Diplomarbeit

Symptome und Verlauf der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) in der Steiermark unter besonderer Berücksichtigung morphologischer Veränderungen in der Magnetresonanztomografie

eingereicht von

Hannah Rock

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Franz Fazekas

Dr. med. univ. Alexander Pichler

Graz, am 10.07.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.07.2015 *Hannah Rock eh*

Danksagungen

Meine Hochachtung und mein aufrichtiger Dank gelten den beiden Betreuern dieser Diplomarbeit, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Franz Fazekas und Herrn Dr. med. univ. Alexander Pichler der Abteilung für allgemeine Neurologie der Medizinischen Universität Graz.

Herr Univ.-Prof. Dr. med. univ. Franz Fazekas bot mir nicht nur die einzigartige Möglichkeit, an einer wissenschaftlichen Untersuchung der Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz mitzuarbeiten, sondern stellte auch sein umfangreiches Wissen und seine jahrelange Erfahrung im Fach der Neurologie und in der wissenschaftlichen Arbeit zur Verfügung. Herrn Dr. med. univ. Alexander Pichler möchte ich für sein großes Engagement und seine Hilfsbereitschaft danken, mit denen er mich bestens in der Durchführung der Untersuchung leitete, und sich stets offen für Eigeninitiative zeigte.

Ebenso bedanke ich mich bei dem Leiter der EU-TICK-BO-Studie, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Werner Zenz, sowie bei Frau Dr. med. univ. Astrid Sonnleitner und Frau Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Daniela Klobassa, die mir alle Bereiche der europäischen Multicenter-Studie mit großer Bereitschaft näherbrachten.

Ganz besonders möchte ich mich für die Unterstützung bei meinen FreundInnen und StudienkollegInnen bedanken, die während der Zeit der Erstellung dieser Diplomarbeit sowohl für fachlichen Austausch zur Verfügung standen, als auch stets für den nötigen Ausgleich sorgten.

Meiner Familie danke ich dafür, dass sie mich auf meinem gesamten Lebensweg in allen Entscheidungen unterstützt und mir ermöglicht, die Dinge die meine Begeisterung und Freude wecken auch umsetzen zu können.

Zusammenfassung

Einleitung: Da die Steiermark ein Endemiegebiet der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) ist wurde versucht an einer größeren Gruppe von PatientInnen der Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz (MUG) das Ausmaß der FSME-bedingten neurologischen Beeinträchtigungen in einer retrospektiven Untersuchung zu erheben. Zusätzlich sollten neben dem Schweregrad der manifestierten Symptome potentielle durch die Infektion bedingte morphologische Veränderungen in der Magnetresonanztomografie (MRT) des Zentralnervensystems (ZNS) der FSME-PatientInnen eruiert werden. Des Weiteren wurde untersucht, welche Faktoren mit dem Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigung und der Hospitalisierungsdauer korrelieren.

Methoden: Alle PatientInnen, welche in den Jahren 2003 bis 2013 mit einer FSME-Infektion an der Universitätsklinik für Neurologie in Behandlung waren, wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Hospitalisierungsdauer, Behandlung auf der Intensivstation und Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigung (eingeteilt in mild, moderat, schwer und tödlicher Ausgang) wurden ebenso erhoben wie morphologische Veränderungen in der MRT der PatientInnen.

Ergebnisse: 56 FSME-PatientInnen konnten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Die Datenanalyse zeigte eine durchschnittliche Hospitalisierungsdauer von 18,04 ±13,1 Tagen. Bei 50% (n=28) der UntersuchungsteilnehmerInnen führte die FSME zu einer milden, bei 39,3% (n=22) zu einer moderaten und bei 8,9% (n=5) zu einer schweren neurologischen Beeinträchtigung. Eine Patientin verstarb aufgrund ihrer FSME-Infektion. PatientInnen mit schwerer neurologischer Beeinträchtigung zeigten ein signifikant höheres Alter zu Erkrankungsbeginn und eine signifikant längere Hospitalisierungsdauer als PatientInnen mit milder Beeinträchtigung. Von 34 (60,7%) UntersuchungsteilnehmerInnen waren MRT-Bilder verfügbar. Vier (11,8%) dieser PatientInnen zeigten morphologische Veränderungen in den Crura cerebri, im Pulvinar thalami, in den Stammganglien oder im Centrum semiovale. Zwischen dem Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigung und den MRT-Veränderungen fand sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang.

Diskussion: Unsere Untersuchung bestätigt den vereinzelt schweren Verlauf der FSME und weist auf mittels MRT detektierbare infektionsspezifische Läsionsmuster hin, die allerdings nur in Einzelfällen auftraten. Ein Zusammenhang zwischen den

FSME-spezifischen MRT-Veränderungen und dem Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigung wurde nicht gefunden.

Abstract

Introduction: As Styria is an endemic area of tick-borne encephalitis (TBE) an attempt was made to establish the extent of neurological impairment due to an infection with TBE based on a larger group of patients at the Department of Neurology of the MUG by means of a retrospective study. The severity of neurological symptoms as well as potential TBE-related morphological changes on magnetic resonance imaging (MRI) of the central nervous system (CNS) were investigated. Furthermore we searched for factors related with the severity of neurological impairment and the duration of hospitalization.

Methods: All patients who were treated at the Department of Neurology between the years 2003 to 2013 for an infection with TBE were included in the study. Data regarding duration of hospitalization, treatment in the intensive care unit and severity of neurological impairment (rated as mild, moderate and severe to death) were analysed and we searched for the presence of morphological changes on the MRI of these patients.

Results: 56 TBE-patients were included in the study. Data analysis showed an average duration of hospitalization of 18.04 ±13.1 days. 50% (n=28) of participants showed a mild, 39.3% (n=22) a moderate and 8.9% (n=5) a severe form of TBE-caused neurological impairment. One patient died as a result of the infection. Patients with a severe form of neurological impairment showed a significantly higher age at the onset of illness and a significantly longer duration of hospitalization compared to patients with a mild form. MRI of the brain was available in 34 (60.7%) patients. Four (11.8%) of these patients manifested morphological changes in the crura cerebri, the pulvinar thalami, the basal ganglia or the centrum semiovale. No significant correlation was found between the severity of neurological impairment and the MRI changes.

Discussion: Our study confirms that the course of TBE is severe in isolated cases and suggests infection-specific patterns of lesions detectable by MRI which appear to present in few patients only. No correlation was found between TBE-specific changes on MRI and the severity of neurological impairment.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen ii
Zusammenfassung iii
Abstract v
Inhaltsverzeichnis vi
Glossar und Abkürzungen viii
Abbildungsverzeichnis ix
Tabellenverzeichnis x
1 Einleitung 11
1.1 Hintergrund 11
1.1.1 Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus 11
1.1.2 Frühsommer-Meningoenzephalitis Klinik 14
1.1.3 Frühsommer-Meningoenzephalitis Diagnostik 15
1.1.4 Frühsommer-Meningoenzephalitis Therapie 18
1.1.5 Frühsommer-Meningoenzephalitis in Österreich und Europa 20
1.2 Ziele 21
2 Material und Methoden 22
2.1 Untersuchungsdesign 22
2.2 PatientInnenkollektiv und Datenerhebung 22
2.2.1 Einschlusskriterien 23
2.2.2 PatientInnendaten und labordiagnostische Werte 24
2.2.3 Frühsommer-Meningoenzephalitis-bedingte neurologische Beeinträchtigungen 25
2.2.4 Bildgebende Verfahren 26
2.3 Einteilung Magnetresonanztomografie des Zentralnervensystems 27
2.4 Statistische Datenauswertung 28
3 Ergebnisse 30
3.1 Ergebnisse PatientInnenkollektiv 30
3.1.1 Primäre PatientInnenerhebung 30
3.1.2 UntersuchungsteilnehmerInnen 30
3.2 Ergebnisse PatientInnendaten und labordiagnostische Werte 32

3.3 Ergebnisse Frühsommer-Meningoenzephalitis-bedingte neurologische Beeinträchtigungen 34
3.4 Ergebnisse Magnetresonanztomografie des Zentralnervensystems 37
3.4.1 Analyse Magnetresonanztomografie-Datenstock hinsichtlich morphologischer Veränderungen des Zentralnervensystems 38
3.4.2 Frühsommer-Meningoenzephalitis-spezifische Läsionen des Zentralnervensystems 38
4 Diskussion 44
5 Literaturverzeichnis 51
Anhang – MRT-Dokumentationsprotokoll 54

Glossar und Abkürzungen

CNS	-	central nervous system
CRP	-	C-reaktives Protein
ELISA	-	enzyme-linked immunosorbent assay
EU-TICK-BO	-	European genetics study of tick-borne encephalitis
FLAIR	-	fluid attenuated inversion recovery
FSME	-	Frühsommer-Meningoenzephalitis
Gad	-	Gadolinium
ICD	-	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IgG	-	Immunglobulin G
IgM	-	Immunglobulin M
l	-	Liter
max.	-	maximum
mg	-	Milligramm
µl	-	Mikroliter
MRI	-	magnetic resonance imaging
MRT	-	Magnetresonanztomografie
MRTs	-	Magnetresonanztomografien
MUG	-	Medizinische Universität Graz
RT-PCR	-	reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SD	-	standard deviation
SPSS	-	Statistical Package for the Social Sciences
TBE	-	tick-borne encephalitis
vgl.	-	vergleiche
ZNS	-	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: FSME-Risikogebiete in Europa 12
Abbildung 2: Darstellung der PatientInnen-Suchkriterien 23
Abbildung 3: Verlaufsdarstellung der PatientInnenselektion 24
Abbildung 4: Einteilung des MRT-Datenstocks 27
Abbildung 5: Absolute Anzahl der exkludierten und inkludierten PatientInnen 31
Abbildung 6: Geschlechterverteilung der UntersuchungsteilnehmerInnen 31
Abbildung 7: Verteilung der IntensivpatientInnen bezüglich des Geschlechts 32
Abbildung 8: Prozentuelle und absolute Häufigkeit von durchgeführten zu nicht durchgeführten MRT-Bildgebungen 37
Abbildung 9: Prozentuelle und absolute Häufigkeit der drei MRT-Gruppen 38
Abbildung 10: Signalhyperintensität Crus cerebri rechts sowie angedeutet auch links 40
Abbildung 11: Signalhyperintensität Crus cerebri links. 40
Abbildung 12: Signalhyperintense Läsion Centrum semiovale rechts 40
Abbildung 13: Signalanhebung Crus cerebri rechts 41
Abbildung 14: Regredienz der Signalanhebung Crus cerebri rechts 41
Abbildung 15: Signalanhebung Stammganglien 41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich europäischer FSME-Impfraten in Prozentzahlen 18
Tabelle 2: FSME-Erkrankungsfälle in Österreich 2010-2014 20
Tabelle 3: PatientInnendaten und labordiagnostische Werte 25
Tabelle 4: Schweregrade FSME-bedingte neurologische Beeinträchtigung..... 26
Tabelle 5: Statistische Ergebnisse der PatientInnendaten 32
Tabelle 6: Vergleich der PatientInnendaten männlicher und weiblicher UntersuchungsteilnehmerInnen..... 33
Tabelle 7: Prozentuelle und absolute Häufigkeit der neurologischen Beeinträchtigung 35
Tabelle 8: Vergleich der neurologischen Beeinträchtigung bezüglich PatientInnendaten 36
Tabelle 9: Kreuztabelle Schweregrad neurologische Beeinträchtigung zu MRT-Gruppe 42

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

1.1.1 Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus

Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) ist eine virale Infektionserkrankung, die in Europa hauptsächlich durch den Stich der Zeckenspezies *Ixodes ricinus* übertragen wird.[1,2] Das FSME-Virus wird in der Gattung der *Flavivirae* zu der Familie der *Flaviviridae* gezählt.[3]

1.1.1.1 Epidemiologie

Die *Flavivirae* werden bezüglich ihrer Evolution und Epidemiologie größtenteils vom ökologischen Bedarf ihrer Wirte, den wirbellosen Tieren und Wirbeltieren, bestimmt.[4] Eine Einteilung kann nach Nukleotidsequenz, Antigenität, Pathogenität, geografischer Verteilung und ökologischer Assoziation vorgenommen werden.[4] Unterschieden werden das European, das Siberian und das Far Eastern FSME-Virus.[1,2,5] Das Endemiegebiet des Virus erstreckt sich in einem weiten Bereich von Westeuropa bis zur Ostküste Japans.[1] In Zentraleuropa konzentriert sich das Vorkommen des Virus vor allem auf Österreich, die Slowakei, das Baltikum, Polen, Ungarn sowie Teile Deutschlands und Sloweniens (vgl. Abbildung 1).[6,7]

