

Flåttbårne infeksjoner og selvrapporterte helseplager; en helseundersøkelse i Søgne kommune, Sør-Norge

Erik T. Thortveit

Avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.)
Universitetet i Bergen
2021

UNIVERSITETET I BERGEN



Flåttbårne infeksjoner og selvrappporterte helseplager; en helseundersøkelse i Søgne kommune, Sør-Norge

Erik T. Thortveit



Avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.)
ved Universitetet i Bergen

Disputasdato: 22.01.2021

© Copyright Erik T. Thortveit

Materialet i denne publikasjonen er omfattet av åndsverkslovens bestemmelser.

År: 2021

Tittel: Flåttbårne infeksjoner og selvrapporterte helseplager; en helseundersøkelse i Søgne kommune, Sør-Norge

Navn: Erik T. Thortveit

Trykk: Skipnes Kommunikasjon / Universitetet i Bergen

Innhold

Forord	4
Sammendrag	6
Abstract	7
Publikasjonsliste	8
Forkortelser	9
1. Innledning	10
1.1 Bakgrunn.....	10
1.2 Om flått og flåttbårne infeksjoner.....	10
1.2.1 <i>Vektoren</i>	10
1.2.2 <i>Humanpatogene mikrober påvist i flått i Skandinavia</i>	11
1.2.3 <i>Humane infeksjoner forårsaket av mikrober påvist i flått i Skandinavia</i>	12
1.3 Diagnostiske tester for flåttbårne infeksjoner.....	18
1.4 Forekomst av flåttbårne infeksjoner i Norge.....	18
1.4.1 <i>Insidens</i>	18
1.4.2 <i>Seroprevalens av antistoffer mot flåttbårne mikrober</i>	19
1.5 Subjektive helseplager.....	20
1.6 Flåttbårne sykdommer og subjektive helseplager – er det noen sammenheng?.....	21
2. Mål med studien	23
3. Datamateriale og metoder	24
3.1 Rekrutteringsområde.....	24
3.2 Studiedeltakere og rekrutteringsmetoder.....	24
3.3 Blodprøvetaking og biobanking.....	27
3.4 Serologiske analyser.....	27
3.4.1 <i>Generelt om de serologiske analysene</i>	27
3.4.2 <i>Serologiske tester benyttet i studien</i>	27
3.5 Spørreskjema.....	28
3.5.1 <i>Innsamling av data</i>	28
3.5.2 <i>Spørreskjemaets innhold</i>	29
3.6 Statistikk.....	31
3.6.1 <i>Statistiske tester</i>	31
3.6.2 <i>Regresjonsanalyse</i>	31
3.6.3 <i>Beregning av utvalgsstørrelse</i>	31
3.6.4 <i>Programvare for statistiske beregninger</i>	32
3.7 Etikk.....	33
3.7.1 <i>Forskningsetiske og forskningsetiske godkjenninger</i>	33
3.7.2 <i>Informert samtykke, lagring av data og oppfølging av prøveresultater</i>	33
3.7.3 <i>Økonomiske aspekter ved deltakelse i studien</i>	34

4. Resultatsammendrag	35
4.1 Somatisk symptombelastning og fatigue i en norsk befolkning med høy eksposisjon for flått	35
4.1.1 Demografiske data og rekrutteringsandeler	35
4.1.2 Somatisk symptombelastning	35
4.1.3 Fatigue	39
4.1.4 Moderne helsebekymringer	41
4.1.5 Angst og depresjon	41
4.2 Human seroprevalens av antistoffer mot flåttbårne mikrober i Sør-Norge	41
4.2.1 Demografiske data og rekrutteringsandeler	41
4.2.2 Selvrapportert eksposisjon for flåttbitt og flåttbårne infeksjoner	42
4.2.3 Vaksinasjon	43
4.2.4 Prevalens av serum IgG-antistoffer mot flåttbårne mikrober	43
4.3 Subjektive helseplager og eksposisjon for flåttbårne infeksjoner i Sør-Norge	47
4.3.1 Demografiske data og rekrutteringsandeler	47
4.3.2 Somatisk symptombelastning og eksposisjon for flåttbårne infeksjoner	47
5. Diskusjon	53
5.1 Diskusjon av metode	53
5.1.1 Studiedeltakere og rekrutteringsmetoder	53
5.1.2 Spørreskjema	53
5.1.3 Sammenlikning av PHQ-15 og FSS resultater med normative data	54
5.1.4 Serologiske analyser	54
5.2 Diskusjon av resultater	55
5.2.1 Somatisk symptomer og fatigue – forekomst og sammenlikning med normative data	55
5.2.2 Selvrapportert eksposisjon for flått og flåttbårne infeksjoner	56
5.2.3 Prevalens av serum IgG-antistoffer mot flåttbårne mikrober	57
5.2.4 Somatisk symptombelastning og eksposisjon for flåttbårne infeksjoner	60
6. Konklusjoner	62
7. Fremtidige perspektiver	63
8. Referanser:	64
9. Errata	73
10. Vedlegg I - VI	74

Forord

Arbeidet med denne PhD-avhandlingen har blitt utført ved Forskningsenheten, Sørlandet sykehus helseforetak, og Klinisk institutt 1, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen. Professor Unn Ljøstad og professor Åse Mygland har vært hovedveiledere.

Eksterne hovedsamarbeidspartnerne i prosjektet har vært Avdeling for infeksjonsimmunologi ved Folkehelseinstituttet (laboratorieanalyser), Søgne legesenter (rekruttering av deltakere til prosjektet og blodprøvetaking), og Biobanken ved Folkehelseinstituttet (lagring av blodprøver).

Prosjektet ble finansiert av Helse Sør-Øst regionalt helseforetak (Tick-borne infections and chronic subjective health complaints; a health survey in Vest-Agder, prosjekt 2014107) og Tverregionale helseforetaksmidler (Lyme borreliosis; a scientific approach to reduce diagnostic and therapeutic uncertainties, prosjekt 2015113).

Mange har bidratt til at dette prosjektet har latt seg gjennomføre. Jeg vil spesielt takke følgende:

Unn Ljøstad og Åse Mygland, mine hovedveiledere ved Sørlandet sykehus og Universitetet i Bergen: Takk for utforming av protokoll og veiledning gjennom hele prosjektet. Takk for alle kloke råd, og at dere alltid er så positive! Effektiviteten deres er også imponerende - tilbakemelding på et spørsmål eller manuskript har jeg som regel fått innen få timer - helt uavhengig av om det er i eller utenfor arbeidstiden deres.

Audun Aase og Lizette B. Petersen ved Avdeling for infeksjonsimmunologi, Folkehelseinstituttet: Takk for utførelse av laboratorieanalyser og hjelp til de laboratoriefaglige problemstillingene i prosjektet.

Åslaug R. Lorentzen, forsker og biobankkoordinator ved Nasjonal kompetansetjeneste for flåttbårne sykdommer, Sørlandet sykehus: Takk for hjelp med etablering og drift av biobank, konstruktive innspill til forskningsarbeidet og artiklene, og gode diskusjoner på felleskontoret. Og: Jeg tror ingen leser «siste korrektur» av artikkelmanuskripter så grundig som deg.

Frank R. Andersen og ansatte ved Søgne legesenter: Takk for at dere tok jobben med rekruttering av deltakere og blodprøvetaking til prosjektet. Til sammen har dere tappet ca 14 000 blodprøveglass! Prosjektet hadde ikke latt seg gjennomføre uten samarbeidet med dere.

Are H. Pripp og Rene Holst ved Oslo senter for biostatistikk og epilemiologi, Oslo Universitetssykehus: Takk for statistisk rådgivning både ved planlegging av studien og ved analyse av data.

Forskningsenheten og nevrologisk avdeling, Sørlandet sykehus: Takk for at dere har tilrettelagt min arbeidssituasjon slik at jeg har fått jobbe med dette prosjektet, og takk for forskningsfaglig og økonomisk-administrativ hjelp. En særlig takk til forskningssykepleier Siv Pettersen ved nevrologisk avdeling for hjelp med blodprøvetaking i pilotfasen av prosjektet og videre datainnsamling.

«Flåttmiljøet» ved Sørlandet sykehus: Takk til Randi Eikeland, Harald Reiso, Yvonne Kerlefsen, Hanne Quarsten og Sølvi Noraas for gode råd og diskusjoner. Også takk til alle dere andre som deltar på «flåttmøtene» våre!

Alle Søgne-folk som har deltatt i prosjektet: Takk for at dere har stilt opp til blodprøvetaking og brukt tid på å besvare spørreskjemaet vårt!

Kristiansand, september 2020.

Sammendrag

Bakgrunn: Det er begrenset kunnskap om forekomsten av flåttbårne infeksjoner hos mennesker i Norge, og svært omdiskutert hvorvidt flåttbårne infeksjoner kan forårsake kroniske subjektive helseplager. Hovedmålene med denne studien var å kartlegge somatisk symptombelastning og seroprevalens av IgG-antistoffer mot forskjellige flåttbårne mikrober i en befolkning som bor i et område med høy forekomst av flått, og undersøke om eksposisjon for flåttbårne infeksjoner var assosiert med økt somatisk symptombelastning.

Materiale og metode: Alle innbyggerne i alderen 18 - 69 år med folkerregistrert adresse i Søgne kommune (n = 7424) ble invitert til avgi en blodprøve og besvare et spørreskjema om egen helse. Søgne er en kystkommune i den sørligste delen av Norge, og har en høy forekomst av flått. Blodprøvene ble analysert for IgG-antistoffer mot forskjellige flåttbårne mikrober. Spørreskjemaet PHQ-15 ble benyttet for å kartlegge somatisk symptombelastning.

Resultater: Moderat til alvorlig somatisk symptombelastning (PHQ-15 sum score \geq 10) ble rapportert av 16.5 % (479/2911). Seroprevalensen av IgG-antistoffer mot *Borrelia burgdorferi* sensu lato var 22.0 % (785/3568), TBE-virus 3.1 % (45/1453) (1.4 % (6/419) blant personer som ikke rapporterte vaksinasjon mot TBE-virus og/eller gulfeber), *Anaplasma phagocytophilum* 11.0 % (159/1452), *Babesia microti* 2.1 % (33/1537), *Bartonella henselae/B. quintana* 0.1 % (2/1451) og *Rickettsia helvetica/R. conorii* 4.2 % (60/1445). Forekomst av serum IgG-antistoffer mot flåttbårne mikrober var ikke assosiert med grad av selvrappert somatisk symptombelastning.

Konklusjon: Det er en høy eksposisjon for *Borrelia burgdorferi* sensu lato i den generelle voksne befolkningen i Søgne, og også eksposisjon for flere andre flåttbårne mikrober. Studien støtter imidlertid ikke hypotesen om en kausal årsakssammenheng mellom flåttbårne infeksjoner og subjektive helseplager.

Abstract

Background: Data on human exposure to tick-borne infections in Norway are scarce, and it is heavily debated whether tick-borne infections can cause chronic subjective health complaints. The main aims of this study were to chart somatic symptom load and seroprevalence of IgG-antibodies to tick-borne microbes in a population living in an area with high abundance of ticks, and assess if exposure to tick-borne infections was associated with increased somatic symptom load.

Materials and methods: All individuals aged 18 - 69 years with residential address in Søgne municipality (n = 7424) were invited to give a bloodsample and answer a questionnaire about their own health. Søgne is a coastal municipality in the southernmost part of Norway, and has a high abundance of ticks. The bloodsamples were analyzed for IgG-antibodies to different tick-borne microbes. The questionnaire PHQ-15 was applied to chart somatic symptom load.

Results: Moderate to severe somatic symptom load (PHQ-15 sum score ≥ 10) was reported by 16.5 % (479/2911). The seroprevalence of IgG-antibodies to *Borrelia burgdorferi* sensu lato was 22.0 % (785/3568), TBE-virus 3.1 % (45/1453) (1.4 % (6/419) among individuals not reporting vaccination against TBE-virus and/or yellow fever), *Anaplasma phagocytophilum* 11.0 % (159/1452), *Babesia microti* 2.1 % (33/1537), *Bartonella henselae/B. quintana* 0.1 % (2/1451) og *Rickettsia helvetica/R. conorii* 4.2 % (60/1445). Presence of serum IgG-antibodies to tick-borne microbes was not associated with self-reported somatic symptom load.

Conclusion: There is a high exposure to *Borrelia burgdorferi* sensu lato in the general adult population in Søgne, and also exposure to several other tick-borne microbes. However, the study does not support the hypothesis claiming a causal connection between tick-borne infections and subjective health complaints.

Publikasjonsliste

- I) Thortveit ET, Lorentzen ÅR, Ljøstad U, Mygland Å.
Somatic symptoms and fatigue in a Norwegian population with high exposure to ticks
Ticks and Tick-borne Diseases, 2019 Jan; 10(1):156-161.
<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.09.012>. Epub 2018 Oct 9.
- II) Thortveit ET, Aase A, Petersen LB, Lorentzen ÅR, Mygland Å, Ljøstad U.
Human seroprevalence of antibodies to tick-borne microbes in southern Norway
Ticks and Tick-borne Diseases, 2020 Jul; 11(4):101410.
<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101410>. Epub 2020 Mar 8.
- III) Thortveit ET, Aase A, Petersen LB, Lorentzen ÅR, Mygland Å, Ljøstad U.
Subjective health complaints and exposure to tick-borne infections in southern Norway
Acta Neurologica Scandinavica, 2020 Sep; 142(3):260-266.
<https://doi.org/10.1111/ane.13263>. Epub 2020 May 26.

Artiklene gjengis med tillatelse fra Elsevier GmbH (artikkel I og II) og John Wiley & Sons Ltd (artikkel III).

Forkortelser

Bb: *Borrelia burgdorferi* sensu lato

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

FSS: Fatigue severity scale

HAD: Hospital anxiety and depression scale

IFA: Indirect immunofluorescent assay

IgG: Immunoglobulin G

IgM: Immunoglobulin M

KI: Konfidensintervall

MHW: Modern Health Worries scale

MSIS: Meldingssystem for smittsomme sykdommer

NOK: Norske kroner

PHQ-15: Patient health questionnaire-15

PCR: Polymerase chain reaction

RAND-36: RAND 36-item short form health survey TBE: Tick-borne encephalitis

TBEV: Tick-borne encephalitis virus

1. Innledning

1.1 Bakgrunn

Subjektive helseplager, som skolemedisinen ofte ikke finner noen underliggende årsak til, er hyppig forekommende og representerer en global helseutfordring (1). De siste tiårene har det vært mye omdiskutert hvorvidt flåttbårne infeksjoner kan være en årsak til kroniske subjektive helseplager (2, 3). Utfordringer knyttet til diagnostikk av flåttbårne infeksjoner, og oppdagelse av flere «nye» flåttbårne mikrober, har medført økt fokus på muligheten for en slik årsakssammenheng.

I de følgende avsnittene gis en kort oversikt over temaene flåttbårne infeksjoner og subjektive helseplager. Oversikten har hovedfokus på situasjonen i Norge og i de skandinaviske nabolandene. Litteratursøket ble avsluttet i juni 2020.

1.2 Om flått og flåttbårne infeksjoner

1.2.1 Vektoren

Ixodes ricinus er den dominerende vektoren for overføring av flåttbåren infeksjon til mennesker i Europa (4). Den tilhører gruppen harde flått, og er en midd i edderkoppfamilien. På norsk kalles *Ixodes ricinus* oftest for «skogflått» eller bare «flått», men en rekke andre navn brukes også lokalt (for eksempel «skaubjønn», «skaumann», «hantikk», «tege» og «blodmidd») (5).

Ixodes ricinus har fire utviklingsstadier: egg, larve, nymfe og voksen. Larvene og nymfene er avhengige av et blodmåltid for å utvikle seg til neste stadium, og den voksne hunnflåtten trenger også et blodmåltid før den legger egg (4). Livssyklusen tar 3 - 5 år avhengig av klimatiske forhold (5). Larvene er ca 0.5 mm lange, nymfene ca 1.5 mm, voksne hanflått 2 - 3 mm og voksne hunnflått 3 - 4 mm. Når den voksne hunnflåtten har sugd blod kan den måle opp til 15 mm i lengde.

Smågnagere og fugler er de viktigste vertsdyrene for larvene, men de kan også suge blod av større dyr og mennesker. Det er imidlertid vanligere at større dyr og mennesker bites av nymfer og voksne flått. Når flåtten suger blod av en vert, kan den bli bærer av mikrober fra vertsdyret og bringe denne smitten videre til sitt neste vertsdyr. Enkelte mikrober kan også overføres transovarialt hos flåtten (6, 7).

Flåtten er avhengig av klimatiske forhold og tilgang på vertsdyr for at bestanden skal overleve. Tørke og kulde er ugunstig for flåtten. Et mildere klima, økning av vegetasjon, samt økt tilgang på vertsdyr (særlig rådyr) synes å være medvirkende årsaker til den økte forekomsten av flått i Skandinavia de siste tiårene (8). Det er høy forekomst av flått langs kystlinjen i Sør-Norge (9), i sørlige og sentrale deler av Sverige, og i Danmark (8).

Foruten *Ixodes ricinus*, har det i Skandinavia i løpet av de siste 15 - 20 årene, også blitt påvist andre flåttarter som kan overføre sykdom til mennesker. *Ixodes persulcatus*, som tidligere har hatt utbredelse begrenset til deler av Asia og Øst-Europa, er funnet i nordlige områder i Svergie (10, 11). Flåttartene *Ixodes inopinatus* (12), *Dermacentor reticularis* (10) og *Hyalomma marginatum* (13) er også påvist i Skandinavia, men det er ikke påvist varige bestander av disse flåttartene.

1.2.2 Humanpatogene mikrober påvist i flått i Skandinavia

Tradisjonelt har fokus for flåttbårne infeksjoner i Skandinavia vært rettet mot *Borrelia*-genotypene innen *Borrelia burgdorferi* sensu lato-komplekset og TBE-virus. De senere årene har også en rekke andre mikrober som potensielt kan gi sykdom hos mennesker blitt påvist i flått. *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia*-arter, *Borrelia miyamotoi*, *Neoehrlichia mikurensis* og *Rickettsia helvetica* er påvist ved PCR-undersøkelse av flått samlet i Norge (14-16). Disse mikrobene er også påvist i studier av flått samlet i Danmark (17, 18) og i Sverige/Åland (19). Videre er *Bartonella*-arter påvist i flått samlet i Danmark (18), men ikke i flått samlet i Norge (14) eller Sverige/Åland (20).

1.2.3 Humane infeksjoner forårsaket av mikrober påvist i flått i Skandinavia

1.2.3.1 Lyme borreliose

Sett i et historisk perspektiv ble sykdomsbilder som i dag faller inn under tilstanden «Lyme borreliose» beskrevet en rekke ganger i løpet av 1900-tallet. Acrodermatitis chronica atrophicans ble beskrevet allerede i 1902 (21), og et utslett tilsvarende erythema migrans i 1910 (22). Sykdomsbilder godt forenlig med nevroborreliose ble videre beskrevet flere ganger i løpet de neste tiårene, blant annet av Garin og Bujadoux i 1922 (23), og av Bannwarth og medarbeidere i 1941 (24). I byen Old Lyme i Connecticut i USA ble det i 1977 beskrevet et sykdomsbilde med artritt, ofte med et hudutslett i forkant (25), og dette har gitt opphav til navnet «Lyme» borreliose. Det var imidlertid først i 1981 at Burgdorfer og medarbeidere isolerte spirochet-arten fra flått (derav navnet *Borrelia burgdorferi*) (26), og i løpet av de neste 2 - 3 årene ble den etiologiske årsakssammenhengen ytterligere kartlagt.

Lyme borreliose er i dag den vanligste flåttbårne sykdommen i Europa og Nord-Amerika (27). Den forårsakes av infeksjon med genotyper innen *Borrelia burgdorferi* sensu lato-komplekset. De vanligste genotypene i Europa er *B. afzelii*, *B. garinii* og *B. burgdorferi* sensu stricto, mens *B. burgdorferi* sensu stricto er den dominerende genotypen i Nord-Amerika. Det finnes også flere andre genotyper, men disse forekommer sjeldnere (27).

Klinisk kan infeksjon med *Bb* være asymptomatisk, og i en studie fra Sverige og Åland var dette minst like vanlig som symptomatisk infeksjon (28). Lyme borreliose kan ellers gi forskjellige kliniske sykdomsbilder. De ulike kliniske manifestasjonene ved Lyme borreliose inndeles ofte som følger (4, 27, 29):

- Tidlig lokal sykdom:
 - Erythema migrans: Den vanligste manifestasjonen av Lyme borreliose. Lokal hudinfeksjon i form av et utslett som ekspanderer fra bittstedet. Utslettet kan ha sentral oppklaring.

-
- *Borrelia* lymfocytom: Rød-blått utslett og hevelse som typisk er lokalisert til øre, brystvorte eller scrotum. *Borrelia* lymfocytom er vanligere hos barn enn hos voksne.
 - Tidlig disseminert sykdom:
 - Nevroborreliose: De vanligste symptomene er radikulitter (ofte med mye smerter), perifer facialisparesse og meningitt. Sjeldnere sees encefalitt og myelitt.
 - *Borrelia*-artritt: Sees oftest som en monoartritt lokalisert til store ledd, vanligst i kne.
 - Andre sjeldne manifestasjoner: *Borrelia*-karditt, multiple erythema migrans, øyeffeksjon.
 - Sen disseminert sykdom:
 - Acrodermatitis chronica atrophicans: Rød-blått utslett og atrofi av huden som typisk er lokalisert til ekstensorsiden av armer eller ben.
 - Andre disseminerte sykdomsbilder med lang sykdomsvarighet (måneder til år).

Ved erythema migrans anbefales det at diagnosen stilles på grunnlag av kliniske funn og sykehistorie alene, altså uten bruk av laboratorieprøver (30).

Ved nevroborreliose, borrelia-artritt og acrodermatitis chronica atrophicans baseres diagnostikken på kombinasjoner av følgende (27, 29-31):

- Sykehistorie og kliniske funn
- Påvisning av generelle inflammasjonstegn i affisert vev (inflammasjonstegn i cerebrospinalvæske ved nevroborreliose og i leddvæske ved borrelia-artritt)
- Indirekte påvisning av *Bb*-infeksjon ved påvisning av antistoffer i serum (og i cerebrospinalvæske ved nevroborreliose)
- Eventuelt direkte påvisning av *Bb*-infeksjon ved PCR-analyse av affisert vev

Ved *Bb*-infeksjon vil man hos immunfriske forvente utvikling av antistoffer mot *Bb* noen uker ut i infeksjonens forløp. IgM antistoffer har dog begrenset spesifisitet for *Bb*-infeksjon, og IgG-antistoffer lav sensitivitet ved mindre enn 6 ukers

sykdomsforløp (30). Påvist IgG-antistoff mot *Bb* kan heller ikke skille en pågående fra en tidligere gjennomgått infeksjon da produksjonen av IgG-antistoff fortsetter i lang tid (måneders til år, i enkelte tilfeller kanskje livslangt) etter gjennomgått infeksjon.

Lyme borreliose behandles med antibiotika. Valg av type antibiotikum - og varighet av behandlingen - baseres på hvilken sykdomstype som foreligger (27).

1.2.3.2 Skogflåttencefalitt (TBE)

Skogflåttencefalitt, på norsk også ofte kalt «TBE» som er den engelske forkortelsen for «Tick-borne encephalitis», skyldes infeksjon med TBE-viruset. Det er et Flavivirus beslektet med gulfeber-virus, japansk encefalitt-virus og vestnilfeber-virus. TBE-viruset finnes i tre subtyper; den europeiske (TBEV-Eu), den sibirske (TBEV-S) og den fra det fjerne Østen (TBEV-Fe) (32). Sykdommen ble sannsynligvis beskrevet for første gang i Østerrike allerede i 1931 (33). I Skandinavia ble det første sykdomstilfellet beskrevet i Sverige i 1958 (34), mens det første norske tilfellet ble beskrevet i 1997 (35). Det har vært økende utbredelse av TBE i deler av Europa de siste tiårene, blant annet i Sverige (36).

TBEV-infeksjon kan være asymptomatisk eller ha et flerfasert sykdomsforløp. I den første sykdomsfasen er feber, hodepine, muskelsmerter og tretthet vanlig symptomer, deretter avtar typisk symptomene en periode (oftest ca 1 uke), før enkelte igjen får tilbakefall av feber og utvikler symptomer på meningoencefalitt (32).

Diagnosen baseres på funn av generelle inflammasjonstegn i cerebrospinalvæske, og påvisning av antistoffer mot TBEV i serum og/eller cerebrospinalvæske. Grunnet lav sensitivitet i sykdomsfasen med meningoencefalitt har direkte påvisning av TBEV ved PCR begrenset nytte i klinisk praksis (32).

Behandlingen av TBE er symptomatisk ettersom det ikke finnes spesifikk antiviral behandling. Vaksine mot TBEV er derimot tilgjengelig, og denne gir høy beskyttelse hvis primærvaksinering og vedlikeholdsvaksinering gjennomføres som anbefalt (32).

1.2.3.3 Anaplasmose

Infeksjon med den flåttbårne bakterien *Anaplasma phagocytophilum* har lenge vært velkjent innen veterinærmedisinen (37). Sykdommen, som også kalles for «sjodogg», er den vanligste flåttbårne infeksjonen hos sau i Norge. Det første humane sykdomstilfellet ble først beskrevet i USA i 1994 (38). Videre ble det første europeiske sykdomstilfellet rapportert i Slovenia i 1997 (39), og det første i Norge i 1998 (40).

Sykdommen gir hos mennesker vanligvis et asymptomatisk eller mildt forløp med influensa-liknende symptomer, men alvorligere forløp er også beskrevet, særlig hos eldre og/eller immunkompromitterte (37). Diagnostikken baseres på antistoffpåvisning i serum og eventuelt PCR og blodutstryk. Infeksjonen behandles med antibiotika, og førstevalg er Doksysyklin.

1.2.3.4 Babesiose

Babesiose er en parasittinfeksjon som er beslektet med Malaria. Flere *Babesia*-arter kan overføres med flått og gi Malaria-liknende sykdom hos mennesker. I Europa er infeksjon med *B. divergens* og *B. venatorum* vanligst, mens infeksjon med *B. microti* er vanligst i Nord-Amerika (41). Det første humane sykdomstilfellet ble beskrevet i tidligere Jugoslavia i 1956 (42), og det første norske tilfellet hos en splenectomert veterinær i 2007 (43). Babesiose kan ha et alvorlig forløp særlig hos splenectomerte/immunkompromitterte personer (41). Diagnostikken baseres på blodutstryk, antistoffpåvisning i serum og eventuelt PCR. *Babesia*-infeksjon behandles vanligvis med en kombinasjon av antibiotika og kinin.

1.2.3.5 Bartonellose

Skyttergravsfeber og katteklorfeber er de mest kjente infeksjonene forårsaket av *Bartonella*-arter. Skyttergravsfeber skyldes infeksjon med *B. quintana* som overføres med lus. Infeksjonen var utbredt i skyttergravene under 1. verdenskrig, derav navnet (44). Katteklorfeber skyldes infeksjon med *B. henselae* som overføres ved katteklor

eller -bitt, og særlig av kattunger. Sistnevnte gir typisk lokale infeksjonssymptomer fra hud og lymfeknuter, men kan av og til også medføre influensa-liknende sykdom. Forløpet kan være alvorligere hos immunkompromitterte. Diagnostikken baseres på antistoffpåvisning i serum og eventuelt PCR. Ukompliserte tilfeller av katteklorfeber med lette lokale symptomer trenger normalt ikke antibiotikabehandling, mens uttalte lokale symptomer og systemisk sykdom behandles med antibiotika (45). *B. henselae* er også påvist i flått i Skandinavia (Danmark), men hvilken rolle flått har i overføring av *Bartonella*-infeksjon til mennesker er usikkert (46, 47).

1.2.3.6 Rickettsiose

Rickettsiosene deles ofte inn i flekktufus- og flekkfebergruppen. Flekktufus ble beskrevet for første gang helt tilbake på 1500-tallet (48). *Rickettsia*-artene som forårsaker flekktufus overføres med lopper og lus, og det har vært betydelige epidemier i forbindelse med en rekke kriger. Innen flekkfebergruppen ble *R. rickettsi* identifisert som årsak til den flåttbårne sykdommen «Rocky-Mountain spotted fever» i Nord-Amerika allerede i 1906 (49), og *R. conorii* som årsak til «Middelhavsfeber» tidlig på 1930-tallet (50). Av *Rickettsia*-arter innen flekkfebergruppen som er påvist i flått i Skandinavia er *R. helvetica* mest utbredt (51). Infeksjon med *R. helvetica* gir i de fleste tilfeller trolig bare mild sykdom (influensa-liknende symptomer og eventuelt utslett), men kan også gi meningitt og perimyokarditt (52, 53). Det er videre rapportert facialispause og plutselig høretap ved infeksjon med *R. felis* (54). Diagnostikken baseres på antistoffpåvisning i serum og eventuelt PCR. Rickettsia-infeksjon behandles med antibiotika, og førstevalg er Doksosyklin.

1.2.3.7 *Borrelia miyamotoi* tilbakefallsfeber

B. miyamotoi er beslektet med *Borrelia*-artene som gir tilbakefallsfeber. Myke flått er vanligvis vektorer for disse artene, men *B. miyamotoi* har harde flått, inkludert *Ixodes ricinus*, som vektor. *B. miyamotoi* ble for første gang beskrevet i Japan i 1995 (55), og de første tilfeller av human sykdom rapportert i 2011 (56). *B. miyamotoi* ble påvist i flått i Skandinavia i årene 2002 - 2015 (57). Sykdommen gir typisk tilbakevendende

feberepisoder og influensa-liknende symptomer. Alvorligere sykdom som meningoencefalitt er også beskrevet (58), de fleste tilfellene hos immunkompromitterte. Diagnostikk av *B. miyamotoi*-infeksjon baseres på PCR, og serologiske tester er under utvikling (59). Infeksjonen behandles med antibiotika, fortrinnsvis Doxysyklin.

1.2.3.8 Neoehrlichiose

Candidatus *Neoehrlichia micurensis* ble beskrevet i 2004 etter funn i flått i Japan få år tidligere (60). Den ble betegnet «candidatus» frem til *Neoehrlichia micurensis* for første gang ble dyrket i 2018 (61). Bakterien er utbredt i flått i Europa, og de første tilfeller med human infeksjon ble rapportert i 2010 (62). De fleste sykdomstilfeller er rapportert hos immunkompromitterte, og typiske symptomer er tilbakevendende feberepisoder og influensa-liknende symptomer, av og til også utslett. Infeksjonen er også assosiert med økt risiko for tromboembolisk sykdom (62). Videre er det er nylig rapportert subklinisk infeksjon hos norske pasienter behandlet med immunsuppressiv medikasjon (63). Diagnostikk av infeksjonen baseres på PCR, og serologitest er hittil ikke tilgjengelig. Neoehrlichiose behandles med antibiotika, og førstevalg er Doxysyklin.

1.2.3.9 Samtidig infeksjon med flere flåttbårne mikrober

Samtidig forekomst av flere potensielt humanpatogene mikrober, ofte kalt «co-infeksjon», er påvist i flått fra flere europeiske land (64, 65), inkludert flått fra Skandinavia (6, 15). Det er omdiskutert hvorvidt infeksjon med flere flåttbårne mikrober samtidig kan gi alvorligere sykdomsforløp (46). Diagnostikken baseres hovedsakelig på antistoffundersøkelser og PCR.

1.3 Diagnostiske tester for flåttbårne infeksjoner

Mikrobiologisk diagnostikk av flåttbårne infeksjoner baseres hovedsakelig på indirekte påvisning av infeksjon gjennom påvisning av IgM/IgG-antistoffer, og/eller direkte påvisning av mikroben ved PCR.

Direkte påvisning av infeksjon ved PCR har generelt høy spesifisitet, men dessverre begrenset sensitivitet (30). Metoden kan heller ikke skille DNA fra levende og ikke-levende mikrober.

Indirekte påvisning av infeksjon gjennom påvisning av antistoffer har begrenset sensitivitet tidlig i sykdomsforløpet. Antistoffpåvisning kan som en enkeltprøve heller ikke skille en pågående fra en tidligere gjennomgått infeksjon. Utvikning av antistoffer, eller økende titer mellom ulike prøvetakingstidspunkter, vil imidlertid indikere en aktuell infeksjon (30). Antistoffer påvises primært ved hjelp av ELISA eller IFA-test. Begge teknikkene baseres på at et spesifikt antigen bindes til antistoff i prøven som testes. Ved ELISA-teknikk skjer videre avlesning (og kvantitering) av prøveresultatet fotometrisk (avlesning av optisk tetthet), mens man ved IFA-teknikk må mikroskopere og vurdere prøven manuelt. For øvrig benyttes også immunoblotundersøkelser for antistoffpåvisning. Metoden anses å ha noe høyere spesifisitet enn ELISA, og i USA anbefales det ved diagnostikk av Lyme borreliose to-trinns testing der positive ELISA-tester bekreftes med immunoblot. Sekundær undersøkelse av positive ELISA-tester med immunoblot synes imidlertid å gi begrenset gevinst med tanke på økt spesifisitet, og rutinemessig bruk er omdiskutert (30).

1.4 Forekomst av flåttbårne infeksjoner i Norge

1.4.1 Insidens

I Norge er disseminerte *Bb*-infeksjoner meldepliktige til MSIS-registeret ved Folkehelseinstituttet, og den rapporterte insidensen var 5.0 - 8.2/100 000/år i perioden 2011 - 2015 (66). Lokale *Bb*-infeksjoner er ikke meldepliktige, men insidensen av

erythema migrans ble estimert til 148/100 000/år i Norge i perioden 2005 - 2009 (67). TBE-infeksjon er også meldepliktig, og den rapporterte insidensen var 0.2 - 0.4/100000/år i perioden 2011 - 2015 (66).

