

Aus dem Department für Diagnostische Labormedizin der
Universität Tübingen
Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der
Viruskrankheiten

**FSME am UKT 2001 – 2017
Daten zur Epidemiologie und Klinik**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Höllein, Nikolaus Sebastian**

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. U.M. Lauer

2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Jahn

Tag der Disputation: 19.09.2018

Meiner Familie
und Anne

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Fragestellung	11
2	Übersicht	12
2.1	FSME, das Krankheitsbild	12
2.1.1	Pathogenese.....	13
2.1.2	Symptomatik.....	14
2.1.3	Diagnostik und Meldepflicht.....	16
2.1.4	Labor.....	17
2.1.5	Therapie.....	17
2.1.6	Schutzimpfung.....	18
2.1.7	Impfquote 2006-2016.....	21
2.1.8	Verbreitung der FSME in der Bundesrepublik Deutschland.....	22
2.1.9	Saisonale Häufung.....	23
2.1.10	FSME-Inzidenz in der Bundesrepublik Deutschland.....	24
2.1.11	Fallmeldungen Kreis Tübingen.....	25
2.1.12	Fallmeldungen Zollernalbkreis.....	26
3	Material und Methoden	27
3.1	Patienten	27
3.2	Erfasste Parameter und Daten aus den Archiven des UKT	28
3.2.1	SAP i.s.h.med®.....	31
3.2.2	Roche LAURIS®.....	35
3.2.3	Roche Swisslab®.....	36
3.3	Statistische Auswertung	37
3.3.1	Deskriptive Statistik.....	37
3.3.2	Analytische Statistik.....	38
3.3.3	Berechnungen.....	40
3.3.4	Hypothesen.....	40
4	Ergebnisse	41
4.1	Deskriptiv:	41
4.1.1	Geographische Verteilung der FSME-Fälle des Kollektivs.....	41
4.1.2	Patienten.....	43
4.1.3	Einrichtungen.....	44
4.1.4	Jahreszeitliche Verteilung.....	45
4.1.5	Hospitalisierung.....	46
4.1.6	Körpertemperatur und Fieberverlauf.....	47
4.1.7	Labor.....	48
4.1.8	Liquoruntersuchung.....	48
4.1.9	Bildgebung.....	52

4.1.10	Meningitis, Meningoenzephalitis, Meningoenzephalomyelitis, Radikulitis	53
4.1.11	Symptome bei Erstvorstellung	54
4.1.12	Symptome und Diagnosen im Verlauf.....	55
4.1.13	Symptome/Zustand bei Entlassung.....	56
4.1.14	Outcome im Beobachtungszeitraum.....	57
4.1.15	Dokumentationslücken	58
4.2	Analytisch:.....	61
4.2.1	Hypothese 1: Ein schwerer Verlauf bedingt ein schlechtes Outcome.....	61
4.2.2	Hypothese 2: Hohes Fieber bedingt ein schlechtes Outcome.....	62
4.2.3	Hypothese 3: Eine zusätzliche Borrelien-Infektion bedingt ein schlechtes Outcome.....	62
4.2.4	Hypothese 4: Eine zusätzliche Borrelien-Infektion bedingt einen schweren Verlauf.....	63
4.2.5	Hypothese 5: Der Fiebert Verlauf (bi/monophasisch) korreliert mit dem Outcome. .	63
4.2.6	Hypothese 6: Ein höheres Alter korreliert mit einem schlechten Outcome.	64
5	Diskussion	65
5.1	Datenverfügbarkeit / Datenqualität	65
5.2	Situation im Einzugsgebiet des UKT in Bezug zur Bundesrepublik.....	66
5.2.1	Patienten und Einrichtungen.....	67
5.2.2	Jahreszeitliche Verteilung	67
5.2.3	Hospitalisierung.....	67
5.2.4	Körpertemperatur und Fiebert Verlauf	68
5.3	Labor	69
5.3.1	Liquoruntersuchung	69
5.3.2	Liquorfarbe.....	70
5.3.3	Leukozyten und Lymphozytenanteil.....	70
5.3.4	IgM- und IgG-Konzentration.....	71
5.3.5	Bildgebung	72
5.3.6	Borrelien-Koinfektion.....	72
5.3.7	Meningitis, Meningoenzephalitis, Meningoenzephalomyelitis, Radikulitis	72
5.3.8	Zustand bei Erstvorstellung, im Verlauf und bei Entlassung	73
5.3.9	Outcome	75
5.4	Dokumentationslücken	76
5.4.1	Impfschutz.....	76
5.4.2	Reise- und Zeckenanamnese	76
5.5	Diskussion der Hypothesen.....	77
6	Zusammenfassung	81
7	Erklärung zum Eigenanteil	83
8	Literaturverzeichnis	84
9	Danksagung.....	90
10	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
Ass	Acetylsalicylsäure
CT	Computertomographie
FSME	Frühsommermeningoenzephalitis
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
i.m.	intramuskulär
IfSG	Infektionsschutzgesetz
Ig	Immunglobulin
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
KAS	Klinisches Arbeitsplatz-System
Med	Median
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
p	p-Wert
PCR	Polymerasekettenreaktion
RKI	Robert-Koch-Institut
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut
TBE	Tick-borne-enzephalitis
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
vieu	Vienna-Units
ZNS	Zentralnervensystem
µl	Mikroliter
ZAK	Zollernalbkrankenhaus
ZEE	Zentraleuropäische Enzephalitis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Laborwerte.....	17
Abbildung 2: Verordnete Impfdosen 2006-2016 (FSME-Immun® oder Encepur®)....	18
Abbildung 3: Impfschema Pfizer FSME-Immun® (ehemals Baxter).....	19
Abbildung 4: Impfschema Pfizer FSME-Immun 0,25 ml Junior® (ehemals Baxter) ...	19
Abbildung 5: Impfschema GSK Encepur® (ehemals Novartis).....	20
Abbildung 6: Impfschema GSK Encepur® Kinder (ehemals Novartis)	20
Abbildung 7: Impfquote 2006-2016.....	21
Abbildung 8: Risikogebiete RKI 2017	22
Abbildung 9: Meldequartale	23
Abbildung 10: 5-Jahresinzidenz RKI 2012-2016.....	24
Abbildung 11: Fallmeldungen Kreis Tübingen	25
Abbildung 12: Fallmeldungen Zollernalbkreis	26
Abbildung 13: Nicht ausgewertete Daten.....	30
Abbildung 14: Daten aus dem SAP i.s.h.med®-System.....	32
Abbildung 15: Daten aus dem Roche Lauris®-System	35
Abbildung 16: Daten aus dem Roche Swisslab®-System.....	36
Abbildung 17: Geographische Verteilung der FSME-Fälle (Gesamtkollektiv)	41
Abbildung 18: Fälle pro Jahr	43
Abbildung 19: Alter und Geschlecht im Vergleich.....	43
Abbildung 20: Geschlechterverhältnis	44
Abbildung 21: Einrichtungen.....	44
Abbildung 22: Verteilung Monate	45
Abbildung 23: Verteilung Quartal.....	45
Abbildung 24: Hospitalisierung	46
Abbildung 25: Körpertemperatur	47
Abbildung 26: Fieberverlauf.....	47
Abbildung 27: Liquoruntersuchung	48
Abbildung 28: Liquorfarbe	48
Abbildung 29: Leukozyten Liquor.....	48
Abbildung 30: Lymphozytenanteil.....	48
Abbildung 31: Anzahl serologische Untersuchungen pro Jahr.....	50
Abbildung 32: IgM-Konzentration.....	51
Abbildung 33: IgG-Konzentration	51
Abbildung 34: Borrelien-Koinfektion	52

Abbildung 35: Bildgebung.....	52
Abbildung 36: Manifestation	53
Abbildung 37: Symptome bei Erstvorstellung.....	54
Abbildung 38: Symptome im Verlauf.....	55
Abbildung 39: Zustand bei Entlassung.....	56
Abbildung 40: Outcome	57
Abbildung 41: Nachuntersuchungen	57
Abbildung 42: Dokumentation Impfschutz	58
Abbildung 43: Status Schutzimpfung.....	58
Abbildung 44: Patienten mit vollständigem und unvollständigem Impfschutz.....	59
Abbildung 45: Zeckenstich.....	60
Abbildung 46: Kreuztabelle Hypothese 1 (schlechter Verlauf / Outcome).....	61
Abbildung 47: Kreuztabelle Hypothese 2 (hohes Fieber / schlechtes Outcome)	62
Abbildung 48: Kreuztabelle Hypothese 3 (Borrelien-Infektion / schlechtes Outcome) 62	
Abbildung 49: Kreuztabelle Hypothese 4 (Borrelien-Infektion / schwerer Verlauf).....	63
Abbildung 50: Kreuztabelle Hypothese 5 (Fiebertverlauf / schlechtes Outcome).....	63
Abbildung 51: Korrelation Alter und Outcome	64
Abbildung 52: Logistische Regression.....	64
Abbildung 53: Referenzbezugskurve	71
Abbildung 54: Werte optischer Dichte.....	71

1 Einleitung

Die Frühsommermeningoenzephalitis (FSME), welche durch das FSME-Virus (englisch: Tick-borne-enzephalitis-Virus, TBE) ausgelöst wird, ist eine durch Zecken übertragene Infektion, zählt somit zu den Zoonosen und ist seit 2001 nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtig. Als Synonym werden die Begriffe Zeckenzephalitis, Zentraleuropäische Enzephalitis (ZEE), Russische Frühsommer-Enzephalitis, Frühsommerenzephalitis, Schneider-Erkrankung oder Kumling-Krankheit verwendet (Kaiser, 2016a, Robert-Koch-Institut, 2017, Satz, 2006).

In Deutschland gab es in den Jahren 2002 bis 2016 nach Angaben des Robert-Koch-Institut 4128 gemäß dem IfSG gemeldete Infektionen (Robert-Koch-Institut, 2017). Im Jahr 2016 wurden 348 Fälle gemeldet. Jährlich schwankte die Zahl zwischen 195 (2012) und 546 (2006). Im Median ergaben sich 276 Fälle pro Jahr (Robert-Koch-Institut, 2017). In Bayern und Baden-Württemberg wurden regelmäßig die meisten Fälle gemeldet. Zunehmend wurden in den letzten Jahren auch Fälle außerhalb der vom RKI als Risikogebiet eingestuften Gebiete gemeldet (Robert-Koch-Institut, 2017).

Das Hauptrisikogebiet in Deutschland ist der süddeutsche Raum mit den Bundesländern Bayern und Baden-Württemberg sowie die südlichen Regionen in Thüringen und Hessen (Robert-Koch-Institut, 2017). Die Infektion tritt ganzjährig auf, jedoch gehäuft im zweiten und dritten Quartal (Robert-Koch-Institut, 2016). Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Ab dem 40ten Lebensjahr steigt das Risiko zu erkranken an (Robert-Koch-Institut, 2017). Im Jahr 2016 bildeten 50- bis 69-jährige Patienten die am häufigsten betroffene Gruppe. 85% der Erkrankten wurden stationär behandelt (Robert-Koch-Institut, 2016).

Drei Subtypen des Erregers können serologisch unterschieden werden: Westlicher Subtyp, östlicher Subtyp und der fernöstliche Subtyp. Gemeinsam ist ihnen die Zugehörigkeit zu den Flaviviren und das Envelope Protein E (Glycoprotein E), welches bei allen drei Typen eine Übereinstimmung von bis zu 97% zeigt (Chiba et al., 1999, Heinz and Stiasny, 2012).

Die Infektion verursacht eine Entzündung des zentralen Nervensystems, welche unterschiedlich schwer verlaufen kann. Die Mehrzahl der Fälle (70-95%) verläuft subklinisch (Ruzek et al., 2010). Bei einem zufällig ausgewählten, nicht geimpften,

gesunden Patientenkollektiv in einem süddeutschen Risikogebiet konnte eine Seroprävalenz von 9% nachgewiesen werden (Kaiser et al., 1997). Die ZNS-Entzündung kann als Meningitis (ca. 50%), Meningoenzephalitis (ca. 40%) oder als Meningoenzephalomyelitis (ca. 10%) imponieren (Kaiser, 1999).

Die Diagnose erfolgt in der Regel nach klinischem Erscheinungsbild sowie dem labordiagnostischen Nachweis von erregerspezifischen IgM- und IgG-Antikörpern im Serum oder Liquor (Holzmann, 2003).

Der Hauptüberträger im deutschen Raum ist die Zeckenart *Ixodes ricinus*. Eine Übertragung durch kontaminierte, nicht pasteurisierte Milch und Milchprodukte ist selten, aber möglich (Hudopisk et al., 2013).

Gefährdet sind laut der ständigen Impfkommission des Robert-Koch-Instituts (STIKO) alle Personen, die sich in einem Risikogebiet aufhalten und verhaltensbedingt exponiert sind (STIKO, 2017). Die Gefahr einer Ansteckung ist durch eine aktive Immunisierung deutlich zu reduzieren. Es liegen keine klinischen Studien vor, dennoch konnte in Österreich nach einem umfangreichen Impfprogramm ein Rückgang der Inzidenz eindrucksvoll beobachtet werden (Kunz, 2003, Heinz and Kunz, 2004).

Der Anteil der erkrankten Personen, die bleibende Schäden davontrugen, wird in einer süddeutschen Studie mit bis zu 23% angegeben, der letale Ausgang mit 1,2% (Kaiser, 1999).

Bei einer Meningoenzephalomyelitis als schwerster Ausprägungsform der FSME-Infektion erlitten einer weiteren süddeutschen Studie zufolge 51% der Betroffenen bleibende Schäden, 30% verstarben, und nur 19% blieben ohne Folgeerscheinung (Kaiser, 2011).

Bisher ist keine kausale Therapie bekannt (Stand 2017). Die Therapie erfolgt bis dato rein symptomatisch. Therapieversuche mit Corticosteroiden oder osmotischen Diuretika ließen sich nicht als erfolgreich bestätigen (Mickiene et al., 2002, Kaufmann and Cardoso, 1992).

Mit einer gemeldeten Fallzahl von im Median 276 Fälle pro Jahr in der Bundesrepublik handelt es sich um keine seltene und aufgrund der möglichen Folgeschäden auch ernst zu nehmende Infektion. Die anzunehmende Dunkelziffer dürfte sogar weitaus höher

liegen (Ruzek et al., 2010). Daher erscheint eine genauere Betrachtung der Epidemiologie und Klinik im Raum Tübingen vor diesem Hintergrund durchaus relevant.

Bisher sind kaum Parameter bekannt, die eine Aussage über den potentiell sehr unterschiedlichen Schweregrad der Erkrankung sowie die Prognose erlauben (Stand 2017). Die folgende Arbeit sollte nun die am Universitätsklinikum Tübingen in den Jahren 2001 bis 2017 behandelten Fälle retrospektiv untersuchen.

1.1 Fragestellung

Wie sieht die Patientenstichprobe aus?

Das Ergebnis sollte eine möglichst genaue Beschreibung der Patientenstichprobe sein, um eine klare Interpretation der Ergebnisse und Folgeuntersuchungen zu erleichtern.

Welche Daten sind bezüglich FSME-Fällen in den Archiven verfügbar?

Dazu sollte festgestellt werden, welche Daten tatsächlich zur Verfügung stehen und welche vergleichbar dokumentiert worden sind.

Welche Faktoren bedingen einen schweren Verlauf?

Ziel sollte es sein, Faktoren herauszustellen, die den unterschiedlichen Verlauf begründen könnten, um die Intensität der Infektion im individuellen Fall besser einschätzen zu können.

Welche Faktoren bedingen ein schlechtes Outcome?

Ziel sollte sein, Faktoren herauszustellen, die ein schlechtes Outcome bedingen, um die Erkrankung besser zu verstehen und Aussagen zur Prognose im individuellen Fall möglich zu machen.

Können weitere Hypothesen entwickelt werden?

Zudem sollten weitere mögliche Zusammenhänge geprüft werden, die eventuell studienbegleitend (während der Untersuchung/Daten-Akquise) auffallen würden.

Gibt es Dokumentationslücken, wenn ja, welche?

Ziel war zudem, Dokumentationslücken aufzudecken, die eventuell folgend die Beantwortung epidemiologischer Fragestellungen verhindern.

2 Übersicht

2.1 FSME, das Krankheitsbild

Ein nicht unerheblicher Teil der Infektionen verläuft inapparent (70-95%) und milde Verlaufsformen werden seitens der Patienten oft als „Sommergrippe“ missinterpretiert (Ruzek et al., 2010).

Die Inkubationszeit vom Zeitpunkt des Zeckenstiches bis zum Ausbruch der ersten Symptome wird in einer süddeutschen Studie mit 4-28 Tagen angegeben, im Median beträgt sie hiernach 8 Tage (Kaiser, 1999).

Als typisch gilt der zweiphasige Fieberverlauf (ca. 74%) mit einer ersten Prodromalphase von im Median ca. 4 Tagen und einem zweiten Fieberstadium nach einer kurzen Erholungsphase von im Median ca. 7 Tagen (Kaiser, 1999). In Westrussland trägt die FSME daher auch den Beinamen „zweigipfliges Milchfieber“ (Smorodintsev, 1958).

Während dieser ersten Phase einer Infektion zeigen die meisten Patienten grippeähnliche Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit. Bei schwerwiegenderen Fällen, die seltener auftreten, zeigt sich eher ein zweiphasiger Verlauf (Kaiser, 1999).

Im der zweiten Phase können entsprechend der intensiveren Beteiligung des ZNS Bewusstseinsstörungen, Ataxien, Koordinationsstörungen, Paresen, respiratorische Insuffizienzen, Tremores, Dysästhesien, Sprachstörungen, Verdauungsstörungen und Krampfanfälle auftreten (Kaiser, 1999). Psychomotorische Störungen treten oft in Form von Verlangsamung, Schwindel, Orientierungslosigkeit und Gangunsicherheit auf.

Insgesamt zeigt sich eine Vielzahl an möglichen Symptomen. In wenigen Fällen (1,2%) verläuft die Infektion tödlich (Kaiser, 1999). In einigen Fällen ist lediglich hohes Fieber das einzige Symptom (Meyer et al., 2010).

2.1.1 Pathogenese

Während eines Zeckenstiches werden Viren von der Zecke in die Haut übertragen. Der Speichel der Zecken enthält antikoagulative und lokalanästhesierende Substanzen. Mit dem Speichel, der für ein erfolgreiches Blutsaugen injiziert wird, gelangen die Viren in die Haut des Wirtes (Alekseev and Chunikhin, 1990). Dort infizieren sie zunächst die Langerhanszellen und gelangen mit ihnen in die Lymphbahn und infizieren dort Makrophagen und Lymphozyten in Organen des lymphoendothelialen Systems (Labuda et al., 1996).

Befallen werden vor allem Milz und Leber, später treten die Viren in das ZNS über (Ruzek et al., 2010). Der Mechanismus der Überschreitung der Blut-Hirn-Schranke ist nicht abschließend geklärt, diskutiert werden drei verschiedene Möglichkeiten (McMinn, 1997):

1. Über die Infektion der Filae olfactoriae
2. Übertritt der Viren per Transcytose aus den Blutkapillaren des Gehirns
3. Replikation in Endothelzellen und Release auf der Seite des Hirnparenchyms

Ein Labormitarbeiter hatte sich während einer Virusisolation infiziert, weshalb der Infektionsweg in diesem Fall dahingehend interpretiert wurde, dass die Viren über die Filae olfactoriae ins ZNS gelangten (Avsic-Zupanc et al., 1995).

Eine Untersuchung zeigt, dass bei den meisten autopsierten Verstorbenen identische pathologische Veränderungen zu finden waren: Während der enzephalitischen Phase kommt es zu lymphozytären Infiltraten ins Hirnparenchym, zu Hyperämie und einer ödematösen Schwellung. Es finden sich nahezu überall Mikroläsionen und nekrotische Nervenzellen, vorzugsweise aber in Medulla oblongata, Pons, Cerebellum, Hirnstamm, Basalganglien und Rückenmark (Gelpi et al., 2006).

Letztendlich führt der Schwellungs-, und Entzündungszustand des Gehirns und der Untergang der Nervenzellen zu den charakteristischen Symptomen der Infektion.

2.1.2 Symptomatik

Je nach Beteiligung der betroffenen Strukturen manifestiert sich die Infektion unterschiedlich schwer. Die Symptomatik deckt ein weites Spektrum ab. Die Infektion kann als unkomplizierter grippaler Infekt in Erscheinung treten. In ihrer Maximalvariante kann die Infektion aber auch das Bild eines klinisch schwer kranken Patienten mit zerebralen Ausfällen bis hin zur Intubationspflichtigkeit zeigen. In der Literatur wird die Infektion aufgrund ihres unterschiedlichen Erscheinungsbildes in 3 wesentliche Gruppen eingeteilt: Meningitis, Meningoenzephalitis und Meningoenzephalomyelitis. Manche Autoren unterteilen das Erscheinungsbild zusätzlich in eine vierte Gruppe, die FSME-Radikulitis. Diese ist aber nach Ansicht der Mehrheit der Autoren als Meningoenzephalomyelitis anzusehen.

2.1.2.1 Meningitis

Oft wird nicht ganz korrekt die Diagnose einer reinen Meningitis gestellt, da eine FSME-Infektion, wenn sie apparent verläuft, auch immer eine Enzephalitis auslöst, die jedoch als Meningitis imponieren kann (Kaiser, 1999).

Leitsymptome einer Meningitis sind (Baenkler, 2010):

- Fieber
- Holozephalie, stärkste Kopfschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen,
- Licht- und Geräuschempfindlichkeit
- Doppelbilder
- Meningismus
- Schwindel, Gangunsicherheit
- Psychomotorische Verlangsamung, Orientierungslosigkeit
- Krampfanfälle

2.1.2.2 *Meningoenzephalitis*

Der korrektere Begriff für die Manifestation einer FSME-Infektion ist *Meningoenzephalitis*, da diese immer eine Enzephalitis mit einschließt.

Hierbei treten zusätzlich schwerwiegendere Symptome auf. Paresen der Facialisäste und Bewusstseinsstörungen treten gehäuft auf. Beides sind deutliche Manifestationen einer ZNS-Beteiligung. Eine vorübergehende Atemlähmung dagegen tritt nur in seltenen Fällen auf (Kaiser, 1999).

2.1.2.3 *Meningoenzephalomyelitis*

Die Meningoenzephalomyelitis stellt die Maximalvariante der FSME-Infektion dar. Hierbei ist das Rückenmark mit betroffen und dementsprechend treten zusätzlich Paresen der Extremitäten auf.

Die Prognose ist deutlich schlechter als bei den anderen Ausprägungsformen und es kommt bisweilen zum letalen Ausgang.

Wie bereits erwähnt, unterscheiden einige Autoren weiterhin eine FSME-Radikulitis, welche aber weitestgehend einer ausgeprägten Meningoenzephalomyelitis entspricht. Eine Unterscheidung erscheint daher nicht sinnvoll, denn bei beiden Formen handelt es sich um die Maximalvariante der FSME (Kaiser, 1999).

2.1.3 Diagnostik und Meldepflicht

In Deutschland wird die Diagnostik entsprechend der Falldefinition des Robert-Koch-Instituts vorgenommen. Dabei müssen folgende Kriterien erfüllt sein (Robert-Koch-Institut, 2015):

Mindestens **eine** der beiden folgenden **klinischen Erscheinungen**:

- grippeähnliche Beschwerden,
- klinische Manifestation im Zentralnervensystem (Meningitis, Enzephalitis)

und

ein labordiagnostisch positiver Infektionsnachweis durch mindestens **eine** der **vier** Methoden:

- direkter Erregernachweis: PCR
- indirekter Erregernachweis (serologisch): Erregerspezifische IgM-, IgG-Antikörper
- deutlicher (≥ 4 facher) Antikörpertiteranstieg bei 2 Proben
- Nachweis intrathekal gebildeter FSME-spezifischer Antikörper

Die am häufigsten labortechnisch angewandte Methode ist der indirekte Erregernachweis im Serum durch die Bestimmung von erregerspezifischen IgG-, und IgM-Antikörpern aus dem Patientenserum mittels ELISA-Test. Dabei gilt es zu beachten, dass eine Kreuzreaktion mit Antikörpern gegen das Gelbfiebervirus auftreten kann. Eine bestehende Gelbfieberinfektion muss bei dieser Art der Diagnostik ausgeschlossen sein.