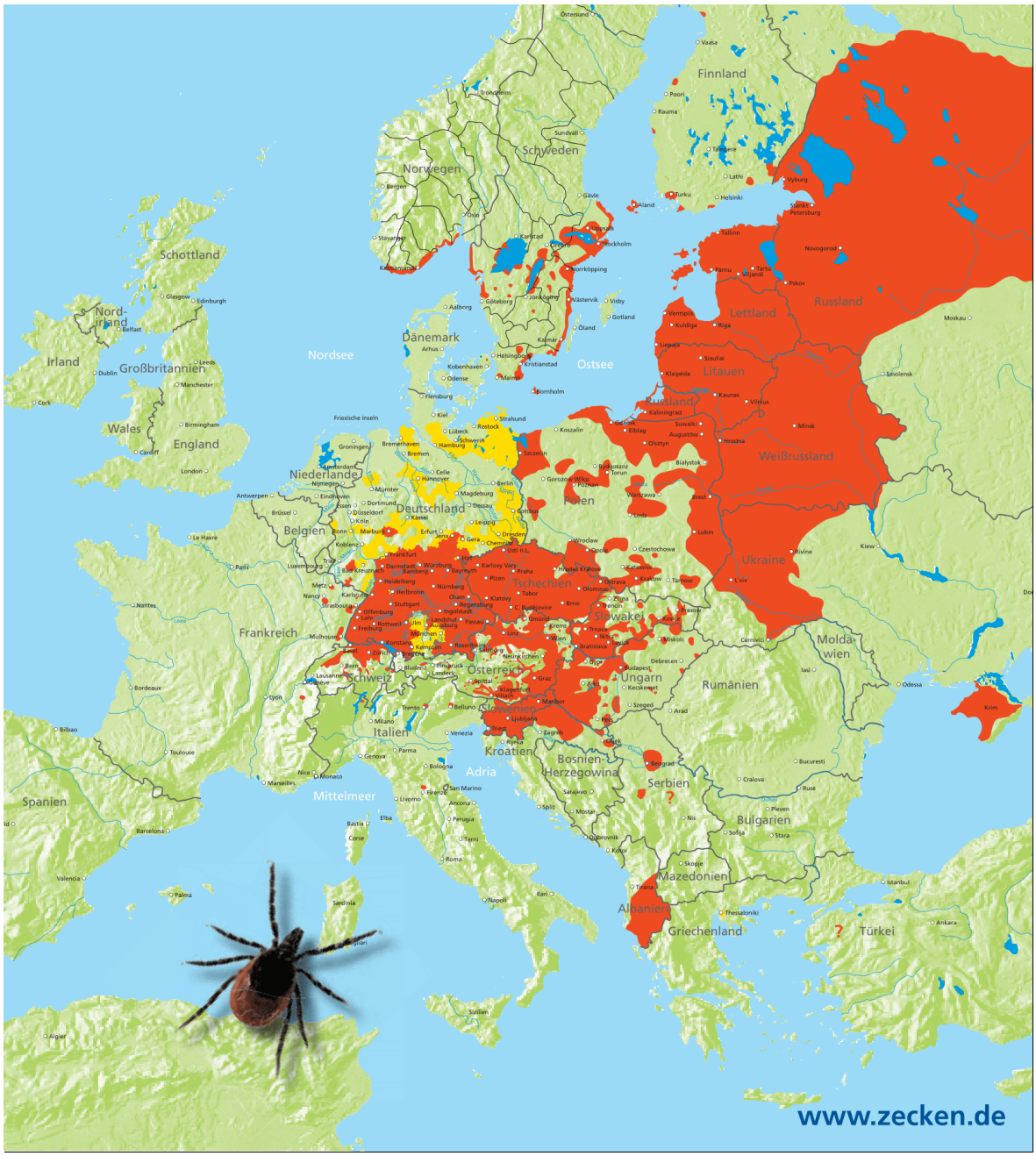

Abbildung 1: FSME-Risikogebiete in Europa. Rote Bereiche präsentieren dabei FSME-Risikogebiete in Europa. Ein Fragezeichen (?) steht für Gebiete, in denen FSME-Erkrankungen auftreten können, in welchen jedoch keine exakte Dokumentation der FSME-Fälle existiert. Gelbe Bereiche stellen Gebiete mit FSME-Einzelfällen dar.[7,8]

1.1.1.2 Vektoren und Übertragung

Im Übertragungsweg des FSME-Virus auf den jeweiligen Wirt übernehmen hämatophage Zecken die Rolle der Vektoren.[2] Dafür muss die Möglichkeit der Vervielfältigung des Pathogens innerhalb des Vektors gegeben sein.[2] Zu den Reservoir-Wirten des Virus zählen neben mehr als 100 Arten von Wildtieren wie Füchse, Wühlmäuse und Wild auch Haustiere einschließlich Hunde, Schafe und Pferde.[9] Das Virus wird häufig in ökologischen Übergangszonen wie beispielsweise an Waldrändern, an Lichtungen oder in Auenlandschaften auf den Menschen übertragen.[9] Für die Nahrungsaufnahme durch Blutsaugen setzen sich Zecken durch einen Stich auf der Haut des Wirtes fest.[6] Dabei erfolgt die Übertragung des FSME-Virus durch den Speichel von infizierten Zecken innerhalb von Minuten.[1] Bezüglich des Stiches sei erwähnt, dass am Menschen sowohl haarbedeckte Stellen des Kopfes, als auch Arme, Kniebeugen, Hände, Füße, Ohren sowie Gluteal- und Genitalregionen Prädispositionslokalisationen für Zecken darstellen.[2] Anzumerken sei auch die bei Kindern zu 75% am Kopf lokalisierte Stichstelle, ein Phänomen, das durch die Nähe zur Vegetation von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen erklärbar ist.[2] In Hochendemieregionen kann das FSME-Virus sogar durch den Konsum von virusverseuchten nicht pasteurisierten Milchprodukten auf den Menschen übertragen werden.[1,6,10]

1.1.1.3 Pathogenese

Das FSME-Virus dringt nach dem Zeckenstich und einer lokalen Vermehrung ins Blut ein.[6] Primär findet eine lokale Aufnahme des Virus durch Makrophagen, Langerhans-Zellen und Granulozyten sowie Endothelzellen und eine Vermehrung des FSME-Virus in diesen statt.[6] Durch die Verteilung des Virus im Blut, die sogenannte virämische Ausbreitung, wird nach sieben bis zehn Tagen ein erster Krankheitsgipfel ausgelöst.[6] Eine nachfolgende zweite Virämie äußert sich durch Organmanifestationen in Meningen und Gehirn.[6] Einerseits wird einem Virus bezüglich der Virulenz die Fähigkeit zur sogenannten Neuroinvasivität zugeschrieben.[11] Diese beinhaltet sowohl die Replikation in peripheren Geweben als auch die Induktion von Virämien und das Eindringen in das ZNS.[11] Andererseits wird eine sogenannte Neurovirulenz beschrieben, welche die Fähigkeit des Virus, das ZNS zytopathisch zu infizieren und eine Enzephalitis auszulösen, definiert.[11] Dabei sei erwähnt, dass der genaue Weg, auf dem Enzephalitis auslösende

Flaviviren die Blut-Hirnschranke überqueren und in das ZNS gelangen, noch nicht geklärt ist.[11] Sowohl die passive Diffusion oder Transzytose von Viruspartikeln über Endothelzellen zerebraler Kapillaren als auch die Replikation des Virus auf der parenchymalen Seite werden als mögliche Eintrittsmethoden genannt.[11] Ein weiterer Mechanismus zur Überwindung der Blut-Hirnschranke kann vermutlich auch das Eindringen des Virus vom Blutstrom in das olfaktorische Epithel sein, wobei das Virus nach einer Infektion der olfaktorischen Neurone in das ZNS gelangt.[11]

1.1.2 Frühsommer-Meningoenzephalitis Klinik

Der Zeitraum zwischen dem Zeckenstich und dem Auftreten erster klinischer Symptome wird mit durchschnittlich 11 Tagen bei einer Schwankungsbreite von etwa 4 bis 28 Tagen beschrieben.[12] FSME-Infektionen werden nur zu einem Prozentsatz von 30% klinisch auffällig.[6]

Grundsätzlich kann eine apparent werdende FSME-Infektion in zwei Phasen unterteilt werden: Im Primärstadium werden uncharakteristische Symptome beschrieben, welche sich durch einen grippalen Infekt mit Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen äußern. Außerdem können zum Teil gastrointestinale Symptome auftreten.[6] Es kann zu einem Anstieg der Körpertemperatur kommen, diese beträgt aber selten über 38°C.[6] Dieses primäre Stadium der FSME-Infektion kann mit einer Dauer zwischen zwei bis vier Tagen definiert werden.[6] Der darauffolgende Zeitraum von 1-20 Tagen präsentiert sich nahezu ohne Beschwerden.[6] Bei Auftreten eines Sekundärstadiums wird diese zweite Phase der FSME durch die Infektion des ZNS dominiert, wobei in diesem Stadium sowohl eine Meningitis, eine Meningoenzephalitis als auch eine Meningoenzephalomyelitis manifestiert werden können.[6] Außerdem kann sich eine FSME auch in Kombination mit einer fokal betonten Polyradikulitis oder Polyradikulomyelitis äußern.[13] In etwa 60% der Fälle wird die Manifestation der Infektion ausschließlich als Meningitis beschrieben, in etwa 40% als Meningoenzephalitis.[6] Liegt eine Meningitis vor, bedingt dies heftige Kopfschmerzen und oftmals Fieber bis 40°C.[6] Im Rahmen einer zusätzlichen enzephalitischen Beteiligung bei FSME können folgende Symptome isoliert oder in Kombination auftreten: Hyperkinesien, Bewusstseinstrübungen, Bewusstlosigkeit

und Sprachstörungen, sowie in geringerer Häufigkeit auch Paresen im Bereich des Okulomotorius-Nervs und des Fazialis-Nervs, ebenso Blasenlähmungen und Sensibilitätsstörungen.[6]

Eine Infektion mit einer FSME kann jedoch auch schwere Spätschäden bedingen, welche sowohl das ZNS als auch das periphere Nervensystem betreffen können.[13] In einer Studie zu den Langzeitfolgen der FSME in Litauen zeigten ein Jahr nach Ausbruch der FSME 46,2% der PatientInnen eine unvollständige Genesung.[14] Permanente Dysfunktion des ZNS zeigte sich in einem Drittel aller PatientInnen.[14] Diese ein Jahr nach Erkrankungsausbruch detektierten Folgeschäden der FSME waren mit einer Einschränkung der Lebensqualität assoziiert und äußerten sich als häufigstes Symptom in kognitiver ZNS-Dysfunktion.[14] Hierbei wurden neben Gedächtnisstörungen, Konzentrationsschwäche, Irritabilität, Veränderung des Gemütszustands, Schlafstörungen und häufigen Kopfschmerzen auch persistierende Muskelschwäche und Atrophie detektiert.[14] Die FSME wird mit einer Letalität von 1% beschrieben.[6]

1.1.3 Frühsommer-Meningoenzephalitis Diagnostik

Erste Hinweise auf das Vorliegen einer virusbedingten Meningitis respektive Meningoenzephalitis ergeben sich neben der oben beschriebenen Krankheitsentwicklung aus dem klinischen Befund.[13] Die Diagnosesicherung erfolgt über die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis.[13] Die wesentlichen Veränderungen des Liquor cerebrospinalis von PatientInnen, die an einer viralen Enzephalitis erkrankten, werden mit einer Pleozytose mit einem Überwiegen mononukleärer Zellen und normalen bis leicht erhöhten Proteinwerten beschrieben.[13,15] Die Zellzahl zeigt sich hierbei in einer Größendimension um zirka das Hundertfache erhöht.[13] Im Gegensatz dazu ist bei einer akuten bakteriellen Meningitis die Zellzahl im Liquor cerebrospinalis auf 1000 bis 10000 erhöht, wobei vorwiegend polynukleäre Zellen auftreten.[13] Liquordruck, Proteine und Laktat zeigen sich bei einer bakteriellen Meningitis nahezu immer erhöht, die Glukosewerte werden als tief bis sehr tief beschrieben.[13]

Welcher Erreger für eine virale ZNS-Infektion verantwortlich ist kann klinisch nicht festgestellt werden.[15] Jedoch können bestimmte anamnestische Daten hilfreich sein: Unter anderem zählen dazu die Jahreszeit, prävalente Erkrankungen in einer Gemeinschaft, Reisen, Freizeitaktivitäten wie Wandern, berufsbedingte Exposition und Kontakt mit Tieren wie beispielsweise Insektenstiche.[15] Bezüglich der Diagnose einer FSME ist auch die Erhebung einer FSME-Impfanamnese relevant.

1.1.3.1 Labordiagnostik der Frühsommer-Meningoenzephalitis

Der labordiagnostische Nachweis einer Infektion mit FSME erfolgt durch die Detektion spezifischer Immunglobulin M (IgM)- und Immunglobulin G (IgG)-Serum-Antikörper mittels enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).[16] Ebenso dient eine signifikante Erhöhung der Antikörperkonzentration zwischen zwei Laborproben in einem zeitlichen Abstand von zwei bis vier Wochen mit der Anwendung von ELISA oder Immunfluoreszenz als labordiagnostischer Nachweis einer FSME-Infektion.[17] Außerdem lässt sich eine FSME durch die Detektion intrathekal gebildeter FSME-spezifischer Antikörper, dem sogenannten erhöhten Liquorserum-Index, nachweisen.[17] Sowohl unter ELISA als auch unter Immunfluoreszenz versteht man eine Methode des Nachweises der Antigen-Antikörper-Reaktion durch markierte Reaktionspartner.[6] Während mittels ELISA eine akute FSME-Infektion diagnostiziert werden kann, bietet eine reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) die Möglichkeit, das Virus im Liquor cerebrospinalis, im Blut und in der Zecke nachzuweisen.[6]

FSME-spezifische IgM- und IgG-Antikörper können bei FSME-PatientInnen zumeist bereits in der ersten Serumprobe nachgewiesen werden.[18] Spezifische Antikörper im Liquor cerebrospinalis werden hierbei hingegen nur bei 50% der PatientInnen festgestellt, innerhalb von 10 Tagen nach Krankheitsbeginn ist die Detektion dieser Antikörper jedoch beinahe ohne Ausnahme möglich.[18] Sehr selten erfolgt in der ersten Serumprobe der Nachweis von IgM-Antikörpern alleine. In diesem Fall bedarf es einer Bestätigung des ersten Ergebnisses durch ein zweites, da die Diagnose einer FSME nicht anhand des Nachweises von IgM-Antikörpern alleine gestellt werden kann.[18] Die Detektion von IgM-Antikörpern ist im Serum bis einige Monate nach der Infektion möglich, während IgG-Antikörper lebenslang erhalten bleiben und durch eine Immunität die Verhinderung einer Reinfektion bedingen.[18] Bezüglich

der Detektion dieser Antikörper ist die außerordentliche Kreuzreaktivität der Antikörper mit anderen Flaviviren wie Gelbfiebervirus, Denguevirus, Japanische Enzephalitis-Virus oder West-Nil-Virus stets zu beachten.[17]

Im Rahmen der Diskussion der verschiedenen diagnostischen Verfahren zum Nachweis einer FSME-Infektion muss beachtet werden, dass innerhalb der Endemiegebiete der FSME in Europa und Russland bezüglich der Anwendung von labordiagnostischen Maßnahmen zur Bestätigung der FSME noch immer Unterschiede existieren.[19] Während in einem Großteil der Endemiegebiete die Routinelabordiagnose der FSME durch die Detektion von spezifischen Antikörpern mit der Anwendung des ELISA-Verfahrens erfolgt, ist in den letzten Jahren auch eine starke Zunahme der Methoden der RT-PCR und der Sequenzierung zur genauen Untersuchung bei schweren FSME-Verläufen oder im Rahmen von Studien zur Infektiosität von Zecken oder Wirten zu erkennen.[19] Hierbei dient die Methode der Sequenzierung hochvariabler Genregionen der Typisierung in der Virologie.[6] Die Daten der Sequenzierung ermöglichen in diesem Zusammenhang beispielsweise, Infektionsketten nachzuweisen.[6] Eine Infektionskette bezeichnet hierbei die Stationen der Transmission einer Infektionskrankheit und inkludiert unter anderem die Transmission von der Quelle der Infektion auf den Menschen.[20]