For øvrige flåttbårne infeksjoner foreligger det kun enkelte kasus-rapporter, og insidensen er ukjent. For Anaplasrose var det pr 2018 rapportert 8 tilfeller (68), mens det kun er rapportert ett tilfelle av Babesiose (69). Det foreligger hittil ikke kasus-rapporter om flåttbåren Bartonellose, Rickettsiose eller *Borrelia miyamotoi* tilbakefallsfeber i Norge. Vedrørende Neoehrlicisose ble det første norske tilfellet beskrevet i 2016 (70), og det er senere påvist subklinisk infeksjon hos immunosupprimerte pasienter (63).

1.4.2 Seroprevalens av antistoffer mot flåttbårne mikrober

IgG-antistoffer i serum forventes å være påvisbare i lang tid etter gjennomgått infeksjon. Prevalens av IgG-antistoffer i serum mot ulike flåttbårne mikrober kan således benyttes til å kartlegge eksposisjon for slik infeksjon (både symptomatisk og asymptomatisk) tidligere i livet.

Flere studier har kartlagt seroprevalens av IgG-antistoffer mot *Bb* blant blodgivere fra forskjellige regioner i Norge. Seroprevalensen blant blodgivere var 18.2 % (45/247) i sør (Vest-Agder fylke) (71), 9.6 % (117/1213) i vest (Sogn og Fjordane fylke) (72), 9.2 % (48/519) i sør-øst (Vestfold fylke) og 0.5 % (5/1048) i nord (Nordland, Troms og Finnmark fylker) (73). I en annen norsk studie av sera fra en populasjon i alderen fra og med to år (hvorav 74.6 % (2280/3057) var < 20 år), var seroprevalensen av IgG-antistoffer mot *Bb* 2.7 % (84/3057) og 3.4 % (104/3057) ved bruk av to ulike tester, og seroprevalensen var 0-7.6 % og 1.0-9.6 % i ulike fylker (74).

Det foreligger lite norske seroprevalensdata for antistoffer mot andre flåttbårne mikrober enn *Bb*. Noen få studier fra ulike landsdeler har kartlagt seroprevalens av IgG-antistoffer mot TBEV. Seroprevalensen av IgG-antistoffer mot TBEV var 0 %

(0/1213) i vest (Sogn og Fjordane fylke), 0.7 % (3/461) i sør-øst (Østfold fylke) og 2.4 % (3/126) i sør (Tromøy, Aust-Agder fylke) (35, 75, 76). Seroprevalensen av IgG-antistoffer mot *A. phagocytophilum* har bare blitt kartlagt i en norsk studie der den var 16.3 % (49/301) blant blodgivere fra Vest-Norge (Sogn og Fjordane fylke) (75). Det foreligger ikke norske data for seroprevalens av IgG-antistoffer mot *Babesia*, *Bartonella* eller *Rickettsia*.

1.5 Subjektive helseplager

Begrepet «subjektive helseplager» brukes i faglitteraturen i to forskjellige betydninger:

- 1) Selvpålevde helseplager med eller uten ledsagende objektive funn
- 2) Selvpålevde helseplager uten ledsagende objektive funn

Mer presise betegnelser på sistnevnte er begrepene «medisinsk uforklarte symptomer» eller «medisinsk uforklarte fysiske symptomer».

I denne avhandlingen brukes begrepet «subjektive helseplager» i betydningen «selvpålevde helseplager med eller uten ledsagende objektive funn».

Subjektive helseplager er hyppig forekommende og representerer en global helseutfordring (1). Vanlige symptomer er trøtthet, muskel- og skjelettsmerter, hodepine, gastrointestinalt ubehag og svimmelhet. Slike symptomer rapporteres hyppig i europeiske befolkningsstudier (77-81), og er vanlige årsaker til sykefravær og uførhet (1, 79). Medisinsk uforklarte symptomer er en vanlig årsak til konsultasjoner både i primærhelsetjenesten og i spesialisthelsetjenesten (82, 83), og i flere land i Nord-Europa er det rapportert prevalens av medisinsk uforklarte symptomer opp til 30 % blant pasienter henvist til nevrologiske poliklinikker (84). I

en norsk befolkningsstudie fra 1996 rapporterte hele 80 % muskel- og skjelettsymptomer, og 13 % rapporterte at symptomene var betydelige.

En rekke faktorer er funnet å være assosiert med forekomst av subjektive helseplager; blant annet kjønn, alder, utdanningsnivå, yrkesstatus, inntekt, grad av «moderne helsebekymringer» (det vil si bekymring for «moderne» miljøfaktorerens innvirkning på helsen), angst og depresjon (77-80).

1.6 Flåttbårne sykdommer og subjektive helseplager – er det noen sammenheng?

Medisinsk uforklarte symptomer skaper ofte bekymring for uoppdaget underliggende sykdom til tross for omfattende utredning. Det er vanlig at pasienter (og helsepersonell) fortsetter å lete etter en årsak til symptomene, og en årsaksrettet behandling. De siste tiårene har det vært mye debattert hvorvidt flåttbårne infeksjoner kan være årsak til kroniske, medisinsk uforklarte symptomer (2, 3).

Det er også omdiskutert hvorvidt langvarige symptomer etter gjennomgått Lyme borreliose kan skyldes vedvarende infeksjon. I flere studier rapporteres langvarige symptomer etter gjennomgått behandling for nevroborreliose (85). I en norsk studie av prognose etter gjennomgått behandling for nevroborreliose fant man nedsatt helserelatert livskvalitet ved 30 måneders kontroll sammenliknet med en kontrollgruppe (86), og hos en mindre andel også nedsatt kognitiv funksjon (87). Det er ikke funnet holdepunkter for vedvarende infeksjon som årsak til slike helseplager (2), eller fordel av langtidsbehandling med antibiotika (88-91). Likevel søker mange pasienter langtidsbehandling med antibiotika for antatt flåttbåren infeksjon. Betydningen av «nye» flåttbårne infeksjoner, og samtidig infeksjon med flere flåttbårne mikrober, er også svært omdiskutert (46).

Dersom flåttbårne infeksjoner er en vanlig årsak til helseplager i befolkningen, ville man forvente å finne høyere symptomforekomst blant personer eksponert for slike infeksjoner enn blant ikke-eksponerte. Det er imidlertid ikke påvist økt symptomforekomst blant personer seropositive for antistoffer mot *Bb* versus seronegative, men studiene har ikke vurdert antistoffer mot andre flåttbårne infeksjoner enn *Bb* (92, 93), og en av studiene undersøkte blodgivere som er en selektert befolkningsgruppe (93).

2. Mål med studien

Det overordnede målet med studien var å undersøke forekomst og helsebetydning av flåttbårne infeksjoner i en norsk befolkning som bor i et område med høy forekomst av flått.

Studien hadde følgende delmål:

- 1) Kartlegge somatisk symptombelastning og fatigue i en norsk befolkning som bor i et område med høy forekomst av flått, og sammenlikne med normative data (artikkel I)
- 2) Kartlegge seroprevalens av IgG-antistoffer mot flåttbårne mikrober i en norsk befolkning som bor i et område med høy forekomst av flått (artikkel II)
- 3) Undersøke om forekomst av serum IgG-antistoffer mot flåttbårne mikrober er assosiert med grad av somatisk symptombelastning (artikkel III)
- 4) Etablere en biobank og database for videre forskning på flåttbårne infeksjoner

3. Datamateriale og metoder

3.1 Rekrutteringsområde

Søgne ligger ved kysten i den sørligste delen av Norge, og har en høy forekomst av flått (9). *Bb* har blitt påvist i 22.3 % av flått samlet i Søgne (94), og stedet har en høy insidens av nevroborreliose (19/100000 årlig i perioden 1994 - 1999) (95). De siste 10 årene har det i henhold til MSIS-registeret vært 0 - 6 tilfeller årlig av disseminert borreliose i Søgne (www.msis.no). Grunnet høy forekomst av flått og borreliose, ble Søgne valgt som rekrutteringsområde til studien. I januar 2016 var det 11260 innbyggere i Søgne kommune, hvorav 7424 i alderen 18 - 69 år (data utlevert fra Folkeregisteret, Skatteetaten).

Frem til 1. januar 2020 var Søgne en egen kommune (areal 151 km²), men ble da slått sammen med nabokommunene Kristiansand og Songdalen som ledd i en nasjonal kommunereform. Søgne har siden årskiftet 2019/2020 således vært en bydel vest i Kristiansand kommune. Da dataene til denne studien ble samlet inn var imidlertid Søgne en selvstendig kommune, og omtales derfor som «Søgne kommune» i denne avhandlingen.

3.2 Studiedeltakere og rekrutteringsmetoder

Alle personer i alderen fra og med 18 år, til og med 69 år, med folkeregistrert adresse i Søgne kommune, ble invitert til å delta i studien. Det var følgende tre inklusjonskriterier for å delta i studien:

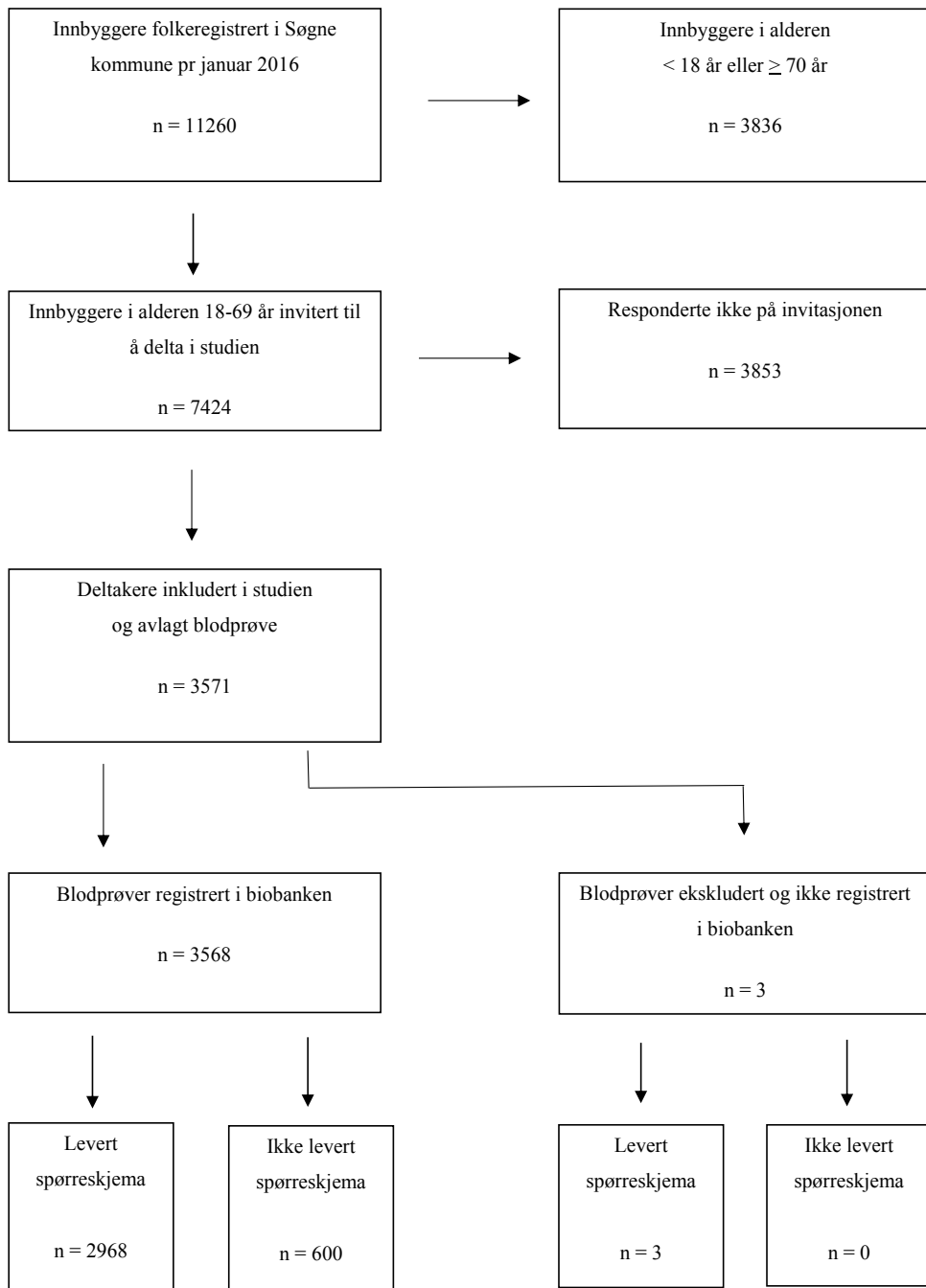
- 1) Alder fra og med 18 år, til og med 69 år, ved inklusjon.
- 2) Folkeregistrert adresse i Søgne kommune
- 3) Samtykkekompetanse

Deltakelse bestod i å avgi en blodprøve og besvare et spørreskjema. I oktober/november 2014 gjennomførte vi en pilotstudie der 200 tilfeldig utvalgte

personer ble tilskrevet og invitert til å delta. Videre benyttet vi to forskjellige rekrutteringsstrategier: Fra juni 2015 til januar 2016 ble aktuelle personer som besøkte Søgne legesenter informert om studien og invitert til å delta. Fra januar til juni 2016 sendte vi så et informasjonsbrev til alle aktuelle personer som ikke allerede var inkludert i studien, og informerte om at de i løpet av få uker ville bli kontaktet pr telefon. Invitasjonsforespørsler ble så gjort pr telefon, og tid for eventuell blodprøvetaking avtalt. Skriftlig informert samtykke fra deltakerne ble innhentet før blodprøvetaking og utlevering av innloggingskode til et nettbasert spørreskjema. Deltakere som ikke responderte på spørreskjemaet i løpet av 2 - 6 uker ble kontaktet ytterligere en gang pr telefon eller brev for påminnelse. Rekruttering og blodprøvetaking ble utført av Søgne legesenter som er det eneste fastlegekontoret i Søgne kommune.

Det ble inkludert 3571 deltakere i studien, hvorav blodprøve for 3568 og spørreskjema for 2971. For 3 av studiedeltakerne ble det inkludert spørreskjema, men ikke blodprøve (blodprøven tapt grunnet mangelfull identifikasjon/merking av prøveglass eller ødelagt prøve). Spørreskjemaet ble besvart av 83.2 % (2971/ 3571) av studiedeltakerne. Elektronisk spørreskjema ble benyttet av 96.3 % (2860/2971) og papirversjon av 3.7 % (111/2971) av respondentene. Oversikt over rekruttering og studiedeltakelse fremgår av flytskjema i figur 1.

Figur 1: Flytdiagram rekruttering og studiedeltakelse



3.3 Blodprøvetaking og biobanking

Det ble utført ordinær venepunksjon og forsøkt tappet 2 stk 9 ml serumrør og 2 stk 6 ml EDTA-rør fra hver deltaker. Prøvene ble lagret kjølig og daglig sendt fra Søgne legesenter til Sørlandet sykehus Kristiansand. Prøvene ble deretter transportert videre til Biobanken ved Folkehelseinstituttet i Oslo påfølgende virkedag. Ved ankomst biobanken ble serum aliquotert i 12 porsjoner à 0,5 ml før nedfrysing ved -80°C. EDTA-rør ble frosset ubearbeidet.

3.4 Serologiske analyser

3.4.1 Generelt om de serologiske analysene

Alle prøver ble analyser for IgG-antistoffer mot *Bb*. Ca 1450 prøver ble analysert for IgG-antistoffer mot andre flåttbårne mikrober enn *Bb*. Prøvene som ble analysert for antistoffer mot andre flåttbårne mikrober enn *Bb* ble samlet fortløpende fra starten av studien. ELISA-tester ble benyttet for påvisning av serum IgG-antistoffer mot *Bb* og TBEV. IFA-tester ble benyttet for påvisning av serum IgG-antistoffer mot *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia microti*, *Bartonella henselae*/ *B. quintana* og *Rickettsia helvetica*/*R. conorii*. Klassifisering av sera som positive, gråsone eller negative ble gjort i henhold til testprodusentenes instruksjoner. Immunoblot-undersøkelser for bekreftelse av positive resultater ble ikke utført. Alle IFA-tester ble utført med 1:64 fortyning. Videre titrering av positive prøver ble ikke utført. Alle IFA-prøver ble mikroskopert separat av to personer, og disse to personene mikroskoperte også alle prøvene. Immunofluorescens-grad > 2+ ble klassifisert som positiv, og 1+ til 1.5+ som gråsone.

3.4.2 Serologiske tester benyttet i studien

Følgene kommersielt tilgjengelige serologiske tester ble brukt for påvisning av IgG-antistoffer mot de ulike mikrobenes:

Borrelia burgdorferi sensu lato (*Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* og *Borrelia burgdorferi* sensu stricto): Enzygnost Lyme link VIsE/IgG (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Erlangen, Germany). Produsenten oppgir 98 - 100 % spesifisitet for testen.

Skogflåttencefalitt/TBEV: Serion ELISA classic TBE virus IgG (Institut Virion\Serion GmbH, Würzburg, Germany). Gråsome og positive prøver ble også undersøkt med Enzygnost anti-TBE virus IgG (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Würzburg, Germany). Produsentene angir 90 - 98 % spesifisitet for Serion ELISA classic TBE virus IgG-testen, og 99.5 % spesifisitet for Enzygnost anti-TBE virus IgG-testen.

Anaplasma phagocytophilum: *Anaplasma phagocytophilum* IFA IgG (Focus Diagnostics, Cypress, California, USA).

Babesia microti: *Babesia microti* IFA IgG (Focus Diagnostics, Cypress, California, USA).

Bartonella henselae og *Bartonella quintana*: *Bartonella* IFA IgG (Focus Diagnostics, Cypress, California, USA).

Rickettsia helvetica og *Rickettsia conorii*: *Rickettsia* Screen IFA IgG Antibody Kit (Fuller Laboratories, Fullerton, California, USA).

3.5 Spørreskjema (vedlegg 1)

3.5.1 Innsamling av data

Deltakerne ble oppfordret til å benytte nettbasert spørreskjema, og de fikk utlevert personlig innloggingskode ved inklusjon i studien. Det nettbaserte spørreskjemaet var designet slik at hvert spørsmål måtte besvares for å kunne gå videre i skjemaet. Spørreskjemaverktøyet SurveyXact (Rambøll Mangement Consulting, Oslo, Norge)

ble benyttet som teknisk plattform. Deltakere som ikke ønsket å benytte nettbasert spørreskjema, fikk utlevert spørreskjema i papirversjon.

3.5.2 Spørreskjemaets innhold

Spørreskjemaet besto av spørsmål utformet av artikkelforfatterne i tillegg til flere validerte delspørreskjemaer. Følgende opplysninger ble kartlagt: Alder, kjønn, nasjonalitet, inntekt i husstanden, rekrutteringsmåte, boforhold, ønske om svar på egen blodprøve (samt eventuelt navn og adresse for sending av svar på prøven), utdanning, yrkesstatus, lengre sykefravær siste to år, fysisk aktivitetsnivå, tidligere flåttbitt og flåttbårne sykdommer, helseplager som deltaker eller deltakers lege mener skyldes flåttbåren infeksjon, tidligere laboratorieprøver med tanke på flåttbårne sykdommer, tidligere vaksinasjon og behandling for flåttbårne sykdommer, tidligere vaksinasjon mot gulfeber, andre påviste sykdommer, bruk av faste medisiner, helseproblemer siste 4 uker (Patient Health Questionnaire-15), fatigue/utmattelse (Fatigue Severity Scale), helserelatert livskvalitet (RAND-36/SF-36 versjon 1), moderne helsebekymringer (Modern Health Worries scale) og angst/depresjon (Hospital Anxiety and Depression Scale).

I det følgende gis en kort beskrivelse av de validerte delspørreskjemaene:

1) PHQ-15 kartlegger prevalens og intensitet av 13 somatiske symptomer, trøtthet/energimangel og søvnvansker siste 4 uker. Svarene graderes «ikke plaget i det hele tatt» (0 poeng), «litt plaget» (1 poeng) og «mye plaget» (2 poeng). Poengsum går fra 0 til 28 for menn, og fra 0 til 30 for kvinner (bare kvinner spørres om menstruasjonsrelaterte plager). Symptombelastningen graderes videre ut fra poengsum som følger; 0 - 4 poeng: normal, 5 - 9 poeng: mild, 10 - 14 poeng: moderat, 15 - 30 poeng: alvorlig (96). Manglende data for et PHQ-15 spørsmål ble erstattet med gjennomsnittlig poengsum for de andre spørsmålene dersom det ikke var manglende data for mer enn tre spørsmål (96, 97).

I en systematisk oversiktsartikkel om spørreskjemaer for kartlegging av somatiske symptomer i større studier, ble PHQ-15 anbefalt grunnet veletablerte psykometriske egenskaper, relevante spørsmål og tilgjengelighet på mange språk (98). En modifisert versjon av PHQ-15 ble også benyttet for validering av diagnosen «somatic symptom disorder» i DSM V-klassifikasjonen (99). PHQ-15 er validert i flere studier og europeiske språk (77, 96, 100), inkludert svensk. Normative svenske data er også tilgjengelige (100). For bruk i vår studie har artikkelforfatterne oversatt PHQ-15 til norsk basert på den svenske og den engelske versjonen. Med hensyn til språk og kultur anser vi den norske og den svenske befolkningen som svært like.

2) FSS består av ni påstander om ulike aspekter ved fatigue/utmattelse. Hver påstand scores på en 7-punkt skala fra «helt uenig» (1 poeng) til «helt enig» (7 poeng).

Gjennomsnittlig score beregnes, og grensen for alvorlig fatigue settes vanligvis til gjennomsnittlig score ≥ 4.0 (101). FSS er oversatt til norsk, validert på norsk, og norske normative data foreligger (102).

3) RAND-36/SF-36 versjon 1.2 består av 36 spørsmål/påstander vedrørende helse relatert livskvalitet. Svaret på hvert spørsmål omkodes til en score fra 0 til 100, der høyere score indikerer bedre helse relatert livskvalitet. Spørreskjemaet er validert på norsk (103), og det foreligger norske normative data (104, 105).

4) MHW kartlegger såkalte «moderne helsebekymringer»; eksempelvis helserisiko knyttet til mobiltelefoner, høyspentledninger, ulike typer forurensing, sprøytemiddel i mat, tannfyllinger av amalgam, etc. Det foreligger norske normative data for en modifisert versjon av spørreskjemaet (80). Skjemaet kartlegger 29 forskjellige helsebekymringer der hvert svar scores fra «ikke bekymret» (1 poeng) til «alvorlig bekymret» (5 poeng).

5) HAD består av 7 spørsmål relatert til angst og 7 spørsmål relatert til depresjon. Svaret på hvert spørsmål scores fra 0 til 3 poeng, og poengsum går således fra 0 til 21 for henholdsvis angst og depresjon (106).

3.6 Statistikk

3.6.1 Statistiske tester

Følgende statistiske tester ble benyttet for å sammenlikne grupper:

- 1) Kategoriske nominale variabler: Chi-kvadrat test/Fisher's eksakt test
- 2) Normalfordelte kontinuerlige variabler: T-test for uavhengige grupper/en-veis ANOVA
- 3) Ikke-normalfordelte kontinuerlige variabler: Mann-Whitney U test/Kruskal-Wallis test

$P < 0.05$ ble betraktet som statistisk signifikant.

3.6.2 Regresjonsanalyse

I artikkel 1 og 3 benyttes multivariabel regresjonsanalyse for å vurdere prediktorer for somatisk symptombelastning. Vi valgte en lineær fremfor en logistisk modell for å unngå tap av styrke i den statistiske bearbeidingen av data. I artikkel 1 benyttet vi en forlengs stegvis regresjonsmodell der variabler med $P < 0.20$ i univariabel analyse ble lagt inn stegvis i den multivariable modellen. I artikkel 3 benyttet vi en ikke-stegvis modell da vi alt i alt synes dette ga en mer oversiktlig fremstilling av resultatene. $P < 0.05$ ble betraktet som statistisk signifikant.

3.6.3 Beregning av utvalgsstørrelse

3.6.3.1 Primær beregning av utvalgsstørrelse

Primær beregning av utvalgsstørrelse ble utført før studien ble påbegynt. Vi hadde følgende hypoteser:

Hypotese: Seropositivitet for IgG-antistoffer mot *Bb* er assosiert med økt somatisk symptombelastning

Nullhypotese: Seropositivitet for IgG-antistoffer mot *Bb* er ikke assosiert med grad av somatisk symptombelastning

Videre antok vi en seroprevalens av IgG-antistoffer mot *Bb* på 10 % (71), og forekomst av vesentlig somatisk symptombelastning på 15 % i normalbefolkningen. Vi synes det ville være klinisk interessant å påvise en 5 %-enheter høyere forekomst av vesentlig somatisk symptombelastning blant seropositive. For å forkaste eller beholde nullhypotesen med 80 % styrke og 5 % signifikansnivå kreves da en total utvalgsstørrelse på 5247 personer (Oslo senter for biostatistikk og epidemiologi, Oslo universitetssykehus HF).

3.6.3.2 Revidert beregning av utvalgsstørrelse

Basert på analyse av de 1339 første blodprøvene fra studien fant vi en seroprevalens av IgG-antistoffer mot *Bb* på 21 %. Basert på dette justerte vi antatt seroprevalens av IgG-antistoffer mot *Bb* til 20 %. Med øvrige forutsetninger uendret, viste revidert beregning behov for en total utvalgsstørrelse på 2832 personer (www.openepi.com). Den reviderte beregningen av utvalgsstørrelse ble utført i januar 2016.

3.6.4 Programvare for statistiske beregninger

Vi har benyttet programvaren IBM SPSS Statistics, versjon 25 (IBM Corporation, New York, USA) for statistiske beregninger. I tillegg har vi benyttet følgende: For beregning av revidert utvalgsstørrelse benyttet vi kalkulatoren fritt tilgjengelig via «www.openepi.com» (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, versjon 3.01). Beregning av konfidensintervaller er utført med SPSS eller kalkulator fritt tilgjengelig via «www.medcalc.org» (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

3.7 Etikk

3.7.1 Forskningsfaglige og forskningsetiske godkjenninger

Studien er godkjent av følgende instanser:

- 1) Forskningsenheten, Sørlandet sykehus HF (saksnummer 14/01021-4-522)
- 2) Regional komitè for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK):

Forskningsprosjektet og biobanken har separate godkjenninger:

- Forskningsprosjekt: Flåttbårne sykdommer og subjektive helseplager (referanse 2013/2082/REK sør-øst A)
- Generell forskningsbiobank: TickVA forskningsbiobank (referanse 2014/449/REK sør-øst A)

3.7.2 Informert samtykke, lagring av data og oppfølging av prøveresultater

Informasjons- og samtykkeskjemaene til studiedeltakerne (vedlegg 2) er basert på standard maler fra REK. Skjemaene ble oppdatert i august 2015 (i henhold til endring i REKs maler), og planlagt lagringstid for materialet i biobanken ble da også endret til varig. For deltakere inkludert i studien basert på informasjons- og samtykkeskjema før denne revisjon, planlegges lagring av materialet i biobanken til 2030, og deretter eventuelt forlenget lagring etter ny søknad til REK. Alle spørreskjemadata planlegges lagret til 2030, og deretter eventuelt forlenget lagring etter ny søknad til REK.

Studiedeltakerne kan når som helst – og uten begrunnelse – kreve sitt materiele slettet fra biobanken og databasen.

Deltakere som ønsket tilbakemelding på sine egne blodprøveresultater (forekomst av serum IgG antistoffer mot flåttbårne infeksjoner) kunne be om dette i spørreskjemaet. Resultater av blodprøven ble da sendt til deltaker pr brev (vedlegg 3).

Ved bekymring om egen helsesituasjon, enten i forbindelse med utfylling av spørreskjema eller i forbindelse med svar på egne blodprøver, ble deltakerne bedt om å kontakte sin fastlege for vurdering. Fastlegene kunne igjen kontakte prosjektleder

for studien ved behov for ytterligere drøfting/vurdering av prøvesvar.

3.7.3 Økonomiske aspekter ved deltakelse i studien

Syv tilfeldig utvalgte deltakere mottok et gavekort med verdi 500 NOK. Det var for øvrig ingen økonomiske fordeler ved å delta i studien.

4. Resultatsammendrag

4.1 Somatisk symptombelastning og fatigue i en norsk befolkning med høy eksposisjon for flått (artikkel I)

4.1.1 Demografiske data og rekrutteringsandeler

Demografiske data og rekrutteringsandeler for spørreskjemarespondentene fremgår av tabell 1. Gjennomsnittsalderen blant spørreskjemarespondentene var 48.6 år versus 41.9 år i hele Søgnes befolkning i alderen 18 - 69 år ($p < 0.001$). Andelen kvinner blant spørreskjemarespondentene var 54.6 % versus 48.8 % i hele Søgnes befolkning i alderen 18 - 69 år ($p < 0.001$). Rekrutteringsandelene var lavest blant yngre aldersgrupper og menn.

4.1.2 Somatisk symptombelastning

Det foreligger PHQ-15 sum-score for 2911 deltakere. Data ble imputert (som beskrevet i avsnitt 3.5.2, punkt 1) for 17 deltakere (0.6 %). PHQ-15 gjennomsnitt sum-score var 5.3 (95 % KI 5.1 - 5.5), og 16.5 % (479/2911) rapporterte moderat til alvorlig symptombelastning (PHQ-15 sum-score ≥ 10). Prevalens og intensitet av de enkelte somatiske symptomene de siste 4 ukene for henholdsvis kvinner og menn fremgår av figur 2. Følelse av trøtthet/energimangel var det hyppigst forekommende symptomet, fulgt av smerter i armer/ben/ledd, ryggsmertesmerter, hodepine og søvnvansker. Prevalensen av hvert enkelt symptom i ulike aldersgrupper fremgår av figur 3.

Kvinner rapporterte generelt høyere somatisk symptombelastning enn menn (PHQ-15 gjennomsnitt sum score henholdsvis 6.4 (95 % KI 6.1 - 6.6) versus 4.0 (95 % KI 3.8 - 4.2)). PHQ-15 gjennomsnitt sum score var høyere for kvinner enn for menn i alle aldersgrupper (tabell 2). Andelen med moderat til alvorlig symptombelastning var også høyere for kvinner enn for menn (22.6 % versus 9.1 %, $p < 0.001$).

