

Epidemiologie und Diagnostik der FSME in Deutschland

Daniela Huzly

Abt. Virologie

Universitätsklinikum Freiburg

Hermann-Herder-Str.11

79104 Freiburg i.Br.

Tel. 0761 203 6009

Email: daniela.huzly@uniklinik-freiburg.de

Zusammenfassung

Die Epidemiologie der FSME wird durch ein komplexes Zusammenspiel zwischen lokalen Klimaveränderungen, Vorkommen der Vektoren und deren Wirte und menschlichem Verhalten beeinflusst. Die durchschnittliche Zahl der jährlichen FSME-Virusinfektionen in Deutschland hat sich in den vergangenen 20 Jahren nicht wesentlich verändert, mit Ausnahme des Jahres 2006, wo es aus unbekanntem Gründen zu einer Verdoppelung der Fälle sowohl in Deutschland als auch in anderen europäischen Ländern gekommen ist. Zur Diagnostik eignen sich serologische Tests, die IgM- und IgG-Antikörper gegen das FSME-Virus nachweisen. Dabei ist die teilweise schlechte Spezifität sowohl der IgG- als auch der IgM-Tests zu beachten. In Zweifelsfällen sollte immer ein Liquor-Serum-Index (IgG und /oder IgM) bestimmt werden, der zu Beginn in 2/3 der Fälle, nach 14 Tagen in 100% positiv wird. Die PCR ist für die Diagnostik im Liquor nicht geeignet, da sie nur in wenigen Fällen positiv ist. Um eine korrekte Diagnose zu stellen, sind Angaben zum klinischen Verlauf sowie zu durchgeführten Impfungen erforderlich. Im Zweifelsfall sollten immer Verlaufskontrollen erfolgen. Gemeldet werden sollten nur Fälle, bei denen die Diagnose so weit wie möglich gesichert ist.

Einleitung

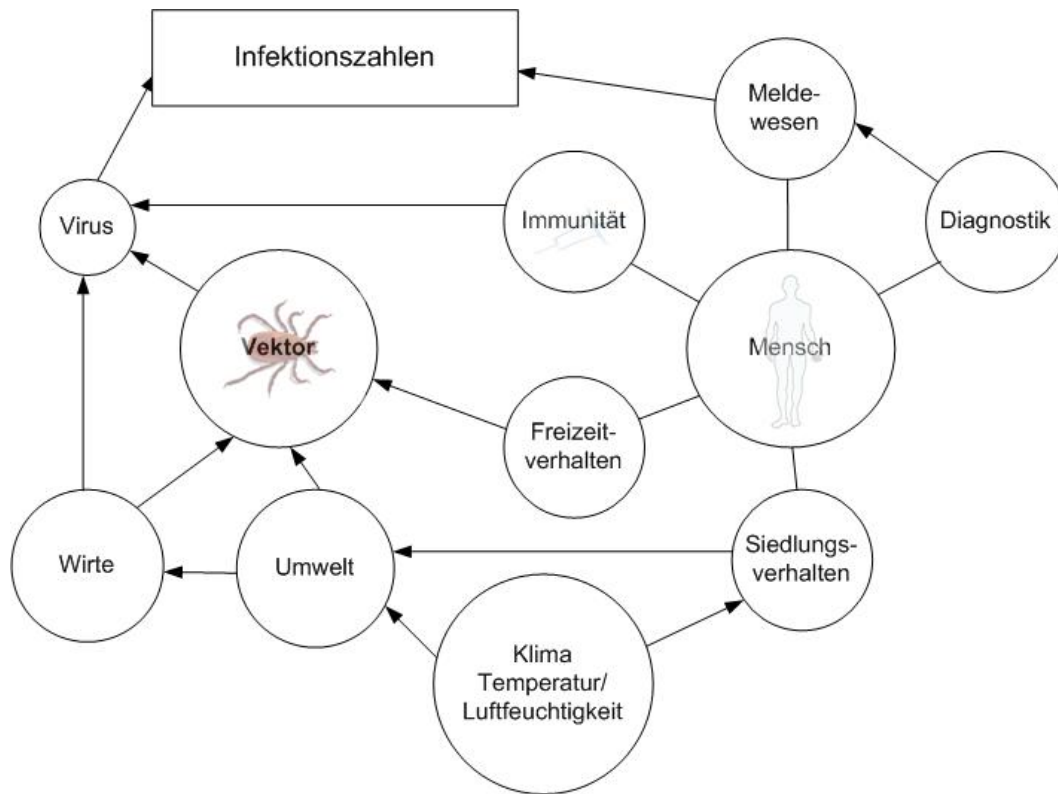
Die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) ist in Deutschland die bislang einzige bekannte durch Zecken übertragene Viruserkrankung des Menschen. Das FSME-Virus gehört zur Gruppe der humanpathogenen Flaviviren, zu denen auch das Gelbfiebervirus, Dengueviren, das West-Nile-Virus und das Japan-B-Enzephalitis-Virus gehören. Details zur Biologie und Diagnostik der Flaviviren wurden jüngst durch Gerhard Dobler in dieser Zeitschrift zusammengefasst [1].