FSME ist seit 2001 nach § 7 Abs. 1 Infektionsschutzgesetz meldepflichtig (Infektionsschutzgesetz, 2018).

Auch ein *laborchemischer Nachweis* einer FSME-Infektion ist bereits meldepflichtig.

2.1.4 Labor

In einer vorangegangenen Studie wurden Laborwerte eines süddeutschen Patientenkollektivs untersucht. Dabei wurden Daten von 731 Patienten untersucht.

Die Ergebnisse der Untersuchung sind in nachstehender Tabelle aufgezeigt. (Kaiser, 2000)

Laborwerte bei einer FSME-Infektion (n=731)

Parameter	Median	(Spannweite)
Leukozytenzahl (1/µl)	12 000	(3 000 – 40 000)
BSG (mm1/Std.)	26	(5 – 120)
CRP (mg/dl)	3	(1 – 60)
Zellzahl im Liquor (1/µl)	60	(5 – 1200)
Protein im Liquor (mg/dl)	600	(300 – 2 000)

Abbildung 1: Laborwerte

2.1.5 Therapie

Bislang existiert keine kausale Therapie (es sind keine gegen FSME wirksamen Virostatika bekannt).

Zudem gibt es derzeit keine passive Immunisierung, bereits seit 2003 sind entsprechende Präparate in Deutschland nicht mehr verfügbar (Satz, 2006).

Verschiedene Studien veranlassten das Paul-Ehrlich-Institut (Langen) diese Präparate als nicht sicher einzustufen. Zum einen konnte kein Nachweis für die Wirksamkeit einer Postexpositionsprophylaxe erbracht werden, zum anderen wurden bei Kindern unter 14 Jahren gehäuft schwere Verläufe nach einer Verabreichung einer Postexpositionsprophylaxe dokumentiert (Kunz et al., 1981, Satz, 2006)

Die symptomatische Therapie umfasst im Wesentlichen die Gabe von Analgetika und Antipyretika wie ASS, Ibuprofen, Paracetamol oder Metamizol sowie Antiemetika wie beispielsweise Dimenhydrinat.

Eine Gabe von Glukokortikoiden ist kritisch zu bewerten, da die Studienlage hier nicht eindeutig ist und eine negative Wirkung angenommen wird. Die Wirkung von osmotischen Diuretika zur Senkung des intrakraniellen Drucks, wie beispielsweise Mannitol, ist klinisch nicht belegt (Mickiene et al., 2002, Kaufmann and Cardoso, 1992).

2.1.6 Schutzimpfung

Schutzimpfungen werden unterschiedlich häufig durchgeführt. Die Impfquote bei Schulanfängern betrug in den Jahren 2006-2016 im Median in Baden-Württemberg 21,6%, in Bayern 33,3%, in Hessen 17,6% und in Thüringen 18,6%. Die meisten Erkrankten (99%) erwiesen sich als nicht ausreichend oder gar nicht geimpft (Robert-Koch-Institut, 2016).

Schutzimpfung (Robert-Koch-Institut, 2017)

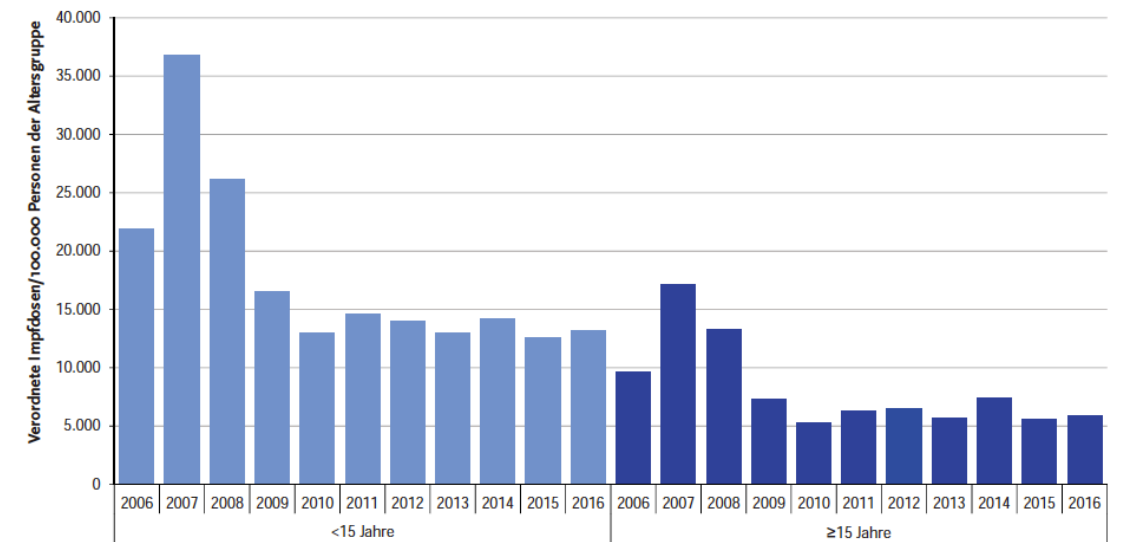


Abbildung 2: Verordnete Impfdosen 2006-2016 (FSME-Immun® oder Encepur®) (mit freundlicher Genehmigung des RKI)

Derzeit (Stand 2017) sind zwei Impfstoffe von zwei Herstellern auf dem Markt. FSME-Immun® von Pfizer (ehemals Baxter) und Encepur® von GlaxoSmithKline (ehemals Novartis).

Die Verträglichkeit der Impfstoffe wird als hoch angegeben, zudem werden wenige unerwünschte und sehr wenige schwere unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet. Gelegentlich treten auf:

Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Myalgien, Arthralgien, Unwohlsein, Fieber sowie lokale Reaktionen an der Einstichstelle (Pfizer, 2017b, GlaxoSmithKline, 2017a).

Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen für Zecken-exponierte Personen in einem gemäß dem aktuellen epidemiologischen Bulletin des Robert-Koch-Instituts definierten Risikogebiet die Kosten für eine FSME-Schutzimpfung (Infektionsschutzgesetz, 2018, Sozialgesetzbuch, 2017).

Ein Wechsel zwischen den Präparaten ist prinzipiell möglich, aber nicht empfohlen (Wittermann et al., 2009). Die Vakzine ist bei allen 3 Subtypen wirksam und soll im Abstand von 3-5 Jahren aufgefrischt werden (Chiba et al., 1999, Heinz and Stiasny, 2012, GlaxoSmithKline, 2017a, Pfizer, 2017b).

Nach einem Zeckenstich sollte eine Impfung frühestens nach 4 Wochen erfolgen, um im Falle einer Infektion eine serologisch gesicherte Diagnose stellen zu können. Ansonsten kann es im Fall einer kurz davor erfolgten Impfung zu Fehlinterpretationen kommen.

Die Impfungen werden mit folgendem Impfschema empfohlen:

Pfizer FSME-Immun® (Pfizer, 2017b)

Grundimmunisierung	Dosis	Zeitpunkt
1. Teilimpfung	0,5ml i.m.	
2. Teilimpfung	0,5ml i.m.	21 Tage bis 3 Monate nach der ersten Teilimpfung
3. Teilimpfung	0,5ml i.m.	9 – 12 Monate nach der zweiten Teilimpfung
Auffrischung	0,5ml i.m.	Jeweils 3 Jahre nach der letzten Impfung

Abbildung 3: Impfschema Pfizer FSME-Immun® (ehemals Baxter)

Pfizer FSME-Immun 0,25 ml Junior® (Pfizer, 2017a)

Grundimmunisierung	Dosis	Zeitpunkt
1. Teilimpfung	0,25ml i.m.	
2. Teilimpfung	0,25ml i.m.	14 Tage nach der ersten Teilimpfung
3. Teilimpfung	0,25ml i.m.	5 – 12 Monate nach der zweiten Teilimpfung
Auffrischung	0,25ml i.m.	Jeweils 3 Jahre nach der letzten Impfung, dann alle 5 Jahre

Abbildung 4: Impfschema Pfizer FSME-Immun 0,25 ml Junior® (ehemals Baxter)

GSK Encepur® (GlaxoSmithKline, 2017a)

Grundimmunisierung	Dosis	Zeitpunkt
1. Teilimpfung	0,5ml i.m.	
2. Teilimpfung	0,5ml i.m.	1 bis 3 Monate nach der ersten Teilimpfung
3. Teilimpfung	0,5ml i.m.	9 – 12 Monate nach der zweiten Teilimpfung
Auffrischung	0,5ml i.m.	Jeweils 5 Jahre nach der letzten Impfung, älter als 49 Jahre alle 3 Jahre

Abbildung 5: Impfschema GSK Encepur® (ehemals Novartis)

GSK Encepur® Kinder (GlaxoSmithKline, 2017b)

Grundimmunisierung	Dosis	Zeitpunkt
1. Teilimpfung	0,25ml i.m.	
2. Teilimpfung	0,5ml i.m.	7 Tage nach der ersten Teilimpfung
3. Teilimpfung	0,5ml i.m.	21 Tage nach der zweiten Teilimpfung
Auffrischung	0,5ml i.m.	Jeweils 3 Jahre nach der letzten Impfung, dann alle 5 Jahre

Abbildung 6: Impfschema GSK Encepur® Kinder (ehemals Novartis)

Die Kinderimpfstoffe sollten in der Empfehlung von Pfizer bei Kindern im Alter zwischen 1 und 15 Jahren, beim Hersteller GlaxoSmithKline zwischen 1 und 11 Jahren zur Anwendung kommen. Entsprechend den vorliegenden Fachinformationen (GlaxoSmithKline, 2017a, GlaxoSmithKline, 2017b, Pfizer, 2017b, Pfizer, 2017a) sollte bei Kindern eine sorgfältige Indikation gestellt werden, da bei Kindern unter 3 Jahren das Risiko eines hohen Fiebers infolge der Impfung besteht. Schwangere und stillende Frauen sollten nur nach sorgfältigster Indikationsstellung geimpft werden, es liegen diesbezüglich keine Untersuchungen vor. Bei erworbener oder angeborener Immunschwäche (Immunsuppression, HIV etc.) kann unter Umständen eine Immunantwort ausbleiben und somit kein zuverlässiger Impfschutz aufgebaut werden. Nach Ansicht der ständigen Impfkommission am RKI besteht folgende Impfindikation:

Gefährdet sind Personen, die sich in einem FSME-Risikogebiet aufhalten und verhaltensbedingt exponiert sind (STIKO, 2017).

2.1.7 Impfquote 2006-2016

Impfquote 2006-2016 (Robert-Koch-Institut, 2017):

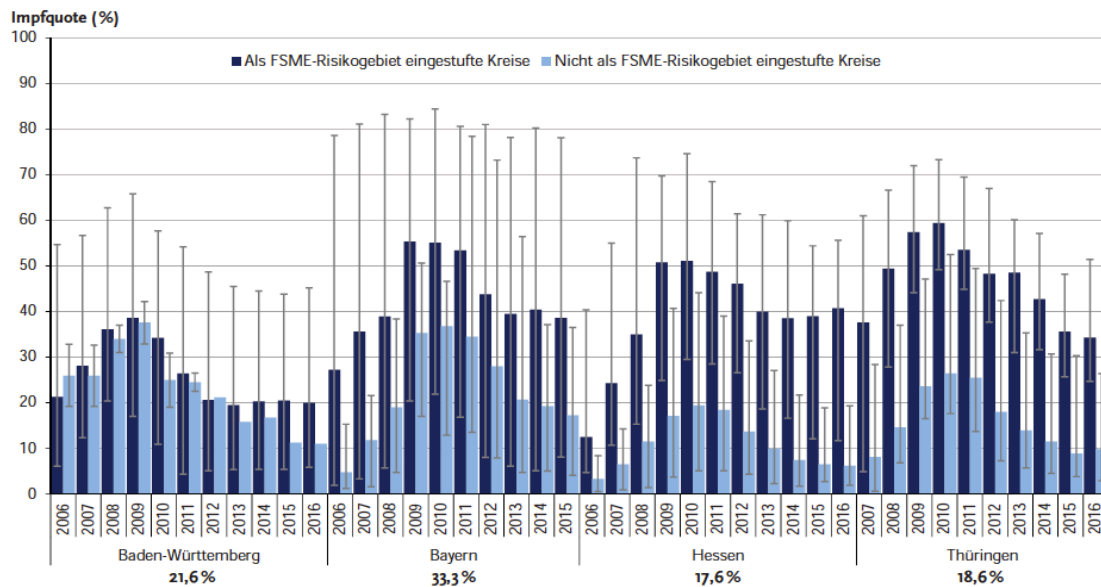


Abbildung 7: Impfquote 2006-2016

Dargestellt sind die FSME-Impfquoten der Kinder mit mindestens 3 Impfungen nach Landkreisen, die als Risikogebiet eingestuft wurden und Landkreisen, die nicht als Risikogebiet eingestuft wurden. Der Fehlerbalken gibt die Spannweite zwischen den Kreisen mit der niedrigsten und der höchsten Impfquote an. Die Prozentzahl ist die landesweite Impfquote 2016.

(Mit freundlicher Genehmigung des RKI)

In den Jahren 2006 bis 2016 wurden die Impfquoten bei Kindern in Bayern, Baden-Württemberg, Hessen und Thüringen untersucht. Das Robert-Koch-Institut verzeichnet für diesen Zeitraum einen Rückgang der Impfquote seit 2010 (Robert-Koch-Institut, 2017).

2.1.8 Verbreitung der FSME in der Bundesrepublik Deutschland

Die Verbreitung der FSME in Deutschland, Stand April 2017 (Robert-Koch-Institut, 2017)

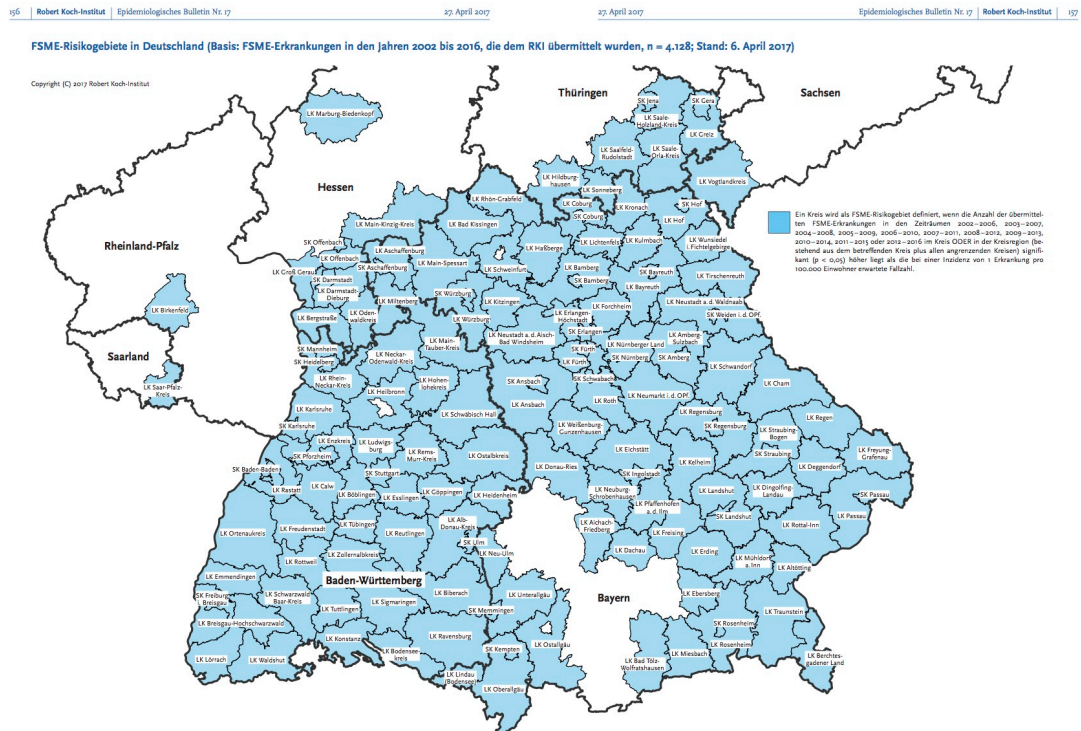


Abbildung 8: Risikogebiete RKI 2017
 Dargestellt ist das Risikogebiet Süddeutschland. Ein Kreis oder eine Kreisregion (Kreis mit allen an diesen angrenzenden Kreisen) gilt als Risikogebiet, wenn in den Zeiträumen 2002-2006, 2003-2007, 2004-2008, 2005-2009, 2006-2010, 2007-2011, 2008-2012, 2009-2013, 2010-2014, 2011-2015, 2012-2016 mehr Fälle auftraten, als bei einer Inzidenz von 1 pro 100.000 Einwohner erwartet wurden. (Mit freundlicher Genehmigung des RKI)

In der Abbildung sind 4128 Fälle aus den Jahren 2002-2016 berücksichtigt (Robert-Koch-Institut, 2017). Es ist ersichtlich, dass das Risikogebiet in Deutschland vor allem von Bayern und Baden-Württemberg gebildet wird.

Bisher gibt es keine Erklärung, warum in den Gebieten Landkreis Birkenfeld in Rheinland-Pfalz, Landkreis Marburg-Biedenkopf in Hessen und dem Landkreis Saarpfalz-Kreis isoliert von den anderen Gebieten Fälle auftraten (Stand 2017). Auch das nicht betroffene Gebiet in Südwest-Bayern ist bisher nicht erklärt (Stand 2017).

2.1.9 Saisonale Häufung

FSME Fallmeldungen pro Quartal in den Jahren 2011 bis 2016 (Robert-Koch-Institut, 2016)

Übermittelte FSME-Erkrankungen nach Meldequartal, Deutschland, 2011 bis 2016 (n=1.869)

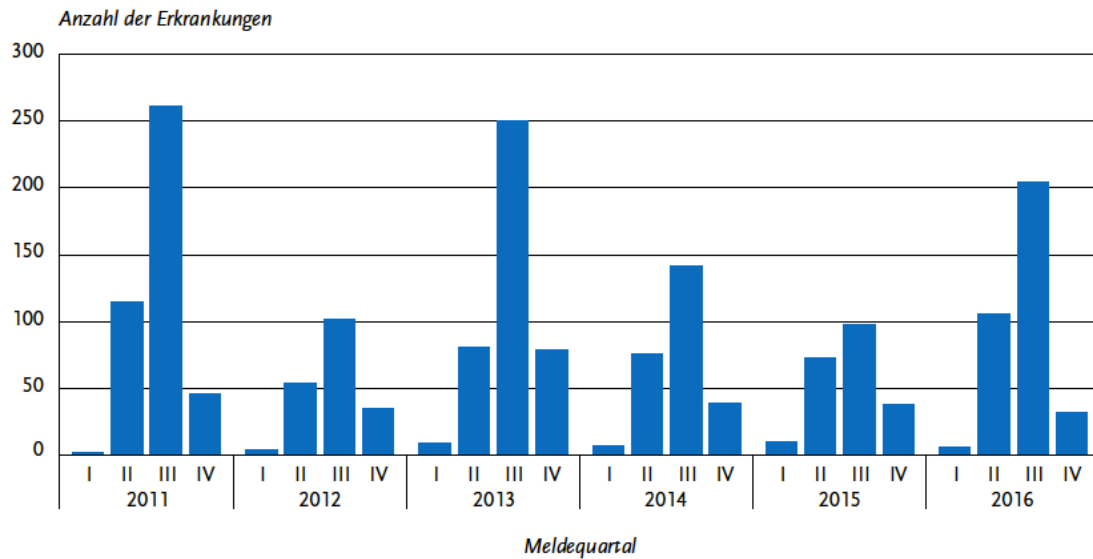


Abbildung 9: Meldequartale

Dargestellt sind die Jahre 2011-2016 mit den in den jeweiligen Quartalen gemeldeten Fallzahlen (mit freundlicher Genehmigung des RKI).

Entsprechend der saisonalen Aktivität der Zecke traten die Infektionen in den Quartalen III und IV am häufigsten auf. Die wenigen Fälle im ersten Quartal waren häufig verschleppte Infektionen aus dem Quartal IV. Für den Kliniker hat diese Tatsache dahingehend Bedeutung, dass bei Patienten mit entsprechender Symptomatik in den Quartalen III und IV vermehrt mit einer FSME-Infektion gerechnet werden muss.

2.1.10 FSME-Inzidenz in der Bundesrepublik Deutschland

5-Jahres-Inzidenz FSME (Robert-Koch-Institut, 2017)

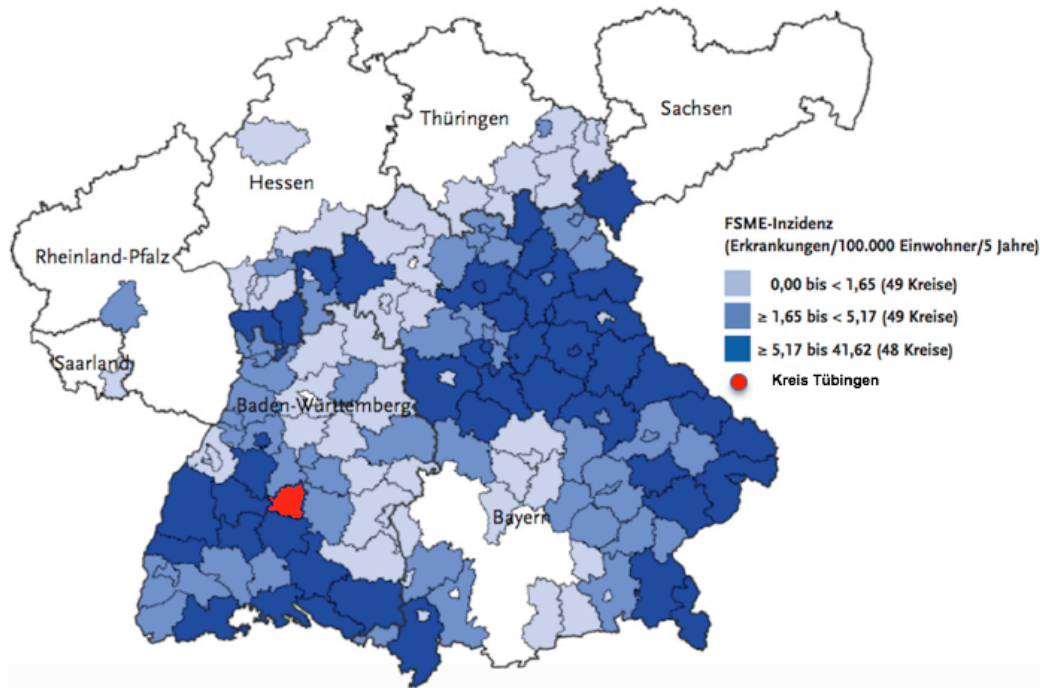


Abbildung 10: 5-Jahresinzidenz RKI 2012-2016

(mit freundlicher Genehmigung des RKI)

Dargestellt sind die 5-Jahres-Inzidenzen pro 100.000 Einwohner in den einzelnen Kreisen (146 Kreise). Hellblau entspricht einem Risikogebiet mit 0 – 1,65 Fällen pro 100.000 in 5 Jahren, blau einem Risikogebiet mit 1,65 – 5,17 Fällen pro 100.000 in 5 Jahren und dunkelblau mit 5,17 – 41,62 Fällen pro 100.000 in 5 Jahren.

Ein besonders hohes Infektionsrisiko besteht demnach in den Regionen Südwest-Baden-Württemberg und Nordostbayern. In diesen Regionen gibt es besonders große zusammenhängende Waldgebiete (Schwarzwald und Oberpfälzer Wald). Solche Gebiete gelten als Naturherde (Korenberg, 1976, Litvin and Korenberg, 1999).

Wie bereits erwähnt, übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für eine FSME-Impfung für exponierte Personen, die in einem gemäß dem aktuellen Epidemiologischen Bulletin definierten Risikogebiet leben (Infektionsschutzgesetz, 2018, Sozialgesetzbuch, 2017). Dies trifft auf ganz Baden-Württemberg zu.

