

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Schrotten)

Epidemiologische Untersuchung von zwei Ausbrüchen enteroviraler
Meningitis (2008 und 2013) und Korrelation klinischer und
laborchemischer Parameter mit dem Serotyp des Virusstamms

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Roberto Prieto Dernbach

aus
Heidelberg
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Prof. Dr. med. Tobias Tenenbaum

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Non-Polio-Enteroviren (NPEV)	3
1.1.1 Echovirus 30 (E-30)	7
1.1.2 Enterovirus 71 (EV-A71)	7
1.2 Enterovirale Meningitiden	9
1.2.1 Begriffsklärung	9
1.2.2 Epidemiologie	10
1.2.3 Infektion/Klinik	14
1.2.4 Diagnostik	17
1.2.5 Therapie	21
1.2.6 Langzeitfolgen	23
1.3 Fragestellung der Arbeit	25
2 MATERIAL UND METHODEN	27
2.1 Studienaufbau	27
2.2 Patientenauswahl	27
2.3 Datenerhebung	30
2.4 Mikrobiologischer Nachweis von NPEV	34
2.5 Statistische Auswertung	35

3	ERGEBNISSE	36
3.1	Vergleich zwischen 2008 und 2013	36
3.1.1	Epidemiologische Parameter	36
3.1.1.1	Allgemeines	36
3.1.1.2	Alters- und Geschlechterverteilung.....	38
3.1.2	Klinische Parameter.....	39
3.1.3.	Laborchemische Parameter.....	41
3.1.4.	Parameter des Krankheitsverlaufs.....	43
3.2	Vergleich der Geno- und Serotypen	44
3.2.1	Altersverteilung.....	45
3.2.2	Klinische Parameter.....	46
3.2.3	Laborchemische Parameter.....	50
3.2.4	Parameter des Krankheitsverlaufs.....	54
4	DISKUSSION	58
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	62
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	64
7	LEBENS LAUF	70
8	DANKSAGUNG.....	71

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Begriff	Abkürzung
Non-Polio-Enteroviren	NPEV
Coxsackievirus A -16	CVA-16
<i>enteric cytopathogenic human orphan</i>	ECHO
Enterovirus 68	EV-D68
Ribonukleinsäure	RNS
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	HFMD
Akute Schlaffe Paralyse	AFP
Zentrales Nervensystem	ZNS
Robert-Koch-Institut	RKI
Herpes-Simplex-Virus	HSV
Cytomegalievirus	CMV
<i>human choroid plexus papilloma cells</i>	HIBCPP Zellen
<i>Polymerase Chain Reaction</i>	PCR
<i>Liquor cerebrospinalis</i>	LCS
<i>Bacterial Meningitis Score</i>	BMS
<i>high mobility group one box protein 1</i>	HMGB1
<i>heat shock protein 72</i>	Hsp72
<i>National Reference Centre for Polyomyelitis and Enteroviruses</i>	NRC PE
Labornetzwerk zur Enterovirusdiagnostik in Deutschland	LaNED
<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>	ICD
Immunglobulin M	IgM
Immunglobulin G	IgG

Abkürzungsverzeichnis

partielle Thromboplastinzeit	PTT
C-reaktives Protein	CRP
<i>International Normalized Ratio</i>	INR
<i>Japanese Encephalitis Virus</i>	JEV

1 EINLEITUNG

1.1 Non-Polio-Enteroviren (NPEV)

Enteroviren gehören zu den unbehüllten, positiv single-stranded Picornaviren [1]. Es existieren mehr als 100 Serotypen, die entsprechend ihrer molekularen und pathogenen Eigenschaften in vier Gruppen (Spezies A-D) unterteilt werden [2,3].

Wichtige Vertreter der verschiedenen Spezies sind beispielhaft in Tabelle 1 dargestellt [3]:

Tabelle 1: Übersicht über verschiedene Spezies der Enteroviren mit Auswahl wichtiger Vertreter, Abkürzungen für bestimmte Enteroviren sind **fett** gedruckt

Spezies	Beispielhafte Vertreter
A	<ul style="list-style-type: none"> • einige Coxsackievirus A-Viren (zum Beispiel Coxsackievirus A -16 (CVA-16)) • Enterovirus 71 (EV-A71)
B	<ul style="list-style-type: none"> • Coxsackievirus B1-6 • <i>enteric cytopathogenic human orphan-</i> (kurz: ECHO-) Viren (zum Beispiel Echovirus 30 (E-30))
C	<ul style="list-style-type: none"> • Poliovirus • andere Coxsackieviren vom Typ A
D	<ul style="list-style-type: none"> • Enterovirus 68 (EV-D68)

Vertreter einer Spezies werden über bestimmte Kriterien definiert [4]. Voraussetzung sind eine Übereinstimmung von mehr als 70% der Aminosäuren des Polyproteins und von über 60% in der P1-Region sowie eine Übereinstimmung von mehr als 70% der Aminosäuren in den Proteinen 2C und 3CD [4]. Darüber hinaus steht den Vertretern einer Spezies nur eine begrenzte Anzahl an Wirten sowie an genutzten Wirtszellrezeptoren per Definition zur Verfügung [4]. Eine weitere Voraussetzung besteht darin, dass sich das Genom der verschiedenen Vertreter innerhalb einer Spezies um weniger als 2,5 % unterscheidet [4]. Abschließend müssen Vertreter einer Spezies über eine signifikante Kompatibilität in proteolytischen Prozessen, Replikation, genetischer Rekombination und *encapsidation* verfügen [4].

Die Einteilung der Enteroviren orientiert sich an den Nukleotid- und Aminosäuresequenzen [5]. Die verschiedenen Enteroviren ähneln sich im Allgemeinen in der Grundform. Ein virales Kapsid, das eine icosaedrische Oberfläche bildet, umgibt eine positiv polarisierte single-stranded RNS (Ribonukleinsäure) mit einer Länge von 7,4-7,5 Kilobasen [1,6]. Es handelt sich um kleine, im Durchmesser 27-30 nm messende, säure- und etherstabile Viren [7], die unbehüllt sind [3]. Zur Differenzierung verschiedener Serotypen eignen sich Unterschiede in den Kapsid-kodierenden Regionen der RNS [6]. Das Kapsid besteht aus 60 einzelnen Bauteilen (Protomereinheiten), die jeweils von einem der 4 verschiedenen Kapsidproteine (VP1-4) gebildet werden [1,7]. Jede dieser Einheiten enthält einen sogenannten Canyon, an den der Zellrezeptor bei der Virusreplikation bindet [7]. Zusätzliche Zellrezeptoren werden aktiviert, sodass das Virus mit multiplen Protomeren an die Zelloberfläche andockt und anschließend von der Zellmembran umschlossen wird [6]. VP1-3 sind für die Antigen Diversität bei den Enteroviren verantwortlich, während VP4 nicht an der Oberfläche sitzt, sondern für die Verankerung der RNS am Kapsid verantwortlich zeichnet und dessen Destabilisierung im folgenden Schritt Voraussetzung für eine Abgabe der RNS ins Zellinnere ist. [1,7]. Anschließend erfolgt die Bindung der RNS an wirtszelleigene Ribosomen mit Synthese eines 200 kDa großen Polypeptids, das von den viralen Proteasen 2A, die zusätzlich die zelleigene Proteinsynthese innerhalb von 2 Stunden vollständig inhibiert, und 3C autokatalytisch in die Virusproteine gespalten wird [1,6]. Die Replikation des Genoms geschieht über die RNS-abhängige RNS-Polymerase 3D; durch Zusammensetzen von Virusproteinen und RNS entstehen pro infizierter Zelle ca. 10^4 bis 10^5 neue infektiöse Viruspartikel, die nach Lyse der Wirtszelle an andere Zellen andocken können, wo der Replikationszyklus neu beginnt [1].

Enteroviren zeichnen sich durch bestimmte physikalische Eigenschaften aus. Dazu gehören die Stabilität in schwachen Säuren, die Resistenz gegenüber verschiedenen Desinfektionsmitteln wie Isopropanol, quartären Ammoniakverbindungen oder 70%-igem Ethanol sowie lipidlöslichen Mitteln wie Chloroform und verschiedenen Ethernverbindungen. Bei einer Temperatur von 42°C werden die meisten Enteroviren inaktiviert, wodurch sie Verfahren wie der Pasteurisation zugänglich sind. Auch durch ultraviolettes Licht können Enteroviren inaktiviert werden [4].

Der Begriff „Serotyp“ wird vor allem so definiert, dass er sich von einem anderen Serotypen dadurch unterscheidet, dass er durch Antiseren des anderen Serotypen nur bis zu einem festgelegten Ausmaß neutralisiert wird und umgekehrt sein eigenes Antiserum bei anderen Serotypen nur zu einer begrenzten Neutralisation führt [1]. Ein Serotyp kann durch anschließende weiterführende Sequenzierung in weitere Genotypen unterteilt werden.

Während Polioviren in den meisten Ländern durch die Einführung von Impfungen seit mehreren Jahrzehnten auf dem Rückmarsch sind und zurzeit nur noch in Ländern mit geringeren Hygiene- und Impfstandards wie Afghanistan, Nigeria oder Pakistan endemisch sind [8,9], werden NPEV hingegen immer häufiger für Infektionen weltweit verantwortlich gemacht.

Infektionen mit Enteroviren können endemisch, also zeitlich unbegrenzt und örtlich begrenzt, oder als Epidemien, also sowohl zeitlich als auch örtlich begrenzt, auftreten. Zu den Enteroviren, die dazu neigen, endemisch aufzutreten, gehören Coxsackievirus A9, B3, B4 und EV-A71, in epidemischer Form treten vor allem Coxsackievirus B5, E-6, E-9 und E-30 auf [9]. Beobachtungen haben zum Schluss geführt, dass neue Epidemiezyklen alle 2-3 Jahre auftreten [8].

Es gibt verschiedene Erkrankungen, die von Enteroviren verursacht werden. Dazu gehören Herpangina, Hand-Fuß-Mund-Krankheit (HFMD), hämorrhagische Konjunktivitis, Myokarditis, Perikarditis, Meningitis, Enzephalitis, andere neurologische Manifestationen, chronische Verläufe bei immungeschwächten Patienten, perinatale Infektionen und die akute schlaffe Paralyse (AFP) [8]. 25-35% der Myokarditiden, für die ein Verursacher eruiert werden kann, sind durch Enteroviren bedingt, Neugeborene sind dabei besonders gefährdet [7].

EV-D70 (bis Mitte der 1990er Jahre) und CV-A24v, beides Vertreter der Enteroviren, sind die Hauptverursacher der akuten hämorrhagischen Konjunktivitis, die hauptsächlich in tropischen und subtropischen Regionen vorkommt und durch Kontakt mit Tränenflüssigkeit übertragen wird. Klinisch präsentiert sich die Erkrankung durch konjunktivale Hämorrhagien, oftmals verbunden mit schmerzhaften, palpablen Knötchen und seltener mit einer leicht erhöhten Körpertemperatur. Normalerweise kommt es nach mehreren Tagen zu einer folgenlosen Ausheilung [3,10].

Das Auftreten verschiedener Serotypen unterliegt einem stetigen Wandel. Manche Serotypen verursachen dabei bestimmte Krankheitsbilder häufiger; die ausschließliche Zuordnung eines Serotypen zu einem bestimmten Krankheitsbild ist jedoch nicht möglich. Vielmehr kann ein Serotyp mehrere Krankheitsbilder verursachen und ein Krankheitsbild kann durch Infektion mit verschiedenen Serotypen entstehen [1]. Zusätzlich unterscheiden sich die Surveillance-Systeme weltweit. Während in Europa vor allem (unklare) neurologische Manifestationen wie AFP und Meningitis in die Surveillance eingeschlossen werden, werden in Asien vor allem epidemiologische Daten im Rahmen von Ausbrüchen von HFMD dokumentiert [11].

EV-D68 zum Beispiel tendiert eher dazu, respiratorische Probleme zu verursachen, während Coxsackievirus A6 eher für die HFMD und schweren Ausschlag verantwortlich ist und EV71 oftmals zu Erkrankungen mit der HFMD, Herpangina, Enzephalitis und der AFP führt [8].

Die AFP wurde früher vor allem in Zusammenhang mit einer Infektion mit Polioviren gebracht; klinische Manifestationen sind eine akute Reduktion der Muskelkraft mit Hypomyotonie und herabgesetzte oder fehlende Sehnenreflexe in den Extremitäten [2,3]. Eine Studie aus den USA berichtet über einen mit der AFP vergesellschafteten Ausbruch in den Jahren 2012 bis 2014 mit über 100 Fällen von EV-D68, einem Virus, das in den vorigen Jahrzehnten weltweit nur sporadisch auftrat [3,12]. Ein häufigeres Auftreten von EV-D68 bereits in den späten 2000ern konnte mit dem Auftreten anderer Antigenitätsmuster erklärt werden [13]. Auch in europäischen Ländern (Norwegen, Frankreich, Schweden, Niederlande) wurden in den letzten Jahren Infektionen mit EV-D68 registriert, die teilweise mit dem Auftreten der AFP, bezeichnet als polio-ähnlicher Verlauf, verbunden waren [14-16].

Die Nationale Kommission für die Polioeradikation in der Bundesrepublik Deutschland rät bei polio-ähnlichem Verlauf zusätzlich zu einer Untersuchung des respiratorischen Sekrets zum Nachweis einer EV-D68-Infektion [14].

1.1.1 Echovirus 30 (E-30)

Der erste Nachweis von ECHO-Viren gelang im Jahre 1951 aus dem Stuhl asymptomatischer Patienten [4]. Die frühesten Berichte über Ausbrüche von E-30-assoziierten viralen Meningitiden stammen aus den 1960er Jahren aus Großbritannien und den USA [17,18]. Der Name ECHO-Virus bildet eine Abkürzung aus der Bezeichnung *enteric cytopathogenic human orphan* und galt historisch für eine Gruppe von Enteroviren, deren Assoziation mit Infektionen beim Menschen noch nicht gesichert war. Ursprünglich sollte bei einem Nachweis einer solchen Assoziation dieses ECHO-Virus aus der Gruppe herausfallen und eine andere Bezeichnung erhalten; da sich jedoch zeigte, dass die Viren eher für ein ganzes Spektrum an Erkrankungen als nur für eine bestimmte Erkrankung verantwortlich waren, blieb die Gruppe der ECHO-Viren bis heute bestehen [1].

1.1.2 Enterovirus 71 (EV-A71)

Für EV-A71 werden seit den späten 90er Jahren vermehrt Ausbrüche registriert, vor allem im Südosten Asiens, wobei meist junge Patienten unter 5 Jahren betroffen sind [3,8]. Fälle von EV-A71 sind vor allem auf die pazifische Region Asiens begrenzt; Indien ist trotz seiner geographischen Nähe zu häufig von Ausbrüchen betroffenen Ländern wie China und schlechter Hygiene- und Sanitärstandards bisher nur von wenigen EV-A71-Fällen betroffen gewesen [3].

Die HFMD stellt eine häufige Manifestation einer Infektion mit EV-A71 dar und äußert sich typischerweise durch Fieber und Ausschlag mit Bläschenbildung an Händen, Füßen, Gesäß und Mund; Coxsackievirus A16 stellt einen anderen häufigen Erreger der HFMD dar [3]. Zu den anderen Symptomen und Krankheiten, die durch EV-A71 verursacht werden, zählen neben der HFMD insbesondere Meningitis, Herpangina und verschiedene neurologische Manifestationen, welche Hirnstammenzephalitis, AFP, Guillain-Barré-Syndrom, Ataxie und Myelitis umfassen [8]. Besonders im Falle der Hirnstammenzephalitis kann dies mit einer erhöhten Letalität und kardiopulmonalen Problemen [3] wie einer linksventrikulären Dysfunktion und einem Lungenödem einhergehen [8].

So gab es 1998 in Taiwan einen großen Ausbruch von EV-A71, bei dem 19% der als schwer erkrankt eingestuft Patienten starben, von denen wiederum 90% jünger als

5 Jahre waren; die Überlebenden dieser Gruppe wiesen anschließend eine hohe Morbidität auf [8].

Zwischen 2008 und 2014 wurden in China mehr als 10 Millionen Fälle der HFMD mit über 3000 Todesfällen registriert; die große Mehrheit der schweren Verläufe mit potenziell tödlichem Ausgang waren dabei auf EV-A71 zurückzuführen [3,19,20]. Die Mehrzahl der Fälle trat im Frühling und im Frühsommer auf [19].