1.1.3.2 Magnetresonanztomografie bei Frühsommer-Meningoenzephalitis

Die MRT ist allgemein eine sehr sensitive Methode zur Erfassung von Veränderungen des Gehirnparenchyms.[13] In Bezug auf virale Enzephalitiden ist vor allem für die Herpes-Enzephalitis der Befall des mesiotemporalen und insulären Kortex mit einem Ausdehnungsmuster entlang des limbischen Systems beschrieben.[21]

In Hinblick auf das Auftreten und die Lokalisation von Gehirnveränderungen bei FSME finden sich bisher nur einige wenige Studien. Dabei wurde meist festgestellt, dass eine differentialdiagnostische Abgrenzung der FSME auch mit hochentwickelten zerebralen Bildgebungstechniken nicht möglich ist.[22,23] Einer Studie zu bildgebenden Verfahren bei FSME zufolge sind Thalamus, Basalganglien, das Cerebellum und das Vorderhorn des Rückenmarks Prädilektionsstellen für Läsionen im Rahmen der FSME.[23]

1.1.4 Frühsommer-Meningoenzephalitis Therapie

Eine Infektion mit dem FSME-Virus kann ausschließlich symptomatisch behandelt werden, das heißt es gibt keine spezifische Therapie wenn die Infektion einmal erfolgt ist.[1,24] Daher ist die Prävention einer FSME-Infektion durch aktive Immunisierung, das heißt durch Injektion eines FSME-Impfstoffs die wichtigste Maßnahme.[9] Dazu kann erwähnt werden, dass die Immunisierung sowohl als wirksam gilt, als auch wenige Nebenwirkungen zeigt und gegen alle Subtypen der FSME Schutz bietet.[13,25] Dabei wurde die Effektivität der FSME-Impfung in Österreich mit 98,7% bis 99,3% bei regelmäßig, also mindestens drei mal im empfohlenen Zeitplan, geimpften Personen und 94,6% bis 96,4% bei außerhalb des empfohlenen Plans respektive unregelmäßig geimpften Personen beschrieben.[26] Verglichen mit Nachbarländern wie Deutschland oder der Tschechischen Republik, in welchen sich die FSME-Virusendemizität ähnlich zeigt, weist Österreich eine höhere Durchimpfungsrate auf.[26] Diese betrug im Jahr 2014 85%.[27] (vgl. Tabelle 1)

FSME-Durchimpfungsraten in Europa	
Österreich (2007)	88%
Tschechische Republik (2007)	16%
Deutschland (2006)	13%
Schweiz (2007)	17%
Lettland (2007)	38%

Tabelle 1: Vergleich europäischer FSME-Impfraten in Prozentzahlen[27,28]

Die Schutzimpfung gegen FSME ist eine Aktivimmunisierung, als Impfstoff wird ein Totimpfstoff verwendet.[6] Das in Österreich angewendete Impfschema wird vom Bundesministerium für Gesundheit im österreichischem Impfplan veröffentlicht.[25] Dieser enthält sowohl Informationen zum zeitlichen Ablauf der Grundimmunisierung und Auffrischung, als auch das bei Bedarf anwendbare Schnellimmunisierungsschema.[25] Die FSME-Immunisierung besteht aus den Abschnitten Grundimmunisierung und Auffrischungsimpfung, respektive Schnellimmunisierungsschema, welches sich abhängig vom jeweiligen Impfstoff in 0/14 Tage (3. Teilimpfung nach 5-12 Monaten) respektive 0/7 Tage/21 Tage gliedert.[25] Ein verkürzter Impfzeitplan dient hierbei dazu, binnen kurzer Zeit eine

Immunität gegen das FSME-Virus zu ermöglichen, was beispielsweise im Rahmen von Reisen in Gebiete mit FSME-Virusendemizität sinnvoll sein kann.[9] Die erste Auffrischung ist drei Jahre nach der Grundimmunisierung respektive je nach Schnellimmunisierungsschema bereits nach 12-18 Monaten vorgesehen, danach bis zum vollendeten 60. Lebensjahr alle fünf Jahre, ab dem 60. Lebensjahr alle drei Jahre.[25,29] Weitere Auffrischungsimpfungen nach der vierten Einzeldosis können nach Angaben der österreichischen Apothekerkammer auch nach einer FSME-Titerbestimmung erfolgen.[29]

Alle in Österreich zugelassenen FSME-Impfstoffe können sowohl zur Grundimmunisierung als auch als Auffrischungsimpfung herangezogen werden.[30] Bezüglich des Zeitpunktes der Impfung sei zusätzlich erwähnt, dass die FSME-Immunisierung entsprechend dem Zeitraum, in welchem Zecken aktiv sind, zu den Impfungen gegen saisonelle Infektionserkrankungen zählt.[9] Deshalb sollte die aktive Immunisierung gemäß dem Langzeitimpfplan mit erster und zweiter Impfung in den Wintermonaten durchgeführt werden, um die Immunität vor dem Aktivwerden der Zecken im Frühling zu ermöglichen.[9] Zur Indikation der FSME-Impfung sei zu beachten, dass in jedem Bundesland Österreichs FSME-Fälle auftreten.[25] Dadurch ist eine FSME-Immunisierung für alle in Österreich lebenden Personen indiziert.[25] Ebenso gilt die FSME-Impfempfehlung für Personen, welche in Endemiegebiete in Österreich oder dem Ausland reisen.[25]

In Bezug auf die FSME-Immunisierung muss die Möglichkeit eines Impfdurchbruchs erwähnt werden, wobei ein Impfdurchbruch dann gegeben ist, wenn der/die Betroffene bei Erkrankungsbeginn mit der Definition „adäquat geimpft“ bezeichnet werden kann.[31] Dazu werden also jene Personen gezählt, bei welchen die zuletzt erhaltene Impfung zumindest 21 Tage vor Erkrankungsbeginn durchgeführt wurde und bei denen davon ausgegangen werden kann, dass insgesamt genügend Impfdosen verabreicht wurden, welche bei Erkrankungsbeginn eine Immunität bewirken hätten müssen.[31] Im Fall der FSME bedeutet dies, dass trotz der Verabreichung der für einen kurzfristigen FSME-Schutz mindestens notwendigen zwei Impfdosen beziehungsweise für einen langfristigen Schutz mindestens notwendigen drei Dosen sowie der erforderlichen Booster-Impfung alle drei bis fünf Jahre dennoch eine Infektion mit FSME auftritt.[31]

1.1.5 Frühsommer-Meningoenzephalitis in Österreich und Europa

2014 wurden in Österreich insgesamt 80 FSME-Erkrankungsfälle dokumentiert (vgl. Tabelle 2).[27]

Jahr	FSME-Erkrankungsfälle in Österreich
2010	63
2011	113
2012	52
2013	98
2014	80

Tabelle 2: FSME-Erkrankungsfälle in Österreich 2010-2014[27]

Die FSME-Fälle in Österreich pro Jahr sanken seit der Zeit, in der noch keine FSME-Immunisierung durchgeführt wurde respektive jener mit niedriger Durchimpfungsrate, auf etwa 10%.[26]

Während für Österreich als FSME-Endemiegebiet jedoch noch kein kompletter Datenstock über das klinische Erscheinungsbild der FSME sowie vor allem im Hinblick auf mögliche Langzeitfolgen erhoben wurde, existiert für einige europäische Staaten wie Deutschland, Litauen und Schweden umfassendes Datenmaterial über FSME-Erkrankungen.[12,14,32-34] In Deutschland manifestierten hierbei von 656 PatientInnen, welche zwischen 1994 und 1998 an einer FSME erkrankten, 49% eine Meningitis, 41% eine Meningoenzephalitis und 10% eine Meningoenzephalomyelitis.[12] In Litauen wurde in 30,8% der ein Jahr nach Erkrankungsausbruch untersuchten FSME-PatientInnen eine permanente Dysfunktion des ZNS detektiert.[14] Zu den häufigsten akuten Symptomen der Enzephalitis gehörten bei einer in Schweden durchgeführten FSME-Studie Ataxie mit 26%, veränderte Bewusstseinslage (20%), Abnahme der Konzentration oder des Gedächtnisses (9%), Licht- und Lärmempfindlichkeit (28%), Tremor (9%) sowie Dysphasie mit 9%.[34]

Vor allem in Bezug auf die Wiederherstellung nach stattgehabter FSME-Infektion, sowie die Korrelation zwischen Schweregrad der akuten Erkrankung und

Langzeitfolgen, sind weltweit nur einige wenige Studien verfügbar.[14,34] Auch bezüglich bildgebender Verfahren im Rahmen der Diagnostik bei FSME-Erkrankungen besteht für Österreich wenig Datenmaterial, vorhandene Erkenntnisse über FSME-spezifische Veränderungen in der MRT wurden vor allem in Deutschland akquiriert.[12,35,36]

1.2 Ziele

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollten PatientInnen, die mit einer FSME-Infektion in den Jahren 2003 bis 2013 an der Universitätsklinik für Neurologie der MUG in Behandlung waren, sowohl bezüglich der klinischen Manifestation ihrer Erkrankung, als auch bezüglich FSME-spezifischer Befunde in diagnostischen Verfahren, retrospektiv beurteilt werden. Es sollte festgestellt werden, wie viele PatientInnen im Rahmen einer FSME-Erkrankung neurologische Defizite manifestierten, das heißt wie oft es zu einer zusätzlichen Beteiligung von Gehirn, Rückenmark oder Nervenwurzeln kam und in welchem Schweregrad diese Symptome auftraten. Zusätzlich sollten potentielle FSME-spezifische morphologische Veränderungen in der MRT des Gehirnschädels respektive des Rückenmarks der PatientInnen eruiert werden. Des Weiteren wurden mögliche mit dem Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigung in Zusammenhang stehende Faktoren einschließlich der Hospitalisierungsdauer, der Dauer einer möglichen Behandlung auf der Intensivstation, der Laborparameter sowie potentieller morphologischer Veränderungen in der MRT untersucht. Die akquirierten Ergebnisse sollten schließlich im Vergleich mit bereits existierenden Studienergebnissen und in vorbestehenden Arbeiten beschriebenen Erkenntnissen über FSME diskutiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsdesign

Die Untersuchung dieser Diplomarbeit wurde im retrospektiven Design angelegt und im Rahmen der europäischen Multicenter-Studie "European genetics study of tick-borne encephalitis" (EU-TICK-BO) durchgeführt, welche eine potentielle genetische Suszeptibilität für FSME untersucht. Im Rahmen der EU-TICK-BO-Studie werden FSME-PatientInnen telefonisch zu einem ambulanten Termin einbestellt, um sowohl eine Blutabnahme zur genetischen Analyse als auch einen neurologischen Verlaufsstatus durchzuführen. Des Weiteren werden unter Verwendung von Fragebögen aus der Datenbank „Clincase“ spezielle Informationen bezüglich der FSME-Infektion der einzelnen PatientInnen erhoben. Ein positives Votum der Ethikkommission der MUG unter der Ethikkommissions-Nummer „EK 25-554 ex 12/13“ mit dem Kurztitel „European genetics study of tick-borne encephalitis“ war diesbezüglich bereits vorliegend.

2.2 PatientInnenkollektiv und Datenerhebung

Um die Untersuchung aussagekräftig zu gestalten wurde auch unter dem Aspekt der elektronischen Verfügbarkeit der Unterlagen ein Studienzeitraum vom 01.06.2003 bis 17.11.2013 festgelegt. Über eine Datenabfrage des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation wurden für diese Periode alle jene PatientInnen ermittelt, die auf Grund einer FSME an der Universitätsklinik für Neurologie der MUG behandelt worden waren.

Als Suchkriterien dienten die nach dem internationalen Diagnoseklassifikationssystem „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD)-10 Code definierten Diagnosen wie A83 - „Virusenzephalitis, durch Moskitos (Stechmücken) übertragen“, A84 - „Virusenzephalitis, durch Zecken übertragen“, A85 - „Sonstige Virusenzephalitis, anderenorts nicht klassifiziert“ oder A86 - „Virusenzephalitis, nicht näher bezeichnet“ beziehungsweise der Diagnosefreitext „FSME“. In Abbildung 2 wurden die Kriterien der PatientInnensuche grafisch dargestellt.

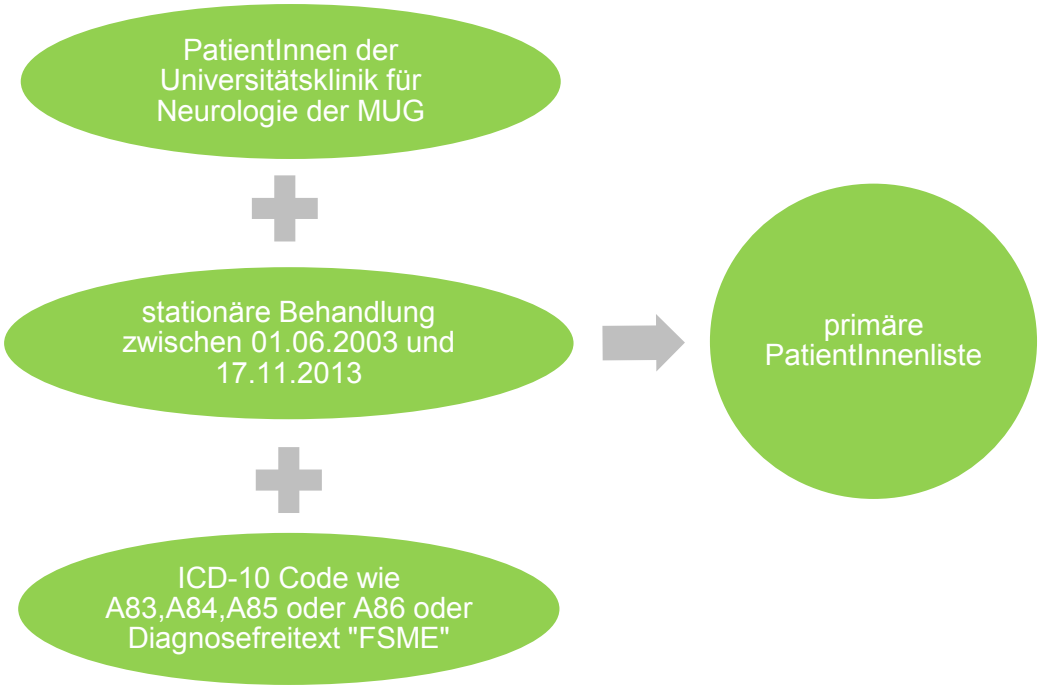

Abbildung 2: Darstellung der PatientInnen-Suchkriterien

Alle bei der Datenabfrage identifizierten PatientInnen wurden in alphabetischer Reihenfolge in einem Worksheet des Programms „Microsoft Excel 97–2003“ gelistet.