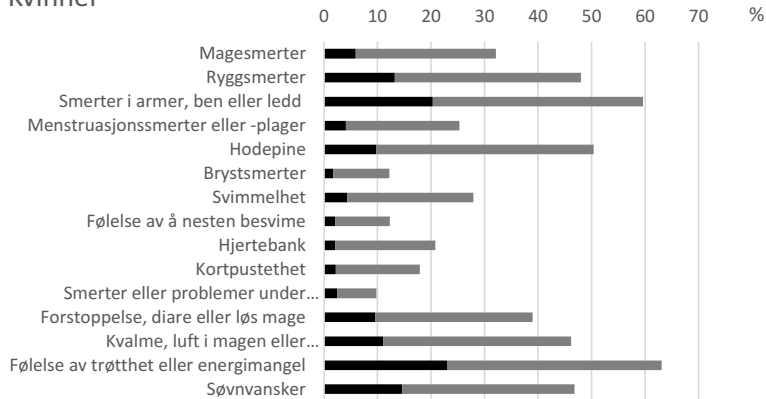
Tabell 1:
Demografiske data og
rekrutteringsandeler for
spørreskjemarespondentene

	n (%)	Rekrutteringsandel (%)
Alle deltakere med levert spørreskjema	2971	40.0
Kjønn		
Menn	1350 (45.4)	35.5
Kvinner	1621 (54.6)	44.7
Alder (år)		
18 - 29	275 (9.3)	14.6
30 - 39	491 (16.5)	35.9
40 - 49	738 (24.8)	44.1
50 - 59	709 (23.9)	51.1
60 - 69	758 (25.5)	67.8
Rekrutteringsmåte		
Invitasjon	1608 (54.1)	
Ved besøk legesenter	1222 (41.1)	
Annen	141 (4.7)	
Nasjonalitet		
Fra Norge	2832 (95.3)	
Ikke fra Norge	132 (4.4)	
Ukjent	7 (0.2)	
Bor sammen med¹		
Partner	2290 (77.1)	
Barn	1296 (43.6)	
Alene	392 (13.2)	
Foreldre	96 (3.2)	
Andre	52 (1.7)	
Utdannelse etter grunnskole		
≤ 3 år	1098 (36.9)	
> 3 - ≤ 6 år	1117 (37.6)	
> 6 år	638 (21.5)	
Ukjent	118 (4.0)	
Yrkesstatus¹		
Fulltidjobb	1552 (52.2)	
Deltidjobb	572 (19.2)	
Alderspensionist	302 (10.2)	
Fullt uføretrygdet	285 (9.6)	
Delvis uføretrygdet	131 (4.4)	
Arbeidssøkende	107 (3.6)	
Hjemmeværende	95 (3.2)	
Fullt sykemeldt	83 (2.8)	
Delvis sykemeldt	70 (2.4)	
Netto samlet inntekt i husstanden/måned		
< 10 000 NOK	67 (2.3)	
10 000 - 20 000 NOK	281 (9.5)	
> 20 000 NOK	2609 (87.8)	
Unknown	14 (0.5)	

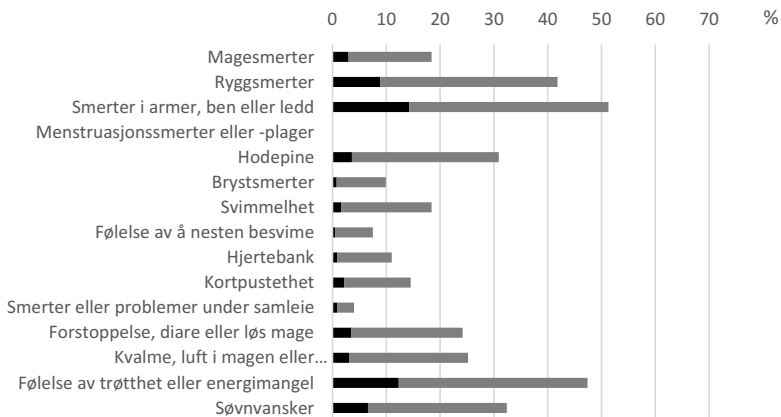
¹ > 1 svar mulig

Figur 2: Prevalens og intensitet av somatiske symptomer siste 4 uker

Kvinner



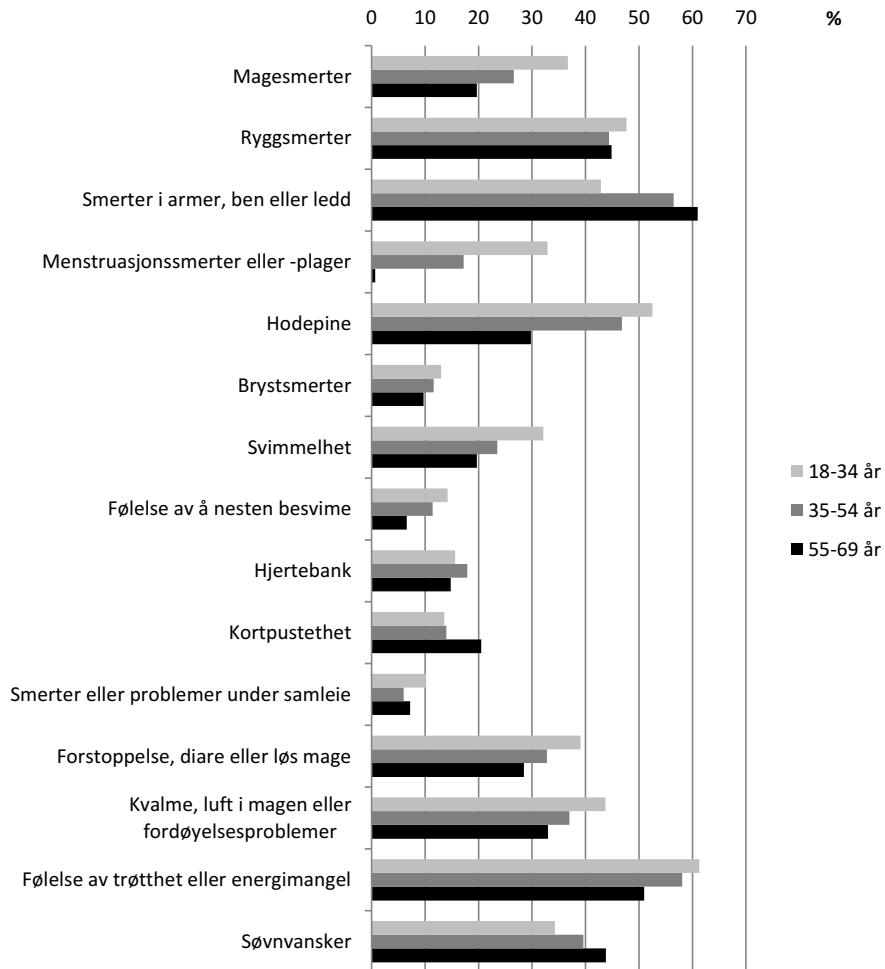
Menn



■ Mye plaget

■ Litt plaget

Figur 3: Prevalens av somatiske symptomer siste 4 uker i ulike aldersgrupper



Deltakere rekruttert ved besøk på legesenter rapporterte høyere somatisk symptombelastning enn deltakere rekruttert ved invitasjonsbrev/telefon (PHQ-15 gjennomsnitt sum score henholdsvis 6.1 (95 % KI 5.8 - 6.4) versus 4.7 (95 % KI 4.5 - 4.9)).

Ved stratifisering av data for kjønns- og aldersgrupper, rapporterte respondentene lik eller lavere somatisk symptombelastning sammenliknet med svenske normative data (tabell 2).

Cronbachs α for PHQ-15 var 0.83.

4.1.3 Fatigue

Det foreligger FSS-score for 2909 deltakere. FSS gjennomsnitt score var 3.2 (95 % KI 3.1 - 3.2), og 29.8 % (867/2909) hadde FSS-score over grenseverdien for fatigue (det vil si FSS-score \geq 4).

Kvinner rapporterte mer fatigue enn menn (FSS-score 3.3 (95 % KI 3.2 - 3.4) versus 3.0 (95 % KI 2.9 - 3.1)).

Deltakere rekruttert ved besøk på legesenter rapporterte mer fatigue enn deltakere rekruttert ved invitasjonsbrev/telefon (FSS-score henholdsvis 3.4 (95 % KI 3.3 - 3.5) versus 3.0 (95 % KI 2.9 - 3.1)).

Ved stratifisering av data for kjønn og aldersgrupper, rapporterte respondentene mindre fatigue sammenliknet med norske normative data (tabell 3).

Cronbachs α for FSS var 0.94.

Tabell 2: PHQ-15 gjennomsnitt sum score i ulike kjønns- og aldersgrupper

Kjønn	Alder (år)	Søgne		Svenske normative data	
		n	PHQ-15 gjennomsnitt sum score (95 % KI)	n	PHQ-15 gjennomsnitt sum score (95 % KI)
Menn	18 - 34	195	3.9 (3.3 - 4.5)	265	4.7 (4.3 - 5.1)
	35 - 54	613	4.2 (3.8 - 4.5)	455	5.1 (4.7 - 5.5)
	≥ 55 ¹	516	3.8 (3.5 - 4.2)	788	5.5 (5.2 - 5.7)
Kvinner	18 - 34	306	7.4 (6.9 - 8.0)	441	7.8 (7.4 - 8.2)
	35 - 54	719	6.6 (6.3 - 7.0)	597	6.8 (6.4 - 7.2)
	≥ 55 ¹	562	5.5 (5.2 - 5.9)	860	7.1 (6.8 - 7.5)

¹ Alder 55 - 69 år i data fra Søgne og 55 - 79 år i svenske normative data

Tabell 3: FSS gjennomsnitt score i ulike kjønns- og aldersgrupper

Kjønn	Alder (år)	Søgne		Norske normative data	
		n	FSS gjennomsnitt score (95 % KI)	n	FSS gjennomsnitt score (95 % KI)
Menn	18 - 29	108	2.7 (2.5 - 3.0)	151	3.8 (3.6 - 4.0)
	30 - 39	197	3.1 (2.8 - 3.3)	202	3.9 (3.7 - 4.1)
	40 - 49	324	3.0 (2.8 - 3.1)	180	3.7 (3.5 - 3.9)
	50 - 59	338	3.1 (2.9 - 3.3)	162	3.8 (3.6 - 4.0)
	≥ 60 ¹	353	3.0 (2.8 - 3.1)	196	4.1 (3.9 - 4.3)
Kvinner	18 - 29	164	3.4 (3.1 - 3.6)	201	3.8 (3.6 - 4.0)
	30 - 39	285	3.3 (3.1 - 3.5)	223	4.1 (3.9 - 4.3)
	40 - 49	407	3.5 (3.3 - 3.7)	204	4.0 (3.8 - 4.2)
	50 - 59	359	3.2 (3.0 - 3.3)	166	4.2 (4.0 - 4.4)
	≥ 60 ¹	374	3.1 (2.9 - 3.2)	174	4.2 (4.0 - 4.4)

¹ Alder 60 - 69 år i data fra Søgne og 60 - 81 år i norske normative data

4.1.4 Moderne helsebekymringer

Det foreligger MHW-score for 2891 deltakere. Gjennomsnitt MHW-score var 2.11 (95 % KI 2.07 - 2.15) for kvinner og 1.86 (95 % KI 1.82 - 1.90) for menn. I en tidligere norsk studie av moderne helsebekymringer (som brukte en modifisert versjon av MHW-spørreskjemaet) var gjennomsnitt MHW-score 2.16 (95 % KI 2.12 - 2.21) for kvinner og 1.84 (95 % KI 1.81 - 1.88) for menn (80).

4.1.5 Angst og depresjon

Det foreligger HAD-score for 2905 deltakere. HAD gjennomsnitt sum-score var 4.52 (95 % KI 4.39 - 4.65) for angst og 3.04 (95 % KI 2.92 - 3.15) for depresjon. I en tidligere norsk studie av befolkningen i Nord-Trøndelag fylke var HAD gjennomsnitt sum-score var 4.02 (95 % KI 3.98 - 4.05) for angst og 3.33 (95 % KI 3.30 - 3.35) for depresjon (107).

4.2 Human seroprevalens av antistoffer mot flåttbårne mikrober i Sør-Norge (artikkel II)

4.2.1 Demografiske data og rekrutteringsandeler

Demografiske data og rekrutteringsandeler for deltakere med analyserbar blodprøve fremgår av tabell 4. Gjennomsnittsalderen blant dem var 48.2 år versus 41.9 år i hele Søgnes befolkning i alderen 18 - 69 år ($p < 0.001$). Andelen kvinner blant dem var 53.1 % versus 48.8 % i hele Søgnes befolkning i alderen 18 - 69 år ($p < 0.001$).

Rekrutteringsandelene var lavest blant yngre aldersgrupper og menn. Deltakerne med analyserbar blodprøve ble rekruttert som følger: 1606 (45.0 %) ved invitasjonsbrev/telefon, 1221 (34.2 %) ved besøk på legekantor, 600 (16.8 %) ved ukjent rekrutteringsmåte, og 141 (4.0 %) på eget initiativ eller ved kombinasjoner av svaralternativene.

Tabell 4: Demografiske data og rekrutteringsandeler for deltakere med analyserbar blodprøve

	n (%)	Rekrutteringsandel (%)
Alle deltakere med analyserbar blodprøve	3568	48.1
Kjønn		
Menn	1674 (46.9)	46.2
Kvinner	1894 (53.1)	49.8
Alder (år)		
18 - 29	369 (10.3)	19.6
30 - 39	594 (16.6)	43.5
40 - 49	875 (24.5)	52.2
50 - 59	825 (23.1)	59.5
60 - 69	905 (25.4)	80.9

4.2.2 Selvrapportert eksposisjon for flåttbitt og flåttbårne infeksjoner

Rapportert eksposisjon for flåttbitt og flåttbårne sykdommer tidligere i livet fremgår av tabell 5. Flere menn enn kvinner rapporterte minst tre flåttbitt tidligere i livet (66.7 % versus 61.5 %, $p = 0.003$). Det var ingen signifikante kjønnsforskjeller for andelene som rapporterte minst ett flåttbitt tidligere i livet eller erythema migrans tidligere i livet. 5.0 % (147/2947) rapporterte om helseplager som deltaker selv - eller deltakers lege - mener skyldes flåttbåren infeksjon.

Tabell 5: Selvrapportert eksposisjon for flåttbitt og flåttbårne infeksjoner tidligere i livet

Selvrapportert eksposisjon	% (n/N)
Ingen flåttbitt	14.9 (439/2947)
Et flåttbitt	12.4 (366/2947)
To flåttbitt	8.8 (259/2947)
Tre eller flere flåttbitt	63.9 (1883/2947)
Flåttbitt det siste året	33.4 (984/2942)
Erythema migrans	24.6 (723/2942)
Nevroborreliose	1.0 (29/2942)
Borrelia artritt	0.5 (14/2942)
Skogflåttencefalitt (TBE)	0.1 (3/2942)
Annen flåttbåren infeksjon	3.0 (87/2942)

4.2.3 Vaksinasjon

Vaksinasjon mot TBEV rapporteres av 4.3 % (127/2947) av respondentene. For gulfeber rapporterer 11.7 % (344/2944) at de er vaksinert, 37.8 % (1113/2944) at de ikke er vaksinert, og 50.5 % (1487/2944) at de ikke vet.

4.2.4 Prevalens av serum IgG-antistoffer mot flåttbårne mikrober

Prevalensen av serum IgG-antistoffer mot forskjellige flåttbårne mikrober fremgår av tabell 6. Alle prøver ble analysert for serum IgG-antistoffer mot *Bb*, og prevalensen i henhold til kjønn og aldersgrupper fremgår av tabell 7. Prevalensen av serum IgG antistoffer mot *Bb* var signifikant høyere blant menn enn blant kvinner (27.7 % versus 17.0 %, $p < 0.001$), og hadde for begge kjønn tendens til å stige med økende alder. Justert for kjønn og alder (basert på de kjønns- og aldersstratifiserte

seroprevalensene angitt i tabell 7) estimeres seroprevalensen av IgG-antistoffer mot *Bb* til 19.5 % i Søgnes befolkning i alderen 18 - 69 år.

Prevalensen av serum IgG-antistoffer mot *Bb* i relasjon til selvrapportert eksposisjon for flåttbitt og flåttbårne infeksjoner tidligere i livet var som følger: Ingen flåttbitt, 13.4 % (59/439); ett flåttbitt, 16.9 % (62/366); to flåttbitt, 15.8 % (41/259); tre eller flere flåttbitt, 27.2 % (513/1883); flåttbitt det siste året, 33.1 % (326/984); og *Bb* infeksjon tidligere i livet, 32.1 % (244/761).

Blant deltakere rekruttert ved besøk på legesenteret var seroprevalensen av IgG antistoffer mot *Bb* 21.9 % (267/1221), blant deltakere rekruttert ved invitasjonsbrev/telefon 22.9 % (367/1606), og blant deltakere med ukjent/annen rekrutteringsmåte 20.4 % (151/741) ($p = 0.401$). Seroprevalensen av IgG-antistoffer mot *Bb* var 22.1 % (340/1537) blant prøver testet for minst en annen flåttbåren mikrobe enn *Bb*, og 21.9 % (445/2031) blant prøver testet bare for *Bb* ($p = 0.880$).

Tabell 6: Seroprevalens av IgG-antistoffer mot ulike flåttbårne mikrober

	Alle prøver	IgG positiv	IgG gråsone	IgG negativ
	n	% (95 % KI)	% (95 % KI)	% (95 % KI)
<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	3568	22.0 (20.6 - 23.4)	5.7 (4.9 - 6.4)	72.3 (70.9 - 73.8)
Tick-borne encephalitis virus	1453	3.1 (2.2 - 4.0)	0.6 (0.2 - 1.0)	96.3 (95.3 - 97.3)
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	1452	11.0 (9.3 - 12.6)	6.1 (4.9 - 7.4)	82.9 (81.0 - 84.9)
<i>Babesia microti</i>	1537	2.1 (1.4 - 2.9)	3.2 (2.3 - 4.1)	94.7 (93.5 - 95.8)
<i>Bartonella henselae</i> eller/og <i>B. quintana</i>	1451	0.1 (-0.1 - 0.3)	1.7 (1.1 - 2.4)	98.2 (97.4 - 98.8)
<i>Rickettsia helvetica</i> eller/og <i>R. conorii</i>	1445	4.2 (3.1 - 5.2)	5.1 (3.9 - 6.2)	90.8 (89.3 - 92.3)

Tabell 7: Seroprevalens av IgG-antistoffer mot *Borrelia burgdorferi* sensu lato i ulike kjønns- og aldersgrupper

Alder (år)	Menn		Kvinner		Menn og kvinner	
	n	% (95 % KI)	n	% (95 % KI)	n	% (95 % KI)
18 - 29	20	12.7 (7.5 - 17.8)	24	11.4 (7.1 - 15.7)	44	11.9 (8.6 - 15.2)
30 - 39	47	18.8 (14.0 - 23.6)	40	11.6 (8.2 - 15.0)	87	14.6 (11.8 - 17.5)
40 - 49	92	23.0 (18.9 - 27.1)	61	12.8 (9.8 - 15.9)	153	17.5 (15.0 - 20.0)
50 - 59	117	27.7 (23.5 - 32.0)	81	20.1 (16.2 - 24.0)	198	24.0 (21.1 - 26.9)
60 - 69	187	42.1 (37.5 - 46.7)	116	25.2 (21.2 - 29.1)	303	33.5 (30.4 - 36.6)
18 - 69	463	27.7 (25.5 - 29.8)	322	17.0 (15.3 - 18.7)	785	22.0 (20.6 - 23.4)

Blant personer som rapporterte ikke å være vaksinert mot TBEV og/eller gulfeber var seroprevalensen av IgG-antistoffer mot TBEV bare 1.4 % (6/419). Det var ikke signifikant kjønnsforskjell for seroprevalensen av IgG-antistoffer mot TBEV (blant personer ikke vaksinert mot TBEV og/eller gulfeber), *A. phagocytophilum*, *B. microti*, *B. henselae/B. quintana* and *R. helvetica/R. conorii*. Seroprevalensen av IgG antistoffer mot *A. phagocytophilum* var høyest i aldersgruppen 60 - 69 år (16.9 %) og lavest i aldersgruppen 40 - 49 år (6.7 %). Det var ikke signifikante forskjeller i seroprevalensen av IgG-antistoffer mot TBEV (blant personer ikke vaksinert mot TBEV og/eller gulfeber), *B. microti*, *B. henselae/B. quintana* og *R. helvetica/R. conorii* i de ulike aldersgruppene.

Andelene som var seropositive for antistoffer mot andre flåttbårne mikrober enn *Bb*, i henholdsvis *Bb* seropositiv og seronegativ/gråsoner gruppene, fremgår av tabell 8.

Prevalensen av serum IgG-antistoffer mot *A. phagocytophilum* og *R. helvetica/R. conorii* var høyere blant deltakere med serum IgG-antistoffer mot *Bb* enn blant deltakere uten serum IgG-antistoffer mot *Bb*. Serum IgG-antistoffer mot TBEV, *B. microti* og *B. henslae/B. quintana* viste ikke noen signifikant assosiasjon med forekomst av serum IgG-antistoffer mot *Bb*. Blant deltakere ikke vaksinert mot TBEV og/eller gulfeber var seroprevalensen av IgG-antistoffer mot TBEV 2.0 % (2/101) i gruppen med serum IgG-antistoffer mot *Bb* og 1.3 % (4/318) i gruppen uten ($p = 0.634$).

Av 1359 serumprøver testet for alle seks mikrober, var 5.5 % (75/1359) seropositive for to mikrober, 0.4 % (6/1359) seropositive for tre mikrober, og ingen seropositive for mer enn tre mikrober.

Tabell 8: Seroprevalens av IgG-antistoffer mot andre flåttbårne mikrober blant individer med og uten serum IgG-antistoffer mot *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*Bb*)

	Andel IgG positive				
	% (n/N)				
	TBEV	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Babesia microti</i>	<i>Bartonella henslae/B. quintana</i>	<i>Rickettsia helvetica/R. conorii</i>
<i>Bb</i> IgG positiv	2.8 (9/323)	14.9 (48/322)	3.2 (11/340)	0.0 (0/323)	6.5 (21/323)
<i>Bb</i> IgG negativ eller gråsoner	3.2 (36/1130)	9.8 (111/1130)	1.8 (22/1197)	0.2 (2/1128)	3.5 (39/1122)
p-verdi	0.715	0.010	0.117	1.000	0.016

4.3 Subjektive helseplager og eksposisjon for flåttbårne infeksjoner i Sør-Norge (artikkel III)

4.3.1 Demografiske data og rekrutteringsandeler

Deltaker med analyserbar blodprøve og innlevert spørreskjema ble inkludert i denne delstudien. Demografiske data og rekrutteringsandeler skiller seg ikke vesentlig fra data beskrevet i avsnitt 4.1.1 og tabell 1 da det kun er for 3 av 2971 spørreskjemarespondenter det ikke foreligger analyserbar blodprøve.

4.3.2 Somatisk symptombelastning og eksposisjon for flåttbårne infeksjoner

4.3.2.1 Univariabel analyse

I univariabel analyse var prevalensen av moderat til alvorlig somatisk symptombelastning (PHQ-15 sum score ≥ 10) lavere blant individer med serum IgG-antistoffer mot *Bb*, enn blant individer uten (tabell 9). Prevalensen av moderat til alvorlig somatisk symptombelastning var lik blant individer med serum IgG-antistoffer mot andre flåttbårne mikrober enn *Bb*, og blant individer uten.

Tabell 9: Andel med PHQ-15 sum score ≥ 10 i henhold til forekomst av serum IgG-antistoffer mot ulike flåttbårne mikrober

	Andel med PHQ-15 sum score ≥ 10		Forskjell i andel mellom gruppene
	% (n/N)		%-enheter (95 % KI)
	IgG seropositiv	IgG seronegativ eller gråsoner	
<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	12.5 (83/665)	17.7 (396/2243)	5.2 (2.1 - 8.0)
Tick-borne encephalitis virus	22.2 (8/36)	20.0 (219/1094)	2.2 (-8.6 - 18.2)
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	17.4 (21/121)	19.5 (197/1009)	2.1 (-6.0 - 8.4)
<i>Babesia microti</i>	19.2 (5/26)	19.9 (233/1169)	0.7 (-18.1 - 11.7)
<i>Bartonella henselae</i> og/eller <i>B. quintana</i>	0 (0/2)	20.1 (226/1126)	20.1 (-45.7 - 22.5)
<i>Rickettsia helvetica</i> og/eller <i>R. conorii</i>	24.4 (11/45)	19.8 (214/1079)	4.6 (-5.9 - 19.0)
≥ 2 av de 6 testede agens	13.3 (8/60)	19.7 (197/998)	6.4 (-4.7 - 13.3)

4.3.2.2 Multivariabel analyse

Karakteristikk av *Bb* IgG seropositiv versus seronegativ/gråsome gruppe med hensyn til øvrige variabler fremgår av tabell 10. Når disse variablene, og forekomst av serum IgG-antistoffer mot *Bb* ble lagt inn i en multivariabel regresjonsmodell, var forekomst av serum IgG-antistoffer mot *Bb* ikke assosiert med grad av selvrappert somatisk symptombelastning (tabell 11). I den multivariable regresjonsanalysen var følgende faktorer assosiert med økt somatisk symptombelastning: Angst og depresjon, antall andre sykdommer, kvinnelig kjønn, lavere alder, rekruttering ved besøk på legekontor, ≤ 6 års utdanning etter grunnskole, flåttbitt tidligere i livet, erythema migrans tidligere i livet, mindre fysisk aktivitet, og moderne helsebekymringer (tabell 11). R^2 for den multivariable regresjonsanalysen var 0.393. Forekomst av serum IgG-antistoffer mot andre flåttbårne mikrober enn *Bb*, eller seropositivitet for minst to andre mikrober, var heller ikke assosiert med grad av selvrappert somatisk symptombelastning når disse faktorene ble lagt inn i en tilsvarende regresjonsmodell (tabell 12).

Tabell 10: Karakteristikk og sammenlikning av *Borrelia burgdorferi* sensu lato
(Bb) IgG-antistoff seropositiv versus seronegativ/gråsone gruppe

	Bb IgG seropositiv	Bb IgG seronegativ eller gråsone	Forskjell mellom gruppene (95 % KI)
Menn (%)	57.9	41.7	16.2 (11.9 - 20.4)
Alder (gjennomsnitt år)	53.1	47.2	5.9 (4.8 - 7.0)
Rekruttering ved besøk legesenter (%)	39.3	41.7	2.4 (-1.8 - 6.5)
Antall sykdommer (gjennomsnitt)	1.0	1.0	0.0 (-0.1 - 0.1)
Bor alene (%)	13.2	13.3	0.1 (-3.0 - 2.9)
Utdannelse etter grunnskole > 6 år (%)	22.8	21.3	1.5 (-2.0 - 5.2)
Netto inntekt i husstanden > 20 000 NOK/måned (%)	90.6	87.5	3.1 (0.3 - 5.5)
Fysisk aktivitet \geq 6 timer/uke (%)	19.4	13.4	6.0 (2.8 - 9.4)
Flåttbitt tidligere i livet (%)	91.3	83.3	8.0 (5.2 - 10.5)
Flåttbitt det siste året (%)	33.1	17.8	15.3 (11.5 - 19.2)
Erythema migrans tidligere i livet (%)	32.7	22.1	10.6 (6.7 - 14.6)
Modern health worries scale score (gjennomsnitt)	2.0	2.0	0.0 (-0.1 - 0.1)
Hospital anxiety and depression scale sum score (gjennomsnitt)	7.1	7.7	0.7 (0.1 - 1.2)

Tabell 11: Lineær regresjon med PHQ-15 sum score som avhengig variabel^a

Uavhengig variabel	B	Standardisert Beta	p-verdi
Angst og depresjon ^b	0.283	0.371	<0.001
Antall sykdommer ^c	1.040	0.271	<0.001
Kjønn (mann)	-1.677	-0.181	<0.001
Alder (år)	-0.041	-0.117	<0.001
Rekruttering ved besøk legesenter ^d	0.835	0.089	<0.001
Utdanning etter grunnskole			
≤ 3 år	0.168	0.018	0.287
> 6 år	-0.656	-0.059	<0.001
Ukjent	0.137	0.005	0.757
Flåttbitt tidligere i livet	0.733	0.056	<0.001
Erythema migrans tidligere i livet	0.409	0.038	0.014
Fysisk aktivitet ^e	-0.175	-0.032	0.031
Moderne helsebekymringer ^f	0.006	0.031	0.046
Bb IgG seropositiv	-0.257	-0.024	0.125
Netto inntekt i husstanden ^g	-0.181	-0.016	0.343
Flåttbitt det siste året	-0.038	-0.004	0.807
Bor alene	0.020	0.001	0.928

^an = 2846, ^bHospital Anxiety and Depression scale sum score, ^cAntall sykdommer rapportert av deltaker, ^dRekruttert ved besøk legesenter, ^eGjennomsnittlig antall timer fysisk aktivitet/uke (< 1 / ≥ 1 - < 3 / ≥ 3 - < 6 / ≥ 6), ^fModern Health Worries scale sum score, ^gNetto månedlig inntekt i husstanden (NOK < 10 000 / 10 000 - 20 000 / >20 000).

Tabell 12: Lineær regresjon med PHQ-15 sum score som avhengig variabel^a

Uavhengig variabel	B	Standardisert Beta	p-verdi
Angst og depresjon ^b	0.278	0.367	<0.001
Antall sykdommer ^c	0.959	0.262	<0.001
Kjønn (mann)	-1.616	-0.169	<0.001
Alder (år)	-0.051	-0.148	<0.001
Flåttbitt tidligere i livet	0.953	0.072	0.007
Moderne helsebekymringer ^d	0.013	0.061	0.019
Rekruttering ved besøk legesenter ^e	0.737	0.055	0.027
Flåttbitt det siste året	-0.496	-0.051	0.064
Utdanning etter grunnskole			
≤ 3 år	0.413	0.042	0.128
> 6 år	-0.115	-0.010	0.720
Ukjent	0.252	0.010	0.724
Erythema migrans tidligere i livet	0.441	0.041	0.131
<i>Rickettsia</i> IgG seropositiv	0.959	0.040	0.139
<i>Anaplasma</i> IgG seropositiv	0.598	0.039	0.166
Fysisk aktivitet ^f	-0.179	-0.033	0.193
<i>Bb</i> IgG seropositiv	0.156	0.014	0.632
Netto inntekt i husstanden ^g	-0.141	-0.013	0.633
<i>Bartonella</i> IgG seropositiv	-0.626	-0.006	0.816
<i>Babesia</i> IgG seropositiv	-0.104	-0.003	0.900
TBEV IgG seropositiv	0.041	0.001	0.956
Bor alene	-0.014	-0.001	0.967

^an = 1031, ^bHospital Anxiety and Depression scale sum score, ^cAntall sykdommer rapportert av deltaker, ^dModern Health Worries scale sum score, ^eRekruttert ved besøk legesenter, ^fGjennomsnittlig antall timer fysisk aktivitet/uke (< 1 / ≥ 1 - < 3 / ≥ 3 - < 6 / ≥ 6), ^gNetto månedlig inntekt i husstanden (NOK < 10 000 / 10 000 - 20 000 / >20 000).

5. Diskusjon

5.1 Diskusjon av metode

5.1.1 Studiedeltakere og rekrutteringsmetoder

Gjennomsnittsalderen og andelen kvinner er høyere blant studiedeltakerne enn blant hele Søgnes befolkning i alderen 18 - 69 år. Dette er en svakhet ved studien da flere av variablene som undersøkes viser variasjon i forhold til alder og kjønn. At deltakerne er rekruttert på forskjellig måte (i forbindelse med besøk på legesenter versus ved invitasjonsbrev/-telefon), og at rekrutteringsmåten er ukjent for deltakere som ikke har levert spørreskjemaet, er også svakheter ved studien. De enkelte resultatene av studien drøftes ytterligere i lys av disse forholdene. Styrker ved studien er en bred inklusjon fra den generelle voksne befolkningen som bor i et geografisk velavgrenset område med høy forekomst av flått, et stort antall deltakere og en total rekrutteringsandel på hele 48.1 % for blodprøver og 40.0 % for spørreskjemaet.

5.1.2 Spørreskjema

Bruk av et nettbasert spørreskjema som var designet slik at spørsmålene må besvares for å kunne gå videre i skjemaet har sikret lav forekomst av manglende enkeltdata blant respondentene som benyttet den nettbaserte løsningen. En mulig ulempe med en slik utforming av spørreskjemaet er at respondentene ikke kan la være å besvare et enkeltspørsmål, og at spørsmålene må besvares i henhold til definerte svaralternativer.

Artikkelforfatterne i studien har oversatt PHQ-15 til norsk basert på den svenske og den engelske versjonen. PHQ-15 er validert på svensk og det foreligger normative svenske data (100). Det er en metodologisk svakhet at PHQ-15 ikke er validert på norsk, og at det ikke foreligger normative norske data. Vi anser imidlertid den norske

og den svenske befolkningen som svært like med hensyn til språk og kultur, og at den svenske valideringen og normative data også er overførbare til norske forhold.

I vår studie benyttes flere validerte spørreskjemaer, men også en rekke ikke-validerte spørsmål. For disse dataene må det påregnes usikker validitet. Eksempler på slike data er selvrapporert eksposisjon for flåttbitt og flåttbårne infeksjoner, gjennomgåtte vaksinasjoner og fysisk aktivitetsnivå. Enkelte av spørsmålene kunne med fordel også vært annerledes utformet; eksempelvis kartlegging av høyeste fullførte utdanningsnivå fremfor antall år utdanning etter grunnskole, og annen inndeling av inntektsgrupper.

5.1.3 Sammenlikning av PHQ-15 og FFS resultater med normative data

For PHQ-15 er de normative dataene basert på en undersøkelse fra Västerbotten-regionen i Nord-Sverige, mens de normative dataene for FFS er basert på et befolkningsutvalg fra hele Norge. Det er derfor rimelig å forvente en lavere eksposisjon for flått og flåttbårne infeksjoner i befolkningsutvalgene som de normative PHQ-15 og FFS dataene utgår fra enn blant vår studiepopulasjon som bor i et område med høy forekomst av flått og flåttbårne infeksjoner (9, 95). Det er likevel en viss usikkerhet knyttet til en slik sammenlikning da eksposisjonen for flått og flåttbårne infeksjoner er ukjent i befolkningsutvalgene som de normative dataene utgår fra. Forskjeller i demografiske faktorer og prevalens av andre sykdommer enn flåttbårne infeksjoner er også potensielle konfundere.

5.1.4 Serologiske analyser

Avlesning/mikroskopering av IFA-prøver gjøres manuelt. For å kvalitetssikre avlesningen av prøvene ble alle IFA-prøver mikroskopert separat av to personer, og disse to personene mikroskoperte også alle prøvene. Begge personene har betydelig erfaring i mikroskopering av IFA-prøver. Alle IFA-tester ble utført med 1:64

fortynning i henhold til testproducentenes anbefalinger. Videre titrering av positive sera ble ikke utført da det er usikkert hvorvidt grenseverdien bør settes til en høyere fortynningsgrad. Positive ELISA-tester ble ikke bekreftet med immunoblot ettersom forbedringen av spesifisiteten ved to-trinns testing er begrenset (30).

En svakhet ved studien er at kun et utvalg av blodprøvene ble testet for antistoffer mot andre flåttbårne mikrober enn *Bb*. Det var imidlertid ingen signifikant forskjell i seroprevalensen av IgG-antistoffer mot *Bb* mellom prøvene testet for antistoffer mot minst en annen mikrobe enn *Bb*, og prøvene kun testet for antistoffer mot *Bb*. Prøvene testet for antistoffer mot andre mikrober enn *Bb* vurderes således representative med hensyn til eksposisjon for flåttbårne infeksjoner.

5.2 Diskusjon av resultater

5.2.1 Somatisk symptomer og fatigue – forekomst og sammenlikning med normative data

Gjennomsnittlig PHQ-15 sum score var 5.3, altså innenfor intervallet (sum score 5 - 9) for mild somatisk symptombelastning. Moderat til alvorlig somatisk symptombelastning (definert som PHQ-15 sum score ≥ 10) ble rapportert av 16.5 %. Som i svenske normative PHQ-15 data (100) og i tidligere norske studier av subjektive helseplager (79, 80) rapporterte kvinner mer somatiske symptomer enn menn. Sammenliknet med svenske normative PHQ-15 data rapporterte studiedeltakerne lavere eller likt nivå av somatiske symptomer i de respektive kjønns- og aldersgrupper. Cronbach's α for PHQ-15 var 0.83, hvilket indikerer god intern konsistens.

Gjennomsnittlig FSS-score var 3.2, altså under grenseverdien for fatigue (≥ 4). Fatigue (definert som FSS-gjennomsnittscore ≥ 4) ble rapportert av 29.8 %. Som i norske normative data (102) rapporterte kvinner litt mer fatigue enn menn.