In den vergangenen Jahren häufen sich Berichte über die massive Zunahme von FSME Fällen in Deutschland sowie über eine Ausdehnung des Ausbreitungsgebietes innerhalb der bekannten Endemiegebiete und in die nördlichen Bundesländer. Im Folgenden soll versucht werden, diese Aussage zu objektivieren und eine Übersicht über die diagnostischen Möglichkeiten und Fallstricke zu geben.

TEIL 1: EPIDEMIOLOGIE

Die Zahl der Infektionen hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab, die eng mit einander verknüpft sind (Abb. 1)

Abb.1: Einflussfaktoren für die Epidemiologie der FSME



1. Vektor und Wirte

Der Überträger des FSME-Virus in Westeuropa, die Schildzecke (*Ixodes ricinus*), ist eine „Drei-Wirt-Zecke“ [2]: die drei Stadien (Larve, Nymphe, Adulte Zecke) benötigen jeweils einen Wirt für die Blutmahlzeit. Jeder Zyklus dauert ca. 1 Jahr, kann aber je nach den bestehenden Umweltbedingungen auch weniger oder mehr Zeit beanspruchen. Das Nymphenstadium spielt wahrscheinlich die größte Rolle bei der Aufrechterhaltung der FSME-Virus-Übertragung, da Nymphen zahlenmäßig am häufigsten vorkommen und durch das parallele Saugen am gleichen Wirt die Viren gegenseitig übertragen können auch wenn der Wirt nicht virämisch ist [2, 3]. PCR-Untersuchungen zeigen, dass die verschiedenen Zeckenstadien in den Naturherden zu 0,2 bis 4,8% Virusträger sind. [4]. Als Wirte im Naturhabitat Wald fungieren zahlreiche Säugetiere (Nager, Füchse, Rotwild) sowie Vögel. Wichtigster Naturherd für die FSME-Viren sind kleine Nager, die persistierend mit dem Virus infiziert und je nach Region in bis zu 15% seropositiv sind. Ob Rotwild und Rehe eine Rolle bei der Übertragung der Viren spielen wird kontrovers diskutiert [5, 6]. Die Veränderungen des Habitats nehmen indirekt Einfluss auf die Epidemiologie der FSME, da das Verschwinden von Gestrüpp und Unterholz zu einer massiven Zunahme bestimmter Nagerpopulationen (z.B. Gelbhalsmaus) führt und damit den Naturherd stabilisiert oder sogar vermehrt [5].

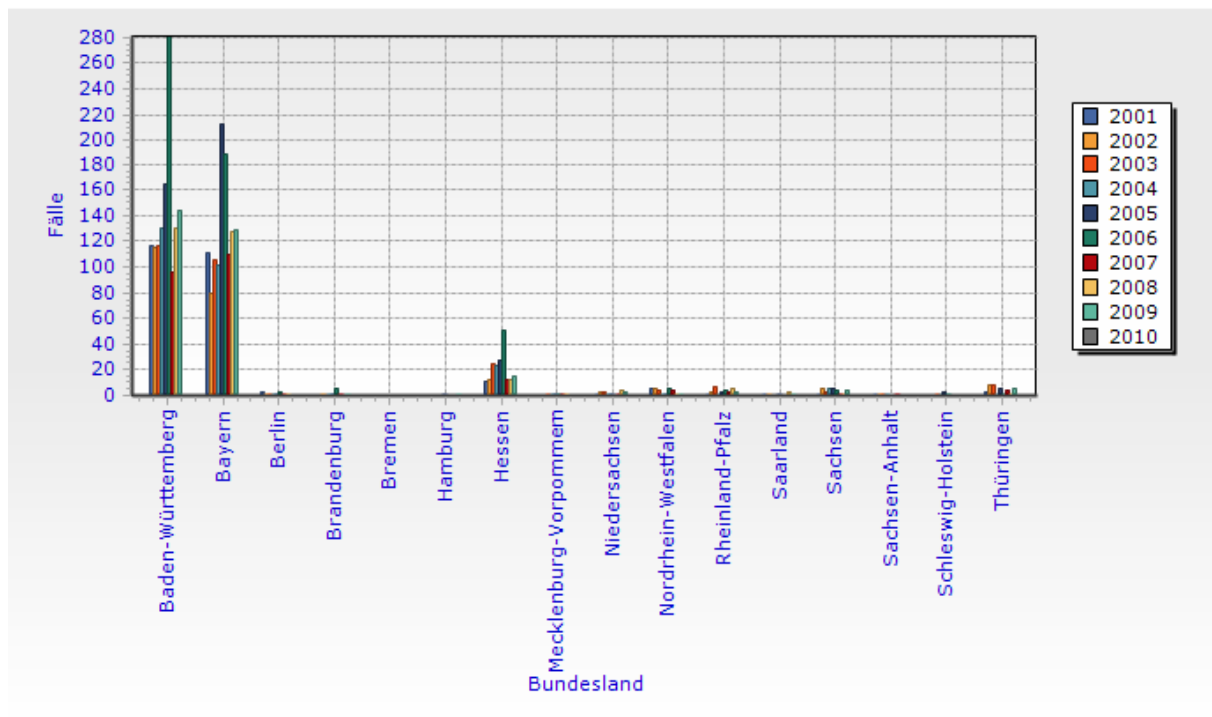
Das vereinzelte Vorkommen von menschlichen Infektionen in neuen Gebieten wird im Wesentlichen darauf zurückgeführt, dass Naturherde vorhanden sind und durch Veränderungen im Wirts-Zyklus zahlenmäßig zunehmen oder durch verändertes Verhalten der Menschen Infektionen ermöglicht werden [7, 8]