EV-A71 scheint in seinem Auftreten einer Periodizität zu folgen, die zudem einer geographischen Variabilität unterliegt, beispielsweise wird über Perioden von 3-4 Jahren in Japan und von 3 Jahren in Malaysia berichtet [3], während EV-A71 in China in den Jahren 2008 bis 2014 jedes Jahr ohne Anzeichen für Periodizität auftrat [19].

Es konnte in den letzten Jahren ein Formalin-inaktivierter Impfstoff gegen EV-A71 entwickelt werden, der in bis zu 90% der Fälle zu einer Antikörperbildung führt [2,21]. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass der entwickelte Impfstoff nicht gegen alle EV-A71-Stämme wirksam ist [22]. Bisherige Impfstoffe wurden auf Basis lokal dominanter Genotypen entwickelt, eine ausreichende Kreuzreaktivität gegenüber anderen Genotypen ist nicht gesichert; außerdem muss die Wirksamkeit bei unter 6-jährigen Patienten noch nachgewiesen werden [3].

In China existiert für Kinder eine Impfeempfehlung von zwei Dosen im Alter von sechs bis sieben Monaten und einer dritten Dosis im Alter von 18-24 Jahren [2].

Experimentelle Versuche, um einen bivalenten Impfstoff gegen EV-A71 und CV-A16, den beiden häufigsten Erregern der HFMD, zu entwickeln, zeigen vielversprechende Ergebnisse bezüglich der protektiven Immunität gegenüber beiden Erregern [23].

1.2 Enterovirale Meningitiden

1.2.1 Begriffsklärung

Enterovirale Meningitiden stellen eine Teilentität der viralen Meningitis dar. Virale Meningitiden werden oft noch der Gruppe der aseptischen Meningitiden zugeordnet [6,9]. Diese Bezeichnung stammt aus der Zeit in der mangels diagnostischer Möglichkeiten nicht alle viralen Erreger diagnostiziert werden konnten und man unter dieser Bezeichnung alle Formen der Meningitis, die nicht durch Bakterien verursacht wurden, zusammenfasste.

Der Begriff „aseptisch“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die fehlenden charakteristischen laborchemischen Parameter in Blut und Liquor, die bei bakteriellen Meningitiden festgestellt werden können, sowie auf den fehlenden Bakteriennachweis.

Eine aseptische Meningitis kann durch infektiöse (vor allem Viren (siehe 1.1 NPEV), seltener auch Bakterien wie *Neisseria meningitidis* oder *Streptococcus pneumoniae* [24], Pilze oder Parasiten) und nicht-infektiöse Ursachen ausgelöst werden [9]. Wenn es zu einem Nachweis eines die Infektion auslösenden Virus kommt, handelt es sich in den meisten Fällen um Enteroviren, wobei es hier regionale Unterschiede zwischen Industrie- und Entwicklungsländern gibt. So werden in Industrieländern bis zu 95% der Infektionen mit aseptischer Meningitis Enteroviren zugerechnet, während es in Entwicklungsländern nur in bis zu 6% der Fälle zu einem Enterovirusnachweis kommt. Die höhere Impfquote gegen andere mögliche Erreger in Industrieländern wird als begünstigend für diese Unterschiede angesehen. In Entwicklungsländern kommt es dagegen häufiger zu Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Viren wie Mumps oder Masern, gegen die in Industrieländern konsequent geimpft wird [2].

Zu den nicht-infektiösen Ursachen gehören die Medikamenteninduktion (z.B. durch Amoxicillin [25,26], Cotrimoxazol [27], Ibuprofen [28]), postinfektiöse oder postvakzinale Genesen, Neoplasien des ZNS, Entzündungen benachbarter Strukturen oder systemische Krankheiten, die eine aseptische Meningitis zur Folge haben [9].

1.2.2 Epidemiologie

1.2.2.1 Inzidenz

Enterovirale Infektionen treten weltweit auf. Hierbei wird der Mensch als einziges Erregerreservoir angesehen [6]. Die Inzidenz (Anzahl von Neuerkrankungen pro Jahr) der viralen Meningitis liegt bei 12-19 Fällen pro 100000 Individuen [2,6,29,30]. Durch groß angelegte Impfprogramme gegen bakterielle Erreger wie *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Neisseria meningitidis* hat sich das Erregerspektrum für Meningitiden in den letzten Jahrzehnten dahingehend verändert, dass nun virale Erreger für den Großteil der Meningitiden verantwortlich sind [31,32]. Durch Viren verursachte Meningitiden sind etwa dreimal häufiger als bakterielle; sie machen damit den größten Teil der durch Infektionen hervorgerufenen Krankheitsfälle dieser Entität aus; Enteroviren, insbesondere NPEV, sind dabei vorherrschend [2,9,33,34]

Das virale Erregerspektrum hat sich in den letzten Jahrzehnten am ehesten durch die Einführung der Masern-Mumps-Röteln-Impfung und verbesserte diagnostische Verfahren verändert [35]. Enteroviren werden heutzutage für 85 bis 95% der viralen Meningitiden verantwortlich gemacht [6]. Diese starke Zunahme der NPEV-Meningitiden kann zusätzlich durch verbesserte Nachweismethoden der NPEV begünstigt sein [2]. .

In Deutschland hat das Robert-Koch-Institut (RKI) 2006 eine Überwachung der Enterovirusinfektionen eingeführt, die seitdem eine freiwillige Meldung von enteroviralen Infektionen von hospitalisierten Patienten mit Aufzeichnung von epidemiologischen Daten wie Alter, Geschlecht sowie Monat und Jahr der Infektion vorsieht. Über die allgemein zugängliche Webseite <https://evsurv.rki.de> kann von jedem Benutzer eine individuelle Suchanfrage nach verschiedenen epidemiologischen Gesichtspunkten gestellt werden [36].

Die Inzidenz der enteroviralen Meningitis variiert jedoch von Ausbruch zu Ausbruch regional und innerhalb der verschiedenen Altersklassen. Bei den 10- bis 19-jährigen lag die Inzidenz von enteroviralen Infektionen in Finnland in den Jahren 2009 bzw. 2010 bei 32,0 bzw. 33,3 pro 100000 Einwohner [37]. Bei einer in Athen durchgeführten Studie konnten die Inzidenzen zwischen den Jahren 1994 und 2002 bei verschiedenen Altersklassen aufgezeigt werden (unter 1 Jahr: 24/100000, 1 bis 5

Jahre: 26, 6 bis 12 Jahre: 14, 13 bis 14 Jahre: 7), bei Zusammenschau aller Altersklassen der unter 14-Jährigen lag die „geschätzte“ Inzidenz bei 17/100000 [29].

In Bezug auf das Neugeborenenalter ähnelt die EV-Inzidenz der von Infektionen mit dem Herpes-Simplex-Virus (HSV), dem Cytomegalievirus (CMV) und B-Streptokokken [8].

Eine Analyse aus England behandelt die zeitlichen Veränderungen der Inzidenzen der enteroviralen Meningitis bei Kindern unter 15 Jahren zwischen den Jahren 1968 und 2011; zwischen 1968 und 1985 lag die mittlere Inzidenz bei 13,5/100000, zwischen 1989 und 2011 nur noch bei durchschnittlich 5,2/100000; bei Betrachtung der Gruppe der unter 1-Jährigen konnte in dieser Studie seit dem Jahr 2005 jedoch eine Steigerung der Inzidenz bis zu einem Wert von 70/100000 im Jahre 2011 beobachtet werden [35].

Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass körperliche Betätigung einen Risikofaktor für enterovirale Meningitiden darstellt [6,38].

1.2.2.2 Altersstruktur

Als prädisponierender Faktor für die enterovirale Meningitis gilt ein junges Alter der Patienten [2], insbesondere ein Alter unter 1 Jahr und zwischen 5 und 10 Jahren [4,6,34]. Jedoch finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben bezüglich des mittleren Alters bzw. der am häufigsten betroffenen Altersgruppen. Bei einem Ausbruch in Spanien 2006 mit 174 Fällen von enteroviraler Meningitis lag das mittlere Alter der Patienten bei 9,7 Jahren [39]. In Südfinnland ergab eine Auswertung von 147 Fällen einen Altersdurchschnitt von 15,7 (2009) bzw. 17,5 Jahren (2010) [37]. Bei einem Ausbruch in Griechenland wurde ein Altersdurchschnitt von 7 Jahren festgestellt [40]. Eine Auswertung von 506 Fällen mit aseptischer Meningitis in Athen ergab ein medianes Alter von 5 Jahren [29]. In Kuwait konnte in einer 3-Jahres-Analyse eine signifikant höhere Detektionsrate von Enteroviren bei unter 2-jährigen als bei 4-bis 12-jährigen nachgewiesen werden [41]. Eine 4-Jahres-Analyse von enteroviralen Infektionen in Spanien zwischen den Jahren 2010 und 2013 registrierte den höchsten prozentualen Anteil von Infektionen in der Altersgruppe von 2 bis 14 Jahren (40%) [42]. Zwischen 2000 und 2005 ergab die Untersuchung von 12236 enteroviralen Infektionen in Taiwan ein medianes Alter von 3 Jahren [43]. Bei einem Ausbruch in Berlin 1996 wurde ein mittleres Alter von 4,6

Jahren bei Enterovirus-Fällen ermittelt [44]. Traten in England zwischen 1968 und 1985 noch 89% der Fälle bei 1- bis 14-jährigen auf, waren 2007 bis 2011 in 72% der Fälle Säuglinge betroffen [35].

Es können jedoch auch Erwachsene von Ausbrüchen betroffen sein. So erfolgte in Finnland eine Auswertung von 34 Infektionen, die bei Erwachsenen auftraten [45]; 2012 wurde aus Italien über einen Ausbruch von enteroviraler Meningitis durch E-30 bei 10 Erwachsenen berichtet, die in engem Kontakt zu Kindern mit einer febrilen Infektion der oberen Atemwege gestanden hatten [46].

Die Altersstruktur unterscheidet sich auch hinsichtlich der verschiedenen Klassen von Enteroviren und innerhalb ihrer Subtypen. Es konnte gezeigt werden, dass Coxsackievirus B4 und B5 bei Neugeborenen signifikant ($p < 0,05$) häufiger auftreten als bei älteren Patienten, während E-3, E-18, E-25, CV-A6 CV-A16 und EV-A71 signifikant häufiger ($p < 0,05$) in der Altersgruppe zwischen 28 Tagen und 2 Jahren festzustellen sind; in der Altersgruppe unter 2 Jahren und bei Erwachsenen (>14 Jahre) waren in der durchgeführten Studie von Cabrerizo et al. (2016) E-6, E-20 und E-30 mit ungefähr 80% die vorherrschenden Subtypen [42].

Eine walisische Studie zeigte eine mit 7,0/100000 signifikant höhere Inzidenz bei Kindern als bei Erwachsenen (1,4/100000) [47].

1.2.2.3. Geschlechterverteilung

Männliche Patienten sind mit einem Verhältnis von 1,5:1 oder mehr häufiger von enteroviralen Infektionen betroffen als weibliche [6,48]. Andere Quellen geben ein Mann-zu-Frau-Verhältnis von 1,44:1 [40], 1,8:1 [29] oder 2:1 [39] an. 1999 waren in Berlin 56% der männlichen Teilnehmer einer Studie an Enteroviren erkrankt, diesem Wert stand ein Anteil von 31% der weiblichen Teilnehmer gegenüber [44]. In Finnland lag das Verhältnis von infizierten Männern zu Frauen 2009 bei 3:1, während es im folgenden Jahr gleich viele Infektionen bei Männern und Frauen gab; das durchschnittliche Alter lag dabei 2010 ca. 2 Jahre über dem des Jahres 2009 [37]. Die männliche Dominanz war in einer Analyse in den USA nur auf die unter 20-Jährigen beschränkt, in einem höheren Alter waren Individuen männlichen und weiblichen Geschlechts gleich häufig von enteroviralen Infektionen betroffen [9]. In manchen Altersgruppen wurde sogar eine Dominanz des weiblichen Geschlechts festgestellt [49]. In den 70er-Jahren lag die Gesamtverteilung in den USA bei 1,5 zu

1 mit teils signifikanten Unterschieden in den verschiedenen Altersgruppen (bis 9 Jahre 1,3:1, 20-35-jährige: kein Unterschied), bei den über 60-jährigen konnte ein Verhältnis von 0,7:1 zugunsten der weiblichen Patienten beobachtet werden [48]. Eine 2003 durchgeführte Untersuchung in der Mongolei fand Hinweise auf eine männliche Dominanz in jüngeren Altersgruppen und eine entgegengesetzte Tendenz in älteren Altersgruppen [50]. Voranstehende Beispiele weisen auf Unterschiede in der altersabhängigen Geschlechterverteilung hin.

1.2.2.4 Saisonale Verteilung

Enterovirale Infektionen können das ganze Jahr über auftreten, es zeigt sich jedoch eine Häufung in den Sommer- sowie in den Herbstmonaten [2-4,9,34]. Einige Studien zeigen den Gipfel an Infektionen in den Sommermonaten, vor allem im Juni [29,51,52].

Es gibt Berichte über persistierende Infektionen in den Wintermonaten, beispielsweise 1999 in Frankreich, die einem Ausbruch in den Frühlings- und Sommermonaten des folgenden Jahres vorangingen [9]. Unterschiede können auch zwischen den verschiedenen Klimazonen ausgemacht werden. Während in gemäßigten Klimazonen eine deutliche Häufung im Sommer und im Herbst beobachtet wird, neigen enterovirale Infektionen in tropischen und subtropischen Gebieten dazu, ganzjährig aufzutreten [2,3,6].

1.2.3 Infektion/Klinik

1.2.3.1 Infektionsweg

Die Infektion mit Enteroviren erfolgt hauptsächlich durch fäkal-orale Übertragung [2,3,6,34]. Händewaschen nach der Defäkation schützt vor einer Infektion mit Enteroviren [9,50]. Es gibt jedoch auch Hinweise auf eine Übertragung mittels Tröpfcheninfektion, die jedoch weniger häufig auftritt als die fäkal-orale Route [2,6]. Zu den Enteroviren, bei denen eine Übertragung durch Tröpfcheninfektion diskutiert wird, gehören EV-A70, EV-A71 und Coxsackievirus A21 [34]. Zwar wird über eine Passage der Viren in die umgebenden Lymphknoten bereits im nasopharyngealen Raum mit dortiger Replikation diskutiert, klassischerweise erfolgt die Primärinfektion jedoch erst nach der Passage des oberen Gastrointestinaltraktes durch Verschlucken der mit Enteroviren kontaminierten Masse [6]. Über spezifische Rezeptoren an den Enterozyten des unteren Gastrointestinaltraktes treten die Enteroviren in das Darmepithel ein und durchwandern dieses bis zur Ankunft an den Peyer-Plaques, wo die Replikation, vergesellschaftet mit einer Virämie, also einem Übertritt des Virus in die Blutbahn, stattfindet; von hier aus verbreitet sich das Virus in die verschiedenen Organsysteme wie ZNS, Lunge, Leber oder Herz [6]. Dort findet eine zweite Replikationsphase mit einer konsekutiven, größeren virämischen Phase statt, die typischerweise den Beginn der Symptome einer enteroviralen Infektion markiert, eine erstmalige ZNS-Manifestation ist auch erst in dieser Phase möglich [6].

Einen zusätzlichen möglichen Übertragungsweg stellt die vertikale Übertragung, also die Übertragung von der Mutter zum Kind, dar [5,34,53]. Eine peripartale maternale Infektion in Form von Fieber, Bauchschmerzen oder respiratorischen Symptomen bedeutet ein erhöhtes Risiko für eine Infektion des Kindes [5]. Mehrheitlich stellen intra- oder postpartale Mechanismen aufgrund eines Kontaktes des Kindes mit Stuhl, Blut und Vaginalsekret der Mutter, sowohl nach vaginaler als auch nach operativer Entbindung, den üblichen Infektionsweg dar; pränatal ist eine ascendierende oder transplazentare Infektion denkbar [5,53]; die Möglichkeit einer Infektion über die Aufnahme von Muttermilch wird ebenfalls diskutiert [8]. Bei einer enteroviralen Infektion der Mutter in der Woche vor der Geburt beträgt die vertikale Transmissionsrate 20 bis 50 % [8].