2.1.11 Fallmeldungen Kreis Tübingen

„Survstat“ Abfrage RKI (Robert-Koch-Institut, 2018):

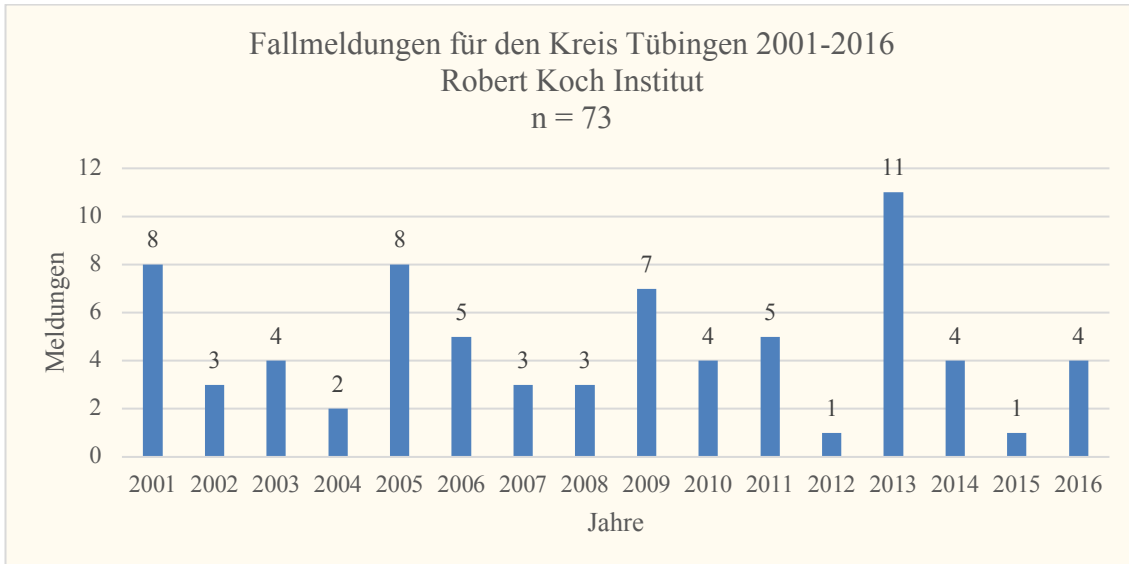


Abbildung 11: Fallmeldungen Kreis Tübingen

Dargestellt ist, wieviel Fälle im Kreis Tübingen pro Jahr gemeldet werden. Die Daten stammen von der Website des Robert Koch Instituts und wurden gezielt mit dem System „Survstat“ abgefragt (Datenstand 02.03.2018). Insgesamt wurden 73 Fälle in den Jahren 2001-2016 für den Landkreis Tübingen an das RKI übermittelt.

Die Anzahl der Fallmeldungen für den Kreis Tübingen liegt zwischen 1 und 11 jährlich. Mit den Daten des Zensus aus dem Jahr 2014 kann für den Kreis Tübingen (217.053 Einwohner) die größte 5-Jahresinzidenz für die Jahre 2013-2017 (15,75/100.000 Einwohner) errechnet werden (Landkreis-Tübingen, 2015).

Die Jahres-Inzidenz schwankt zwischen 0,45/100.000 und 6,81/100.000 Einwohner.

2.1.12 Fallmeldungen Zollernalbkreis

„Survstat“ Abfrage RKI (Robert-Koch-Institut, 2018):

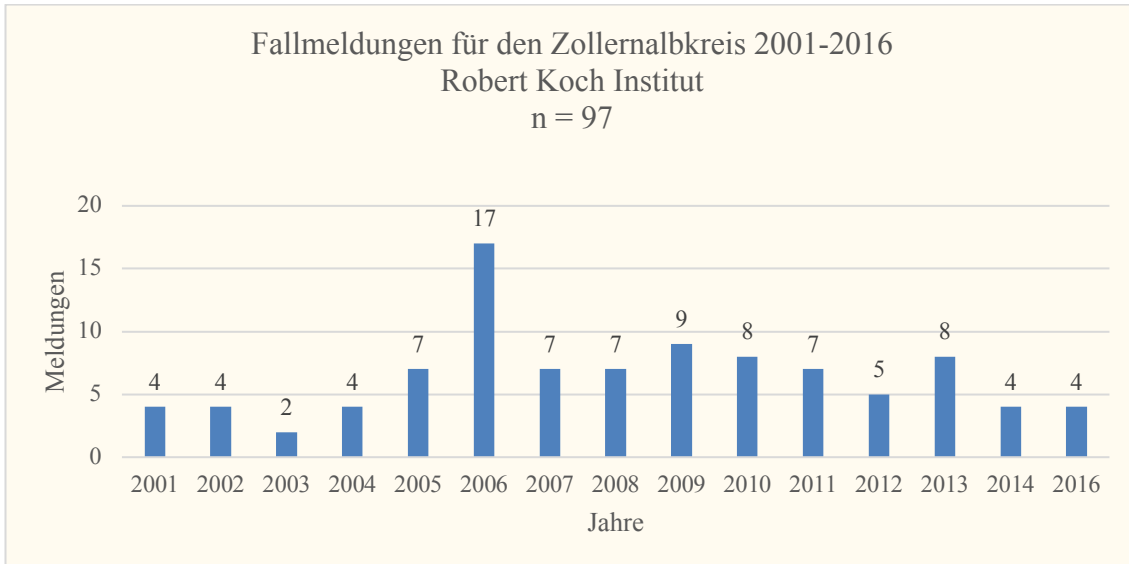


Abbildung 12: Fallmeldungen Zollernalbkreis

Dargestellt ist, wieviel Fälle im Zollernalbkreis pro Jahr gemeldet werden. Die Daten stammen von der Website des Robert Koch Instituts und wurden gezielt mit dem System „Survstat“ abgefragt (Datenstand 02.03.2018). Insgesamt wurden 97 Fälle in den Jahren 2001-2016 für den Zollernalbkreis an das RKI übermittelt.

Die Anzahl der Fallmeldungen für den Zollernalbkreis liegt zwischen 2 und 17 jährlich.

Mit den Daten des Zensus aus dem Jahr 2012 kann für den Zollernalbkreis (184.658 Einwohner) die größte 5-Jahresinzidenz für die Jahre 2006-2010 (25,99/100.000 Einwohner) errechnet werden (Zollernalbkreis, 2018).

Die Jahres-Inzidenz schwankt zwischen 1,08/100.000 und 9,2/100.000 Einwohner.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Das Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten führt in Verdachtsfällen auf eine Virusinfektion für das UKT sowie für umliegende Arztpraxen und Kliniken bei Bedarf die Serumdiagnostik durch. Es wurden im Zeitraum von 2001-2017 insgesamt 10212 Proben auf FSME-Antikörper untersucht.

Das Zollernalbkrankenhaus sandte nur in den Jahren 2006 und 2007 Proben (9% der Fälle siehe Seite 44) zur Untersuchung an das Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten in Tübingen.

Alle labortechnisch bestätigten und somit sicher diagnostizierten Infektionsfälle mit FSME müssen der zuständigen Behörde innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnis gemeldet werden. In Tübingen ist dies das Gesundheitsamt Tübingen, eine Unterabteilung des Landesgesundheitsamtes Baden-Württemberg (Landratsamt Tübingen / Abteilung Gesundheit / Wilhelm-Keil-Straße 50 / 72072 Tübingen). Die Meldung erfolgt in der Regel per Telefax.

Kopien der Meldebögen werden im Institut aufbewahrt. Somit konnten Namen, Datum der Meldung und Wohnadresse des Patienten zum Zeitpunkt der Infektion eingesehen werden. Lag kein Meldedatum vor, so wurde das Datum der serologischen Untersuchung herangezogen.

Bei der Recherche fiel auf, dass es auch Fälle gab, bei denen keine Kopie eines Meldebogens existierte. Diese Fälle konnten ermittelt werden, indem alle Fälle, bei denen Serum auf FSME-Antikörper untersucht wurde, aus dem LAURIS®-System (Fa. Roche) mit denen aus dem Melderegister abgeglichen wurden. Dabei wurden nur definitiv positiv diagnostizierte Fälle und Fälle, bei denen ein positiver IgM-Wert als Zeichen einer frischen Infektion vorlag, betrachtet. Alle Fälle, die einen positiven IgM-Wert aufwiesen, wurden noch einmal im i.s.h.med®-System (Fa. SAP) eingesehen. Dabei gab es häufig grenzwertige Antikörperkonzentrationen sowie solche, die von einer kürzlich erfolgten Impfung stammten. Die Impfanamnese ist in diesen Fällen im Swisslab®-System dokumentiert. Definitiv bestätigte Fälle wurden in die Untersuchung mit aufgenommen.

So konnten noch etwa 30 Fälle dazugewonnen werden. Insgesamt ergab sich so ein Kollektiv von 148 Patienten.

Der Jahrgang 2017 muss allerdings gesondert betrachtet werden, da die Datenerhebung mit dem Fall vom 25.07.2017 abgeschlossen wurde.

Bei 33 Patienten auswärtiger Krankenhäuser wurde lediglich die Laboruntersuchung auf eine Infektion mit FSME-Viren im Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten am UKT durchgeführt. Somit sind in diesen Fällen in den Archiven des UKT nur grundlegende Informationen hinterlegt (Alter, Geschlecht, Wohnort, Meldedatum, FSME-IgG, FSME-IgM, anfordernde Einrichtung). Die Beschaffung der klinischen Unterlagen dieser Patienten wurde nach Absprache nicht vorgenommen, da vor dem Hintergrund der zunehmend strengeren Datenschutzrichtlinien ein unverhältnismäßig großer Aufwand hätte betrieben werden müssen.

Die 33 Patienten wurden trotzdem in die Untersuchung mitaufgenommen um die Epidemiologie besser beschreiben zu können. Im Folgenden werden diese als externe Patienten bezeichnet.

3.2 Erfasste Parameter und Daten aus den Archiven des UKT

Für diese Untersuchung standen das Melderegister für FSME-Infektionen des Instituts für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten und drei verschiedene Datenerfassungs- sowie Datenabfragesysteme des UKT zur Verfügung. Die Datenerfassung erfolgte im Archiv des Instituts an einem Rechner des Klinik-Netzwerks. Zugang haben dort nur berechtigte Personen.

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen erhob keinen Einwand, ein Antrag wurde fristgerecht gestellt und der Prüfplan genehmigt.

(Projekt-Nummer 118/2016BO2, genehmigt am 24.03.2016)

Die Patienten wurden anonymisiert und die Daten pseudonymisiert, eine Zuordnung ist nur mit einem Datenschlüssel möglich, welcher auf dem UKT-Server abgelegt wurde.

Mit folgenden Informationssystemen wurde gearbeitet:

1. SAP „i.s.h.med®“

Das Patienteninformationssystem des UKT; in diesem laufen alle für behandelnde Ärzte wichtigen Informationen zusammen.

2. Roche „LAURIS®“

Das Untersuchungsanforderungsprogramm des UKT; in diesem können Untersuchungen angefordert und deren Ergebnisse eingesehen werden.

3. Roche „Swisslab®“

Das Laborinformationssystem des virologischen Instituts.

Nicht alle Daten sind in den jeweiligen Systemen abgelegt, weswegen eine Datenerfassung immer alle drei Systeme einschloss.

Der jeweilige Zugang unterliegt dem klinikinternen Datenschutz, er ist jeweils patienten- und personengebunden und kann nur unter Angabe von Gründen erfolgen. Zugang können und dürfen nur Personen erhalten, die im Rahmen eines Behandlungszusammenhangs mit einem Patienten Informationen benötigen, oder Personen, die aus wissenschaftlichen Gründen Einsicht benötigen.

Einsehen von nicht studienrelevanten Patientendaten z.B. anderer Patienten ist nicht zulässig. Die benötigten Datenschutzerklärungen wurden bei den zuständigen Personen unterzeichnet. (Dr. med. Stefan Jürgens, sowie dem KAS-Team am UKT)

Einige der anfänglich geplanten Daten konnten letztendlich nur in so geringem Maße akquiriert werden, dass eine sinnvolle Auswertung nicht möglich erschien.

Zu folgenden Angaben gab es zu wenige oder zu verschiedene Daten, um sinnvolle Korrelationen herstellen zu können.

Nicht sinnvoll auswertbare Angaben:

	Angaben/Daten/Diagnosen	Anzahl	Kommentar
1	Vorgelegter Impfpass	1	Zu geringe Datenmenge
2	Beruf	26	Verschieden, Korrelation nicht sinnvoll
3	Haustier	5	Verschieden, zu geringe Datenmenge
4	Hobby	10	Verschieden, zu geringe Datenmenge
5	Häufiger Wald/Wiese-Kontakt	15	Verschieden, Korrelation nicht sinnvoll
6	Vorerkrankungen	24	Verschieden, Korrelation nicht sinnvoll
7	Komorbiditäten	51	Verschieden, Korrelation nicht sinnvoll
8	Auslandsreise	6	Verschieden, zu geringe Datenmenge

*Abbildung 13: Nicht ausgewertete Daten
Dargestellt sind Angaben aus den Arztbriefen, deren Vorkommen im Gesamtkollektiv und ein Kommentar zur Datenqualität.*

3.2.1 SAP i.s.h.med®

SAP i.s.h.med® ist seit 1996 das Patienteninformationssystem des UKT. In diesem System kann ein behandelnder Arzt wichtige Dokumente wie Arztbriefe, Befunde oder Krankengeschichten einsehen. Arztbriefe und Laborinformationen anderer Fachabteilungen und anderer Kliniken sind, sofern diese digitalisiert wurden, ebenfalls einsehbar.

Generell gilt: Je älter der Fall dieser Studie, umso weniger Informationen sind in diesem Programm zu finden, da im Anfangszeitraum der Untersuchungsspanne (ca. 2001 – 2005) noch zum Großteil Akten in Papierform verwendet wurden beziehungsweise Daten nicht immer digital archiviert worden sind. Es gibt keinen einheitlichen Zeitpunkt, ab dem die digitale Archivierung die Papierform ersetzte. Bei der Untersuchung wurden alle Daten wie vorher festgelegt aufgenommen, die sich in diesem System befanden. Die meisten Informationen konnten den Arztbriefen entnommen werden. Erhoben wurde nur, was definitiv schriftlich dokumentiert wurde. Fehlende Information konnte nachträglich nicht eruiert werden. Nicht dokumentierte Daten und nicht definitiv gestellte Diagnosen wurden als nicht vorhanden bzw. negativ betrachtet. Es wurde rückwirkend keine Diagnose extrapoliert. Daten, die handschriftlich hinterlegt waren, konnten nur, soweit eindeutig lesbar, aufgenommen werden. Unleserliche Daten und Diagnosen wurden als nicht vorhanden bzw. negativ eingestuft.

Daten SAP i.s.h.med®:

	Daten/Angaben zu	Anzahl
1	Alter	148
2	Geschlecht	148
3	Postleitzahl des Wohnortes zum Zeitpunkt der Infektion	148
4	Hospitalisierung	116
5	Fieberverlauf	98
6	Fiebertemperatur	77
7	Angaben zum Impfschutz	115
8	Anwendung CT/MRT	110
9	Behandelnde Einrichtung	142
10	Nachuntersuchungen	42
11	Zeckenstich	56
12	Symptome/Diagnosen bei Erstvorstellung	115
13	Symptome/Diagnosen im Verlauf	109
14	Zustand bei Entlassung	106
15	Daten zum Outcome im Untersuchungszeitraum	58
16	Diagnosen	54

Abbildung 14: Daten aus dem SAP i.s.h.med®-System

Dargestellt sind die aus dem SAP-System i.s.h.med® entnommenen Angaben und deren Vorkommen im Gesamtkollektiv

Bei 33 Patienten konnte keine Information im i.s.h.med® eingesehen werden, da diese Patienten in anderen Häusern behandelt wurden und lediglich die Diagnostik durch das virologische Institut erfolgt ist. Alter, Wohnort und Laborwerte wurden, soweit in Lauris® oder Swisslab® dokumentiert, übernommen.

Während der Datenrecherche wurden einige Angaben, Daten und Diagnosen, die für die Untersuchung interessant erschienen oder häufiger vorkamen als erwartet, mit in die Untersuchung aufgenommen, um mögliche Zusammenhänge aufzudecken.

Folgende Daten/Angaben wurden während der Untersuchung ergänzt:

Symptome/Diagnosen bei Erstvorstellung:

Koordinationsstörung	Fieber
Verlangsamung	Sehstörung
Gehörstörung	Erbrechen
Gliederschmerzen	Übelkeit
Empfindungsstörung	Schwindel
Paresen	Kopfschmerz
Lichtscheu	Abgeschlagenheit
Durchfall	Nackenschmerzen

Symptome/Diagnosen im Verlauf:

Dysphagie	Wesensveränderung
Parästhesie	Hypästhesie
Krampfanfall	Tremor
Fallneigung	Vigilanzminderung
Gangunsicherheit	Facialisparese
Psychomotorische Verlangsamung	Meningismus
Parese	Respiratorische Insuffizienz
Nystagmus	Orientierungslosigkeit
Kognitive Störung	

Zustand bei Entlassung:

Hörminderung	Parese
Kopfschmerz	Epilepsie
Koordinationsstörung	Guter Allgemeinzustand
Verlangsamung	Reduzierter Allgemeinzustand
Kognitive Einschränkung	Tod
Respiratorische Insuffizienz	

Outcome im Untersuchungszeitraum (2001-2017):

Tod	Rezidivierende Kopfschmerzen
Atemlähmung	Gehörschaden
Kognitive Störung	Parese
Koordinationsstörung	Gesund

Manifestation der Infektion:

Meningitis
Meningoenzephalitis
Meningoenzephalomyelitis
FSME-Radikulitis

In der Mehrzahl aller Fälle wurde nur die Diagnose einer FSME-Infektion gestellt. Es wurde meist nicht angegeben, wie sich die Infektion letztendlich manifestierte. In 54 Fällen war eine genauere Diagnose bezüglich der beteiligten Strukturen beziehungsweise eine Manifestation schriftlich festgehalten worden.

Nach Rücksprache mit Dr. med. Stefan Jürgens wurde vereinbart, aus Laborwerten und Arztbriefen rückwirkend keine Aussage über eine Manifestation zu treffen, sofern diese nicht schriftlich durch einen Arzt dokumentiert waren.

Die Symptome unterschieden sich bei Erstvorstellung, Verlauf, Entlassung und Outcome, weswegen nicht immer die gleichen Parameter für die vier Zeitabschnitte erhoben werden konnten.

3.2.2 Roche LAURIS®

LAURIS® ist ein Untersuchungsanforderungsprogramm, in dem Labordaten hinterlegt und eingesehen werden können. In diesem System werden unter anderem Ergebnisse von Liquor, Serum sowie mikrobiologischen Untersuchungen gespeichert. Hieraus wurden Liquorparameter und die Ergebnisse einer mikrobiologischen Untersuchung auf Borrelien entnommen. Hier waren Rohdaten einsehbar, die im SAP-System nur zum Teil dokumentiert waren. Beispielfhaft seien an dieser Stelle die einzelnen Konzentrationen von Leukozyten und Lymphozyten im Liquor genannt.

Folgende Daten wurden hier entnommen:

Daten:

	Daten	Anzahl
17	Liquoruntersuchung	112
18	Liquorfarbe	75
19	Leukozyten im Liquor in 1/ml	96
20	Anteil der Lymphozyten an den Leukozyten in %	67
21	Borrelien-Koinfektion	8

*Abbildung 15: Daten aus dem Roche Lauris®-System
Dargestellt sind die aus dem Lauris®-System entnommenen Angaben und deren Vorkommen im Gesamtkollektiv*

Die Liquorproben wurden standardmäßig durch eine Lumbalpunktion gewonnen.

Die Borreliendiagnostik erfolgte aus dem Patientenserum.

Standardmäßig wurde bei Verdacht auf eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems sowohl eine Serum- als auch eine Liquorprobe entnommen.

3.2.3 Roche Swisslab®

Roche Swisslab® ist das Dateninformationssystem der virologischen Abteilung, hier werden alle labortechnisch erhobenen Daten gespeichert.

Folgende Daten wurden aus diesem System entnommen:

Daten:

	Daten	Anzahl
22	FSME - IgM in vieu/ml	118
23	FSME - IgG in vieu/ml	142

*Abbildung 16: Daten aus dem Roche Swisslab®-System
Dargestellt sind die aus dem Roche Swisslab®-System entnommenen Daten und deren Vorkommen im Gesamtkollektiv*

Zusätzlich konnten Alter, Geschlecht und Adresse noch einmal gegengeprüft oder Namensänderungen durch eine etwaige Heirat aufgedeckt werden.

Vienna Units :

Vienna Units (vieu) sind definierte Einheiten (nach Prof. Christian Kunz, Wien) zur Quantifizierung bei der Bestimmung der Antikörperkonzentration im ELISA-Test. Dabei werden Extinktionskoeffizienten von einer Serum- oder Liquorprobe mit denen von Testseren verglichen. Dem Standardserum entsprechen 1000 vieu/ml. Der Test ist sehr verlässlich (Hofmann et al., 1983).

FSME-ELISA-Test:

Im virologischen Institut wurden zur Diagnostik die Enzym-Immuno-Assays „IMMUNOZYM FSME IgM“ und „IMMUNOZYM FSME IgG“ der Firma Progen® verwendet. Damit konnte in Serum, Liquor und Plasma die Konzentration der Immunglobuline der Klassen M und G bestimmt werden. Ein Ergebnis bei der Bestimmung der IgM-Konzentration unter 63 vieu/ml galt als negativ, ein Ergebnis zwischen 63 und 126 vieu/ml als grenzwertig und über 126 vieu/ml als positiv. Ein Ergebnis bei der Bestimmung der IgG-Konzentration unter 100 vieu/ml galt als negativ, ein Ergebnis zwischen 100 und 126 vieu/ml als grenzwertig und über 126 vieu/ml als positiv (Progen, 2012, Progen, 2016).

3.3 Statistische Auswertung

Die Graphiken wurden mit Microsoft Excel® erstellt und Berechnungen mit IBM SPSS® vorgenommen. Die Kartographierung erfolgte mit Qgis, einem Open-Source-Programm.

3.3.1 Deskriptive Statistik

Zunächst wurden alle Daten rein deskriptiv ausgewertet, um die Stichprobe möglichst genau zu beschreiben und zu charakterisieren.

3.3.2 Analytische Statistik

In diesem Teil der Untersuchung wurden bekannte Korrelationen bestätigt sowie der Versuch unternommen, neue Zusammenhänge herauszustellen.

Um eine bessere Interpretation zu ermöglichen und um Korrelationen aufzeigen zu können, wurden die Patientenfälle in Gruppen eingeteilt:

Fiebertemperatur:

Gruppe 1: <38,5

Gruppe 2: 38,5-39,5

Gruppe 3: >39,5

Das Intervall wurde zweckmäßig gewählt, unter dem Gesichtspunkt des medizinischen Verständnisses von milden, erhöhten und gefährlich hohen Fiebertemperaturen.

Erstvorstellung:

Gruppe 1: „leichte Symptomatik“ = grippeähnliche Symptome

Gruppe 2: „mittlere Symptomatik“ = mehr als grippeähnliche Symptome

Gruppe 3: „schwere Symptomatik“ = Ausfälle, Parese

Die Einteilung nach Symptomatik orientierte sich an der jeweiligen Erstvorstellung.

- Als „**leichte Symptomatik**“ wurde das Erscheinungsbild eines grippalen Infektes, wie er bei einer milden Variante einer FSME-Infektion auftritt, definiert.
- Als „**mittlere Symptomatik**“ wurden Zustände, die über die Symptomatik eines üblichen grippalen Infektes hinausgingen definiert. Als Beispiel seien hier Synkope, Orientierungslosigkeit, Verlangsamung, Seh- und Hörstörungen genannt.
- Als „**schwere Symptomatik**“ wurden Zustände, bei denen zusätzlich alarmierende Zeichen wie Paresen, Empfindungsstörungen und Koordinationsstörungen auftraten, definiert.

Verlauf:

Gruppe 1:	„mild“	= grippeähnlich
Gruppe 2:	„mittel“	= mehr als grippeähnlich
Gruppe 3:	„schwer“	= Ausfälle, Parese, resp. Insuffizienz etc.

Der Verlauf wurde ähnlich dem Zustand bei Erstvorstellung eingeteilt.

- Als „**mild**“ wurde ein grippeähnlicher Verlauf definiert.
- Als „**mittel**“ wurde ein Verlauf mit mehr als grippeähnlichen Symptomen wie beispielsweise Gangunsicherheit, Tremor, Vigilanzminderung definiert.
- Als „**schwer**“ wurde ein Verlauf definiert, bei dem es zusätzlich zu alarmierenden Ausfällen wie beispielsweise respiratorischer Insuffizienz, Wesensveränderung, kognitiver Störung oder einem Krampfanfall kam.

