

FSME-Diagnostik Ganz einfach, oder?

Dr. med. Daniela Huzly

Abt. Virologie

Universitätsklinikum Freiburg

Akkreditiert nach
DIN EN ISO/IEC 15189
DAC-P-0212-03-00



DAS ANGESEHENE ROBERT-KOCH-INSTITUT WARNT



Hautkrebszellen unterem Elektronen-Mikroskop



Jetzt auch in Deutschland: asiatische Tiger-Mücke



Zecke (kleiner als 1 mm) kann Hirnhautentzündung verursachen



Malaria-Merazozellen vermehren sich in roten Blutkörperchen, lösen Fieber aus

So macht der Klimawandel uns Menschen krank

Von EBERHARD AU

Berlin - Milde Winter, heiße Sommer - der Klimawandel bringt gefährliche Krankheiten. Der Präsident des angesehenen Robert-Koch-Instituts (RKI), Professor Jörg

Hacker (56), warnte jetzt zum ersten Mal: „Wir haben es mit neuen Phänomenen zu tun, wie Austrocknung von Patienten, Herz-Kreislauf-Problemen bei älteren Menschen, Hautkrebs und neuen Infektionskrankheiten.“

DAS KOMMT LAUT RKI AUF UNS ZU

► Die afrikanische Stechmücke (Culex) breitet sich in Deutschland aus. Sie überträgt das West-Nil-Virus (verursacht Hirnhautentzündung).
► Mehr Zecken: Die Milbtentiere übertragen die gefährliche Früh-

sommer-Meningoenzephalitis (FSME, Hirnhautentzündung).

► Zoonosen sind auf dem Vormarsch - Krankheiten durch infizierte Tiere, die jederzeit auf den Menschen überspringen können. Dazu zählen die Hanta-Virus-Infektion (Fie-

ber, Bauchschmerzen). Hauptüberträger: Rötelmäuse, die sich in milden Wintern verstärkt vermehren.
► Allergien nehmen dramatisch zu. Experten rechnen damit, dass sich die Leidenszeit der Allergiker dauerhaft verlängert, wenn

milde Winter zur Regel werden.
► Neue Tropenkrankheiten kommen nach Deutschland. Die besonders gefährliche asiatische Tiger-mücke ist jetzt zum ersten Mal am Oberrhein gesichtet worden. Sie überträgt das Chikungunya-Virus.

Auch Malaria könnte sich bei uns wieder ausbreiten.
Übrigens: Der Klimawandel bedroht auch unsere Tiere. Ein Viertel aller Säugetierarten ist vom Aussterben bedroht, so die Welt-naturschutzunion.

DAS WETTER

Freitag
4. April 2008

Wetterlage:
Überwiegend sonnig bis leicht bewölkt. Der Regenwetter-Marsch verlagert kaum. Tageshöchsttemperaturen auf 11 bis 13 Grad. Meistens 2 bis 7 Grad. Schwacher Westwind. Am Wochenende wachsend und deutlich kälter. Am Samstag liegen die Höchstwerte unter 10 Grad.

Skiwetter:
Nachts können wir häufig nur schlecht schlafen. Tageliche können Mykose und Kitzeln plagen.

Straßenwetter:
Kontrolliert sind die Straßen nass oder feucht. In der Nacht droht Glatte. Daher Fuß vom Rasen und langsam fahren.

Mann rettet Ehefrau aus Krokodil-Rachen

Darwin - Ein Ehepaar machte einen Ausflug in den Litchfield-Nationalpark in Australia.

Plötzlich schoss aus einem Fluss ein zwei Meter langes Krokodil und packte die Frau (56) an den Beinen, zog sie ins Wasser. Ihr Mann (39) zögerte keine Sekunde.

Er sprang auf den Rücken des Krokodils und stach dem Tier in die Augen. Die Echse gab die Frau wieder frei. Sie hat schwere Bisswunden erlitten, wird aber überleben.

Sohn sucht Kneipen-Kumpel für Vater (88)

London - Das ist ein Job, der den meisten Engländern gefallen dürfte. Ein Brite sucht für seinen Vater (88) per Anzeige eine Begleitung für den Bar-Besuch. Der alte Mann liebt es,

mehrmals die Woche in den Pub zu gehen, hat aber keine Freunde mehr, die seine Vorliebe dafür teilen. Der Verdienst des Kneipen-Kumpels: 9 Euro die Stunde plus Spesen.

Drastische Zunahme von Zeckenbissen
VON EVA NEUMANN,
18.04.07, 14:18h, AKTUALISIERT 20.04.07,
17:22

Zeckengefahr herrscht nicht mehr nur in Risikogebieten. dpa/gms
Berlin/Jena - Der Schutz vor Zeckenbissen wird immer wichtiger: Denn die von den Insekten übertragene Gehirnentzündung Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME), breitet sich in Deutschland immer weiter aus.

Von 2004 bis 2006 hat sich die Zahl der Erkrankungen laut Robert-Koch-Institut in Berlin von 274 auf 541 verdoppelt. Erstmals wurden in diesem Jahr auch in den Wintermonaten Infektionen gemeldet.



Zunahme bei Infektionen durch Zecken

Der milder Winter und der sommerliche April bieten Zecken ideale Bedingungen. In den letzten zwei Jahren ist die Zahl der FSME-Erkrankungen durch Zecken sprunghaft angestiegen.