Als mögliche Eintrittspforten für NPEV in das ZNS werden ein Passieren der Blut-Hirn-Schranke und der Blut-Liquor-Schranke durch das Virus selbst [54] oder ein

retrograder axonaler Transport, nachdem das Virus endosom-vermittelt in das Axon eingetreten ist, angesehen [4]. Speziell für E-30 konnte anhand von *in-vitro*-Modellen mit *human choroid plexus papilloma cells* (HIBCPP Zellen) gezeigt werden, dass der Übertritt ins ZNS auch über die Blut-Liquor-Schranke mittels direktem Eintritt in die Epithelzellen des Liquor produzierenden *Plexus choroideus* geschehen kann [54,55]. Untersuchungen haben gezeigt, dass bestimmte Chemokine eine Rolle bei der Neuroinvasion spielen; diese können sich von Enterovirus zu Enterovirus unterscheiden. So konnte dem Chemokin CCL12 bei dem Übertritt von Coxsackievirus B3 in das ZNS über die Blut-Liquor-Schranke eine entscheidende Rolle zugewiesen werden [54,56].

Die Freisetzung des Virus erfolgt am ehesten durch die Lyse der Wirtszelle, wobei auch nicht-lytische Prozesse erwogen werden [4].

1.2.3.2.Symptome

Die Symptomatik einer Infektion mit Enteroviren hängt vom Alter und dem Immunstatus des Patienten sowie dem Serotyp des Erregers ab [6].

Enteroviren können verschiedene Krankheitsbilder mit jeweils unterschiedlichen Symptomen verursachen. Die aseptische Meningitis ist gekennzeichnet durch Kopfschmerzen (Cephalgie), Meningismus, ein typischerweise biphasisches Fieber mit zwei Anstiegen im Abstand mehrerer Tage, bei dessen zweitem Anstieg es zum Beginn der neurologischen Symptome kommt, sowie Schwindel, Exantheme und respiratorische Symptome [2]. Ein biphasischer Verlauf der Symptome wird vor allem bei Erwachsenen angenommen [6].

Zu den häufigsten Symptomen gehören Kopfschmerzen, Fieber, Nackensteife und Erbrechen. Eine Studie mit 506 Fällen aseptischer Meningitis stellte bei 98% der Erkrankten im Alter von 1 Monat bis 14 Jahren Fieber fest, Kopfschmerzen bei 94% der Fälle, Erbrechen bei 67%, Nackensteife bei 60%, Lethargie/Irritation bei 46%, Appetitlosigkeit bei 10%, Ausschlag bei 9%, Infektionen der oberen Atemwege bei 4%, Krämpfe bei 2,3% und Durchfall bei 1,6% [29]. Andere Studien zeigen ähnliche Verteilungen mit besonders hohen Werten für Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteife und Erbrechen [34,37,40,44,46,49,51].

Eine in China zwischen 2009 und 2012 durchgeführte Analyse, die das Auftreten von Durchfall bei EV-infizierten Kindern untersuchte, berichtete über Durchfälle in 3,5% der Fälle mit EV71 und CV-A6 als vorherrschenden Serotypen unter den Patienten, die über Durchfall klagten. In 82% der positiven Fälle handelte es sich um eine milde Symptomatik. Die Studie konnte zeigen, dass bei Durchfall-positiven Patienten signifikant häufiger Multiorganversagen, Leberversagen, Myokardschädigung und Krämpfe auftraten [57].

In (Südost-)Asien muss als Differentialdiagnose zur enteroviralen ZNS-Infektion das Japanese-Encephalitis-Virus in Betracht gezogen werden. Als Unterscheidungsmerkmal zwischen diesem Virus und E-30 konnte ein signifikant häufigeres Auftreten von Kopfschmerzen, abdomineller Symptomatik, Erbrechen, Nackensteife und Rückenschmerzen bei E-30 beobachtet werden. Neurologische Ausfälle wie Krämpfe oder Bewusstseinsstörungen traten häufiger ($p < 0,01$) beim Japanese-Encephalitis-Virus auf. Eine Kombination von Kopfschmerzen, Erbrechen und Fieber wurden als charakteristisch für eine Infektion mit E-30 herausgestellt [51].

Je höher das Alter der Patienten ist, desto häufiger treten Nackensteife und Photophobie auf [2]. Je älter der Patient ist, desto länger erweist sich der Krankheitsverlauf; mehr als 2 Wochen andauernde Verläufe werden vorwiegend bei Erwachsenen beobachtet [6,7].

Die seltener auftretende Enzephalitis präsentiert sich typischerweise durch Kopfschmerzen, fokale neurologische Ausfälle, Bewusstseinsstrübung bis hin zum Koma, Muskelschwäche und ein höheres Mortalitätsrisiko.

Bei Infektionen mit EV-A71 können vermehrt Hyperglykämien auftreten. EV-A71 ist neben der HFMD auch mit der Hirnstammenzephalitis vergesellschaftet, die vor allem in asiatischen Ländern vorkommt und sich durch Fieber, kardiopulmonale Komplikationen, Ataxie, Tremor, Myoklonien, Nystagmen, Strabismus, Bulbärparalyse und eine Okulomotoriusbeteiligung äußern kann; ein tödlicher Ausgang wurde häufiger dokumentiert als bei der aseptischen Meningitis [2].

1.2.4 Diagnostik

1.2.4.1. Mikrobiologischer Nachweis

Bis in die 2000er-Jahre war die kulturelle Anzucht von Enteroviren auf Standardzellkulturen das Standardverfahren zur Identifikation einer enteroviralen Infektion [6,34].

Charakteristisch für die Identifikation von Enteroviren in kultureller Anzucht ist der zytopathische Effekt, der sich innerhalb von 1 bis 7 Tagen nach Anzucht bemerkbar macht und anhand einer zunehmenden Rundung, einem Schrumpfen der Zelle, pyknotischen Zellkernen (Verdichtung des Chromatins mit Schrumpfung der Kernmembran), und Zelldegeneration erkannt werden kann. Enteroviren können entweder in Zellkulturen oder in Mäuseembryonen nachgewiesen werden. Als gängige Kulturmedien stehen menschliches Gewebe oder Nierengewebe von Affen zur Verfügung [4].

Mit der Etablierung der *Polymerase Chain Reaction* (PCR) konnte die Kultur jedoch als wichtigstes Verfahren abgelöst werden. Die wichtigsten Vorteile der PCR liegen in der hohen Sensitivität und hohen Spezifität [2]. Mit einer Sensitivität von bis zu 96-100% [34,45,46] (gegenüber 65-75% bei kulturellem Nachweis [6,34]) und einer Spezifität von bis zu 92-100% [34,45] stellt die PCR das effektivere Verfahren dar. Ein weiterer Vorteil der PCR-Methode besteht in der schnelleren Verfügbarkeit der Ergebnisse; so ist das Ergebnis meist innerhalb von Stunden bis Tagen verfügbar [34] (im Vergleich zu 4 bis 8 Tagen bei der Kultur [6,34]). Für den kulturellen Nachweis wird außerdem ein geübter Untersucher benötigt; die PCR stellt hier das objektivere Verfahren in der Beurteilung der Ergebnisse dar. Außerdem können bestimmte Enteroviren, wie manche Coxsackieviren vom Typ A (z.B. CV-A19), nicht mittels kultureller Anzucht, sondern nur in Mäusesäuglingen nachgewiesen werden [1,4,34]. Studien haben zudem ergeben, dass die Etablierung der PCR als Standardmethode zur Detektion von Enteroviren zu einer signifikanten Verkürzung sowohl der Krankheitsdauer als auch der Krankenhausaufenthaltsdauer [29] und zu einer Verringerung der Behandlungskosten, z.B. durch Vermeidung unnötiger Antibiotikagaben oder zusätzlicher diagnostischer Schritte, führen kann [34]. Insbesondere die frühe Verfügbarkeit (idealerweise innerhalb von 24 Stunden) positiver PCR-Ergebnisse trägt zu einer signifikanten Verringerung der Aufenthaltsdauer und der Antibiotikagabe bei [9].

Eine Untersuchung enteroviraler Meningitiden in Finnland im Jahre 2004 unterschied bei Erwachsenen zwischen dem PCR-Nachweis in Stuhl und Liquor. Die Sensitivität bei PCR-Nachweis im Liquor betrug 76% im Vergleich zu 96% bei Nachweis im Stuhl, die Spezifität der PCR im Liquor betrug 100% (im Stuhl 92%), der negative prädiktive Wert 90% (Stuhl: 98%). Die PCR scheint im Stuhl sensitiver zu sein als im Liquor. Die Autoren sprechen von einer längeren Positivität der PCR im Stuhl im Vergleich zum *Liquor cerebrospinalis* (LCS), dessen Sensitivität nach 2 Tagen abnimmt. Abschließend wird von den Autoren eine PCR von Liquor und Stuhl bei Verdacht auf enterovirale Meningitis empfohlen [45]. Auch bei Rachenabstrichen ist die PCR mit einer Sensitivität von 75% dem kulturellen Nachweis (Sensitivität 43%) überlegen, die Sensitivität der PCR im Abstrich fällt jedoch nach 3-5 Tagen schnell ab [46].

Die größte Sensitivität der PCR liegt generell im Bereich zwischen 2 und 3 Tagen nach erstmaligem Auftreten von Symptomen [9].

Für die Kultur gilt die höchste Sensitivität bei Untersuchung des Stuhls, gefolgt (in absteigender Reihenfolge) von LCS, nasopharyngealem Abstrich, Serum und Urin [5].

Die Serologie nimmt nur einen geringen Stellenwert in der Diagnostik der enteroviralen Infektionen ein [2,53]. Es können zwar spezifische Immunglobulin M (IgM) - und Immunglobulin G (IgG) - Antikörper im Serum nachgewiesen werden, jedoch mit einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Tagen und einer im Vergleich zur PCR schwachen Sensitivität von unter 80 % [53]. Ein positives PCR-Ergebnis im Blut wird eher in der Phase einer Virämie im frühen Krankheitsverlauf erwartet [46].

Zur Erlangung zusätzlicher Informationen über den Sero- und Genotyp ist oft eine Kultur notwendig, um so ausreichend Material für die Genotypisierung zur Verfügung zu haben.

1.2.4.2. Labordiagnostik

Im LCS können bei der aseptischen Meningitis ähnliche Parameter erhöht sein wie bei der bakteriellen. Er kann sich jedoch auch gänzlich unauffällig darstellen, was die Diagnose einer viralen Genese erschweren beziehungsweise hinauszögern kann. Von besonderem Interesse im klinischen Alltag ist bei Verdacht auf eine Meningitis

die Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Genese, da sich hieraus therapeutische Konsequenzen ergeben.

In frühen Stadien einer enteroviralen Meningitis findet sich im LCS typischerweise eine Pleozytose, also eine Leukozytenkonzentration über 5 Zellen/ μ l, mit Granulozytendominanz. Von einer Dominanz wird gesprochen, wenn Granulozyten mehr als 50% der Leukozyten ausmachen, den überwiegenden Anteil stellen hier neutrophile Granulozyten dar [2,5,6,9]. Die Leukozytenkonzentration liegt meist im Bereich zwischen 100 und 1000 Zellen/ml, kann jedoch extreme Ausreißer nach oben aufweisen [6]. Nach ca. 8-48 Stunden kann ein Umschlag zugunsten einer lymphozytären Dominanz stattfinden [6].

Die Glukose ist im LCS typischerweise normwertig oder leicht erniedrigt, das Gesamteiweiß mild erhöht mit vereinzelt sehr hohen Werten [5,6]. Bei Neugeborenen wurden Glukosekonzentrationen von unter 30 mg/dl beobachtet [53].

Die Zellzahl im Liquor ist nicht geeignet für eine Unterscheidung zwischen einer viralen oder bakteriellen Genese einer Meningitis, da beide eine starke Erhöhung der Zellzahl verursachen können [9]. Eine in Frankreich durchgeführte retrospektive Studie konnte zeigen, dass ein Gesamtprotein im Liquor von über 500 mg/l oder ein erhöhter Procalcitoninwert von über 0,5 ng/ml im Serum mit einer Sensitivität von 86% bzw. 98% und einer Spezifität von 87% bzw. 89% als Laborparameter herangezogen werden können, um einen Verdacht auf eine bakterielle Genese zu erhärten [9,58].

Die aktuelle S1-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) für virale Meningoenzephalitiden aus dem Jahre 2018 empfiehlt zur Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Genese die Bestimmung von Procalcitonin, das nur bei bakteriellen Infektionen erhöht ist, sowie die Bestimmung von Laktat im LCS [59]. In der S1-Leitlinie von 2015 zu „Nicht-eitrigen ZNS-Infektionen von Gehirn und Rückenmark im Kindes- und Jugendalter“ wird ebenfalls die Bestimmung des Procalcitonins als hilfreich herausgestellt. Zudem werden dort der „*Bacterial Meningitis Score*“ (BMS) und der „*Meningitest*“ als klinische Scores herausgestellt, die jedoch erst ab einem Alter von 4 Monaten zum Einsatz kommen sollten. Eine aseptische Meningitis ist demnach wahrscheinlich, wenn keiner der folgenden Punkte zutrifft [63]:

- Positive Gram-Färbung im Liquor

- Absolute Neutrophilenzahl im Liquor über 1000 Zellen/ μ l
- Liquor-Protein über 80 mg/dl (bzw. 50 mg/dl beim „Meningitest“)
- Absolute Neutrophilenzahl im Blut über 10000 Zellen/ μ l
- Anamnestisch Krampfanfall im Rahmen der Erkrankung
- (zusätzlich beim *Meningitest*: Procalcitonin-Level \geq 0,5 ng/ml) [63]

Die Sensitivität dieser Tests liegt bei 100%, der BMS weist mit 52% eine höhere Spezifität als der *Meningitest* auf [60].

An neueren Biomarkern wird aktuell noch geforscht. Einige Marker wie *Heparin-binding-protein*, *high mobility group one box protein 1* (HMGB1) und *heat shock protein 72* (Hsp72) zeigten in Studien vielversprechende Ergebnisse [63]. *Heparin-binding-protein* weist im LCS bei höheren Werten als 20 ng/ml eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 99,2% und einen positiven bzw. negativen prädiktiven Wert von 96,2% bzw. 100% bei Diagnose einer bakteriellen Meningitis auf und zeigt signifikant höhere Werte bei bakteriellen ZNS-Infektionen im Vergleich zu viralen [61]. Im LCS sind die Konzentrationen von HMGB1 und Hsp72 bei der bakteriellen Meningitis signifikant höher als bei der aseptischen Meningitis [62].

1.2.5 Therapie

Die Behandlung der Symptome steht im Vordergrund der Therapie enteroviraler Infektionen, da es nach aktuellem Stand noch keine enteroviruspezifische Therapie gibt, die ausreichend wirksam und zugleich nebenwirkungsarm und ökonomisch vertretbar ist [2,8].

Die meisten Patienten werden wegen des hohen Fiebers mit Antipyretika wie Paracetamol, das zusätzlich analgetisch wirkt, behandelt; auch andere analgetisch wirksame Substanzen wie Ibuprofen kommen bei enteroviralen Meningitiden häufig zum Einsatz [34]. Die aktuellen Leitlinien zur viralen Meningoenzephalitis und zu nicht-eitrigen ZNS-Infektionen von Gehirn und Rückenmark im Kindes- und Jugendalter empfehlen eine analgetische und antipyretische Therapie [63].

Der bei einigen Patienten ausgeprägte Flüssigkeitsverlust, der durch Erbrechen zustande kommen kann, gepaart mit konsekutiven Elektrolytverschiebungen macht häufig die Gabe von Flüssigkeit in Form von Infusionen nötig [34]. Diese müssen unter Bilanzierung verabreicht werden, da das Risiko eines Hirnödems besteht [6]. Bei Enzephalitiden muss eine durchgehende Überwachung der Vitalfunktionen gewährleistet sein [34].

Obwohl Antibiotika nicht gegen Enteroviren wirksam sind, kommen dennoch häufig Antibiotika, vor allem aus der Cephalosporingruppe wie Cefuroxim oder Cefotaxim, intravenös zum Einsatz. Grund hierfür kann eine mangelnde Gewissheit der behandelnden Ärzte im Hinblick auf das verursachende Agens (bakteriell versus viral) sein. Um keine potenziell tödlich endende bakterielle Infektion zu übersehen, wird immer noch in vielen Fällen auf Antibiotika zurückgegriffen, obwohl es sich um enteroviral verursachte Erkrankungen handelt. So ergab eine Analyse in Südfinnland, dass 22% der Patienten, die an enteroviraler Meningitis erkrankt waren, Ceftriaxon erhielten [37]. Eine Analyse von 506 Fällen aseptischer Meningitiden in Athen ergab, dass nur 11,7% der Patienten keine antimikrobielle Therapie erhielten [29].