Outcome:

Gruppe 1:	„gut/gesund“	= keine bleibenden Schäden
Gruppe 2:	„milde Residuen“	= arbeitsfähig, geringe Einschränkungen
Gruppe 3:	„dauerhaft eingeschränkt“	= dauerhaft eingeschränkt

Das Outcome wurde anhand der dokumentierten Befunde eingeteilt. Die Einschränkung im alltäglichen Leben wurde dabei zur Wertung herangezogen. Diese Einteilung erschien sinnvoll, da das Kriterium aus den Arztbriefen entnommen und so leicht eine Zuordnung vorgenommen werden konnte.

- „**gut/gesund**“ wurde dahingehend definiert, dass keine bleibenden Schäden blieben.
- als „**milde Residuen**“ wurden Residuen definiert, die zu einer geringen Einschränkung im alltäglichen Leben führten, beispielsweise rezidivierende Kopfschmerzen, Gehörschaden u. Ä.

- als „**dauerhaft eingeschränkt**“ eingestuft wurden Patienten mit jeglicher Form einer Parese, Ateminsuffizienz oder dauerhafter kognitiver Störung. Ebenso wurden verstorbene Patienten dieser Kategorie zugeordnet.

Die Zuordnung zu den Gruppen des Outcomes wurde vor allem nach den Schilderung in den Arztbriefen vorgenommen, da beispielsweise nicht jede Parese gleichwertig einschränkend wirkt und die individuelle biologische oder medizinische Kompensation einer Defektheilung entsprechend gewertet werden muss. Als Beispiel sei hier eine Hörminderung und die Möglichkeit des Einsatzes eines Hörgerätes genannt.

3.3.3 Berechnungen

Statistische Zusammenhänge wurden in IBM SPSS® mithilfe von Kreuztabellen geprüft und das Signifikanzniveau mit dem Chi-Quadrat-Test und dem Fisher-Test für kleine Stichproben errechnet.

3.3.4 Hypothesen

Basierend auf der Literaturrecherche und eigenen Überlegungen während der Datensammlung wurden folgende Hypothesen erstellt:

Hypothese 1: Ein schwerer Verlauf bedingt ein schlechtes Outcome.

Hypothese 2: Hohes Fieber bedingt ein schlechtes Outcome.

Hypothese 3: Eine zusätzliche Borrelieninfektion bedingt ein schlechtes Outcome.

Hypothese 4: Eine zusätzliche Borrelieninfektion bedingt einen schweren Verlauf.

Hypothese 5: Der Fieverlauf (bi-/monophasisch) korreliert mit dem Outcome.

Hypothese 6: Ein höheres Alter korreliert mit einem schlechten Outcome.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptiv:

Die folgenden Auswertungen der gesammelten Daten beschreiben die Epidemiologie und Klinik der FSME-Fälle am Universitätsklinikum Tübingen. Ziel war eine genaue Beschreibung des Kollektivs sowie die Beurteilung der hierzu verfügbaren Daten.

4.1.1 Geographische Verteilung der FSME-Fälle des Kollektivs

Die hier angewandte Methode unterscheidet sich von der des Robert Koch-Instituts dahingehend, dass nicht die einzelnen Kreise, sondern die einzelnen Postleitzahlgebiete (5-stellig) dargestellt sind. (Genauere Beschreibung auf der nächsten Seite)

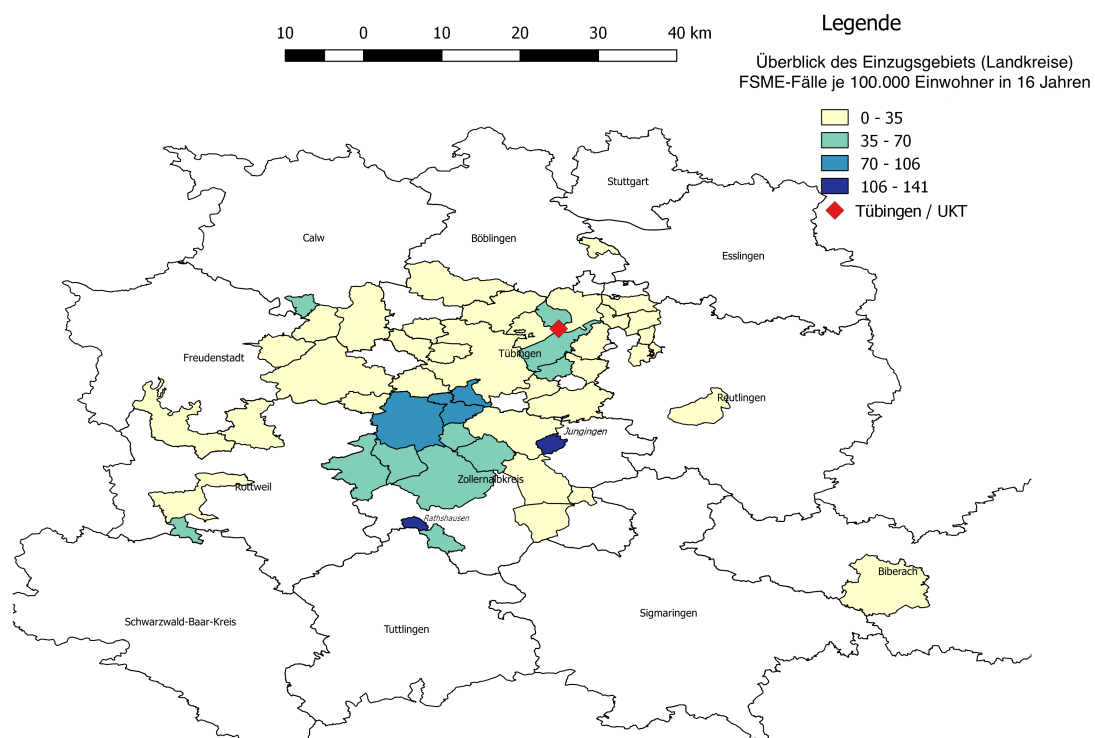


Abbildung 17: Geographische Verteilung der FSME-Fälle (Gesamtkollektiv)

Dargestellt sind die geographische Verteilung und die relative Häufigkeit der Fälle des Kollektivs in den einzelnen Postleitzahlgebieten (5-stellig) je 100.00 Einwohnern in 16 Jahren (errechnet mit den Daten des Zensus aus dem Jahr 2008). Der Untersuchungszeitraum umfasst 16 Jahre (2001-2016). Das Einzugsgebiet umfasst ca. 45-50km im Umkreis von Tübingen.

Erläuterung zur Grafik:

Diese Art der Darstellung, unter Verwendung von 5-stelligen Postleitzahlgebieten ist in der Ortsauflösung feiner als die bloße Betrachtung ganzer Landkreise und soll der besseren Visualisierung der geographischen Verteilung dienen.

Zur besseren Orientierung sind die einzelnen Kreisnamen mit angegeben.

Um eine quantitative Betrachtung der Häufigkeit in den einzelnen Postleitzahlgebieten zu ermöglichen, sind die einzelnen Postleitzahlgebiete farblich unterschiedlich gekennzeichnet. Um die Fallzahl zusätzlich in Kontext zur Einwohnerzahl zu setzen, wurde die Fallzahl je 100.000 Einwohner für 16 Jahre berechnet und vier für die Darstellung zweckmäßige Gruppen gebildet. Je dunkler die Farbe umso höher die Fallzahl.

Die umliegenden Kreise in denen keine FSME-Fälle durch das Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten am UKT diagnostiziert wurden, sind zwecks der Übersicht nicht in ihre Postleitzahlgebiete unterteilt. Aneinandergrenzende Postleitzahlgebiete, in denen die gleiche Anzahl an Fällen pro 100.000 Einwohner in 16 Jahren gemeldet wurde, wurden zusammengelegt.

Spitzenreiter sind die Postleitzahlgebiete Hirrlingen (3/3000 Einwohner), Jungingen (2/1400 Einwohner) und Ratshausen (1/700 Einwohner) mit über 100/100.000 bzw. über 130/100.000 Einwohner in 16 Jahren.

4.1.2 Patienten

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 148 Fälle dokumentiert. Im Median ergeben sich 8 Fälle pro Jahr. Die Spannweite reicht von 3 (2012) bis 20 (2006). Das Jahr

2017 muss gesondert betrachtet werden, die Datenerhebung wurde mit dem letzten Fall vom 25.07.2017 abgeschlossen. Nicht alle Patienten wurden auch am Uniklinikum behandelt.

Die Altersgruppen 5-10-, 20-25-, 45-60-, und 65-75-Jährige waren vermehrt

betroffen. Im Median waren die Patienten 46,5 Jahre alt. 73% der Patienten waren älter als 35 Jahre.

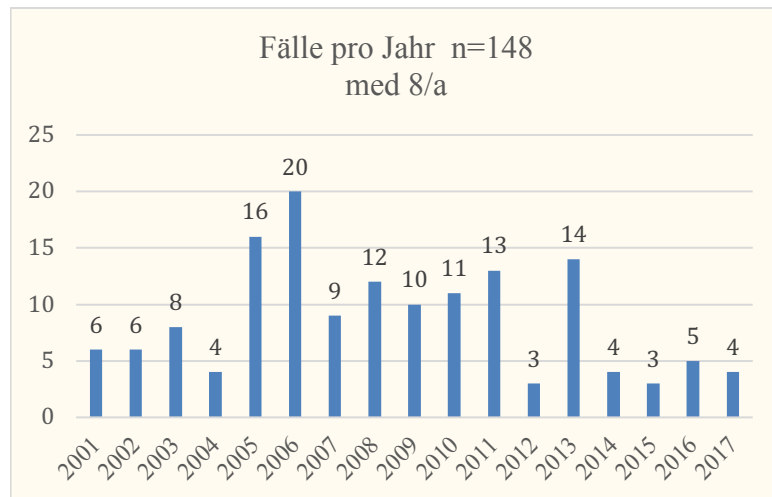


Abbildung 18: Fälle pro Jahr
Dargestellt sind alle Fälle im jeweiligen Jahr im Untersuchungszeitraum.

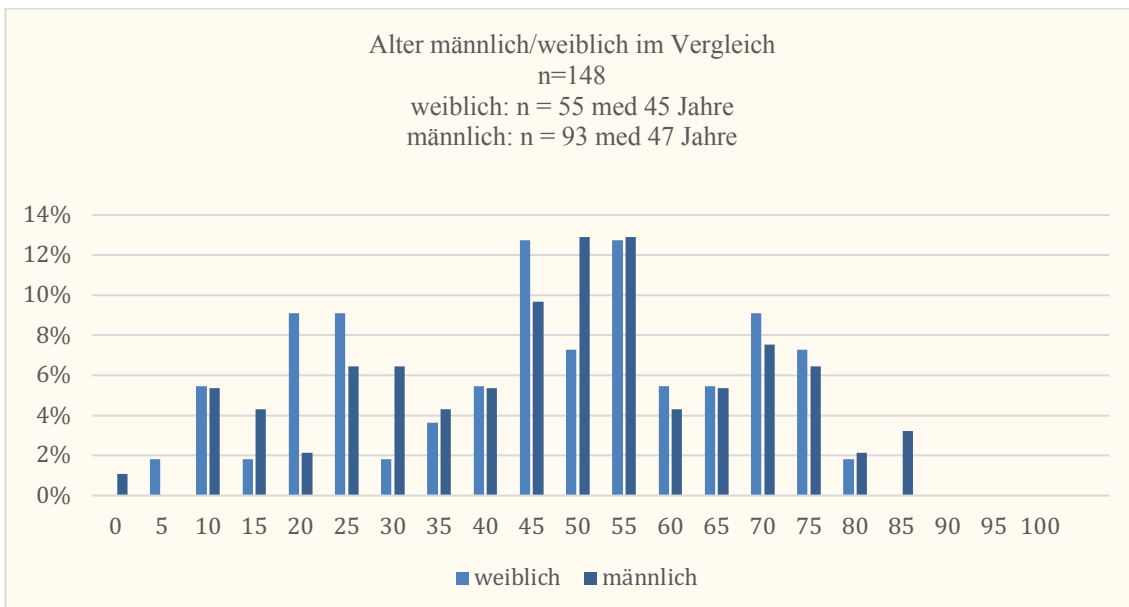


Abbildung 19: Alter und Geschlecht im Vergleich
Dargestellt sind die prozentualen Anteile der weiblichen und männlichen Patienten, anteilig am Gesamtkollektiv. Die Patienten wurden in 5-Jahres-Gruppen eingeteilt.

Ergebnisse

Insgesamt sind von den 148 untersuchten Patienten 93 männlich (63%) und 55 weiblich (37%). Die Untersuchung ergibt, dass 64% der erkrankten Männer zum Zeitpunkt der Infektion älter als 45 Jahre waren. Bei den Frauen waren 61% zum Zeitpunkt der Infektion älter als 45 Jahre. Frauen waren zudem zwischen dem 20ten und 30ten Lebensjahr verstärkt betroffen (20%). Die Frauen waren im Median zum Zeitpunkt der Infektion 45 und die Männer 47 Jahre alt.

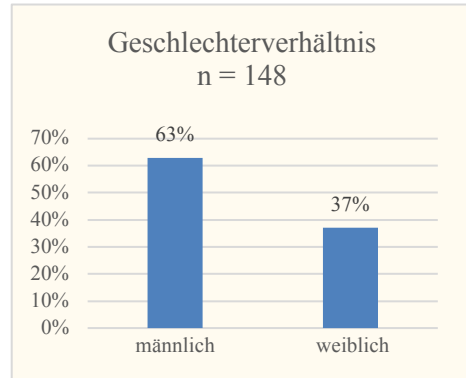


Abbildung 20: Geschlechterverhältnis
Dargestellt ist der Geschlechteranteil am Gesamtkollektiv

In diesem Kollektiv sind Männer im Schnitt 1,7-mal häufiger betroffen als Frauen.

4.1.3 Einrichtungen

Es wurde untersucht, in welchen Kliniken bzw. in welchen Einrichtungen die FSME-Fälle behandelt oder vorstellig wurden. Die FSME-Fälle, bei denen keine Angabe vorliegt, sind Fälle, bei denen lediglich Material eingesandt und positiv auf Antikörper getestet wurde, aber keine Einrichtung dokumentiert war.

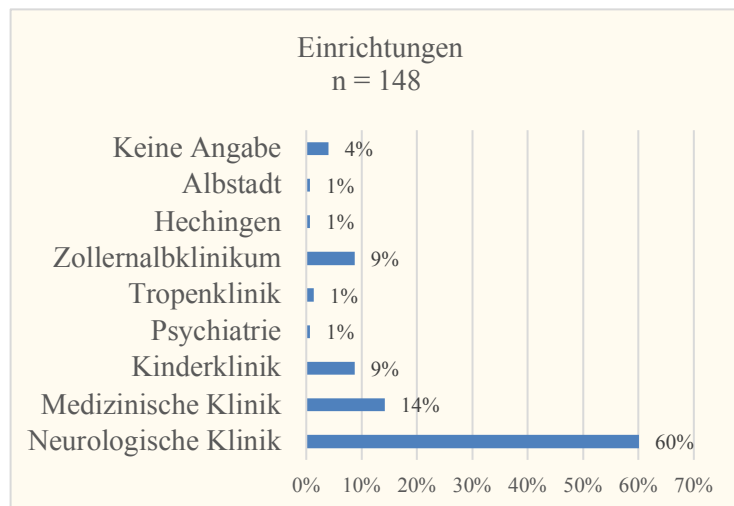


Abbildung 21: Einrichtungen
Dargestellt sind die jeweiligen Kliniken und der Anteil der Fälle, die in den jeweiligen Kliniken behandelt oder versorgt wurden. Insgesamt waren es 148 Fälle.

Das Zollernalbkrankenhaus sandte nur in den Jahren 2006 und 2007 Proben zur Untersuchung an das Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten in Tübingen.

4.1.4 Jahreszeitliche Verteilung

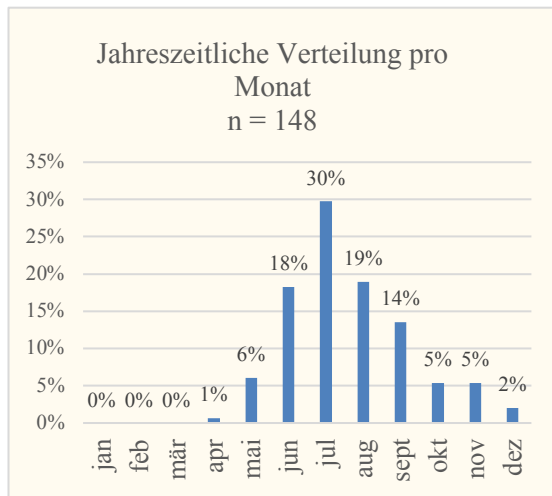


Abbildung 22: Verteilung Monate
Dargestellt sind die prozentualen Anteile aller Fälle, die im jeweiligen Monat im Untersuchungszeitraum auftraten.

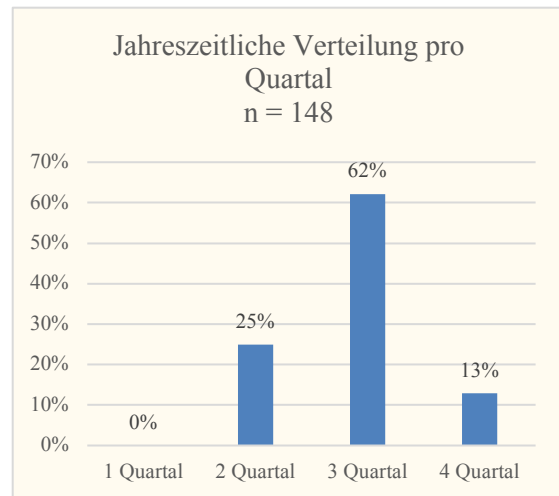


Abbildung 23: Verteilung Quartal
Dargestellt sind die prozentualen Anteile aller Fälle, die im jeweiligen Quartal im Untersuchungszeitraum auftraten.

81% der Fälle traten in den Monaten Juni bis September auf. Mit 30% der Fälle hob sich der Juli deutlich ab. In den Monaten Dezember bis April wurden 3% der Fälle diagnostiziert.

Das stärkste Quartal war das dritte mit 62% aller Fälle, gefolgt von dem zweiten mit 25% aller Fälle. Im ersten Quartal wurden keine und im vierten Quartal nur 13% aller Fälle diagnostiziert. Im zweiten und dritten Quartal wurden 87% aller untersuchten Fälle diagnostiziert.

4.1.5 Hospitalisierung

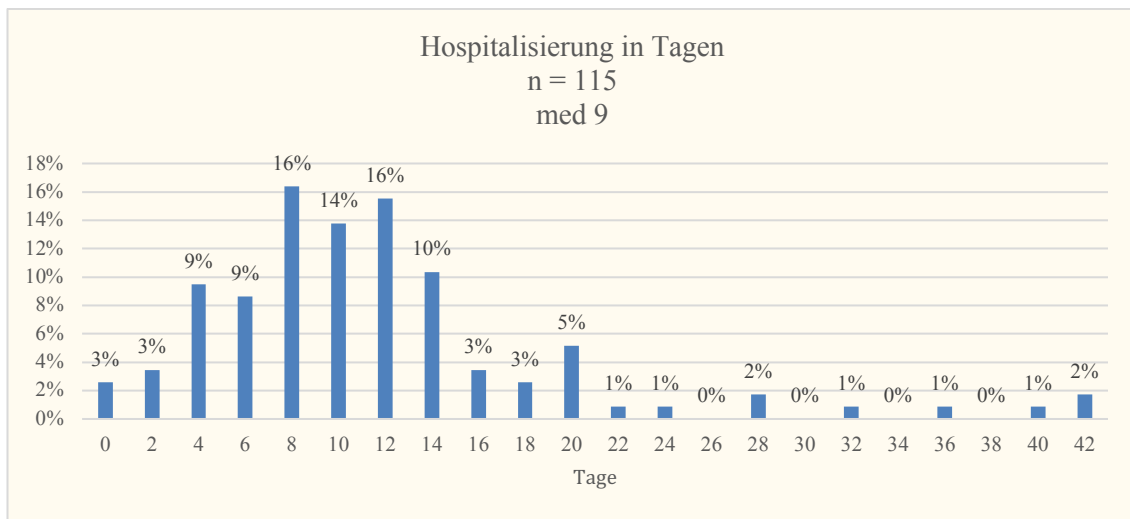


Abbildung 24: Hospitalisierung

Dargestellt ist die Hospitalisierung aller Patienten im Untersuchungszeitraum in 2-Tages-Sprüngen. Bei 33 Patienten war keine Information verfügbar. Insgesamt war die Information bei 116 Patienten vorhanden, im Median waren es 9 Tage.

Die Hospitalisierung ist bei 115 Patienten dokumentiert und betrug bei 80% der Patienten weniger als 14 Tage. Im Median waren es 9 Tage. In 9% der Fälle waren es mehr als 22 Tage.

33 Patienten wurden nicht an der Universitätsklinik behandelt, es sind daher keine Informationen in den UKT-Archiven verfügbar.

4.1.6 Körpertemperatur und Fieberverlauf

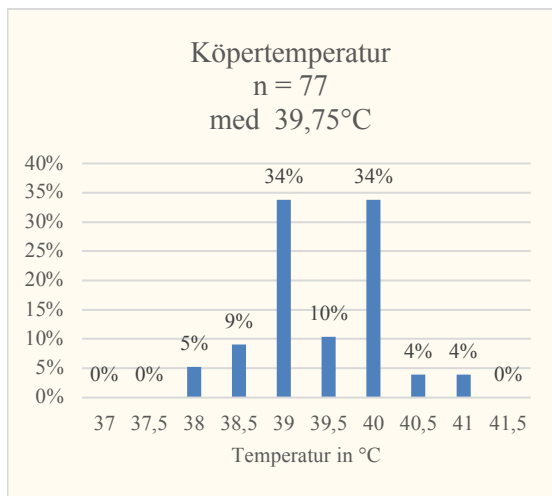


Abbildung 25: Körpertemperatur
Dargestellt ist die Körpertemperatur der Patienten in 0,5°C-Sprünge und deren Anteil am Kollektiv in %.

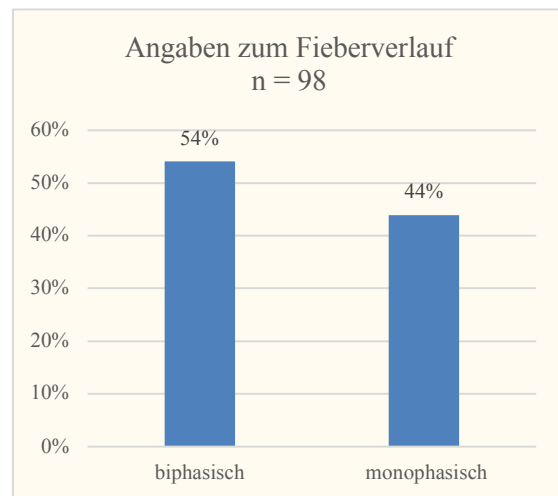


Abbildung 26: Fieberverlauf
Dargestellt ist der Anteil der Patienten jeweils mit einem monophasischen und einem biphasischen Fieberverlauf.

In 77 Fällen findet sich eine exakte Temperaturangabe. Bei 86% davon wurde eine Temperatur von 39°C oder mehr gemessen. Im Median waren es 39,75°C. Bei 39°C und bei 40°C sind zwei gleichhohe Peaks zu verzeichnen, d. h., jeweils 34% hatten eine Körpertemperatur von entweder 39°C oder 40°C.

Von den 98 Patienten, bei denen ein Fieberverlauf dokumentiert ist, hatten 54% einen biphasischen Verlauf oder lassen den Verdacht zu, dass ein biphasischen Verlauf stattfand. Dabei werden anamnestisch erfragte fieberhafte Episoden im Vorfeld als biphasischer Verlauf angenommen, auch wenn diese nicht explizit ärztlich diagnostiziert und dokumentiert sind. 44% hatten einen monophasischen Verlauf oder lassen den Verdacht auf einen monophasischen Verlauf zu, wenn anamnestisch keine fieberhafte Episode im Vorfeld bestand.