2.2.1 Einschlusskriterien

Nach Erhalt dieser primären PatientInnenliste erfolgte ein genauer Abgleich mit den festgelegten Einschlusskriterien. Da in die Untersuchung ausschließlich PatientInnen aufgenommen werden sollten, die an einer gesicherten Infektion mit FSME erkrankt waren, war die Diagnosesicherung „FSME“ mittels virologisch-serologischer Diagnostik eine Grundvoraussetzung. Zu den Kriterien der Diagnosestellung einer FSME sei auf die oben beschriebenen Richtlinien zur Diagnostik einer FSME-Infektion verwiesen.[15-18]

Der Ablauf der PatientInnenselektion wurde in Abbildung 3 veranschaulicht.

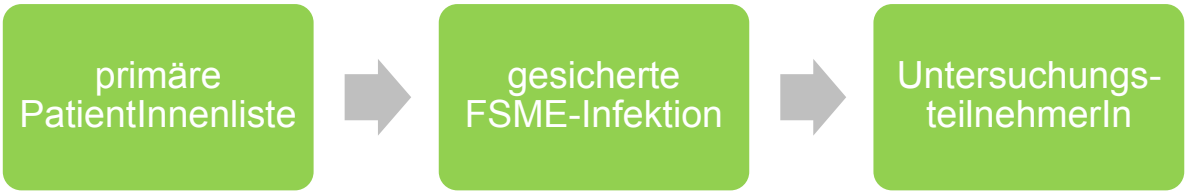

Abbildung 3: Verlaufsdarstellung der PatientInnenselektion

Über das Krankenhausinformationssystem „MEDOCS“ waren die für den Studieneinschluss und für die weitere Untersuchung benötigten Befunde der PatientInnen zugänglich.

2.2.2 PatientInnendaten und labordiagnostische Werte

Tabelle 3 listet die im Rahmen der Untersuchung erhobenen demografischen, klinischen und labordiagnostischen Daten auf. Hierbei wurden im Zuge der Akquirierung und Auswertung labordiagnostischer PatientInnendaten einerseits ein Entzündungsparameter in Form des C-reaktiven-Protein (CRP)-Wertes, andererseits die Zellzahl im Liquor cerebrospinalis der UntersuchungsteilnehmerInnen bei einem Normwert von < 4/µl erhoben (vgl. Tabelle 3). Beide labordiagnostische Parameter wurden nach Möglichkeit vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme der PatientInnen im Rahmen der FSME-Infektion an der Universitätsklinik für Neurologie, beziehungsweise aus der frühestmöglich verfügbaren Laborkontrolle respektive Liquorpunktion externer Krankenhäuser, beziehungsweise anderer Universitätskliniken des Landeskrankenhauses Graz herangezogen.

PatientInnendaten und labordiagnostische Werte
Alter zu Erkrankungsbeginn [Jahre]
Dauer der Hospitalisierung [Tage]
Zahl der PatientInnen, die auf der Intensivstation in Behandlung waren
Dauer der Behandlung auf der Intensivstation [Tage]
Zahl der IntensivpatientInnen mit Intubation und Beatmung
Entzündungsparameter (CRP) [mg/l]
Zellzahl im Liquor cerebrospinalis [Zellen/µl]

Tabelle 3: PatientInnendaten und labordiagnostische Werte

Des Weiteren wurden bezüglich der FSME-Erkrankung einige zusätzliche PatientInnen-Informationen akquiriert. Unter anderem wurde hierbei die Zahl der FSME-Impfdurchbrüche erhoben.

2.2.3 Frühsommer-Meningoenzephalitis-bedingte neurologische Beeinträchtigungen

Die Einteilung der durch die FSME-Infektion bedingten neurologischen Beeinträchtigung der UntersuchungsteilnehmerInnen erfolgte anhand der neurologischen Untersuchung, welche im Zuge der FSME-Erkrankung durchgeführt und im betreffenden Arztbrief dokumentiert worden war.

Das Schema der Schweregrade der neurologischen Beeinträchtigung wurde in Anlehnung an das im Rahmen der EU-TICK-BO-Studie entwickelte Protokoll des maximalen Schweregrades einer neurologischen Beeinträchtigung (Clincase: EU-TICK-BO - Study books, Maximum Value of Severity), sowie die von Mickiene et al. in einer litauischen und von Günther et al. in einer schwedischen FSME-Studie verwendete Einteilung festgesetzt.[14,34]

Neben milder, moderater und schwerer FSME-bedingter neurologischer Beeinträchtigung wurde auch ein durch die FSME-Infektion bedingter tödlicher Ausgang berücksichtigt. Die Einteilung der Schweregrade wurde in Tabelle 4 dargestellt.

Schweregrade FSME-bedingte neurologische Beeinträchtigung	
milde Beeinträchtigung	keine Symptome oder überwiegend meningeale Symptome, einschließlich Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Erbrechen
moderate Beeinträchtigung	definiert als Erkrankung mit moderaten Dysfunktionen des ZNS und/oder monofokalen Symptomen des Gehirns, einschließlich Bewusstseinsstörung, Ataxie, Tremor, Paralysen einzelner kranialer Nerven, Dysphagie
schwere Beeinträchtigung	definiert als Erkrankung mit schweren Dysfunktionen des ZNS und/oder multifokalen Symptomen des Gehirns, einschließlich Krampfanfällen, zentraler Paresen, multipler Paralysen kranialer Nerven, Bulbärsymptome, spinaler Beteiligung oder Radikulomyelitis
tödlicher Ausgang	

Tabelle 4: Schweregrade FSME-bedingte neurologische Beeinträchtigung

2.2.4 Bildgebende Verfahren

Als zusätzliche Komponente der Datenerhebung wurden jene MRT-Bilder des Gehirnschädels respektive des Rückenmarks der UntersuchungsteilnehmerInnen herangezogen, welche im Rahmen der diagnostischen Bildgebung während des stationären Aufenthalts im Zuge der FSME-Infektion durchgeführt worden waren. Dieses MRT-Datenmaterial wurde über das elektronische Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem „PACS“ zur Verfügung gestellt. War von FSME-PatientInnen keine während des stationären Aufenthalts erhobene MRT-Bildgebung vorhanden, wurden potentielle Gründe für die Unterlassung der Durchführung einer MRT eruiert.

2.3 Einteilung Magnetresonanztomografie des Zentralnervensystems

Nach Eruierung der Anzahl des im Zuge der FSME-Infektion der UntersuchungsteilnehmerInnen akquirierten MRT-Datenmaterials wurde dieser zur Verfügung stehende Bestand an Magnetresonanztomografien (MRTs) analysiert. Die Analyse der MRT-Bilder erfolgte in Anlehnung an ein für die EU-TICK-BO-Studie erstelltes MRT-Dokumentationsprotokoll, welches im Anhang beigefügt ist. Hierbei wurden unter anderem die Sequenz der zur Verfügung stehenden MRTs der UntersuchungsteilnehmerInnen sowie eine potentielle Verwendung von Kontrastmittel dokumentiert.

Der vorhandene MRT-Datenstock der FSME-PatientInnen wurde einerseits bezüglich der anatomischen Lokalisation als „MRT des Gehirnschädels“, „MRT des Rückenmarks“ sowie „MRT des Gehirnschädels und des Rückenmarks“ dokumentiert. Andererseits wurde das zur Verfügung stehende MRT-Datenmaterial der UntersuchungsteilnehmerInnen, wie in der Abbildung 4 dargestellt, hinsichtlich morphologischer Veränderungen des ZNS in drei Gruppen eingeteilt.

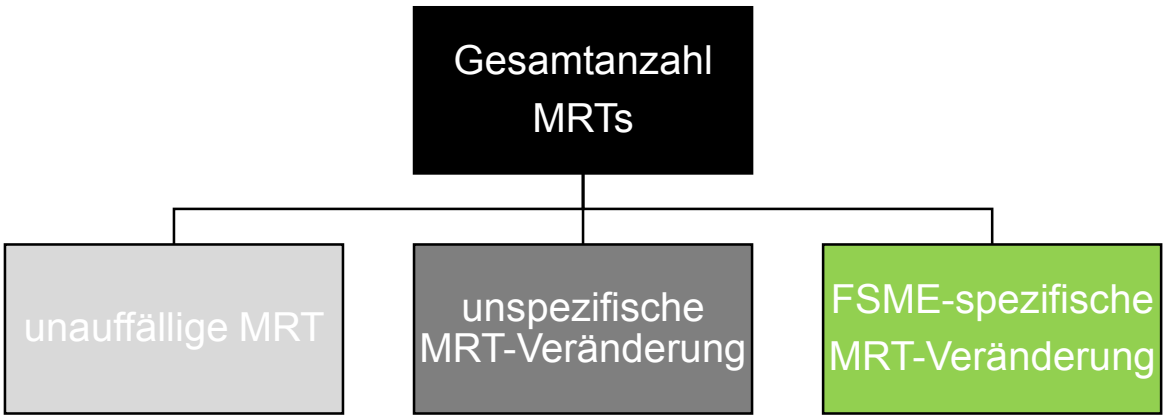

Abbildung 4: Einteilung des MRT-Datenstocks

Unter der Definition unspezifische Veränderung in der MRT wurden sowohl morphologische Veränderungen wie „Verdacht auf und in erster Linie vaskulär bedingte Läsionen“ oder „Ausweitung der äußeren und inneren Liquorräume e vacuo“ als auch andere in der MRT der UntersuchungsteilnehmerInnen befundete, nicht-FSME-spezifische Veränderungen dokumentiert. Ebenso wurde meningeales

Enhancement, eine Kontrastmittelanreicherung im Bereich der weichen Hirnhäute (Leptomeningen) „Pia mater“ und „Arachnoidea“ oder der harten Hirnhaut (Pachymeninx) „Dura mater“ des Gehirns respektive des Rückenmarks, als unspezifische MRT-Veränderung betrachtet.

FSME-spezifische MRT-Veränderungen wurden ebenfalls in Anlehnung an das MRT-Dokumentationsprotokoll einschließlich der exakten Lokalisation dieser FSME-bedingten Läsionen des ZNS dokumentiert.

Alle im Zuge der primären Datenerhebung akquirierten Informationen, sowie die erhobenen Daten der zur ambulanten Kontrolluntersuchung einbestellten FSME-PatientInnen, wurden zur weiteren Verwendung pseudonymisiert.

2.4 Statistische Datenauswertung

Für die Auswertung der akquirierten Daten wurden Methoden der explorativen Datenanalyse benutzt. Die statistische Analyse erfolgte mittels der Statistiksoftware „IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 22“.

Aus dem vorhandenen Datenstock der UntersuchungsteilnehmerInnen wurden zum einen Häufigkeiten hinsichtlich der Geschlechterverteilung, der Behandlung auf der Intensivstation, der Impfdurchbrüche, der Schweregrade der FSME-bedingten neurologischen Beeinträchtigung sowie der durchgeführten MRT-Bildgebungen und der MRT-Veränderungen berechnet. Zum anderen wurden statistische Maßzahlen für die PatientInnendaten wie Alter zu Erkrankungsbeginn der FSME-Infektion, Hospitalisierungsdauer, Behandlungsdauer auf der Intensivstation, Entzündungswerte in Form des CRP-Wertes und Zellzahl im Liquor cerebrospinalis sowie für die Impfdurchbrüche erhoben. Mittelwert und Median wurden als Maßzahlen der zentralen Tendenz bestimmt, minimaler (Minimum) und maximaler Wert (Maximum) als Maßzahlen der nicht zentralen Lage und die Standardabweichung respektive standard deviation (SD) als Maßzahl der Streuung.

Sämtliche Daten wurden mittels Histogrammen und dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Da die erhobenen Daten eine nichtparametrische

Verteilung zeigten, wurden dementsprechende Testverfahren gewählt. Als nichtparametrischer Test für zwei unverbundene Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Für ordinalskalierte Daten wurde der ebenfalls nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test ähnlich einer Varianzanalyse zum Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Gruppen, die weder normalverteilt sind noch die gleiche Varianz besitzen, verwendet. Des Weiteren wurde der Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit als statistische Analyse mit nicht symmetrischer Verteilung herangezogen. Zur Definition des statistischen Signifikanzniveaus wurde ein p-Wert kleiner als 0,05 festgesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse PatientInnenkollektiv

3.1.1 Primäre PatientInnenerhebung

Bei der primären Datenerhebung über das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der MUG mittels der Datenabfrage über sämtliche PatientInnen, welche im Zeitraum zwischen 01.06.2003 und 17.11.2013 an der Universitätsklinik für Neurologie der MUG mit ICD-10 Codes wie A83, A84, A85 oder A86 beziehungsweise mit dem Diagnosefreitext „FSME“ in stationärer Behandlung waren, wurde ein Datenstock von insgesamt 103 PatientInnen gelistet.

3.1.2 UntersuchungsteilnehmerInnen

Im Rahmen der Bearbeitung der erhaltenen primären PatientInnenliste wurden zu Beginn jene PatientInnen überprüft, die im Excel-Worksheet doppelt mit einem ICD-10 Code wie A84.1 oder A86 oder aber auch mit zwei unterschiedlichen ICD-10 Codes wie A84.1 und A84.8 beziehungsweise A84.1 und A86 oder auch A84.1 und F07.1 zugleich kodiert waren. Dies betraf insgesamt sieben PatientInnen, weshalb sich die ursprüngliche primäre PatientInnenzahl von 103 im Excel-Worksheet des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation gelisteten PatientInnen auf 96 reduzierte. Danach konnte die Selektion der PatientInnen gemäß den gesetzten Einschlusskriterien einer virologisch-serologisch gesicherten FSME-Diagnose erfolgen. Nicht in die Untersuchung eingeschlossen wurden jene PatientInnen, die nicht bezüglich der FSME-Erkrankung an der Universitätsklinik für Neurologie in Behandlung waren, respektive bei welchen eine bereits stattgehabte FSME-Infektion historisch als Nebendiagnose gelistet oder die Diagnose einer FSME nicht durch die virologisch-serologische Diagnostik gesichert in MEDOCS dokumentiert war. Diese Kriterien trafen auf insgesamt 40 PatientInnen zu, welche dadurch nicht in die Untersuchung inkludiert wurden. Somit verringerte sich der Datensatz von ursprünglich 96 im Excel-Worksheet gelisteten PatientInnen auf eine als tatsächliche TeilnehmerInnen in die Untersuchung eingeschlossene Gesamt-Fallzahl von 56 PatientInnen, bei welchen eine FSME-Infektion durch die virologisch-serologische Diagnostik verifiziert worden war. Die Summe der

exkludierten beziehungsweise inkludierten PatientInnen wurde in Abbildung 5 grafisch dargestellt.