Schutzlos ausgeliefert?

Von Kathrin Zinkant | © ZEIT online 30.5.2007 - 08:39 Uhr

Die Blutsauger sind auf dem Vormarsch: Bis zu 75 Zecken habe er in diesem Jahr schon auf einem Quadratmeter eingesammelt, sagte der Arzt Thomas Taleska am vergangenen Freitag der *Märkischen Oderzeitung* . Ein Jahr zuvor seien es an derselben Stelle im Osten Brandenburgs nur zehn bis zwölf gewesen. Eine Zunahme um 500 Prozent.

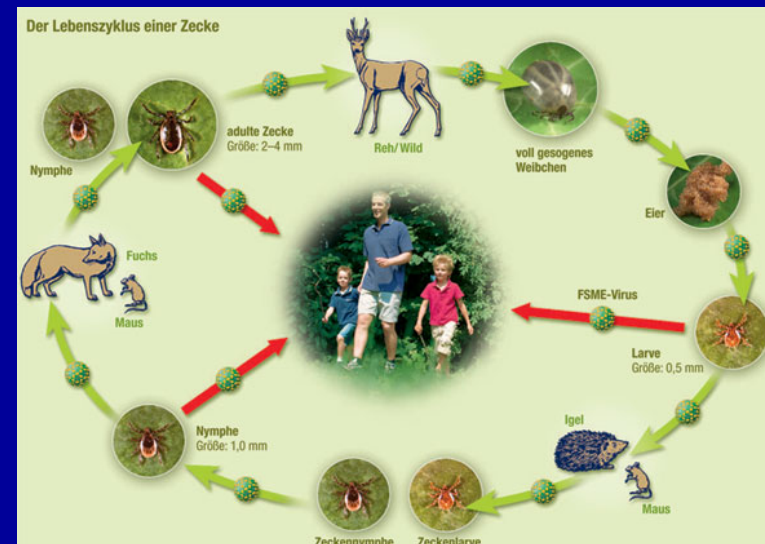


FSME-Zunahme? Einflussfaktoren

ROBERT KOCH INSTITUT

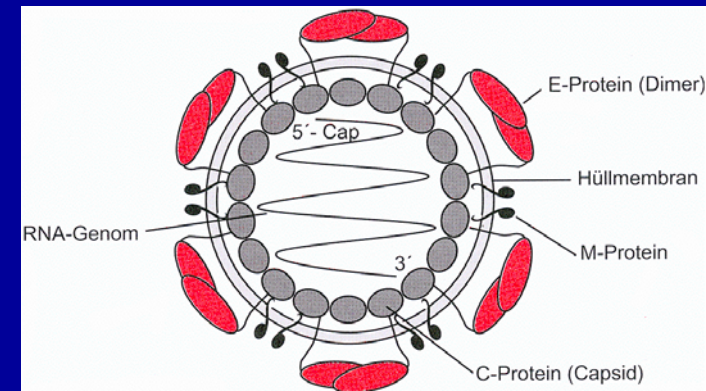


- Meldepflicht
- Diagnostische Methoden
 - besser (sensitiver)?,
 - schlechter (unspezifisch) ?
- Bevölkerung
 - Aktivitäten, Immunität
- Landschaft
 - Habitat für Wirte
- Klima
 - Zeckenpopulationen



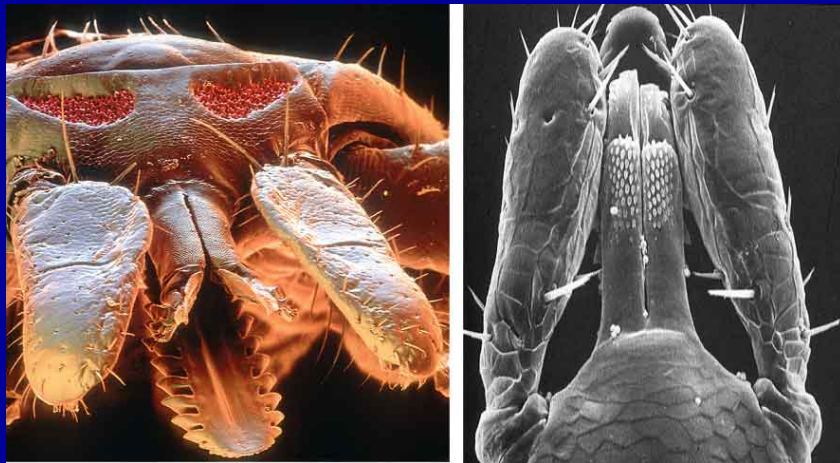
FSME – Das Virus

- Flavivirus
 - Dengueviren
 - West-Nile
 - St. Louis Enzephalitis
 - Gelbfieber
 - Japan-B-Enzephalitis
 - HCV
- Kreuzreaktive Immunepitope
 - Antikörperteste (vor allem IgG) zeigen ebenfalls starke Kreuzreaktivität



FSME – der Überträger

- Zecke *Ixodes ricinus*
- Übertragung durch Stich (nicht Biss!)



- Brauchen ca. 10°C Durchschnittstemperatur, um in aktiven Zyklus überzugehen. Darunter: Überwinterung

FSME – Die Erkrankung

- **Frühsommer-**
Meningoenzephalitis
- 70% asymptomatisch (???)
- 2/3 der Erkrankten nur grippaler
Infekt
- 1/3 zweiter Gipfel mit ZNS-
Symptomen
- 90-95% Komplettremission
(altersabhängig)
 - 5-10% Langzeitfolgen (<1%
Letalität)



Fallzahlen FSME

Was können wir glauben?