2. Klima

Die Umgebungsbedingungen spielen eine wesentliche Rolle im Kreislauf vektorübertragener Infektionen. Für die Inzidenz von FSME-Virus-Infektionen konnte gezeigt werden, dass ein klarer Zusammenhang zwischen Luftfeuchtigkeit, Durchschnittstemperatur und Infektionszahlen besteht. Dieser Zusammenhang besteht aber immer in einem lokalen Kontext und beeinflusst die saisonale Häufigkeit der Infektionen in einem bestimmten Endemiegebiet. Die globalen Klimaveränderungen spielen wahrscheinlich nur in geringem Umfang eine Rolle bei der Zunahme von Infektionsgebieten [7, 9]; allerdings wird ein langsames aber stetes Zunehmen der Temperatur in den höher gelegenen Regionen für ein graduelles Hochwandern der Zeckenpopulationen verantwortlich gemacht [10]. Die klimatischen Bedingungen müssen immer im Zusammenhang mit den anderen Faktoren bewertet werden, da sie sowohl das Vorkommen und die Aktivität der Vektoren, als auch das Habitat, die natürlichen Wirte und das Expositionsverhalten des Menschen beeinflussen.

Die Saugaktivität der Zecken beginnt erst bei ca. 11°C und um zu überleben, benötigen sie eine Feuchtigkeit von mindestens 70-80% [2], so dass für gewöhnlich eine strenge Saisonalität für die Infektion besteht. Die ersten Infektionen werden üblicherweise im April gemeldet, die höchsten Fallzahlen werden in den meisten Jahren im Spätsommer und Frühherbst verzeichnet. In milden Jahren kann es auch in den Wintermonaten zu vereinzelten Infektionen kommen. Interessanterweise kam es aber nach dem extrem milden Winter 2006/2007 zu einer deutlichen Abnahme der Fallzahlen (Abb. 2), was zeigt, dass die klimatischen Bedingungen immer nur im Zusammenspiel mit den anderen Variablen gesehen werden können. Veränderungen des Habitats durch klimatische Veränderungen, durch Menschenhand und durch Tierpopulationen sind von wesentlicher Bedeutung für das Auftreten menschlicher Infektionen. So werden Veränderungen der Waldlandschaften Norditaliens für eine Zunahme der dortigen Endemiegebiete im letzten Jahrzehnt verantwortlich gemacht [5].

Abb.2 Gemeldete Fälle nach IfSG §6 2001-2009 (Quelle: Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI, <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand: 01.02.2010)



3. Mensch

Zusätzlich zu den schon genannten durch den Menschen beeinflussten Faktoren wie Landschaftsbild und Siedlungsverhalten spielen auch individuelle Faktoren eine Rolle. Die wachsende Begeisterung für Outdoorsportarten, Wandervereine und Waldkindergärten trägt zu einer erhöhten Expositionsgefahr bei. Von wesentlicher Bedeutung in diesem Zusammenhang ist der Grad der Immunität in der betroffenen Bevölkerung. FSME-Seroprävalenzstudien sind problematisch aufgrund der Kreuzreaktivität der IgG-Teste mit verwandten Flaviviren. Nur im Neutralisationstest (NT) nachgewiesene Antikörper können als gesicherte Immunitätsmarker angesehen werden. In den meisten Studien werden jedoch kommerzielle Enzymteste verwendet, so dass die Daten nicht sicher bewertbar sind. In einer schwedischen Seroprävalenzstudie konnten nur 4 von 24 IgG-positive Seren im NT bestätigt werden [11]. Bei Waldarbeitern in Südwestdeutschland wurden bis zu 27% IgG-Antikörper im ELISA nachgewiesen, ohne dass eine klinische Infektion oder Impfung bekannt war [12]. Bei Personen, die nicht beruflich exponiert sind, können nur selten IgG-Antikörper gefunden werden, wenn keine Infektion oder Impfung in der Vergangenheit lag [13]. Wegen der schlechten Spezifität der IgG-Teste und der niedrigen Seroprävalenz wird nicht empfohlen, vor der Impfung einen Antikörpertest durchzuführen. Die Durchimpfungsraten in den Endemiegebieten Deutschlands wurden nie systematisch erhoben, aus den vorliegenden Seroprävalenzstudien kann man schließen, dass ca. 10% der Erwachsenen nicht beruflich exponierten Personen geimpft sind. Das Bewusstsein für die Gefährdung durch FSME-Viren wird besonders in Jahren mit hohen Fallzahlen geschärft, so dass in der Folge eine deutliche Zunahme von Impfungen in den Praxen verzeichnet werden kann (eigene

Daten, nicht publiziert). Es ist möglich, dass auch diese Tatsache ursächlich an der massiven Reduktion von Fällen nach 2006 (s.u.) beteiligt ist.