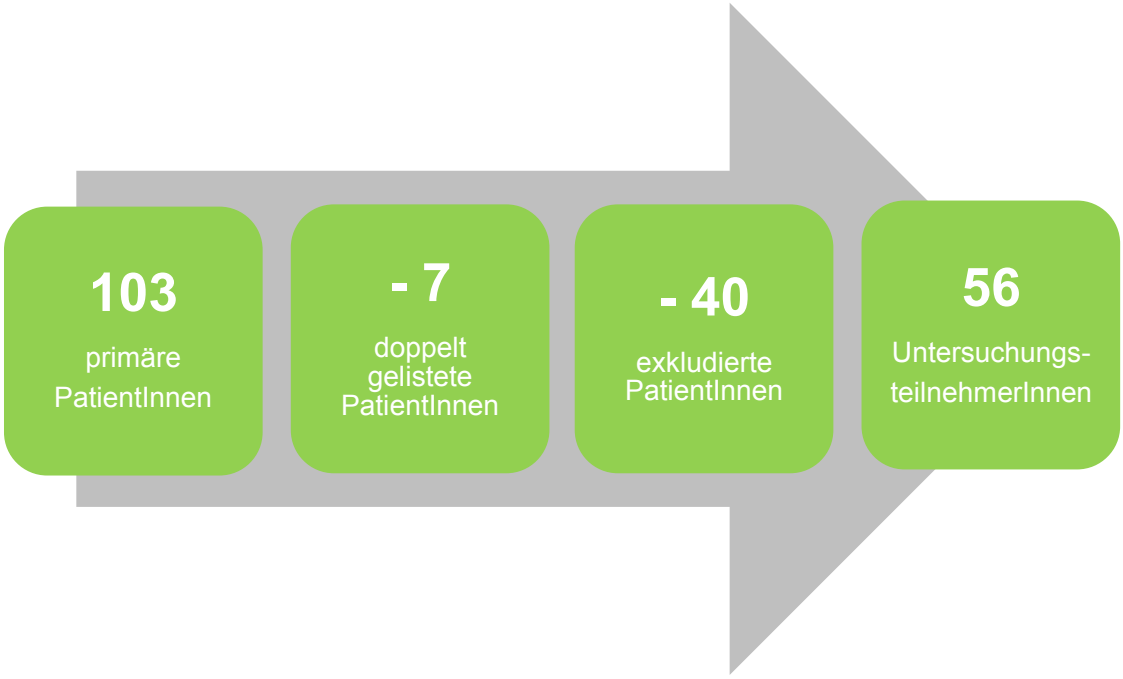

Abbildung 5: Absolute Anzahl der exkludierten und inkludierten PatientInnen

Bezüglich der Geschlechterverteilung war der überwiegende Anteil der UntersuchungsteilnehmerInnen wie in Abbildung 6 veranschaulicht mit 64,3% (n=36) männlich und nur zu 35,7% (n=20) weiblich.

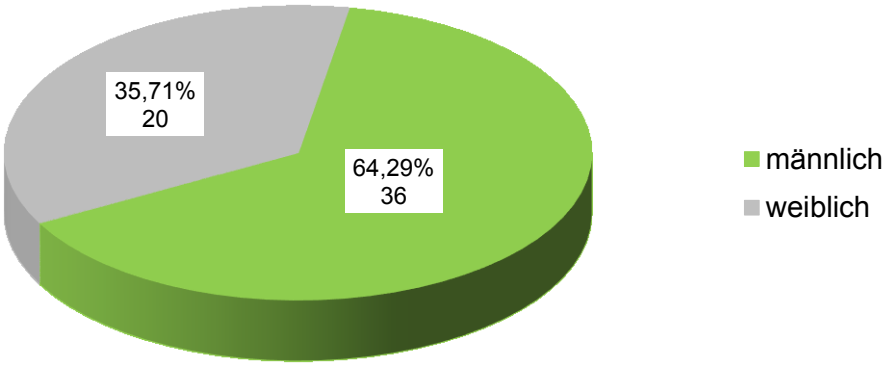

Abbildung 6: Geschlechterverteilung der UntersuchungsteilnehmerInnen

3.2 Ergebnisse PatientInnendaten und labordiagnostische Werte

Das Alter der UntersuchungsteilnehmerInnen betrug im Durchschnitt 53,1 Jahre (SD: ± 15,6), als sie an der FSME-Infektion erkrankten. Bei einem Median von 53,5 Jahren reichte die Spannweite von 23 bis 80 Jahren. Weitere akquirierte PatientInnendaten sowie labordiagnostische Werte wurden ebenso statistisch analysiert und in Tabelle 5 zusammenfassend dargestellt.

PatientInnendaten n=56	Mittelwert (±SD)	Median	Minimum	Maximum
Hospitalisierungsdauer [Tage]	18,04 (±13,1)	15,0	6	86
CRP-Wert [mg/l]	15,05 (±17,2)	10,6	0	97
Zellzahl im Liquor [Zellen/µl]	92,09 (±98,8)	59,5	5	554

Tabelle 5: Statistische Ergebnisse der PatientInnendaten

Bei 33,9% (n=19) der insgesamt 56 UntersuchungsteilnehmerInnen, also einem Drittel der Gesamtfallzahl, wurde eine Behandlung auf der Intensivstation der Universitätsklinik für Neurologie aufgrund der FSME-Infektion notwendig. 10,5% (n=2) dieser PatientInnen mussten im Rahmen ihrer Intensivbehandlung intubiert und künstlich beatmet werden. Die Verteilung der 19 intensivpflichtig gewordenen UntersuchungsteilnehmerInnen bezüglich des Geschlechts wurde in Abbildung 7 veranschaulicht.

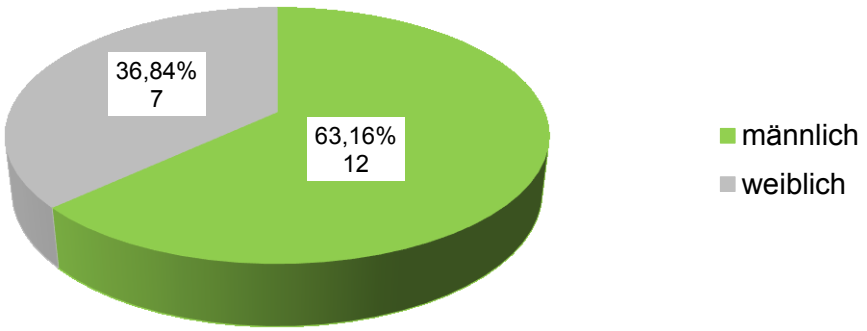

Abbildung 7: Verteilung der IntensivpatientInnen bezüglich des Geschlechts

Die durchschnittliche Behandlungsdauer auf der Intensivstation betrug dabei 10,0 Tage (SD: ±15,7), der Median lag bei 5,0 Tagen. Die minimale Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation belief sich auf 2 Tage, die maximale Tagesanzahl auf 73 Tage.

Um die Häufigkeiten der PatientInnendaten und der labordiagnostischen Werte sowohl geschlechtsspezifisch für männliche und weibliche UntersuchungsteilnehmerInnen als auch im Vergleich betrachten zu können, wurden die statistischen Maßzahlen in Tabelle 6 für männliche und weibliche FSME-PatientInnen der Untersuchung dargestellt. Dabei konnten mittels des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen UntersuchungsteilnehmerInnen hinsichtlich der analysierten PatientInnendaten festgestellt werden (vgl. Tabelle 6).

Untersuchungs-teilnehmerInnen	männlich n=36	weiblich n=20	p-Wert
PatientInnendaten	**Mittelwert (±SD) Median**	**Mittelwert (±SD) Median**	
Alter bei Erkrankung [Jahre]	55,69 (±14,5) 58,5	48,5 (±16,9) 48,5	p=0,128
Hospitalisierungsdauer [Tage]	17,86 (±12,7) 15,0	18,35 (±14,2) 14,5	p=0,764
Intensivstation* [Tage]	6,0 (±3,8) 5,0	16,86 (±25,0) 8,0	p=0,185
CRP-Wert [mg/l]	16,41 (±18,2) 14,4	12,68 (±15,5) 6,75	p=0,244
Zellzahl im Liquor [Zellen/µl]	97,25 (±116,1) 57,5	82,8 (±57,4) 66,0	p=0,620

Tabelle 6: Vergleich der PatientInnendaten männlicher und weiblicher UntersuchungsteilnehmerInnen

*** männlich: n=12 weiblich: n=7**

Die erhobene Anzahl an Impfdurchbrüchen belief sich auf 8,9% (n=5). Zusätzlich wurde bei einem FSME-Patienten die Diagnose „möglicher Impfdurchbruch“ gestellt. Für die fünf UntersuchungsteilnehmerInnen, bei welchen ein

Impfdurchbruch aufgetreten war, war der FSME-Impfdurchbruch durch den anamnestisch erhobenen Zeitpunkt der letzten Impfung exakt definiert, wobei dieser bei vier Patienten maximal drei Jahre respektive bei einer Patientin 5,5 Jahre zurückgelegen hatte.

Die Geschlechterverteilung gliederte sich bezüglich der PatientInnen mit FSME-Impfdurchbruch in 80% (n=4) männliche zu 20% (n=1) weibliche UntersuchungsteilnehmerInnen, wobei sich zwischen dem Auftreten eines Impfdurchbruchs und dem Geschlecht im Chi-Quadrat-Test nach Pearson kein signifikanter Zusammenhang (p=0,442) zeigte.

Für FSME-PatientInnen, bei welchen ein Impfdurchbruch aufgetreten war, wurde ein durchschnittliches Alter zu Erkrankungsbeginn von 63,0 Jahren (SD: ± 23,0) bei einem Median von 70 Jahren mit einer Spannweite von 23 bis 80 Jahren detektiert. Eine Analyse potentieller Unterschiede zwischen FSME-PatientInnen, bei welchen ein Impfdurchbruch aufgetreten war und PatientInnen ohne Impfdurchbruch in Bezug auf das Alter zu Erkrankungsbeginn mittels des Mann-Whitney-U-Tests zeigte hierbei keinen signifikanten Unterschied (p=0,084).

3.3 Ergebnisse Frühsommer-Meningoenzephalitis-bedingte neurologische Beeinträchtigungen

Die FSME-bedingte neurologische Beeinträchtigung zeigte bei 50% (n=28) aller UntersuchungsteilnehmerInnen eine milde respektive meningeale Form, während die andere Hälfte der UntersuchungsteilnehmerInnen schwerere klinische Verläufe der FSME manifestierten. Die Häufigkeit der Schweregrade der neurologischen Beeinträchtigung mild, moderat, schwer und tödlicher Ausgang im Rahmen der FSME-Infektion der UntersuchungsteilnehmerInnen wurde in Tabelle 7 zusammengefasst.

Schweregrad neurologische Beeinträchtigung	Anzahl PatientInnen (n=56)
milde Beeinträchtigung	50% (n=28)
moderate Beeinträchtigung	39,3% (n=22)
schwere Beeinträchtigung	8,9% (n=5)
tödlicher Ausgang	1,8% (n=1)

Tabelle 7: Prozentuelle und absolute Häufigkeit der neurologischen Beeinträchtigung

Eine Patientin verstarb aufgrund ihrer Infektion mit FSME. Die Patientin manifestierte dabei im Rahmen der FSME-Infektion schwerste neurologische Beeinträchtigungen im Sinne einer progredienten armbetonten Tetraparese sowie eine respiratorische Insuffizienz mit darauffolgender Intubation und Beatmung. Nach durchgehender stationärer Behandlung inklusive monatelanger Intensivpflichtigkeit starb die Patientin aufgrund der Residualsymptome der FSME.

Zur Darstellung der statistischen Ergebnisse der akquirierten PatientInnendaten je nach Schweregrad der FSME-bedingten neurologischen Beeinträchtigung wurden diese zum Vergleich in Tabelle 8 zusammengefasst.

Schweregrad* neurologische Beeinträchtigung	mild n=28	moderat n=22	schwer n=5
PatientInnendaten	**Mittelwert (±SD) Median**	**Mittelwert (±SD) Median**	**Mittelwert (±SD) Median**
Alter bei Erkrankung [Jahre]	48,71 (±14,5) 48,5	56,0 (±16,8) 62,0	66,2 (±6,7) 65,0
Hospitalisierungsdauer [Tage]	13,0 (±4,6) 13,0	17,82 (±4,4) 18,0	36,2 (±28,0) 25,0
Intensivstation [Tage]**	3,5 (±0,7) 3,5	6,5 (±3,7) 5,0	9,5 (±6,4) 9,5
CRP-Wert [mg/l]	14,47 (±20,7) 7,3	16,61 (±13,7) 15,15	11,38 (±10,5) 7,85
Zellzahl im Liquor [Zellen/µl]	83,25 (±82,4) 59,5	111,59 (±122,3) 70,00	34,6 (±18,8) 35,0

Tabelle 8: Vergleich der neurologischen Beeinträchtigung bezüglich PatientInnendaten

*** Die Daten jener Patientin, welche an ihrer FSME-Infektion verstarb, wurden in dieser Tabelle nicht berücksichtigt.**

**** mild: n=2, moderat: n=14, schwer: n=2**

Die Analyse potentieller Unterschiede zwischen den FSME-bedingten neurologischen Beeinträchtigungen mild und schwer in Bezug auf die akquirierten PatientInnendaten mittels des Mann-Whitney-U-Tests zeigte einen signifikanten Unterschied der beiden Schweregrade der neurologischen Beeinträchtigung bezüglich des Alters zu Erkrankungsbeginn (p=0,014) und der Hospitalisierungsdauer (p=0,001), wobei UntersuchungsteilnehmerInnen mit schwerer neurologischer Beeinträchtigung ein deutlich höheres Alter zu Erkrankungsbeginn sowie eine längere Hospitalisierungsdauer aufwiesen. Hinsichtlich der übrigen PatientInnendaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Schweregraden der neurologischen Beeinträchtigung.