- Bis 2001 keine direkte Meldepflicht (Meldung von viralen Enzephalitiden)
- Ab 2001 Infektionsschutzgesetz: Meldung vom Labor bei diagnostischem „Nachweis“
- Bis 1998 nahezu ausschließlich ein Testsystem, danach viele auf den Markt
- Ab 2004 straffere Falldefinition wegen Häufung falsch positiver Befunde

SurvStat@RKI

Recherche

ROBERT KOCH INSTITUT



Krankheit Zeit Ort Person Falldefinition Anzeige

Meldeweg

- Über Gesundheitsamt und Landesstelle
- Nichtnamentlich direkt an das RKI
- Gemäß länderspezifischer Meldeverordnung

Meldekategorie G

- Alle ---
- Adenovirus
- Botulismus
- Brucellose
- Campylobacter
- Cholera
- CJK
- Denguefieber
- Diphtherie
- E.-coli-Enteritis
- Ebolafieber
- EHEC/STEC
- Fleckfieber
- FSME
- Gelbfieber

Anzeigen: Kurzform

Abfrage starten

Zurücksetzen



Ihre Abfrage

Selektion: *Meldekategorien:*
 FSME
Bundesländer:
 Bayern
Jahre: 2006
Referenzdefinition:
 Ja

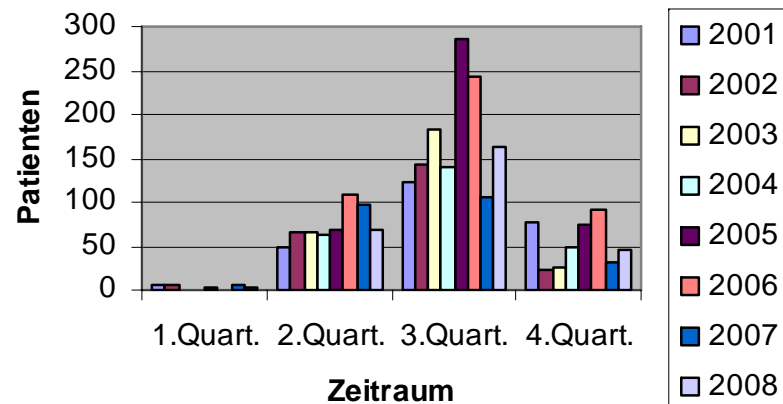
Gruppierung: Meldekategorie
 Kreuztabelle: Meldemonat
 Inzidenz: Nein
 Datenstand: 02.04.2008

SurvStat@RKI V. 0.0.0.0

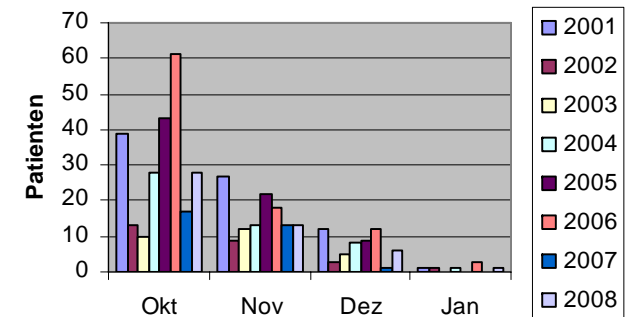
Hilfe

Epidemiologie

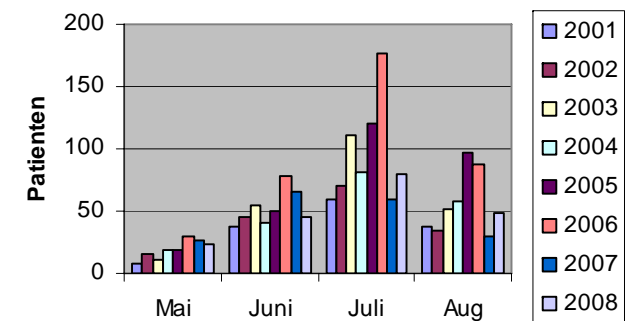
FSME-Meldungen 2001-2008



Wintermonate



Sommermonate





Falldefinition RKI – Ausgabe 2007

Mindestens einer der folgenden Laborbefunde

- PCR-Nachweis aus Blut/Liquor/Organgewebe
- Serologischer Nachweis:
 - IgM **nur gemeinsam mit** IgG (Seit 2004 geändert) in Blut oder Liquor
 - Deutliche Änderung zwischen zwei Proben bei IgG
 - Intrathekaler Antikörper-Index IgM und/oder IgG
- Für Referenzdefinition zusätzlich erforderlich
Klinisches Bild mit mindestens einem Kriterium
 - grippeähnliche Beschwerden
 - ZNS-Symptomatik

4 Fälle nach Falldefinition aus dem klinischen Alltag

- A. Fieber, Myelitis, Radikulitis bei Z.n. Zeckenstich. IgG: 123 U (+++) IgM: 125 U (+++)
- B. Dez. 2006, schwere Hirnstammenzephalitis (bei früherem Forstarbeiter), zahlreiche Zeckenstiche, letztmalig geimpft vor 4 Jahren. IgG 495 U (++++) IgM 14 U (+).
- C. Plötzliche Sehstörungen und starke Kopfschmerzen nach Zeckenstich. IgG 55 U (++), IgM 16,5 U (+)
- D. Verdacht virale Meningitis. IgG 73 U (++) IgM 52 U (++)