Der Einsatz von Immunglobulinen als intravenöse Applikation ist weit verbreitet, wird aber kontrovers diskutiert, da der Nutzen umstritten ist [2]. Da die körpereigene Immunabwehr gegen Enteroviren vor allem Antikörper-vermittelt abläuft [6], erscheint der Einsatz von Immunglobulinen als sinnvolle Maßnahme, um die Immunabwehr zu verbessern. Die aktuelle Studienlage lässt diese Schlussfolgerung jedoch nicht zu. Eine Immunglobulingabe kann bei immundefizienten Patienten oder Neugeborenen

in Erwägung gezogen werden, eine Empfehlung zur standardisierten Gabe existiert derzeit jedoch nicht [6]. Auch schwere Verläufe sollen von einer Immunglobulingabe profitieren [2].

In jüngerer Vergangenheit sind zahlreiche Forschungsansätze zur Erforschung einer enteroviruspezifischen Therapie verfolgt und die Etablierung von Impfstoffen vorangetrieben worden. Ein Angriffspunkt bei einer antiviralen Therapie kann unter anderem das Kapsid sein. Bestimmte Substanzen sollen hierbei die Replikation der Viren bereits vor der Anhaftung der Viren an die Wirtszelle verhindern, indem sie an das Kapsid binden und so ein Andocken verhindern.

Einen anderen Angriffspunkt stellen die Proteasen 2A und 3C dar, die virale Proteine durch Spaltung von Polypeptiden generieren [8].

Studien haben verschiedene Substanzen auf ihre Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil hin untersucht. Eine vielversprechende Substanz stellt Pleconaril dar. Dieser Wirkstoff zeichnet sich durch eine hohe Bioverfügbarkeit aus und verhindert das Andocken des Virus an die Wirtszelle [2]. Pleconaril bindet an eine hydrophobe Tasche neben der Oberflächenrezeptorbindungsstelle des Kapsidproteins VP1 und verhindert so das Andocken sowie die anschließende RNS-Einschleusung in die Wirtszelle [8]. Da Pleconaril jedoch Nebenwirkungen wie Diarrhö, Schwindel und eine Cytochrom P450-Induktion hervorruft, ist es nicht zur Therapie zugelassen [2].

1.2.6 Langzeitfolgen

Typischerweise heilt eine enterovirale ZNS-Infektion folgenlos aus. Patienten unter 2 Jahren weisen eine signifikant erhöhte Morbidität und Mortalität auf, die vor allem durch kardiale und hepatische Komplikationen sowie septische Krankheitsverläufe mit disseminierter intravasaler Gerinnung und Multiorganversagen hervorgerufen wird [34].

Bei immundefizienten Patienten kann es zu einer chronischen Meningoenzephalitis kommen, die tödlich enden kann [2,34]. Eine chronische Meningoenzephalitis ist vergesellschaftet mit Cephalgie, Hörverlust, Koma, Lethargie, Schwindel, Ataxie, Kognitionsverlust, Parästhesien, Dermatomyositis, Exanthem, Hepatitis und Ödemen [34]. Eine Immundefizienz im Sinne einer Hypogammaglobulinämie kann besonders zur Entwicklung einer chronischen Verlaufsform beitragen, da die Immunantwort vor allem antikörpervermittelt stattfindet [6]. Die Entwicklung rheumatologischer Syndrome wie einer Dermatomyositis kommt in bis zu 50% der Fälle bei chronischen Verlaufsformen vor [6].

Eine Assoziation mit Diabetes mellitus Typ 1 wird diskutiert [7]; sie wird vor allem bei Coxsackievirus B angenommen, da hier eine Kreuzreaktivität zwischen virusspezifischen Antikörpern und Wirtsproteinen gezeigt werden konnte. Es wird davon ausgegangen, dass die Infektion bei prädiabetischen Patienten, eher selten bei Gesunden, als Auslöser zu einer Manifestation der Krankheit führen kann [4].

Nach neonatalen Myokarditiden treten gehäuft kardiale Komplikationen wie Herzwandaneurysmen, Herzinsuffizienz oder Mitralinsuffizienz auf, die eine lebenslange kardiologische Betreuung und gegebenenfalls Medikation nötig machen [64].

Ebenso wird bei Neugeborenen nach abgelaufener Infektion über Spastik, Lernstörungen, Krampfanfälle und eine radiologisch nachweisbare periventrikuläre Leukomalazie berichtet [53].

Im Mausmodell konnten Monate nach einer Coxsackievirus B3 (CVB-3)-Infektion niedrige Erregermengen nachgewiesen werden, die mit einer chronischen Inflammation im ZNS verbunden sind und zu Läsionen im Hippocampus und im Kortex führen. CVB-3 gelangt in neuronale Zellen des ZNS und führt dort zu einer verzögerten Apoptose der Neurone. Es besteht der Verdacht, dass auch bei

humanen Infektionen CVB-3 und andere Erreger zu chronischen Inflammationen mit Beteiligung von Chemokinen und Interferonen insbesondere bei Neugeborenen führen könnten [65,66].

1.3 Fragestellung der Arbeit

Unter epidemiologischen Gesichtspunkten ergeben sich bei Berücksichtigung bereits vorgestellter Erkenntnisse verschiedene zu untersuchende Aspekte. Prinzipiell sollen auf Grundlage der großen Patientenzahl unserer Untersuchung in anderen Studien beobachtete Kennzahlen wie Geschlechterverteilung, mittleres Alter und saisonale Verteilung reproduziert werden oder gegebenenfalls auch davon abweichende Ergebnisse festgestellt werden.

Des Weiteren sollen laborchemische Parameter im Jahresvergleich, insbesondere jedoch auch in Hinsicht auf Unterschiede zwischen verschiedenen Serotypen untersucht werden. Dabei soll sowohl auf Blutparameter als auch auf Liquorparameter ein besonderes Augenmerk gelegt werden und eine Diskussion dieser Aspekte im Vergleich zu bereits erlangten Erkenntnissen erfolgen. Im Detail ergibt sich dabei die Frage der Identifikation bestimmter Parameter im Blut, die im Jahr 2008 signifikant erhöht bzw. erniedrigt waren, wenn man einen Vergleich mit 2013 anstellt. Gleiches soll für entsprechende Parameter im Liquor vorgenommen werden. Eine genauere Untersuchung soll hier in Bezug auf mögliche Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen Serotypen der detektierten Enteroviren in Liquor- und Blutparametern durchgeführt werden.

Im Übrigen beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit klinischen Parametern, die im Allgemeinen auf die Häufigkeit ihres Auftretens im gesamten Patientenkollektiv und im Speziellen auf Unterschiede zwischen den definierten Gruppen hin untersucht werden sollen. Hier stellt sich konkret die Frage nach möglichen signifikanten Unterschieden in der Ausprägung der klinischen Parameter zwischen den angegebenen Zeiträumen und ermöglicht erneut die Beobachtung möglicher Unterschiede im Hinblick auf die verschiedenen Serotypen der detektierten Enteroviren.

Zuletzt beschäftigen wir uns mit den Parametern des Krankheitsverlaufs, die ebenfalls nach allgemeiner Beschreibung statistischer Basiswerte wie Mittelwert und Standardabweichung mit besonderem Augenmerk auf signifikante Unterschiede

innerhalb der verschiedenen Gruppen sowie mit dem Fokus auf bestimmte Fragestellungen eingehender beleuchtet werden sollen. Diese betreffen im Wesentlichen die Identifikation signifikant veränderter Parameter des Krankheitsverlaufes in den angegebenen Zeiträumen und insbesondere die Betrachtung der verschiedenen Serotypen im Hinblick auf mögliche signifikante Unterschiede.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienaufbau

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Kohortenstudie mit multizentrischer Datenakquisition nach zwei großen Ausbrüchen der enteroviralen Meningitis in den Jahren 2008 und 2013 durchgeführt.

2.2 Patientenauswahl

Um für die Studie eine ausreichende Fallzahl analysieren zu können, wurde eine Multicenter-Studie konzipiert. In Absprache mit dem *National Reference Centre for Polyomyelitis and Enteroviruses* (NRC PE) des RKI wählten wir die in der Folge aufgeführten Kinderkliniken als repräsentative Beispiele verschiedener Regionen Deutschlands aus (Abbildung 1). Die kooperierenden Krankenhäuser stellten die Patientendaten in pseudonymisierter Form bereit. Dabei handelte es sich vor allem um Arztbriefe, Laborergebnisse und mikrobiologische Befunde wie PCR-Resultate. Unvollständige Daten wurden anhand von Rückfragen bei den entsprechenden Referenzlaboren des Labornetzwerkes zur Enterovirusdiagnostik in Deutschland (LaNED) oder bei den Kliniken komplettiert. LaNED ist ein deutschlandweites Netzwerk aus Laboren, das eine unentgeltliche Untersuchung von Stuhl- und Liquorproben auf Enteroviren, z.B. mittels PCR, durchführt und dabei Qualitätssicherungskriterien und -maßnahmen wie Ringversuchen unterliegt [67].



Abbildung 1: Regionale Verteilung der teilnehmenden Kliniken

Folgende Krankenhäuser nahmen an der Studie teil (geordnet von Norden nach Süden): Kinderkrankenhaus Auf der Bult, Hannover; Kinderklinik Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Universitätskinderklinik Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU); Universitätskinderklinik Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg; Kinderklinik Ludwigsburg

Fälle, die durch folgende ICD (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)-Codes gekennzeichnet waren, wurden als potentielle Fälle für die vorliegende Studie in Betracht gezogen:

- „A87.*“ (Virusmeningitis),
- „B34.1“ (Infektion durch Enteroviren nicht näher bezeichneter Lokalisation),
- „G03.0“ (Nichteitrige Meningitis) und
- „G03.9“ (Meningitis, nicht näher bezeichnet)

Diese Fälle wurden anschließend auf folgende Einschlusskriterien hin untersucht und bei Erfüllung aller Kriterien in die weiterführende Betrachtung integriert:

- Alter von 0 bis 18 Jahren
- Aufnahmezeitraum zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2008 oder Aufnahmezeitraum zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2013
- positive PCR auf enterovirale RNS im LCS und/oder im Stuhl
- Zellzahl im Liquor $\geq 4/\mu\text{l}$ und/oder klinische Zeichen einer Infektion des ZNS

Als Ausschlusskriterien dienten folgende Kriterien:

- Bakterielle Meningitis
- Aufnahmezeitraum außerhalb der angegebenen Zeiträume
- Alter >18 Jahre

Fälle, bei denen die Diagnosestellung allein auf einer serologischen Testung mittels Enterovirus-IgM und/oder -IgG Titern basierten, wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

Eine Bestätigung des Ethikantrags zu dieser retrospektiven Studie wurde beim Ethikkomitee der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg [2014-824R-MA] eingeholt. Die lokalen Ethikkomitees der beteiligten Kliniken wurden ebenfalls über die Durchführung der Studie informiert und hatten keine Einwände bei Bearbeitung des zu untersuchenden Materials in pseudonymisierter Form.

2.3 Datenerhebung

Bei der Untersuchung der Akten erstellten wir ein Auswertungsraster, das in vier größere Bereiche unterteilt war, welche wiederum jeweils mehrere Unterpunkte umfassten:

- Epidemiologische Daten
- Klinische Daten
- Laborergebnisse
- Parameter des Krankheitsverlaufs

Wir untersuchten für jeden Patienten alle definierten Unterpunkte und unterschieden dabei zwischen dem Vorhandensein eines Merkmals („Ja“) bzw. dem Nicht-Vorhandensein („Nein“) und der Kategorie „keine Angabe“.

Bei der Zuordnung zu Jahreszeiten zogen wir die meteorologische Definition heran:

- Winter: Dezember, Januar, Februar
- Frühling: März, April, Mai
- Sommer: Juni, Juli, August
- Herbst: September, Oktober, November

Ausschlaggebend für die saisonale Einteilung war das Aufnahmedatum.

Für folgende Unterpunkte wurden Definitionen für bestimmte Formulierungen oder Krankheitssymptome festgelegt, deren Vorhandensein im jeweiligen Fall als Auftreten eines Merkmals („Ja“) gewertet wurde (Tabelle 2):

Tabelle 2: Übersicht über die Formulierungen, die bei Vorhandensein als Ausprägung eines bestimmten Symptoms gewertet wurden

Symptom	Formulierung, die als Auftreten des Symptoms gewertet wurde
Rhinitis	<ul style="list-style-type: none"> • „Schnupfen“, • „seröse Rhinitis“ • „leichter Schnupfen“ • „Rhinitis“
Infekt der oberen Atemwege	<ul style="list-style-type: none"> • „Rachenring gerötet“ • „Tonsillen gerötet“ • „Streptokokken-A-Tonsillitis“ • „virale Tonsillitis“ • „Infekt der oberen Atemwege“ • „Luftwegsinfekt“ • „Erkältung“
Sepsis-Zeichen	<ul style="list-style-type: none"> • „verlängerte Rekapillarierungszeit“ • „arterielle Hypotonie“ • „Kreislaufschock“ • „Sepsis“ • „SIRS“ (<i>systemic inflammatory response syndrome</i>) • „V.a. <i>late-onset</i> Neugeboreneninfektion“
Lymphadenitis	<ul style="list-style-type: none"> • „Lymphknotenschwellung“ <ul style="list-style-type: none"> - „nuchal“ - „klavikulär“ - „zervikal“ - „okzipital“ - „submandibulär“ - „inguinal“
Durchfall	<ul style="list-style-type: none"> • „breiige Stühle“ • „Durchfall“ • „weicher Stuhlgang“ • „etwas weichere Stühle“ • „breiig, grünlich“ • „dünnere Stühle“
Rückenschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • „Nackenschmerzen“ • „Rückenschmerzen“

Müdigkeit	<ul style="list-style-type: none">• „matt“• „liegt viel im Bett“• „lange Schlafphasen“• „somnolent“• „abgeschlagen“• „schlapp“• „müde“• „Schlappheit“• „schläfrig“• „Mattigkeit“
Meningismus	<ul style="list-style-type: none">• „Meningismus“• „Nackensteife“• „Opisthotonus“• „Lasègue positiv“
Verhaltensänderungen	<ul style="list-style-type: none">• „weinerlich“• „trinkt nicht“• „isst nicht“• „apathisch“• „trinkt weniger“• „unleidlich“• „verlangsamt in Auffassung und Reaktion“• „Trinkverweigerung“• „abwehrend“• „verminderter Appetit“• „liegt gekrümmt im Bett, starke Abwehr“• „Appetitverminderung“• „unruhig, fahrig Bewegungen“• „unsicheres Gangbild“• „Bewusstsein getrübt“• „schreckhaft“

Nachfolgend werden einige zusätzliche Aspekte bei der Zuordnung zu bestimmten Unterpunkten besprochen (Tabelle 3):

Tabelle 3: Übersicht über die Definitionen und Berechnungen, die bei verschiedenen untersuchten Parametern angewandt wurden

Parameter	Definition/Berechnung
Krankenhausaufenthaltsdauer	Berechnet inklusive Aufnahme- und Entlassungstag, gemessen in ganzen Tagen
Dauer der akuten Erkrankung	Berechnet aus der Summe der Dauer der Symptome vor dem Klinikaufenthalt und der Dauer des Klinikaufenthaltes
Dauer der Symptome vor dem ersten Arztbesuch	Berechnet in halben Tagen
Fieber	Zuhause oder im Krankenhaus gemessene Temperatur von mehr als 38,5°C
Dauer des Fiebers	Wenn möglich, in Viertel Tagen angegeben, meist jedoch nur gröbere Angaben in halben Tagen möglich
Dauer der Antibiotika- oder anderer Medikamentengabe	Berechnet in halben Tagen
Biphasischer Verlauf	Definiert als eine Fieberphase mit anschließender Normaltemperatur (Tage) und anschließendem erneutem Fieberanstieg (>38,5°C)

2.4 Mikrobiologischer Nachweis von NPEV

Der Nachweis der NPEV erfolgte bei Verdacht auf Meningitis zunächst in dem entsprechend für die Klinik zuständigen mikrobiologischen Labor. Sofern dieses Labor nicht zu LaNED gehörte, erfolgte der Versand an die entsprechende Stelle. Unsere Studie basierte demnach auf Befunden der folgenden mikrobiologischen Labore: Regierungsinstitut für Öffentliche Gesundheit Niedersachsen, Hannover; Institut für Virologie, Universitätsklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf; Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Erlangen; Institut für Virologie, Universitätsklinik Ulm; und Labor Prof. Gisela Enders und Kollegen, MVZ, Stuttgart.