4.1.7 Labor

4.1.8 Liquoruntersuchung

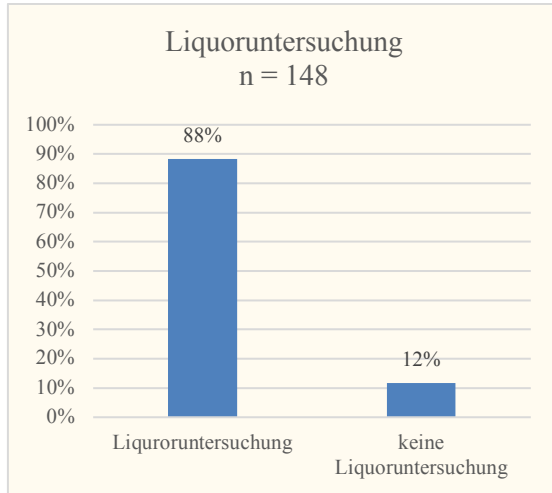


Abbildung 27: Liquoruntersuchung
Dargestellt ist bei zu welchem Anteil eine Liquoruntersuchung vorgenommen wurden und bei welchem Anteil nicht.

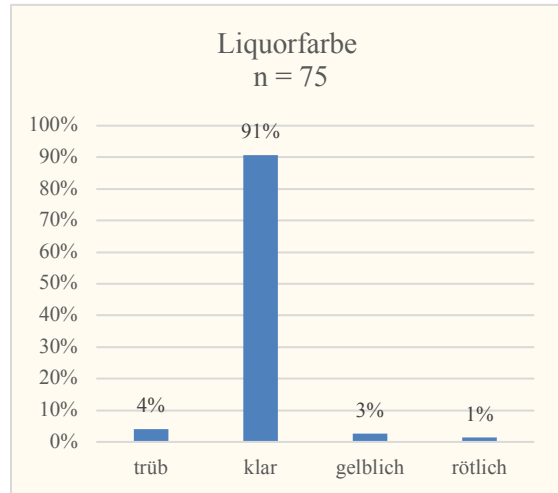


Abbildung 28: Liquorfarbe
Dargestellt ist der Anteil der jeweiligen Liquorfarbe



Abbildung 29: Leukozyten Liquor
Dargestellt sind die im Liquor bestimmten Leukozytenzahlen in 10er-, bzw. 50er-Sprünge. Die Prozentzahl über dem Balken gibt den Anteil am Gesamtkollektiv wieder.

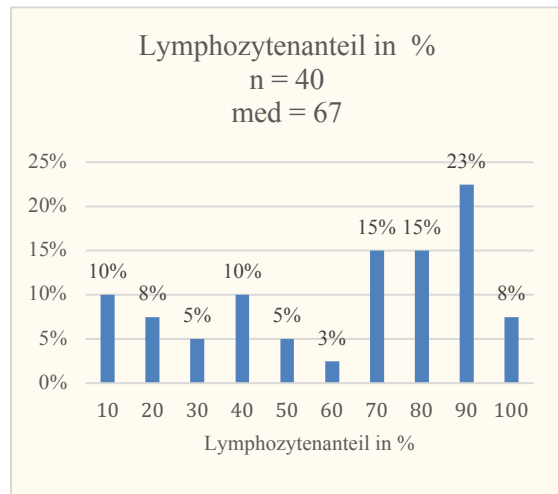


Abbildung 30: Lymphozytenanteil
Dargestellt sind die prozentualen Anteile der Lymphozyten an den Leukozyten im Liquor in 10er-Sprünge

Bei 99 Patienten ist eine Liquoruntersuchung dokumentiert. Die Diagnose erfolgte jedoch immer aus dem Serum.

Ergebnisse

In 75 Fällen ist die Liquorfarbe dokumentiert. In 91% davon war der Liquor farblos, in 4% trüblich und in 3% gelblich.

Bei 96 Patienten ist eine Leukozytenzahl im Liquor dokumentiert. Der Begriff Leukozytenzahl wurde synonym mit dem Begriff Zellzahl verwendet. 99% davon hatten eine Zellzahl höher als $10/\mu\text{l}$, im Median waren es $79/\mu\text{l}$. Der kleinste Wert war $8/\mu\text{l}$, was dem doppelten Normwert entspricht.

Bei 40 Patienten ist zusätzlich der Lymphozytenanteil an den gezählten Leukozyten angegeben. 77% davon hatten einen Lymphozytenanteil von mehr als 30%. Im Median waren es 67%.

4.1.8.1 Serumdiagnostik

In den Jahren 2002-2016 wurden am Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten in Tübingen 9750 Untersuchungen auf FSME-spezifische Antikörper durchgeführt. Im Median waren es 563 Untersuchungen pro Jahr.

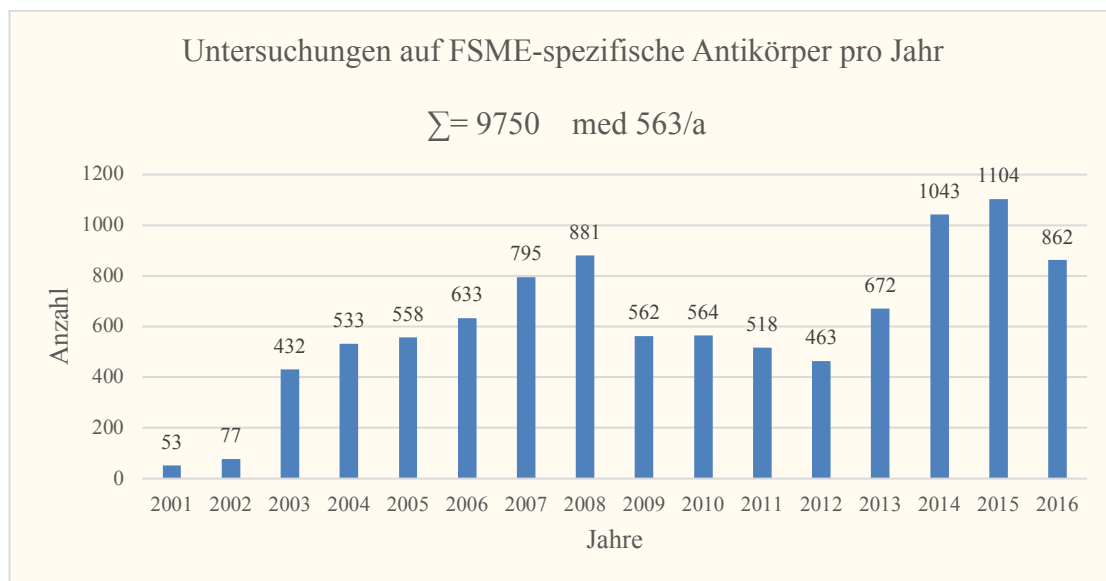


Abbildung 31: Anzahl serologische Untersuchungen pro Jahr
Dargestellt ist, wie oft im jeweiligen Jahr eine FSME-Serologie im Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten in Tübingen durchgeführt wurde.

Das Jahr 2017 ist in der Abbildung 30 nicht mit aufgeführt, da die Datenerhebung mit dem Fall vom 25.07.2017 abgeschlossen wurde. Insgesamt wurden 9750 Antikörperbestimmungen in den Jahren 2001-2016 durchgeführt.

Es wurde im Durchschnitt in 1,45% der untersuchten Fälle eine FSME serologisch diagnostiziert bzw. bestätigt. Die Diskrepanz zwischen Anzahl der angeforderten Untersuchungen und der tatsächlichen Diagnose einer FSME-Infektion ergibt sich aus der Tatsache, dass eine FSME-Abklärung häufig routinemäßig bei unklaren neurologischen Beschwerden im Rahmen einer Mehrfachuntersuchung angefordert wurde.

Ein Zusammenhang zwischen der Menge der angeforderten Untersuchungen pro Jahr und der tatsächlichen Fallzahl pro Jahr lässt sich nicht herstellen.

Ergebnisse

4.1.8.1.1 FSME-IgM-, und FSME-IgG-Konzentration im Serum

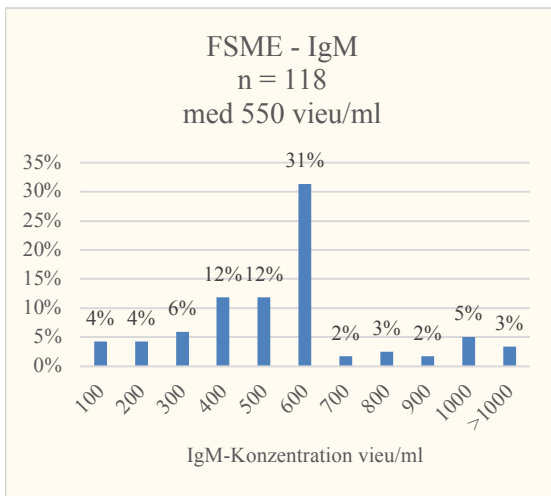


Abbildung 32: IgM-Konzentration
Dargestellt sind die IgM-Antikörperkonzentrationen in vieu/ml (Vienna-Units) in 100er-Sprüngen. Die Prozentzahl über dem Balken gibt den Anteil am Kollektiv wieder.
Untersuchungsamterial: Serum

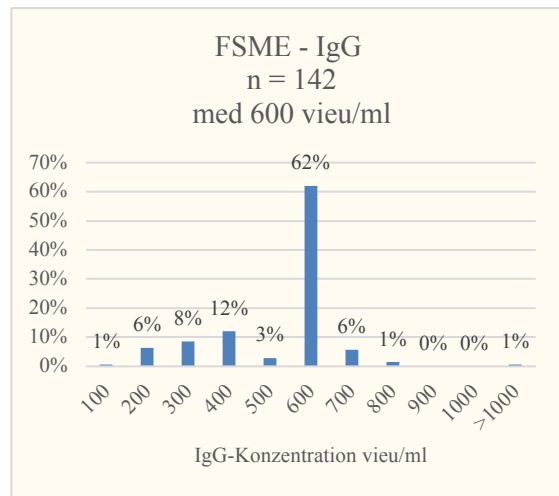


Abbildung 33: IgG-Konzentration
Dargestellt sind die IgG-Antikörperkonzentrationen in vieu/ml (Vienna-Units) in 100er-Sprüngen. Die Prozentzahl über dem Balken gibt den Anteil am Kollektiv wieder.
Untersuchungsamterial: Serum

Die IgM-Konzentration ist bei 118 Patienten dokumentiert und wurde in Vienna-Units gemessen. 86% davon hatten einen IgM-Wert von mehr als 300 vieu/ml, 15% hatten einen Wert größer als 600 vieu/ml.

Die IgG-Konzentration ist bei 142 Patienten dokumentiert und wurden ebenso in Vienna-Units gemessen. 85% hatten einen IgG-Wert von mehr als 300 vieu/ml. Nur 8% hatten einen Wert größer als 700 vieu/ml.

Ein IgM-Wert kleiner als 63 vieu/ml und ein IgG-Wert kleiner als 100 vieu/ml galten als negativ.

4.1.8.1.2 Borrelienserologie

In 7% (8 Patienten) der am UKT dokumentierten FSME-Fälle (n=112) bestand eine zeitgleiche Borrelieninfektion.

Bei 92% (103 Patienten) war die Borrelienserologie negativ.

In einem Fall war die Serologie fraglich.

In diesem Fall wurde die Untersuchung nicht wiederholt. Der Befund wurde dahingehend interpretiert, dass die Werte

mit einer beginnenden Borreliose oder einer Kreuzreaktion mit kreuzreagierenden Antikörpern vereinbar sind. Eine Kreuzreaktion mit *Treponema pallidum* wurde ausgeschlossen.

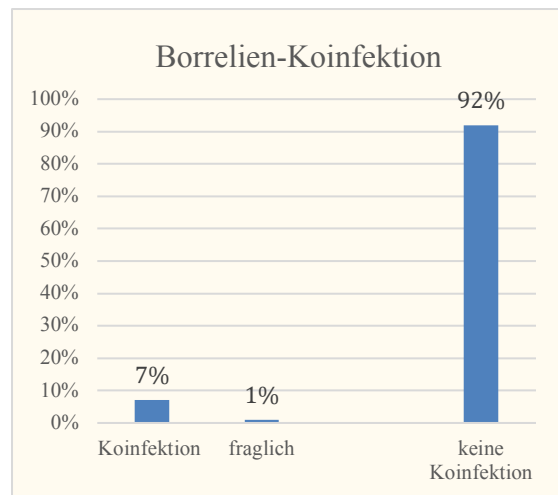


Abbildung 34: Borrelien-Koinfektion
Dargestellt sind die prozentualen Anteile am Kollektiv mit einer zeitgleichen Borrelieninfektion.

4.1.9 Bildgebung

Bei 110 Patienten waren Informationen bezüglich der Anwendung bildgebender Verfahren vorhanden.

Bei 87% davon wurden bildgebende Diagnoseverfahren eingesetzt. In 47% eine Computertomographie (CT) und in 75% eine Magnetresonanztomographie (MRT).

In 34% der Fälle kamen beide Verfahren zur Anwendung.

In 13% der Fälle wurde keine Bildgebung veranlasst.

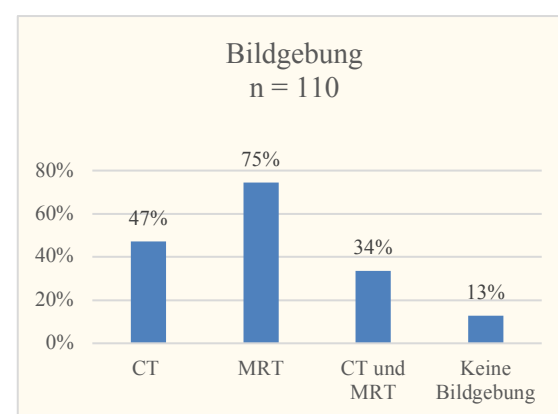


Abbildung 35: Bildgebung
Dargestellt sind die jeweiligen bildgebenden Verfahren CT und MRT. Die Prozentzahl über dem Balken gibt den Anteil von CT-, und MRT-Untersuchung am Kollektiv wieder.

4.1.10 Meningitis, Meningoenzephalitis, Meningoenzephalomyelitis, Radikulitis

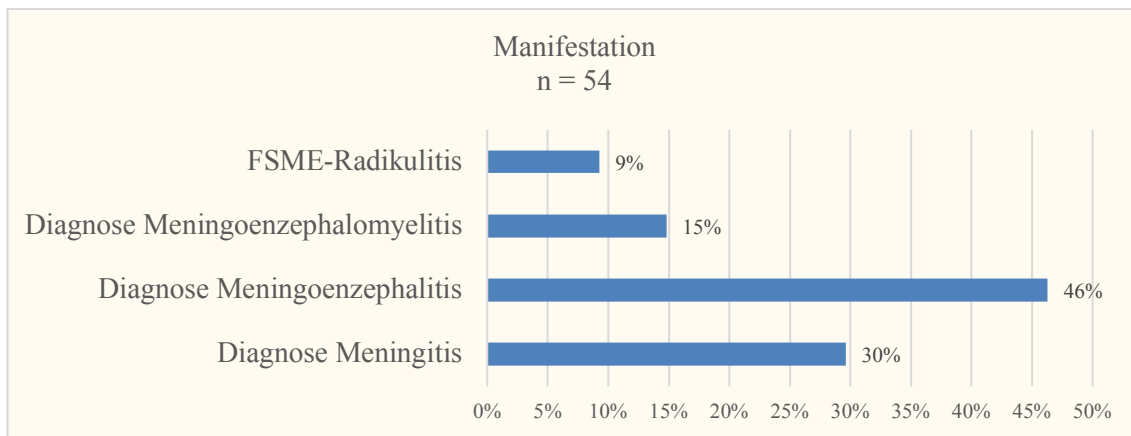


Abbildung 36: Manifestation

Dargestellt ist die Verteilung der unterschiedlichen neurologischen Manifestationen, anteilig am Kollektiv. Die Prozentzahl gibt den Anteil wieder.

Nur in 54 Fällen wurde zusätzlich zur gesicherten FSME-Diagnose angegeben, wie sich die Infektion klinisch manifestierte. Meningoenzephalitis (46%) und Meningitis (30%) nahmen mit zusammen 76% davon den Großteil ein.

Bei 84 Fällen war nur die Diagnose, nicht aber die Manifestation dokumentiert. Auf eine retrospektive Diagnose der entsprechenden Manifestation, sofern diese nicht explizit angegeben war, wurde verzichtet, um mögliche Fehlinterpretationen zu vermeiden.

4.1.11 Symptome bei Erstvorstellung

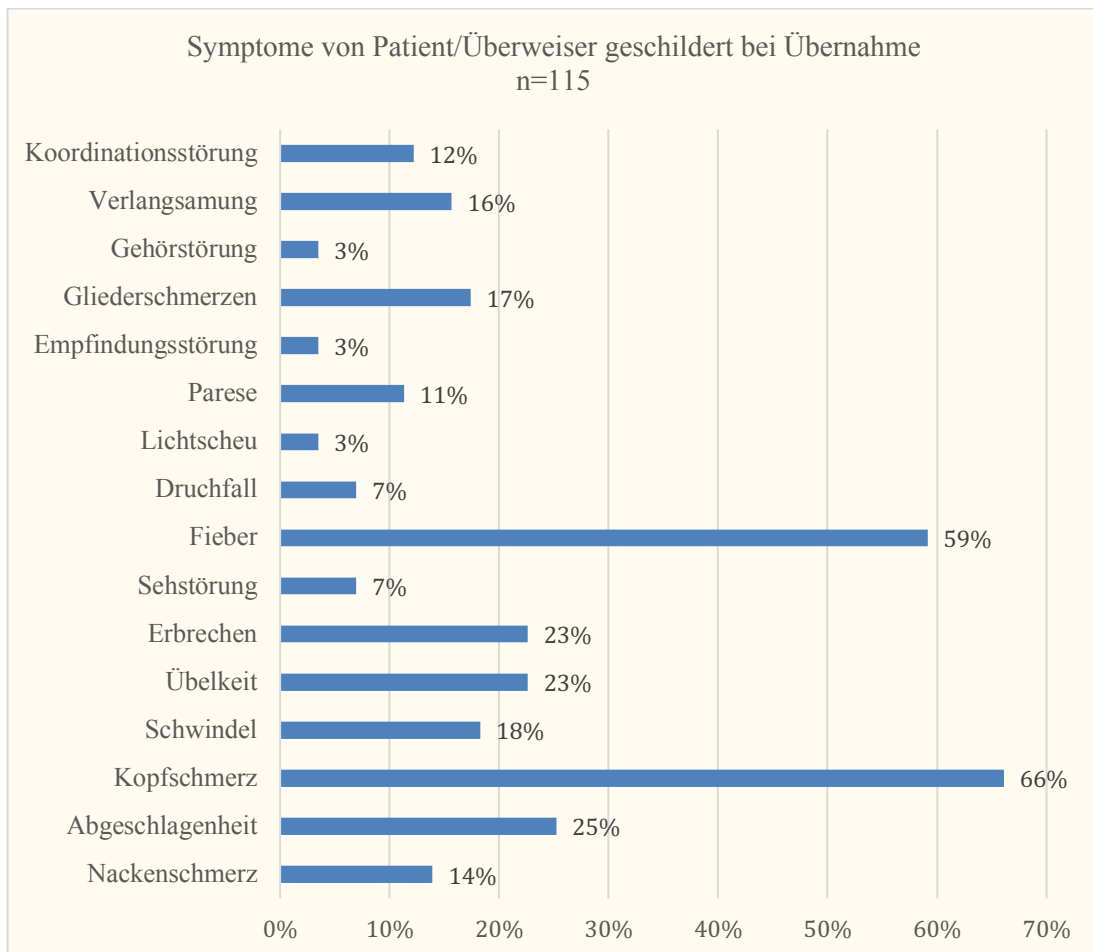


Abbildung 37: Symptome bei Erstvorstellung

Dargestellt sind die bei der Erstvorstellung vom Patienten oder Überweiser geschilderten bzw. berichteten Symptome, derentwegen er vorstellig wurde. Die Prozentzahl hinter dem Balken gibt den Anteil am Kollektiv wieder.

Es wurde bei 115 Fällen untersucht, mit welchen Symptomen die Patienten zuerst vorstellig wurden. Berücksichtigt wurde dabei gleichermaßen, welche Beschwerden die Patienten ihrerseits angaben und mit welchen Symptomen die Patienten überwiesen wurden. Mehrfachdiagnosen wurden in gleicher Weise berücksichtigt. Deutlich zeigten sich die klassischen Meningitis-Zeichen: Kopfschmerz 66%, Fieber 59%, Übelkeit 23%, Erbrechen 23%, Verlangsamung 16%, Nackenschmerzen 14%, Koordinationsstörung 12%, Sehstörung 7%, Lichtscheu 3%. Paresen wurden bereits bei 11% der Erkrankten bei der Erstvorstellung dokumentiert.

33 Patienten sind externe Patienten, bei denen keine Dokumente eingesehen werden konnten.

4.1.12 Symptome und Diagnosen im Verlauf

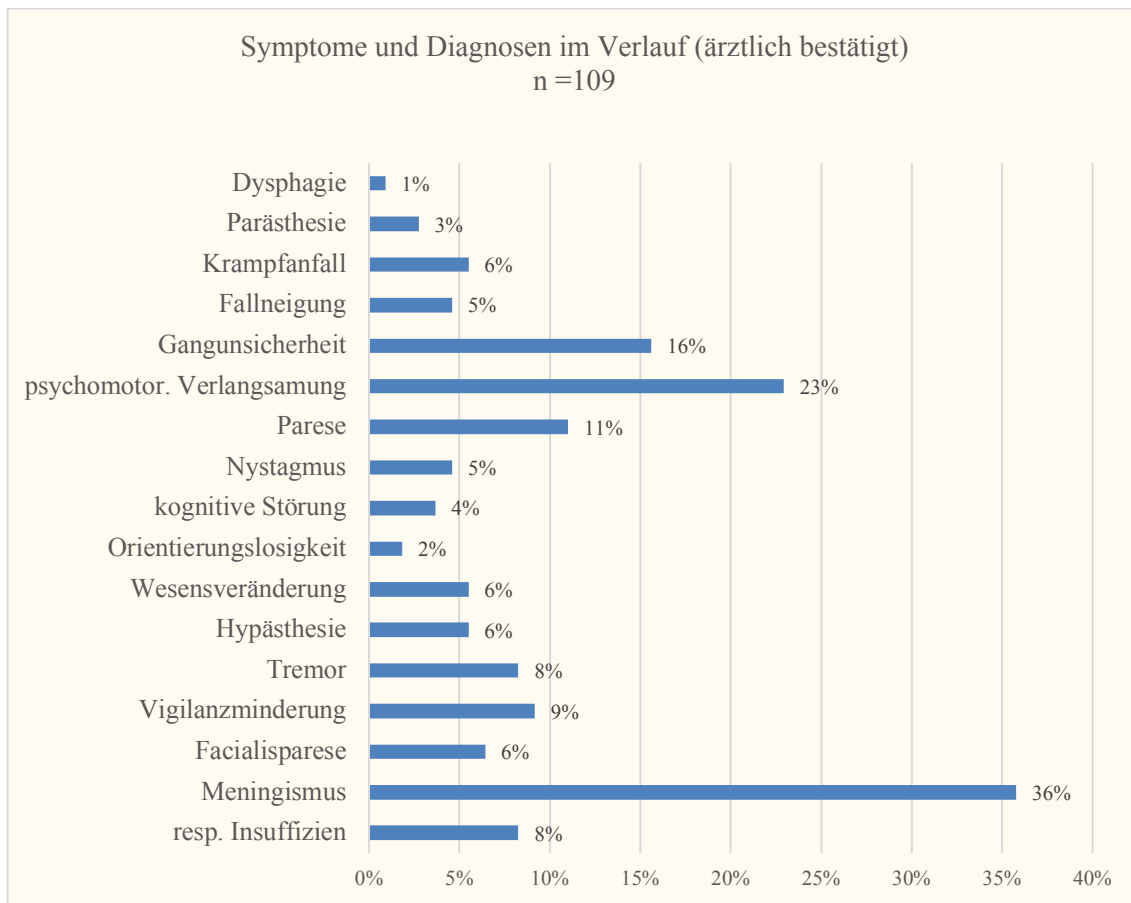


Abbildung 38: Symptome im Verlauf

Dargestellt sind die Symptome und Diagnosen, die während der Behandlung oder während des Aufenthalts auftraten und ärztlich bestätigt wurden. Die Prozentzahl hinter dem Balken gibt den Anteil am Kollektiv wieder.