4. Diagnostik

Wesentlich für die Richtigkeit der Meldedaten ist eine korrekte Diagnostik der FSME-Virusinfektion. In Frage kommen serologische sowie molekularbiologische Methoden. Die bildgebenden Verfahren und klinisch-chemischen Liquoruntersuchungen, die bei Verdacht auf ZNS-Infektionen durchgeführt werden, können ebenfalls zur Diagnosesicherung beitragen. Um eine sichere Bewertung vorzunehmen, müssen schließlich klinische und anamnestische Angaben des Patienten erhoben werden. Alle diagnostischen Verfahren haben Probleme bezüglich der Spezifität und Sensitivität, die im zweiten Teil dieser Arbeit näher beleuchtet werden.

5. Meldewesen

Ganz entscheidend für die Richtigkeit der gemeldeten Fälle ist die Formulierung der Meldepflicht. Bis 2001 bestand nur eine Meldepflicht bei Erkrankung und Tod durch virusbedingte Meningo-Enzephalitiden. Im damaligen Bundesseuchengesetz war der behandelnde Arzt zur Meldung verpflichtet, eine Labor-Meldepflicht gab es nicht. In der Meldekategorie waren auch andere virusbedingte Meningo-Enzephalitiden enthalten, eine Aufschlüsselung der Fälle ist nicht möglich. Im Rahmen der Einführung des Infektionsschutzgesetzes wurde 2001 die Labormeldepflicht für FSME-Virusinfektionen eingeführt. Nach damaliger Falldefinition genügte ein positiver FSME-IgM-Befund für eine Meldung. Aufgrund der schlechten Spezifität einiger IgM-Teste und der dadurch verursachten Häufung von Falschmeldungen wurden die Meldekriterien 2004 überarbeitet. Laut Falldefinition muss seither mindestens einer der folgenden Laborbefunde vorliegen:

- PCR-Nachweis aus Blut/Liquor/Organgewebe
- Serologischer Nachweis:
 - IgM **nur gemeinsam mit** IgG in Blut und/oder Liquor
 - Deutliche Änderung zwischen zwei Proben bei IgG
 - Intrathekaler Antikörper-Index IgM und/oder IgG

Für die Referenzdefinition wird zusätzlich ein klinisches Bild mit mindestens einem der folgenden Kriterien gefordert:

- grippeähnliche Beschwerden
- ZNS-Symptomatik

Die Entwicklung der Fallzahlen seit Einführung der Labormeldepflicht ist gut dokumentiert (Abb. 2). Es gibt jedoch auch einige Fallzusammenstellungen aus der Zeit vor 2001. Eine umfassende Zusammenstellung klinischer Fälle wurde 1999 von Kaiser veröffentlicht[14]. Er berichtet über 709 hospitalisierte Fälle in Baden-Württemberg in den Jahren 1994-1998. Dies entspricht in etwa 130-150 Fällen pro Jahr. Zum Vergleich: In den Jahren 2001-2009 wurden in Baden-Württemberg durchschnittlich 144 Fälle pro Jahr gemeldet (Abb. 2). Eine Zunahme der durchschnittlich gemeldeten Fälle liegt demnach nicht vor. Die Meldedaten des RKI zeigen auch innerhalb Deutschlands keine

wesentlichen Änderungen. In den Meldebezirken nördlich des Mains werden weiterhin nur einzelne Fälle gemeldet. Die vielfach beschriebene massive Ausbreitung der Infektion innerhalb Deutschlands findet also momentan noch nicht statt. Die Ausdehnung auf zusätzliche Meldebezirke innerhalb der Melderegionen hängt vor allem mit einer neuen Aufteilung der Meldebezirke zusammen.

Tatsächlich gab es jedoch in den Jahren 2005 und vor allem 2006 ungewöhnlich hohe Fallzahlen in allen Meldegebieten sowohl in Deutschland als auch in den angrenzenden Endemiegebieten. Die Ursache für diese plötzliche Zunahme von Fällen bleibt letztendlich ungeklärt. Medien, die von einer massiven Zunahme der Infektionen berichten, beziehen sich immer auf diesen einmaligen Anstieg. Die darauf folgende extreme Abnahme der Fälle im Jahr 2007 auf ein Drittel der Fälle 2006 bleibt unerwähnt.

Diagnostik der FSME

1. Serologie

Serologische Tests stehen schon seit Ende der 1970er Jahre zur Verfügung. Erst im letzten Jahrzehnt wurden jedoch zahlreiche Assays von verschiedenen Testherstellern auf den Markt gebracht. Die Qualität der Tests ist unterschiedlich, in einem europäischen Ringversuch konnten nur 60% der teilnehmenden Labore die richtigen Testergebnisse für alle Seren liefern [15], obwohl es sich hierbei größtenteils um Referenzlabore und Firmenlabore handelte. Die Spezifität der IgG-Tests ist allgemein schlecht, da es hier zu starken Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren kommt. So reagieren alle IgG-Tests positiv, wenn eine Gelbfieberimpfung durchgeführt wurde. Vielversprechende Ergebnisse wurden jüngst mit einem neu entwickelten ELISA erzielt, bei dem praktisch keine Kreuzreaktivitäten mehr gezeigt wurden [16]. Dieser Test ist aber noch nicht kommerziell erhältlich. Auch die Anwesenheit von AMAs bei rheumatologischen Erkrankungen führt zu falsch positiven IgG-Befunden. Die Sensitivität der IgG-Tests liegt bei 73-99% [17, 15, 18].