Zur Testung auf Enteroviren erfolgte eine PCR-Untersuchung der nicht-codierenden Region am 5'-Ende der RNS (5'-NCR). Im Anschluss erfolgte, wenn möglich, eine Kultur mit anschließender Typisierung mithilfe von PCR und subsequenter Sequenzierung der VP1-Region.

2.5 Statistische Auswertung

Quantitative klinische Charakteristika und Laborparameter, die annähernd normal verteilt waren, wurden mithilfe des *Zweistichproben-t-Tests* oder einer Varianzanalyse für mehrere Gruppen durchgeführt. Für verzerrt verteilte quantitative Daten zogen wir je nach Eignung den *Mann-Whitney-U-Test* oder den *Kruskal-Wallis-Test* heran. Um die Häufigkeit zweier Proben zu vergleichen, benutzten wir den χ^2 -Test oder den *Exakten Test nach Fisher*; für ordinalskalierte Daten wurde der *Cochran-Armitage-Trendtest* herangezogen.

Ein Testergebnis mit einem p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Bei Durchführung einer Varianzanalyse oder des *Kruskal-Wallis-Tests* wurden weiterführende statistische Tests zum Vergleich zweier Subgruppen nur dann durchgeführt, wenn der Signifikanzwert p weniger als 0,05 betrug (je nach Eignung durch Ausführung des *Scheffe-Tests* oder des *Mann-Whitney-U-Tests*). Alle statistischen Berechnungen wurden mithilfe des SAS-Systems, Veröffentlichung 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC), durchgeführt.

Die Durchführung der genannten Tests erfolgte durch die Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim unter der Leitung von Prof. Christel Weiß.

3 ERGEBNISSE

3.1 Vergleich zwischen 2008 und 2013

3.1.1 Epidemiologische Parameter

3.1.1.1 Allgemeines

Infektionen mit NPEV stellten während der Ausbrüche in den Jahren 2008 und 2013 in Deutschland den häufigsten Grund für virale Meningitiden der Gesamtpopulation in der durchgeführten Studie dar. Die Analyse der Daten aus den fünf teilnehmenden Kliniken zeigte, dass 2008 bzw. 2013 jeweils 157 bzw. 106 Patienten wegen viraler Meningitis in der jeweiligen Klinik behandelt wurden.

Von den 157 Patienten im Jahr 2008 wurden 64% (100/157) durch NPEV verursacht, im Jahr 2013 waren es 91% (96/106) (Abbildung 2b, c)

Von den NPEV-positiven Proben wurde 2008 in 64% der Fälle (64/100) bzw. 2013 in 60% (58/96) E-30 nachgewiesen (Abbildung 2e,f).

Über beide Jahre gesehen, konnten in 95 % der Fälle NPEV im Liquor (\pm Stuhl) nachgewiesen werden. In 4 (2008) bzw. 5 (2013) Fällen wurde nur der Stuhl getestet, nicht jedoch der Liquor.

Aufgrund der Fragestellung dieser Arbeit, die Unterschiede innerhalb der NPEV im Hinblick auf klinische und epidemiologische Parameter zu identifizieren, konzentrierten wir uns auf den Vergleich der NPEV- Serotypen untereinander.

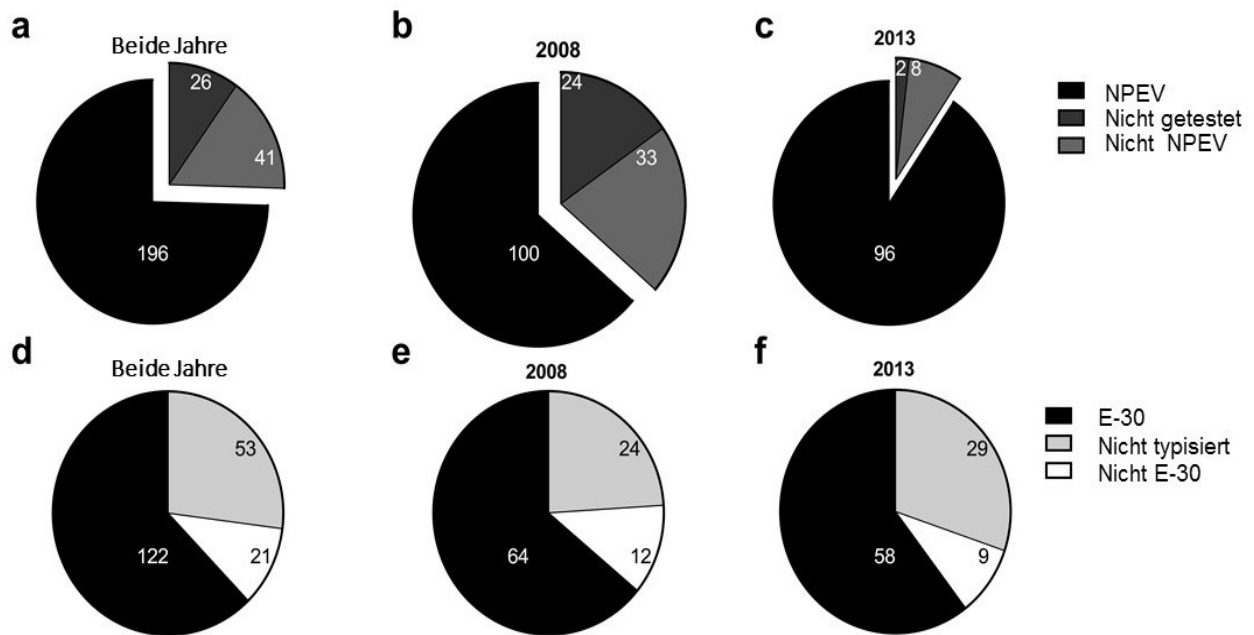


Abbildung 2: Verteilung der Fälle nach Untergruppen und Jahren

a-c: Anteil der NPEV-Fälle an allen Fällen, die in den fünf Kliniken wegen viraler Meningitis behandelt wurden (**a**) während beider Ausbrüche 2008 und 2013 (insgesamt 263 Patienten), (**b**) im Jahr 2008 (157 Patienten), (**c**) im Jahr 2013 (106 Patienten).

Der schwarze Anteil zeigt die NPEV-positiven Fälle in Liquor und/oder Stuhl, der dunkelgraue Anteil beschreibt die Fälle, die nicht auf NPEV getestet wurden und bei denen keine anderen Erreger festgestellt werden konnten, der hellgraue Anteil zeigt Fälle, bei denen andere Erreger als NPEV identifiziert wurden.

d-f: Anteil der E-30-Infektionen an allen Fällen, die in den fünf Kliniken wegen durch NPEV verursachter viraler Meningitis behandelt wurden (**d**) während beider Ausbrüche 2008 und 2013 (insgesamt 196 Patienten mit NPEV als bestätigtem Erreger), (**e**) im Jahr 2008 (100 Patienten), (**f**) im Jahr 2013 (96 Patienten). Der schwarze Anteil beschreibt die NPEV-Fälle, bei denen E-30 in Liquor ± Stuhl nachgewiesen wurde, der graue Anteil zeigt die Fälle, bei denen der Erreger nicht genauer klassifiziert werden konnte, der weiße Anteil repräsentiert Erkrankungen, die durch andere NPEV-Serotypen verursacht wurden, nämlich E-4, E-6, E-9, E-11, E-9/11*, E-25, EV-A71, Coxsackievirus A und Coxsackievirus B (siehe Tabelle 4)

Als häufigste Genotypen der Gruppe „Nicht E-30“ traten jahresübergreifend E-6 und Coxsackievirus B auf (Tabelle 4).

Tabelle 4: Liste der Genotypen, die in Abbildung 2 als „Nicht E-30“ klassifiziert sind, unterschieden nach den Jahren 2008 und 2013 und zusammengefasst aus beiden Jahren

	2008	2013	Gesamtanzahl
E-4	2		2
E-6	4	2	6
E-9	1	1	1
E-11	1		1
E-9/11*		1	1
E-25	1		1
EV-A71		1	1
Coxsackievirus A		1	1
Coxsackievirus B	3	3	6

*Eine eindeutige Unterscheidung zwischen E-9 und E-11 war nicht möglich.

3.1.1.2 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Durchschnittsalter der mit NPEV infizierten Patienten betrug im Jahr 2008 $6,8 \pm 3,8$ Jahre, im Jahr 2013 $7,1 \pm 4,1$ Jahre. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Jahren. 2008 waren 2,8-mal so viele männliche Patienten wie weibliche betroffen, 2013 betrug das Verhältnis 2:1 ohne signifikanten Unterschied (Tabelle 5).

3.1.2 Klinische Parameter

Bestimmte Symptome waren in beiden Jahren in der Mehrheit der Fälle vorherrschend. So traten 2008 bzw. 2013 bei 86% bzw. 83% Kopfschmerzen, bei 82% bzw. 76% Meningismus und bei 72% bzw. 74% Erbrechen ohne jeweils signifikante Unterschiede auf (Tabelle 5).

Ein signifikant erhöhtes Vorkommen von Verhaltensänderungen konnte 2008 im Vergleich zu 2013 (24% zu 12%) festgestellt werden ($p=0,0360$). Im Gegensatz dazu litten mit 24% signifikant mehr Patienten im Jahr 2013 an Rückenschmerzen als im Jahr 2008, in dem es 11% waren ($p=0,0164$) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Klinische Parameter aller Patienten mit NPEV-Infektionen in den Jahren 2008 und 2013

		2008	2013	p-Wert
	Alter (Jahre)	6.8±3.8 (n=100)	7.1±4.1 (n=96)	0,5526
Geschlecht	Männlich	74/100 (74%)	64/96 (67%)	0,2609*
	Weiblich	26/100 (26%)	32/96 (33%)	
Symptome	Husten	6/97 (6%)	5/96 (5%)	0,7697
	Erbrechen	71/99 (72%)	70/95 (74%)	0,7586
	Durchfall	8/99 (8%)	8/96 (8%)	0,9488
	Meningismus	81/99 (82%)	73/96 (76%)	0,3223
	Petechien	3/99 (3%)	8/96 (8%)	0,1086
	Rückenschmerzen	11/99 (11%)	23/95 (24%)	0,0164

Ergebnisse

	Verhaltensänderungen	19/80 (24%)	11/94 (12%)	0,0360
	Müdigkeit	26/98 (27%)	28/96 (29%)	0,6821
	Kopfschmerzen	84/99 (85%)	80/96 (83%)	0,7724
	Krampfanfälle	2/100 (2%)	2/95 (2%)	1,0000
	Maximale Temperatur (°C)	38.4±0.9 (n=92)	38.8±0.8 (n=89)	0,0015
Diagnosen	Rhinitis	14/99 (14%)	8/96 (8%)	0,2000
	Infekt der oberen Atemwege	47/100 (47%)	33/96 (34%)	0,0722
	Gastroenteritis	1/99 (1%)	6/96 (6%)	0,0622
	Lymphadenitis	28/98 (29%)	16/95 (17%)	0,0522
	Sepsis	5/99 (5%)	11/96 (11%)	0,1031

Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl/Gesamtzahl der Patienten dargestellt, für die relevante Informationen festgehalten wurden. In Klammern ist der prozentuale Anteil der Patienten angegeben, für die die entsprechenden Merkmale/Symptome/Diagnosen positiv waren bzw. die Anzahl der Patienten (n), für die die jeweiligen Daten erhoben wurden; die p -Werte wurden vergleichend im Hinblick auf die Jahre 2008 und 2013 bestimmt und sind bei $p < 0,05$ (signifikanter Wert) **fett** gedruckt.

*Der hier angegebene p -Wert zeigt das Verhältnis von männlich zu weiblich an.

Das Vorkommen von Lymphadenitis und Gastroenteritis zeigte einen Trend zugunsten des Jahres 2008 bei der Lymphadenitis bzw. des Jahres 2013 bei der Gastroenteritis, ohne jedoch signifikante p -Werte aufzuweisen (0,0522 bzw. 0,0622).

Die durchschnittliche maximale Körpertemperatur der Patienten im Jahr 2008 lag mit $38,4 \pm 0,9$ °C signifikant niedriger als 2013 ($38,8 \pm 0,8$ °C) ($p=0,0015$) (Tabelle 5).

Generell traten 2008 nur bei 52% der Patienten Fieber auf (46/92), während es 2013 67% (59/82) waren.

Die restlichen klinischen und diagnostischen Parameter zeigten keine auffälligen Unterschiede bei der Betrachtung der Verteilung zwischen 2008 und 2013.

3.1.3. Laborchemische Parameter

Die Patienten der 2008er-Kohorte zeigten gegenüber der Gruppe des Jahres 2013 signifikant erhöhte Leukozytenwerte im peripheren Blut mit $11,7 \pm 3,5 \times 10^9/l$ im Vergleich zu $10,4 \pm 4,5 \times 10^9/l$ ($p=0,0122$) (Tabelle 6). Ähnlich zeigten sich auch im LCS für das Jahr 2008 eine signifikant erhöhte Anzahl von Zellen mit $319,9 \pm 441,5$ Zellen/ μl im Vergleich zu $159,5 \pm 220,2$ Zellen/ μl im Jahr 2013 ($p=0,0002$) (Tabelle 6). Der prozentuale Anteil der Neutrophilen an der Liquorgesamtzellzahl verhielt sich in beiden Jahren ähnlich mit $72,5 \pm 22,0\%$ im Jahr 2008 bzw. $72,9 \pm 19,5\%$ im Jahr 2013.

Die restlichen gemessenen Laborparameter wie Entzündungs- oder Gerinnungsparameter sowie die Glukose- und Proteinkonzentration im LCS verhielten sich in beiden Jahren ähnlich; lediglich die partielle Thromboplastinzeit (PTT) zeigte eine Tendenz zu höheren Werten im Jahr 2008 ($34,7 \pm 20,2$ s) gegenüber jenen des Jahres 2013 ($28,8 \pm 7,2$ s) ($p=0,0722$) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Laborchemische Parameter aller Patienten mit NPEV-Infektionen in den Jahren 2008 und 2013

		2008	2013	p-Wert
Blutwerte	Hämoglobin [g/l]	128.7±17.1 (n=95)	129.0±14.9 (n=94)	0,9068
	Thrombozyten [x10⁹/l]	302.0±103.7 (n=95)	278.5±75.5 (n=95)	0,1250
	Leukozyten [x10⁹/l]	11.7±3.5 (n=96)	10.4±4.5 (n=95)	0,0122
	CRP [mg/l]	126.8±130.1 (n=95)	148.6±232.1 (n=94)	0,7047
	INR	1.1±0.1 (n=20)	1.0±0.1 (n=37)	0,1908
	PTT [s]	34.7±20.2 (n=21)	28.8±7.2 (n=38)	0,0723
Liquorwerte	Glukose [mmol/l]	3.4±0.5 (n=85)	3.4±0.6 (n=85)	0,7621
	Protein [g/l]	0.4±0.3 (n=84)	0.4±0.2 (n=84)	0,3592
	Gesamtzellzahl [n/μl]	319.9±441.5 (n=95)	159.5±220.2 (n=91)	0,0002

Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl/Gesamtzahl der Patienten dargestellt, für die relevante Informationen festgehalten wurden. In Klammern ist die Anzahl an Patienten (n) angegeben, für die die jeweiligen Daten erhoben wurden; die p-Werte wurden vergleichend im Hinblick auf die Jahre 2008 und 2013 bestimmt und sind im Falle von $p < 0,05$ (signifikanter Wert) **fett** gedruckt. Verwendete Abkürzungen: CRP= C-reaktives Protein, INR= International Normalized Ratio, PTT= partielle Thromboplastinzeit.