Bei 109 Fällen wurden die ärztlich gestellten Diagnosen im Verlauf nach der Erstvorstellung untersucht. Diese gaben den spezifischen Charakter einer FSME-Infektion wieder. Hierbei wurden im Gegensatz zu Abschnitt 4.1.11 (Seite 54) nur ärztlich gestellte Diagnosen und ärztlich bestätigte Symptome aufgenommen.

Ein Meningismus wurde in 36%, psychomotorische Verlangsamung in 23%, Gangunsicherheit in 16%, Paresen in 11% und eine Vigilanzminderung in 9% der Fälle dokumentiert.

Respiratorische Insuffizienzen traten in 8% und Facialispareesen in 6% der Fälle auf.

4.1.13 Symptome/Zustand bei Entlassung

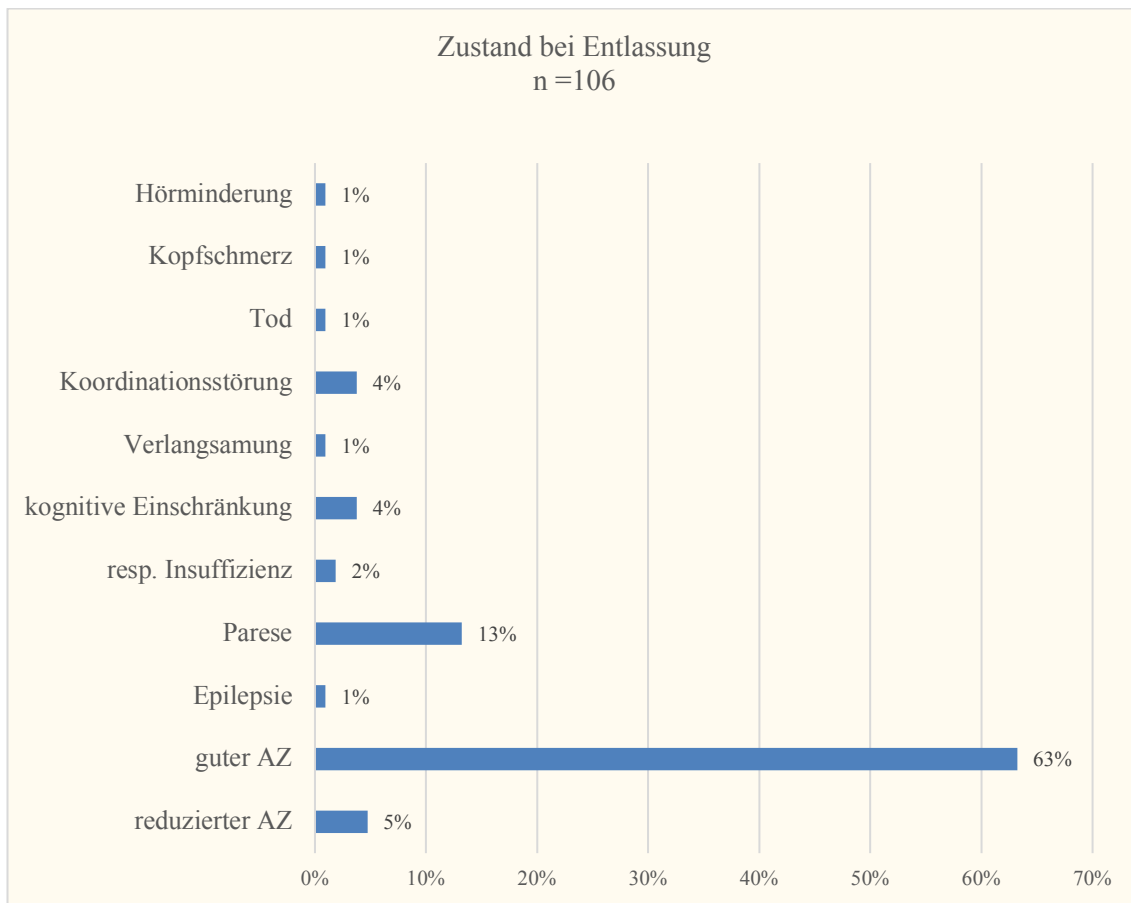


Abbildung 39: Zustand bei Entlassung

Dargestellt sind die Zustände der Patienten bei Entlassung bzw. die Residuen, die auf die Infektion zurückzuführen sind. Die Prozentzahl hinter dem Balken gibt den Anteil am Kollektiv wieder.

In 106 Fällen war ein Entlassungszustand dokumentiert. 36% davon verließen das jeweilige Klinikum mit bestehenden Beschwerden, eine Patientin verstarb an den Folgen der FSME-Infektion (Hirnstammischämie). 63% verließen das Klinikum in einem guten Allgemeinzustand.

4.1.14 Outcome im Beobachtungszeitraum

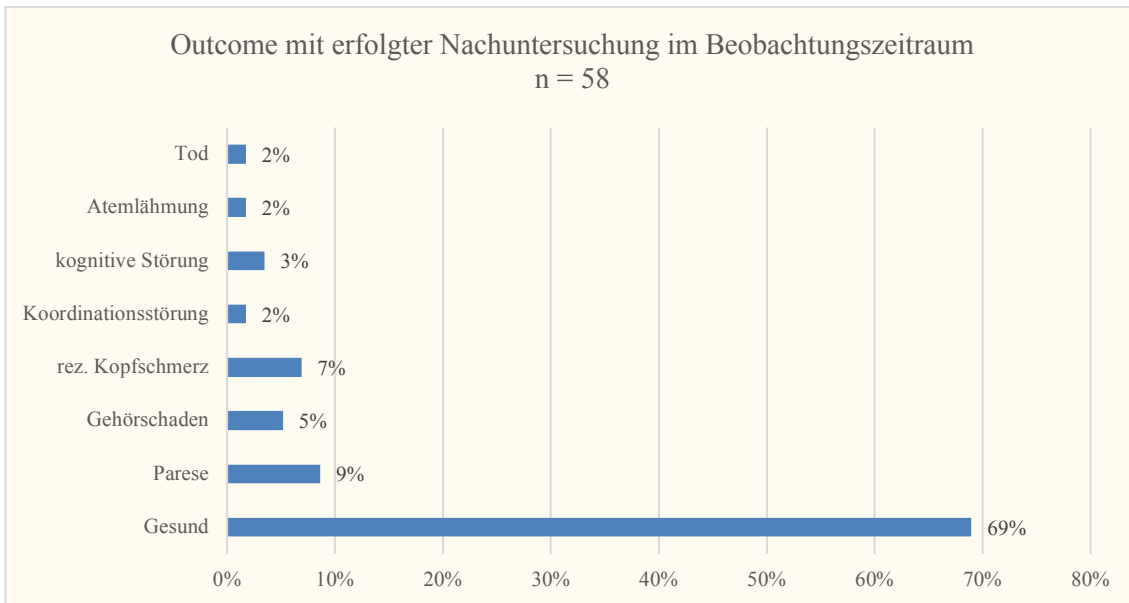


Abbildung 40: Outcome

Dargestellt ist das Outcome bei Patienten mit erfolgter Nachuntersuchung im Beobachtungszeitraum. Bei 61% der Fälle insgesamt lag dazu keinerlei Information vor. Die Prozentzahl hinter dem Balken gibt den Anteil am Kollektiv wieder.

In vielen Fällen ist das Outcome unbekannt. Beschwerdefreie Patienten stellten sich nicht erneut vor. Das Outcome kann im Beobachtungszeitraum bei 58 Patienten zuverlässig angegeben werden. Es zeigen sich bei 31% dauerhafte Residuen. Eine Patientin verstarb (Hirnstammischämie). Bleibende Paresen (9%), rezidivierende Kopfschmerzen (7%) und Schädigungen des Gehörs (5%) sind die häufigsten Residuen.

Nachuntersuchungen

Nachuntersuchungen erfolgten gelegentlich, nicht immer aber aufgrund der FSME-Infektion. Nur 42 Patienten (37% der 115 am UKT behandelten Patienten) wurden aufgrund einer Nachuntersuchung oder eines anderen Leidens erneut im UKT vorstellig.

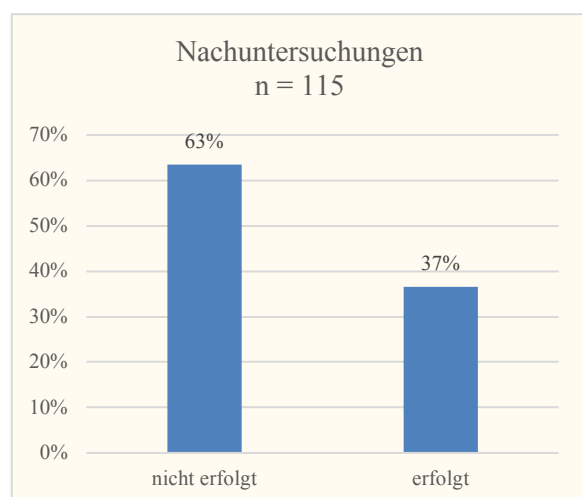


Abbildung 41: Nachuntersuchungen

Dargestellt ist, in wie viel Prozent der Fälle eine Nachuntersuchung erfolgte.

4.1.15 Dokumentationslücken

4.1.15.1 Impfschutz

Insgesamt sind bei 116 Patienten keine Angaben zum Impfschutz vorhanden.

33 Patienten sind ohnehin externe Patienten, zu denen keine klinischen Daten in den UKT-Archiven vorhanden ist.

Die Vorlage und Kontrolle eines Impfpasses war nur in einem Fall dokumentiert.

Bei 32 Patienten waren detaillierte Angaben zum FSME-Impfschutz dokumentiert:

Anamnestisch hatten 27 Patienten keine FSME-Schutzimpfung.

Drei Patienten hatten eine unvollständige FSME-Schutzimpfung und zwei Patienten eine vollständige FSME-Schutzimpfung erhalten.

Die drei Patienten mit unvollständigem FSME-Impfschutz erhielten in zwei Fällen nur eine Teilimpfung, in einem Fall zwei Teilimpfungen.

Die beiden Patienten mit vollständigem FSME-Impfschutz erhielten drei bzw. sogar vier Impfdosen. Die letzten Impfungen lagen bei beiden weniger als 3 Jahre zurück. Es kann hier von Impfdurchbrüchen ausgegangen werden.

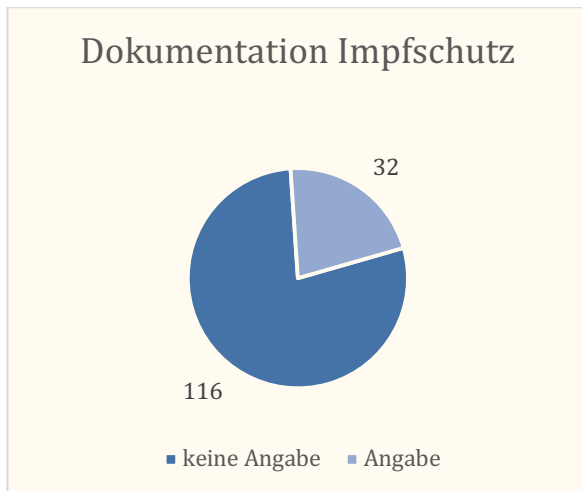


Abbildung 42: Dokumentation Impfschutz
Dargestellt ist in absoluten Zahlen, bei wie vielen Patienten keine/eine Angabe zum Impfschutz dokumentiert war.

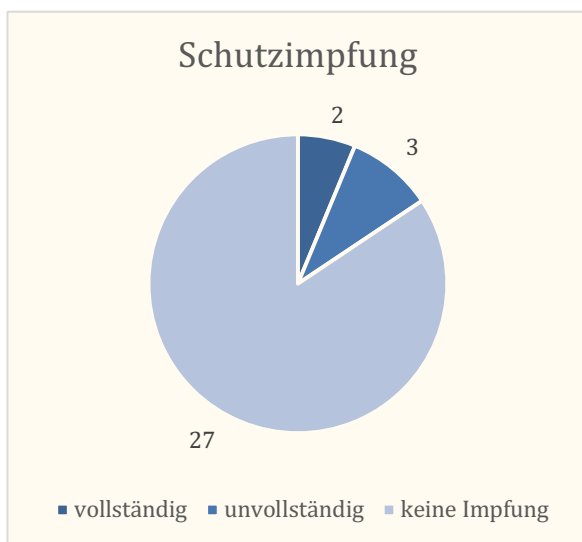


Abbildung 43: Status Schutzimpfung
Dargestellt sind anamnestisch dokumentierte Angaben zum Impfschutz (in absoluten Zahlen)

Die Patienten mit bestehender Schutzimpfung und die Patienten bei denen eine unvollständige Schutzimpfung vorlag, wurden auf Gemeinsamkeiten bezüglich Alter, Geschlecht und verabreichter Impfdosen hin untersucht.

Patienten mit vollständigem oder unvollständigem Impfschutz (n=5):

Impfschutz	Teilimpfungen	Letzte Teilimpfung vor	Geschlecht	Patientenalter
unvollständig	2	2 Jahren	weiblich	40 Jahre
unvollständig	1	3 Wochen	weiblich	33 Jahre
unvollständig	1	1 Monat	weiblich	66 Jahre
vollständig	3	19 Monaten	männlich	63 Jahre
vollständig	4	3 Jahre	männlich	12 Jahre

Abbildung 44: Patienten mit vollständigem und unvollständigem Impfschutz

Auffälligkeiten, Besonderheiten oder Gemeinsamkeiten innerhalb dieser Patientengruppe ließen sich nicht herausstellen.

4.1.15.2 Reiseanamnese

Bei 11 Patienten war in der Anamnese nach einer kürzlich zurückliegenden Reise gefragt worden.

Nur sechs Patienten gaben an, eine Reise ins Ausland unternommen zu haben.

Vier Patienten waren kurz vor der Erkrankung in eine Region gereist, in der FSME-Infektionen vorkommen und die als Risikogebiet gelten. Diese Regionen waren Osttirol, Elsass, Schweiz oder Estland.

Zwei waren in Mexiko bzw. in der Türkei. Diese beiden Länder gelten nicht als Risikogebiet.

4.1.15.3 Zeckenanamnese

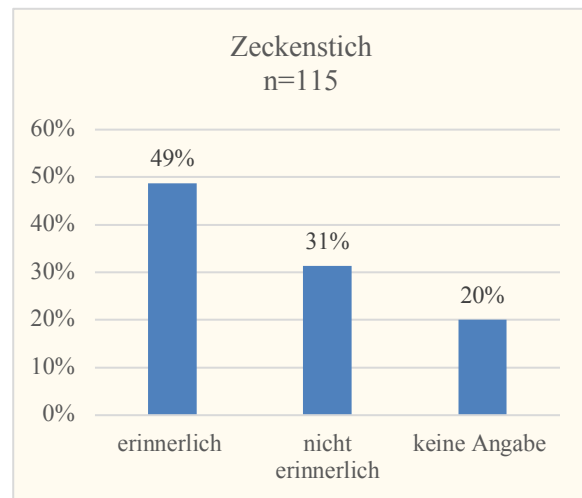
Bei 115 Patienten konnte ein Arztbrief eingesehen werden. 33 Patienten sind externe Patienten zu denen in den Archiven des UKT keine klinischen Informationen vorhanden sind.

Nur 49% der 115 Patienten bemerkte einen Zeckenstich in der Zeit vor der Erkrankung.

31% dieser Patienten konnten sich an keinen Zeckenstich erinnern.

Bei 20% der Fälle wurde keine Zeckenstichanamnese dokumentiert.

Ein Patient hatte sich wahrscheinlich durch den Genuss von nicht pasteurisierter Ziegenmilch infiziert (Jahr 2017).



*Abbildung 45: Zeckenstich.
Dargestellt ist, wie viele Patienten sich an einen Zeckenstich erinnern konnten, nicht erinnern konnten und bei wie vielen es hierzu keine Angabe gab.*

4.2 Analytisch:

Die bereits vorgestellten Hypothesen wurden mit IBM SPSS überprüft. Um die Hypothesen zu prüfen, wurden Kreuztabellen erstellt. Angewendet wurden dabei der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der Signifikanz-Test nach Fisher. Bei der vorliegenden Datenmenge erwies sich der Fisher-Test als am aussagekräftigsten. Der Vollständigkeit wegen sind alle Felder der Kreuztabelle mit angegeben, die SPSS automatisch auswirft. Das sind der Likelihood-Quotient, eine Kontinuitätskorrektur und der Linear-mit-linear-Zusammenhang.

4.2.1 Hypothese 1: Ein schwerer Verlauf bedingt ein schlechtes Outcome.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	23,693 ^a	1	< 0,000		
Kontinuitätskorrektur	19,752	1	0,000		
Likelihood-Quotient	21,292	1	0,000		
Exakter Test nach Fisher				< 0,000	< 0,000
Zusammenhang linear mit linear	23,238	1	0,000		
Gültige Fälle	52				

Abbildung 46: Kreuztabelle Hypothese 1 (schlechter Verlauf / Outcome)

Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einem schweren Verlauf und denjenigen mit einem milderen Verlauf bezüglich des Outcomes. Ein schwerer Verlauf scheint ein schlechteres Outcome nach sich zu ziehen. ($p < 0,000$)

4.2.2 Hypothese 2: Hohes Fieber bedingt ein schlechtes Outcome.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,417 ^a	1	0,234		
Kontinuitätskorrektur	0,610	1	0,435		
Likelihood-Quotient	1,642	1	0,200		
Exakter Test nach Fisher				0,417	0,224
Zusammenhang linear mit linear	1,391	1	0,238		
Gültige Fälle	55				

Abbildung 47: Kreuztabelle Hypothese 2 (hohes Fieber / schlechtes Outcome)

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit hohen Fiebertemperaturen und Patienten mit niedrigeren Fiebertemperaturen bezüglich des Outcomes. Die Höhe des Fiebers scheint nicht relevant zu sein ($p = 0,417$).

4.2.3 Hypothese 3: Eine zusätzliche Borrelien-Infektion bedingt ein schlechtes Outcome.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,000 ^a	1	0,983		
Kontinuitätskorrektur	0,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	0,000	1	0,983		
Exakter Test nach Fisher				1,000	0,733
Zusammenhang linear mit linear	0,000	1	0,983		
Gültige Fälle	53				

Abbildung 48: Kreuztabelle Hypothese 3 (Borrelien-Infektion / schlechtes Outcome)

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit zusätzlicher Borrelien-Infektion und Patienten ohne zusätzliche Borrelien-Infektion bezüglich des Outcomes. Die Borrelien-Koinfektion scheint für das Outcome nicht relevant zu sein. ($p = 1,000$)

4.2.4 Hypothese 4: Eine zusätzliche Borrelien-Infektion bedingt einen schweren Verlauf.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,072 ^a	1	0,004		
Kontinuitätskorrektur	5,735	1	0,017		
Likelihood-Quotient	6,871	1	0,009		
Exakter Test nach Fisher				0,012	0,012
Zusammenhang linear mit linear	7,994	1	0,005		
Gültige Fälle	104				

Abbildung 49: Kreuztabelle Hypothese 4 (Borrelien-Infektion / schwerer Verlauf)

Es besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich des Verlaufs zwischen den Patienten mit und denjenigen ohne eine zusätzliche Borrelien-Infektion. Eine zusätzliche Borrelien-Infektion scheint einen schweren Verlauf zu begünstigen. ($p < 0,012$)

4.2.5 Hypothese 5: Der Fieberverlauf (bi/monophasisch) korreliert mit dem Outcome.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,371 ^a	1	0,242		
Kontinuitätskorrektur	0,610	1	0,435		
Likelihood-Quotient	1,441	1	0,230		
Exakter Test nach Fisher				0,437	0,220
Zusammenhang linear mit linear	1,343	1	0,247		
Gültige Fälle	48				

Abbildung 50: Kreuztabelle Hypothese 5 (Fieberverlauf / schlechtes Outcome)

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit biphasischem Fieberverlauf und Patienten mit monophasischem Fieberverlauf bezüglich des Outcomes. Der Fieberverlauf scheint für das Outcome nicht relevant zu sein. ($p = 0,437$)

4.2.6 Hypothese 6: Ein höheres Alter korreliert mit einem schlechten Outcome.

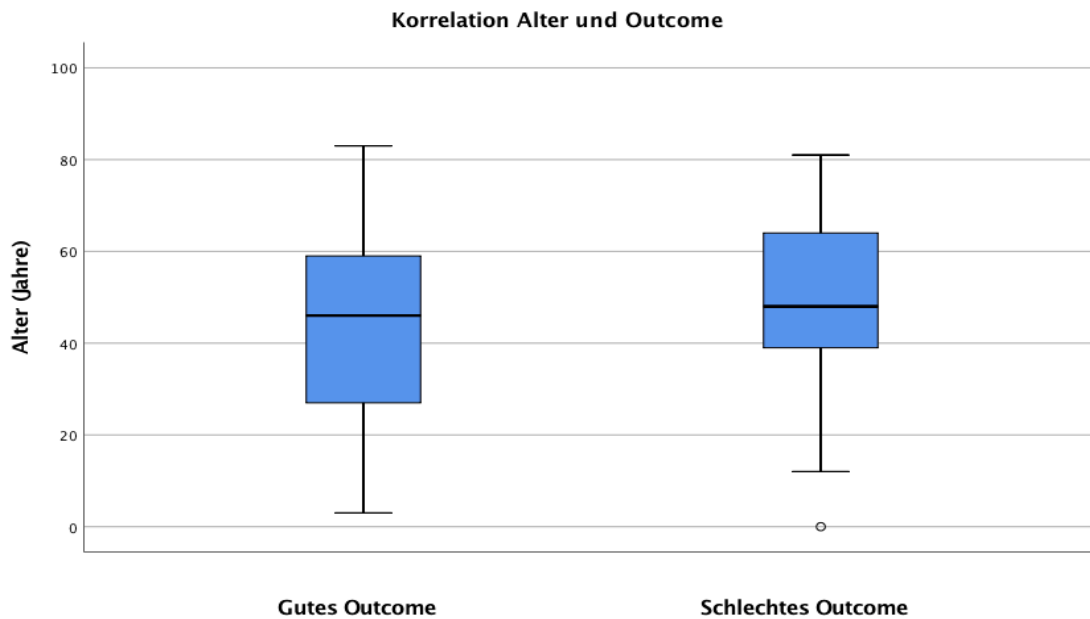


Abbildung 51: Korrelation Alter und Outcome
 Dargestellt sind als Boxplot die beiden Gruppen „Gutes Outcome“ und „Schlechtes Outcome“. Y-Achse = Patientenalter. Der Punkt bei 0 in der Gruppe „Schlechtes Outcome“ stellt einen Ausnahmefall dar.

Es zeigt sich eine leichte Tendenz, mit zunehmendem Alter ein schlechteres Outcome zu entwickeln. Um den Zusammenhang exakt zu bestimmen, wurde eine logistische Regression durchgeführt.

Logistische Regression:

		Variablen in der Gleichung					
		Regressionskoeffizient β	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	Alter (Jahre)	,012	,011	1,135	1	,287	1,012
	Konstante	-2,036	,561	13,156	1	,000	,131

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter (Jahre).

Abbildung 52: Logistische Regression
 Dargestellt ist tabellarisch das Ergebnis der logistischen Regression „Alter und Outcome“ der „Exp(B)“ ist der Regressionskoeffizient β , „Sig.“ der p-Wert. (Ausgabe IBM SPSS)

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen gutem und schlechtem Outcome bezüglich des Alters ($p=0,287$, $\beta=1,012$). Es besteht kein signifikanter Unterschied, aber ein Trend zwischen alten und jungen Patienten bezüglich des Outcomes. Ein fortgeschrittenes Alter scheint ein schlechteres Outcome zu begünstigen.

5 Diskussion

In dieser Untersuchung sollten die in den letzten 16 Jahren am Universitätsklinikum Tübingen diagnostizierten und behandelten FSME-Fälle untersucht werden, um die Epidemiologie, Klinik und das Patientengut möglichst genau zu beschreiben. Im folgenden Teil werden die Ergebnisse abschließend kritisch betrachtet und in Kontext zum aktuellen Forschungsstand gesetzt.