Zwischen dem Geschlecht der UntersuchungsteilnehmerInnen und dem Schweregrad der FSME-bedingten neurologischen Beeinträchtigung zeigte sich in der Analyse mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson kein signifikanter Zusammenhang (p=0,505). Außerdem konnte im Chi-Quadrat-Test nach Pearson kein signifikanter Zusammenhang (p=0,273) zwischen dem Schweregrad und der Entwicklung der Erkrankung bei Ungeimpften oder im Rahmen eines Impfdurchbruchs festgestellt werden.

3.4 Ergebnisse Magnetresonanztomografie des Zentralnervensystems

Der von den UntersuchungsteilnehmerInnen zur Verfügung stehende Datenstock an MRT-Bildgebungen der Universitätsklinik für Neurologie der MUG gemessen an der Gesamtfallzahl an 56 UntersuchungsteilnehmerInnen wurde in der Abbildung 8 grafisch dargestellt.

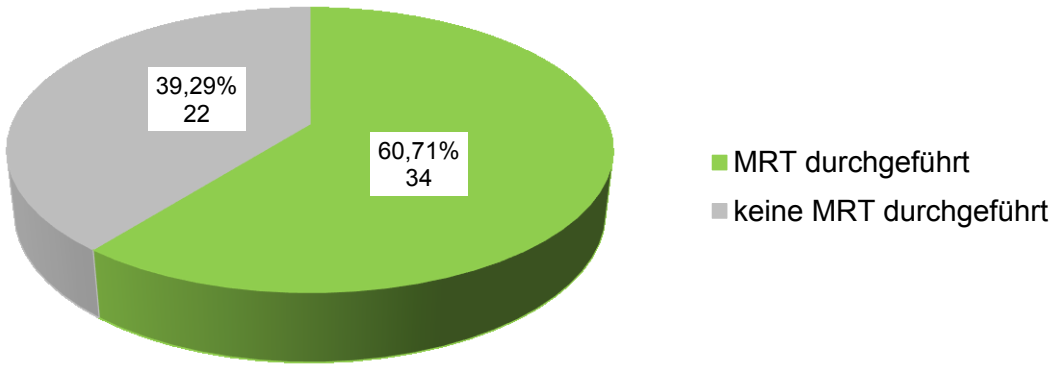

Abbildung 8: Prozentuelle und absolute Häufigkeit von durchgeführten zu nicht durchgeführten MRT-Bildgebungen

Die Verteilung der MRT-Bildgebungen der FSME-PatientInnen gliederte sich nach der anatomischen Lokalisation in 82,3% (n=28) MRTs des Gehirnschädels, 5,9% (n=2) MRTs des Rückenmarks und 11,8% (n=4) MRTs des Gehirnschädels und des Rückenmarks.

Zusätzlich sei erwähnt, dass bei zumindest vier PatientInnen Verlaufs-MRTs des Gehirnschädels beziehungsweise bei einem Patienten ein Folge-MRT des

Rückenmarks zur Verfügung standen, welche jedoch nicht doppelt als MRT-Datenmaterial gewertet wurden.

3.4.1 Analyse Magnetresonanztomografie-Datenstock hinsichtlich morphologischer Veränderungen des Zentralnervensystems

Die Häufigkeits-Verteilung des gesamten MRT-Datenstocks der UntersuchungsteilnehmerInnen von 34 MRT-Bildern auf die drei Gruppen unauffällige MRT, unspezifische MRT-Veränderungen und FSME-spezifische MRT-Veränderungen wurde in Abbildung 9 grafisch dargestellt.

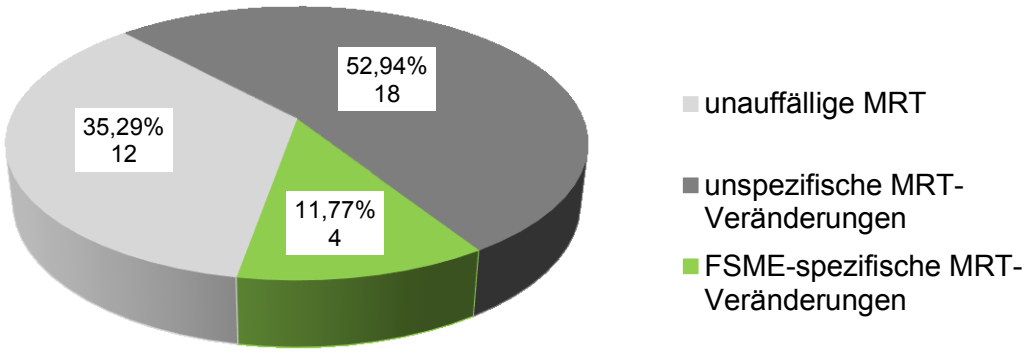

Abbildung 9: Prozentuelle und absolute Häufigkeit der drei MRT-Gruppen

Meningeales Enhancement wurde dabei in drei MRTs des Gehirnschädels der FSME-PatientInnen in der Gruppe der unspezifischen MRT-Veränderungen detektiert.

3.4.2 Frühsommer-Meningoenzephalitis-spezifische Läsionen des Zentralnervensystems

Morphologisch präsentierten sich die in der MRT detektierten Veränderungen des ZNS, die als FSME-spezifische Läsionen identifiziert wurden, sowohl als flaue, streifige bis unscharf begrenzte, teilweise wolkige Signalhyperintensitäten in der T2-Sequenz. Als anatomische Lokalisationen der Läsionen wurden hierbei die Crura cerebri, das Pulvinar thalami, die Stammganglien und die weiße Substanz des Centrum semiovale detektiert.

Zusätzliche, in der MRT einiger UntersuchungsteilnehmerInnen mit FSME-spezifischen Veränderungen auftretende, unspezifische MRT-Veränderungen wurden als Nebenbefunde dokumentiert.

Die in den Abbildungen 10-15 dargestellten MRT-Bilder zeigen die detektierten Lokalisationen der FSME-spezifischen MRT-Veränderungen der vier UntersuchungsteilnehmerInnen.

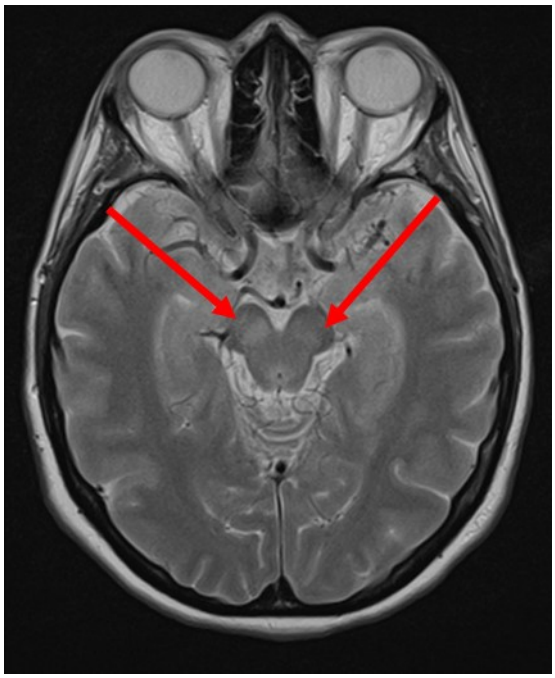

Abbildung 10: Die FSME-spezifische Läsion wurde im axialen T2-gewichteten MRT-Bild der Patientin als flaue, streifige Signalhyperintensität im Bereich des Crus cerebri rechts sowie angedeutet auch links (siehe rote Pfeile) identifiziert.

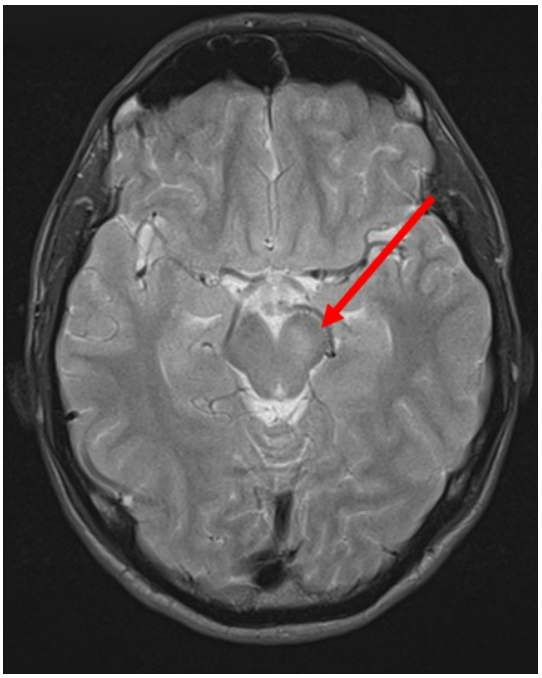

Abbildung 11: In der axialen MRT des Gehirnschädels des zweiten Patienten zeigte sich in der T2-Sequenz eine erkennbare Signalhyperintensität im Crus cerebri links (siehe roter Pfeil).

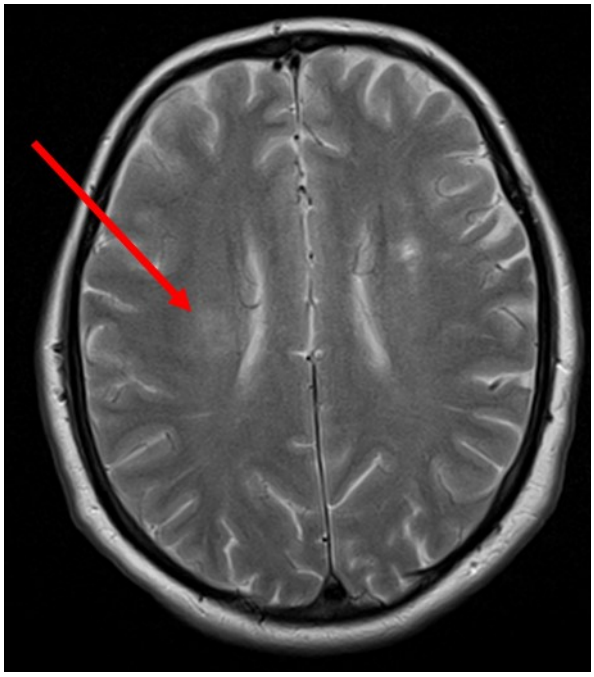

Abbildung 12: Die dritte Patientin der UntersuchungsteilnehmerInnen mit FSME-spezifischen Läsionen in der MRT-Bildgebung zeigte in der T2-gewichteten Sequenz des axiales MRT-Bildes des Gehirnschädels eine unscharf begrenzte, signalhyperintense, kleinflächige Läsion in der weißen Substanz des Centrum semiovale rechts (siehe roter Pfeil).

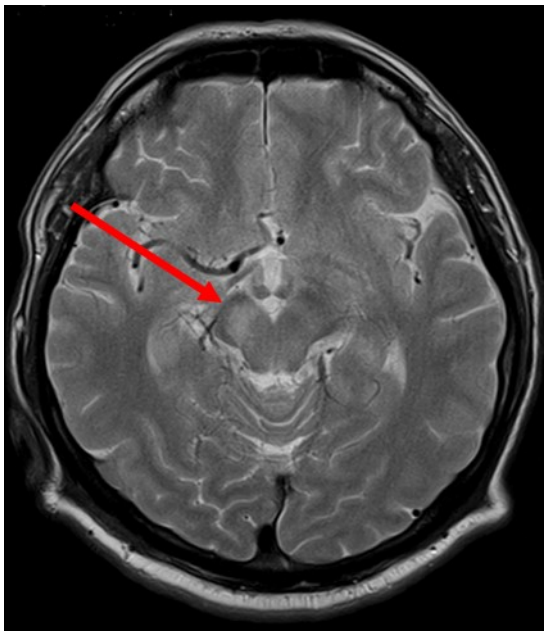

Abbildung 13: In der dargestellten MRT-Bildgebung des vierten Untersuchungsteilnehmers präsentierte sich die FSME-spezifische Läsion in Form einer Signalanhebung im Crus cerebri rechts (siehe roter Pfeil) in einer axialen T2-gewichteten Aufnahme des Gehirnschädels.

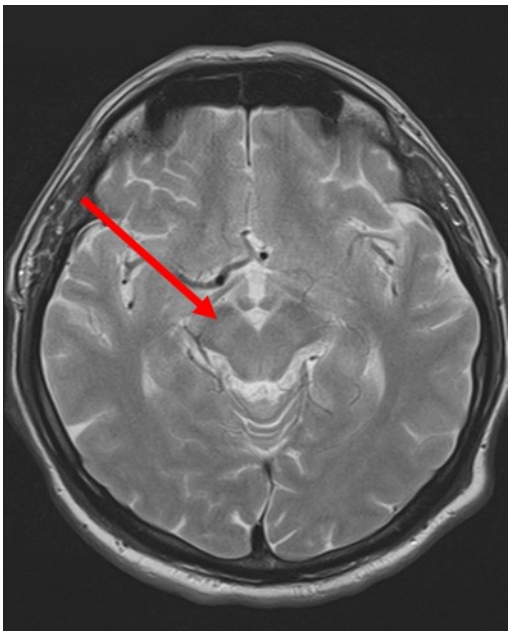

Abbildung 14: In einer acht Tage nach der ersten Bildgebung (siehe Abbildung 13) durchgeführten Verlaufskontroll-MRT zeigte sich in der axialen T2-gewichteten Darstellung die Signalanhebung im Crus cerebri rechts (siehe roter Pfeil) im Vergleich zur Voruntersuchung deutlich regredient und bis auf diskrete residuelle Veränderungen kaum mehr nachweisbar.

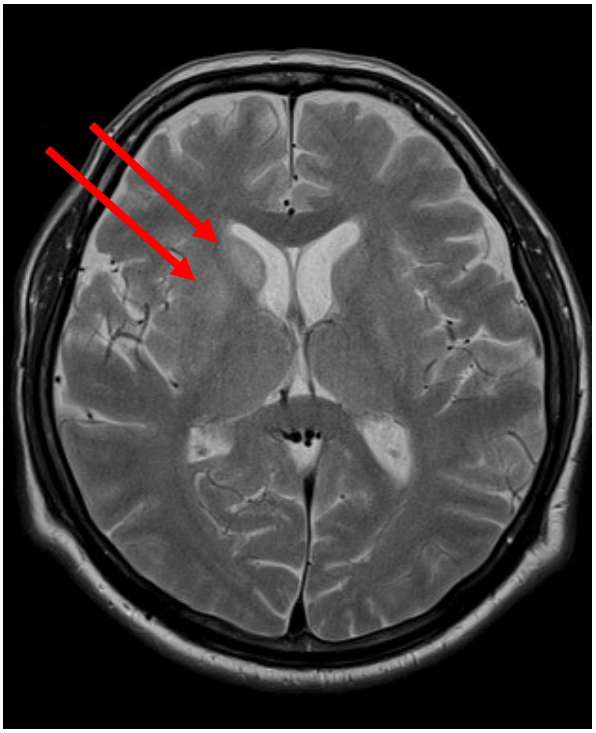

Abbildung 15: Zusätzlich zu der Signalanhebung im Crus cerebri rechts (siehe Abbildungen 13,14) zeigte dieser vierte Patient in der axialen MRT des Gehirnschädels in der T2-gewichteten Sequenz eine Signalanhebung in den Stammganglien (siehe rote Pfeile).

