Infection*, 1998; 26: 144-50.
 40. Hunfeld KP, Brade V. Antimicrobial susceptibility of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: What we know, what we don't know, and what we need to know. *Wien Klin Wochenschr*, 2006; 118 (21-22): 659-68.
 41. Hunfeld KP, Kraiczy P, Wichelhaus TA, Schfer V, Brade V. New colorimetric microdilution method for in vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* against antimicrobial substrates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000; 19: 27-32.
 42. Brorson O, Brorson S-H. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic form of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. *APMIS*, 1999; 107: 566-76.
 43. Brorson O, Brorson S-H. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. *Int Microbiol*, 2002; 5: 25-31.
 44. Cameron D et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev. Anti-infect. Ther*, 2004; 2: 1-13.
 45. Donta ST. Late and chronic Lyme disease. *Med Clin North Am*, 2002; 86: 341-349.

Abstract

Lyme disease, the new great disease imitator

Lyme borreliosis is a relatively new human disorder, the causative agent was successfully isolated and identified by Willy Burgdorfer in 1982. However, many symptoms have been described in medical literature for more than a hundred years. During years of investigation many new mechanisms of the bacterium have been recognized and the persistence of the organism, despite an intact host defence, is an enigma. There is a high risk of *Borrelia burgdorferi* dissemination to anatomic sites beyond the lesion site, and, if the infection is not treated adequately with antibiotics, it may lead to a chronic multisystemic disorder which is difficult to cure. The organism is now called the new great imitator. There is a concern that many false-negative results may be reported, particularly in the early course of the disease or after antibiotic treatment. The use of different strains of *Borrelia burgdorferi* as antigen may also result in varying enzyme immunoassay (EIA) results. Therefore, diagnosing Lyme disease may often be a challenge, since it mainly is a clinical diagnosis and laboratory tests are only a support.

Fagartiklene i Bioingeniøren er fagfelleverdert

Bioingeniøren innførte høsten 2006 fagfelleverderting av fagartiklene. Det vil si at alle fagartikler som kommer på trykk under vignetten FAG er vurdert av referee som fyller følgende krav: Minimum mastergradskompetanse, har/har hatt selvstendig rolle i forskningsarbeid, relevant yrkeserfaring i forhold til

den aktuelle artikkelen, publisert i fagvitenskapelige tidsskrift.

Vi ønsker å knytte til oss flere referee. Skriv en epost til biored@nito.no hvis du fyller kravene eller kjenner andre som gjør det.

Forsker Brorson

Tekst og foto | Grete Hansen

Øystein Brorson er garantert den bioingeniøren i Norge som vet mest om bakterien *Borrelia burgdorferi*. Han er kanskje DEN som vet mest. Daglig får han henvendelser fra hele verden om forskningen sin. Interessen fra fagmiljøene i Norge er ikke like stor.

Øystein Brorson var den første i verden som fant ut at cysteformen av *Borrelia burgdorferi* kan omformes tilbake til vanlige, mobile mikrober. Dette er ifølge Brorson et viktig funn fordi det betyr at behandlingen av borreliose må revurderes. De tradisjonelle antibiotikatyperne tar nemlig ikke cystene.

– Siden har flere påvist det samme. En italiensk forsker som podet cyster på mus, fant at musene fikk borreliainfeksjon. Annen forskning har vist at cysteformene av bakteriene kan opptre tidlig i sykdomsforløpet. Det betyr at leger bør vurdere en såkalt kombinasjonsbehandling også for pasienter med tidlig borreliose, mener han.

Ting tar tid

Men det er som kjent ikke lett å bli profet i eget land. Selv om forskeren Willy Burgdorfer, han som fant bakterien første gang på begynnelsen av 80-tallet, har henvist til Brorsons arbeid og rost det, er de norske fagmiljøene heller lunkne. Brorsons resultater har ikke ført til endringer i behandlingen av borreliosepasienter.

– Ting tar tid, spesielt innen medisin. Medisinere er nemlig konservative. De skal være skeptiske, men burde nok samtidig være litt mer åpne for ny viten. På min egen arbeidsplass samarbeider jeg godt med seksjonsoverlegen ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Per Bjark. Han kan svært mye om borreliose og regnes som Norges fremste kliniker på

området. Vi er enige om at behandlingen bør legges om. Her i Tønsberg blir pasienter som ikke blir bra av konvensjonell behandling henvist til infeksjonsmedisinsk avdeling. Der får de som oftest kombinasjonsbehandling. Jeg tror vi er de eneste i landet som gir det. I USA derimot, er det blitt svært utbredt, forteller Brorson. Han er påpasselig med å nevne en annen Brorson. Fetter Sverre-Henning, som er bioingeniør, cand scient, PhD og spesialist i elektronmikroskopi, har vært en svært viktig samarbeidspartner i forskningen, forteller han.

Sirkulerende immunkomplekser

Brorsons interesse for borreliose ble vakt da han leste Willy Burgdorfers originalartikkel fra 1982 om bakterien som senere fikk forskerens navn.

– Siden jeg jobber og bor midt i flåttbeltet var dette spennende lesing. Vi var raske til å innføre testene etter hvert som de kom. Og det var spesielt viktig å kunne ta i bruk testen som påviser spesifikke sirkulerende *Borrelia burgdorferi* immunkomplekser, sier Brorson.