5.1 Datenverfügbarkeit / Datenqualität

Es wurden alle Fälle in umgekehrter zeitlicher Reihenfolge untersucht. Begonnen wurde mit dem Jahr 2016, weil davon auszugehen war, dass der Informationsgehalt bei weiter zurückliegenden Fällen abnehmen würde. Die digitale Dokumentation löste die manuelle Dokumentation mit den Jahren schrittweise immer mehr ab und die Datenqualität und Zuverlässigkeit stieg in diesem Zeitraum stetig an. Die Idee war, so von Anfang an einen größeren Datenpool zu erhalten.

Nicht immer waren alle Daten archiviert, dokumentiert und gleichermaßen digitalisiert. Letztendlich waren bei 33 Fällen keine Arztbriefe oder ähnliche weiterführende Dokumente zugänglich, da diese Patienten außerhalb der Universitätskliniken Tübingen behandelt wurden.

Gelegentlich fanden sich digitalisierte Arztbriefe der überweisenden Einrichtung. So kommen die ungleichmäßigen Ausgangszahlen bei den Auswertungen und Grafiken zustande. Ausmaß und Sorgfalt bei Anamnese, Befund und Dokumentation waren auch abhängig von der jeweiligen Einrichtung und der Arbeitsweise des untersuchenden Arztes. Laborwerte konnten nur soweit vorhanden mit einbezogen werden.

Bei nur 42 Patienten erfolgte eine Nachkontrolle beziehungsweise eine Vorstellung aufgrund einer anderen Erkrankung. Die entsprechenden Arztbriefe enthielten Information zum aktuellen Gesundheitszustand und dokumentierten eingetretene Folgeschäden.

Als Parese wurde in dieser Untersuchung jegliche Art der Lähmung bezeichnet, unabhängig davon, welche Körperregion betroffen bzw. welcher Nerv ausgefallen war.

5.2 Situation im Einzugsgebiet des UKT in Bezug zur Bundesrepublik

In Baden-Württemberg und Bayern liegen 126 der 146 durch das Robert Koch Institut als Risikogebiet definierten Landkreise. Ein Landkreis wird als Risikogebiet definiert, wenn in diesem Kreis oder in der Kreisregion (dieser Kreis mit allen angrenzenden Kreisen) die 5-Jahres-Inzidenz signifikant höher liegt als 1/100.000 Einwohner (Robert-Koch-Institut, 2016, Robert-Koch-Institut, 2017).

Das Einzugsgebiet des UKT (siehe Abschnitt 4.1.1. Seite 41) für diese Untersuchung liegt vollständig in Baden-Württemberg und umfasst 9 Kreise (Biberach, Böblingen, Calw, Esslingen, Freudenstadt, Reutlingen, Rottweil, Tübingen, Zollernalbkreis. Hier wurden im Untersuchungszeitraum ca. 3,5% (148 Fälle) der insgesamt 4128 gemeldeten Fälle (2002-2016 in der Bundesrepublik Deutschland) diagnostiziert (Robert-Koch-Institut, 2017).

Mit den Daten des Zensus aus dem Jahr 2014 kann für den Kreis Tübingen (217.053 Einwohner) die größte 5-Jahresinzidenz für die Jahre 2013-2017 (15,75/100.000 Einwohner) errechnet werden (Landkreis-Tübingen, 2015). (Siehe auch Abschnitt 2.1.11 Seite 25)

Mit den Daten des Zensus aus dem Jahr 2012 kann für den Zollernalbkreis (184.658 Einwohner) die größte 5-Jahresinzidenz für die Jahre 2006-2010 (25,99/100.000 Einwohner) errechnet werden (Zollernalbkreis, 2018). (Siehe auch Abschnitt 2.1.12 Seite 26)

In dieser Untersuchung wurden zwei Postleitzahlenregionen (Ratshausen und Jungingen) identifiziert, die mit den Zahlen dieser Untersuchung eine ungefähre 5-Jahresinzidenz von 33/100.000 (Jungingen) und 44/100.000 (Ratshausen) aufweisen. (Siehe auch Abschnitt 4.1.1. Seite 40/41)

Die meisten Fälle in dieser Untersuchung stammen aus dem Zollernalbkreis (55) und dem Kreis Tübingen (54).

Das Einzugsgebiet des UKT kann in Übereinstimmung mit den Daten des RKI als Region mit erhöhtem FSME-Infektionsrisiko angesehen werden.

5.2.1 Patienten und Einrichtungen

Im Einzugsgebiet Tübingen waren Männer 1,7-mal häufiger betroffen als Frauen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen des Robert-Koch-Instituts (Robert-Koch-Institut, 2017).

Frauen waren im Alter zwischen 20 und 30 sowie zwischen 45 und 50 verstärkt betroffen. Das Robert-Koch-Institut gibt die Altersintervalle, in denen Frauen häufiger betroffen waren, mit dem Lebensalter zwischen 40 und 49 sowie zwischen 50 und 59 Jahren an (Robert-Koch-Institut, 2016).

Entsprechend der Symptomatik wurden 60% der untersuchten Fälle in der Neurologischen Klinik vorstellig. 85% der untersuchten Fälle wurden in Tübingen behandelt oder vorstellig. Gemäß der Konzeption der Studie wurden 100% der Fälle im Virologischen Institut labortechnisch untersucht und diagnostiziert.

5.2.2 Jahreszeitliche Verteilung

In den Monaten Mai bis September wurden 87% der untersuchten Fälle gemeldet, 25% im zweiten und 62% im dritten Quartal. Das Robert-Koch-Institut gibt an, dass 89% der Fälle im zweiten und dritten Quartal gemeldet wurden (Robert-Koch-Institut, 2016).

5.2.3 Hospitalisierung

97% der Patienten in dieser Untersuchung waren hospitalisiert.

Das Robert-Koch-Institut gab für das Jahr 2016 insgesamt eine Hospitalisierung in 85% der Fälle an. Patienten mit nur allgemeinen Krankheitssymptomen waren in 77% der Fälle hospitalisiert (Robert-Koch-Institut, 2016).

Die Diskrepanz dieser Studie zu den Veröffentlichungen des Robert-Koch-Instituts kann dahingehend interpretiert werden, dass diejenigen Patienten, über die keine Information verfügbar war, vermutlich ambulant behandelt wurden und eher mildere Verläufe erlitten, weshalb keine Vorstellung im Universitätsklinikum erfolgte.

5.2.4 Körpertemperatur und Fieberverlauf

Bei 98 Patienten gab es Angaben zum Fieberverlauf. Davon hatten 54% einen zweiphasigen und 44% einen einphasigen Fieberverlauf.

In manchen Fällen, war von einer grippeähnlichen Episode einige Tage vor der Erstvorstellung berichtet worden. Diese Fälle wurden als zweiphasiger Fieberverlauf mitberücksichtigt, sofern es keine Angaben zu einem tatsächlich vorangegangenen fiebrigen Infekt gab. Als einphasiger Verlauf wurden alle Fälle angesehen, bei denen keine Information über eine vorangegangene Prodromalphase oder Episode mit Krankheitsgefühl vorlag.

Kaiser fand in 74% der Fälle eine Prodromalphase, die im Median 7 Tage vor der zweiten Krankheitsphase lag (Kaiser, 1999).

89% der 77 dokumentierten Patienten wiesen eine Körpertemperatur von mehr als 39°C oder höher auf. Zur exakten Körpertemperatur bei einer FSME-Infektion fanden sich in der Literatur nur wenige Angaben. Es besteht jedoch Einigkeit darüber, dass bei einer FSME-Infektion höhere Fiebertemperaturen gemessen werden als bei anderen Meningitiden (Kaiser, 2016b).

Jezyrna fand 1984 bei einem Kollektiv von 215 Patienten bei 30% eine Körpertemperatur von 38°C, bei 39% eine Temperatur bis 39°C und bei 28% bis 40°C (Jezyrna et al., 1984).

Die Peaks in der Körpertemperaturgraphik sind interessant. Eine Überlegung ist, dass die Fiebertemperatur nicht exakt bestimmt wurde. Die klinische Alltagserfahrung legt nahe, dass die Temperatur nur in ganzen Zahlen angegeben wurde. Somit könnte das Ergebnis ein Resultat von Rundungsfehlern sein.

5.3 Labor

Die Labordaten standen bei dieser Untersuchung nicht im Vordergrund, es sollten Daten zur Epidemiologie und Klinik gesammelt und untersucht werden. Für eine grundlegende Auswertung und vor allem zum Ausschluss eventuell falsch diagnostizierter Fälle wurden die Liquor- und Serumuntersuchungen mit in die Datenerhebung aufgenommen. Es sollte so sichergestellt werden, dass jeder untersuchte Fall tatsächlich eine gesicherte FSME-Infektion aufwies. Es erschien sinnvoll, diese Daten anschließend ebenfalls zu betrachten. Laborwerte im Rahmen einer FSME-Infektion wurden bereits hinreichend untersucht (Kaiser, 2000).

5.3.1 Liquoruntersuchung

Die Liquoruntersuchung besitzt bei Enzephalitiden einen hohen Stellenwert. Letztendlich ist sie aber bei einer FSME Infektion nicht zwingend notwendig, da für eine sichere Diagnose das Vorhandensein FSME-spezifischer IgM- und IgG-Antikörper im Serum und eine entsprechende Klinik ausreichend sind. Bis zur endgültigen labormedizinisch gesicherten Diagnose sind differentialdiagnostisch auch andere neurologische Erkrankungen plausibel.

Die oft alarmierende Symptomatik bei der Erstvorstellung bedingt häufig eine Liquor-Untersuchung zur Abklärung anderer möglicher Erkrankungen. Beispielhaft seien auch hier bakterielle Infekte wie Borrelien-Infektion oder Meningokokkeninfektion, Subarachnoidalblutung und Hirn-, Hirnhaut- oder Rückenmarkstumore genannt.

Eine Liquor-Untersuchung gibt zudem Aufschluss über den aktuellen Entzündungszustand des Zentralnervensystems.

In dieser Untersuchung wurde bei 88% der Patienten eine Liquordiagnostik durchgeführt. Bei 12% erfolgte die Diagnose ausschließlich aus dem Serum. Ein Erklärungsversuch kann hier dahingehend unternommen werden, dass eine positive Zeckenanamnese einen erfahrenen Kliniker schon zu Beginn an eine Borrelien- oder FSME-Infektion denken ließ.

Bei 8 von 12 Patienten ohne Liquordiagnostik war eine Zecken-Anamnese positiv ausgefallen und die Verdachtsdiagnose durch eine Serumuntersuchung bestätigt.

5.3.2 Liquorfarbe

Die Liquorfarbe wurde bei einer Liquoruntersuchung in der Regel mit angegeben. Die Farbe kann dem Kliniker einen Hinweis auf die zugrundeliegende Erkrankung geben oder ein Hinweis auf eine Blutaspilation sein. Dies muss für eine aussagekräftige Diagnostik ausgeschlossen sein. Beim Gesunden ist der Liquor klar.

Eine Rotfärbung deutet auf eine frische Blutung in die Liquorräume hin (Reiber, 2014).

Gelbfärbungen deuten auf enthaltenes Bilirubin oder Hämoglobin hin (Reiber, 2014).

Eine rosige Trübung deutet auf eine erhöhte Erythrozytenzahl hin (Reiber, 2014).

Eine weißliche Trübung deutet auf eine erhöhte Leukozytenzahl hin (Reiber, 2014).

In 91 % der dokumentierten Fälle war der Liquor klar, bei 4% trüblich, bei 3% gelblich.

Ein Zusammenhang zwischen Farbe und Zellzahl ließ sich in dieser Untersuchung nicht herausstellen.

5.3.3 Leukozyten und Lymphozytenanteil

Als zentraler Wert einer Liquoruntersuchung wird die Zellzahl bestimmt. Die Zellzahl ist ein quantitativer Wert für die Leukozytenzahl im Liquor. Sie wird in einer Zählkammer unter dem Mikroskop ausgezählt. Ab einer Zellzahl von 4 Leukozyten pro μl Liquor spricht man von einer Pleozytose.

In dieser Untersuchung hatten 99% der Patienten eine Zellzahl von mehr als $10/\mu\text{l}$. Im Median hatten die Patienten eine Zellzahl von $79/\mu\text{l}$.

Der Lymphozytenanteil betrug im Median 67%. Die meisten Patienten wiesen also eine lymphozytäre Pleozytose auf, dies wurde erwartet und deckt sich mit vorangegangenen Untersuchungen (Kaiser, 1999).

5.3.4 IgM- und IgG-Konzentration

Zum Ausschluss eventuell falsch diagnostizierter Fälle wurden die Werte der IgM- und IgG-Konzentration in die Datensammlung mit aufgenommen. Zum Abgleich des Melderegisters und der Datenbank Swisslab® wurden alle Fälle, bei denen positive IgM-Werte gemessen wurden, noch einmal im i.s.h.med überprüft. Es erschien sinnvoll, auch diese Daten darzustellen. Die Konzentration wird mittels eines ELISA-Tests bestimmt.

Eine Rückfrage bei der zuständigen Firma (Progen®) ergab, dass die unterschiedlichen Chargen des FSME-Test-Antikörpers untereinander nicht zu vergleichen sind. Ein Umrechnen ist nicht möglich. (Schriftliche Anfrage an Progen per E-Mail vom 17.08.2016) Die Chargen werden mit einer Referenzbezugskurve ausgeliefert, anhand derer die bestimmte optische Dichte in einen Vienna-Units-Wert umgerechnet werden kann (Progen, 2012, Progen, 2016).

So konnten Fälle, bei denen kein Wert in Vienna-Units angegeben war, nicht mit aufgenommen werden.

Der bloße Wert der optischen Dichte im ELISA-Test erlaubt zwar eine Diagnose, aber eine Errechnung der tatsächlichen Konzentration ist im Nachhinein nicht möglich, es müsste die Chargennummer und die zugehörige Referenzbezugskurve beschafft werden.

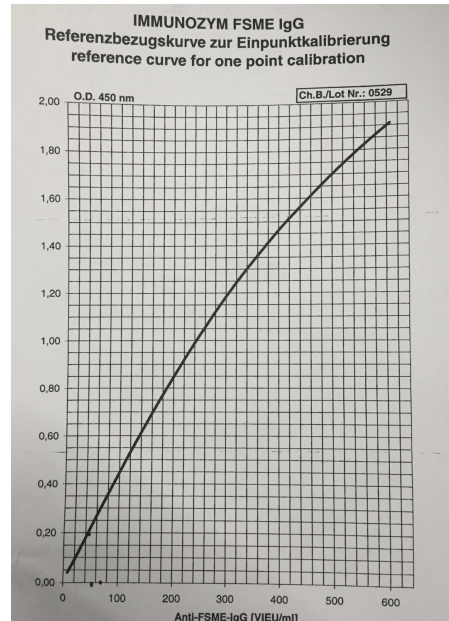


Abbildung 53: Referenzbezugskurve
Dargestellt ist eine Referenzbezugskurve einer spezifischen Charge eines Test-Antikörpers, wonach der ELISA-Test kalibriert wird.

Nominal values of cut-offs for CSF samples:	
1: nominal value of cut-off 1	0,55
2: nominal value of cut-off 2	0,91
OD tolerance range Low Level:	
1: lower limit	0,421
2: specified value	0,842
3: upper limit	1,431

Abbildung 54: Werte optischer Dichte
Dargestellt sind Werte optischer Dichte, einer spezifischen Charge eines Test-Antikörpers, wonach der ELISA-Test kalibriert wird.

Es konnte also nur eine ungefähre Betrachtung der Antikörperkonzentrationen vorgenommen werden. Eine Korrelation mit anderen Daten erschien daher nicht sinnvoll.

5.3.5 Bildgebung

Die Bildgebung ist bei einer FSME-Infektion nicht diagnoseweisend. Auffälligkeiten treten nur in ca. 15% der Fälle auf und sind denen anderer Enzephalitiden oder Meningitiden ähnlich. Bisher ist keine Korrelation zwischen Befunden in der Bildgebung und dem Verlauf und Outcome bekannt (Kaiser, 2016b, Kaiser, 1999). Es sollte trotzdem untersucht werden, wann und wie oft welche bildgebenden Verfahren angewandt wurden.

5.3.6 Borrelien-Koinfektion

In dieser Untersuchung wurde in 7% der Fälle eine Borrelien-Koinfektion bestätigt. Die Lyme-Borreliose ist in Baden-Württemberg bislang nicht meldepflichtig.

Im Nachbarbundesland Bayern ist sie seit 2015 meldepflichtig. Die Inzidenz liegt dort jährlich bei bis zu 210/100.000 Einwohner und ist somit um ein Vielfaches höher als bei der FSME. In Slowenien wurden Ko-Infektionsraten von bis zu 13,6% bei einer FSME-Infektion gefunden (Logar et al., 2006).

5.3.7 Meningitis, Meningoenzephalitis, Meningoenzephalomyelitis, Radikulitis

In dieser Untersuchung wurde in 54 Fällen eine exakte Diagnose gestellt. Die FSME-Infektion manifestierte sich in 30% der Fälle als Meningitis, in 46% als Meningoenzephalitis und in 15% als Meningoenzephalomyelitis. Als Radikulitis wurden 9% angesehen.

Wenn man, wie einige Autoren, die FSME-Radikulitis aufgrund der Beteiligung des Myelons mit zu den Meningoenzephalomyelitiden zählt, so ergab sich für 24% der Fälle die Manifestation einer Meningoenzephalomyelitis.

Kaiser fand 1999 eine Verteilung von 50% Meningitiden, 40% Meningoenzephalitiden und 10% Meningoenzephalomyelitiden (Kaiser, 1999).

5.3.8 Zustand bei Erstvorstellung, im Verlauf und bei Entlassung

In bisherigen Untersuchungen wurde dem Zeitpunkt des Auftretens der jeweiligen Symptome wenig Beachtung geschenkt.

Die Untersuchung sollte zeigen, welche Symptome wann auftreten, um die Erkrankung besser einschätzen zu können. Die Dokumentation ließ folgende Aussagen zu.

Bei **Erstvorstellung** zeigen die Patienten Symptome eines starken grippalen Infektes.

Leitsymptome waren zu diesem Zeitpunkt in dieser Untersuchung

Kopfschmerz	51%
Fieber	46%
Übelkeit, Erbrechen	17%
Abgeschlagenheit	19%
Gliederschmerzen	13%
Paresen	9%

Jezyrna fand 1984 in einer Studie mit 215 Patienten in Polen folgende Allgemeinsymptome zu Beginn der Erkrankung (jeweils mit Anteil am Gesamtkollektiv) (Jezyrna et al., 1984):

Fieber	100%
Kopfschmerz	100%
Erbrechen	79%
Katarrh	40%
Bewusstseinsstörung	35%
Myoarthralgie	33%

Diskussion

Im **Verlauf** traten deutlich schwerwiegendere, aber auch eine größere Vielzahl von Symptomen in Erscheinung. Häufig auftretende Symptome waren im Verlauf:

Meningismus	36%
Psychomotorische Verlangsamung	23%
Gangunsicherheit	16%
Paresen	11%

Kaiser fand 1999 folgende häufig auftretende Symptome (mit jeweiligem Anteil am Gesamtkollektiv) (Kaiser, 1999):

Bewusstseinsstörung	31%
Parese	26%
Ataxie	18%
Ateminsuffizienz	4,7%

Die unterschiedlichen Ergebnisse zeigen die Varianz der Symptomatik bei einer FSME-Infektion. Paresen waren jedoch in beiden Studien unter den am häufigsten auftretenden Symptomen vertreten.

Bei **Entlassung** haben die Patienten ein geringeres Beschwerdebild. In der Literatur fanden sich zum Entlassungszustand keine Angaben. In dieser Untersuchung verließ der Großteil der Patienten (63%) die Klinik in gutem Allgemeinzustand. Die Leitsymptome der nicht vollständig Genesenen waren zu diesem Zeitpunkt:

Parese	13%
reduzierter Allgemeinzustand	5%
Koordinationsstörung	4%
Kognitive Einschränkung	4%

Somit stellte sich die Parese als zentrales Symptom in allen 3 Stadien dar.

Der Großteil der Symptome ist reversibel und könnte auf den Schwellungszustand des Gehirns im Rahmen einer Enzephalitis zurückzuführen sein.

5.3.9 Outcome

Für den Patienten und den Kliniker ist die Frage nach dem Outcome oft die wichtigste. Das zu erwartende Outcome bestimmt maßgeblich die Gefährlichkeit einer Erkrankung. In dieser Untersuchung konnte von lediglich 58 Patienten Information zum Outcome gewonnen werden. Von diesen gesunden 69% erfreulicherweise.

Die zahlenmäßig größten Residuen waren:

Parese	9%
Rezidivierende Kopfschmerzen	7%
Gehörschaden	5%

Auch in anderen Untersuchungen waren Paresen die am häufigsten auftretenden Residuen (Kaiser, 2000). In einer schwedischen Untersuchung wurde gezeigt, dass das Vorhandensein einer Parese aber keine Aussagekraft bezüglich des Schweregrades oder der Erkrankungsdauer zulässt. In selbiger Untersuchung hatten 80% noch 6 Wochen nach der Entlassung Beschwerden, und nach einem Jahr waren es immer noch 40%. Die bleibenden Beschwerden waren Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie Paresen (Gunther et al., 1997). In derselben Untersuchung konnte außerdem gezeigt werden, dass eine FSME-Infektion ein schlechteres Outcome als eine aseptische Meningoenzephalitis erwarten lässt (Gunther et al., 1997).

5.4 Dokumentationslücken

5.4.1 Impfschutz

Zentrale Bedeutung bei der Erforschung von Wirksamkeiten von Impfstoffen wird der Impfquote beigemessen, die sich dann mit Inzidenzen in Korrelation setzen lässt. Durch Berechnungen kann aus Impfquote und Inzidenz die Wirksamkeit einer Impfung abgeschätzt werden. Klinische Studien zu Impfstoffen stehen generell selten zur Verfügung. In dieser Studie war bei nur 33 Patienten von den insgesamt 148 Patienten eine Impfanamnese dokumentiert worden. Eine bessere Dokumentation wäre wünschenswert.

5.4.2 Reise- und Zeckenanamnese

Unter epidemiologischen Gesichtspunkten wäre eine Reiseanamnese sinnvoll. Daraus ließe sich in Kombination mit einer Zeckenanamnese abschätzen, wo die Infektion am wahrscheinlichsten erworben wurde, wodurch neue Gefahrenräume identifiziert werden könnten.

5.5 Diskussion der Hypothesen

Die Hypothese 1 wurde bestätigt. Ein schwerer Verlauf scheint ein schlechtes Outcome nach sich zu ziehen.

In Anbetracht dessen, dass der Untergang von Neuronen für die Symptomatik verantwortlich ist, erscheint es schlüssig, dass ein schwerer Verlauf mit einem schlechteren Outcome einhergeht. Neuronen verfügen über keinen Mechanismus der Replikation und fehlende Neuronen werden nicht ersetzt. Gehen Neuronen in ausreichender Anzahl unter, so treten irreversible Schäden auf.

Die Tatsache, dass sich im Krankheitsverlauf schwere Symptome zeigen, die sich später wieder zurückbilden, könnte dadurch erklärt werden, dass die ödematöse Schwellung des zentralen Nervensystems ebenso eine Funktionseinschränkung bedingt. Diese Funktionseinschränkung ist analog einer temporären intrakraniellen Druckerhöhung (verursacht beispielsweise durch ein Hämatom) reversibel.

Mickiene beschrieb ebenso, dass das Risiko für eine zu erwartende Defektheilung bei einem schweren Verlauf höher sei (Mickiene et al., 2002).

Die Hypothese 2 wurde nicht bestätigt, die Fiebertemperatur scheint für das Outcome nicht relevant zu sein.

Die Höhe der Körpertemperatur stellt bei fieberhaften Infekten ein objektives Maß für die Intensität der Erkrankung dar. Extrem hohes Fieber ist bei anderen viralen oder bakteriellen Infekten eine gefürchtete Komplikation. Die Überlegung, dass hohe Temperaturen in Zusammenhang mit dem Outcome stehen, erschien so gesehen schlüssig. Zudem besteht Einigkeit darüber, dass eine FSME-Infektion höhere Körpertemperaturen auslöst als andere Meningitiden (Jezyna et al., 1984, Kaiser, 2016b). Letztlich ließ sich die Vermutung jedoch nicht bestätigen.

Der Fiebermechanismus an sich dient dazu, die Immunantwort zu verstärken. Die Aktivität bestimmter Immunzellen wird bei Temperaturerhöhung gesteigert. Viren und Bakterien erreichen die maximale Reproduktionsrate bei bestimmten Temperaturen.