3.1.4. Parameter des Krankheitsverlaufs

Beim Vergleich des Krankheitsverlaufs zwischen den beiden Ausbrüchen unterschied sich lediglich die Rate an symptomatischer Behandlung vor dem Krankenhausaufenthalt. 2008 erhielt ein signifikant höherer Anteil (91%, $p=0,0256$) der Patienten eine symptomatische Behandlung vor der Aufnahme ins Krankenhaus. Die Betrachtung der restlichen Parameter wie Dauer der Symptome vor Einweisung, antibiotischer Behandlung während des Klinikaufenthalts und vor dem Krankenhausaufenthalt oder Dauer des Fiebers, ergaben ebenso wenig signifikante Unterschiede wie die Betrachtung der Dauer des Krankenhausaufenthalts oder der Krankheitsdauer. (Tabelle 7)

Tabelle 7: Krankheitsverlauf aller Patienten mit NPEV-Infektionen in den Jahren 2008 und 2013

	2008	2013	p-Wert
Symptomatische Behandlung vor Einweisung	31/34 (91%)	37/52 (71%)	0,0256
Antibiotische Behandlung vor Einweisung	5/31 (16%)	4/48 (8%)	0,2869
Dauer der Symptome vor Einweisung [Tage]	1.2±1.0 (n=76)	1.1±1.3 (n=80)	0,1029
Symptomatische Behandlung während des Krankenhausaufenthaltes	74/74 (100%)	87/88 (99%)	1,0000
Antibiotische Behandlung während des Krankenhausaufenthaltes	74/99 (75%)	68/94 (72%)	0,7046
Dauer des Fiebers [Tage] *	1,0 [0,0-2,5] (n=14)	0,5 [0,0-4,0] (n=35)	0,3215
Dauer des Krankenhausaufenthaltes [Tage] *	5,0 [2,0-14,0] (n=90)	4,0 [3,0-106,0] (n=95)	0,0896
Krankheitsdauer [Tage] *	7,0 [3,0-18,0] (n=76)	6,0 [3,0-106,0] (n=80)	0,1643

Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Anzahl/Gesamtzahl der Patienten dargestellt, für die relevante Informationen festgehalten wurden. In Klammern ist der prozentuale Anteil der Patienten angegeben, für die die entsprechenden Merkmale/Symptome/Diagnosen positiv waren bzw. die Anzahl der Patienten (n), für die die jeweiligen Daten erhoben wurden; die p -Werte wurden vergleichend im Hinblick auf die Jahre 2008 und 2013 bestimmt und sind bei $p < 0,05$ (signifikanter Wert) **fett** gedruckt

* Hier sind die Daten als Median [Minimum-Maximum] dargestellt, zusätzlich wird die Anzahl der Patienten (n), für die die jeweiligen Daten erhoben wurden, angegeben.

3.2 Vergleich der Geno- und Serotypen

Um charakteristische klinische und laborchemische Parameter für E-30, den häufigsten nachgewiesenen Serotyp, zu identifizieren, führten wir weiterhin eine Analyse der Daten im Hinblick auf E-30-positive Fälle durch, die mit den Gruppen, bei denen kein bestimmter Serotyp („Untypisiert“) oder ein anderer Serotyp als E-30 („Nicht E-30“) bestimmt wurde, verglichen wurden. Tabelle 8 zeigt die Enteroviren, die unter der Kategorie „Nicht E-30“ zusammengefasst wurden.

Tabelle 8: Liste der Serotypen, die in der Kategorie „Nicht E-30“ enthalten sind, Angabe in absoluten Zahlen

Enterovirus	2008	2013	Gesamtzahl
EV4	2		2
EV6	4	2	6
EV9	1	1	1
EV11	1		1
EV9/11*		1	1
EV25	1		1
EV71		1	1
Coxsackievirus A		1	1
Coxsackievirus B	3	3	6

*Hier war eine eindeutige Unterscheidung zwischen E-9 und E-11 nicht möglich.

Für beide Jahre konnten zwischen den Serotypen hinsichtlich der Saisonalität ähnliche Ergebnisse festgestellt werden, jeweils mit gehäufterem Auftreten im Sommer und im Herbst (Abbildung 3).

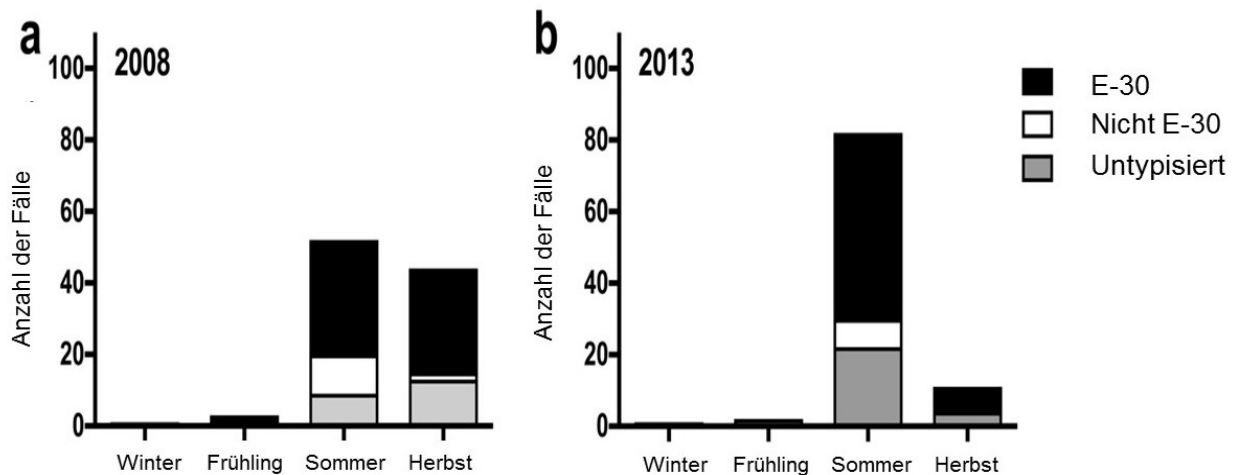


Abbildung 3: Unterteilung der NPEV-Infektionen nach Jahreszeiten im Jahr 2008 (a) und 2013 (b).

Die schwarzen Balken beschreiben E-30-positive Fälle (EV30), die weißen Balken „Nicht E-30“-Fälle, die grauen „untypisierte“ Fälle. Definition der Jahreszeiten, siehe unter 2.3. Datenerhebung

3.2.1 Altersverteilung

Die mit E-30 infizierten Patienten zeigten bei einem Mittelwert von $7,6 \pm 3,4$ Jahren ein signifikant höheres Durchschnittsalter als die anderen beiden Gruppen („Nicht E-30“ und „Untypisiert“; $p=0,0023$), die sich jeweils mit einem Mittelwert von $4,6 \pm 4,0$ Jahren ($p=0,0036$) bzw. $6,40 \pm 4,7$ Jahren ($p=0,1171$) präsentierten.

Auch bei weiterer Betrachtung der Subgruppen unter Berücksichtigung sowohl des Serotyps als auch des jeweiligen Jahres ergab sich ein signifikant höheres Durchschnittsalter bei E-30-positiven Fällen als bei „Nicht E-30“-Fällen ($p_{2008}=0,0379$; $p_{2013}=0,0972$) und ein tendenziell erhöhtes Durchschnittsalter als bei den untypisierten Fällen ($p_{2008}=0,833$; $p_{2013}=0,2940$) (Tabelle 10).

3.2.2 Klinische Parameter

E-30-positive Fälle zeigten bei den zwei Hauptsymptomen (siehe 3.1.2) Kopfschmerzen und Meningismus signifikant erhöhte Werte im Vergleich zu den Gruppen „Nicht E-30“ und „Untypisiert“. Mit einem Anteil von 86% (105/122) bei den E-30-positiven Fällen in der Kategorie Meningismus ergab sich ein im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen („Nicht E-30“ 71% ($p=0,1093$); „Untypisiert“ 65% ($p=0,0018$)) signifikant gehäuftes Auftreten ($p=0,0049$) (Tabelle 4). Ähnlich waren auch Kopfschmerzen mit 92% bei den E-30-positiven Fällen signifikant ($p<0,0001$) häufiger zu beobachten als bei den Gruppen „Nicht E-30“ (57%, $p=0,0002$) und „Untypisiert“ (77%, $p=0,0069$) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Klinische Parameter aller Patienten mit NPEV-Infektionen der Gruppen „E-30“-positiv, „Nicht E-30“ und „Untypisiert“

		E-30	Nicht E-30	Untypisiert	p-Wert
	Alter [Jahre]	7.6±3.4 (n=122)	4.6±4.0 (n=21)	6.4±4.7 (n=53)	0,0023
Geschlecht	Männlich	83/122 (68%)	17/21 (81%)	38/53 (72%)	0,4739*
	Weiblich	39/122 (32%)	4/21 (19%)	15/53 (28%)	
Symptome	Husten	6/120 (5%)	1/21 (5%)	4/52 (8%)	0,8033
	Erbrechen	92/121 (76%)	13/21 (62%)	36/52 (69%)	0,3288
	Durchfall	4/122 (3%)	2/21 (10%)	10/52 (19%)	0,0017
	Meningismus	105/122 (86%)	15/21 (71%)	34/52 (65%)	0,0049
	Petechien	7/122 (6%)	1/21 (5%)	3/52 (6%)	1,000
	Rücken- schmerzen	19/121 (16%)	3/21 (14%)	12/52 (23%)	0,4631

Ergebnisse

	Verhaltens- änderungen	14/107 (13%)	6/20 (30%)	10/47 (21%)	0,1278
	Müdigkeit	32/121 (26%)	4/21 (19%)	18/52 (35%)	0,3476
	Kopfschmerzen	112/122 (92%)	12/21 (57%)	40/52 (77%)	<0,0001
	Krampfanfälle	2/121 (2%)	0/21 (0%)	2/53 (4%)	0,5174
	Maximale Temperatur [°C]	38.5±0.9 (n=113)	38.7±0.8 (n=20)	38.6±0.8 (n=48)	0,6037
Diagnosen	Rhinitis	14/122 (11%)	2/21 (9%)	6/52 (12%)	0,9642
	Infekt der oberen Atemwege	54/122 (44%)	5/21 (24%)	21/53 (40%)	0,2098
	Gastroenteritis	2/122 (2%)	1/21 (5%)	4/52 (8%)	0,0876
	Lymphadenitis	33/121 (27%)	4/21 (19%)	7/51 (14%)	0,1505
	Sepsis	6/122 (5%)	2/21 (10%)	8/52 (15%)	0,0524

Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl/Gesamtzahl der Patienten dargestellt, für die relevante Informationen festgehalten wurden. In Klammern ist der prozentuale Anteil der Patienten angegeben, für die die entsprechenden Merkmale/Symptome/Diagnosen positiv waren bzw. die Anzahl der Patienten (n), für die die jeweiligen Daten erhoben wurden; die *p*-Werte wurden vergleichend im Hinblick auf alle 3 Gruppen („E-30“, „Nicht E-30“ und „Untypisiert“) mithilfe des χ^2 -Tests oder des *Exakten Tests nach Fisher* bestimmt und sind bei $p < 0,05$ (signifikanter Wert) **fett** gedruckt, *p*-Werte für die einzelnen Subgruppen sind im Text angegeben.

*Der hier angegebene *p*-Wert zeigt das Verhältnis von männlich zu weiblich an.

Weiterhin ergab sich aus der Subgruppenanalyse, dass nach Hinzunahme der Ausbruchsjahre 2008 und 2013 E-30-positive Patienten teils signifikant erhöhte Häufigkeiten von Kopfschmerzen aufwiesen als „Nicht E-30“ ($p_{2008}=0,0007$; $p_{2013}=0,0943$) und „Untypisiert“ ($p_{2008}=0,0509$; $p_{2013}=0,1141$) (Tabelle 10). Auch in der Kategorie „Meningismus“ konnte ein häufigeres Auftreten bei E-30-positiven Fällen als bei „untypisierten“ Fällen nachgewiesen werden ($p_{2008}=0,0203$; $p_{2013}=0,1040$) (Tabelle 10).

Neben den Hauptsymptomen Kopfschmerzen und Meningismus konnte auch gezeigt werden, dass die E-30-positiven Patienten häufiger unter Durchfall litten als die „Nicht E-30-positiven“ Patienten ($p=0,2139$). Dagegen war ein sogar signifikant niedrigeres Auftreten bei den E-30-Positiven als in der Gruppe der „untypisierten“ Fälle ($p=0,0010$) zu verzeichnen (Tabelle 9). Auch in der Subgruppenanalyse zeigte sich dieser Trend beim Vergleich von E-30-positiven Patienten und den „untypisierten“ Fällen ($p_{2008}=0,0398$; $p_{2013}=0,0151$) (Tabelle 10). Eine Sepsis war bei E-30-positiven Fällen weniger häufig als bei „Nicht E-30“- ($p=0,3331$) und „untypisierten“ Fällen ($p=0,0308$) (Tabelle 4). Im Jahre 2013 zeigten E-30-positive Fälle signifikant weniger (5% vs. 33%) Verhaltensänderungen als „Nicht E-30“-Fälle ($p_{2013}=0,0306$) (Tabelle 10).

Tabelle 10: Klinische Charakteristika aller NPEV-Fälle 2008 vs. 2013 nach Genotyp

	E-30 2008	E-30 2013	Nicht E-30 2008	Nicht E-30 2013	Untypisiert 2008	Untypisiert 2013	p-Wert
Alter [Jahre]	7.4±3.2 (64)	7.8±3.6 (58)	4.5±4.0 (12)	4.8±4.2 (9)	6.2±4.7 (24)	6.5±4.8 (29)	0,0295
Männlich	44/64 (69%)	39/58 (67%)	11/12 (92%)	6/9 (67%)	19/24 (79%)	19/29 (66%)	0,5161 *
Weiblich	20/64 (31%)	19/58 (33%)	1/12 (8%)	3/9 (33%)	5/24 (21%)	10/29 (35%)	
Husten	4/62 (6%)	2/58 (3%)	0/12 (0%)	1/9 (11%)	2/23 (9%)	2/29 (7%)	0,7148
Erbrechen	48/64 (75%)	44/57 (77%)	7/12 (58%)	6/9 (67%)	16/23 (70%)	20/29 (69%)	0,7314
Durchfall	2/64 (3%)	2/58 (3%)	2/12 (17%)	0/9 (0%)	4/23 (17%)	6/29 (21%)	0,0103

Ergebnisse

Meningismus	57/64 (89%)	48/58 (83%)	9/12 (75%)	6/9 (67%)	15/23 (65%)	19/29 (66%)	0,0317
Petechien	3/64 (5%)	4/58 (7%)	0/23 (0%)	1/29 (11%)	0/12 (0%)	3/29 (10%)	0,4981
Rückenschmerzen	5/64 (8%)	14/57 (25%)	2/12 (17%)	1/9 (11%)	4/23 (17%)	8/29 (28%)	0,0989
Verhaltensänderungen	11/51 (22%)	3/56 (5%)	3/11 (27%)	3/9 (33%)	5/18 (28%)	5/29 (17%)	0,0278
Müdigkeit	17/63 (27%)	15/58 (26%)	2/12 (17%)	2/9 (22%)	7/23 (30%)	11/29 (38%)	0,7980
Kopfschmerzen	60/64 (94%)	52/58 (90%)	6/12 (50%)	6/9 (67%)	18/23 (78%)	22/29 (76%)	0,0010
Krampfanfälle	0/64 (0%)	2/57 (4%)	0/12 (0%)	0/9 (0%)	2/24 (8%)	0/29 (0%)	0,1778
Maximale Temperatur [°C]	38.3± 0.9 (64)	38.8± 0.8 (55)	38.5± 0.7 (11)	39.0± 0.9 (9)	38.6± 1.0 (23)	38.6± 0.6 (25)	0,0159
Rhinitis	8/64 (13%)	6/58 (10%)	1/12 (8%)	1/9 (11%)	5/23 (22%)	1/29 (3%)	0,4524
Infekt der oberen Atemwege	32/64 (50%)	22/58 (38%)	2/12 (17%)	3/9 (33%)	13/24 (54%)	8/29 (28%)	0,0964
Gastroenteritis	0/64 (0%)	2/58 (3%)	1/12 (8%)	0/9 (0%)	0/23 (0%)	4/29 (14%)	0,0226
Lymphadenitis	21/63 (33%)	12/58 (21%)	1/12 (8%)	3/9 (33%)	6/23 (26%)	1/28 (4%)	0,0179
Sepsis	3/64 (5%)	3/58 (5%)	0/12 (0%)	2/9 (22%)	2/23 (9%)	6/29 (21%)	0,0536

Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt oder als Anzahl/Gesamtzahl der Patienten, für die relevante Informationen festgehalten wurden. In Klammern ist der prozentuale Anteil der Patienten angegeben, für die die entsprechenden Merkmale/Symptome/Diagnosen positiv waren oder die Anzahl an Patienten (n), für die die jeweiligen Daten erhoben wurden; die *p*-Werte wurden vergleichend im Hinblick auf alle 6 Gruppen („E-30 2008“, „E-30 2013“, „Nicht E-30 2008“, „Nicht E-30 2013“, „Untypisiert 2008“ und „Untypisiert 2013“) mithilfe des χ^2 -Tests oder des *Exakten Tests nach Fisher* bestimmt und sind bei $p < 0,05$ (signifikanter Wert) **fett** gedruckt

*Der hier angegebene *p*-Wert zeigt das Verhältnis von männlich zu weiblich an

3.2.3 Laborchemische Parameter

E-30-positive Patienten zeigten mit $77,6 \pm 14,0\%$ eine signifikant erhöhte Prozentzahl an neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut im Vergleich zu „Nicht E-30“-Fällen ($57,3 \pm 30,9 \%$, $p=0,0165$) und „untypisierten“ Fällen ($66,4 \pm 25,4\%$, $p=0,0415$) (Abbildung 4). Umgekehrt verhielt es sich bei dem prozentualen Anteil der Lymphozyten an der Gesamtleukozytenzahl, der bei E-30-positiven Fällen mit $14,3 \pm 10,4\%$ niedriger als bei „untypisierten“ ($21,9 \pm 18,9 \%$, $p=0,0532$) und „Nicht E-30“-Fällen ($24,7 \pm 21,8\%$, $p=0,1542$) war (Abbildung 4).