Diagnostische Methoden

- ELISA IgG und IgM
- Intrathekale Antikörper mit Berechnung des ASI nach Reiber
- PCR (meist aus konservierter NS-5 Region)
 - aus EDTA-Blut
 - aus Liquor



Serologische Methoden - Performance

- EQA (Donoso Mantke, 2007/2008)
 - Nur 60% der Labore (zumeist Referenzlabore und Firmen!) konnten alle Seren richtig erkennen
 - IgG mit schlechter Spezifität vor allem bei Gelbfieberimpfung (0%), aber auch durch WNV (20-50%), Seren mit AMA zu nahezu 100% falsch positiv erkannt
 - IgG Sensitivität 83-95%
 - IgM korrekt erkannt in 58,3 – 100,0%



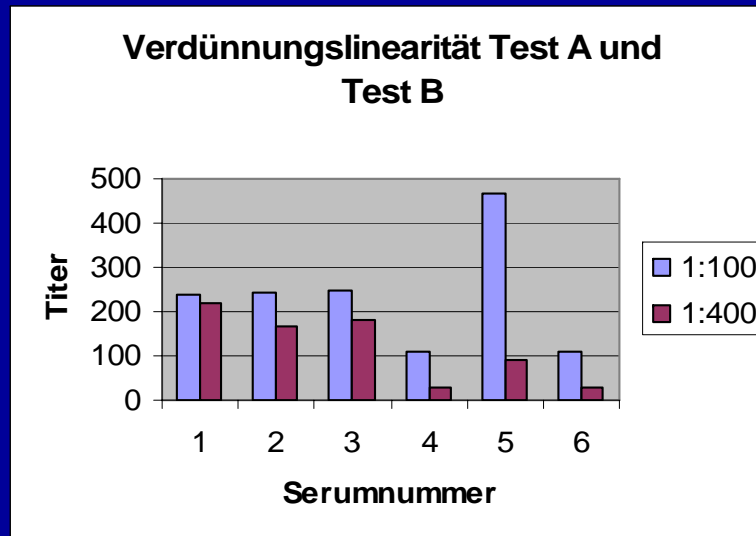
Spezifität und Sensitivität der serologischen Methoden

- Sonnenberg et Al 2004
 - Sensitivitäten 91-95%, Spezifitäten 91-94%
- Niedrig et Al 2001 (nur IgG-Teste)
 - Sensitivitäten 73-99%, Spezifität 14-81%
- Eigene Evaluationen
 - IgM je nach Testverfahren Spezifität 92 – 95%
 - IgG schwer zu überprüfen



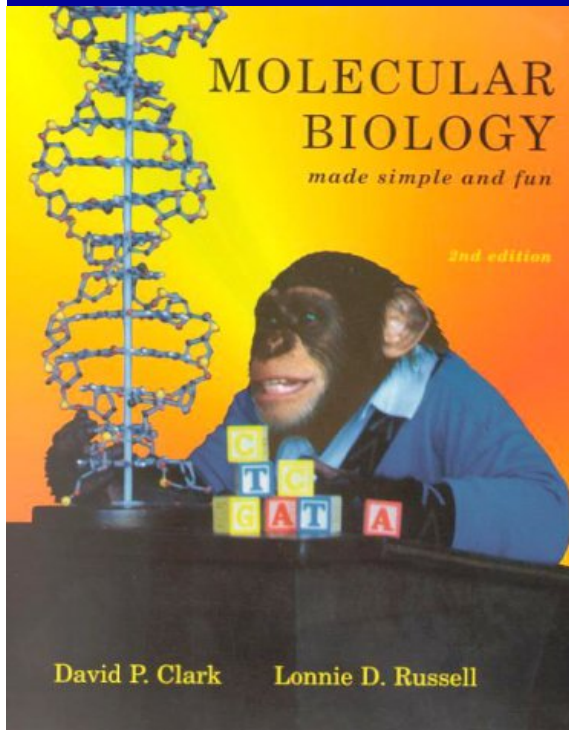
Messung der intrathekalen Antikörper

- Nur möglich bei guter Linearität des Tests
- Bsp:



- Index >2.0 auffällig.
- Bei ca. 72% der akuten Erkrankungen schon initial auffällig, bei 100% im Verlauf

Molekularbiologische Diagnostik

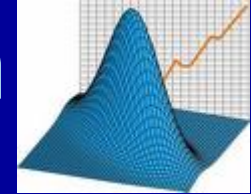


- PCR vor allem in der ersten Phase der Erkrankung hilfreich (bis zu 100% positiv)
- Im Liquor in der ersten Phase nicht, in der zweiten Phase in max. 30% nachweisbar
 - ungeeignet
- EQA: schlechte Sensitivität der meisten PCR-Verfahren, in manchen Laboren auch Probleme mit Spezifität. Nur 46% der Labore alles korrekt