Sammenliknet med norske normative FSS data rapporterte studiedeltakerne mindre fatigue i de respektive kjønns- og aldersgrupper. Crohnbach's α for FSS var 0.94, hvilket indikerer utmerket intern konsistens.

En seleksjonsbias ved rekruttering til studien kan ikke utelukkes. Det er en lav rekrutteringsandel blant individer i aldersgruppen 18 - 34 år (19.6 %), og til en viss grad også blant menn (35.5 %). I den yngste aldersgruppen kan det være en overrekruttering av individer med høy somatisk symptombelastning. Rekruttering av studiedeltakere blant besøkende til legesenteret medfører sannsynligvis også funn av en høyere somatisk symptombelastning enn om alle studiedeltakerne hadde blitt rekruttert ved invitasjonsbrev/-telefon. Som forventet, rapporterte gruppen rekruttert blant besøkende til legesenteret mer somatiske symptomer og fatigue enn gruppen rekruttert ved invitasjonsbrev/-telefon. Alt i alt vil vi imidlertid forvente at disse forholdene heller medfører en overestimering enn underestimering av symptombelastning og fatigue. Studien gir således ikke holdepunkter for høyere forekomst av somatiske symptomer og/eller fatigue i en befolkning som bor i et område med høy forekomst av flått sammenliknet med normative data.

5.2.2 Selvrapportert eksposisjon for flått og flåttbårne infeksjoner

Hele 85,1 % av respondentene rapporterte minst ett flåttbitt tidligere i livet, 63.9 % minst tre flåttbitt tidligere i livet, og 33.4 % flåttbitt det siste året. Tidligere erythema migrans ble rapportert av 24.6 %. Dette indikerer en høy eksposisjon for flåttbitt og flåttbåren infeksjon blant befolkningen. Validiteten for disse selvrapporterte dataene er dog usikker.

En ikke-ubetydelig andel av respondentene (5.0 %) rapporterte også helseplager attribuert til flåttbåren infeksjon (av deltaker selv eller deltakers lege). Den reelle prevalensen i den aktuelle befolkningen kan imidlertid tenkes å være lavere da

individer som har helseplager attribuert til flåttbåren infeksjon sannsynligvis har hatt høy motivasjon for deltakelse i studien.

5.2.3 Prevalens av serum IgG-antistoffer mot flåttbårne mikrober

Dette er den første norske studien som kartlegger seroprevalens av IgG-antistoffer mot flåttbårne mikrober i en generell voksen befolkning som bor i et geografisk velavgrenset område med høy forekomst av flått. Det var en høy seroprevalens av IgG-antistoffer mot *Bb* (22.0 %) blant studiedeltakerne. Den var i samme størrelsesorden som tidligere rapportert blant blodgivere (18.2 %) fra samme fylke (71), men høyere enn man tidligere har funnet i studier fra andre landsdeler (72-74). Seroprevalensen av IgG-antistoffer mot *Bb* tenderte til å øke med økende alder (11.9 % i aldersgruppen 18 - 29 år versus 33.5 % i aldersgruppen 60 - 69 år), og var høyere blant menn enn kvinner (henholdsvis 27.7 % og 17.0 %). En økende seroprevalens med økende alder er også funnet i flere tidligere studier fra Norge og andre europeiske land (72, 74, 108-110), og tilskrives kumulativ eksposisjon for flåttbitt og langvarig seropositivitet for IgG-antistoffer etter gjennomgått infeksjon. Tidligere studier fra Norge (72, 74) og andre europeiske land (108-110) rapporterer også høyere seroprevalens av antistoffer mot *Bb* blant menn enn kvinner. Denne kjønnsforskjellen kan skyldes forskjellig eksposisjon for flåttbitt. Flere menn enn kvinner rapporterte minst tre flåttbitt tidligere i livet (henholdsvis 66.7 % og 61.5 %), men det var ingen signifikant kjønnsforskjell for selvrapportert forekomst av minst ett flåttbitt eller gjennomgått flåttbåren infeksjon tidligere i livet. I vår studie fremstår således kjønnsforskjellen i seroprevalens av IgG-antistoffer mot *Bb* større enn kjønnsforskjellen i selvrapportert eksposisjon for flått og flåttbåren infeksjon kan forklare. Flere uoppdagede flåttbitt blant menn enn kvinner, en tendens til at menn oppdager og fjerner flåtten senere enn kvinner (111), eller forskjeller i immunologiske faktorer, er mulige forklaringer på denne diskrepansen. Det var en lavere rekruttering blant unge enn blant eldre, og blant menn enn blant kvinner i vår

studie. Av seroprevalensene for antistoffer mot ulike flåttbårne mikrober var det imidlertid kun seroprevalensen av antistoffer mot *Bb* som viste en klar kjønns- og aldersavhengighet, og dette ble justert for ved estimering av totalseroprevalensen i Søgnes befolkning i alderen 18 - 69 år (estimert til 19.5 % versus 22.0 % blant alle studiedeltakerne).

Seroprevalensen av IgG-antistoffer mot *A. phagocytophilum* (11.0 %) var lavere enn tidligere funnet blant blodgivere fra Vest-Norge (16.3 %) (75), men høyere enn forventet ut fra en forekomst av *A. phagocytophilum* på 0-4 % i flått samlet i Agderfylkene (14, 15) og en antatt lav transmisjonsrate (112). For *A. phagocytophilum* kan fortynningsgraden anbefalt av IFA-testprodusenten (1:64) også være lav, men videre titrering av positive sera ble ikke utført ettersom den optimale fortynningsgraden og grenseverdien for seropositivitet er omdiskutert (75). For øvrig har serologisk reaktivitet mot *A. phagocytophilum* blitt rapportert hos 22 % av pasienter infisert med *N. mikurensis* (113), hvilket indikerer at kryssreaksjon kan foreligge. *N. mikurensis* er påvist i 10 - 19 % av flått samlet langs kysten i Sør-Norge (15), og i blodet til 10 % av pasienter (fra Agder-fylkene) med erythema migrans eller influensa-liknende symptomer etter flåttbitt (114), men hittil er serologitest for *N. mikurensis* ikke kommersielt tilgjengelig.

For *R. helvetica/R. conorii* var seroprevalensen av IgG-antistoffer høyere (4.2 %) enn rapportert for *R. helvetica* blant blodgivere i Sverige (0.6 - 1.3 %) (115, 116), men betydelig lavere enn rapportert fra Svergie og Åland blant individer med nylig flåttbitt (44.0 %) (117). Kryssreaktivitet mot andre *Rickettsia*-arter innen flekkfebergruppen kan foreligge ettersom testen har lav spesifisitet innen *Rickettsia*-flekkfebergruppen.

Seropositivitet for *A. phagocytophilum* og *R. helvetica/R. conorii* var begge signifikant hyppigere blant individer seropositive for antistoffer mot *Bb* enn blant individer seronegative for antistoffer mot *Bb*, hvilket indikerer flåttbåren transmisjon av disse infeksjonene.

Det var en lav seroprevalens av IgG-antistoffer mot TBEV; 3.1 % blant alle testede og 1.4 % blant testede som rapporterer at de ikke er vaksinert mot TBEV og/eller gulfeber. Vaksinasjon mot japansk encefalitt ble ikke kartlagt i studien, men i henhold til det norske reseptregisteret er antallet vaksinasjoner i regionen svært lavt (<http://reseptregisteret.no>).

Seroprevalensen av IgG-antistoffer mot *B. microti* var også lav (2.1 %), og i samme størrelsesorden som rapportert for *B. microti/B. divergens* blant friske individer i Sverige (2.5 %) (118). Den totale seroprevalensen av antistoffer mot *Babesia*-arter kan imidlertid være underestimert i vår studie siden den benyttede IFA-testen er designet for *B. microti*, og kryssreaktivitet mot andre *Babesia*-arter er trolig lav (119, 120). *B. microti* er hittil ikke påvist i flått samlet i Norge (16), men var den vanligste *Babesia*-arten i flått både i en dansk og en svensk studie (18, 121). *Babesia*-artene påvist i den norske studien var *B. venatorum*, *B. divergens* and *B. capreoli* (16). I vår studie var det ikke signifikant forskjell i seroprevalens av IgG-antistoffer mot *B. microti* mellom individer seropositive og seronegative for antistoffer mot *Bb*, men flåttbåren transmisjon av *Babesia*-infeksjon i regionen kan likevel ikke utelukkes.

Bare to studiedeltakere (0.1 %) var seropositive for IgG-antistoffer mot *B. henselae/B. quintana*. I en tidligere studie av mikrober i flått samlet i regionen ble det ikke funnet *Bartonella*-arter (14), og det ble heller ikke funnet i en studie fra Sverige og Åland (19). Det kan foreligge ikke-flåttbåren transmisjon av *Bartonella*, og det er også usikkert hvorvidt infeksjon med andre *Bartonella*-arter kan gi antistoffer som kryssreagerer med *B. henselae/B. quintana*.

Styrker med vår studie er det store antallet deltakere fra en generell voksen befolkning som bor i et område med høy forekomst av flått, og at alle deltakerne ble testet for antistoffer mot *Bb*. Svakheter med studien er at deltakerne er rekruttert på forskjellig måte, og at kun et utvalg ble testet for antistoffer mot andre flåttbårne mikrober enn *Bb*. Det var imidlertid ikke noen signifikant forskjell i seroprevalens av IgG-antistoffer mot *Bb* mellom deltakere rekruttert ved besøk på legesenteret og

deltakere rekruttert ved invitasjonsbrev/-telefon. Det var heller ikke noen signifikant forskjell i seroprevalens av antistoffer mot *Bb* mellom prøvene testet for minst en annen mikrobe enn *Bb* og prøvene kun testet for *Bb*. Prøveutvalget testet for andre mikrober enn *Bb* vurderes således representativt med hensyn til eksposisjon for flåttbårne infeksjoner. Reisehistorikk ble heller ikke kartlagt i vår studie, og en viss reiserelatert eksposisjon for flåttbårne mikrober kan ikke utelukkes. Det må også påregnes usikker validitet vedrørende selvrapporert vaksinasjonsstatus for vaksiner som kan medføre seroreaktivitet mot TBEV.

Alt i alt viser vår studie en høy eksposisjon for flåttbitt og flåttbårne infeksjoner i den generelle voksne befolkningen i studieområdet. I tillegg til en høy eksposisjon for *Bb*, indikerer studien også eksposisjon for *A. phagocytophilum*, *R. helvetica/R. conorii*, *B. microti* og TBEV, men svært sjeldent for *B. henselae/B. quintana*. Ved symptomer på infeksjonssykdom etter et flåttbitt, eller feber av ukjent årsak, bør således infeksjon med andre flåttbårne mikrober enn *Bb* og TBEV også vurderes i vår region. Serologiske tester må imidlertid tas og tolkes i lys av kliniske forhold ettersom en enkeltstående positiv test for IgG-antistoffer ikke kan skille mellom en aktuell og en tidligere gjennomgått infeksjon.

5.2.4 Somatisk symptombelastning og eksposisjon for flåttbårne infeksjoner

I multivariabel regresjonsanalyse var forekomst av serum IgG-antistoffer mot *Bb*, TBEV, *A. phagocytophilum*, *B. microti*, *B. henselae/B. quintana* og *R. helvetica/R. conorii* ikke assosiert med grad av selvrapporert somatisk symptombelastning, og det var heller ikke seropositivitet for antistoffer mot minst to mikrober. I andre studier har man heller ikke funnet noen assosiasjon mellom forekomst av antistoffer mot *Bb* og grad av helseplager (92, 93), men i disse studiene undersøkte man ikke antistoffer mot andre flåttbårne mikrober enn *Bb*, og i den ene studien (93) undersøkte man blodgivere som kan være en gruppe med mindre helseplager enn den generelle befolkningen.

Anvendelse av to forskjellige rekrutteringsmåter, og en avvikende alders- og kjønnsfordelig blant studiedeltakerne sammenliknet med hele Søgnes befolkning i alderen 18 - 69 år, er svakheter ved studien. Deltakere rekruttert ved besøk på legesenteret rapporterte høyere somatisk symptombelastning enn deltakere rekruttert ved invitasjonsbrev/-telefon, men seroprevalensen av IgG-antistoffer mot *Bb* var ikke signifikant forskjellig i disse to gruppene. Selv om rekrutteringsmetoden kan ha medført en overestimering av somatiske symptomer i befolkningen, vil vi ikke forvente at en slik seleksjonsbias påvirker en eventuell assosiasjon mellom forekomst av serum IgG-antistoffer mot flåttbårne mikrober og selvrapportert somatisk symptombelastning. I den multivariable regresjonsmodellen justeres det for alder og kjønn siden både PHQ-15 score og seroprevalens av IgG-antistoffer mot *Bb* viser variasjon i forhold til disse variablene.

Selvrapportert eksposisjon for flåttbitt tidligere i livet, og erythema migrans tidligere i livet, var begge variabler svakt assosiert med økt somatisk symptombelastning i den multivariable regresjonsanalysen. I en tidligere norsk studie av blodgivere fra en landsdel med noe lavere forekomst av flåttbårne infeksjoner fant man i motsetning ingen assosiasjon mellom selvrapportert eksposisjon for flåttbitt og somatisk symptombelastning (93). En overrepresentasjon av individer som attribuerer sine somatiske symptomer til flåttbåren infeksjon i vår studie, og/eller en større tendens til attribuering av somatiske symptomer til tidligere flåttbåren infeksjon blant våre studiedeltakere, kan være mulige årsaker til denne diskrepansen. En hukommelsesbias i forhold til eksposisjon for flåttbitt (og flåttbåren infeksjon) for mer enn et år tilbake kan også foreligge ettersom eksposisjon for flåttbitt det siste året ikke var assosiert med grad av selvrapportert somatisk symptombelastning. Vi kan heller ikke utelukke eksposisjon for flåttbårne infeksjoner tidligere i livet som ikke fanges opp av de serologiske undersøkelsene, men alt i alt støtter studien ikke hypotesen om en kausal årsakssammenheng mellom flåttbårne infeksjoner og subjektive helseplager.

6. Konklusjoner

- 1) Moderat til alvorlig somatisk symptombelastning ble rapportert av 16.5 % (479/2911) og fatigue av 29.8 % (867/2909). Studien gir ikke holdepunkter for høyere forekomst av somatiske symptomer eller fatigue i befolkningen i Søgne (et område med høy forekomst av flått) sammenliknet med normative data.
- 2) Seroprevalensen av IgG-antistoffer mot flåttbårne mikrober var følgende:
Borrelia burgdorferi sensu lato 22.0 % (785/3568), TBE-virus 3.1 % (45/1453) (1.4 % (6/419) blant personer som ikke rapporterte vaksinasjon mot TBE-virus og/eller gulfeber), *Anaplasma phagocytophilum* 11.0 % (159/1452), *Babesia microti* 2.1 % (33/1537), *Bartonella henselae/B. quintana* 0.1 % (2/1451) og *Rickettsia helvetica/R. conorii* 4.2 % (60/1445). Studien viser altså en høy eksposisjon for *Borrelia burgdorferi* sensu lato i befolkningen i Søgne, og i tillegg eksposisjon for flere andre flåttbårne mikrober.
- 3) Forekomst av serum IgG-antistoffer mot flåttbårne mikrober var ikke assosiert med grad av selvrapportert somatisk symptombelastning. Studien støtter således ikke hypotesen om en kausal årsakssammenheng mellom flåttbårne infeksjoner og subjektive helseplager.

7. Fremtidige perspektiver

Det er begrenset kunnskap om forekomst og klinisk betydning av infeksjon med andre flåttbårne mikrober enn *Bb* og TBEV, og betydningen av samtidig infeksjon med flere flåttbårne mikrober.

Den etablerte biobanken og databasen vil være egnet for blant annet følgende oppfølgingsstudier:

- 1) Videre studier av seroprevalens av antistoffer mot flåttbårne mikrober. *Neoehrlichia mikurensis* og *Borrelia miyamotoi* fremstår som de mest aktuelle mikrobene for en fremtidig studie.
- 2) PCR-undersøkelse for flåttbårne mikrober av blodprøver fra studiedeltakere med tanke på om det kan foreligge aktiv infeksjon. Dette vil være særlig aktuelt for studiedeltakere som er seropositive for antistoffer mot andre flåttbårne mikrober enn *Bb* og TBEV.
- 3) Nærmere kartlegging av studiedeltakere som rapporterer helseplager attribuert til flåttbåren infeksjon.

8. Referanser:

1. Wilhelmsen I, Mulindi S, Sankok D, Wilhelmsen AB, Eriksen HR, Ursin H. Subjective health complaints are more prevalent in Maasais than in Norwegians. *Nord J Psychiatry*. 2007;61(4):304-9.
2. Feder HM, Jr., Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med*. 2007;357(14):1422-30.
3. Auwaerter PG, Bakken JS, Dattwyler RJ, Dumler JS, Halperin JJ, McSweegan E, et al. Antiscience and ethical concerns associated with advocacy of Lyme disease. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(9):713-9.
4. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012;379(9814):461-73.
5. Ottesen P, Soleng A. Fakta om skogflått. Folkehelseinstituttet. 2019.
6. Klitgaard K, Kjær LJ, Isbrand A, Hansen MF, Bødker R. Multiple infections in questing nymphs and adult female *Ixodes ricinus* ticks collected in a recreational forest in Denmark. *Ticks Tick Borne Dis*. 2019;10(5):1060-5.
7. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, Lutsar I, Ljøstad U, Mygland Å, et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol*. 2017;24(10):1214-e61.
8. Jung Kjær L, Soleng A, Edgar KS, Lindstedt HEH, Paulsen KM, Andreassen Å K, et al. Predicting the spatial abundance of *Ixodes ricinus* ticks in southern Scandinavia using environmental and climatic data. *Sci Rep*. 2019;9(1):18144.
9. Jore S, Viljugrein H, Hofshagen M, Brun-Hansen H, Kristoffersen AB, Nygard K, et al. Multi-source analysis reveals latitudinal and altitudinal shifts in range of *Ixodes ricinus* at its northern distribution limit. *Parasit Vectors*. 2011;4:84.
10. Kjær LJ, Soleng A, Edgar KS, Lindstedt HEH, Paulsen KM, Andreassen Å K, et al. A large-scale screening for the taiga tick, *Ixodes persulcatus*, and the meadow tick, *Dermacentor reticulatus*, in southern Scandinavia, 2016. *Parasit Vectors*. 2019;12(1):338.
11. Jaenson TGT, Wilhelmsson P. First records of tick-borne pathogens in populations of the taiga tick *Ixodes persulcatus* in Sweden. *Parasit Vectors*. 2019;12(1):559.
12. Chitimia-Dobler L, Bestehorn M, Bröker M, Borde J, Molcanyi T, Andersen NS, et al. Morphological anomalies in *Ixodes ricinus* and *Ixodes inopinatus* collected from tick-borne encephalitis natural foci in Central Europe. *Exp Appl Acarol*. 2017;72(4):379-97.
13. Grandi G, Chitimia-Dobler L, Choklikitumnuey P, Strube C, Springer A, Albihi A, et al. First records of adult *Hyalomma marginatum* and *H. rufipes* ticks (Acari: Ixodidae) in Sweden. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020;11(3):101403.
14. Quarsten H, Skarpaas T, Fajs L, Noraas S, Kjelland V. Tick-borne bacteria in *Ixodes ricinus* collected in southern Norway evaluated by a commercial kit and established real-time PCR protocols. *Ticks Tick Borne Dis*. 2015;6(4):538-44.

-
15. Kjelland V, Paulsen KM, Rollum R, Jenkins A, Stuen S, Soleng A, et al. Tick-borne encephalitis virus, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Borrelia miyamotoi*, *Anaplasma phagocytophilum* and *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* in *Ixodes ricinus* ticks collected from recreational islands in southern Norway. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018;9(5):1098-102.
 16. Oines O, Radzijeuskaja J, Paulauskas A, Rosef O. Prevalence and diversity of *Babesia* spp. in questing *Ixodes ricinus* ticks from Norway. *Parasit Vectors.* 2012;5:156.
 17. Michelet L, Delannoy S, Devillers E, Umhang G, Aspan A, Juremalm M, et al. High-throughput screening of tick-borne pathogens in Europe. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4:103.
 18. Stensvold CR, Al Marai D, Andersen LO, Krogfelt KA, Jensen JS, Larsen KS, et al. *Babesia* spp. and other pathogens in ticks recovered from domestic dogs in Denmark. *Parasit Vectors.* 2015;8:262.
 19. Cronhjort S, Wilhelmsson P, Karlsson L, Thelaus J, Sjödin A, Forsberg P, et al. The Tick-Borne Diseases STING study: Real-time PCR analysis of three emerging tick-borne pathogens in ticks that have bitten humans in different regions of Sweden and the Åland islands, Finland. *Infect Ecol Epidemiol.* 2019;9(1):1683935.
 20. Cronhjort S, Wilhelmsson P, Karlsson L, Thelaus J, Sjödin A, Forsberg P, et al. The Tick-Borne Diseases STING study: Real-time PCR analysis of three emerging tick-borne pathogens in ticks that have bitten humans in different regions of Sweden and the Åland islands, Finland. *Infect Ecol Epidemiol.* 2019;9(1):1683935.
 21. Herxheimer K, Hartmann K. Acrodermatitis chronica atrophicans. *Arch f Dermat.* 1902;61:57-76.
 22. Afzelius A. Verhandlungen der Dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm. *Arch Dermatol Syph.* 1910;101:404.
 23. Garin A, Bujadoux A. Paralysie par le tiques. *J Med Lyon* 1922;71:765-7.
 24. Bannwarth A. Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und „Rheumatismus“. *Archiv f Psychiatrie.* 1941;113:284-376.
 25. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 1977;20(1):7-17.
 26. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science.* 1982;216(4552):1317-9.
 27. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis—from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiol Rev.* 2018;42(3):233-58.
 28. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, Sjöwall J, Ahlm C, Berglund J, et al. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008-2009). *Ticks Tick Borne Dis.* 2016;7(1):71-9.
 29. Ljøstad U, Mygland A. [Lyme borreliosis in adults]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2008;128(10):1175-8.

30. Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V, Gray J, Hovius JW, Hunfeld KP, et al. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(2):118-24.
31. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* 2010;17(1):8-16, e1-4.
32. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, Lutsar I, Ljostad U, Mygland A, et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol.* 2017;24(10):1214-e61.
33. Schneider H. Über epidemische akute "Meningitis serosa". *Wien Klin Wochenschr.* 1931;44:350-2.
34. Svedmyr A, von Zeipel G, Holmgren B, Lindahl J. Tick-borne meningoencephalomyelitis in Sweden. *Arch Virusforsch.* 1958;8:565-76.
35. Skarpaas T, Sundoy A, Bruu AL, Vene S, Pedersen J, Eng PG, et al. [Tick-borne encephalitis in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2002;122(1):30-2.
36. Jaenson TG, Hjertqvist M, Bergström T, Lundkvist A. Why is tick-borne encephalitis increasing? A review of the key factors causing the increasing incidence of human TBE in Sweden. *Parasit Vectors.* 2012;5:184.
37. Stuen S, Bergstrom K. [Human anaplasmosis--a hidden disease in Norway?]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2008;128(22):2579-81.
38. Bakken JS, Dumler JS, Chen SM, Eckman MR, Van Etta LL, Walker DH. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States. A new species emerging? *Jama.* 1994;272(3):212-8.
39. Petrovec M, Lotric Furlan S, Zupanc TA, Strle F, Brouqui P, Roux V, et al. Human disease in Europe caused by a granulocytic Ehrlichia species. *J Clin Microbiol.* 1997;35(6):1556-9.
40. Kristiansen BE, Jenkins A, Tveten Y, Karsten B, Line O, Bjoersdorff A. [Human granulocytic ehrlichiosis in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2001;121(7):805-6.
41. Hildebrandt A, Gray JS, Hunfeld KP. Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know. *Infection.* 2013;41(6):1057-72.
42. Skrabalo Z, Deanovic Z. Piroplasmiasis in man; report of a case. *Doc Med Geogr Trop.* 1957;9(1):11-6.
43. Mørch K, Holmaas G, Frolander PS, Kristoffersen EK. Severe human *Babesia divergens* infection in Norway. *Int J Infect Dis.* 2015;33:37-8.
44. Anstead GM. The centenary of the discovery of trench fever, an emerging infectious disease of World War I. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(8):e164-72.
45. Windsor JJ. Cat-scratch disease: epidemiology, aetiology and treatment. *Br J Biomed Sci.* 2001;58(2):101-10.
46. Lantos PM, Wormser GP. Chronic coinfections in patients diagnosed with chronic lyme disease: a systematic review. *Am J Med.* 2014;127(11):1105-10.
47. Ocias LF, Wilhelmsson P, Sjöwall J, Henningsson AJ, Nordberg M, Jørgensen CS, et al. Emerging tick-borne pathogens in the Nordic countries: A clinical and

- laboratory follow-up study of high-risk tick-bitten individuals. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020;11(1):101303.
48. Bechah Y, Capo C, Mege JL, Raoult D. Epidemic typhus. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(7):417-26.
49. Gross D, Schäfer G. 100th anniversary of the death of Ricketts: Howard Taylor Ricketts (1871-1910). The namesake of the Rickettsiaceae family. *Microbes Infect.* 2011;13(1):10-3.
50. Rovery C, Brouqui P, Raoult D. Questions on Mediterranean spotted fever a century after its discovery. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(9):1360-7.
51. Elfving K, Olsen B, Bergström S, Waldenström J, Lundkvist A, Sjöstedt A, et al. Dissemination of spotted fever rickettsia agents in Europe by migrating birds. *PLoS One.* 2010;5(1):e8572.
52. Nilsson K, Elfving K, Pahlson C. Rickettsia helvetica in patient with meningitis, Sweden, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(3):490-2.
53. Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C. Association of Rickettsia helvetica with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. *Lancet.* 1999;354(9185):1169-73.
54. Nilsson K, Wallmenius K, Hartwig S, Norlander T, Pahlson C. Bell's palsy and sudden deafness associated with Rickettsia spp. infection in Sweden. A retrospective and prospective serological survey including PCR findings. *Eur J Neurol.* 2014;21(2):206-14.
55. Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y, Matsushita O, Ralph D, McClelland M, et al. Genetic and phenotypic analysis of Borrelia miyamotoi sp. nov., isolated from the ixodid tick Ixodes persulcatus, the vector for Lyme disease in Japan. *Int J Syst Bacteriol.* 1995;45(4):804-10.
56. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, Toporkova MG, Maleev VV, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi, Russia. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1816-23.
57. Kjelland V, Rollum R, Korslund L, Slettan A, Tveitnes D. Borrelia miyamotoi is widespread in Ixodes ricinus ticks in southern Norway. *Ticks Tick Borne Dis.* 2015;6(4):516-21.
58. Hovius JW, de Wever B, Sohne M, Brouwer MC, Coumou J, Wagemakers A, et al. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete Borrelia miyamotoi in Europe. *Lancet.* 2013;382(9892):658.
59. Harris EK, Harton MR, de Mello Marques MA, Belisle JT, Molins CR, Breuner N, et al. Immunoproteomic analysis of Borrelia miyamotoi for the identification of serodiagnostic antigens. *Sci Rep.* 2019;9(1):16808.
60. Kawahara M, Rikihisa Y, Isogai E, Takahashi M, Misumi H, Suto C, et al. Ultrastructure and phylogenetic analysis of 'Candidatus Neoehrlichia mikurensis' in the family Anaplasmataceae, isolated from wild rats and found in Ixodes ovatus ticks. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54(Pt 5):1837-43.
61. Wass L, Grankvist A, Bell-Sakyi L, Bergström M, Ulfhammer E, Lingblom C, et al. Cultivation of the causative agent of human neoehrlichiosis from clinical isolates identifies vascular endothelium as a target of infection. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):413-25.

62. Wenneras C. Infections with the tick-borne bacterium *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(7):621-30.
63. Quarsten H, Salte T, Lorentzen Å R, Hansen IJW, Hamre R, Forselv KJN, et al. Tick-Borne Pathogens Detected in the Blood of Immunosuppressed Norwegian Patients Living in a Tick-Endemic Area. *Clin Infect Dis*. 2020.
64. Moutailler S, Valiente Moro C, Vaumourin E, Michelet L, Tran FH, Devillers E, et al. Co-infection of Ticks: The Rule Rather Than the Exception. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):e0004539.
65. Raileanu C, Moutailler S, Pavel I, Porea D, Mihalca AD, Savuta G, et al. *Borrelia* Diversity and Co-infection with Other Tick Borne Pathogens in Ticks. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:36.
66. Ocampo JMF, Jore S, Andreassen ÅK, Wiklund BS, Dudmann S, Ottesen P, et al. Årsrapport flått og flåttbårne sykdommer i 2015: Norwegian institute of public health; 2016 [Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2015/arsrapport-flattbarne-sykdommer-2015.docx.pdf>].
67. Eliassen KE, Berild D, Reiso H, Grude N, Christophersen KS, Finckenhagen C, et al. Incidence and antibiotic treatment of erythema migrans in Norway 2005-2009. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017;8(1):1-8.
68. NIPH. Anaplasmoser - veileder for helsepersonell 2020 [
69. Morch K, Holmaas G, Frolander PS, Kristoffersen EK. Severe human *Babesia divergens* infection in Norway. *Int J Infect Dis*. 2015;33:37-8.
70. Frivik JO, Noraas S, Grankvist A, Wenneras C, Quarsten H. A man in his sixties from Southern Norway with intermittent fever. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2017;137(23-24).
71. Mygland A, Skarpaas T, Ljostad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur J Neurol*. 2006;13(11):1213-5.
72. Hjetland R, Nilsen RM, Grude N, Ulvestad E. Seroprevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi sensu lato* in healthy adults from western Norway: risk factors and methodological aspects. *Apmis*. 2014;122(11):1114-24.
73. Hvidsten D, Mortensen L, Straume B, Arsenovic MG, Pedersen AB, Lyngas G, et al. Blood donor *Borrelia burgdorferi sensu lato* seroprevalence and history of tick bites at a northern limit of the vector distribution. *Apmis*. 2017;125(8):717-24.
74. Vestheim DF, White RA, Aaberge IS, Aase A. Geographical differences in seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* antibodies in Norway, 2011-2013. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016;7(5):698-702.
75. Hjetland R, Henningsson AJ, Vainio K, Dudman SG, Grude N, Ulvestad E. Seroprevalence of antibodies to tick-borne encephalitis virus and *Anaplasma phagocytophilum* in healthy adults from western Norway. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(1):52-6.
76. Larsen AL, Kanestrom A, Bjorland M, Andreassen A, Soleng A, Vene S, et al. Detection of specific IgG antibodies in blood donors and tick-borne encephalitis virus in ticks within a non-endemic area in southeast Norway. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(3):181-4.

-
77. Kocalevent RD, Hinz A, Brahler E. Standardization of a screening instrument (PHQ-15) for somatization syndromes in the general population. *BMC Psychiatry*. 2013;13:91.
 78. Hinz A, Ernst J, Glaesmer H, Brahler E, Rauscher FG, Petrowski K, et al. Frequency of somatic symptoms in the general population: Normative values for the Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15). *J Psychosom Res*. 2017;96:27-31.
 79. Ihlebaek C, Eriksen HR, Ursin H. Prevalence of subjective health complaints (SHC) in Norway. *Scand J Public Health*. 2002;30(1):20-9.
 80. Indregard AM, Ihlebaek CM, Eriksen HR. Modern health worries, subjective health complaints, health care utilization, and sick leave in the Norwegian working population. *Int J Behav Med*. 2013;20(3):371-7.
 81. Kjeldsberg M, Tschudi-Madsen H, Dalen I, Straand J, Bruusgaard D, Natvig B. Symptom reporting in a general population in Norway: results from the Ullensaker study. *Scand J Prim Health Care*. 2013;31(1):36-42.
 82. Haller H, Cramer H, Lauche R, Dobos G. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(16):279-87.
 83. Nimnuan C, Hotopf M, Wessely S. Medically unexplained symptoms: an epidemiological study in seven specialities. *J Psychosom Res*. 2001;51(1):361-7.
 84. Stone J, Carson A, Duncan R, Coleman R, Roberts R, Warlow C, et al. Symptoms 'unexplained by organic disease' in 1144 new neurology out-patients: how often does the diagnosis change at follow-up? *Brain*. 2009;132(Pt 10):2878-88.
 85. Dersch R, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review. *J Neurol*. 2016;263(1):17-24.
 86. Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Ljostad U. European neuroborreliosis: quality of life 30 months after treatment. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(5):349-54.
 87. Eikeland R, Ljostad U, Mygland A, Herlofson K, Løhaugen GC. European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):480-7.
 88. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001;345(2):85-92.
 89. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology*. 2003;60(12):1923-30.
 90. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology*. 2003;60(12):1916-22.
 91. Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1209-20.
 92. Grabe HJ, Spitzer C, Ludemann J, Guertler L, Kramer A, John U, et al. No association of seropositivity for anti-Borrelia IgG antibody with mental and physical complaints. *Nord J Psychiatry*. 2008;62(5):386-91.