Ein möglicher Zusammenhang zwischen den PatientInnen mit unauffälliger MRT, unspezifischen MRT-Veränderungen und FSME-spezifischen MRT-Veränderungen und dem Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigung der UntersuchungsteilnehmerInnen wurde statistisch mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson unter Erstellung der in Tabelle 9 dargestellten Kreuztabelle überprüft.

	MRT des ZNS			
Schweregrad neurologische Beeinträchtigung	**unauffällig**	**unspezifische Veränderungen**	**FSME-spezifische Veränderungen**	**Gesamt**
milde Beeinträchtigung	5	4	1	10
moderate Beeinträchtigung	7	9	2	18
schwere Beeinträchtigung	0	4	1	5
tödlicher Ausgang	0	1	0	1
Gesamt	12	18	4	34

Tabelle 9: Kreuztabelle Schweregrad neurologische Beeinträchtigung zu MRT-Gruppe

Zwischen dem Schweregrad der FSME-bedingten neurologischen Beeinträchtigung und den MRT-Gruppen unauffällige MRT, unspezifische MRT-Veränderungen und FSME-spezifische MRT-Veränderungen zeigte sich hierbei im Chi-Quadrat-Test nach Pearson kein signifikanter Zusammenhang (p=0,584).

In der Analyse der morphologischen Veränderungen in der MRT-Bildgebung der Patientin, die aufgrund ihrer FSME-Infektion verstarb, wurden lediglich unspezifische Veränderungen identifiziert, die nicht mit einer FSME-Infektion vereinbar waren. Im histologischen Präparat des Gehirns der FSME-Patientin zeigten sich jedoch postmeningoenzephalitische Veränderungen des ZNS. Vor allem im Bereich der Stammganglien wurden hierbei Areale mit reaktiver Vermehrung der Mikroglia aber auch Astroglia entsprechend postenzephalitischer

Veränderungen beschrieben. Zudem wurden stellenweise vaskulitische Veränderungen, vorrangig in den Stammganglien, im Rahmen der FSME detektiert.

4 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung an der Universitätsklinik für Neurologie der MUG war es, in einem FSME-Endemiegebiet in Österreich den Erkrankungsverlauf von FSME-PatientInnen zu untersuchen und potentielle prädiktive Faktoren für den Erkrankungsverlauf und die Erkrankungsschwere zu erheben sowie morphologische Veränderungen in der MRT zu beschreiben.

Im Rahmen dieser Untersuchung konnten 56 PatientInnen identifiziert werden, die in den Jahren 2003 bis 2013 mit einer FSME an der Universitätsklinik für Neurologie in Behandlung waren. Bezüglich des Geschlechterverhältnisses zeigte sich mit 64,3% (n=36) männlichen zu 35,7% (n=20) weiblichen UntersuchungsteilnehmerInnen, dass mehr Männer als Frauen an einer FSME-Infektion erkrankt waren. Diese unausgeglichene Verteilung der FSME-Erkrankungsfälle hinsichtlich einer höheren Anzahl an männlichen Patienten im Vergleich zu weiblichen Patientinnen zeigte sich bereits in früheren Studien und wurde mit 66% Männern zu 34% Frauen von Kaiser 1994-98 im Süden Deutschlands, mit 55% männlichen zu 45% weiblichen PatientInnen von Mickiene et al. in Litauen, sowie mit 54% männlichen zu 46% weiblichen StudienteilnehmerInnen von Günther et al. in Schweden berichtet.[12,14,34]

Das Alter unserer UntersuchungsteilnehmerInnen war mit einem Median von 53,5 Jahren und einer Spannweite von 23 bis 80 Jahren im Vergleich höher als die 42 Jahre (15-78) in der von Günther et al. durchgeführten schwedischen, sowie 49 Jahre (16-71) bei weiblichen und 42 Jahre (18-72) bei männlichen PatientInnen in der von Mickiene et al. durchgeführten litauischen Studie.[14,34] Hierbei sei jedoch erwähnt, dass an der Universitätsklinik für Neurologie der MUG PatientInnen erst ab einem Alter von 18 Jahren aufgenommen werden und somit als UntersuchungsteilnehmerInnen verfügbar waren. Bei einer durchschnittlichen Hospitalisierungsdauer von 18,04 ±13,1 Tagen war bei einem Drittel aller UntersuchungsteilnehmerInnen eine Behandlung auf der Intensivstation zumindest für einige Tage nötig. Die durchschnittliche Intensiv-Behandlungsdauer von 10,0 ±15,7 Tagen ist unter Berücksichtigung der großen Spannweite (2-73 Tage) zu betrachten.

Im geschlechtsspezifischen Vergleich der PatientInnendaten zeigten sich männliche Untersuchungsteilnehmer mit einem durchschnittlichen Alter von 55,7 ±14,5 Jahren zu Erkrankungsbeginn tendenziell älter als weibliche Untersuchungsteilnehmerinnen mit 48,5 ±16,9 Jahren, aufgrund der großen Standardabweichung war diese Tendenz jedoch nicht signifikant. Kaiser fand in seiner Studie zur FSME keinen Unterschied zwischen dem durchschnittlichen Erkrankungsalter männlicher und weiblicher FSME-PatientInnen.[12] Auch die Hospitalisierungsdauer, die Behandlungsdauer auf der Intensivstation, der CRP-Wert und die Zellzahl im Liquor cerebrospinalis zeigten sich in unserer Untersuchung in ihrer Ausprägung nicht geschlechtsspezifisch.

Mit einer Zahl von 8,9% (n=5) war die Rate an Impfdurchbrüchen unter den UntersuchungsteilnehmerInnen durchaus hoch. Diese Zahl steht etwas im Gegensatz zu der von Heinz et al. beschriebenen Effektivität der FSME-Impfung von 94.6% bis 96.4% bei unregelmäßig geimpften Personen, welche sich bei regelmäßig Geimpften sogar noch höher zeigte.[26] Hierbei sei angemerkt, dass der FSME-Impfdurchbruch an der Universitätsklinik für Neurologie für die UntersuchungsteilnehmerInnen mit exaktem Zeitpunkt der letzten FSME-Impfung definiert wurde, wobei dieser bei vier Patienten maximal drei Jahre, bei der fünften Patientin 5,5 Jahre zurückgelegen hatte. Im Fall dieser Untersuchungsteilnehmerin sei das Impfintervall mit einem Zeitraum von 5,5 Jahren zwischen der letzten FSME-Impfung und dem Erkrankungsbeginn der FSME, im Gegensatz zur oben erwähnten Definition einer für einen langfristigen Impfschutz beschriebenen erforderlichen Booster-Impfung alle drei bis fünf Jahre, zu berücksichtigen.[31] Diesbezüglich sei eine von Grgič-Vitek et al. in Slowenien durchgeführte Untersuchung von vier berichteten FSME-Fällen FSME-geimpfter Personen erwähnt, wonach ein Patient als Fall eines Impfdurchbruchs exkludiert wurde, da er die zweite Booster-Impfung nicht im entsprechenden Zeitraum erhalten hatte.[16] Das Auftreten eines Impfdurchbruchs zeigte sich nicht geschlechtsspezifisch. Außerdem konnte kein Unterschied zwischen FSME-PatientInnen, bei welchen ein Impfdurchbruch aufgetreten war und PatientInnen ohne Impfdurchbruch bezüglich des Alters zu Erkrankungsbeginn und der Erkrankungsschwere festgestellt werden.

Die zum Kernthema dieser Arbeit erklärte Frage nach dem Schweregrad der FSME-bedingten neurologischen Beeinträchtigung der UntersuchungsteilnehmerInnen lieferte für die Steiermark als Endemiegebiet der FSME zuvor noch nicht gewonnene Erkenntnisse. Hierbei zeigten sich die Häufigkeiten und Schweregrade der neurologischen Beeinträchtigung der FSME-PatientInnen durchaus in Einklang mit bereits vorbestehenden europäischen Studien. Während die Hälfte (n=28) der UntersuchungsteilnehmerInnen der Grazer Neurologie im Rahmen ihrer Erkrankung milde neurologische Symptome manifestierten, zeigten in der von Günther et al. in Schweden prospektiv durchgeführten Studie 55,3% der PatientInnen eine milde neurologische Form der FSME, in der litauischen prospektiven FSME-Studie von Mickiene et al. 43,6% der StudienteilnehmerInnen.[14,34] Ebenso präsentierte sich die Zahl der moderaten neurologischen Beeinträchtigung mit 39,3% (n=22) der FSME-PatientInnen an der Universitätsklinik für Neurologie im europäischen Vergleich ähnlich den mit 36,5% von Günther et al. und den mit 43,6% von Mickiene et al. beschriebenen StudienteilnehmerInnen.[14,34] Auch bezüglich schwerer neurologischer Ausprägungen der Infektion mit FSME konnten Parallelen zu bereits vorbestehenden Daten gezogen werden. Dabei zeigten sich mit 8,9% (n=5) schwerer FSME-bedingter neurologischer Beeinträchtigung in der Steiermark zu von Günther et al. in Schweden identifizierten 8,2% beinahe idente Ergebnisse.[34]

Während die Letalität der FSME mit 1% beschrieben wird und bereits in der von Mickiene et al. in Litauen durchgeführten FSME-Studie einer der insgesamt 133 FSME-PatientInnen aufgrund der Infektion verstarb, lag die an der Grazer Universitätsklinik für Neurologie durchgeführte Untersuchung bezüglich der Letalität mit einer Patientin, welche aufgrund der Erkrankung an FSME verstarb, in einem ähnlichen Bereich.[6,14] Bezüglich der Kategorisierung dieser Patientin sei angemerkt, dass der tödliche Ausgang, wenn auch zeitlich nach einer mehrmonatigen durchgehenden Hospitalisierung, dennoch als direkte Folge der FSME-Infektion angesehen wurde. Demzufolge wurde der FSME-bedingte Tod der Untersuchungsteilnehmerin der eigenständigen Kategorie „tödlicher Ausgang“ der Schweregrade der neurologischen Beeinträchtigung zugeordnet und nicht etwa als Langzeitfolge der FSME kategorisiert.

Hinsichtlich des für diese Untersuchung gesetzten Zieles, mögliche, mit dem Schweregrad der FSME-bedingten neurologischen Beeinträchtigung in Zusammenhang stehende Faktoren zu identifizieren, konnte ein Unterschied zwischen milder und schwerer neurologischer Beeinträchtigung bezüglich des Alters der PatientInnen zu Erkrankungsbeginn detektiert werden. Demnach wiesen UntersuchungsteilnehmerInnen mit milden Formen der FSME ein deutlich jüngeres Durchschnittsalter auf als PatientInnen mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen. Dies steht in Einklang mit von Kaiser sowie von Mickiene et al. durchgeführten europäischen FSME-Studien, welche eine Korrelation zwischen steigendem Alter und Schweregrad der Erkrankung detektierten.[12,14] In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass bezüglich der schwereren neurologischen Beeinträchtigung bei älteren PatientInnen eine Schwächung des Immunsystems im höheren Alter eine Rolle spielen könnte. Ein Unterschied in den Schweregraden der neurologischen Beeinträchtigung zeigte sich in der Grazer Untersuchung außerdem in Bezug auf die Dauer der Hospitalisierung. PatientInnen mit schwererer neurologischer Ausprägung der FSME-Erkrankung waren hierbei länger in stationärer Behandlung als UntersuchungsteilnehmerInnen, die an einer milden Form der FSME erkrankt waren.

In dieser an der Universitätsklinik für Neurologie durchgeführten Arbeit wurde kein Unterschied der neurologischen Ausprägung der FSME-Erkrankung bezüglich der Höhe der CRP-Werte respektive der Zellzahl im Liquor cerebrospinalis der UntersuchungsteilnehmerInnen festgestellt. Diese Erkenntnis wurde in ähnlicher Weise auch von Mickiene et al. in der in Litauen durchgeführten Studie zur FSME gewonnen, welche keinen signifikanten Unterschied zwischen PatientInnen mit einer milden Form der Erkrankung und jenen mit moderater oder schwerer Erkrankung in Bezug auf Parameter des Liquor cerebrospinalis zeigte.[14] In der deutschen FSME-Studie von Kaiser wurde ebenfalls keine Korrelation zwischen der Frequenz oder dem Ausmaß abnormer CRP-Werte und der Prognose der FSME-Erkrankung berichtet, jedoch zeigten sich signifikant höhere Werte der Zellzahl im Liquor cerebrospinalis von PatientInnen mit Meningoenzephalomyelitis als bei PatientInnen mit Meningitis oder Meningoenzephalitis.[12] Die Schweregrade der FSME-bedingten neurologischen Beeinträchtigung zeigten sich in der Untersuchung der Universitätsklinik für Neurologie nicht geschlechtsspezifisch.

Außerdem konnte keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der FSME-bedingten neurologischen Beeinträchtigung und dem Auftreten eines Impfdurchbruchs festgestellt werden.