Aussagekraft der Testsysteme

- Intrathekale Antikörper **beweisen Infektion**. Wenn nach 14 Tagen kein auffälliger Index vorliegt, ist eine ZNS-Infektion ausgeschlossen
- Negative PCR im Liquor **schließt Infektion nicht aus**, die PCR aus Liquor stellt keine Routineuntersuchung für die FSME-Diagnostik dar
- Positive PCR **beweist** (bei gut validiertem Assay) Infektion und kann bei schweren Verläufen und post mortem helfen

Aussagekraft der serologischen FSME-Diagnostik

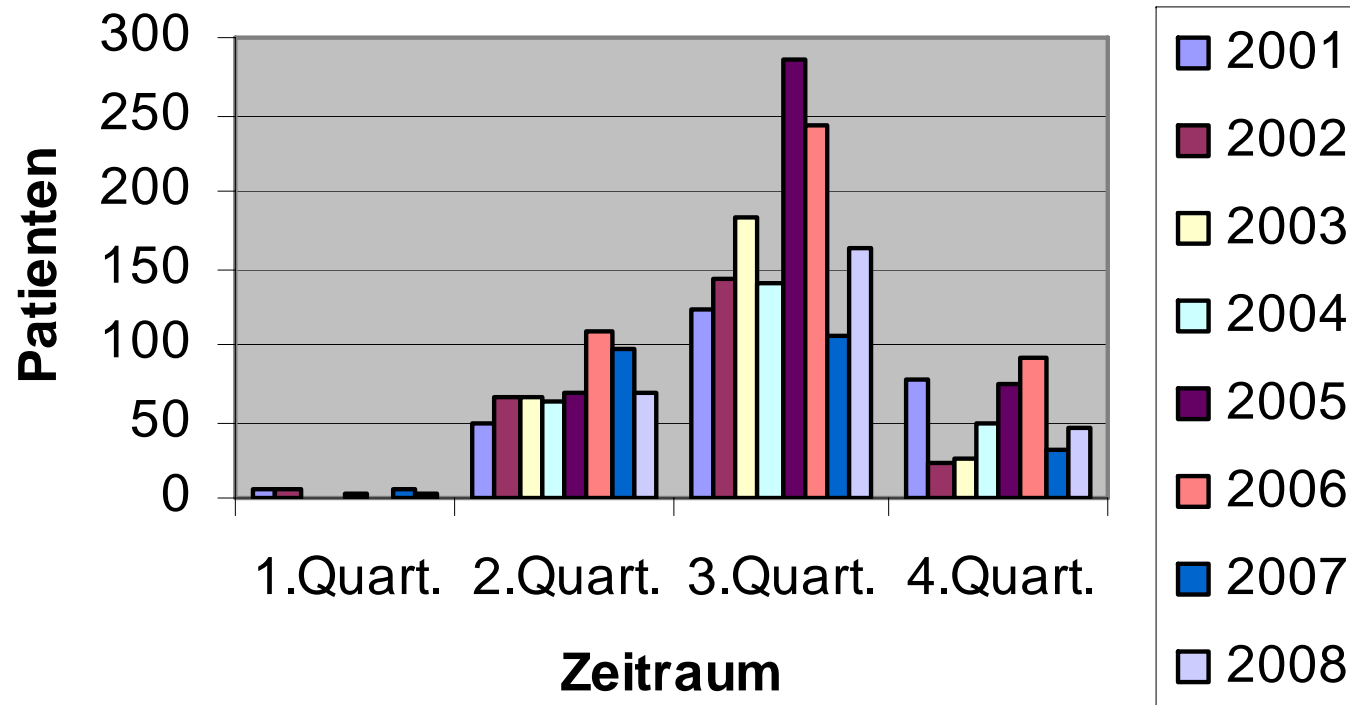


- PPW (A/A+B) bei positivem IgM: 55,5%
- NPW (D/C+D) bei negativem IgM: 99,9%
 - Kollektiv Klinik, 1280 Einsendungen mit Meningitis/Enzephalitis
Prävalenz 6%,
Testspezifität 95%
 - Testsensitivität 98%