93. Hjetland R, Reiso H, Ihlebaek C, Nilsen RM, Grude N, Ulvestad E. Subjective health complaints are not associated with tick bites or antibodies to *Borrelia burgdorferi* sensu lato in blood donors in western Norway: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2015;15:657.
94. Kjelland V, Stuen S, Skarpaas T, Slettan A. Prevalence and genotypes of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in *Ixodes ricinus* ticks in southern Norway. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(8):579-85.
95. Ljostad U, Mygland A, Skarpaas T. [Neuroborreliosis in Vest-Agder]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2003;123(5):610-3.
96. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosom Med*. 2002;64(2):258-66.
97. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire*. *Jama*. 1999;282(18):1737-44.
98. Zijlema WL, Stolk RP, Lowe B, Rief W, White PD, Rosmalen JG. How to assess common somatic symptoms in large-scale studies: a systematic review of questionnaires. *J Psychosom Res*. 2013;74(6):459-68.
99. Dimsdale JE, Creed F, Escobar J, Sharpe M, Wulsin L, Barsky A, et al. Somatic symptom disorder: an important change in DSM. *J Psychosom Res*. 2013;75(3):223-8.
100. Nordin S, Palmquist E, Nordin M. Psychometric evaluation and normative data for a Swedish version of the Patient Health Questionnaire 15-Item Somatic Symptom Severity Scale. *Scand J Psychol*. 2013;54(2):112-7.
101. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46(10):1121-3.
102. Lerdal A, Wahl A, Rustoen T, Hanestad BR, Moum T. Fatigue in the general population: a translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the fatigue severity scale. *Scand J Public Health*. 2005;33(2):123-30.
103. Loge JH, Kaasa S, Hjermstad MJ, Kvien TK. Translation and performance of the Norwegian SF-36 Health Survey in patients with rheumatoid arthritis. I. Data quality, scaling assumptions, reliability, and construct validity. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1069-76.
104. Loge JH, Kaasa S. Short form 36 (SF-36) health survey: normative data from the general Norwegian population. *Scand J Soc Med*. 1998;26(4):250-8.
105. Garratt AM, Stavem K. Measurement properties and normative data for the Norwegian SF-36: results from a general population survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):51.
106. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77.
107. Leiknes KA, Dalsbø TK, Siqveland J. Måleegenskaper ved den norske versjonen av

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) 2016 [Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2016/maleegenskaper-ved-den-norske-versjonen-pdf.pdf>].

108. Carlsson SA, Granlund H, Nyman D, Wahlberg P. IgG seroprevalence of Lyme borreliosis in the population of the Aland Islands in Finland. *Scand J Infect Dis.* 1998;30(5):501-3.
109. Wilking H, Fingerle V, Klier C, Thamm M, Stark K. Antibodies against *Borrelia burgdorferi sensu lato* among Adults, Germany, 2008-2011. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(1):107-10.
110. van Beek J, Sajanti E, Helve O, Ollgren J, Virtanen MJ, Rissanen H, et al. Population-based *Borrelia burgdorferi sensu lato* seroprevalence and associated risk factors in Finland. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018;9(2):275-80.
111. Wilhelmsson P, Lindblom P, Fryland L, Nyman D, Jaenson TG, Forsberg P, et al. *Ixodes ricinus* ticks removed from humans in Northern Europe: seasonal pattern of infestation, attachment sites and duration of feeding. *Parasit Vectors.* 2013;6:362.
112. Henningsson AJ, Wilhelmsson P, Gyllemark P, Kozak M, Matussek A, Nyman D, et al. Low risk of seroconversion or clinical disease in humans after a bite by an *Anaplasma phagocytophilum*-infected tick. *Ticks Tick Borne Dis.* 2015;6(6):787-92.
113. Wass L, Grankvist A, Mattsson M, Gustafsson H, Krogfelt K, Olsen B, et al. Serological reactivity to *Anaplasma phagocytophilum* in neohrlichiosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(9):1673-8.
114. Quarsten H, Grankvist A, Hoyvoll L, Myre IB, Skarpaas T, Kjelland V, et al. *Candidatus Neohrlichia mikurensis* and *Borrelia burgdorferi sensu lato* detected in the blood of Norwegian patients with erythema migrans. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017;8(5):715-20.
115. Lindblom A, Wallmenius K, Nordberg M, Forsberg P, Eliasson I, Pahlson C, et al. Seroreactivity for spotted fever rickettsiae and co-infections with other tick-borne agents among inhabitants in central and southern Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(3):317-23.
116. Elfving K, Lindblom A, Nilsson K. Seroprevalence of *Rickettsia* spp. infection among tick-bitten patients and blood donors in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(1):74-7.
117. Lindblom A, Wallmenius K, Sjowall J, Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren PE, et al. Prevalence of *Rickettsia* spp. in Ticks and Serological and Clinical Outcomes in Tick-Bitten Individuals in Sweden and on the Aland Islands. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166653.
118. Svensson J, Hunfeld KP, Persson KEM. High seroprevalence of *Babesia* antibodies among *Borrelia burgdorferi*-infected humans in Sweden. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019;10(1):186-90.
119. Lempereur L, Shiels B, Heyman P, Moreau E, Saegerman C, Losson B, et al. A retrospective serological survey on human babesiosis in Belgium. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):96.e1-7.

120. Sayama Y, Zamoto-Niikura A, Matsumoto C, Saijo M, Ishihara C, Matsubayashi K, et al. Analysis of antigen-antibody cross-reactivity among lineages and sublineages of *Babesia microti* parasites using human babesiosis specimens. *Transfusion*. 2018;58(5):1234-44.
121. Karlsson ME, Andersson MO. *Babesia* species in questing *Ixodes ricinus*, Sweden. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016;7(1):10-2.

9. Errata

I forbindelse med arbeidet med denne avhandlingen har jeg oppdaget følgende feil i artiklene:

Artikkel I: Avsnitt 2.3: Svar på spørsmål i MHW-spørreskjemaet scores fra 1 - 5 poeng (ikke fra 0 - 5 poeng).

Artikkel II: Avsnitt 3.2: Korrekt nevner for andelen som rapporterer helseplager relatert til flåttbåren infeksjon skal være 2947 (ikke 2950).

Tabell 2: Korrekt antall respondenter skal være $n = 2942 - 2947$ (ikke $n = 2942 - 2968$) og andelen som oppgir eksposisjon for andre flåttbårne infeksjoner 3.0 % (ikke 2.9 %).

Artikkel III: Tabell 2: Andelen som oppgir eksposisjon for andre flåttbårne infeksjoner enn erythema migrans tidligere i livet skal være 4.1 % (95 % KI 3.5 - 4.9) og antallet 122/2942 (ikke andel 5.0 % (95 % KI 4.2 - 5.8) og antall 148/2942).

10. Vedlegg I – VI

Vedlegg I

Flåttbårne sykdommer og subjektive helseplager; en helseundersøkelse i Vest-Agder

Takk for at du vil delta i denne undersøkelsen som vi har kalt TickVA (forkortelse for Tickborne diseases in Vest-Agder).

Det tar ca 15 minutter å fullføre undersøkelsen. Det er viktig at du prøver å svare så riktig og fullstendig som mulig.

Vi som mottar svarene kommer ikke til å tolke symptomprofilen til hver enkelt person. Derfor, dersom du opplever at svarene du gir bekymrer deg på noen måte anbefaler vi deg å drøfte dette med din fastlege.

Lykke til!

Bakgrunnsinformasjon

Alder ved siste fødselsdag (år)

Kjønn

- Kvinne
- Mann

Nasjonalitet

- Norsk
- Fra Norden utenom Norge
- Fra Europa utenom Norden
- Fra Asia
- Fra Afrika
- Fra Nord-Amerika
- Fra Sør-Amerika
- Fra Oseania

Netto samlet inntekt i din husstand

- Mindre enn 10.000 kr per måned
- 10.000-20.000 kr per måned
- Mer enn 20.000 kr per måned

Hvordan har du blitt rekruttert til å delta i dette forskningsprosjektet?

- I forbindelse med annet ærend ved legesenter
- Har fått invitasjonsbrev/telefon
- Har hørt/lest om prosjektet og deltar på eget initiativ

Bor du alene?

- Ja
- Nei

Hvis nei, bor sammen med

- Partner
- Barn
- Foreldre/foresatte
- Annen familie
- Venner
- Andre

Jobb og utdannelse

Utdannelse etter grunnskole

- Nåværende student
- Tre år eller mindre
- Mellom tre og seks år
- Mer enn seks år

Nåværende yrkesstatus (flere valg er mulig samtidig)

- Fulltidsjobb
- Deltidsjobb
- Alderspensjonist
- Student
- Hjemneværende
- Arbeidssøkende
- Fullt sykemeldt
- Delvis sykemeldt
- Fullt uføretrygdet
- Delvis uføretrygdet

Har du vært helt eller delvis sykemeldt mer enn en måned sammenhengende siste to år?

- Ja
- Nei

Aktivitetsnivå

Gjennomsnittlig antall timer fysisk aktivitet i uka (løping, turgåing, styrketrening, sykling, svømming og liknende)

- Mindre enn 1
- 1 eller mer, men mindre enn 3
- 3 eller mer, men mindre enn 6
- 6 eller mer

Tidligere flåttbitt og flåttbårne sykdommer

Har du noen gang hatt flåttbitt?

- Nei
- Ja, en gang
- Ja, to ganger
- Ja, mer enn to ganger

Har du hatt flåttbitt det siste året?

- Ja
- Nei

Har du noen gang fått rødt ringformet utslett (større enn ca 5 cm) rundt et flåttbitt (erythema migrans)?

- Nei
- Ja, en gang
- Ja, to ganger
- Ja, mer enn to ganger

Har du noen gang hatt annen flåttbåren sykdom enn erythema migrans? (flere valg er mulig samtidig)

- Nei
- Ja, nevroborreliose
- Ja, leddborreliose
- Ja, annen form for borreliasykdom
- Ja, skogflåttencefalitt (TBE)
- Ja, annen flåttbåren sykdom

Har du helseplager som du selv eller din lege mener skyldes infeksjon med borrelia eller andre flåttbårne mikrober?

- Ja
- Nei

Tidligere laboratorieprøver med tanke på flåttbårne sykdommer

Har du noen gang tatt blodprøve for å teste for flåttbårne sykdommer?

- Nei
- Ja, men fikk aldri vite svaret
- Ja, men husker ikke svaret jeg fikk
- Ja, men skjønte ikke svaret jeg fikk
- Ja, prøvene var normale/negative
- Ja, det ble påvist antistoffer mot borrelia
- Ja, det ble påvist antistoffer mot skogflåttencefalitt (TBE)
- Ja, det ble påvist antistoffer mot både borrelia og skogflåttencefalitt (TBE)
- Ja, det ble påvist antistoffer mot andre flåttbårne sykdommer
- Vet ikke

Har du noen gang tatt spinalvæskeundersøkelse
("ryggmargsprøve") for å teste for flåttbårne sykdommer?

- Nei
- Ja, men kjenner ikke til svaret
- Ja, prøven var normal/negativ
- Ja, prøven viste at jeg hadde nevroborreliose
- Ja, prøven viste annen sykdom
- Vet ikke

Gjennomgått vaksinasjon og behandling for flåttbårne sykdommer

Har du noen gang blitt behandlet med antibiotika?
(mulig å krysse av på de to nederste svaralternativene samtidig)

- Nei
- Ja, det siste året
- Ja, tidligere

Har du noen gang blitt behandlet med antibiotika mot flåttbåren
sykdom?

- Nei aldri
- Ja, en kur
- Ja, to kurer
- Ja, tre kurer
- Ja, fire kurer
- Ja, fem eller flere kurer
- Husker ikke

Er du vaksinert mot skogflåttencefalitt / TBE (viruset som overføres med flått)?

- Nei
- Ja, en sprøyte
- Ja, to sprøyter
- Ja, fullvaksinert

Er du vaksinert mot gulfeber?

- Ja
- Nei
- Vet ikke

Andre sykdommer

Har du fått påvist andre sykdommer? (flere valg er mulig samtidig)

- Nei
- Parkinsons sykdom
- MS
- Demens
- Epilepsi
- Hjerneslag
- Polynevropati
- Annen sykdom i nervesystemet _____
- Leddgikt
- Fibromyalgi
- Annen sykdom i ledd/muskler
- Stoffskiftesykdom
- Diabetes/sukkersyke
- Depresjon/angst
- Annen psykisk sykdom
- ME/kronisk tretthetssyndrom
- Hjertesykdom
- KOLS/astma
- Allergi
- Kreft

- Hudsykdom
- Øyesykdom
- Andre sykdommer

Bruker du medisiner fast? (flere valg er mulig samtidig)

- Nei
- Medisin for sykdom i nervesystemet
- Medisin for sykdom i ledd/muskler
- Medisin for psykisk sykdom
- Medisin for hjerte og blodårer (blodtrykkssenkende, blodtynnende, hjertesvikt og liknende)
- Medisin for høyt kolesterol
- Medisin for KOLS eller astma
- Medisin for stoffskiftesykdom
- Insulin
- Tabletter for diabetes/sukkersyke
- Annen hormonmedisin (p-piller, medisin ved overgangsalder, andre hormonsykdommer)
- Medisin for allergi
- Medisin for smerte
- Medisin for kreft (cellgift eller annet)
- Medisin for annet

Helseproblemer siste 4 uker (PHQ-15)

Hvor mye har du vært plaget av følgende de siste 4 ukene?

	Ikke plaget i det hele tatt	Litt plaget	Mye plaget
a. Magesmerter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Ryggsmerter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Smertor i armer, ben, eller ledd (knær, hofter etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Menstruasjonssmerter eller andre menstruasjonsrelaterte plager (kun kvinner)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Hodepine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	1=helt uenig	2	3	4	5	6	7=helt enig
Utmattelse skaper ofte problemer for meg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utmattelse fører til at jeg har dårlig fysisk utholdenhet over lengre tid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utmattelse virker negativt inn på mine gjøremål og forpliktelser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utmattelse er ett av mine tre mest plagsomme symptomer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utmattelse virker negativt inn på mitt arbeid, min familie og mitt øvrige sosiale liv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Helserelatert livskvalitet (SF-36)

Dette spørreskjemaet spør om hvordan du ser på din egen helse. Disse opplysningene vil hjelpe oss til å få vite hvordan du har det og hvordan du er i stand til å utføre dine daglige gjøremål.

Hvert spørsmål skal besvares ved å krysse av det alternativet som passer best for deg. Hvis du er usikker på hva du skal svare, vennligst svar så godt du kan.

1. Stort sett, vil du si at helsen din er: (kryss av ett alternativ)

- Utmerket
- Meget god
- God
- Ganske god
- Dårlig

2. Sammenliknet med for ett år siden, hvordan vil du si helsen din er stort sett nå? (kryss av ett alternativ)

- Mye bedre nå enn for ett år siden
- Litt bedre nå enn for ett år siden
- Omtrent den samme som for ett år siden
- Litt dårligere nå enn for ett år siden
- Mye dårligere nå enn for ett år siden

3. De neste spørsmålene handler om aktiviteter som du kanskje utfører i løpet av en vanlig dag. Er helsen din slik at den begrenser deg i utførelsen av disse aktivitetene nå? Hvis ja, hvor mye? (kryss av for ett alternativ på hver linje)

	Ja, begrenser meg mye	Ja, begrenser meg litt	Nei, begrenser meg ikke i det hele tatt
a. Anstrengende aktiviteter som å løpe, løfte tunge gjenstander, delta i anstrengende idrett	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Moderate aktiviteter som å flytte et bord, støvsuge, gå tur eller drive med hagearbeid.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Løfte eller bære en handlekurv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Gå opp trappen flere etasjer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Gå opp trappen en etasje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Bøye deg eller sitte på huk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Gå mer enn to kilometer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Gå noen hundre meter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Gå hundre meter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. Vaske deg eller kle på deg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. I løpet av de siste 4 ukene, har du hatt noen av de følgende problemer i ditt arbeid eller i andre av dine daglige gjøremål på grunn av din fysiske helse? (kryss av ett alternativ på hver linje)

	JA	NEI
a. Har du redusert tiden du har brukt på arbeidet ditt eller andre aktiviteter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Har du utrettet mindre enn du hadde ønsket	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Har du vært hindret i visse typer arbeid eller andre aktiviteter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Har du hatt vanskeligheter med å utføre arbeidet ditt eller andre aktiviteter (f.eks fordi det krevde ekstra anstrengelser)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. I løpet av de siste 4 ukene, har du hatt noen av følgende problemer i ditt arbeid eller i andre av dine daglige gjøremål på grunn av følelsesmessige problemer (f eks fordi du har følt deg deprimeret eller engstelig)? (kryss av ett alternativ på hver linje)

	JA	NEI
a. Har du redusert tiden du har brukt på arbeidet ditt eller andre aktiviteter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Har du utrettet mindre enn du hadde ønsket	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

JA

NEI

c. Har ikke arbeidet eller utført andre aktiviteter like nøye som vanlig

6. I løpet av de siste 4 ukene, i hvilken grad har din fysiske helse eller følelsesmessige problemer hatt innvirkning på din vanlige sosiale omgang med familie, venner, naboer eller foreninger?

(kryss av ett alternativ)

- Ikke i det hele tatt
- Litt
- En del
- Mye
- Svært mye

7. Hvor sterke kroppslige smerter har du hatt i løpet av de siste 4 ukene? (kryss av ett alternativ)

- Ingen
- Meget svake
- Svake
- Moderate
- Sterke
- Meget sterke

10. I løpet av de siste 4 ukene, hvor mye av tiden har din fysiske helse eller følelsesmessige problemer påvirket din sosiale omgang (som det å besøke venner, slektninger osv)? (kryss av ett alternativ)

- Hele tiden
- Nesten hele tiden
- En del av tiden
- Litt av tiden
- Ikke i det hele tatt

11. Hvor RIKTIG eller GAL er hver av påstandene for deg?
(kryss av ett alternativ på hver linje)

	Helt riktig	Delvis riktig	Vet ikke	Delvis gal	Helt gal
a. Det virker som jeg blir letter syk enn andre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Jeg er like frisk som de fleste jeg kjenner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Jeg forventer at helsen min vil bli dårligere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Helsen min er utmerket	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Moderne helsebekymringer

Mange bekymrer seg for helse-effekten av det moderne liv. Kryss av for hvor bekymret du er for effekten av de følgende mulige risikokildene for din personlige helse.

	Ikke bekymret	Litt bekymret	Moderat bekymret	Svært bekymret	Alvorlig bekymret
Mobiltelefon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radio- eller mobiltelefonmaster	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Høyspentledning	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radioaktiv stråling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UV-stråling fra solarium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jordstråling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stråling fra dataskjermer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luftforurensing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uttynning av ozonlaget	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Støyforurensing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bileksos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annen miljøforurensing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Genmodifisert mat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tilsetningsstoffer i mat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sprøytemiddel i mat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antibiotika i mat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hormoner i mat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radioaktivitet i mat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sprøyting av frukt og grønnsaker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Ikke bekymret	Litt bekymret	Moderat bekymret	Svært bekymret	Alvorlig bekymret
Dårlig ventilasjon i bygninger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Forurensede vannkilder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fluor i drikkevann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vaksinasjonsprogram	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Overforbruk av antibiotika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Giftige kjemikalier i husholdningsprodukter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lekkasje fra mikrobølgeovner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medikamentresistente bakterier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amalgam tannfyllinger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Røntgen hos lege/tannlege	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Depresjon og angst (HAD)

Her kommer noen spørsmål om følelser. For hvert spørsmål setter du kryss for ett av de fire svarene som best beskriver dine følelser den siste uken. Ikke tenk for lenge på svaret - de spontane svarene er best.

1. Jeg føler meg nervøs og urolig

- Mesteparten av tiden
- Mye av tiden
- Fra tid til annen
- Ikke i det hele tatt

2. Jeg gleder meg fortsatt over tingene slik jeg pleide før

- Avgjort like mye
- Ikke fullt så mye
- Bare lite grann
- Ikke i det hele tatt

3. Jeg har en urofølelse som om noe forferdelig vil skje

- Ja, og noe svært ille
- Ja, ikke så veldig ille
- Litt, bekymrer meg lite
- Ikke i det hele tatt

4. Jeg kan le og se det morsomme i situasjoner

- Like mye som før
- Ikke like mye nå som før
- Avgjort ikke som før
- Ikke i det hele tatt

5. Jeg har hodet fullt av bekymringer

- Veldig ofte
- Ganske ofte
- Av og til
- En gang i blant

6. Jeg er i godt humør

- Aldri
- Noen ganger
- Ganske ofte
- For det meste

7. Jeg kan sitte i fred og ro og kjenne meg avslappet

- Ja, helt klart
- Vanligvis
- Ikke så ofte
- Ikke i det hele tatt

8. Jeg føler meg som om alt går langsommere

- Nesten hele tiden
- Svært ofte
- Fra tid til annen
- Ikke i det hele tatt

9. Jeg føler meg urolig som om jeg har sommerfugler i magen

- Ikke i det hele tatt
- Fra tid til annen
- Ganske ofte
- Svært ofte

10. Jeg bryr meg ikke lenger om hvordan jeg ser ut

- Ja, jeg har sluttet å bry meg
- Ikke som jeg burde
- Kan hende ikke nok
- Bryr meg som før

11. Jeg er rastløs som om jeg stadig må være aktiv

- Uten tvil svært mye
- Ganske mye
- Ikke så veldig mye
- Ikke i det hele tatt

12. Jeg ser med glede fram til hendelser og ting

- Like mye som før
- Heller mindre enn før
- Avgjort mindre enn før
- Nesten ikke i det hele tatt

13. Jeg kan plutselig få en følelse av panikk

- Uten tvil svært ofte
- Ganske ofte
- Ikke så veldig ofte
- Ikke i det hele tatt

14. Jeg kan glede meg over gode bøker, radio og TV

- Ofte
- Fra tid til annen
- Ikke så ofte
- Svært sjelden

Send inn skjemaet i den ferdig adresserte og frankerte vedlagte konvolutten.

Takk for at du deltar i prosjektet!

Vedlegg II

FORESPØRSEL OM DELTAKELSE I FORSKNINGSPROSJEKT OG OM Å AVGI BIOLOGISK MATERIALE TIL FORSKNINGSBIOBANK

FLÅTTBÅRNE SYKDOMMER OG SUBJEKTIVE HELSEPLAGER; EN HELSEUNDERSØKELSE I SØGNE KOMMUNE, VEST-AGDER (TICKVA)

Det er et spørsmål til deg om å delta i et forskningsprosjekt for å kartlegge forekomsten av forskjellige flåttbårne infeksjoner og deres betydning for folkehelsen. Alle som bor i Søgne kommune og er mellom 18 og 69 år vil bli spurt om å delta. Søgne kommune er valgt fordi det er mye flått og flåttbårne infeksjoner der. Forskningsenheten ved Sørlandet sykehus HF er ansvarlig for studien og biobanken.

HVA INNEBÆRER PROSJEKTET?

Deltakelse i studien innebærer at du må ta en blodprøve for å se om du tidligere i livet har vært smittet av flåttbårne mikrober. Du må også svare på et spørreskjema om egen helse, dette tar 15-20 minutter.

Hovedformålet med studien er å kartlegge ved hjelp av en blodprøve hvor mange som i løpet av livet har vært smittet med borreliabakterien og/eller andre mer sjeldne flåttbårne mikrober som skogflåttencefalittvirus, anaplasma, bartonella og rickettsia. Alle blodprøvene vil bli analysert for antistoffer mot borreliabakterien og et utvalg av prøvene vil bli analysert for antistoffer mot de andre mikroberne. Et annet formål er å kartlegge helsetilstanden til befolkningen ved hjelp av spørreskjema med fokus på såkalte subjektive helseplager (tretthet, smerter, svimmelhet med mer), symptomer på angst og depresjon, og kroniske sykdommer i nervesystem og ledd. Det vil så bli undersøkt om tidligere gjennomgått infeksjon med flåttbårne mikrober er en risikofaktor for kroniske sykdommer og/eller subjektive helseplager.

Et siste formål er å opprette en forskningsbiobank der vi lagrer blodprøver og relevante helseopplysninger. Det biologiske materialet blir oppbevart på ubestemt tid og skal brukes i fremtidig forskning på flåttbårne infeksjoner, nevrologiske sykdommer og subjektive helseplager.

Inklusjon av deltakere starter i juni 2015 og forventes å pågå i 1-1,5 år. Det vil bli tilbud om blodprøvetaking ved Søgne legesenter. Spørreskjemaet besvares på internett. Gå inn på nettsiden www.svarfabrikken.no og skriv inn din respondentnøkkel (denne får du utlevert ved blodprøvetakingen). Hvis du ønsker papirversjon framfor nettbasert spørreskjema kan du også få det ved blodprøvetakingen. Hvis du ønsker å få resultatet av blodprøven (som viser om du en gang tidligere i livet har vært smittet av flåttbårne mikrober) må du krysse av for det, og skrive inn navn/adresse for svar i spørreskjemaet. Det kan ta mange måneder før svaret kommer fordi vi samler opp en del prøver før vi gjør analysene. Vi planlegger å analysere data og publisere resultater i perioden 2017-2019.

BREDT SAMTYKKE

Når du avgir biologisk materiale til forskningsbiobanken, avgir du også et bredt samtykke til at materiale og relevante helseopplysninger skal brukes til fremtidig forskning innen flåttbårne infeksjoner, nevrologiske sykdommer og subjektive helseplager.

MULIGE FORDELER OG ULEMPER

Fordelen med å delta er at du bidrar til forskning som vil kunne føre til sikrere diagnostikk og behandling av flåttbårne sykdommer, og til økt kunnskap om subjektive helseplager. Du kan også få vite om du selv tidligere har vært smittet av flåttbårne mikrober. Ulempene med å delta er at du må avsette litt tid, og at du må ta en blodprøve (standard venøs blodprøve) som kan medføre litt ubehag.

FRIVILLIG DELTAKELSE OG MULIGHET FOR Å TREKKE SITT SAMTYKKE

Det er frivillig å delta i prosjektet. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke. Dette vil ikke få konsekvenser for eventuell videre behandling. Dersom du trekker deg fra prosjektet, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til prosjektet, kan du kontakte prosjektleder Erik Thortveit ved Sørlandet sykehus, telefon 38 07 39 10.

HVA SKJER MED INFORMASJONEN OM DEG?

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Du har rett til innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg og rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene som er registrert.

Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger gjennom en koblingsnøkkel. Kun autorisert personell har tilgang til koblingsnøkkel som oppbevares ved Biobanken Nasjonalt Folkehelseinstitutt og ved Forskningsenheten Sørlandet sykehus HF.

Den nettbaserte spørreskjema-løsningen er utviklet for å være sikker og enkel i bruk. Svarene blir overført til en database på en sykehusserver som er beregnet for forskning. Opplysningene om deg vil være aidentifiserte ved bruk. Resultatene av blodprøvene vil bli behandlet på samme måte med unntak av når du selv ønsker resultatene tilsendt. De som analyserer blodprøvene vil ikke kjenne til hvilke helseopplysninger du har gitt.

Informasjonen planlegges oppbevart til 2030. Søknad om eventuell forlenget oppbevaring av informasjonen vil da bli vurdert.

HVA SKJER MED BLODPRØVER SOM BLIR TATT AV DEG?

Prøvene som tas av deg skal oppbevares i TickVA-forskningsbiobank. Biobanken er fysisk lokalisert ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt i Oslo. Prosjektleder Erik Thortveit ved Forskningsenheten Sørlandet sykehus er ansvarshavende for biobanken.

Biobanken vil inneholde opplysninger om prøvetaksdato, navn og fødselsnummer. Når blodprøvene mottas i biobanken kontrolleres fødselsnummer mot Folkeregisteret for å sikre korrekt registrering. Navn og fødselsnummer vil videre kun være tilgjengelig gjennom en koblingsnøkkel. Virksomheten er ansvarlig for at koblingsnøkkel oppbevares og forvaltes forsvarlig. Materialet og opplysningene om deg lagres permanent og vil analyseres i forbindelse med spesifiserte forskningsprosjekter.

UTLEVERING AV PRØVEMATERIALE OG OPPLYSNINGER

Det kan være aktuelt at biologisk materiale og opplysninger utleveres til forskningsinstitusjoner i inn- og utland. Materialet vil kun utleveres uten navn, fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. Koden som knytter deg til dine personidentifiserende opplysninger vil ikke bli utlevert.

OPPFØLGINGSPROSJEKT

Det kan i fremtiden bli aktuelt å undersøke blodet for forskjellige immunologiske og genetiske markører for å kartlegge årsaken til at noen er mer disponerte for flåttbårne infeksjoner med etterfølgende subjektive helseplager enn andre. Studiedeltakerne vil ikke bli forespurt om nytt samtykke hvis slike analyser blir aktuelle, men det vil bli forelagt regional komité for medisinsk- og helsefaglig forskningsetikk for godkjenning. Resultatet av slike analyser vil kun ha interesse på gruppenivå, og kan ikke brukes til å si noe om hvert individs risiko for sykdommer.

GODKJENNING AV FREMTIDIGE FORSKNINGSPROSJEKTER

Alle fremtidige forskningsprosjekter som benytter materiale fra deg skal forhåndsgodkjennes av en regional komité for medisinsk- og helsefaglig forskningsetikk, men du vil kun unntaksvis bli spurt på nytt om slik bruk.

FORSIKRING

Som deltaker er du dekket i henhold til Pasientskadelovens bestemmelser.

ØKONOMI

Studien er finansiert av de regionale helseforetakene. Prosjektet er ikke ment å gi økonomisk avkastning. Det er heller ikke noe økonomisk vinning knyttet til prosjektet for personer som arbeider eller deltar i prosjektet.

GODKJENNING

Prosjektet er godkjent av Regional komite for medisinsk- og helsefaglig forskningsetikk (saksnummer/referanse).

SAMTYKKE TIL DELTAKELSE I PROSJEKTET OG TIL LAGRING AV BIOLOGISK MATERIALE

- Jeg er villig til å delta i prosjektet
- Jeg er villig til å avgi bredt samtykke til at mitt biologiske materiale kan oppbevares varig i TickVA-forskningsbiobank og bli benyttet i fremtidig forskning

Sted og dato

Deltakers signatur

Deltakers navn med trykte bokstaver

Vedlegg III

Navn/adresse mottaker

Kristiansand, dato/mnd/år

Prøvesvar fra forskningsprosjektet «Flåttbåre sykdommer og subjektive helseplager; en helseundersøkelse i Søgne kommune, Vest-Agder (TickVA)»

Blodprøven er analysert for antistoffer (IgG) mot et utvalg flåttbåre mikrober. Resultatene fremgår av tabellen nedenfor. Påvist antistoff er forenlig med at du en gang tidligere i livet har vært utsatt for smitte med denne mikroben. Hvis du er vaksinert mot TBE-virus kan dette også gi positiv antistoff-prøve. Det er ikke uvanlig at antistoffer påvises hos friske personer. Påvisning av antistoffer gir i seg selv ikke grunn til videre utredning eller behandling. Har du imidlertid helseproblemer som du lurer på om er relatert til flåttbåren sykdom, eller andre spørsmål om prøveresultatene, ber vi om at du drøfter dette med din fastlege.

Flåttbåren mikrobe:	Antistoff (IgG):
Borrelia	Påvist/Ikke påvist/Ikke analysert
TBE-virus	Påvist/Ikke påvist/Ikke analysert
Anaplasma	Påvist/Ikke påvist/Ikke analysert
Babesia	Påvist/Ikke påvist/Ikke analysert
Bartonella	Påvist/Ikke påvist/Ikke analysert
Rickettsia	Påvist/Ikke påvist/Ikke analysert

Takk for at du deltok i studien!

Vennlig hilsen
Erik Thortveit
Prosjektleder**Postadresse**
Sørlandet sykehus HF
Forskningsenheten
Postboks 416
4604 Kristiansand**Besøksadresse**
Eg
4615 Kristiansand
e-post
flaattsenteret@sshf.no**Telefon**
+47 38 07 39 10
Telefaks
+ 47 38 07 41 73
Bankkonto
1503.27.07405**Administrasjonsadresse**
Sørlandet sykehus HF
Postboks 416
4604 Kristiansand
Telefon
03738**Foretaksregisteret**
NO 983 975 240 MVA
Hjemmeside
www.sshf.no
e-post
postmottak@sshf.no

Vedlegg IV



Contents lists available at ScienceDirect

Ticks and Tick-borne Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ttbdis

Somatic symptoms and fatigue in a Norwegian population with high exposure to ticks

Erik Thomas Thortveit^{a,*}, Åslaug Rudjord Lorentzen^{a,b}, Unn Ljøstad^{a,c,1}, Åse Mygland^{a,c,d,1}

^a Department of Neurology, Sørlandet Hospital Trust, PO Box 416, 4604, Kristiansand, Norway

^b The Norwegian National Advisory Unit on Tick-Borne Diseases, Sørlandet Hospital Trust, Arendal, Norway

^c Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway

^d Department of Rehabilitation, Sørlandet Hospital Trust, Kristiansand, Norway

ARTICLE INFO

Keywords:

Tick-bite
Tick-borne infection
Subjective health complaints
PHQ-15
Fatigue

ABSTRACT

Background: It is heavily debated whether tick-borne infections cause chronic subjective health complaints. If the hypothesis of a major causal connection is true, one would expect to find more subjective health complaints in a population with high exposure to ticks than in a population with less exposure. In the current study we aimed to assess somatic symptoms and fatigue in a Norwegian population with high exposure to ticks, compare our findings to normative data, and assess predictors of somatic symptom load.

Material and methods: All individuals aged 18–69 years with residential address in Søgne municipality in southern Norway were in the period June 2015 to June 2016 invited to participate in the study. Somatic symptoms were assessed by the Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15) and fatigue by the Fatigue Severity Scale (FSS). A multivariable regression analysis was performed to assess predictors of somatic symptom load.

Results: Out of 7424 invited individuals, 2971 (40.0%) returned the questionnaire. 85.1% of 2950 responders reported exposure to tick-bite. PHQ-15 mean sum score was 5.3, and 16.5% reported moderate to severe somatic symptom load (i.e. ≥ 10). FSS mean score was 3.2, and 29.8% scored above the cut-off value for fatigue (i.e. ≥ 4.0). All gender and age groups in our study population had equal or lower mean sum score on PHQ-15 than reported in Swedish normative data, and lower mean score on FSS than reported in Norwegian normative data. In multivariable regression the following factors were associated with higher somatic symptom load (listed in order of descending beta coefficient): Anxiety and depression, number of other diseases, female gender, younger age, recruitment when visiting general practitioner's office, ≤ 6 years education after primary school, tick-bite earlier in life, erythema migrans earlier in life, less physical activity, and modern health worries.