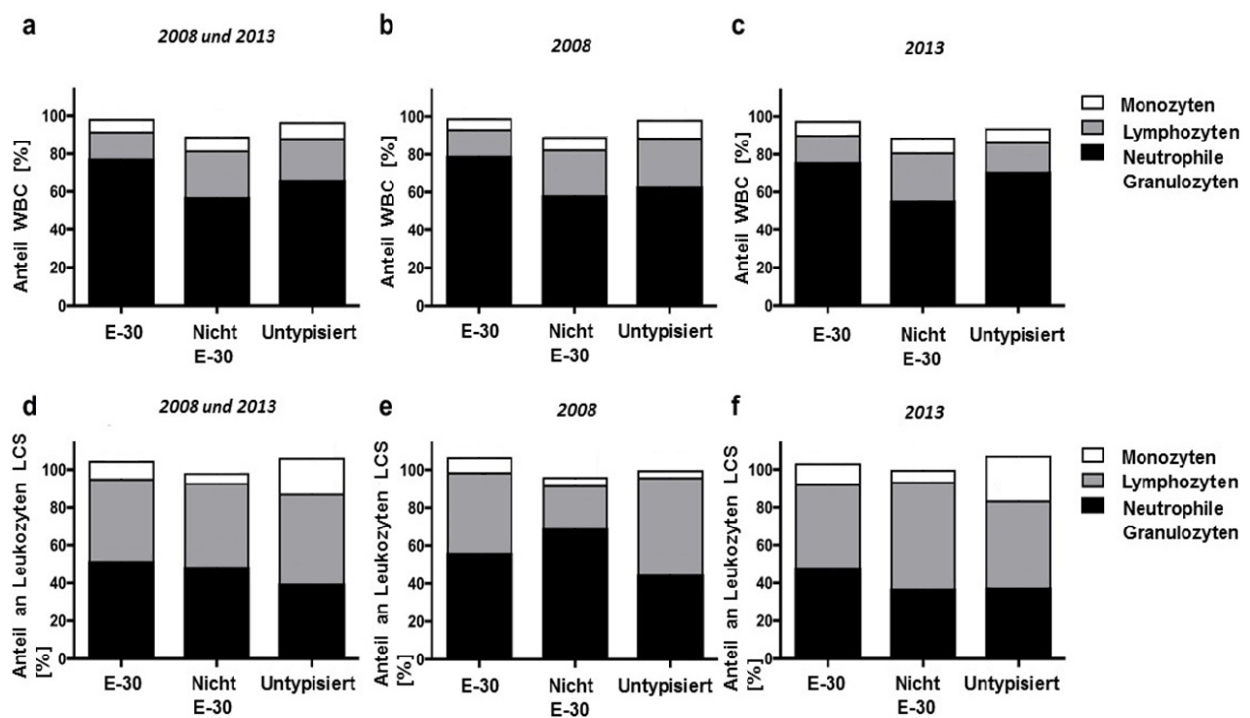


Abbildung 4: Verteilung der Laborparameter in Blut und Liquor

(a-c): Anteil an der Gesamtleukozytenzahl im Blut (White blood cell count (WBC)) in Bezug auf die verschiedenen Genotypen. Der schwarze Anteil bezeichnet den prozentualen Anteil an Neutrophilen Granulozyten, der graue Anteil stellt den prozentualen Anteil der Lymphozyten dar und der weiße Anteil steht für den prozentualen Anteil an Monozyten (a): zusammengefasste Daten von 2008 und 2013; die Daten stammen von 89 Patienten der Gruppe „E-30“, 17 Patienten der Gruppe „Nicht E-30“ und 28 Patienten der Gruppe „Untypisiert“. (b): nur Daten aus dem Jahre 2008, (c): nur Daten aus dem Jahre 2013

(d-f): Anteil an der Gesamtzellzahl im LCS in Bezug auf die verschiedenen Genotypen. Der schwarze Anteil bezeichnet den prozentualen Anteil an Neutrophilen Granulozyten, der graue Anteil stellt den prozentualen Anteil der Lymphozyten dar und der weiße Anteil steht für den prozentualen Anteil an Monozyten. **(d)** zusammengefasste Daten von 2008 und 2013; die Daten stammen von 64 Patienten der Gruppe „E-30“, 11 Patienten der Gruppe „Nicht E-30“ und 17 Patienten der Gruppe „Untypisiert“. **(e)**: nur Daten aus dem Jahre 2008, **(f)**: nur Daten aus dem Jahre 2013

Die übrigen Blutwerte, darunter Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, CRP, INR und PTT, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen E-30-Fällen und den anderen beiden Gruppen („Nicht E-30“ und „Untypisiert“) (Tabelle 11).

Im LCS tendierte der Anteil an neutrophilen Granulozyten bei E-30-positiven Patienten ($51,8 \pm 31,1\%$) ebenso wie bei „Nicht E-30“-Patienten ($46,9 \pm 35,6\%$) zu höheren Werten als bei den „untypisierten“ Patienten ($40,6 \pm 20,3\%$) (Abbildung 4).

Signifikante Unterschiede wurden bei der durchschnittlichen Glukosekonzentration und der Proteinkonzentration im LCS beobachtet. So wurden bei E-30-positiven Fällen im Vergleich zu „untypisierten“ Fällen signifikant erhöhte Glukosekonzentrationen gemessen (3.5 ± 0.5 vs. 3.2 ± 0.6 , $p=0,0019$) (Tabelle 11). Umgekehrt verhielt es sich bei der Proteinkonzentration, die bei E-30-Positiven signifikant niedriger gemessen wurde als bei „Untypisierten“ (0.4 ± 0.2 vs. 0.6 ± 0.4 , $p=0,0012$) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Laborchemische Parameter aller Patienten mit NPEV-Infektionen der Gruppen „E-30“-positiv, „Nicht E-30“ und „Untypisiert“

		E-30	Nicht E-30	Untypisiert	p-Wert
Blutwerte	Hämoglobin [g/l]	127.5±11.9 (n=118)	134.5±27.4 (n=20)	129.6±18.1 (n=51)	0,9068
	Thrombozyten [x10⁹/l]	288.5±89.8 (n=118)	273.3±112.3 (n=21)	302.1±84.5 (n=51)	0,4541
	Leukozyten [x10⁹/l]	10.9±3.7 (n=119)	11.7±5.4 (n=21)	12.9±11.2 (n=51)	0,9114
	CRP [mg/l]	122.0±133.9 (n=44)	96.1±101.2 (n=21)	194.9±294.4 (n=48)	0,4235
	INR	1.0±0.1 (n=42)	1.0±0.0 (n=3)	1.1±0.1 (n=12)	0,1908
	PTT [s]	31.7±15.0 (n=45)	31.2±4.9 (n=3)	27.6±6.1 (n=12)	0,1975
Liquorwerte	Glukose [mg/dl]	3.5±0.5 (n=108)	3.3±0.9 (n=19)	3.2±0.6 (n=43)	0,0017
	Protein [g/l]	0.4±0.2 (n=109)	0.4±0.2 (n=18)	0.6±0.4 (n=41)	0,0035
	Gesamtzellzahl [n/μl]	223.0±352.6 (n=118)	327.0±462.8 (n=20)	251.0±328.5 (n=48)	0,5783

Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl/Gesamtzahl der Patienten dargestellt, für die relevante Informationen festgehalten wurden. In Klammern ist die Anzahl der Patienten (n) angegeben, für die die jeweiligen Daten erhoben wurden; die p-Werte wurden vergleichend im Hinblick auf alle 3 Gruppen („E-30“, „Nicht E-30“ und „Untypisiert“) mithilfe des χ^2 -Tests bestimmt und sind bei $p < 0,05$ (signifikanter Wert) **fett** gedruckt. Verwendete Abkürzungen: CRP= C-reaktives Protein, INR= International Normalized Ratio, PTT= partielle Thromboplastinzeit

Auch bei der Subgruppenanalyse der Jahre 2008 und 2013 konnten analog dazu ebenfalls signifikante Unterschiede ermittelt werden (Tabelle 12). Es bleibt anzumerken, dass sich die Mittelwerte für Glukose und Protein, trotz der ermittelten Unterschiede, in den jeweiligen Referenzbereichen bewegten.

Bei isolierter Betrachtung der Gesamtzellzahl im LCS für das Jahr 2008 war eine signifikant niedrigere Konzentration bei E-30-positiven Fällen ($282,3 \pm 438,1$) als bei „untypisierten“ Fällen ($530,6 \pm 550,1$, $p=0,0255$) auffällig (Tabelle 12).

Die Verteilung der Prozentzahlen an neutrophilen Granulozyten im LCS der drei Gruppen verhielt sich für das Jahr 2013 ähnlich zu den Werten, die für die beiden Jahre zusammen ermittelt wurden. Bei einzelner Betrachtung des Jahres 2008 verhielten sich die entsprechenden Prozentzahlen abweichend von der Gesamtschau der beiden Jahre.

Tabelle 12: Laborchemische Parameter aller NPEV-Fälle 2008 vs. 2013 nach Genotyp

	E-30 2008	E-30 2013	Nicht E- 30 2008	Nicht E-30 2013	Untypisiert 2008	Untypisiert 2013	p-Wert
Blut							
Hämoglo- bin [g/l]	12.8±1.3 (61)	12.7±1.0 (57)	13.4±3.2 (12)	13.6±2.1 (8)	12.7±1.5 (22)	13.2±2.0 (29)	0,9068
Thrombo- zyten [x10⁹/l]	296876.0 ±107215.2 (61)	279456.2 ±66231.0 (57)	299750.0 ±116465.5 (12)	246666.7 ±109031.0 (9)	317863.6 ±88654.1 (22)	286517.2 ±80921.3 (29)	0,3934
Leukozy- ten [x10⁹/l]	11656.1± 3424.2 (62)	10027.7± 3913.5 (57)	12080.0± 2872.2 (12)	8908.0± 1477.0 (9)	11705.5± 4155.6 (22)	117366.2± 5711.0 (29)	0,1224
CRP [mg/l]	12.6± 12.2 (62)	11.8± 14.7 (58)	9.9± 12.1 (12)	9.2± 7.4 (9)	14.5± 16.1 (21)	23.4± 36.5 (27)	0,7216
INR	1.1±0.1 (15)	1.0±0.1 (4)	1.0 (1)	1.0±0.0 (2)	1.1±0.1 (4)	1.1±0.1 (8)	0,1908
PTT (s)	35.8± 23.1 (16)	31.1± 3.4 (4)	31.4 (1)	33.6± 5.7 (2)	31.1± 3.4 (4)	25.3± 6.0 (7)	0,1418

Liquor							
Glukose [mg/dl]	3.5±0.4 (55)	3.5±0.5 (53)	3.4±0.7 (10)	3.2±1.1 (9)	3.3±0.6 (20)	3.1±0.5 (23)	0,0103
Protein [g/l]	0.4±0.1 (56)	0.4±0.2 (53)	0.5±0.2 (10)	0.4±0.2 (9)	0.6±0.7 (18)	0.5±0.3 (22)	0,0066
Gesamt- zellzahl [n/μl]	282.3± 438.1 (63)	153.9± 199.8 (55)	530.6± 550.1 (11)	93.56± 78.43 (9)	319.5± 375.6 (21)	192.7± 283.2 (27)	0,0016

Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl/Gesamtzahl der Patienten dargestellt, für die relevante Informationen festgehalten wurden. In Klammern ist die Anzahl der Patienten (n) angegeben, für die die jeweiligen Daten erhoben wurden; die *p*-Werte wurden vergleichend im Hinblick auf alle 6 Gruppen („E-30 2008“, „E-30 2013“, „Nicht E-30 2008“, „Nicht E-30 2013“, „Untypisiert 2008“ und „Untypisiert 2013“) mithilfe des χ^2 -Tests bestimmt und sind im Falle von $p < 0,05$ (signifikanter Wert) **fett** gedruckt. Verwendete Abkürzungen: CRP= C-reaktives Protein, INR= International Normalized Ratio, PTT= partielle Thromboplastinzeit.

3.2.4 Parameter des Krankheitsverlaufs

Bei Betrachtung der den Krankheitsverlauf betreffenden Parameter konnte in mehreren Kategorien eine Unterscheidung zwischen E-30-positiven Fällen und „untypisierten“ Fällen getroffen werden. So konnte eine signifikant erniedrigte Dauer der Symptome vor Einweisung bei der E-30-Gruppe im Vergleich zu den „untypisierten“ Fällen festgestellt werden ($p=0,0243$) (Tabelle 13). Die Subgruppenanalyse zeigte außerdem, dass 2013 E-30-Fälle im Vergleich zu „Nicht-E-30“-Fällen ($p=0,0130$) und den „untypisierten“ Fällen ($p=0,0030$) eine signifikant niedrigere Symptombdauer vor Einweisung aufwiesen (Tabelle 14).

Tabelle 13: Krankheitsverlauf aller Patienten mit NPEV-Infektionen der Gruppen „E-30“-positiv, „Nicht E-30“ und „Untypisiert“

	E-30	Nicht E-30	Untypisiert	p-Wert
Symptomatische Behandlung vor Einweisung	39/51 (76%)	10/10 (100%)	19/25 (76%)	0,2319
Antibiotische Behandlung vor Einweisung	8/46 (17%)	0/5 (0%)	1/28 (4%)	0,1894
Dauer der Symptome vor Einweisung [Tage]	0.9±1.0 (n=101)	1.2±0.8 (n=17)	1.6±1.7 (n=38)	0,0388
Symptomatische Behandlung während des Krankenhausaufenthaltes	98/98 (100%)	20/20 (100%)	43/44 (98%)	0,3951
Antibiotische Behandlung während des Krankenhausaufenthaltes	90/121 (74%)	17/21 (81%)	35/51 (69%)	0,5524
Dauer des Fiebers [Tage] *	0,5 [0,0-4,0] (n=30)	1,3 [1,0-2,0] (n=4)	0,5 [0,0-0,9] (n=15)	0,1525
Dauer des Krankenhausaufenthaltes [Tage] *	4,0 [2,0-10,0] (n=119)	6,0 [3,0-10,0] (n=18)	6,0 [3,0-106,0] (n=48)	0,0068
Krankheitsdauer [Tage] *	5,5 [3,0-11,0] (n=110)	7,0 [4,0-18,0] (n=18)	6,0 [4,0-106,0] (n=43)	0,0013

Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl/Gesamtzahl der Patienten dargestellt, für die relevante Informationen festgehalten wurden. In Klammern ist der prozentuale Anteil der Patienten angegeben, für die die entsprechenden Merkmale/Symptome/Diagnosen positiv waren oder die Anzahl der Patienten (n), für die die jeweiligen Daten erhoben wurden; die p-Werte wurden vergleichend im Hinblick auf alle 3 Gruppen („E-30“, „Nicht E-30“ und „Untypisiert“) mithilfe des χ^2 -Tests bestimmt und sind im Falle von $p < 0,05$ (signifikanter Wert) **fett** gedruckt.

* Hier sind die Daten als Median [Minimum-Maximum] dargestellt, zusätzlich wird die Anzahl an Patienten (n), für die die jeweiligen Daten erhoben wurden, angegeben.

Ähnlich verhielt es sich bei der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die bei den E-30-Fällen signifikant niedriger war als bei den „untypisierten“ Fällen ($p=0,0383$), sowie bei der Krankheitsdauer, die sich bei den E-30-Fällen als signifikant niedriger darstellte als bei den „Untypisierten“ ($p=0,0198$) (Tabelle 13). Auch die Subgruppenanalyse der Jahre 2008 und 2013 stützte diese Beobachtungen (Tabelle 14).