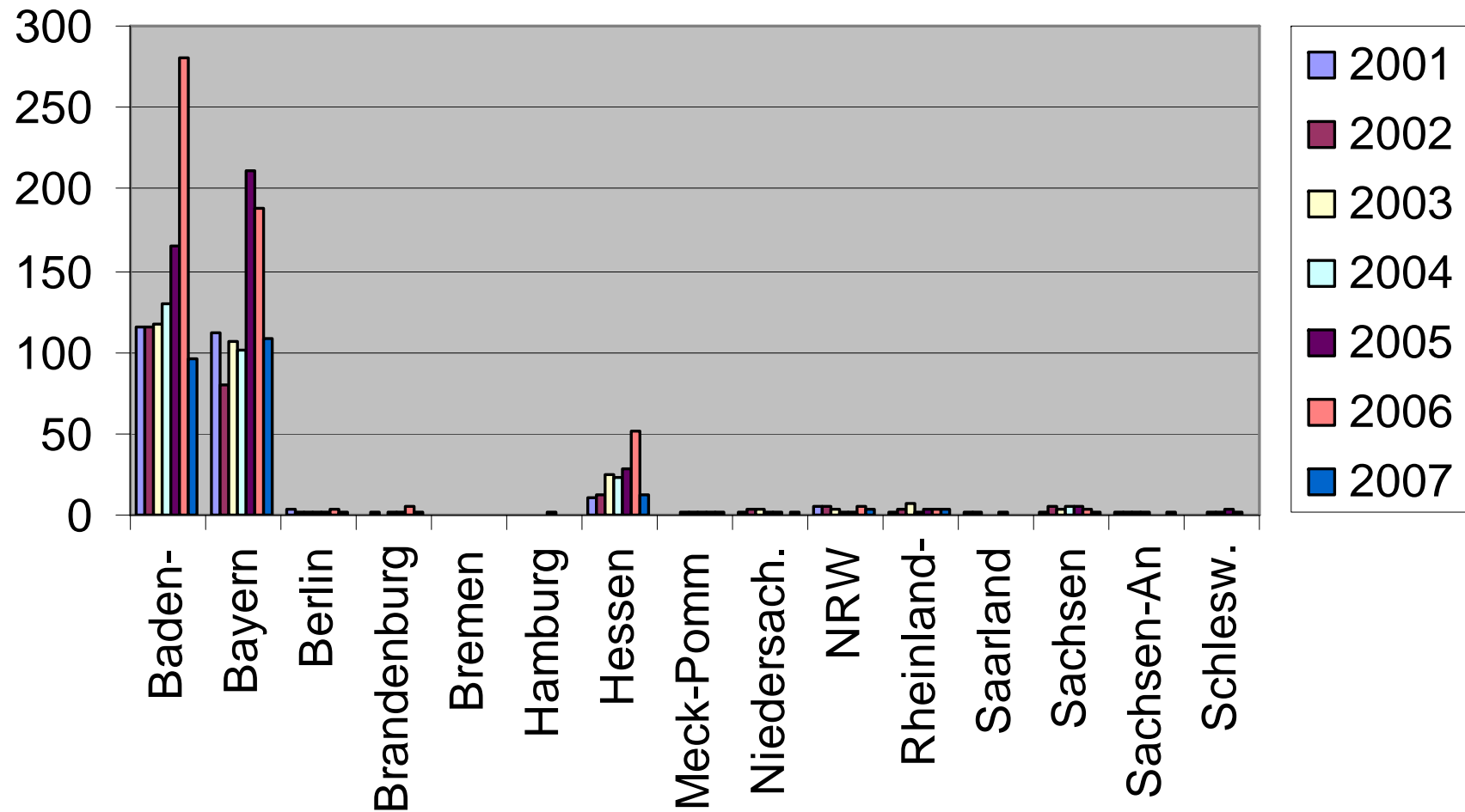
	Krank = 6	Gesund = 94
Test positiv	5,88	4,7
Test negativ	0,12	92,1

Epidemiologie

FSME-Meldungen 2001-2008

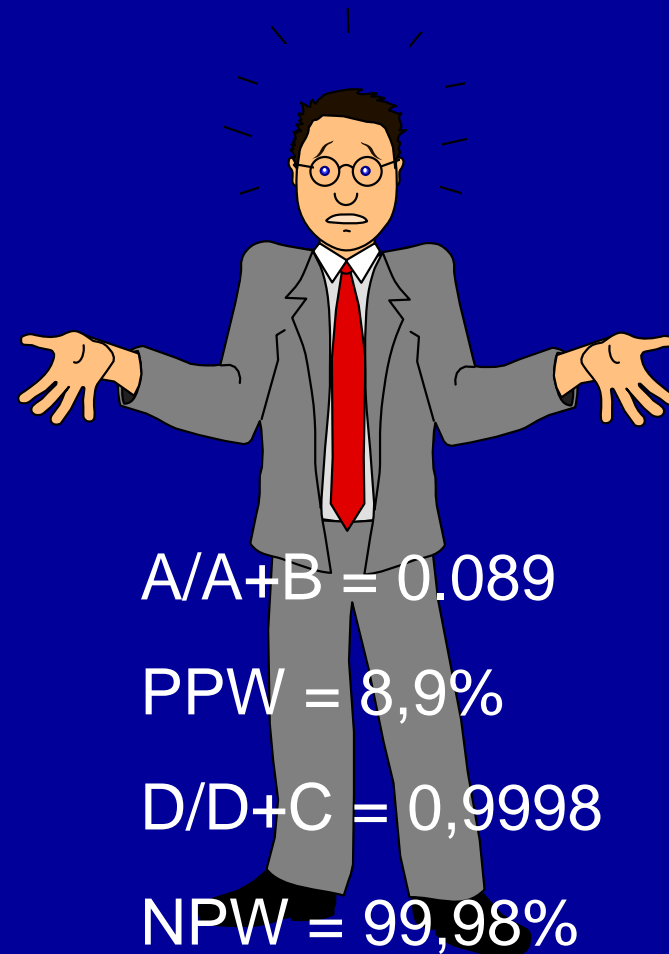


Zunahme der Gebiete seit 2001?