Conclusion: The study population reported high exposure to tick-bites, but less or equal level of somatic symptoms and less fatigue than found in normative data. There was a weak association between somatic symptom load and exposure to tick-bite and erythema migrans, possibly related to selection bias. Our findings do not support the hypothesis of a major causal connection between tick-borne infections and subjective health complaints.

1. Background

Health complaints as musculoskeletal pain, gastrointestinal discomfort, dizziness, headache and fatigue, are common (Aamlund et al., 2012; Kjeldsberg et al., 2013; Kroenke, 2003). The prevalence and clinical presentation of these so-called subjective health complaints varies between countries and cultures (Wilhelmsen et al., 2007), but the phenomenon represents a global health care challenge and causes

substantial economic and social costs. In Norway, subjective health complaints are one of the major causes of medical consultations and sick leave (Brage et al., 2013). In a cross-sectional study from 1996 with 1240 respondents, 80% reported musculoskeletal symptoms, and as many as 13% reported that the symptoms were substantial (Ihlebaek et al., 2002). The proportion of physicians-certified sick leave in Norway based on symptom diagnoses increased from 26% in 2000 to 39% in 2012 (Brage et al., 2013).

* Corresponding author.

E-mail addresses: erik.thomas.thortveit@sshf.no (E.T. Thortveit), aslaug.rudjord.lorentzen@sshf.no (Å.R. Lorentzen), unn.ljostad@sshf.no (U. Ljøstad), ase.mygland@sshf.no (Å. Mygland).

¹ These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.09.012>

Received 28 March 2018; Received in revised form 12 September 2018; Accepted 25 September 2018

Available online 09 October 2018

1877-959X/© 2018 Elsevier GmbH. All rights reserved.

Subjective health complaints often remain unexplained even after thorough medical examination. Consequently, there is a constant search, both among patients and health care providers, for potential etiologies. One of multiple theories is that the complaints may be caused by tick-borne infections. The tick *Ixodes ricinus* is endemic along most parts of the coastline in southern Norway (Jore et al., 2011), and various human pathogens can be transmitted by the tick. Lyme borreliosis, caused by *Borrelia burgdorferi* sensu lato, is the most prevalent human tick-borne infection (Eliassen et al., 2017). *Borrelia* infection can be asymptomatic, can present as a local skin infection, or more rarely, as disseminated disease. Other tick-borne microbes that can cause human infections are *Anaplasma*, *Babesia*, *Bartonella*, *Neoehrlichia* and *Rickettsia*. The clinical impact and symptom burden of infections with these pathogens is largely unknown.

In the last decades it has been heavily debated whether tick-borne infections can cause chronic subjective health complaints (Auwaerter et al., 2011; Feder et al., 2007). Well-designed studies have neither found evidences of association between tick-borne infections and subjective health complaints (Feder et al., 2007), nor a benefit of long-time antibiotic therapy for subjective health complaints (Kaplan et al., 2003; Klemperer et al., 2001; Krupp et al., 2003). Still, many patients with subjective health complaints receive long-time antibiotic treatment for assumed tick-borne infection. If the hypothesis of a causal connection between tick-borne infections and subjective health complaints is true, one would expect to find more subjective health complaints in a population with a high exposure to ticks, than in a population with less exposure. In this study we aimed to address this by assessing somatic symptoms and fatigue in a Norwegian population with high exposure to ticks, compare our findings to normative data, and assess predictors of somatic symptom load.

2. Material and methods

2.1. Recruitment area

Søgne is a coastal municipality in Vest-Agder County, in the southern part of Norway. The municipality has a high prevalence of ticks (Jore et al., 2011). *Borrelia burgdorferi* sensu lato was found in 22.3% of *Ixodes ricinus* ticks (adults and nymphs) collected in Søgne (Kjelland et al., 2010), and the municipality has a high incidence of Lyme neuroborreliosis (Ljostad et al., 2003). In January 2016, the municipality had 11,260 inhabitants, 7424 of whom were aged from 18 to 69 years.

2.2. Study participants and recruitment strategies

All individuals aged 18–69 years, with residential address in Søgne municipality, were invited to participate in a study of tick-borne infections and subjective health complaints. Participation entailed to give a blood sample (for biobanking) and to answer a questionnaire. We used two different recruitment strategies; From June 2015 to January 2016, eligible individuals who attended the general practitioner's center were informed about the study and invited to participate. Then, from January to June 2016, we sent a letter with study information to all eligible individuals not already enrolled in the study and announced that they would be contacted by phone within a few weeks. Invitation requests were then made by phone, and time for blood sampling agreed. Written informed consent was obtained prior to blood sampling and distribution of login key to a web-based questionnaire. Those who did not respond to the questionnaire within 2–6 weeks after blood sampling were contacted once more by letter or phone for a reminder. Recruitment and blood sampling were conducted by Søgne medical center, which is the only general practitioner center in the municipality.

2.3. Questionnaire and variables

Participants were encouraged to answer the questionnaire online, but a paper version was also available on request. The questionnaire included questions about demographics, physical activity, exposure to tick-bites, previous tick-borne infections, number of other diseases (0–22), regular medication, Patient Health Questionnaire-15, Fatigue Severity Scale, Modern Health Worries-questionnaire and Hospital Anxiety and Depression scale. The web-based questionnaire was designed so that each question had to be answered in order to proceed.

The Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15) charts prevalence and intensity of 13 somatic symptoms, fatigue/lack of energy, and difficulty sleeping during the last 4 weeks (www.phqscreener.com). The answers are graded "not bothered at all" (0 points), "bothered a little" (1 point) and "bothered a lot" (2 points). Sum score ranges from 0 to 28 for men and from 0 to 30 for women (only women are asked about menstrual symptoms). The following sum score cut-off values have been stated for somatic symptom load; 0–4 points: normal, 5–9 points: mild, 10–14 points: moderate, 15–30 points: severe (Kroenke et al., 2002). A missing value for a PHQ-15 item was replaced with the average value of the other items if the number of missing values did not exceed 3 items (20%) (Kroenke et al., 2002; Spitzer et al., 1999). In a systematic review of questionnaires, the PHQ-15 questionnaire was recommended for assessing somatic symptoms in large scale studies due to well-established psychometric properties, relevant questions, and availability in many languages (Zijlema et al., 2013). A modified version of PHQ-15 was used for validation of the new diagnosis of somatic symptom disorder in the DSM V diagnostic manual (Dimsdale et al., 2013). The PHQ-15 has been validated in several studies and European languages (Kocalevent et al., 2013; Kroenke et al., 2002; Nordin et al., 2013), including Swedish. Normative data are also available from the Swedish population (Nordin et al., 2013). For the present study, we translated the PHQ-15 questionnaire into Norwegian based on the Swedish and English versions. Regarding culture and language, we consider the Norwegian and the Swedish population very similar.

The Fatigue Severity Scale (FSS) consists of nine statements assessing different aspects of fatigue. Each statement is scored on a 7-points scale ranging from "strongly disagree" (1 point) to "strongly agree" (7 points). A mean score is calculated, and cut-off for severe fatigue is usually set to a mean score ≥ 4.0 (Krupp et al., 1989). The FSS has been translated into Norwegian, validated in the general Norwegian population, and normative Norwegian data exists (Lerdal et al., 2005).

The Modern Health Worries-questionnaire (MHW) charts worries about different aspects of modernity on health, including toxic interventions, environmental pollution, tainted food and radiation (Indregard et al., 2013). It consists of 29 questions, and each answer is graded from "no concern" to "extreme concern" (0–5 points).

Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) assesses symptoms of anxiety and depression. It consists of 7 questions related to anxiety and 7 questions related to depression. Each question is scored from 0 to 3 points. Total scores range from 0 to 21 points for anxiety and depression, respectively (Bjelland et al., 2002).

2.4. Statistics

PHQ-15 and FSS scores were analyzed according to gender and age groups. Cronbach's α was calculated for PHQ-15 and FSS. Cronbach's $\alpha \geq 0.9$ indicates excellent, $0.9 > \alpha \geq 0.8$ good, and $0.8 > \alpha \geq 0.7$ acceptable internal consistency. Tests for categorical and continuous variables were used as appropriate. To compare continuous variables across groups we used independent samples t-test/one-way ANOVA for variables with a normal distribution, and Mann-Whitney U test/Kruskal-Wallis test for variables with a non-normal distribution. A multivariable linear regression model was used to assess predictors for somatic symptom load. Independent variables with $p < 0.20$ in univariable analysis were entered stepwise in the multivariable regression

Table 1
Study participant demographics and recruitment rates.

	n (%)	Recruitment rate (%)
All participants	2971	40.0
Gender		
Male	1350 (45.4)	35.5
Female	1621 (54.6)	44.7
Age		
18–34 years	506 (17.0)	19.6
35–54 years	1349 (45.4)	43.5
55–69 years	1116 (37.6)	63.9
Recruitment		
Invitation	1608 (54.1)	
Visit GP center	1222 (41.1)	
Other	141 (4.7)	
Nationality		
From Norway	2832 (95.3)	
Not from Norway	132 (4.4)	
Unknown	7 (0.2)	
Living with¹		
Partner	2290 (77.1)	
Children	1296 (43.6)	
Alone	392 (13.2)	
Parents	96 (3.2)	
Others	52 (1.7)	
Education after primary school		
≤ 3 years	1098 (36.9)	
> 3 - ≤ 6 years	1117 (37.6)	
> 6 years	638 (21.5)	
Unknown	118 (4.0)	
Employment¹		
Employed full time	1552 (52.2)	
Employed part time	572 (19.2)	
Retirement pension	302 (10.2)	
Disability pension full time	285 (9.6)	
Disability pension part time	131 (4.4)	
Unemployed	107 (3.6)	
Homemaker	95 (3.2)	
On sick leave full time	83 (2.8)	
On sick leave part time	70 (2.4)	
Net household income/month (NOK)		
< 10 000	67 (2.3)	
10 000 - 20 000	281 (9.5)	
> 20 000	2609 (87.8)	
Unknown	14 (0.5)	

¹ > 1 answer possible, Abbreviations: GP: General Practitioner.

model. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyzes were performed using SPSS version 23.

2.5. Ethics

The study was approved by the regional committee for medical and health research ethics, and the Research Unit at Sørlandet Hospital. Written informed consent was obtained from all participants. Participants could at any time withdraw their consent. Seven randomly selected participants received a gift card valued NOK 500 for taking part in the study, otherwise there was no economic benefit of participation.

3. Results

3.1. Study participants and recruitment rates

Out of 7424 invited individuals, 3853 did not respond to the invitation and 600 did not return the questionnaire. 2971 individuals were included in the study. Recruitment rates according to gender and age groups are described in Table 1. Mean age in the study was 48.6 years (95% CI 48.1–49.0) versus 41.9 years (95% CI 41.5–42.2) in the whole Søgne population aged 18–69 years ($p < 0.001$). The proportion of females was 54.6% in the study versus 48.8% in the whole Søgne

Table 2
PHQ-15 mean sum score according to gender and age.

Gender	Age (years)	Søgne		Swedish normative data	
		n	PHQ-15 mean sum score (95% CI)	n	PHQ-15 mean sum score (95% CI)
Male	18 - 34	195	3.9 (3.3 - 4.5)	265	4.7 (4.3 - 5.1)
	35 - 54	613	4.2 (3.8 - 4.5)	455	5.1 (4.7 - 5.5)
	≥ 55 ¹	516	3.8 (3.5 - 4.2)	788	5.5 (5.2 - 5.7)
Female	18 - 34	306	7.4 (6.9 - 8.0)	441	7.8 (7.4 - 8.2)
	35 - 54	719	6.6 (6.3 - 7.0)	597	6.8 (6.4 - 7.2)
	≥ 55 ¹	562	5.5 (5.2 - 5.9)	860	7.1 (6.8 - 7.5)

¹ Age 55–69 years in data from Søgne and 55–79 years in Swedish normative data, Abbreviations: PHQ-15: Patient Health Questionnaire-15, CI: Confidence Interval.

population aged 18–69 years ($p < 0.001$). Recruitment rates were lowest among younger age groups and males. Demographics are shown in Table 1.

3.2. Exposure to tick-bites and tick-borne infections

Out of 2950 responders, 2511 (85.1%) reported at least one tick-bite earlier in life, 1885 (63.9%) more than two tick-bites, and 985 out of 2945 (33.4%) tick-bite the last year. The proportion reporting at least one tick-bite earlier in life did not differ between men and women ($p = 0.739$), between age groups ($p = 0.999$), or between those recruited when attending the general practitioner's office and those recruited by invitation ($p = 0.731$). Out of 2945 responders, 723 (24.6%) reported erythema migrans earlier in life.

3.3. Somatic symptom load

PHQ-15 mean sum score was 5.3 (95% CI 5.1–5.5), and 16.5% had moderate to severe somatic symptom load (i.e. PHQ-15 sum score ≥ 10). Table 2 shows PHQ-15 mean sum scores in our population and Swedish normative data in relation to gender and age groups. Due to missing data for up to three PHQ-15 items, values were imputed for $n = 17$ (0.6%) to calculate sum scores. Women reported more somatic symptoms than men (PHQ-15 mean sum score 6.4 (95% CI 6.1–6.6) versus 4.0 (95% CI 3.8–4.2)), corresponding to mild symptom load for women and normal symptom load for men. PHQ-15 mean sum score was higher among women than among men in all age groups. The proportion with moderate to severe somatic symptom load was also higher among women (22.6%) than among men (9.1%) ($p < 0.001$). Individuals recruited when visiting general practitioner's center reported higher somatic symptom load than individuals invited by letter/phone, with PHQ-15 mean sum score 6.1 (95% CI 5.8–6.4) versus 4.7 (95% CI 4.5–4.9), respectively. Cronbach's α for PHQ-15 was 0.83.

The prevalence and intensity of the different somatic symptoms the last 4 weeks for men and women are shown in Fig. 1. Feeling tired or having low energy was the most prevalent symptom, followed by pain in arms/legs/joints, back pain, headache and trouble sleeping. The prevalence of each symptom in different age groups is shown in Fig. 2.

In the multivariable regression analysis, the following factors were associated with higher somatic symptom load (listed in order of descending standardized beta coefficient): Anxiety and depression, number of other diseases, female gender, younger age, recruitment when visiting general practitioner's office, ≤ 6 years education after primary school, tick-bite earlier in life, erythema migrans earlier in life, less physical activity, and modern health worries. The impact of each factor and corresponding p-values are shown in Table 3. R square was 0.39. Exposure to tick-bite the last year was not entered in the multivariable model ($p = 0.969$ in univariable analysis).

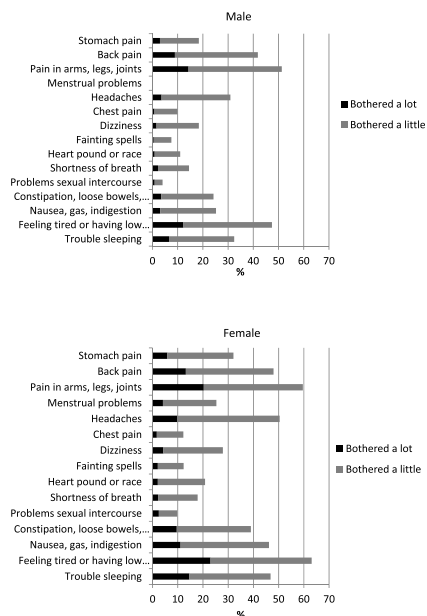


Fig. 1. Prevalence and intensity of somatic symptoms according to PHQ-15. Abbreviations: PHQ-15: Patient Health Questionnaire-15.

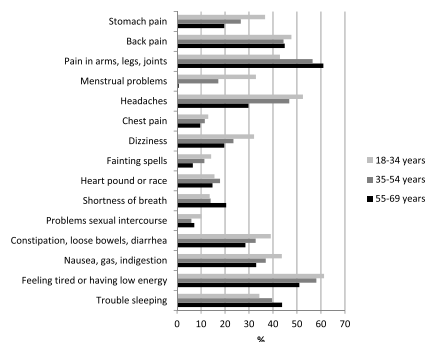


Fig. 2. Prevalence of somatic symptoms in different age groups according to PHQ-15¹.

¹Proportion of participants in each age group bothered “a little” or “a lot”, Abbreviations: PHQ-15: Patient Health Questionnaire-15.

3.4. Fatigue

FSS mean score was 3.2 (95% CI 3.1–3.2), and 29.8% had FSS score above the cut-off value for fatigue (i.e. FSS score ≥ 4). Table 4 shows FSS mean scores in our population and Norwegian normative data in relation to gender and age groups. Women reported more fatigue than men (FSS mean score 3.3 (95% 3.2–3.4) versus 3.0 (95% CI 2.9–3.1)). Recruitment when visiting general practitioner’s center was associated with more fatigue than recruitment by letter/phone (FSS mean score 3.4 (95% 3.3–3.5) versus 3.0 (95% CI 2.9–3.1)). Cronbach’s α for FSS was 0.94.

3.5. Modern health worries

Mean MHW-score (n = 2891) was 2.11 (95% CI 2.07–2.15) for

Table 3
Multivariable linear regression with PHQ-15 sum score as dependent variable (n = 2850).

Independent variable	B	Standardized Beta	p-value
Anxiety and depression ¹	0.284	0.373	< 0.001
Number of diseases ²	1.049	0.273	< 0.001
Male gender	-1.707	-0.185	< 0.001
Age (years)	-0.044	-0.120	< 0.001
Recruitment GP ³	0.851	0.091	< 0.001
Education after primary school			0.275
≤ 3 years			
> 6 years	-0.737	-0.066	< 0.001
Unknown			0.744
Tick-bite earlier in life	0.683	0.052	0.001
Erythema migrans earlier in life	0.395	0.037	0.016
Physical activity ⁴	-0.192	-0.035	0.017
Modern health worries ⁵	0.006	0.031	0.046
Net household income ⁶			0.263
Living alone			0.772

¹ Hospital Anxiety and Depression scale sum score, ²Number of diseases reported by the participant, ³Recruited when visiting the GP center, ⁴Mean hours physical activity/week (< 1 / ≥ 1 - < 3 / ≥ 3 - < 6 / ≥ 6), ⁵Modern Health Worries questionnaire sum score, ⁶Net household income/month (NOK < 10 000 / 10 000–20 000 / > 20 000), Abbreviations: PHQ-15: Patient Health Questionnaire-15, GP: General Practitioner.

Table 4
FSS mean score according to gender and age.

Gender	Age (years)	Søgne		Norwegian normative data	
		n	FSS mean score (95 % CI)	n	FSS mean score (95 % CI)
Male	18 - 29	108	2.7 (2.5 - 3.0)	151	3.8 (3.6 - 4.0)
	30 - 39	197	3.1 (2.8 - 3.3)	202	3.9 (3.7 - 4.1)
	40 - 49	324	3.0 (2.8 - 3.1)	180	3.7 (3.5 - 3.9)
	50 - 59	338	3.1 (2.9 - 3.3)	162	3.8 (3.6 - 4.0)
	≥ 60 ¹	353	3.0 (2.8 - 3.1)	196	4.1 (3.9 - 4.3)
Female	18 - 29	164	3.4 (3.1 - 3.6)	201	3.8 (3.6 - 4.0)
	30 - 39	285	3.3 (3.1 - 3.5)	223	4.1 (3.9 - 4.3)
	40 - 49	407	3.5 (3.3 - 3.7)	204	4.0 (3.8 - 4.2)
	50 - 59	359	3.2 (3.0 - 3.3)	166	4.2 (4.0 - 4.4)
	≥ 60 ¹	374	3.1 (2.9 - 3.2)	174	4.2 (4.0 - 4.4)

¹ Age 60–69 years in data from Søgne and 60–81 years in Norwegian normative data, Abbreviations: FSS: Fatigue Severity Scale, CI: Confidence Interval.

women and 1.86 (95% CI 1.82–1.90) for men. In a study from the general working population in Norway (applying a modified version of the MHW-questionnaire), mean MHW-score (n = 569) was 2.16 (95% CI 2.12–2.21) for women and 1.84 (95% CI 1.81–1.88) for men (Indregard et al., 2013).

3.6. Anxiety and depression

HAD mean sum score (n = 2905) was 4.52 (95% CI 4.39–4.65) for anxiety and 3.04 (95% CI 2.92–3.15) for depression. In a Norwegian large-scale population based study from Nord-Trøndelag county HAD mean sum score was 4.02 (95% CI 3.98–4.05) for anxiety (n = 39277) and 3.33 (95% CI 3.30–3.35) for depression (n = 39573) (Leiknes et al., 2016).

4. Discussion

This study is the first to chart somatic symptom load and fatigue in an adult general population living in a high endemic area for tick-borne infections. Out of 2950 responders, as many as 85.1% reported exposure to tick-bite. This confirms a high exposure to ticks in our study population.

The mean burden of somatic symptoms in our population as measured by the PHQ-15 mean sum score was 5.3, a value within the range (5–9) defined as mild symptom load. A proportion of 16.5% had a moderate to severe somatic symptom load, as defined by a PHQ-15 sum score ≥ 10 . Compared to Swedish normative PHQ-15 data, our population reported less or equal level of somatic symptom load in different age groups of males and females (Nordin et al., 2013). The mean level of fatigue as measured by FSS was also lower in our population than in Norwegian normative data adjusted for age and gender (Lerdal et al., 2005). The mean FSS score was 3.2, a value that is lower than the cut-off value for fatigue (≥ 4). These results do not support the hypothesis of a major causal connection between tick-borne infections and subjective health complaints.

Somatic symptom load obviously depends on a variety of factors. A multivariable regression analysis showed that anxiety and depression, number of other diseases, female gender, younger age, recruitment when visiting general practitioner's office, ≤ 6 years education after primary school, less physical activity and modern health worries were associated with higher somatic symptom load. We also found a weak association between exposure to tick-bite and erythema migrans earlier in life and somatic symptom load. This is opposed to another study of blood donors in a Norwegian area with lower prevalence of tick-borne infections where no association was found between subjective health complaints and exposure to tick-bite (Hjetland et al., 2015). The weak association in our study may be related to a greater tendency to attribute somatic symptoms to tick-bite in high endemic areas, and a possible over-representation of people with this assumption in our sample of the population.

The strength of our study is the large number of participants. The overall recruitment rate for answering the questionnaire was 40.0%. This is comparable to other Norwegian and Swedish studies with focus on somatic symptom load (Ihlebaek et al., 2002; Nordin et al., 2013). Applying a web-based questionnaire ensured a low proportion of missing data among the responders; 2.6% (2.0% after imputation) for PHQ-15 and 2.1% for FFS. However, some selection biases cannot be ruled out. There was a low recruitment rate among individuals aged 18–34 years (19.6%), and to a lesser extent also among men (35.5%). In the youngest age group there might be an over-recruitment among individuals with high somatic symptom load. Furthermore, recruitment among visitors to general practitioner's center probably results in finding of more health complaints than if all participants had been recruited by invitation letter/phone. As expected, the group recruited when visiting general practitioner's center, reported more somatic symptoms and more fatigue than the group recruited by invitation letter/phone. However, all these potential biases probably overestimate rather than underestimate the burden of health complaints in our population.

Further, we are aware that application of normative data as basis for comparison are subjected to some uncertainty in general, and in our study especial as the exposure to ticks and tick-borne infections is unknown in the normative samples for PHQ-15 and FSS. For PHQ-15 the normative sample is from the Västerbotten region in Northern Sweden, and for FSS from a nationwide Norwegian sample. It is therefore reasonable to expect a lower exposure to ticks and tick-borne infections in these normative samples than in our study population living in a high endemic area (Jore et al., 2011; Ljostad et al., 2003) for tick-borne infections. Differences in demographic factors and prevalence of other diseases are also potential confounders.

In conclusion, our study population reported high exposure to tick-bites, but less or equal level of somatic symptoms and less fatigue than found in normative data. The study provides no evidence that subjective health complaints are more common in a population with high exposure to ticks compared to the population as a whole. Further studies are needed to confirm this, although our study would suggest that any impact of tick-bite exposure on the prevalence of subjective health complaints would be at the most small.

Funding

The study was funded by South-Eastern and Inter-Regional Norway Health Authority.

Declarations of interest

None.

Acknowledgements

We thank Frank R. Andersen¹ and Siv Pettersen² for their assistance with data collection.

¹Søgne medical center, PO box 1082, 4683, Søgne, Norway

²Department of Neurology, Sørlandet Hospital Trust, PO Box 416, 4604, Kristiansand, Norway.

References

- Aamland, A., Malterud, K., Werner, E.L., 2012. Phenomena associated with sick leave among primary care patients with medically unexplained physical symptoms: a systematic review. *Scand. J. Prim. Health Care* 30, 147–155.
- Auwaerter, P.G., Bakken, J.S., Dattwyler, R.J., Dumler, J.S., Halperin, J.J., McSwegan, E., Nadelman, R.B., O'Connell, S., Shapiro, E.D., Sood, S.K., Steere, A.C., Weinstein, A., Wormser, G.P., 2011. Antisense and ethical concerns associated with advocacy of Lyme disease. *Lancet Infect. Dis.* 11, 713–719.
- Bjelland, I., Dahl, A.A., Haug, T.T., Neckelmann, D., 2002. The validity of the hospital anxiety and depression scale. An updated literature review. *J. Psychosom. Res.* 52, 69–77.
- Brage, S., Nossen, J.P., Thune, O., 2013. Flereblir sykmeldt for symptomer og plager, Legemeldt sykefravær 2000–2012. Arbeid og velferd 13. (Accessed 10.07.18. Available at: <https://www.nav.no/no/NAV+og+samfunn/Kunnskap/Analyser+fra+NAV/Arbeid+og+velferd/Arbeid+og+velferd/flere-blir-sykmeldt-for-symptomer-og-plager>).
- Dimisdale, J.E., Creed, F., Escobar, J., Sharpe, M., Wulsin, L., Barsky, A., Lee, S., Irwin, M.R., Levenson, J., 2013. Somatic symptom disorder: an important change in DSM. *J. Psychosom. Res.* 75, 223–228.
- Eliassen, K.E., Berild, D., Reiso, H., Grude, N., Christophersen, K.S., Finckenhagen, C., Lindbaek, M., 2017. Incidence and antibiotic treatment of erythema migrans in Norway 2005–2009. *Ticks Tick Borne Dis* 8, 1–8.
- Feder Jr, H.M., Johnson, B.J., O'Connell, S., Shapiro, E.D., Steere, A.C., Wormser, G.P., Agger, W.A., Artsob, H., Auwaerter, P., Dumler, J.S., Bakken, J.S., Bockenstedt, L.K., Green, J., Dattwyler, R.J., Munoz, J., Nadelman, R.B., Schwartz, L., Draper, T., McSwegan, E., Halperin, J.J., Klempner, M.S., Krause, P.J., Mead, P., Morshed, M., Porwancher, R., Radolf, J.D., Smith Jr, R.P., Sood, S., Weinstein, A., Wong, S.J., Zemel, L., 2007. A critical appraisal of 'chronic Lyme disease'. *N. Engl. J. Med.* 357, 1422–1430.
- Hjetland, R., Reiso, H., Ihlebaek, C., Nilsen, R.M., Grude, N., Ulvestad, E., 2015. Subjective health complaints are not associated with tick bites or antibodies to *Borrelia burgdorferi* sensu lato in blood donors in western Norway: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 15, 657.
- Ihlebaek, C., Eriksen, H.R., Ursin, H., 2002. Prevalence of subjective health complaints (SHC) in Norway. *Scand. J. Public Health* 30, 20–29.
- Indregard, A.M., Ihlebaek, C.M., Eriksen, H.R., 2013. Modern health worries, subjective health complaints, health care utilization, and sick leave in the Norwegian working population. *Int. J. Behav. Med.* 20, 371–377.
- Jore, S., Viljugrein, H., Hofshagen, M., Brun-Hansen, H., Kristoffersen, A.B., Nygard, K., Brun, E., Ottesen, P., Saevik, B.K., Ytrehus, B., 2011. Multi-source analysis reveals latitudinal and altitudinal shifts in range of *Ixodes ricinus* at its northern distribution limit. *Parasites Vectors* 4, 84.
- Kaplan, R.F., Trevino, R.P., Johnson, G.M., Levy, L., Dornbush, R., Hu, L.T., Evans, J., Weinstein, A., Schmid, C.H., Klempner, M.S., 2003. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 60, 1916–1922.
- Kjeldsberg, M., Tschudi-Madsen, H., Dalen, I., Straand, J., Bruusgaard, D., Natvig, B., 2013. Symptom reporting in a general population in Norway: results from the ulensaker study. *Scand. J. Prim. Health Care* 31, 36–42.
- Kjelland, V., Stuen, S., Skarpaas, T., Slettan, A., 2010. Prevalence and genotypes of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in *Ixodes ricinus* ticks in southern Norway. *Scand J Infect Dis* 42, 579–585.
- Klempner, M.S., Hu, L.T., Evans, J., Schmid, C.H., Johnson, G.M., Trevino, R.P., Norton, D., Levy, L., Wall, D., McCall, J., Kosinski, M., Weinstein, A., 2001. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 345, 85–92.
- Kocalevent, R.D., Hinz, A., Brahler, E., 2013. Standardization of a screening instrument (PHQ-15) for somatization syndromes in the general population. *BMC Psychiatry* 13, 91.
- Kroenke, K., 2003. Patients presenting with somatic complaints: epidemiology, psychiatric comorbidity and management. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 12, 34–43.
- Kroenke, K., Spitzer, R.L., Williams, J.B., 2002. The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosom. Med.* 64, 258–266.

- Krupp, L.B., LaRocca, N.G., Muir-Nash, J., Steinberg, A.D., 1989. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* 46, 1121–1123.
- Krupp, L.B., Hyman, L.G., Grimson, R., Coyle, P.K., Melville, P., Ahnn, S., Dattwyler, R., Chandler, B., 2003. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 60, 1923–1930.
- Leiknes, K.A., Dalsbo, T.K., Siqveland, J., 2016. Psychometric Assessment of the Norwegian Version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway Accessed 10.07.18. Available at: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2016/maleegenskaper-ved-den-norske-versjonen-pdf.pdf>.
- Lerdal, A., Wahl, A., Rustoen, T., Hanestad, B.R., Moum, T., 2005. Fatigue in the general population: a translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the fatigue severity scale. *Scand. J. Public Health* 33, 123–130.
- Ljostad, U., Mygland, A., Skarpaas, T., 2003. Neuroborreliosis in Vest-Agder. *Tidsskr Nor Laegeforen* 123, 610–613.
- Nordin, S., Palmquist, E., Nordin, M., 2013. Psychometric evaluation and normative data for a Swedish version of the patient health questionnaire 15-item somatic symptom severity scale. *Scand. J. Psychol.* 54, 112–117.
- PHQ-screeners. Accessed 10.07.18. Available at: www.phqscreeners.com.
- Spitzer, R.L., Kroenke, K., Williams, J.B., 1999. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary care evaluation of mental disorders. Patient health questionnaire. *JAMA* 282, 1737–1744.
- Wilhelmsen, I., Mulindi, S., Sankok, D., Wilhelmsen, A.B., Eriksen, H.R., Ursin, H., 2007. Subjective health complaints are more prevalent in Maasais than in Norwegians. *Nord J. Psychiatry* 61, 304–309.
- Zijlema, W.L., Stolk, R.P., Lowe, B., Rief, W., White, P.D., Rosmalen, J.G., 2013. How to assess common somatic symptoms in large-scale studies: a systematic review of questionnaires. *J. Psychosom. Res.* 74, 459–468.

Vedlegg V



Original article

Human seroprevalence of antibodies to tick-borne microbes in southern Norway

Erik Thomas Thortveit^{a,*}, Audun Aase^b, Lizette Balle Petersen^b, Åslaug Rudjord Lorentzen^{a,c}, Åse Mygland^{a,d,e,1}, Unn Ljøstad^{a,d,1}^a Department of Neurology, Sørlandet Hospital Trust, Kristiansand, Norway^b Department of Infectious Disease Immunology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway^c The Norwegian National Advisory Unit on Tick-Borne Diseases, Sørlandet Hospital Trust, Arendal, Norway^d Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway^e Department of Habilitation, Sørlandet Hospital Trust, Kristiansand, Norway

ARTICLE INFO

Keywords:

Seroprevalence
tick-borne microbes
tick-borne infections
Norway

ABSTRACT

The tick *Ixodes ricinus* is widespread along the coastline of southern Norway, but data on human exposure to tick-borne microbes are scarce. We aimed to assess the seroprevalence of IgG antibodies to various tick-borne microbes in the general adult population living in a Norwegian municipality where ticks are abundant. Søgne is a coastline municipality in the southernmost part of Norway, and has a high density of ticks. All individuals aged 18–69 years with residential address in Søgne municipality (n = 7424) were invited to give a blood sample and answer a questionnaire. Blood samples from 3568 individuals were available for analysis. All samples were analyzed for IgG antibodies to *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*Bbsl*), and around 1500 samples for IgG antibodies to other tick-borne microbes. Serum IgG antibodies to *Bbsl* were present in 22.0% (785/3568) of the tested samples, tick-borne encephalitis virus (TBEV) in 3.1% (45/1453), *Anaplasma phagocytophilum* in 11.0% (159/1452), *Babesia microti* in 2.1% (33/1537), *Bartonella henselae/B. quintana* in 0.1% (2/1451) and *Rickettsia helvetica/R. conorii* in 4.2% (60/1445). Serum IgG antibodies to *A. phagocytophilum* and *R. helvetica/R. conorii* were significantly more prevalent ($p = 0.010$ and $p = 0.016$, respectively) among individuals with serum IgG antibodies to *Bbsl* than among individuals without. In conclusion, our study showed a high exposure to *Bbsl* in the general adult population living in a coastline municipality in the southernmost part of Norway. The population is also exposed to *A. phagocytophilum*, *R. helvetica/R. conorii*, *B. microti* and TBEV, but very rarely *B. henselae/B. quintana*.