Die für die Diagnostik der akuten Infektion wichtigen IgM-Tests haben eine recht gute Sensitivität, wie bei den meisten IgM-Testverfahren gibt es jedoch eine mehr oder weniger große Anzahl falsch positiver Befunde. Im europäischen Ringversuch wurden manche Seren nur in 60% der Labore richtig erkannt.

Wichtig ist eine zumindest semiquantitative Auswertung der serologischen Tests, da niedrig positive Befunde sich häufiger als unspezifisch erweisen als deutlicher positive Befunde. Zudem ist für gewöhnlich zu Beginn der Symptomatik ein eher niedriges IgG sowie ein deutlich positives IgM nachweisbar (eigene Daten).

Ein besonderes Problem für die Serodiagnostik stellen geimpfte Patienten dar. Eine Infektion nach Impfung ist möglich und kann auch zu schweren Symptomen führen. In den meisten Fällen liegt die letzte Impfung einige Jahre zurück, so dass zum Zeitpunkt des Zeckenstichs keine Immunität mehr bestand. Die IgG-Antwort entspricht jedoch einer Memory-Response, so dass zu Beginn der Symptomatik meist schon sehr hohe IgG-Antikörper und eher niedrige oder sogar negative IgM-Antikörper gemessen werden. Da auch nach Impfung niedrige IgM-Antikörper persistierend

nachweisbar bleiben können, müssen hier zusätzliche diagnostische Verfahren zur Anwendung kommen (Liquor-Serum-Index, siehe unten), um die Diagnose zu sichern.

2. Molekularbiologische Verfahren

Dem Nachweis von FSME-RNA durch Nukleinsäureamplifikationsverfahren kommt im Gegensatz zu anderen viralen ZNS-Infektionen eine eher untergeordnete Rolle zu. Zum Zeitpunkt der ZNS-Symptomatik ist nur in seltenen Fällen FSME-Virus-RNA im Liquor nachweisbar [19]. In einem Ringversuch für den Nachweis von FSME-RNA konnten nur in 64% der Fälle die richtigen Ergebnisse ermittelt werden [20]. Die Untersuchung wird aus den genannten Gründen nicht für die Diagnostik der FSME empfohlen. Im positiven Falle ist die PCR beweisend für die Infektion (Spezifität vorausgesetzt). Im zerebralen Gewebe ist die RNA bei post mortem Untersuchungen nachweisbar. Die PCR kann auch sinnvoll sein, um die Infektion in einer frühen Phase (grippales Stadium) zu diagnostizieren. In dieser ersten Erkrankungsphase ist die FSME-RNA zu 100% im peripheren Blut nachweisbar [21] [17].

3. Liquoruntersuchungen

Grundsätzlich sollten bei jedem Verdacht auf eine ZNS-Infektion Zellzahl und Zelldifferenzierung im Liquor sowie die Parameter für die Diagnostik der Schrankenstörung (Gesamteiweiß, Albuminquotient) untersucht werden. Der Liquor ist bei der FSME-Virus-Infektion in jedem Fall schon zu Beginn der Symptomatik auffällig. Die Zellzahl ist zu Beginn der Erkrankung oft höher als bei anderen viralen ZNS-Infektionen (bis zu 1000/mm³) und das Zellbild kann in den ersten Tagen durch ein Überwiegen von Granulozyten eine bakterielle Meningitis vortäuschen. Nach wenigen Tagen sind jedoch für gewöhnlich nur noch Lymphozyten nachweisbar, und die Zellzahl sinkt auf unter 100 Zellen/µl. In einer Untersuchung von 100 klinischen FSME-Fällen wurde ein mittleres Liquor-Gesamteiweiß von 800mg/l und ein mittlerer Albumin-Quotient von $11,6 \times 10^{-3}$ gefunden [22]. In einem Viertel der Fälle wurde eine intrathekale IgG-Synthese, in 50% der Patienten eine intrathekale IgM- Synthese festgestellt. FSME-spezifische Antikörper (berechnet nach der Formel von Reiber und Felgenhauer) können in 70% der Fälle schon zu Beginn der Symptomatik nachgewiesen werden, nach 14 Tagen können zu 100% FSME-spezifisches IgM oder IgG oder beides im Liquor nachgewiesen werden. Der intrathekale Nachweis spezifischer Antikörper (Liquor-Serum-Index) kann somit zum Beweis einer ZNS-Infektion durch FSME-Virus verwendet werden. In allen Fällen, in denen die serologischen Befunde nicht eindeutig sind (s.o.) oder in denen klinische Zweifel an einer FSME-Virusinfektion bestehen, sollte daher eine Bestimmung der intrathekalen FSME-Antikörper erfolgen.

4. Bildgebende Verfahren

In den meisten Fällen sind keine Veränderungen im CT oder MRT nachweisbar. In der größten bisher publizierten Studie konnte nur bei 17,5% der Patienten Veränderungen im MRT nachgewiesen werden, die meistens in der Thalamusregion, selten im Kleinhirn, in den Basalganglien oder im

Hirnstamm liegen. In einzelnen Fällen sind auch der Spinalkanal sowie die Spinalwurzeln betroffen [23].