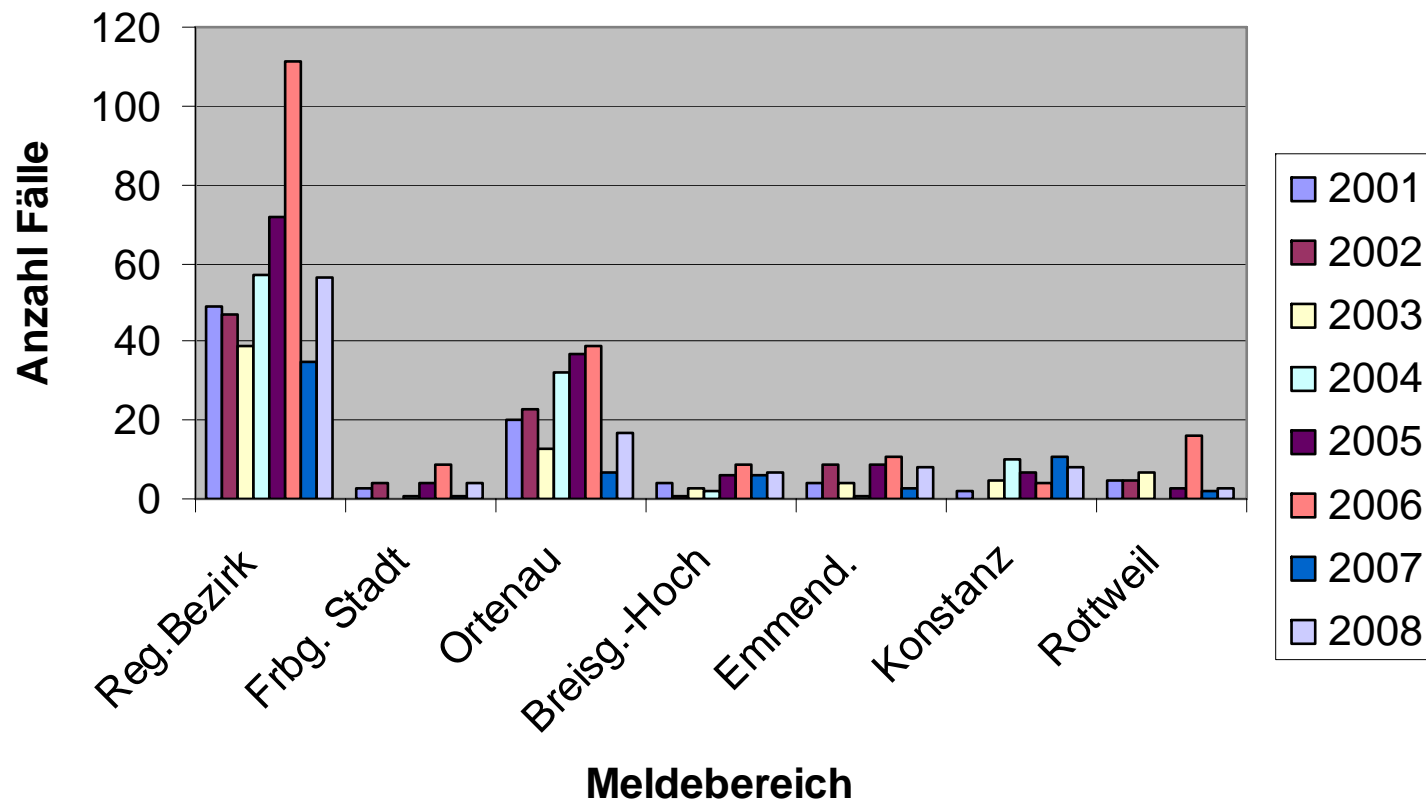
Aussagekraft von Testsystemen bei niedriger Prävalenz

	Krank = 0,5	Gesund = 99,5
Test positiv	0,49	4,975
Test negativ	0,01	94,5

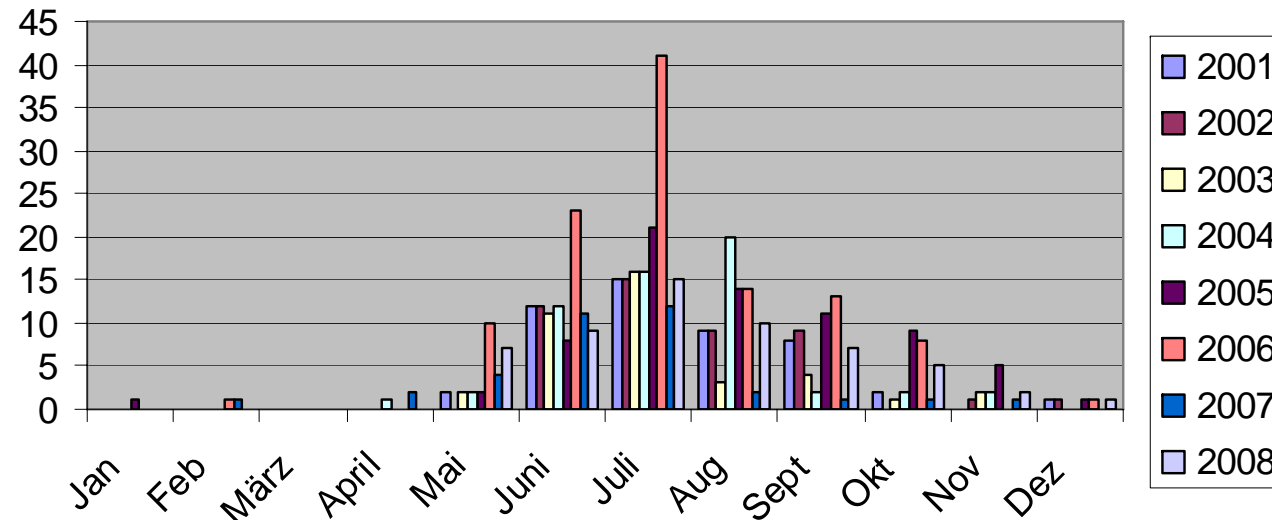


FSME in Freiburg

Regierungsbezirk Freiburg 2001-2008



FSME Südbaden 2001-2008



Von den Meldungen, die im Gesundheitsamt Freiburg Stadt eingehen, sind ca. 10% Falschmeldungen. Die einzelnen Fälle in den Wintermonaten sind bis auf wenige Ausnahmen mit großer Wahrscheinlichkeit falsch. Im Jahr 2006 wurden 9 Fälle in Freiburg-Stadt und Breisgau-Hochschwarzwald gemeldet. 2 entpuppten sich als falsch (fehlende Klinik).