1. Introduction

There is an increasing attention to tick-borne infections and their impact on human health. In Norway, the tick *Ixodes ricinus* is widespread along most parts of the southern coastline (Jore et al., 2011). Lyme borreliosis caused by *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*Bbsl*) complex species, and tick-borne encephalitis caused by the tick borne encephalitis-virus (TBEV), are well-known infections. Erythema migrans, the early local skin infection in Lyme borreliosis, is not notifiable to the Norwegian Surveillance System for Communicable Diseases (MSIS), but the incidence was estimated to 148/100 000/year in Norway in 2005–2009 (Eliassen et al., 2017). Disseminated *Borrelia* infections are notifiable, and the reported incidence was 5.0–8.2/100 000/year in Norway

in 2011–2015 (Ocampo et al., 2016). TBEV infections are also notifiable, and the reported incidence was 0.2–0.4/100 000/year in Norway in 2011–2015 (Ocampo et al., 2016).

The last years, several other microbes that may cause human disease, have been detected in ticks collected in Norway. These microbes are *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia* species, *Borrelia miyamotoi*, *Neohhrlichia mikurensis* and *Rickettsia helvetica* (Kjelland et al., 2018; Oines et al., 2012; Quarsten et al., 2015). Furthermore, *Bartonella* species have been detected in ticks collected in Denmark (Stensvold et al., 2015). A few cases of human disease caused by these so-called novel tick-borne microbes are reported in Norway (Frivik et al., 2017; Morch et al., 2015; Stuen and Bergström, 2008), but no incidence data exists, and the impact of such infections are unknown.

* Corresponding author at: Department of Neurology, Sørlandet Hospital Trust, PO Box 416, 4604 Kristiansand, Norway.

E-mail addresses: erik.thomas.thortveit@shf.no (E.T. Thortveit), Audun.Aase@fhi.no (A. Aase), lizette.balle.petersen@gmail.no (L.B. Petersen), aslaug.rudjord.lorentzen@shf.no (stad).¹ These authors contributed equally to this article.<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101410>

Received 11 December 2019; Received in revised form 30 January 2020; Accepted 21 February 2020

Available online 08 March 2020

1877-959X/© 2020 Elsevier GmbH. All rights reserved.

Population-based seroprevalence studies can provide important information about epidemiology and diagnostics of tick-borne infections. Firstly, as antibodies generally persist in blood for years after symptomatic or asymptomatic infections, the seroprevalence reflects cumulative exposure to the various microbes in humans. Secondly, knowledge about the background seroprevalence is crucial to correctly interpret an antibody test result in terms of diagnostic predictive value.

Routine diagnostics of Lyme borreliosis and other tick-borne infections is mainly based on detection of serum antibodies. However, antibody diagnostics is hampered by several factors: In early stages of the disease (up to 6–8 wk) antibodies can be absent, the test accuracy is not absolute, and antibodies can be present for years after cured infection (Dessau et al., 2018; Kalish et al., 2001; Leeftang et al., 2016). It is therefore important that the serological test results are interpreted in light of the clinical setting and background seroprevalence in which sampling takes place (Dessau et al., 2018).

Several previous studies have assessed seroprevalence of IgG antibodies to *Bb*sl among blood donors from different regions in Norway. The seroprevalence among blood donors was 18.2% (45/247) in the south (Vest-Agder county) (Mygland et al., 2006), 9.6% (117/1213) in the west (Sogn og Fjordane county) (Hjetland et al., 2014), 9.2% (48/519) in the southeast (Vestfold county) and 0.5% (5/1048) in the north (Nordland, Troms and Finnmark counties) (Hvidsten et al., 2017). Similar test kit (Enzygnost Lyme link VisE/IgG) was applied in all regions, except in Vest-Agder county (where Premier Human Lyme and Enzygnost Borreliosis were applied before and after 1997, respectively). In another Norwegian study of sera from a population aged two to > 50 years (in which 74.6% (2280/3057) were < 20 years), the overall seroprevalence of antibodies to *Bb*sl applying two different tests was 2.7% (84/3057) and 3.4% (104/3057), ranging from 0–7.6% and 1.0–9.6% in different counties (Vestheim et al., 2016).

Norwegian seroprevalence data of antibodies to other tick-borne microbes than *Bb*sl are scarce. A few small studies from different parts of the country have assessed seroprevalence of IgG antibodies to TBEV, reporting rates at 0% (0/1213) in the west (Sogn og Fjordane county), 0.7% (3/461) in the southeast (Østfold county) and 2.4% (3/126) in the south (Tromøy, Aust-Agder county) (Hjetland et al., 2015; Larsen et al., 2014; Skarpaas et al., 2002). The seroprevalence of IgG antibodies to *A. phagocytophilum* has only been assessed in one Norwegian study, and was found to be 16.3% (49/301) among blood donors from western Norway (Sogn og Fjordane county) (Hjetland et al., 2015). A study from southern Sweden found the seroprevalence of IgG antibodies to *Babesia microti*/*B. divergens* to be 2.5% (5/197) among healthy individuals and 16.3% (14/86) among individuals seropositive to *Bb*sl antibodies (Svensson et al., 2019). For *R. helvetica*, two Swedish studies reported 3.8% (9/236) and 9.2% (19/206) IgG seropositivity among patients with symptoms of infectious disease after a tick-bite, and 0.6% (1/161) and 1.3% (1/80) among healthy control groups (Elfving et al., 2008; Lindblom et al., 2013). In another Swedish study among blood donors, the seroprevalence of IgG antibodies to two *Bartonella henselae* strains was 1.2% (6/498) and 2.0% (10/298), and for *Bartonella quintana* 0.2% (1/498) (McGill et al., 2005). No studies have so far assessed the human seroprevalence of antibodies to *Babesia*, *Bartonella* and *Rickettsia* species in Norway.

Most previous studies on the seroprevalence of antibodies to tick-borne microbes have been restricted to blood donors or other selected population groups, and for several of the “novel” tick-borne infections, data on seroprevalence is lacking. In the present study, we therefore aimed to assess the seroprevalence of IgG antibodies to various tick-borne microbes in an unselected Norwegian adult population living in an area where ticks are abundant.

2. Material and methods

2.1. Recruitment area

Søgne is a coastal municipality in Vest-Agder county, in the southernmost part of Norway. The municipality has a high density of ticks (*Ixodes ricinus* ticks collected in Søgne (Kjelland et al., 2010), and the municipality has a high incidence of Lyme neuroborreliosis (19/100 000 annually in 1994–1999) (Ljostad et al., 2003). In January 2016, there was 11 260 inhabitants in Søgne, of whom 7 424 were aged from 18 to 69 years (population data from the National Registry). According to the MSIS-registry, 0–6 cases of disseminated Lyme borreliosis have been reported annually in Søgne the last 10 years (<http://msis.no>), but only one case of TBEV-infection from 1994 to 2017 (<https://www.fhi.no/en/el/insects-and-pests/ticks-and-tick-borne-diseases/skogflattencefalitt-tbe/>).

2.2. Study participants and recruitment strategies

All individuals aged 18–69 years, with residential address in Søgne municipality, were invited to participate in the study. Participation entailed to give a blood sample and to answer a questionnaire. We used two different recruitment strategies; From June 2015 to January 2016, eligible individuals who attended the general practitioner's center were informed about the study and invited to participate. Then, from January to June 2016, we sent a letter with study information to all eligible individuals not already enrolled in the study and announced that they would be contacted by phone within a few weeks. Invitation requests were then made by phone, and time for blood sampling agreed. Written informed consent was obtained prior to blood sampling and distribution of login key to a web-based questionnaire. Those who did not respond to the questionnaire within 2–6 wk after blood sampling were contacted once more by letter or phone for a reminder. Recruitment and blood sampling were conducted by Søgne medical center, which is the only general practitioner center in the municipality.

2.3. Serological tests

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tests were applied for detection of serum IgG antibodies to *Bb*sl (*Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* and *Borrelia burgdorferi sensu stricto*) (Enzygnost Lyme link VisE/IgG, Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Erlangen, Germany) and TBEV (Serion ELISA classic TBE virus IgG, Institut Virion/Serion GmbH, Würzburg, Germany, positive and equivocal results were also confirmed with Enzygnost anti-TBE virus IgG, Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH). The manufacturer report a specificity at 98–100% for the Enzygnost Lyme link VisE/IgG-test, 90–98% for the Serion ELISA classic TBE virus IgG-test, and 99.5% for the Enzygnost anti-TBE virus IgG-test. Confirmation by immunoblot was not performed. Classification of sera as negative, equivocal and positive was according to kit instructions. Indirect immunofluorescent assay (IFA) tests were used for detection of serum IgG antibodies to *A. phagocytophilum* (*Anaplasma phagocytophilum* IFA IgG, Focus Diagnostics, Cypress, California, USA), *B. microti* (*Babesia microti* IFA IgG, Focus Diagnostics), *B. henselae*/*B. quintana* (*Bartonella* IFA IgG, Focus Diagnostics), and *R. helvetica*/*R. conorii* (*Rickettsia* Screen IFA IgG Antibody Kit, Fuller Laboratories, Fullerton, California, USA). Because of substantial cross reactivity for IgG antibodies to *B. henselae*/*B. quintana* and *R. helvetica*/*R. conorii*, the results are reported summarized for the *Bartonella* species and the *Rickettsia* species respectively. All analyses and interpretation of results were performed according to the manufacturer's instructions. A sample dilution of 1:64 was applied for evaluation of IFA-tests. Further titration of positive sera was not performed. All IFA-slides were evaluated separately by the same two investigators to ensure equal interpretation. Sera with an IF-brightness of

> 2+ were classified as positive, a score of 1+ to 1.5+ as equivocal. All 3568 samples were analyzed for *Bbsl* IgG antibodies. Around 1500 samples were analyzed for IgG antibodies to other tick-borne infections, these samples were collected consecutively from the start of the study.

2.4. Questionnaire

Participants were encouraged to answer the questionnaire online, but a paper version was also available on request. The questionnaire included questions about demographics, exposure to tick-bites, previous tick-borne infections, other diagnoses, regular medication and vaccination against tick-borne encephalitis and yellow fever. The web-based questionnaire was designed so that each question had to be answered in order to proceed.

2.5. Statistics

Chi-square/Fisher's exact test was applied to compare proportions between groups, and independent samples t-test to compare mean-values between groups. A p-value <0.05 was considered statistically significant. All statistical analyzes were performed using IBM SPSS Statistics, version 25 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

2.6. Ethics

The study was approved by the Regional Committee for Medical and Health Research Ethics (approval number 2013/2082 and 2014/449), and the Research Unit at Sørlandet Hospital. Written informed consent was obtained from all participants. Participants could at any time withdraw their consent. Seven randomly selected participants received a gift card valued NOK 500 for taking part in the study, otherwise there was no economic benefit of participation.

3. Results

3.1. Study participants and recruitment rates

Out of 7424 invited individuals, 3571 responded to the invitation. Serum from 3568 (48.1%) individuals were available for analysis, and they were included in the study. Out of the 3568 included individuals, 1221 (34.2 %) were recruited when visiting the general practitioner's center, 1606 (45.0 %) by invitation letter/phone, and 741 (20.8 %) by other/unknown way of recruitment. Recruitment rates according to gender and age groups are described in Table 1. Mean age in the study was 48.2 years versus 41.9 years in the whole Søgne population aged 18-69 years ($p < 0.001$). The proportion of females was 53.1% in the study versus 48.8% in the whole Søgne population aged 18-69 years ($p < 0.001$). Recruitment rates were lowest among younger age groups and males. Out of the 3568 participants, 2968 (83.2%) returned the questionnaire.

Table 1
Study participants and recruitment rates.

	Study participants (n)	Recruitment rates (%)
All participants	3568	48.1
Gender		
Males	1674	44.0
Females	1894	52.3
Age (years)		
18-29	369	19.6
30-39	594	43.5
40-49	875	52.2
50-59	825	59.5
60-69	905	80.9

Table 2

Self-reported exposure to tick-bites and tick-borne infections earlier in life.

	n	%*
No tick-bite	439	14.9
One tick-bite	366	12.4
Two tick-bites	259	8.8
Three or more tick-bites	1883	63.9
Tick-bite in the last year	984	33.4
Erythema migrans	723	24.6
Neuroborreliosis	29	1.0
<i>Borrelia</i> arthritis	14	0.5
Tick-borne encephalitis	3	0.1
Other tick-borne infection	87	2.9

* n = 2942-2968 responders to the questions.

3.2. Self-reported exposure to tick-bites and tick-borne infections

Reported exposure to tick-bites and tick-borne infections earlier in life are described in Table 2. More males than females reported at least three tick-bites earlier in life (66.7% vs 61.5%, $p = 0.003$). There were no significant gender differences for reporting at least one tick-bite, nor for erythema migrans earlier in life. Five percent (147/2950) reported health complaints attributed (by the participant and/or their general practitioner) to tick-borne infection.

3.3. Vaccinations

Vaccination against TBEV was reported by 4.3% (127/2947) of respondents. For yellow fever, 11.7% (344/2944) reported being vaccinated, 37.8% (1113/2944) not being vaccinated, and 50.5% (1487/2944) did not know.

3.4. Prevalence of serum IgG antibodies to tick-borne microbes

The prevalence of serum IgG antibodies to different tick-borne microbes are listed in Table 3. All samples were analyzed for serum IgG antibodies to *Bbsl*, and the prevalence according to gender and age groups are listed in Table 4. The prevalence of serum IgG antibodies to *Bbsl* was significantly higher among males than females (27.7% vs 17.0%, $p < 0.001$), and tended for both genders to increase with increasing age. Adjusted for gender and age (based on the gender and age stratified seroprevalences listed in Table 4), the estimated overall seroprevalence of IgG antibodies to *Bbsl* in the Søgne population aged 18-69 years was 19.5%. The prevalence of serum IgG antibodies to *Bbsl* in relation to exposure to tick-bites and tick-borne infections earlier in life as reported by the participants were as follows: No tick-bite, 13.4% (59/439); one tick-bite, 16.9% (62/366); two tick-bites, 15.8% (41/259); three or more tick-bites, 27.2% (513/1883); tick-bite in the last year, 33.1% (326/984); and *Bbsl*-infection earlier in life, 32.1% (244/761). Among participants recruited when attending the general practitioner's center the seroprevalence of IgG antibodies to *Bbsl* was 21.9% (267/1221), whereas among participants recruited by invitation it was 22.9% (367/1606), and among participants with other/unknown way of recruitment it was 20.4% (151/741) ($p = 0.401$). The seroprevalence of IgG antibodies to *Bbsl* was 22.1% (340/1537) among samples tested for at least one other tick-borne pathogen, and 21.9% (445/2031) among samples tested only for *Bbsl* ($p = 0.880$). Among individuals not vaccinated against TBEV and/or yellow fever, the seroprevalence of IgG antibodies to TBEV was only 1.4% (6/419). We found no gender differences for the seroprevalence of IgG antibodies to TBEV (among individuals not vaccinated against TBEV and/or yellow fever), *A. phagocytophilum*, *B. microti*, *B. henselae*/*B. quintana* and *R. helvetica*/*R. conorii*. The seroprevalence of IgG antibodies to *A. phagocytophilum* was highest in the age group 60-69 years (16.9%) and lowest in the age group 40-49 years (6.7%). There were no differences in seroprevalence of IgG antibodies to TBEV (among individuals not

Table 3
Prevalence of serum IgG antibodies to different tick-borne microbes.

	All samples n	IgG positive % (95% CI)	IgG equivocal % (95% CI)	IgG negative % (95% CI)
<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	3568	22.0 (20.6-23.4)	5.7 (4.9-6.4)	72.3 (70.9-73.8)
Tick-borne encephalitis virus	1453	3.1 (2.2-4.0)	0.6 (0.2-1.0)	96.3 (95.3-97.3)
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	1452	11.0 (9.3-12.6)	6.1 (4.9-7.4)	82.9 (81.0-84.9)
<i>Babesia microti</i>	1537	2.1 (1.4-2.9)	3.2 (2.3-4.1)	94.7 (93.5-95.8)
<i>Bartonella henselae</i> or/and <i>B. quintana</i>	1451	0.1 (-0.1-0.3)	1.7 (1.1-2.4)	98.2 (97.4-98.8)
<i>Rickettsia helvetica</i> or/and <i>R. conorii</i>	1445	4.2 (3.1-5.2)	5.1 (3.9-6.2)	90.8 (89.3-92.3)

Abbreviations: CI: Confidence Interval.

vaccinated against TBEV and/or yellow fever), *B. microti*, *B. henselae*/*B. quintana* and *R. helvetica*/*R. conorii* according to age groups.

Serum IgG antibodies to *A. phagocytophilum* and *R. helvetica*/*R. conorii* was more prevalent among individuals with serum IgG antibodies to *Bbsl* than among individuals without ($p = 0.010$ and $p = 0.016$, respectively). Serum IgG antibodies to TBEV, *B. microti* and *B. henselae*/*B. quintana* did not show significant association with the presence of serum IgG antibodies to *Bbsl* (Table 5). Among individuals not vaccinated against TBEV and/or yellow fever, the seroprevalence of IgG antibodies to TBEV was 2.0% (2/101) among individuals with serum IgG antibodies to *Bbsl* and 1.3% (4/318) among individuals without ($p = 0.634$).

Out of 1359 samples tested for all six microbes, 5.5% (75/1359) were seropositive to two microbes, 0.4% (6/1359) seropositive to three microbes, and none seropositive to more than three microbes.

4. Discussion

This is the first large-scale population based study of human exposure to tick-borne microbes in Norway. The study participants reported a high exposure to tick-bites; 63.9% reported at least three tick-bites earlier in life, and 33.4% reported at least one tick-bite the last year. We also found a high seroprevalence of IgG antibodies to *Bbsl* (22.0%) among the study participants. This was within the range reported in a previous study among blood donors (18.2%) from the same county (Mygland et al., 2006), but higher than previously found in other Norwegian regions (Hjetland et al., 2014; Hvidsten et al., 2017; Vestrheim et al., 2016). We did not confirm the results of the ELISA-test by immunoblot because the improvement of specificity by two-tier testing is limited (Dessau et al., 2018). However, a slight overestimation of the seroprevalence due to lack of confirmation of the positive samples by immunoblot, cannot be excluded.

The seroprevalence of IgG antibodies to *Bbsl* tended to increase with age (11.9% in the age group 18-29 years vs 33.5% in the age group 60-69 years), and was higher among males than females (27.7% vs 17.0%, respectively). An increasing seroprevalence with increasing age was also found in several previous studies from Norway and other European countries (Carlsson et al., 1998; Hjetland et al., 2014; van Beek et al., 2018; Vestrheim et al., 2016; Wilking et al., 2015), and is attributed to a cumulative exposure to tick-bites and prolonged persistence of serum

IgG antibodies after infection. Previous studies from Norway (Hjetland et al., 2014; Vestrheim et al., 2016) and other European countries (Carlsson et al., 1998; van Beek et al., 2018; Wilking et al., 2015) also report higher seroprevalences of antibodies to *Bbsl* among males than females. This may be due to differences in exposure to tick-bites, or immunological factors. More males than females reported exposure to at least three tick-bites earlier in life (66.7% vs 61.5%, respectively), but there were no significant gender differences regarding reporting at least one tick-bite or tick-borne infection earlier in life. In our study, the gender difference in seroprevalence of IgG antibodies to *Bbsl* therefore seems to be greater than the gender difference in reported exposure to tick-bites and tick-borne infections can explain. More unnoticed tick-bites among males than females, a tendency that males notice and remove ticks later than females (Wilhelmsson et al., 2013), or differences in immunological factors, are possible causes for this discrepancy.

The seroprevalence of IgG antibodies to *A. phagocytophilum* (11.0%) was lower than previously found among blood donors from western Norway (16.3%) (Hjetland et al., 2015), but higher than we would expect from a 0-4% prevalence of *A. phagocytophilum* in ticks from our region (Kjelland et al., 2018; Quarsten et al., 2015) and a presumed low transmission rate (Henningsson et al., 2015). The cut-off titer recommended by the IFA-test manufacturer (i.e. 1:64) may also be low, but we did not perform further titration of positive sera as the optimal cut-off value is debated (Hjetland et al., 2015). Furthermore, serological reactivity to *A. phagocytophilum* has been reported in 22% (4/18) of patients infected with *Neoehrlichia mikurensis* (Wass et al., 2018), indicating that cross-reactivity may be present. *N. mikurensis* has been detected in 10-19% of ticks collected along the southern coast of Norway (Kjelland et al., 2018), in 11% of ticks in northern Norway (Larsson et al., 2018), and in the blood of 10% of patients (from Aust-Agder and Vest-Agder counties) with erythema migrans or flu-like symptoms after a tick-bite (Quarsten et al., 2017), but today no commercial serology test is available. The seroprevalence of IgG antibodies to *R. helvetica*/*R. conorii* (4.2%) was higher than reported for *R. helvetica* among blood donors in Sweden (0.6-1.3%) (Elfving et al., 2008; Lindblom et al., 2013), but much lower than among recently tick-bitten individuals in Sweden and Åland Islands (44.0%) (Lindblom et al., 2016). Cross-reactivity to other *Rickettsia* species within the spotted-fever group may also be present as the tests have low specificity within the *Rickettsia* spotted-fever group according to the manufacturer's

Table 4
Prevalence of serum IgG antibodies to *Borrelia burgdorferi* sensu lato according to age and gender.

Age (years)	Males		Females		Males and females	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
18-29	20	12.7 (7.5-17.8)	24	11.4 (7.1-15.7)	44	11.9 (8.6-15.2)
30-39	47	18.8 (14.0-23.6)	40	11.6 (8.2-15.0)	87	14.6 (11.8-17.5)
40-49	92	23.0 (18.9-27.1)	61	12.8 (9.8-15.9)	153	17.5 (15.0-20.0)
50-59	117	27.7 (23.5-32.0)	81	20.1 (16.2-24.0)	198	24.0 (21.1-26.9)
60-69	187	42.1 (37.5-46.7)	116	25.2 (21.2-29.1)	303	33.5 (30.4-36.6)
18-69	463	27.7 (25.5-29.8)	322	17.0 (15.3-18.7)	785	22.0 (20.6-23.4)

Abbreviations: CI: Confidence Interval.

Table 5
Prevalence of serum IgG antibodies to other tick-borne microbes among individuals with and without antibodies to *Borrelia burgdorferi* sensu lato.

	Proportion IgG positive % (n/N)				
	TBEV	<i>Anaplasma</i>	<i>Babesia</i>	<i>Bartonella</i>	<i>Rickettsia</i>
<i>Borrelia</i> IgG positive	2.8 (9/323)	14.9 (48/322)	3.2 (11/340)	0.0 (0/323)	6.5 (21/323)
<i>Borrelia</i> IgG negative or equivocal	3.2 (36/1130)	9.8 (111/1130)	1.8 (22/1197)	0.2 (2/1128)	3.5 (39/1122)
P-value	0.715	0.010	0.117	1.000	0.016

Abbreviations: *Borrelia*: *Borrelia burgdorferi* sensu lato, TBEV: Tick-borne encephalitis virus, *Anaplasma*: *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia*: *Babesia microti*, *Bartonella*: *Bartonella henselae* or/and *B. quintana*, *Rickettsia*: *Rickettsia helvetica* or/and *R. conorii*.

instructions. Seropositivity to *A. phagocytophilum* and *R. helvetica/R. conorii* was both significantly more prevalent among participants seropositive to *Bbsl* than among participants seronegative to *Bbsl*, indicating tick-borne transmission of these infections. There was a low seroprevalence of IgG antibodies to TBEV, 3.1% among all tested participants and only 1.4% among participants reporting no vaccination against TBEV and/or yellow fever. Vaccination against Japanese encephalitis was not charted in our questionnaire, but according to the Norwegian prescription registry, the number of vaccinations is very low in the area (<http://reseptregisteret.no>). The seroprevalence of IgG antibodies to *B. microti* was also low (2.1%), and in the same range as reported for *B. microti/B. divergens* among healthy individuals in Sweden (2.5%) (Svensson et al., 2019). However, the overall seroprevalence of antibodies to *Babesia* species may be underestimated in our study since the IFA-test applied is designed for *B. microti*, and cross-reactivity for other *Babesia* species is probably low (Lempereur et al., 2015; Sayama et al., 2018). *B. microti* has not been identified in Norwegian ticks (Oines et al., 2012), but was the most prevalent *Babesia* species in ticks in both a Danish and a Swedish study (Karlsson and Andersson, 2016; Stensvold et al., 2015). The *Babesia* species found in the Norwegian study of ticks were *B. venatorum*, *B. divergens* and *B. capreoli* (Oines et al., 2012). Tick-borne transmission of *Babesia* infection may exist in the study area, although there was no significant difference in seroprevalence of IgG antibodies to *B. microti* between the *Bbsl* seropositive and seronegative group. Only two participants (0.1%) were seropositive to *B. henselae/B. quintana*. In a previous study of microbes in ticks from the region, *Bartonella* species was not found (Quarsten et al., 2015), and it was also not found in a recent study from Sweden and Åland Islands (Cronhjort et al., 2019). Whether other *Bartonella* species may induce antibodies that cross-react with *B. henselae/B. quintana* is not known. Seropositivity to more than one other tick-borne pathogen than *Bbsl* was rare.

The strength of our study is the large number of participants from a general adult population in a geographically well-defined area. A weakness of our study is that we have not charted travel history, and some travel-related exposure to tick-borne microbes may be present. Another potential weakness is possible selection biases due to our recruitment method. However, there was no significant differences in seroprevalence of IgG antibodies to *Bbsl* between those recruited when attending the general practitioner's center, those recruited by invitation, and those with other/unknown way of recruitment (participants were asked about way of recruitment in the questionnaire, and classified as "unknown way of recruitment" if the question was not answered). The recruitment rate was lower among the younger age groups, and lower among males than females. Of the seroprevalences to the different tick-borne microbes, only the seroprevalence of antibodies to *Bbsl* showed a clear gender and age related association, and this was adjusted for when estimating the overall seroprevalence of IgG antibodies to *Bbsl* among the Søgne population aged 18-69 years (estimated to 19.5% vs 22.0% among all the study participants). The seroprevalence of IgG antibodies to *Bbsl* did not differ significantly between the samples tested for at least one other pathogen than *Bbsl* and the samples tested only for *Bbsl*. We therefore consider the selection of samples tested for other microbes than *Bbsl* as representative with

respect to exposure to tick-borne infections.

In conclusion, our study indicates a high exposure to tick-bites and tick-borne microbes in the general adult population living in a coastline municipality in the southernmost part of Norway. The seroprevalence of IgG antibodies to *Bbsl* was high. Further, our study indicates that the population also is exposed to *A. phagocytophilum*, *R. helvetica/R. conorii*, *B. microti* and TBEV, but very rarely to *B. henselae/B. quintana*. In case of symptoms of infectious disease after a tick-bite, or fever without known cause, other tick-borne infections than *Bbsl* and TBEV should therefore be considered. However, serological testing should be interpreted carefully since a positive test for serum IgG antibodies cannot separate current from past infection.

5. Declaration of Competing Interest

None.

6. Author statement

We have not received any commercial financial support for our work, and there is no potential conflict of interest. The study complies with the Declaration of Helsinki, and the research protocol has been approved by the Regional Committee for Medical Research Ethics in South-Eastern Norway. The article has not been published elsewhere (parts of the Material and Methods section were published in a previous paper from the same study (Thorveit ET, Lorentzen ÅR, Ljøstad U, Mygland Å. Somatic symptoms and fatigue in a Norwegian population with high exposure to ticks. Ticks and Tick-borne diseases 10 (2019) 156-161)).

Funding

The study was funded by South-Eastern Norway Regional Health Authority (Tick-borne infections and chronic subjective health complaints; a health survey in Vest-Agder, project 2014107) and the Norwegian Multiregional Health Authorities through the BorrSci project (Lyme borreliosis; a scientific approach to reduce diagnostic and therapeutic uncertainties, project 2015113). We also received NOK 50 000 from The Independent Order of Odd Fellows to carry out a pilot study.

Acknowledgements

We thank Frank R. Andersen¹ and Siv Pettersen² for their assistance with data collection. ¹Søgne medical center, Søgne, Norway ²Department of Neurology, Sørlandet Hospital Trust, Kristiansand, Norway

References

- Karlsson, S.A., Granlund, H., Nyman, D., Wahlberg, P., 1998. IgG seroprevalence of Lyme borreliosis in the population of the Åland Islands in Finland. *Scand. J. Infect. Dis.* 30, 501–503.
- Cronhjort, S., Wilhelmsson, P., Karlsson, L., Thelaa, J., Sjødin, A., Forsberg, P., Lindgren, P.E., 2019. The Tick-Borne Diseases STING study: Real-time PCR analysis of three