Liegt die Temperatur darüber, so wird die Viren-Reproduktion gehemmt. Somit könnte ein Erklärungsversuch dahingehend unternommen werden, dass eine erhöhte Körpertemperatur schlussendlich die Virenanzahl herabsetzt und eine schnellere Genesung erfolgt.

Eine weitere Überlegung ist, dass die Fiebertemperatur nicht exakt bestimmt wurde. Die klinische Alltagserfahrung legt nahe, dass die Temperatur häufig nur in ganzen Zahlen angegeben wird. Somit könnte das Ergebnis ein Resultat von Rundungsfehlern sein.

Zu bedenken gilt auch, dass die Temperatur, die in den Arztbriefen dokumentiert war, nicht einheitlich zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessen wurde. Vielmehr war meist nur eine Temperatur angegeben. In einigen Arztbriefen wurde die Temperatur in der Anamnese erfragt und ging so auf eine durch den Patienten selbst durchgeführte Messung zurück. In anderen Briefen war eine ärztliche Fiebermessung bei Erstaufnahme dokumentiert. So konnten in dieser Untersuchung Temperaturschwankungen nicht erfasst werden.

Die Datenqualität war bezüglich der Temperaturangabe insgesamt kritisch zu betrachten.

In der Literatur konnte keine Korrelation zwischen Körpertemperatur und Outcome gefunden werden.

Die Hypothese 3 wurde nicht bestätigt, die Borrelien-Koinfektion scheint für das Outcome nicht relevant zu sein.

Es wurde ein schlechteres Outcome bei Doppelinfektion mit FSME-Viren und Borrelien erwartet. Aufgrund der stärkeren Belastung des Organismus und des Immunsystems schien diese Annahme schlüssig. Mehrfachinfektionen verlaufen oft schwerer und ein schwerer Verlauf hinterlässt in der Regel auch schwerwiegendere Residuen (Mickiene et al., 2002).

In der Literatur sind nur wenige Arbeiten zu Doppelinfektionen und deren Verlauf zu finden (Broker, 2012).

Eine Borrelien-Infektion kann eine sehr ähnliche Symptomatik wie eine FSME-Infektion verursachen (Knudtzen et al., 2017).

In dieser Untersuchung fand sich bei 8 Patienten eine Doppelinfection. Diese Patienten hatten zwar einen schweren Verlauf aber nicht unbedingt ein schlechteres Outcome.

Eine Untersuchung aus Lettland mit 51 Doppelinfizierten zeigte, dass die Patienten an den jeweils zu erwartenden Symptomen litten, die bei beiden Infektionen vielseitig, zahlreich und zum Teil ähnlich sein können. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine synergistische Verstärkung oder antagonistische Abschwächung der Symptome beider Infektionen (Logina et al., 2006)

Dieser Zusammenhang konnte so auch in dieser Untersuchung herausgestellt werden, die geringe Fallzahl jedoch erlaubt keinen sicheren Rückschluss.

Die Hypothese 4 wurde bestätigt, eine zusätzliche Borrelien-Infektion scheint einen schweren Verlauf zu begünstigen.

Einige Studien lassen den Schluss zu, dass eine Doppelinfection mit Borrelien einen schwereren Verlauf nach sich zieht (Oksi et al., 1993, Logina et al., 2006). Die Annahme erscheint analog zu Hypothese 3 schlüssig, da Mehrfach-Infektionen oft schwer verlaufen.

Betrachtung Hypothese 3 und 4 in Kombination mit Hypothese 1:

Interessant erscheint hier, dass eine zeitgleiche Borrelien-Infektion zwar einen schwereren Verlauf nach sich ziehen kann, das Outcome aber nicht negativ beeinflusst wird, obwohl Hypothese 1 deutlich zeigt, dass ein schwerer Verlauf ein schlechtes Outcome nach sich zieht.

Es sind andere Doppelinfectionen bekannt, die sich gegenseitig auch zum Vorteil des Patienten beeinflussen können. Als Beispiel können hier HIV-, und HGV-Koinfection (Alves-Sousa et al., 2012) sowie HCV-, und HBV-Koinfection genannt werden (Rodriguez-Inigo et al., 2005).

Die geringe Fallzahl von 8 Patienten erlaubt jedoch in dieser Studie keinen sicheren Rückschluss auf die gegenseitige Beeinflussung der Borrelien- und FSME-Infektion.

Die Hypothese 5 wurde nicht bestätigt, der Fieberverlauf scheint für das Outcome nicht relevant zu sein.

Das Vorhandensein einer Prodromalphase erwies sich in dieser Studie als nicht zweckmäßig, um eine Aussage bezüglich des Outcomes zu treffen. Vorangegangene Studien brachten das Fehlen einer Prodromalphase mit einem meningoenzephalomyelitischen Verlauf in Verbindung, dessen Outcome meist als schlechter beschrieben wurde (Kaiser, 2000, Mickiene et al., 2002). Die Überlegung war, nachzuweisen, dass das Fehlen einer Prodromalphase einen negativen Einfluss auf das Outcome hat. Das würde es erlauben, aus dem Krankheitsverlauf Rückschlüsse auf das zu erwartende Outcome zu ziehen.

Die Hypothese 6 wurde nicht signifikant bestätigt, ein fortgeschrittenes Alter scheint aber ein schlechteres Outcome zu begünstigen

Bei vielen Erkrankungen hat das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Infektion einen deutlichen Einfluss auf den Verlauf und das Outcome. Wenn ältere Patienten erkranken, so verläuft eine Infektion oft schwerwiegender als bei jüngeren Patienten, da das Immunsystem im Alter weniger plastisch ist und eine Infektion weniger wirksam bekämpft werden kann. Andere Studien belegten dies für eine FSME-Infektion deutlicher. In einigen vorangegangenen Studien wurde gezeigt, dass jüngere Patienten eher zu einem meningitischen Verlauf und ältere Patienten eher zu einem meningoenzephalomyelitischen Verlauf tendierten. Der meningoenzephalomyelitische Verlauf ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Kunz and Moritsch, 1962, Mickiene et al., 2002).

Diese Zusammenhänge konnten in dieser Studie nicht signifikant belegt werden, ein Trend aber war auszumachen.

Ein Erklärungsversuch kann dahingehend unternommen werden, dass sich die FSME bei jungen Patienten bzw. Kindern in der Regel eher als Meningitis manifestiert, dementsprechend milder verläuft und so junge Patienten weniger oft hospitalisiert werden müssen (Kaiser, 2000). Die Altersverteilung dieser Untersuchung gibt letztendlich nur das Alter der hospitalisierten bzw. der am Uniklinikum vorstellig gewordenen Patienten wieder.

6 Zusammenfassung

Die Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) ist eine nicht zu unterschätzende Infektion, die in unseren Breitengraden vor allem durch Zecken übertragen wird. Mit dem Aufkommen der Schutzimpfungen hat die FSME scheinbar an Bedeutung verloren. Tübingen befindet sich im Risikogebiet. In dieser Untersuchung sollten retrospektiv die in den letzten 16 Jahren am Universitätsklinikum Tübingen diagnostizierten und behandelten Fälle untersucht werden, um die Epidemiologie, Klinik und das Patientengut möglichst genau zu beschreiben. Nach Möglichkeit sollten Faktoren herausgestellt werden, die das Outcome der Infektion beeinflussen.

Zur Verfügung standen die Patienten- und Laborinformationssysteme des UKT. Es wurden insgesamt 148 Fälle erfasst. Im Median waren es 8 Fälle pro Jahr. Die meisten Patienten (60%) wurden in der Neurologischen Abteilung vorstellig. Der Meldezeitpunkt entsprach ebenfalls den Erwartungen, im zweiten (25%) und dritten Quartal (62%) wurden 87% aller Fälle diagnostiziert. In den Monate Juni bis August wurden 67% der Fälle diagnostiziert.

Im Median waren die Patienten 9 Tage hospitalisiert. 86% hatten zu einem Zeitpunkt eine Körpertemperatur von 39°C oder höher. 54% hatten einen biphasischen und 44% einen monophasischen Verlauf. In 88% erfolgte eine Liquoruntersuchung und in 91% davon war der Liquor farblos. 99% wiesen einen Liquor mit Pleozytose ($>10/\mu\text{l}$) auf, davon hatten 82% einen Lymphozytenanteil von 30% oder mehr.

Die Serumkonzentration der FSME spezifischen Immunglobuline der Klasse M betrug in 92% mindestens 300 vieu/ml und die der Klasse G in 93% mindestens 300 vieu/ml . Bei 7% wurde eine Borrelien-Koinfektion bestätigt. In 87% wurden bildgebende Verfahren angewandt, dabei in 75% der Fälle eine MRT und in 47% eine CT und in 34% eine CT und eine MRT.

30% litten an einer meningitischen, 46% an einer meningoenzephalitischen und 15% an einer meningoenzephalomyelitischen, 9% an einer radikulitischen Form der FSME.

Bei Erstvorstellung litten die Patienten an Kopfschmerz (66%), Fieber (59%), Abgeschlagenheit (25%) Übelkeit (23%), Erbrechen (23%), Schwindel (18%) Gliederschmerzen (17%) Verlangsamung (16%), Nackenschmerzen (14%), Koordinationsstörung (12%), Parese (11%), Sehstörung (7%) oder Durchfall (7%).

Zusammenfassung

Im Verlauf wurden Meningismus (36%), psychomotorische Verlangsamung (23%), Gangunsicherheit (16%), Paresen (11%), Vigilanzminderung (9%) Respiratorische Insuffizienz mit Intubationspflicht (8%), Tremor (8%), Hypästhesie (6%) oder Facialisparese diagnostiziert. Eine Patientin verstarb.

Bei Entlassung hatten 63% einen guten Allgemeinzustand, die restlichen Patienten litten an einer Parese (13%), reduziertem Allgemeinzustand (5%) oder Koordinationsstörung (4%).

Im Outcome gesundeten 69% der Patienten, die restlichen litten im Untersuchungszeitraum weiterhin an einer Parese (9%), rezidivierendem Kopfschmerz (7%), oder Gehörschaden (5%). Nachuntersuchungen erfolgten in 37% der dokumentierten Fälle.

Eine Impfanamnese wurde in 32 Fällen dokumentiert. Davon wiesen 3 Patienten einen vollständigen, 2 einen unvollständigen und 27 keinen Impfschutz auf. Eine Zeckenanamnese erfolgte bei 80% davon war in 49% ein Zeckenstich erinnerlich.

In dieser Untersuchung zeigten Patienten mit einem schwereren Verlauf ein schlechteres Outcome ($p < 0,000$). Die Höhe der Körpertemperatur hatte keine signifikante Auswirkung auf das Outcome. Eine zusätzliche Borrelien-Infektion zog signifikant kein schlechteres Outcome nach sich, obwohl eine zusätzliche Borrelien-Infektion mit einem schweren Verlauf signifikant assoziiert war ($p = 0,012$). Der Fieberverlauf (bi-/monophasisch) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome. Es ließ sich nicht bestätigen, dass ein höheres Alter einen signifikanten Unterschied im Outcome bedingt, es zeigte sich aber eine leichte Tendenz dahin.

Die Ursachen für die zum Teil unerwarteten Ergebnisse konnten nicht abschließend geklärt werden. Wichtige Faktoren dürften die Zusammensetzung der Stichprobe, die enorme Varianz der Dokumentations Sorgfalt und die Größe der Stichprobe sein. Im Interesse epidemiologischer Forschung wäre es für zukünftige Arbeiten von Bedeutung den Impfstatus besser festzuhalten.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen im Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten unter Betreuung von Prof. Dr. med. Gerhard Jahn durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Gerhard Jahn (Ärztlicher Direktor) und Dr. med. Stefan Jürgens (Bereichsleitung Infektionsserologie).

Die Datenerhebung wurde nach Einarbeitung durch Dr. med. Stefan Jürgens von mir eigenhändig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenhändig nach Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie nach Anleitung von Prof. Dr. rer. nat. Martin Eichner.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 22.04.2018

Ort, Datum

Sebastian Höllein

8 Literaturverzeichnis

ALEKSEEV, A. N. & CHUNIKHIN, S. P. 1990. [The experimental transmission of the tick-borne encephalitis virus by ixodid ticks (the mechanisms, time periods, species and sex differences)]. *Parazitologija*, 24, 177-85.

ALVES-SOUSA, V. K., KOMNINAKIS, S. C., BAGGIO-ZAPPIA, G. L., BARBOSA, A. J., MANTOVANI, N. P., DIAZ, R. S., ABRAO, P., LANZARA, G. A. & GRANATO, C. F. 2012. Short communication: Evaluation of GB virus C/hepatitis G viral load among HIV type 1-coinfected patients in Sao Paulo, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 28, 1301-4.

AVSIC-ZUPANC, T., POLJAK, M., MATICIC, M., RADSEL-MEDVESCEK, A., LEDUC, J. W., STIASNY, K., KUNZ, C. & HEINZ, F. X. 1995. Laboratory acquired tick-borne meningoencephalitis: characterisation of virus strains. *Clin Diagn Virol*, 4, 51-9.

BAENKLER, G., HAHN, HINTERSEER, KNEZ, LAFRANZ, MÖHLING, PFEIFFER, SCHMIDT, SCHMIDT, SPRANGER, VOLL, WITZENS-HARIG, ZIDEK 2010. *Innere Medizin*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

BROKER, M. 2012. Following a tick bite: double infections by tick-borne encephalitis virus and the spirochete *Borrelia* and other potential multiple infections. *Zoonoses Public Health*, 59, 176-80.

CHIBA, N., OSADA, M., KOMORO, K., MIZUTANI, T., KARIWA, H. & TAKASHIMA, I. 1999. Protection against tick-borne encephalitis virus isolated in Japan by active and passive immunization. *Vaccine*, 17, 1532-9.

GELPI, E., PREUSSER, M., LAGGNER, U., GARZULY, F., HOLZMANN, H., HEINZ, F. X. & BUDKA, H. 2006. Inflammatory response in human tick-borne encephalitis: analysis of postmortem brain tissue. *J Neurovirol*, 12, 322-7.

GLAXOSMITHKLINE. 2017a. *GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Gebrauchsinformation: Information für Anwender ENCEPUR Erwachsene* [Online]. Marburg. Available: <https://www.gsk-kompendium.at/pil-encepur-050> [Accessed 02.03.2018].

GLAXOSMITHKLINE. 2017b. *GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Gebrauchsinformation: Information für Anwender ENCEPUR Kinder* [Online]. Marburg. Available: <https://www.gsk-kompendium.at/pil-encepur-025> [Accessed 02.03.2018].

GUNTHER, G., HAGLUND, M., LINDQUIST, L., FORSGREN, M. & SKOLDENBERG, B. 1997. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol*, 244, 230-8.

HEINZ, F. X. & KUNZ, C. 2004. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination. *Arch Virol Suppl*, 201-5.

HEINZ, F. X. & STIASNY, K. 2012. Flaviviruses and their antigenic structure. *J Clin Virol*, 55, 289-95.

HOFMANN, H., HEINZ, F. X. & DIPPE, H. 1983. ELISA for IgM and IgG antibodies against tick-borne encephalitis virus: quantification and standardization of results. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A*, 255, 448-55.

HOLZMANN, H. 2003. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine*, 21 Suppl 1, S36-40.

HUDOPIŠK, N., KORVA, M., JANET, E., SIMETINGER, M., GRGIC-VITEK, M., GUBENSEK, J., NATEK, V., KRAIGHER, A., STRLE, F. & AVSIC-ZUPANC, T. 2013. Tick-borne encephalitis associated with consumption of raw goat milk, Slovenia, 2012. *Emerg Infect Dis*, 19, 806-8.

INFEKTIONSSCHUTZGESETZ. 2018. *Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG)* § 7 Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern [Online]. Berlin. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_7.html [Accessed 02.03.2018].

JEZYNA, C., ZAJAC, W., CIESIELSKI, T. & PANCEWICZ, S. 1984. [Epidemiologic and clinical studies of patients with tick-borne encephalitis from northeastern Poland]. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg B*, 178, 510-21.

KAISER, R. 1999. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients. *Brain*, 122 (Pt 11), 2067-78.

KAISER, R. 2000. [Epidemiology and progress of early summer meningoencephalitis in Baden-Württemberg between 1994 and 1999. A prospective study of 731 patients]. *Dtsch Med Wochenschr*, 125, 1147-53.

KAISER, R. 2011. [Long-term prognosis of patients with primary myelitic manifestation of tick-borne encephalitis: a trend analysis covering 10 years]. *Nervenarzt*, 82, 1020-5.

KAISER, R. 2016a. *SI Leitlinie Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) 2016*. In: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. [Online]. München: Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Available: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/030035_LL_FSME_2016.pdf [Accessed 02.03.2018].

KAISER, R. 2016b. [Tick-borne encephalitis]. *Nervenarzt*, 87, 667-80.

KAISER, R., KERN, A., KAMPA, D. & NEUMANN-HAEFELIN, D. 1997. Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* and tick-borne encephalitis virus in an endemic region in southern Germany. *Zentralbl Bakteriol*, 286, 534-41.

KAUFMANN, A. M. & CARDOSO, E. R. 1992. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg*, 77, 584-9.

KNUDTZEN, F. C., ANDERSEN, N. S., JENSEN, T. G. & SKARPHEDINSSON, S. 2017. Characteristics and Clinical Outcome of Lyme Neuroborreliosis in a High Endemic Area, 1995-2014: A Retrospective Cohort Study in Denmark. *Clin Infect Dis*, 65, 1489-1495.

KORENBERG, E. I. 1976. Some contemporary aspects of natural focality and epidemiology of tick-borne encephalitis. *Folia Parasitol (Praha)*, 23, 357-66.

KUNZ, C. 2003. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*, 21 Suppl 1, S50-5.

KUNZ, C., HOFMANN, H., KUNDI, M. & MAYER, K. 1981. [Efficacy of specific immunoglobulin against TBE (author's transl)]. *Wien Klin Wochenschr*, 93, 665-7.

KUNZ, C. & MORITSCH, H. 1962. [On the serological diagnosis of early summer meningoencephalitis]. *Arch Gesamte Virusforsch*, 11, 568-82.

LABUDA, M., AUSTYN, J. M., ZUFFOVA, E., KOZUCH, O., FUCHSBERGER, N., LYSY, J. & NUTTALL, P. A. 1996. Importance of localized skin infection in tick-borne encephalitis virus transmission. *Virology*, 219, 357-66.

LANDKREIS-TÜBINGEN. 2015. *Bevölkerung in den Stadt- und Landkreisen Baden-Württembergs am 30. September 2014* [Online]. Tübingen: Landkreis Tübingen. Available: https://www.kreis-tuebingen.de/site/LRA-Tuebingen-Internet-Root/get/params_E1510004492/11007292/Bevölkerung%20in%20den%20Stadt-%20und%20Landkreisen%20Baden-Württembergs%20am%2030.%20September%202014.pdf [Accessed 03.02.2018].

LITVIN, V. & KORENBERG, E. I. 1999. [Natural foci of diseases: the development of the concept at the close of the century]. *Parazitologiya*, 33, 179-91.

- LOGAR, M., BOGOVIC, P., CERAR, D., AVSIC-ZUPANC, T. & STRLE, F. 2006. Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000 to 2004: comparison of the course in adult and elderly patients. *Wien Klin Wochenschr*, 118, 702-7.
- LOGINA, I., KRUMINA, A., KARELIS, G., ELSONE, L., VIKSNA, L., ROZENTALE, B. & DONAGHY, M. 2006. Clinical features of double infection with tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis transmitted by tick bite. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 1350-3.
- MCMINN, P. C. 1997. The molecular basis of virulence of the encephalitogenic flaviviruses. *J Gen Virol*, 78 (Pt 11), 2711-22.
- MEYER, P. M., ZIMMERMANN, H. & GOETSCHER, P. 2010. Tick-borne encephalitis presenting as fever without localising signs--a case series. *Eur J Pediatr*, 169, 767-9.
- MICKIENE, A., LAISKONIS, A., GUNTHER, G., VENE, S., LUNDKVIST, A. & LINDQUIST, L. 2002. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis*, 35, 650-8.
- OKSI, J., VILJANEN, M. K., KALIMO, H., PELTONEN, R., MARTTIA, R., SALOMAA, P., NIKOSKELAINEN, J., BUDKA, H. & HALONEN, P. 1993. Fatal encephalitis caused by concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis*, 16, 392-6.
- PFIZER. 2017a. *Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation FSME-IMMUN 0,25 ml Junior* [Online]. Berlin. Available: https://www.pfizermed.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/004932_freigabe.pdf [Accessed 02.03.2018].
- PFIZER. 2017b. *Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation FSME-IMMUN Erwachsene* [Online]. Berlin. Available: https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/FSME-IMMUN_Erwachsene_FI_01.pdf [Accessed 03.02.2018].
- PROGEN. 2012. *Progen Biotechnik GmbH Immunozy m FSME IgM* [Online]. Heidelberg. Available: http://www.progen.de/media/downloads/descriptions/7701045_cz_V7.pdf [Accessed 02.03.2018].
- PROGEN. 2016. *Progen Biotechnik GmbH Immunozy m FSME IgG* [Online]. Heidelberg. Available: https://www.progen.com/media/downloads/descriptions/7701075_en_V15.pdf [Accessed 02.03.2018].

REIBER, H. 2014. Ausgewählte Methoden der Liquordiagnostik und Klinischen Neurochemie, 3. Auflage überarbeitet und ergänzt von Dr. M. Wick, München 2014. München.

ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2015. *Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern* [Online]. Berlin. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/Downloads/Falldefinitionen_kommentiert.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 04.03.2018].

ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2016. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016* [Online]. Berlin. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2016.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 04.03.2018].

ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2017. *FSME: Risikogebiete in Deutschland (Stand: April 2017). Bewertung des Erkrankungsrisikos. In Epidemiologisches Bulletin 27. April 2017 / Nr. 17* [Online]. Berlin. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/17_17.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 04.03.2018].

ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2018. *Survstat Abfrage* [Online]. Robert Koch Institut. Available: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> [Accessed 03.02.2018].

RODRIGUEZ-INIGO, E., BARTOLOME, J., ORTIZ-MOVILLA, N., PLATERO, C., LOPEZ-ALCOROCHO, J. M., PARDO, M., CASTILLO, I. & CARRENO, V. 2005. Hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) can coinfect the same hepatocyte in the liver of patients with chronic HCV and occult HBV infection. *J Virol*, 79, 15578-81.

RUZEK, D., DOBLER, G. & DONOSO MANTKE, O. 2010. Tick-borne encephalitis: pathogenesis and clinical implications. *Travel Med Infect Dis*, 8, 223-32.

SATZ, N. 2006. *Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)*, Bern, Verlag Hans Huber.

SMORODINTSEV, A. A. 1958. Tick-borne spring-summer encephalitis. *Prog Med Virol*, 1, 210-47.

SOZIALGESETZBUCH. 2017. *Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung* [Online]. Berlin. Available: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/20d.html> [Accessed 11.02.2018].

STIKO 2017. Ständige Impfkommission: Empfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch Institut. *Epid Bull* 2017, 34, 333-380.

WITTERMANN, C., SCHONDORF, I. & GNIEL, D. 2009. Antibody response following administration of two paediatric tick-borne encephalitis vaccines using two different vaccination schedules. *Vaccine*, 27, 1661-6.

ZOLLERNALBKREIS. 2018. *Strukturdaten* [Online]. Balingen. Available: http://www.zollernalbkreis.de/Lde/Startseite/Landkreis+_+Politik/Strukturdaten.html [Accessed 21.03.2018].

9 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Prof. Dr. med. Gerhard Jahn für die Überantwortung und Betreuung dieser Arbeit bedanken. Die Betreuungsgespräche waren auch über das Thema hinaus immer sehr angenehm und interessant.

Mein Dank gilt auch Dr. med. Stefan Jürgens, der mir mit großer Geduld alle Fragen beantwortet hat, mir vor allem anfänglich bei der Konzeption zu Seite stand und mir den Umgang mit den Datenbanken nahebrachte.

Danken möchte ich auch Prof. Dr. rer. nat. Martin Eichner, der sich die Zeit genommen hat, mit mir die statistische Auswertung durchzusehen und den einen oder anderen wertvollen Tipp geben konnte.

Vielen Dank auch an Dr. med. dent. Fabian Hüttig, der mich bei der geographischen Darstellung unterstützt hat.