5. Klinische und anamnestische Daten

Um eine sichere Diagnose zu garantieren, sind klinische sowie anamnestische Angaben des Patienten erforderlich. Der Hinweis auf einen zweigipfligen Verlauf (bei ca. 75% der Patienten wird eine erste Erkrankungsphase mit grippaler Symptomatik in der Woche vor der ZNS-Erkrankung berichtet), auf eine mögliche Exposition (Aufenthalt in potentiellen Zeckengebieten) und die Beschreibung des Krankheitsverlaufs machen die Diagnose mehr oder weniger wahrscheinlich. Vor allem die Frage nach früheren FSME-Impfungen muss immer gestellt werden, wenn möglich sollte Einsicht in den Impfausweis genommen werden. Um zu gewährleisten, dass das Labor die richtige Diagnostik durchführt, sollten die wichtigsten Informationen auf dem Einsendeschein vermerkt oder dem Labor nachträglich zugeführt werden. Von Laborseite sollten bei allen Fällen, in denen die Serologie eine untypische Konstellation aufweist, Rückfragen erfolgen und ggf. zusätzliche Untersuchungen oder Verlaufskontrollen angestrebt werden.

Fallbeispiele

Die aktuelle Falldefinition minimiert zwar die Wahrscheinlichkeit, dass falsch positive Laborbefunde zur Meldung kommen, einige Probleme bleiben dennoch bestehen. Zum einen kann nach diesen Kriterien auch eine FSME-Virusinfektion gemeldet werden, die nicht zu einer neurologischen Erkrankung geführt hat. Schon dadurch bedingt, müsste es zu einer Zunahme der gemeldeten oder registrierten Fälle im Vergleich zu früher kommen. Zum anderen gibt auch die zusätzliche Forderung nach einem positiven IgG und nach den klinischen Minimal Kriterien keine echte Sicherheit bezüglich der Spezifität der Meldung. Wie wichtig die anamnestischen Angaben, der Liquor-Serum-Index und ggf. auch Verlaufskontrollen für eine korrekte Diagnose sein können, soll durch einige Fallbeispiele in der Folge aufgezeigt werden.

Fall 1

Ein früherer Forstarbeiter, 67 Jahre alt, leidet seit dem 1.12. an Erbrechen, Übelkeit, Schwindel und Fieber bis 39°C. Zeckenstiche treten häufig auf, da er ein ambitionierter Hobbygärtner ist. Bei der neurologischen Untersuchung fallen eine psychomotorische Verlangsamung, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie ein unsicherer Gang auf. Das Schädel-CT zeigt hypodense Veränderungen im frontalen Marklager. Bei der Liquorpunktion findet sich eine lymphozytäre Pleozytose (170/µl) und eine Schrankenstörung (Albumin-Quotient 18,1), jedoch keine lokale Immunglobulinsynthese. Der Patient wird, da die Aufnahme am Wochenende geschieht und keine spezifische Erreger-Diagnostik durchgeführt werden kann, unter der Verdachtsdiagnose Meningo-Enzephalitis mit einer Kombination aus Rocephin, Ampicillin und Acyclovir behandelt. Bei der FSME-

Serologie werden ein niedrig positives IgM sowie ein sehr deutlich positives IgG gemessen. Auf Nachfragen wird eine FSME-Impfung angegeben, diese wurde regelmäßig aufgefrischt, zuletzt vor 4 Jahren.

Als Zusatzuntersuchung wird ein Liquor-Serum-Index für FSME-IgG bestimmt, dieser liegt bei 3,6 und ist damit deutlich erhöht.

Interpretation der Befunde

Die IgG-Antikörper nach Impfung waren bei diesem Patienten vermutlich zum Zeitpunkt des Zeckenstiches nicht mehr in ausreichender Höhe vorhanden, so dass es zu einer Infektion und zur Vermehrung und Ausbreitung der Viren kommen konnte. Da die Infektion jedoch einer Boosterung der vorhandenen Grundimmunisierung gleichkommt, steigen die IgG-Antikörper in einem solchen Fall schnell an, während die IgM-Antikörper nur auf niedrigem Niveau messbar werden. Untersuchungen von Impfstoffherstellern haben gezeigt, dass bei Personen, die älter als 50 sind, die FSME-Antikörper nach der Wiederimpfung schneller abfallen als bei jüngeren. Daher wird inzwischen empfohlen, die Auffrischimpfungen bei über 50 Jährigen alle 3 und nicht alle 5 Jahre vorzunehmen. In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, dass unter Immunsuppression eine Impfantwort ausbleiben kann, eine IgG-Messung nach Abschluss der Grundimmunisierung sollte also bei Immunsupprimierten und möglicherweise auch bei Älteren empfohlen werden.