Han forteller at det ikke er uvanlig å få negative antistofftester selv om det er sterk mistanke om borreliose. Årsaken er at alle antistoffene kan være bundet opp i immunkomplekser.

Brorson og kollegene tok derfor allerede 1990 i bruk en metode som løser antistoff og antigen fra hverandre og som derfor gjør det mulig å

måle det bundne antistoffet. Metoden fungerer samtidig som en indirekte antigenest.

– Vi har funnet ganske mange pasienter som er positive på denne testen selv om de tester negativt på vanlig antistofftest, forteller han.

Han har ikke noen god forklaring på hvorfor Mikrobiologisk avdeling i Vestfold fremdeles er den eneste i landet som utfører denne testen, men han forteller at det fra tid til annen kommer prøver fra universitetssykehusene.

MS-forskning

I 2002 fikk Brorson en forskningspris fra Helse Sør. Den var på 200 000 kroner og i begrunnelsen sto det blant



Øystein Brorson har et langvarig og lidenskapelig forhold til flått og spiroketen *Borrelia burgdorferi*. Her viser han fram et rør med en flått som naboens katt donerte. Etter oppbevaring på laboratoriet på en måned la flåttene 2000 – 3000 egg.

annet at "Brorson har på en forbilledlig måte grepet fatt i et helseproblem som er spesielt for vår region og søkt å belyse dette med nytenkende forskning".

En av grunnene til at han fikk prisen var sannsynligvis forskningen på sammenhengen mellom multippel sklerose (MS) og Borrelia burgdorferi. Høsten før han fikk prisen, publiserte han nemlig en artikkel som vakte oppsikt. I den beskrev han en undersøkelse av ti pasienter med MS. Det viste seg at alle ti hadde cysteformer i spinalvæsken. Han klarte ikke å bevise med hundre prosent sikkerhet at det var Borrelia burgdorferi cyster, men han sannsynliggjorde det.

– Åtte av de ti pasientene var med i videre undersøkelser. Vi ga dem ulike kombinasjonsbehandlinger og det viste seg at den ene typen resulterte i at cystene ble borte. Under behandlingen ble et par av pasientene mye bedre, men bedringen gikk delvis tilbake etter at

behandlingen var avsluttet, forteller han.

Selv om ikke resultatene var helt overbevisende, har Brorson lyst til å fortsette undersøkelsene på MS-pasienter. Han har fremdeles stor tro på at Borrelia burgdorferi kan være den egentlige årsaken til en del MS-diagnoser.

– De pasientene som var med i undersøkelsen hadde hatt MS i mange år og vi vet ikke om det hadde oppstått irreversible endringer i nervesystemet. Jeg ønsker meg derfor en ny undersøkelse med pasienter som nylig har fått MS-diagnosen.

Ingen planer om doktorgrad

Øystein Brorson er 1. lektor ved Høgskolen i Østfold. I tillegg er han overbioingeniør ved Avdeling for mikrobiologi i Tønsberg. Til begge de halve stillingene ligger det en del forskning, og per i dag utgjør forskningen 40 prosent av arbeidstiden hans. Til høsten kan det bli mer.

– Høgskolen i Østfold har bestemt seg for at mikrobiologi- og patologi-

undervisningen bare skal gis i Østfold fra høsten av. Det betyr at jeg ikke skal undervise studentene lenger her i Vestfold. Den halve stillingen ved Høgskolen kommer derfor forhåpentligvis i sin helhet til å knyttes til FoU-arbeid, forteller han.

Det kommer derfor etter all sannsynlighet til å komme flere forskningsresultater og publiseringer om Borrelia burgdorferi fra Brorson i framtiden. Men noen doktorgrad har han ingen planer om, selv om han har publisert mer enn nok artikler om emnet til å disputere.

– Grunnen til at jeg skriver artikler for internasjonale tidsskrifter er at jeg ønsker at alt som oppdages om dette emnet skal nå bredt ut. Det er nemlig viktig for at pasientene skal få så god behandling som mulig. Om det resulterer i en doktorgrad for meg er mindre viktig.

Møteplassen for kunnskap, handel og nettverk

16. – 18. oktober 2007
Norges Varemesse, Lillestrøm

Messe
Fagmøter
Seminar

07
Lab

Utstillerne presenterer et komplett utvalg av instrumentering, forbruksvarer, tjenester samt metoder for kvalitetssikring.

Fagmiljøene legger sine viktigste arrangementer til Lab 07:

- NITO Bioingeniørfaglig institutt: Lederdager og Nettverkstreff for kvalitetsarbeid i medisinske laboratorier
- Norsk Kjemisk Selskap: Det 18. Landsmøte i kjemi med 5 faggruppemøter
- Høstkonferansen i Mikrobiologi 2007
- Norsk selskap for medisinsk biokjemi: Lunsjseminar for medlemmer
- Norsk forening for medisinsk biokjemi: Administrasjonskurs
- Foreningen Mikro
- Norske Laboratorieleverandørers Forening: Kurs og seminar.

Utstillerne har egne seminar og presentasjoner.

Se program, utstillerliste og registrer deg som besøkende på messe.no/lab

Ønsker du Lab 07 Nyhetsbrev – send e-post til Hege Frøshaug: hmf@messe.no