Auflösung der Fälle

- Pat. A

- Fieber, Erbrechen, leichter Durchfall drei Wo. vor stat. Aufnahme. Kontakt mit von arbeitsbedingt in der Nähe FSME-Impfung.
- Klinisch und biologisch Myelitis, MRT ohne Auffassung
- Liquor 49 Zellen (Ly) Eiweiß 2.070 mg/l, lokale IgM-Synthese 83,5%
- Liquor-Serum-Index FSME-IgG = 3.8

BEWIESEN

Auflösung der Fälle

- Pat. B

- Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Fieber, beginnend 3 Tage vor Aufnahme
- Bei Aufnahme: klinische, laborische Verlangsamung, fokale Herdbefunden
- Liquor 170 Zellen, Gluk. 1230, Alb. 18,2, IgG-Index 0,54. Keine Ig-Synthese
- Liquor-Serum-Quotient FSME-IgG = 3,32
- Hohes IgG und niedriges IgM: typisch bei Z.n. Impfung, für sich alleine nicht beweisend

Bewiesen

Auflösung der Fälle

- Pat. C

- Beginn der Symptomatik wenige Tage nach Zeckenstich, 2 Tage vor Aufnahme
- CT zeigt multiple myelinisierende Herde
- Anamnese: v. FSME geimpft
- ASI für Masern
- Enddiagnose: MS
- FSME-IgG und IgM steigen im Verlauf nicht an. IgM nach Impfung.

Falsch

Auflösung der Fälle

- Pat. D

- Starke Kopfschmerzen, Fieber ca. 10 Tage zuvor, dann symptomatisches Intervall.
- Erbrechen, Meningeale Kopfschmerzen, Entwicklung einer Meningitis
- Keine Impfung, nicht rememberlich
- Borrelienserologie negativ
- Keine Besserung der Symptomatik, Kontrolle nach 14 Tagen: FSME-IgG und -IgM fallend, IgG-Index unauffällig. Borrelienserologie positiv!
- Besserung unter Antibiose

Fazit

- **Labormeldung sollte nur erfolgen wenn:**
 - Klinische Daten erhoben wurden
 - Klassische Symptomatik und serologische Konstellation vorliegt
- **Überprüfung durch weitere Methoden bei**
 - Untypischer Klinik, Impfanamnese
 - Untypischer serologischer Konstellation bei akuter Symptomatik
 - Isoliertem IgM

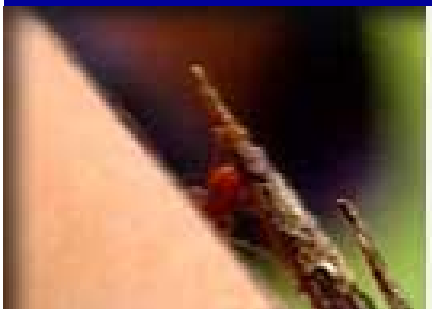


Weniger Infektionen trotz Wanderung

Zecken mögen Klimawandel - BERLIN ap/taz

Obwohl Zecken neue Regionen erobern und jetzt auch im Winter aktiv sind, ging die Zahl der durch die Spinnentiere verursachten Infektionen zurück.

Wärme treibt Zecken nach Norden



Bei verschiedenen Labortests haben die Forscher herausgefunden dass die Zecken sehr wahrscheinlich stark unter den prognostizierten wärmeren Sommern in Europa leiden werden. Der Großteil Österreichs, die Schweiz, Frankreich, Kroatien, Slowenien und Ungarn könnten damit in etwa 20 Jahren frei von FSME sein. Allerdings werden die Zecken nicht verschwinden, sondern nach Skandinavien auswandern.



Zecken-Alarm im Weihnachtsbaum!

[Vergrößern](#)



Zecken sitzen auch in Weihnachtsbäumen

Zecken-Alarm vor Weihnachten! Der „Borreliose Bund Deutschland“ warnt vor Zecken im Christbaum! „Mit dem Tannenbaum kommen die Krankheitserreger auch im Winter ins Haus“, sagt Verbandssprecherin Ute Fischer.

Besonders gefährdet: Wer seinen Baum selbst aus dem Wald holt, kann die Zecken (lösen u. a. Hirnhautentzündung aus) an seiner Kleidung mit ins Haus bringen. Zecken-Experte Professor Dr. Jochen Süß (61) vom Friedrich-Loeffler-Institut Jena bestätigt: „Durch die milden Winter gibt es eine erhöhte Zecken-Aktivität.“

Wie hoch ist das Risiko von Zecken unterm Weihnachtsbaum? Prof. Süß: „Gering! Meist sterben die Tiere schnell ab.“

MEHR