Epikrise: Der Patient musste über mehrere Wochen intensiv in einer Reha-Klinik betreut werden. Nach 3 Monaten konnte er jedoch mit nur leichten Konzentrations- und Gedächtnis-Defiziten wieder seinen normalen Lebensalltag beginnen

Fall 2

Ein 80 jähriger Patient kommt am 18. Januar mit einer rechtsseitigen Hemiparese ins Kreiskrankenhaus. Mit dem Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom aufgrund einer plötzlichen Asystolie und Bradypnoe wird der Patient in ein Herzzentrum verlegt. Dort fällt jedoch eine zentrale Atemregulationsstörung auf, so dass der Patient auf eine neurologische Intensivstation gebracht wird. Bei der dortigen Aufnahme besteht eine schlaffe Tetraparese, im MRT sind Signalanreicherungen im Hirnstamm, Pons und Thalamus nachweisbar. Im Liquor wird eine milde lymphozytäre Pleozytose (40/µl) sowie eine deutliche Eiweißerhöhung bei lokaler 3 Klassen-Synthese nachgewiesen. Die FSME-Serologie ergibt ein deutlich positives IgM und IgG. Anamnestisch waren multiple Zeckenstiche 3 Wochen zuvor angegeben worden, eine FSME-Impfung hatte nicht stattgefunden. Da der klinische Verlauf ohne grippale erste Phase und mit diesem plötzlichen ungewöhnlichen Krankheitsbeginn absolut untypisch für eine FSME ist, wird zusätzlich zur Serologie noch ein Liquor-Serum-Index gemessen. Dieser liegt bei 3,8 und ist damit beweisend für eine FSME.

Bemerkungen zu den Fällen 1+2:

Ein zusätzlicher Zweifel an den Fällen kam auf, da beide in den Wintermonaten auftraten. Da in der Region Freiburg für gewöhnlich nach November keine Fälle mehr auftreten, muss der positive IgM-Befund in den Wintermonaten immer eine Bestätigung nach sich ziehen. In diesen beiden Fällen lag

tatsächlich im Infektionszeitraum eine Wärmeperiode vor, die zu kurzfristiger Zeckenaktivität sowie auch zu vermehrten Aufenthalten im Freien und damit zur Zeckenexposition geführt hatte.

Fall 3

Eine 35-jährige Patientin kommt Mitte März mit Meningismus, Erbrechen, starken Kopfschmerzen und einer beginnenden Fazialisparese in die Klinik. 10 Tage zuvor hatte eine fieberhafte Episode mit ebenfalls starken Kopfschmerzen stattgefunden. Ein Zeckenstich war nicht erinnerlich, eine FSME-Impfung war nie erfolgt. In der Liquorpunktion ist eine lymphozytäre Pleozytose und eine Schrankenstörung nachweisbar. Die FSME-Serologie ist niedrig positiv für IgM und mäßiggradig positiv für IgG. Borrelienantikörper sind nicht nachweisbar. Unter der Diagnose akute FSME wird die Patientin ohne weitere Antibiose rein symptomatisch behandelt. In den folgenden 14 Tagen tritt jedoch keine wesentliche klinische Besserung ein. Es erfolgt eine Kontroll-Liquorpunktion und eine erneute Messung der FSME- und Borrelienantikörper. Dabei sind die FSME-Antikörper auf eher niedrigerem Niveau als in der Ausgangsmessung, allerdings sind jetzt Borrelien –IgG und –IgM sowohl im ELISA als auch im Westernblot nachweisbar. Die Liquor.-Serum-Bestimmung für FSME-IgG und IgM ergibt einen Wert von 0,5 und ist damit unauffällig.

Interpretation der Befunde

Die neurologische Symptomatik wurde durch eine Borrelieninfektion verursacht. Ob auch eine milde Infektion mit FSME-Virus, die nicht zur neurologischen Infektion geführt hat, vorgelegen hat, kann nicht abschließend bewertet werden, ist jedoch bei sinkenden Antikörpern eher anzuzweifeln. Möglich ist ein IgG nach länger zurückliegender klinisch stummer Infektion und eine IgM-Stimulierung im Rahmen der Borrelieninfektion.

Fall 4

Ein 46-jähriger Patient, der ein bekanntes B-Zell-Lymphom hat, erleidet eines Nachts im Juli 2007 erstmalig einen epileptischen Anfall. Der Patient wird auf die neurologische Intensivstation aufgenommen und antikonvulsiv behandelt. Das Blutbild des Patienten zeigt eine Infektkonstellation mit 12000 Leukozyten und leicht erhöhtem CRP. Der Liquorbefund ist jedoch unauffällig. Bei der routinemäßig angeforderten mikrobiologisch- virologischen Diagnostik fällt überraschenderweise ein stark positives FSME-IgM bei ganz niedrigem FSME-IgG auf. Die Konstellation lässt an eine frische FSME-Virus-assoziierte Meningoenzephalitis denken. Eine Impfung gegen FSME ist anamnestisch nicht bekannt, Zeckenstiche sind nicht erinnerlich, in den Wochen vor der Aufnahme war der Patient jedoch noch aktiv und hatte sich auch im Freien aufgehalten.

Auf der neurologischen Intensivstation entwickelt der Patient eine zunehmende Niereninsuffizienz sowie eine allgemeine Verschlechterung des Zustands. Im Liquor wird eine Aussaat der Grunderkrankung festgestellt. Eine Wiederholung der FSME-Serologie zeigt die gleiche Konstellation mit leicht niedrigerem IgG-Wert. Der Liquor-Serum-Index für IgM und IgG ist jedoch mit 0,7/0,5 völlig unauffällig und belegt, dass keine FSME-Virusinfektion des ZNS vorliegt.

Interpretation der Befunde

Die hoch positive Reaktion im FSME-IgM-ELISA bleibt ungeklärt. Eine unspezifische Reaktion muss angenommen werden. Unspezifische IgM-Teste können im Rahmen von B-Zell-Lymphomen immer wieder vorkommen und erschweren die Serodiagnostik bei diesen Patienten.