- emerging tick-borne pathogens in ticks that have bitten humans in different regions of Sweden and the Åland islands. *Finland. Infect. Ecol. Epidemiol.* 9, 1683935.
- Dessau, R.B., van Dam, A.P., Fingerle, V., Gray, J., Hovi, J.W., Hunfeld, K.P., Jaulhac, B., Kahl, O., Kristoferitsch, W., Lindgren, P.E., Markowicz, M., Mavin, S., Ornstein, K., Rupprecht, T., Stanek, G., Strle, F., 2018. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 24, 118–124.
- Elfving, K., Lindblom, A., Nilsson, K., 2008. Seroprevalence of *Rickettsia* spp. infection among tick-bitten patients and blood donors in Sweden. *Scand. J. Infect. Dis.* 40, 74–77.
- Eliassen, K.E., Berild, D., Reiso, H., Grude, N., Christophersen, K.S., Finckenhagen, C., Lindbaek, M., 2017. Incidence and antibiotic treatment of erythema migrans in Norway 2005–2009. *Ticks Tick Borne Dis.* 8, 1–8.
- Frivik, J.O., Noraas, S., Grankvist, A., Wenneras, C., Quarsten, H., 2017. A man in his sixties from Southern Norway with intermittent fever. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 137.
- Henningson, A.J., Wilhelmsson, P., Gyllemark, P., Kozak, M., Matussek, A., Nyman, D., Ekerfelt, C., Lindgren, P.E., Forsberg, P., 2015. Low risk of seroconversion or clinical disease in humans after a bite by an *Anaplasma phagocytophilum*-infected tick. *Ticks Tick Borne Dis.* 6, 787–792.
- Hjetland, R., Henningson, A.J., Vainio, K., Dudman, S.G., Grude, N., Ulvestad, E., 2015. Seroprevalence of antibodies to tick-borne encephalitis virus and *Anaplasma phagocytophilum* in healthy adults from western Norway. *Infect. Dis. (Lond)* 47, 52–56.
- Hjetland, R., Nielsen, R.M., Grude, N., Ulvestad, E., 2014. Seroprevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* sensu lato in healthy adults from western Norway: risk factors and methodological aspects. *Apmis* 122, 1114–1124.
- Hvidsten, D., Mortensen, L., Straume, B., Arsenovic, M.G., Pedersen, A.B., Lyngas, G., Gray, J.S., Grude, N., 2017. Blood donor *Borrelia burgdorferi* sensu lato seroprevalence and history of tick bites at a northern limit of the vector distribution. *Apmis* 125, 717–724.
- Jore, S., Viljgrein, H., Hofshagen, M., Brun-Hansen, H., Kristoffersen, A.B., Nygard, K., Brun, E., Ottesen, P., Saevik, B.K., Ytrehus, B., 2011. Multi-source analysis reveals latitudinal and altitudinal shifts in range of *Ixodes ricinus* at its northern distribution limit. *Parasit Vectors* 4, 84.
- Kalish, R.A., McHugh, G., Granquist, J., Shea, B., Ruthazer, R., Steere, A.C., 2001. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10–20 years after active Lyme disease. *Clin. Infect. Dis.* 33, 780–785.
- Karlsson, M.E., Andersson, M.O., 2016. *Babesia* species in questing *Ixodes ricinus*. Sweden. *Ticks Tick Borne Dis.* 7, 10–12.
- Kjelland, V., Paulsen, K.M., Røllum, R., Jenkins, A., Stuen, S., Soleng, A., Edgar, K.S., Lindstedt, H.H., Vainio, K., Gibory, M., Andreassen, A.K., 2018. Tick-borne encephalitis virus, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Borrelia miyamotoi*, *Anaplasma phagocytophilum* and *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* in *Ixodes ricinus* ticks collected from recreational islands in southern Norway. *Ticks Tick Borne Dis.* 9, 1098–1102.
- Kjelland, V., Stuen, S., Skarpaas, T., Slettan, A., 2010. Prevalence and genotypes of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in *Ixodes ricinus* ticks in southern Norway. *Scand. J. Infect. Dis.* 42, 579–585.
- Larsen, A.L., Kanestrom, A., Bjorland, M., Andreassen, A., Soleng, A., Vene, S., Dudman, S.G., 2014. Detection of specific IgG antibodies in blood donors and tick-borne encephalitis virus in ticks within a non-endemic area in southeast Norway. *Scand. J. Infect. Dis.* 46, 181–184.
- Larsson, C., Hvidsten, D., Stuen, S., Henningson, A.J., Wilhelmsson, P., 2018. "*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*" in *Ixodes ricinus* ticks collected near the Arctic Circle in Norway. *Parasit Vectors* 11, 620.
- Leefflang, M.M., Ang, C.W., Berkhout, J., Bijlmer, H.A., Van Bortel, W., Brandenburg, A.H., Van Burgel, N.D., Van Dam, A.P., Dessau, R.B., Fingerle, V., Hovi, J.W., Jaulhac, B., Meijer, B., Van Pelt, W., Schellekens, J.F., Spijker, R., Stelma, F.F., Stanek, G., Verduyn-Lunel, F., Zeller, H., Sprong, H., 2016. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 16, 140.
- Lempereur, L., Shiels, B., Heyman, P., Moreau, E., Saegerman, C., Losson, B., Malandrin, L., 2015. A retrospective serological survey on human babesiosis in Belgium. *Clin. Microbiol. Infect.* 21, 96.e91–97.
- Lindblom, A., Wallmenius, K., Nordberg, M., Forsberg, P., Eliasson, I., Pahlson, C., Nilsson, K., 2013. Seroreactivity for spotted fever rickettsiae and co-infections with other tick-borne agents among inhabitants in central and southern Sweden. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.* Dis. 32, 317–323.
- Lindblom, A., Wallmenius, K., Sjöwall, J., Fryland, L., Wilhelmsson, P., Lindgren, P.E., Forsberg, P., Nilsson, K., 2016. Prevalence of *Rickettsia* spp. in Ticks and Serological and Clinical Outcomes in Tick-Bitten Individuals in Sweden and on the Åland Islands. *PLoS One* 11, e0166653.
- Ljostad, U., Mygland, A., Skarpaas, T., 2003. Neuroborreliosis in Vest-Agder. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 123, 610–613.
- McGill, S., Wessien, L., Hjelm, E., Holmberg, M., Auvinen, M.K., Berggren, K., Grandin-Jarl, B., Johnson, U., Wikstrom, S., Friman, G., 2005. *Bartonella* spp. seroprevalence in healthy Swedish blood donors. *Scand. J. Infect. Dis.* 37, 723–730.
- Morch, K., Holmaas, G., Frolander, P.S., Kristoffersen, E.K., 2015. Severe human *Babesia divergens* infection in Norway. *Int. J. Infect. Dis.* 33, 37–38.
- Mygland, A., Skarpaas, T., Ljostad, U., 2006. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur. J. Neurol.* 13, 1213–1215.
- Ocampo, J.M.F., Jore, S., Andreassen, Å.K., Wiklund, B.S., Dudmann, S., Ottesen, P., Sandbu, S., Soleng, A., Vainio, K., Aaberge, I., Nygård, K., Vold, L., 2016. Årsrapport flått og flåttbårne sykdommer i 2015. Norwegian institute of public health.
- Oines, O., Radzijevska, J., Paulauskas, A., Rosef, O., 2012. Prevalence and diversity of *Babesia* spp. in questing *Ixodes ricinus* ticks from Norway. *Parasit Vectors* 5, 156.
- Quarsten, H., Grankvist, A., Hoyvoll, L., Myre, I.B., Skarpaas, T., Kjelland, V., Wenneras, C., Noraas, S., 2017. *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato detected in the blood of Norwegian patients with erythema migrans. *Ticks Tick Borne Dis.* 8, 715–720.
- Quarsten, H., Skarpaas, T., Fajs, L., Noraas, S., Kjelland, V., 2015. Tick-borne bacteria in *Ixodes ricinus* collected in southern Norway evaluated by a commercial kit and established real-time PCR protocols. *Ticks Tick Borne Dis.* 6, 538–544.
- Sayama, Y., Zamoto-Niikura, A., Matsumoto, C., Sajo, M., Ishihara, C., Matsubayashi, K., Nagai, T., Satake, M., 2018. Analysis of antigen-antibody cross-reactivity among lineages and sublineages of *Babesia microti* parasites using human babesiosis specimens. *Transfusion* 58, 1234–1244.
- Skarpaas, T., Sundoy, A., Bruu, A.L., Vene, S., Pedersen, J., Eng, P.G., Sango, P.A., 2002. [Tick-borne encephalitis in Norway]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 122, 30–32.
- Stensvold, C.R., Al Marai, D., Andersen, L.O., Krogfelt, K.A., Jensen, J.S., Larsen, K.S., Nielsen, H.V., 2015. *Babesia* spp. and other pathogens in ticks recovered from domestic dogs in Denmark. *Parasit Vectors* 8, 262.
- Stuen, S., Bergstrom, K., 2008. Human anaplasmosis—a hidden disease in Norway? *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 128, 2579–2581.
- Svensson, J., Hunfeld, K.P., Persson, K.E.M., 2019. High seroprevalence of *Babesia* antibodies among *Borrelia burgdorferi*-infected humans in Sweden. *Ticks Tick Borne Dis.* 10, 186–190.
- van Beek, J., Sajanti, E., Helve, O., Ollgren, J., Virtanen, M.J., Rissanen, H., Lyytikäinen, O., Hytonen, J., Sane, J., 2018. Population-based *Borrelia burgdorferi* sensu lato seroprevalence and associated risk factors in Finland. *Ticks Tick Borne Dis.* 9, 275–280.
- Vestheim, D.F., White, R.A., Aaberge, I.S., Aase, A., 2016. Geographical differences in seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* antibodies in Norway, 2011–2013. *Ticks Tick Borne Dis.* 7, 698–702.
- Wass, L., Grankvist, A., Mattsson, M., Gustafsson, H., Krogfelt, K., Olsen, B., Nilsson, K., Martensson, A., Quarsten, H., Henningson, A.J., Wenneras, C., 2018. Serological reactivity to *Anaplasma phagocytophilum* in neoehrlichiosis patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 37, 1673–1678.
- Wilhelmsson, P., Lindblom, P., Fryland, L., Nyman, D., Jaenson, T.G., Forsberg, P., Lindgren, P.E., 2013. *Ixodes ricinus* ticks removed from humans in Northern Europe: seasonal pattern of infestation, attachment sites and duration of feeding. *Parasit Vectors* 6, 362.
- Wilking, H., Fingerle, V., Klier, C., Thamm, M., Stark, K., 2015. Antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato among Adults, Germany, 2008–2011. *Emerg. Infect. Dis.* 21, 107–110.

Web-references

- The Norwegian Surveillance System for Communicable Diseases (MSIS), Norwegian Institute of Public Health. <http://msis.no>. Accessed 20 January 2020. Tick-borne encephalitis, Norwegian Institute of Public Health. <https://www.fhi.no/en/el/insects-and-pests/ticks-and-tick-borne-diseases/skogflattencefalitt-the/>. Accessed 20 January 2020. The Norwegian prescription registry, Norwegian Institute of Public Health. <http://reseptregisteret.no>. Accessed 20 January 2020.

Vedlegg VI



Subjective health complaints and exposure to tick-borne infections in southern Norway

Erik Thomas Thortveit¹ | Audun Aase² | Lizette Balle Petersen² |
Åslaug Rudjord Lorentzen^{1,3} | Åse Mygland^{1,4,5} | Unn Ljøstad^{1,4}

¹Department of Neurology, Sørlandet Hospital Trust, Kristiansand, Norway

²Department of Infectious Disease Immunology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

³The Norwegian National Advisory Unit on Tick-Borne Diseases, Sørlandet Hospital Trust, Arendal, Norway

⁴Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway

⁵Department of Habilitation, Sørlandet Hospital Trust, Kristiansand, Norway

Correspondence

Erik Thomas Thortveit, Department of Neurology, Sørlandet Hospital Trust, PO Box 416, 4604 Kristiansand, Norway.
Email: erik.thomas.thortveit@sshf.no

Funding information

The study was funded by South-Eastern Norway Regional Health Authority (Tick-borne infections and chronic subjective health complaints; a health survey in Vest-Agder, project 2014107) and the Norwegian Multiregional Health Authorities through the BorrSci project (Lyme borreliosis; a scientific approach to reduce diagnostic and therapeutic uncertainties, project 2015113). We also received NOK 50 000 from The Independent Order of Odd Fellows to carry out a pilot study.

Objectives: Whether tick-borne infections can cause chronic subjective health complaints is heavily debated. If such a causal connection exists, one would expect to find more health complaints among individuals exposed to tick-borne infections than among non-exposed. In this study, we aimed to assess if exposure to tick-borne infections earlier in life, evaluated by examination of serum for IgG antibodies to tick-borne microbes, was associated with self-reported somatic symptom load.

Materials & Methods: All individuals with residential address in Søgne municipality in southern Norway, aged 18-69 years, were invited to participate in the study. Blood samples were analyzed for IgG antibodies to different tick-borne microbes, and somatic symptom load was charted by the Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15).

Results: Out of 7424 invited individuals, 2968 (40.0%) were included in the study. We detected IgG antibodies to *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*Bb*) in 22.9% (95% CI 21.4-24.4). *Bb* seropositive individuals reported less frequently moderate to severe somatic symptom load (ie, PHQ-15 sum score ≥ 10) than seronegative individuals (12.5% versus 17.7%, difference 5.2% [95% 2.1-8.0]). However, when adjusting for several other variables in a multivariable linear regression model, presence of serum IgG antibodies to *Bb* was not associated with somatic symptom load. Presence of IgG antibodies to other tick-borne microbes than *Bb*, or seropositivity to at least two microbes, was also not associated with somatic symptom load.

Conclusion: Presence of serum IgG antibodies to tick-borne microbes was not associated with self-reported somatic symptom load.

KEYWORDS

diagnostic self-evaluation, lyme borreliosis, medically unexplained symptoms, PHQ, seroepidemiologic studies, tick-borne diseases

1 | INTRODUCTION

Subjective symptoms for which doctors cannot find a medical explanation, often termed "subjective health complaints" or "medically

unexplained symptoms," represent a global health challenge.¹ The most common symptoms are fatigue, musculoskeletal pain, headache, gastrointestinal discomfort, and dizziness. Such symptoms are frequently reported in European population studies,²⁻⁴ are frequent

Åse Mygland and Unn Ljøstad contributed equally to this article.

causes of consultations both in primary and secondary health care services,^{5,6} and are major causes of sick leave and disability.¹ In several countries in northern Europe, the prevalence of medically unexplained symptoms has been reported to be up to 30% among patients referred to neurological outpatient clinics.⁷

Patients with medically unexplained symptoms are often worried about undetected underlying disease despite thorough examination, and continue to search for a potential cause and treatment. Over the past years, tick-borne diseases as Lyme borreliosis have been launched as a possible cause of chronic subjective health complaints, and many want long-term antibiotic treatment despite evidence of no effect.⁸ It has also been claimed that tick-borne diseases can trigger other neurological disorders, but also for this hypothesis, evidence is lacking.⁹

The tick *Ixodes ricinus* is widespread along the coastline in southern Norway,¹⁰ and Lyme borreliosis caused by *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*Bb*) is the most common tick-borne disease.¹¹ A *Bb* infection can be asymptomatic, present as a local skin infection, or cause diseases as neuroborreliosis or borrelia arthritis. Furthermore, several "emerging" tick-borne pathogens (*Anaplasma*, *Babesia*, *Bartonella*, *Neoehrlichia*, and *Rickettsia*) have been detected in ticks in northern Europe the last decades,¹²⁻¹⁵ but the knowledge about the human prevalence and clinical impact of these infections is still scarce. The clinical impact of simultaneous infections with more than one tick-borne pathogen is also largely unknown.

Exposure to tick-borne infections earlier in life can be charted retrospectively by examination of serum samples for presence of IgG antibodies to specific microbes. If the hypothesis claiming a causal connection between tick-borne infections and subjective health complaints is correct, one would expect the group exposed to tick-borne infections earlier in life to have more health complaints than the non-exposed group. The aim of our study was to assess if presence of serum IgG antibodies to tick-borne microbes was associated with increased self-reported somatic symptom load in a Norwegian population with high exposure to ticks.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Recruitment area

Søgne is a coastal area in Agder county, in the southernmost part of Norway. Søgne has a high abundance of ticks¹⁰ and a high incidence of neuroborreliosis.¹⁶ In January 2016, there were 11 260 inhabitants in Søgne, of whom 7424 were aged from 18 to 69 years.

2.2 | Recruitment strategies

We invited all individuals aged 18-69 years, with residential address in Søgne municipality, to participate in the study. Two different recruitment strategies were used: From June 2015 to January 2016, eligible individuals who attended the general practitioner's center

were invited to participate. Then, from January to June 2016, we sent an invitation letter to all eligible individuals not already enrolled in the study. Participants who did not respond to the questionnaire within 2-6 weeks after blood sampling were contacted once more by letter or phone for a reminder. Further details on the recruitment procedure have been published previously.⁴

2.3 | Serological tests

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tests were applied for detection of serum IgG antibodies to *Bb* and tick-borne encephalitis virus. Indirect immunofluorescent assay (IFA) tests were used for detection of serum IgG antibodies to *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia microti*, *Bartonella henselae/B quintana*, and *Rickettsia helvetica/R conorii*. Because of substantial cross reactivity for IgG antibodies to *Bartonella henselae/B quintana* and *Rickettsia helvetica/R conorii*, the results are reported summarized for the *Bartonella* species and the *Rickettsia* species, respectively. Analyzes and interpretation of results were performed according to the manufacturer's instructions. All samples were analyzed for IgG antibodies to *Bb*. A portion of the samples were analyzed for IgG antibodies to other tick-borne infections, these samples were collected consecutively from the start of the study. Further details on the serological test procedures have been published previously.¹⁷

2.4 | Questionnaire

Participants were encouraged to answer the questionnaire online, but a paper version was also available on request. The questionnaire included questions about demographics, physical activity, exposure to tick bites, previous tick-borne diseases, number of other diseases (0-22), Patient Health Questionnaire-15, Modern Health Worries questionnaire¹⁸ and Hospital Anxiety and Depression scale.¹⁹

The Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15) charts prevalence and intensity of 15 symptoms during the last 4 weeks (www.phqscreeners.com), and the following sum score cutoff values have been stated for somatic symptom load; 0-4 points: normal, 5-9 points: mild, 10-14 points: moderate, 15-30 points: severe.²⁰ In a systematic review of questionnaires, the PHQ-15 questionnaire was recommended for assessing somatic symptoms in large scale studies.²¹ The questionnaire has been validated in several studies and European languages,^{2,20,22} including Swedish.

2.5 | Sample size and statistics

The hypothesis was that presence of serum IgG antibodies to *Bb* is associated with increased somatic symptom load. Based on previous studies, we assumed 20% prevalence of serum IgG antibodies to *Bb*,²³ and proportions with moderate to severe somatic symptom load in the seropositive and seronegative groups to be 20% and 15%,

respectively.²⁴ On this background, a power and sample size calculation (www.openepi.com) implied a required total sample size of 2832 to show an association between exposure to *Bb* infection and moderate to severe somatic symptom load with 80% statistical power at a 5% significance level.

We did a multivariable regression analysis to adjust for various factors with possible association with somatic symptom load. No further power calculation was performed prior to the multivariable regression analysis. We chose linear model rather than a logistic model to avoid loss of power in the statistical processing. $P < .05$ was considered statistically significant. Statistical analyzes were performed using SPSS version 25.

2.6 | Ethics

The study was approved by the Regional Committee for Medical and Health Research Ethics (approval number 2013/2082 and 2014/449), and the Research Unit at Sørlandet Hospital. All participants signed an informed consent, and they could withdraw their consent at any time. Seven randomly selected participants received a gift card valued NOK 500 for taking part in the study, otherwise there was no economic benefit of participation.

3 | RESULTS

3.1 | Study participants and recruitment rates

Out of 7424 invited individuals, 3571 responded. Serum and questionnaires were available from 2968, and they were included in the study. Demographic data and recruitment rates according to gender and age are described in Table 1. Mean age was 48.6 years (95% CI 48.1-49.0) and the proportion of females was 54.6% (95% CI 52.8-56.4) in the study participants versus 41.9 years and 48.8% in the whole Søgne population aged 18-69 years. Further demographic characteristics have been published previously.⁴

3.2 | Exposure to tick bites and tick-borne infections

Self-reported exposure to tick bites and tick-borne diseases is described in Table 2. Health complaints attributed to tick-borne disease by the responders themselves, or their general practitioner, were reported by 5.0% (95% CI 4.2-5.8) (147/2947). The prevalence of serum IgG antibodies to different tick-borne pathogens is listed in Table 3. Out of the 1058 responders tested for all six microbes, 5.7% (95% CI 4.3-7.1) (60/1058) were seropositive to at least two microbes. The prevalence of serum IgG antibodies to *Bb* was higher among males than females (29.3% (394/1347) vs 17.6% (286/1621), difference 11.7% (95% CI 8.6-14.8)), and tended for both genders to increase with age. The seroprevalence of IgG antibodies to *Bb* was

TABLE 1 Study participants and recruitment rates

	Study participants n (%)	Recruitment rates %
All participants	2968	40.0
Gender		
Male	1347 (45.4)	35.4
Female	1621 (54.6)	44.7
Age (y)		
18-29	275 (9.3)	14.6
30-39	491 (16.5)	35.9
40-49	736 (24.8)	43.9
50-59	709 (23.9)	51.1
60-69	757 (25.5)	67.7
Recruitment		
Invitation	1606 (54.1)	
Visit GP center	1221 (41.1)	
Other ^a	141 (4.8)	
Living with		
Partner	2287 (77.1)	
Children	1294 (43.6)	
Alone	392 (13.2)	
Education after primary school		
<3 y	1097 (37.0)	
>3-<6 y	1117 (37.6)	
>6 y	636 (21.4)	
Net household income/month		
>20 000 NOK	2606 (87.8)	

Abbreviation: GP, General Practitioner

^aOwn initiative or more than one answer to the question.

TABLE 2 Self-reported exposure to tick bites and tick-borne diseases

	% (95% CI)	n/N
Tick bite earlier in life	85.1 (83.8-86.4)	2508/2947
Three or more tick bites earlier in life	63.9 (62.2-65.6)	1883/2947
Tick bite the last year	33.4 (31.7-35.2)	984/2942
EM earlier in life	24.6 (23.0-26.1)	723/2942
Other TBD than EM earlier in life	5.0 (4.2-5.8)	148/2942

Abbreviations: EM, erythema migrans; TBD, tick-borne disease.

23.0% (283/1229) for samples tested to at least one other tick-borne pathogen than *Bb*, and 22.8% (397/1739) for samples tested only for *Bb*, difference 0.2% (95% CI -2.8-3.3). The prevalence of serum IgG antibodies to *Bb* was 21.9% (267/1221) among participants recruited when visiting the general practitioner, and 22.9% (367/1606) among participants recruited by invitation, difference 1.0% (95% CI -2.1-4.1).

3.3 | Somatic symptom load

PHQ-15 score was available for 2908 individuals. PHQ-15 mean score was 5.3 (95% CI 5.1-5.5). Moderate to severe somatic symptom load (ie, PHQ-15 sum score ≥ 10) was reported by 16.5% (95% CI 15.1-17.8) (479/2908) of the responders. The most frequent complaints were feeling tired/having low energy, pain in arms/legs/joints, back pain, headache, and trouble sleeping. PHQ-15 sum score ≥ 10 was reported by 20.8% (248/1190) of the participants recruited when visiting the general practitioner's center, and by 13.2% (210/1592) of those recruited by invitation letter/phone, difference 7.6% (95% CI 4.8-10.5). Further characteristics of the somatic symptom load have been published previously.⁴

TABLE 3 Prevalence of serum IgG antibodies to different tick-borne pathogens^a

	% (95% CI)	n/N
<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	22.9 (21.4-24.4)	680/2968
Tick-borne encephalitis virus ^b	3.2 (2.2-4.2)	37/1164
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	10.8 (9.0-12.5)	125/1162
<i>Babesia microti</i>	2.1 (1.3-2.9)	26/1229
<i>Bartonella henselae</i> or/and <i>B quintana</i>	0.2 (0.0-0.4)	2/1162
<i>Rickettsia helvetica</i> or/and <i>R conorii</i>	4.1 (2.9-5.2)	47/1157

^aAll 2968 samples were analyzed for antibodies to *Bb*, and 1157-1229 samples for antibodies to the other pathogens.

^bPrevalence 1.4% (95% CI 0.3-2.6) (6/419) when assessing only participants not reporting being vaccinated against tick-borne encephalitis virus or yellow fever.

TABLE 4 Proportion with PHQ-15 sum score ≥ 10 according to prevalence of serum IgG antibodies to different tick-borne pathogens

	Proportion with PHQ-15 score ≥ 10 (n/N)		
	IgG seropositive	IgG seronegative or equivocal	Difference in proportion between groups % (95% CI)
<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	12.5 (83/665)	17.7 (396/2243)	5.2 (2.1-8.0)
Tick-borne encephalitis virus	22.2 (8/36)	20.0 (219/1094)	2.2 (-8.6-18.2)
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	17.4 (21/121)	19.5 (197/1009)	2.1 (-6.0-8.4)
<i>Babesia microti</i>	19.2 (5/26)	19.9 (233/1169)	0.7 (-18.1-11.7)
<i>Bartonella henselae</i> or/and <i>B quintana</i>	0 (0/2)	20.1 (226/1126)	20.1 (-45.7-22.5)
<i>Rickettsia helvetica</i> or/and <i>R conorii</i>	24.4 (11/45)	19.8 (214/1079)	4.6 (-5.9-19.0)
≥ 2 out of the 6 tested pathogens	13.3 (8/60)	19.7 (197/998)	6.4 (-4.7-13.3)

3.4 | Somatic symptom load and exposure to tick-borne infections

In univariable analysis (Table 4), the prevalence of moderate to severe somatic symptom load was lower among individuals with serum IgG antibodies to *Bb* than among individuals without. The prevalence of moderate to severe somatic symptom load was similar among individuals with serum IgG antibodies to other tick-borne microbes than *Bb* and among individuals without.

Table 5 shows how various variables differed in *Bb* IgG-antibody seropositive and seronegative/equivocal participants. When these variables and *Bb* antibody status were entered into a multivariable regression model, presence of serum IgG antibodies to *Bb* was not associated with somatic symptom load (Table 6). In the multivariable model, the following variables were associated with increased somatic symptom load: Anxiety and depression, number of other diseases, female gender, younger age, recruitment when attending the general practitioner's office, ≤ 6 years education after primary school, tick bite earlier in life, erythema migrans earlier in life, less physical activity, and modern health worries (Table 6). R^2 for the multivariable regression analysis was .393. Presence of IgG antibodies to other tick-borne microbes than *Bb*, or seropositivity to at least two microbes, was not associated with somatic symptom load when entered in a multivariable regression model with other independent variables as listed in Table 6 (data not shown, $n = 1031$).

4 | DISCUSSION

The main result of our study is that presence of serum IgG antibodies to *Borrelia burgdorferi* sensu lato, Tick-borne encephalitis virus, *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia microti*, *Bartonella henselae*/*B quintana*, and *Rickettsia helvetica*/*R conorii* was not associated with increased self-reported somatic symptom load.

	<i>Bb</i> IgG seropositive	<i>Bb</i> IgG seronegative or equivocal	Difference between groups (95% CI)
Male gender (%)	57.9	41.7	16.2 (11.9-20.4)
Age (mean years)	53.1	47.2	5.9 (4.8-7.0)
Recruitment GP (%)	39.3	41.7	2.4 (-1.8-6.5)
Number of diseases (mean)	1.0	1.0	0.0 (-0.1-0.1)
Living alone (%)	13.2	13.3	0.1 (-3.0-2.9)
Education after primary school >6 y (%)	22.8	21.3	1.5 (-2.0-5.2)
Net household income > 20 000 NOK/month (%)	90.6	87.5	3.1 (0.3-5.5)
Physical activity ≥ 6 h/week (%)	19.4	13.4	6.0 (2.8-9.4)
Tick bite earlier in life (%)	91.3	83.3	8.0 (5.2-10.5)
Tick bite the last year (%)	33.1	17.8	15.3 (11.5-19.2)
Erythema migrans earlier in life (%)	32.7	22.1	10.6 (6.7-14.6)
Modern health worries scale score (mean)	2.0	2.0	0.0 (-0.1-0.1)
Hospital anxiety and depression scale sum score (mean)	7.1	7.7	0.7 (0.1-1.2)

Abbreviation: *Bb*, *Borrelia burgdorferisensu lato*.

Neither was simultaneous seropositivity to at least two microbes. Also in previous studies exploring the association between IgG antibodies to *Bb* and health complaints, no association was found.^{25,26} However, these studies evaluated only serum IgG antibodies to *Bb*, and in one,²⁶ the participants were blood donors that might be a group with less health complaints than the general population.

Strengths of our study are the large number of participants from the general adult population, and that all serum samples were tested for IgG antibodies to *Bb*. Weaknesses are potential biases as analysis of IgG antibodies to other tick-borne microbes than *Bb* only in a selected portion, different recruitment strategies during the study period, and higher mean age and a larger proportion of women in the study population than in the whole Søgne population aged 18-69 years. However, the seroprevalence of IgG antibodies to *Bb* did not differ between the group of samples tested only for *Bb*, and the group of samples tested for other tick-borne microbes. We therefore consider the selection of samples tested for antibodies to other microbes than *Bb* as serological representative. Most of the participants were recruited by invitation letter/phone, or when visiting the general practitioner's center. The participants recruited when visiting the general practitioner's center reported higher somatic symptom load than those recruited by invitation, but the seroprevalence of IgG antibodies to *Bb* did not differ between these groups. Although the recruitment procedure may have caused an overestimation of health complaints in the population, we will not expect such a bias to influence the association between presence of antibodies to tick-borne microbes and self-reported somatic

TABLE 5 Characteristics and comparison of *Bb* IgG-antibody seropositive and seronegative/equivocal participants

symptom load. The skewed age and gender distribution in our sample may also have caused a bias since seroprevalence of IgG antibodies to tick-borne pathogens and PHQ-15 score both show variation according to age and gender groups.^{4,17} These factors are therefore adjusted for in the multivariable regression model.

In the regression analyses, self-reported exposure to tick bite earlier in life, and erythema migrans earlier in life, was both weakly associated with increased somatic symptom load. This result is in contrast to a previous Norwegian study of blood donors in a region with somewhat lower prevalence of tick-borne infections, where no association between self-reported exposure to tick bite and load of subjective health complaints was found.²⁶ Possible explanations for this discrepancy may be a greater tendency to attribute present somatic symptoms to previous tick-borne diseases in our high endemic region, or/and an overrepresentation in the study of individuals who attribute their symptoms to assumed tick-borne disease. A recall bias regarding exposure to tick bite (and tick-borne diseases) more than one year ago can also be present since reporting tick bite the last year was not associated with increased somatic symptom load. However, we cannot completely exclude that the association between reporting exposure to tick bite or/and erythema migrans earlier in life, and increased somatic symptom load, may be due to previous tick-borne diseases not identified by the serological testing.

In conclusion, our study showed no association between presences of serum IgG antibodies to tick-borne microbes and self-reported somatic symptom load. Although there was a weak

TABLE 6 Linear regression with PHQ-15 sum score as dependent variable^a

Independent variable	B	Standardized Beta	p-value
Anxiety and depression ^b	0.283	0.371	<.001
Number of diseases ^c	1.040	0.271	<.001
Male gender	-1.677	-0.181	<.001
Age (y)	-0.041	-0.117	<.001
Recruitment GP ^d	0.835	0.089	<.001
Education after primary school			
≤ 3 years	0.168	0.018	.287
> 6 years	-0.656	-0.059	<.001
Unknown	0.137	0.005	.757
Tick bite earlier in life	0.733	0.056	<.001
Erythema migrans earlier in life	0.409	0.038	.014
Physical activity ^e	-0.175	-0.032	.031
Modern health worries ^f	0.006	0.031	.046
Borrelia IgG seropositive	-0.257	-0.024	.125
Net household income ^g	-0.181	-0.016	.343
Tick bite the last year	-0.038	-0.004	.807
Living alone	0.020	0.001	.928

Abbreviations: B, Regression coefficient; GP, General Practitioner; PHQ-15, Patient Health Questionnaire-15.

^an = 2846.

^bHospital Anxiety and Depression scale sum score.

^cNumber of diseases reported by the participant.

^dRecruited when visiting the GP center.

^eMean hours physical activity/week (<1/≥1-<3/≥3-<6/≥6).

^fModern Health Worries questionnaire sum score.

^gNet household income/month (NOK <10 000/10 000-20 000/>20 000).

association between self-reported somatic symptom load and self-reported previous exposure to tick bites and erythema migrans, the result of our study does not support the hypothesis claiming a causal connection between tick-borne diseases and subjective health complaints.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Frank R. Andersen¹ and Siv Pettersen² for their assistance with data collection.

¹Søgne medical center, Søgne, Norway.

²Department of Neurology, Sørlandet Hospital Trust, Kristiansand, Norway.

CONFLICT OF INTEREST

The authors state that there is no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Research data are not shared due to ethical restrictions.

ORCID

Erik Thomas Thortveit  <https://orcid.org/0000-0001-6307-3889>

Åslaug Rudjord Lorentzen  <https://orcid.org/0000-0002-6918-4157>

REFERENCES

- Wilhelmsen I, Mulindi S, Sankok D, Wilhelmsen AB, Eriksen HR, Ursin H. Subjective health complaints are more prevalent in Maasais than in Norwegians. *Nord J Psychiatry*. 2007;61(4):304-309.
- Kocalevent RD, Hinz A, Brahler E. Standardization of a screening instrument (PHQ-15) for somatization syndromes in the general population. *BMC Psychiatry*. 2013;13:91.
- Hinz A, Ernst J, Glaesmer H, et al. Frequency of somatic symptoms in the general population: normative values for the Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15). *J Psychosom Res*. 2017;96:27-31.
- Thortveit ET, Lorentzen AR, Ljøstad U, Mygland A. Somatic symptoms and fatigue in a Norwegian population with high exposure to ticks. *Ticks Tick Borne Dis*. 2019;10(1):156-161.
- Haller H, Cramer H, Lauche R, Dobos G. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(16):279-287.
- Nimnuan C, Hotopf M, Wessely S. Medically unexplained symptoms: an epidemiological study in seven specialities. *J Psychosom Res*. 2001;51(1):361-367.
- Stone J, Carson A, Duncan R, et al. Symptoms 'unexplained by organic disease' in 1144 new neurology out-patients: how often does the diagnosis change at follow-up? *Brain*. 2009;132(Pt 10):2878-2888.
- Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to lyme disease. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1209-1220.
- Haahr R, Tetens MM, Dessau RB, et al. Risk of neurological disorders in patients with European Lyme neuroborreliosis. A nationwide population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz997>
- Jore S, Viljugrein H, Hofshagen M, et al. Multi-source analysis reveals latitudinal and altitudinal shifts in range of Ixodes ricinus at its northern distribution limit. *Parasit Vectors*. 2011;4:84.
- Eliassen KE, Berild D, Reiso H, et al. Incidence and antibiotic treatment of erythema migrans in Norway 2005-2009. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017;8(1):1-8.
- Michelet L, Delannoy S, Devillers E, et al. High-throughput screening of tick-borne pathogens in Europe. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014;4:103.
- Quarsten H, Skarpaas T, Fajs L, Noraas S, Kjelland V. Tick-borne bacteria in Ixodes ricinus collected in southern Norway evaluated by a commercial kit and established real-time PCR protocols. *Ticks Tick Borne Dis*. 2015;6(4):538-544.
- Stensvold CR, Al Marai D, Andersen LO, et al. Babesia spp. and other pathogens in ticks recovered from domestic dogs in Denmark. *Parasit Vectors*. 2015;8:262.
- Karlsson ME, Andersson MO. Babesia species in questing Ixodes ricinus, Sweden. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016;7(1):10-12.
- Ljøstad U, Mygland A, Skarpaas T. Neuroborreliosis in Vest-Agder. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2003;123(5):610-613.
- Thortveit ET, Aase A, Petersen LB, Lorentzen AR, Mygland A, Ljøstad U. Human seroprevalence of antibodies to tick-borne microbes in southern Norway. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020;101410. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101410>
- Indregard AM, Ihlebaek CM, Eriksen HR. Modern health worries, subjective health complaints, health care utilization, and sick leave in the Norwegian working population. *Int J Behav Med*. 2013;20(3):371-377.

19. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the hospital anxiety and depression scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69-77.
20. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosom Med.* 2002;64(2):258-266.
21. Zijlema WL, Stolk RP, Lowe B, Rief W, White PD, Rosmalen JG. How to assess common somatic symptoms in large-scale studies: a systematic review of questionnaires. *J Psychosom Res.* 2013;74(6):459-468.
22. Nordin S, Palmquist E, Nordin M. Psychometric evaluation and normative data for a Swedish version of the Patient Health Questionnaire 15-Item Somatic Symptom Severity Scale. *Scand J Psychol.* 2013;54(2):112-117.
23. Mygland A, Skarpaas T, Ljøstad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur J Neurol.* 2006;13(11):1213-1215.
24. Ihlebaek C, Eriksen HR, Ursin H. Prevalence of subjective health complaints (SHC) in Norway. *Scand J Public Health.* 2002;30(1):20-29.
25. Grabe HJ, Spitzer C, Ludemann J, et al. No association of seropositivity for anti-Borrelia IgG antibody with mental and physical complaints. *Nord J Psychiatry.* 2008;62(5):386-391.
26. Hjetland R, Reiso H, Ihlebaek C, Nilsen RM, Grude N, Ulvestad E. Subjective health complaints are not associated with tick bites or antibodies to *Borrelia burgdorferi sensu lato* in blood donors in western Norway: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2015;15:657.

How to cite this article: Thortveit ET, Aase A, Petersen LB, Lorentzen ÅR, Mygland Å, Ljøstad U. Subjective health complaints and exposure to tick-borne infections in southern Norway. *Acta Neurol Scand.* 2020;142:260-266. <https://doi.org/10.1111/ane.13263>



Graphic design: Kommunikasjonsevidlingen, UIB / Trykk: Skjerve Kommunikasjon AS



uib.no

9788230853337 (print)

9788230860328 (PDF)