Als weiteres Ziel dieser Arbeit galt es die Frage nach potentiellen FSME-bedingten morphologischen Veränderungen in der MRT des Gehirnschädels respektive des Rückenmarks zu beantworten. Bei 32 der insgesamt 34 PatientInnen mit MRT-Bildgebung war eine MRT des Gehirnschädels verfügbar, bei vier UntersuchungsteilnehmerInnen lag zusätzlich eine MRT des Rückenmarks vor, während bei zwei weiteren PatientInnen ausschließlich eine MRT des Rückenmarks durchgeführt worden war. In der Analyse der vorhandenen MRTs des Gehirnschädels wurde in der Gruppe der unspezifischen MRT-Veränderungen bei drei PatientInnen ein meningeales Enhancement festgestellt. Hierbei sei angemerkt, dass eine verstärkte Kontrastmittelanreicherung der Leptomeningen respektive Pachymeninx, auch wenn als in erster Linie im Rahmen der FSME auftretend beschrieben, als unspezifische MRT-Veränderung klassifiziert und dadurch nicht zu den FSME-spezifischen MRT-Veränderungen gezählt wurde. Diese Definition wurde bewusst gewählt, da meningeales Enhancement in der MRT wie in Mattle et al. beschrieben, sowohl im Rahmen zahlreicher bakteriell und viral bedingter Meningitiden auftreten kann, als auch, wenn auf die Pachymeningen beschränkt, im Zuge eines postpunktuellen Liquorverlustes möglich ist.[13] Somit wurde meningeales Enhancement aus mangelnder Spezifität für FSME als unspezifische MRT-Veränderung definiert. Horger et al. detektierten in ihrer Studie zur Bildgebung bei FSME die Kontrastmittelanreicherung des Gehirns, mit Ausnahme des Kleinhirns bei dessen Beteiligung leptomeningeales Enhancement das häufigste Bild-Merkmal darstellt, als selten und meist auf den Rand der weißen oder grauen Substanz beschränkt.[23] In der Analyse der MRT-Bildgebungen des Rückenmarks zeigten sich bei allen sechs PatientInnen unspezifische MRT-Veränderungen, wobei bei einem Patienten ein verstärktes Kontrastmittel-Enhancement der lumbalen Nervenwurzeln detektiert wurde.

Die Untersuchung an der Universitätsklinik für Neurologie identifizierte Läsionen in der MRT-Bildgebung des Gehirnschädels von vier FSME-PatientInnen, die sich als spezifisch für die Infektion mit FSME darstellten. Die Präsentation der MRT-

Veränderungen wurde hierbei als flaue, streifige bis unscharf begrenzte, teilweise wolkige Signalhyperintensitäten in der T2-Sequenz detektiert. Dies zeigte eine Ähnlichkeit zu den von Horger et al. beschriebenen fleckigen oder nodulären T2-Signalhyperintensitäten der kortikalen oder subkortikalen weißen Substanz.[23] In der Detektion FSME-spezifischer Veränderungen in der MRT wurden im Rahmen dieser Arbeit zum einen Läsionen des Pulvinar thalami, der Stammganglien sowie in der weißen Substanz des Centrum semiovale identifiziert. Diese Erkenntnis steht in Einklang mit bereits detektierten FSME-bedingten Läsionen, welche unter anderem im Bereich des Pulvinar thalami, der Basalganglien und der weißen Substanz lokalisiert wurden.[12,23,35] Zum anderen wurden in dieser Untersuchung die Crura cerebri als Prädilektionsstelle der FSME detektiert. Gleich drei der vier UntersuchungsteilnehmerInnen mit FSME-spezifischen Läsionen des Gehirnschädels präsentierten eine Signalhyperintensität im Bereich des Crus cerebri. Eine FSME-bedingte Beteiligung des Pedunculus cerebri wurde bereits von Lorenzl et al. detektiert, in dieser Häufung jedoch noch nicht berichtet.[35]

Eine Korrelation zwischen Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigung und FSME-spezifischen MRT-Veränderungen konnte in dieser Untersuchung nicht gefunden werden. Kaiser verglich in seiner Arbeit MRT-Abnormitäten mit der klinischen Prognose der FSME und fand bei PatientInnen mit persistierenden Beeinträchtigungen eine höhere Frequenz an Abnormitäten in der MRT.[12] Diesbezüglich sei angemerkt, dass bei der Betrachtung der morphologischen Veränderungen in der MRT-Bildgebung in Bezug auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigung der FSME-PatientInnen an der Grazer Universitätsklinik für Neurologie auch im spezifischen Fall der Untersuchungsteilnehmerin, die aufgrund ihrer FSME-Infektion verstarb, keine Korrelation detektiert wurde.

Während diese Patientin im Rahmen der Erkrankung an FSME schwerste neurologische Ausfallserscheinungen manifestierte und schließlich an der Infektion verstarb, präsentierten sich in der MRT dieser Patientin lediglich unspezifische morphologische Veränderungen, die nicht mit einer FSME-Infektion vereinbar waren. Im Gegensatz dazu zeigten sich im histologischen Präparat des Gehirns der FSME-Patientin postmeningoenzephalitische Veränderungen des ZNS. Daraus

lässt sich der Schluss ziehen, dass sich die MRT in dieser Untersuchung wenn auch als Mittel zur Detektion FSME-bedingter Läsionen, prognostisch zur Abschätzung eines klinischen Erscheinungsbildes als nicht aussagekräftig zeigte.

Für diese Arbeit existieren einige Limitationen. Die Gruppierung der PatientInnen in vier Schweregrade der FSME-bedingten neurologischen Beeinträchtigung erfolgte retrospektiv anhand der dokumentierten neurologischen Untersuchungen. Somit ist die Einheitlichkeit dieser Einteilung verglichen mit einer prospektiven Untersuchung gewissermaßen limitiert und eine mögliche Divergenz bezüglich der Klassifizierung in die einzelnen Schweregrade der neurologischen Beeinträchtigung nicht gänzlich auszuschließen. Des Weiteren muss die Analyse der neurologischen Beeinträchtigungen unter dem Aspekt betrachtet werden, dass mögliche bereits vor der FSME-Infektion bestehende neurologische oder neuropsychiatrische Vorerkrankungen respektive kognitive Defizite nicht gänzlich ausgeschlossen werden können. Bezüglich der MRT-Bildgebung sei zu beachten, dass bei 22 FSME-PatientInnen im Zuge ihrer Infektion keine MRT durchgeführt wurde. Eine separate Analyse zeigte, dass der Verzicht auf eine MRT-Diagnostik soweit retrospektiv beurteilbar in erster Linie bedingt durch die milde neurologische Beeinträchtigung dieser UntersuchungsteilnehmerInnen begründet war. Als zusätzliche Kontraindikation für die Durchführung einer MRT sind beispielsweise Metallimplantate zu beachten.

Im Hinblick auf zukünftige Erkenntnisse zur FSME-Infektion sei zu erwähnen, dass die Weiterführung der EU-TICK-BO-Studie vielversprechend ist. Zum einen, da durch einheitliche Erhebung von FSME bezogenen Daten und deren Speicherung in der Datenbank „Clincase“ diese europäische Multicenter-Studie die Möglichkeit zu internationalen und regionalen Vergleichen gibt. Darüber hinaus sollte die Untersuchung einer möglichen genetischen Suszeptibilität für FSME wichtige Daten in Zusammenhang mit der Variabilität der Infektion und prognostische Informationen für die FSME-Erkrankung liefern können.

5 Literaturverzeichnis

1. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. Lancet. 2008 May 31;371(9627):1861-71.

2. Süss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. Vaccine. 2003 Apr 1;21 Suppl 1:S19-35.

3. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. Antiviral Res. 2003 Jan;57(1-2):129-46.

4. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. Lancet. 2008 Feb 9;371(9611):500-9.

5. Hayasaka D, Goto A, Yoshii K, Mizutani T, Kariwa H, Takashima I. Evaluation of European tick-borne encephalitis virus vaccine against recent Siberian and far-eastern subtype strains. Vaccine. 2001 Sep 14;19(32):4774-9.

6. Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7th rev. ed. Berlin; Heidelberg: Springer; 2012.

7. Baxter - FSME in Europa [Internet]. Available from: http://www.zecken.de/gefahr-durch-zecken/fsme-in-europa/. Accessed April 27, 2015.

8. Robert Koch-Institut; Epidemiologisches Bulletin - FSME: Risikogebiete in Deutschland (Stand: April 2014) [Internet]. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/15_14.pdf ?__blob=publicationFile. Accessed July 2, 2015.

9. Demicheli V, Debalini MG, Rivetti A. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD000977.

10. Caini S, Szomor K, Ferenczi E, Szekelyne Gaspar A, Csohan A, Krisztalovics K, et al. Tick-borne encephalitis transmitted by unpasteurised cow milk in western Hungary, September to October 2011. Euro Surveill. 2012 Mar 22;17(12).

11. McMinn PC. The molecular basis of virulence of the encephalitogenic flaviviruses. J Gen Virol. 1997 Nov;78(Pt 11):2711–22.

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

13. Mattle H, Mumenthaler M. Neurologie. 13th rev. ed. Stuttgart: Thieme; 2013.

14. Mickiene A, Laiskonis A, Günther G, Vene S, Lundkvist A, Lindquist L. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in lithuania: disease severity and long-term prognosis. Clin Infect Dis. 2002 Sep 15;35(6):650-8.

15. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. Lancet. 2002 Feb 9;359(9305):507-13.

16. Grgič-Vitek M, Avšič-Županc T, Klavs I. Tick-borne encephalitis after vaccination: Vaccine failure or misdiagnosis. Vaccine. 2010 Oct 28;28(46):7396-400.

17. Robert Koch-Institut - Frühsommer-Meningoenzephalitis [Internet]. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_FSME.html#doc2381918bodyText8. Accessed July 2, 2015.

18. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. Vaccine. 2003 Apr 1;21 Suppl 1:S36-40.

19. Donoso Mantke O, Escadafal C, Niedrig M, Pfeffer M, Working Group For Tick-Borne Encephalitis Virus. Tick-borne encephalitis in Europe, 2007 to 2009. Euro Surveill. 2011 Sep 29;16(39).

20. Hof H, Dörries R. Medizinische Mikrobiologie. Duale Reihe. 5th rev. ed. Stuttgart: Thieme; 2014.

21. Domingues RB, Fink MC, Tsanaclis AM, de Castro CC, Cerri GG, Mayo MS, et al. Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. J Neurol Sci. 1998 May 7;157(2):148-53.

22. Clement J, Heyman P. PCR for diagnosis of viral infections of the central nervous system. Lancet. 1997 Apr 26;349(9060):1256.

23. Horger M, Beck R, Fenchel M, Ernemann U, Nägele T, Brodoefel H, et al. Imaging findings in tick-borne encephalitis with differential diagnostic considerations. AJR Am J Roentgenol. 2012 Aug;199(2):420-7.

24. Robert Koch-Institut - Frühsommer-Meningoenzephalitis [Internet]. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_FSME.html#doc2381918bodyText9. Accessed July 2, 2015.

25. Bundesministerium für Gesundheit - Österreichischer Impfplan 2015 [Internet]. Available from: http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/8/9/4/CH1100/CMS1389365860013/impfplan.pdf. Accessed July 2, 2015.

26. Heinz FX, Holzmann H, Essl A, Kundi M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. Vaccine. 2007;25(43):7559-67.

27. Baxter - FSME-Fälle in Österreich [Internet]. Available from: http://zecken.at/fsme/fsme-faelle-in-oesterreich/. Accessed July 2, 2015.

28. Kunze U, ISW TBE. Conference report of the 10th meeting of the international scientific working group on tick-borne encephalitis (ISW-TBE): Combating tick-borne encephalitis: Vaccination rates on the rise. Vaccine. 2008 Dec 9;26(52):6738-40.

29. Österreichische Apothekerkammer - FSME Impfaktion 1. Jänner bis 31. Juli 2015 [Internet]. Available from: http://www.apotheker.or.at/Internet%5COEAK%5CNewsPresse_1_0_0a.nsf/webTop/83ED064862E5C306C1256C01002F8DB0!OpenDocument. Accessed July 2, 2015.

30. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen - Liste der zugelassenen Impfstoffe [Internet]. Available from: http://www.basg.gv.at/fileadmin/user_upload/Impfstoffliste__alphabetisch_13.0_15-04-15.pdf. Accessed July 2, 2015.

31. Robert Koch-Institut; Epidemiologisches Bulletin - Impfpräventable Krankheiten: Auswertung der Impfstatusangaben zu meldepflichtigen Erkrankungsfällen gemäß IfSG und Landesverordnungen [Internet]. Available from: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/rey9xGVfxOWE/PDF/24El0jvxYw.pdf. Accessed July 2, 2015.

32. Kaiser R. Tick-borne encephalitis in southern Germany. Lancet. 1995 Feb 18;345(8947):463.

33. Sundin M, Hansson ME, Engman ML, Orvell C, Lindquist L, Wide K, et al. Pediatric tick-borne infections of the central nervous system in an endemic region of Sweden: a prospective evaluation of clinical manifestations. Eur J Pediatr. 2012 Feb;171(2):347-52.

34. Günther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Sköldenberg B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. J Neurol. 1997 Apr;244(4):230-8.

35. Lorenzl S, Pfister HW, Padovan C, Yousry T. MRI abnormalities in tick-borne encephalitis. Lancet. 1996 Mar 9;347(9002):698–9.

36. Bender A, Schulte-Altedorneburg G, Walther EU, Pfister HW. Severe tick borne encephalitis with simultaneous brain stem, bithalamic, and spinal cord involvement documented by MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Jan;76(1):135-7.

Anhang – MRT-Dokumentationsprotokoll

Brain MRI (patient name, date of examination)

yes ☐ no ☐

-Flair ☐
-T2 ☐
-T1 ☐
-Gadolinium ☐

Time distance from acute event _ _ days

Diffuse brain changes yes ☐ please describe ☐ no

lesion (s) yes ☐ please describe ☐ no

localization	**left**	**right**	**Gadolinium enhancement**	
Cortex	☐	☐	yes ☐	no ☐
White matter	☐	☐	yes ☐	no ☐
Basal ganglia	☐	☐	yes ☐	no ☐
Thalamus	☐	☐	yes ☐	no ☐
Brainstem	☐	☐	yes ☐	no ☐
Cerebellum	☐	☐	yes ☐	no ☐

leptomeningeal enhancement yes ☐ no ☐
mass effect yes ☐ no ☐

number of lesions _ _
maximum diameter of largest lesion _ _ _ mm

Spinal Cord MRI (patient name, date of examination)

yes ☐ please describe no ☐

Time distance from acute event _ _ days

lesion (s) yes ☐ no ☐

localization	**number of lesions**	**Gad enhancement**	**mass effect**
cervical ☐	☐	yes ☐ no ☐	yes ☐ no ☐
thoracic ☐	☐	yes ☐ no ☐	yes ☐ no ☐

	max. length	**max. diameter**
cervical	_ _ , _ cm	_ _ mm
thoracic	_ _ , _ cm	_ _ mm

leptomeningeal enhancement yes ☐ no ☐

radicular enhancement yes ☐ no ☐

spinal cord atrophy yes ☐ no ☐

diffuse ☐ focal ☐