Epikrise

Der Patient verstarb nach einigen Tagen an den Folgen seiner Grunderkrankung.

Fazit

Die Falldefinition alleine genügt nicht, um Sicherheit bei der Diagnostik zu erhalten. Es sollte gefordert werden, dass bei auffälligen serologischen Testen in jedem Fall eine Überprüfung der klinischen Sachverhalte erfolgt. Der spezifische Liquor-Serum-Index ist häufig notwendig und hilfreich, um die Diagnose abzusichern. Es muss trotz der verschärften Meldekriterien davon ausgegangen werden, dass Falschmeldungen vorkommen.

Eine Zunahme von Fällen hat außer 2005/2006 nicht stattgefunden.

1. Dobler G: Diagnostik der Flavivirus-Infektionen. *Mikrobiologie* 18(3), 2008.
2. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T: Tick-borne encephalitis virus - a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol* 90(Pt 8):1781, 2009.
3. Moshkin MP, Novikov EA, Tkachev SE, Vlasov VV: Epidemiology of a tick-borne viral infection: theoretical insights and practical implications for public health. *Bioessays* 31(6):620, 2009.
4. Suss J, Schrader C, Abel U, Bormane A, Duks A, Kalnina V: Characterization of tick-borne encephalitis (TBE) foci in Germany and Latvia (1997-2000). *Int J Med Microbiol* 291 Suppl 33:34, 2002.
5. Rizzoli A, Hauffe HC, Tagliapietra V, Neteler M, Rosa R: Forest structure and roe deer abundance predict tick-borne encephalitis risk in Italy. *PLoS One* 4(2):e4336, 2009.
6. Perkins SE, Cattadori IM, Tagliapietra V, Rizzoli AP, Hudson PJ: Localized deer absence leads to tick amplification. *Ecology* 87(8):1981, 2006.
7. Randolph SE: Dynamics of tick-borne disease systems: minor role of recent climate change. *Rev Sci Tech* 27(2):367, 2008.
8. Randolph SE: Tick-borne encephalitis virus, ticks and humans: short-term and long-term dynamics. *Curr Opin Infect Dis* 21(5):462, 2008.
9. Sumilo D, Asokliene L, Bormane A, Vasilenko V, Golovljova I, Randolph SE: Climate change cannot explain the upsurge of tick-borne encephalitis in the Baltics. *PLoS One* 2(6):e500, 2007.
10. Zeman P, Bene C: A tick-borne encephalitis ceiling in Central Europe has moved upwards during the last 30 years: possible impact of global warming? *Int J Med Microbiol* 293 Suppl 37:48, 2004.

11. Stjernberg L, Holmkvist K, Berglund J: A newly detected tick-borne encephalitis (TBE) focus in south-east Sweden: a follow-up study of TBE virus (TBEV) seroprevalence. *Scand J Infect Dis* 40(1):4, 2008.
12. Oehme R, Hartelt K, Backe H, Brockmann S, Kimmig P: Foci of tick-borne diseases in southwest Germany. *Int J Med Microbiol* 291 Suppl 33:22, 2002.
13. Kaiser R, Kern A, Kampa D, Neumann-Haefelin D: Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* and tick-borne encephalitis virus in an endemic region in southern Germany. *Zentralbl Bakteriol* 286(4):534, 1997.
14. Kaiser R: The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients. *Brain* 122 (Pt 11):2067, 1999.
15. Niedrig M, Avsic T, Aberle SW, Ferenczi E, Labuda M, Rozentale B, Donoso Mantke O: Quality control assessment for the serological diagnosis of tick borne encephalitis virus infections. *J Clin Virol* 38(3):260, 2007.
16. Schmitz H: Improved detection of virus-specific IgM antibodies. Elimination of non-specific IgM binding. *J Gen Virol* 40(2):459, 1978.
17. Schultze D, Dollenmaier G, Rohner A, Guidi T, Cassinotti P: Benefit of detecting tick-borne encephalitis viremia in the first phase of illness. *J Clin Virol* 38(2):172, 2007.
18. Sonnenberg K, Niedrig M, Steinhagen K, Rohwader E, Meyer W, Schlumberger W, Muller-Kunert E, Stocker W: State-of-the-art serological techniques for detection of antibodies against tick-borne encephalitis virus. *Int J Med Microbiol* 293 Suppl 37:148, 2004.
19. Schwaiger M, Cassinotti P: Development of a quantitative real-time RT-PCR assay with internal control for the laboratory detection of tick borne encephalitis virus (TBEV) RNA. *J Clin Virol* 27(2):136, 2003.
20. Donoso Mantke O, Aberle SW, Avsic-Zupanc T, Labuda M, Niedrig M: Quality control assessment for the PCR diagnosis of tick-borne encephalitis virus infections. *J Clin Virol* 38(1):73, 2007.
21. Saksida A, Duh D, Lotric-Furlan S, Strle F, Petrovec M, Avsic-Zupanc T: The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *J Clin Virol* 33(4):331, 2005.
22. Kaiser R, Holzmann H: Laboratory findings in tick-borne encephalitis--correlation with clinical outcome. *Infection* 28(2):78, 2000.
23. Kaiser R: Tick-borne encephalitis. *Infect Dis Clin North Am* 22(3):561, 2008.