Tabelle 14: Krankheitsverlauf aller NPEV-Fälle 2008 vs. 2013 nach Genotyp

	E-30 2008	E-30 2013	Nicht E-30 2008	Nicht E-30 2013	Untypisiert 2008	Untypisiert 2013	p-Wert
Symptomatische Behandlung vor Einweisung	18/21 (86%)	21/30 (70%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)	7/7 (100%)	12/18 (100%)	0,2071
Antibiotische Behandlung vor Einweisung	4/17 (24%)	4/29 (14%)	0/3 (0%)	0/2 (0%)	1/11 (9%)	0/17 (0%)	0,3744
Dauer der Symptome vor Einweisung [Tage]	1.2±1.0 (50)	0.7±0.9 (51)	1.0±0.8 (9)	1.3±0.8 (8)	1.3±1.3 (17)	1.8±1.9 (21)	0,0062
Symptomatische Behandlung während des Krankenhaus- aufenthaltes	43/43 (100%)	55/55 (100%)	11/11 (100%)	9/9 (100%)	20/20 (100%)	23/24 (96%)	0,3951
Antibiotische Behandlung während des Krankenhaus- aufenthaltes	47/63 (75%)	43/58 (74%)	9/12 (75%)	8/9 (89%)	18/24 (75%)	17/27 (63%)	0,7843
Dauer des Fiebers [Tage] *	0.8±0.8 (8)	0.8±1.2 (22)	1.5±0.7 (2)	1.3±0.4 (2)	1.0±1.1 (4)	0.7±0.9 (11)	0,4882
Dauer des Krankenhaus- aufenthalts [Tage] *	4.9±1.8 (61)	4.8±1.7 (58)	6.2±1.9 (9)	6.1±2.4 (9)	6.5±2.7 (20)	8.2±19.2 (28)	0,0045
Krankheitsdauer [Tage] *	6.2±2.0 (56)	5.8±1.9 (54)	8.3±3.8 (9)	7.6±2.2 (9)	7.8±2.8 (17)	10.3±19.7 (26)	0,0050

Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Anzahl/Gesamtzahl der Patienten dargestellt, für die relevante Informationen festgehalten wurden. In Klammern ist der prozentuale Anteil der Patienten angegeben, für die die entsprechenden Merkmale/Symptome/Diagnosen positiv waren oder die Anzahl der Patienten (n), für die die jeweiligen Daten erhoben wurden; die p -Werte wurden vergleichend im Hinblick auf alle 6 Gruppen („E-30 2008“, „E-30 2013“, „Nicht E-30 2008“, „Nicht E-30 2013“, „Untypisiert 2008“ und „Untypisiert 2013“) mithilfe des χ^2 -Tests bestimmt und sind im Falle von $p < 0,05$ (signifikanter Wert) **fett** gedruckt.

* Hier sind die Daten als Median [Minimum-Maximum] dargestellt, zusätzlich wird die Anzahl an Patienten (n) angegeben, für die die jeweiligen Daten erhoben wurden.

4 DISKUSSION

Trotz der Fülle an Publikationen zu Ausbrüchen enteroviraler Meningitiden fehlen zuverlässige und objektive Daten zu klinischen und laborchemischen Parametern, insbesondere bei E-30-positiven Meningitiden, aufgrund mangelnder Erfassung oder geringer Fallzahlen. So untersuchten Mantadakis et al. 105 Patientendaten mit jedoch nur 33 E-30-positiven Fällen [40]. Dagegen liefert die vorliegende Studie aufgrund der großen Patientenzahl und der ausführlichen Datensammlung auch speziell im Hinblick auf Symptome und laborchemische Parameter ausreichend verlässliche Daten, um signifikante Unterschiede innerhalb verschiedener Gruppen festmachen zu können und in anderen Publikationen beobachtete Tendenzen oder Vermutungen anhand der größeren Patientenzahl bestätigen oder widerlegen zu können. Nach unserem besten Wissen ist dies die erste Studie, die klinische und laborchemische Parameter von E-30 Ausbrüchen in 2 verschiedenen Zeiträumen in der gleichen geographischen Region untersucht.

In der durchgeführten Studie waren Infektionen mit NPEV während der Ausbrüche in den Jahren 2008 und 2013 in Deutschland am häufigsten für virale Meningitiden verantwortlich. Im Jahr 2008 wurden 64% durch NPEV verursacht, im Jahr 2013 waren es 91%. Von den NPEV-positiven Proben wurde 2008 in 64% der Fälle bzw. 2013 in 60% E-30 nachgewiesen; diese Ergebnisse decken sich mit bereits vorliegenden Beobachtungen [52,68,69]

Die Analyse des Durchschnittsalters ergab einen Wert von $6,8 \pm 3,8$ Jahren im Jahr 2008 und $7,1 \pm 4,1$ Jahren für das Jahr 2013 ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Jahreszeiträumen. Diese Werte liegen ebenfalls im Bereich bestehender Daten, auch wenn hierbei bemerkt werden muss, dass eine einwandfreie Vergleichbarkeit mit anderen Studien diesbezüglich aufgrund unterschiedlicher Patientenkollektive und Altersselektion der vorliegenden Studien sowie einer damit einhergehenden großen Streuung des Durchschnittsalters in bestehenden Studien nicht problemlos möglich ist [29,34,40]. 2008 waren 2,8-mal so viele männliche Patienten wie weibliche betroffen, 2013 betrug das Verhältnis 2:1; in der Literatur werden häufig Werte um 1,5:1 zugunsten des männlichen Geschlechts angegeben [6,40,48], eine finnische Untersuchung im Jahr 2009 kam sogar auf einen

Wert von 3:1 [37]; eine Häufung des männlichen Geschlechts bei enteroviralen Meningitiden konnte durch unsere Studie in jedem Fall bestätigt werden.

Um charakteristische klinische und laborchemische Parameter für E-30, den häufigsten nachgewiesenen Serotyp, zu identifizieren, führten wir weiterhin eine Analyse der Daten im Hinblick auf E-30-positive Fälle durch, die mit den Gruppen verglichen wurden, bei denen kein bestimmter Genotyp („Untypisiert“) oder ein anderer Serotyp als E-30 („Nicht E-30“) festgestellt wurde. Anschließend konzentrierten wir uns auf den Vergleich der NPEV- Serotypen untereinander, um Merkmale herauszustellen, die E-30-spezifisch sind. Hierbei muss angemerkt werden, dass die beiden Gruppen „Nicht-E-30“ und „Untypisiert“ im Vergleich zur Gruppe der E-30-positiven Fälle von der Patientenzahl her vergleichsweise gering waren und dies bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte.

Bei der Recherche zu diesem Thema fiel auf, dass auch aufgrund der sich immer wieder ändernden Definitionen von Serotypengruppen verschiedene Studien unterschiedliche Studiendesigns wählen. Die von uns gewählte Einteilung in E-30-positive, E-30-negative und untypisierte Fälle erschien uns als besonders geeignet, um die Patientendaten auf sinnvolle Weise auszuwerten. Eine Berücksichtigung jedes einzelnen Serotyps ist aufgrund der sehr geringen Fallzahlen bei bestimmten Serotypen sehr schwierig, daher war es uns trotz der insgesamt sehr hohen Fallzahl unserer Studie nicht möglich, auch Aussagen bezüglich dieser weniger oft vorkommenden Serotypen zu machen.

Unsere Studie ergab für E-30-Positive einen Mittelwert von $7,6 \pm 3,4$ Jahren und damit ein signifikant höheres Durchschnittsalter als bei den anderen beiden Gruppen („Nicht E-30“ und „Untypisiert“), die sich jeweils mit einem Mittelwert von $4,6 \pm 4,0$ Jahren bzw. $6,40 \pm 4,7$ Jahren präsentierten. Das Durchschnittsalter der E-30-positiven Fälle deckt sich mit bereits durchgeführten Studien, die ein Alter von 7 Jahren angegeben haben [40,51]. Nach unserem Wissen enthält die vorliegende Arbeit jedoch die erste Beschreibung dieses signifikanten Unterschieds innerhalb der verschiedenen Gruppen. Weitere Untersuchungen werden nötig sein, um dieses Ergebnis auf Reproduzierbarkeit hin näher zu untersuchen.

E-30-positive Fälle zeigten bei den zwei Hauptsymptomen Kopfschmerzen (hier auch in der Subgruppenanalyse) und Meningismus signifikant erhöhte Werte im Vergleich zu den Gruppen „Nicht E-30“ und „Untypisiert“. Es konnte auch gezeigt werden, dass

E-30-Positive ein signifikant niedrigeres Auftreten von Diarrhö und Sepsis als die beiden anderen Gruppen aufwiesen. Eine japanische Analyse, die E-30 mit dem *Japanese Encephalitis Virus* (JEV) verglich, kam zu dem Schluss, dass die Kombination aus Fieber, Kopfschmerzen und Erbrechen charakteristisch für E-30 ist, was wir zumindest im Hinblick auf das Auftreten von Kopfschmerzen bestätigen können [51]. Die Beobachtung, dass Sepsis bei E-30 weniger häufig vorkommt, deckt sich mit anderen Studien, die das Vorkommen von Sepsis vor allem bei Neugeborenen untersuchen und Sepsis eher mit anderen Serotypen als E-30 in Verbindung brachten; tatsächlich wurde dort kein einziger Fall von Sepsis bei E-30-positiven Fällen beschrieben [70-72]. Es bleibt anzumerken, dass die beschriebenen Studien den Fokus nicht primär auf E-30 legten, sondern immer vergleichend mit anderen Viren wie dem JEV oder Parechoviren konzipiert waren und sich in der Konsequenz daraus Informationen über E-30 ergaben, die wir mit den unsrigen vergleichen konnten. Wir möchten herausstellen, dass, trotz der signifikanten Ergebnisse in Hinsicht auf das Auftreten von Diarrhö, die Prävalenz von Diarrhö eher gering war. Die Literatur ist sich diesbezüglich uneins. Eine indische Studie macht für 14-50% aller akuten Diarrhöen NPEV, insbesondere E-30 und EV11 verantwortlich [73], während eine chinesische Studie nur auf eine Prävalenz von 3,5% kommt [57].

Die Krankenhausaufnahme der E-30-positiven Patienten geschah signifikant schneller als bei Patienten aus den Gruppen „Nicht E-30“ und „Untypisiert“, sei es durch eine Einweisung des behandelnden ambulanten Arztes oder durch die eigenständige Vorstellung in der Aufnahme des jeweiligen Krankenhauses. Beobachtungen legen nahe, dass dies daran liegt, dass diese Patienten eine ausgeprägtere Symptomatik aufwiesen und kränker erschienen als Patienten aus den beiden anderen Gruppen. Trotzdem blieben E-30-positive Patienten signifikant kürzer im Krankenhaus, was in der Zusammenschau mit der schnelleren Einweisung auf einen kurzen, hochakuten Krankheitsverlauf mit kurzer Plateauphase und stark ausgeprägten Symptomen schließen lässt, die jedoch rasch wieder abklingen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine schnelle Diagnose von NPEV-Infektionen zu einem kürzeren Krankenhausaufenthalt führt als wenn die Diagnose verspätet erfolgt [74,75]. Da in unserer Studie die Zeit zwischen Probenentnahme und Bekanntgabe des Ergebnisses nicht berücksichtigt wurde, können wir diesbezüglich keine sicheren Aussagen machen. Wir halten es jedoch für unwahrscheinlich, dass diese Zeitspannen innerhalb der drei Gruppen

unterschiedlich waren, da es keine ersichtlichen Gründe gibt, die für Unterschiede in der Zeitspanne sprechen sollten, die für die Ermittlung des Ergebnisses benötigt wird. Hieraus ergibt sich, dass die kürzere Aufenthaltsdauer der E-30-positiven Patienten auf das Vorkommen des Serotypen E-30 selbst zurückzuführen ist. Studien, die sich gezielt auf diese Fragestellung konzentrieren, könnten zu einer Stützung dieser Annahme führen.

Interessanterweise zeigten die Patienten der 2008er-Kohorte gegenüber der 2013er-Gruppe signifikant erhöhte Leukozytenwerte im peripheren Blut mit $11,7 \pm 3,5 \times 10^9/l$ und eine signifikant erhöhte Anzahl von Zellen im LCS mit $319,9 \pm 441,5$ Zellen $/\mu l$. Dies könnte am höheren Anteil von „Nicht E-30“-Fällen und „untypisierten“ Fällen liegen. Auch die unterschiedliche Zusammensetzung der heterogenen Gruppe der „Nicht E-30“-Fälle könnte eine Auswirkung auf die beobachteten Unterschiede besitzen. Eine Studie, die E-30-positive Meningitis-Fälle untersuchte, konnte bereits einen erhöhten Neutrophilen-Anteil von über 70% im peripheren Blut aufzeigen [76]. Auch in unserer Studie wurde ein großer Anteil von neutrophilen Granulozyten im Blut mit einem Wert von $77,6 \pm 14,0$ % für beide Jahre zusammen ermittelt. Dies unterstreicht die Schwierigkeit, während der Akutphase zwischen bakterieller und viraler Meningitis zu differenzieren.

Für beide Jahre konnten hinsichtlich der Saisonalität ähnliche Ergebnisse zwischen den Genotypen festgestellt werden, wobei ein gehäuftes Auftreten im Sommer und im Herbst zu verzeichnen war. Unsere Studie stützt die bereits mehrfach in der Literatur beschriebene Beobachtung eines gehäuften Auftretens von NPEV-Infektionen im Sommer und im Herbst.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Enterovirale Meningitiden stellen als häufigste Erreger der viralen Meningitis gleichzeitig auch die häufigsten Verursacher von Meningitiden im Kindesalter dar. Enteroviren gehören zur Gruppe der Picornaviren, die in die Gruppen A bis D eingeteilt werden. Einen prominenten Vertreter stellt E-30 dar, ein Serotyp, der für viele Ausbrüche in den letzten Jahren verantwortlich gemacht wird.

Klinisch manifestieren sich enterovirale Meningitiden durch Meningitis-typische Symptome wie Kopfschmerzen, Meningismus und Erbrechen, die in bis zu 95 % der Fälle auftreten können und sich typischerweise innerhalb eines oder weniger Tage schnell ausbilden. Verschiedene andere Symptome wie Rückenschmerzen, Verhaltensänderungen, Durchfall oder Rhinitis können die Infektion begleiten. Oft kommt es nach hochakutem Krankheitsverlauf mit Fieber nach 2-3 Tagen zu einem raschen Abklingen der Symptome ohne bleibende Schäden.

Diagnostisch hat der Nachweis von enteroviraler Ribonukleinsäure mittels *Polymerase Chain Reaction* (PCR) aus dem Liquor cerebrospinalis den kulturellen Nachweis weitestgehend abgelöst. Die *Polymerase Chain Reaction* zeichnet sich durch hohe Sensitivität und Spezifität sowie schnelle Verfügbarkeit von Ergebnissen aus. Auch können mithilfe der PCR die Serotypen bestimmt werden.

Die Therapie der enteroviralen Meningitis begrenzt sich aufgrund des meist raschen und folgenlosen Ausheilens in der Regel auf symptomatische Therapiemaßnahmen mittels Analgetika und Antipyretika sowie die Kontrolle des Flüssigkeitshaushalts.

Gegenstand dieser retrospektiven Studie ist die epidemiologische Untersuchung von zwei Ausbrüchen enteroviraler Meningitis (2008 und 2013) und die Korrelation klinischer und laborchemischer Parameter mit dem Serotyp des Virusstamms.

Es konnte gezeigt werden, dass E-30 für 64% (2008) bzw. 92% (2013) der enteroviralen Infektionen verantwortlich war. Nach der Einteilung in E-30-positive, E-30-negative und untypisierte Fälle ergab die statistische Untersuchung der Daten verschiedene signifikante Auffälligkeiten. So ergab sich beim Vergleich der beiden Jahre ein erhöhtes Auftreten von Rückenschmerzen und Fieber, aber weniger Verhaltensauffälligkeiten und weniger Behandlungen vor dem Krankenhausaufenthalt, für das Jahr 2013 im Vergleich zum Jahr 2008.

In der Zusammenschau zeigten die E-30-positiven Fälle ein signifikant häufigeres Auftreten von Kopfschmerzen und Meningismus als die beiden anderen Gruppen, entwickelten weniger häufig Durchfall und Sepsis, wurden schneller in das Krankenhaus eingewiesen, bei einer gleichzeitig kürzeren Aufenthaltsdauer, und zeigten erhöhte Neutrophilenkonzentrationen im Blut. Diarrhö und Sepsis waren bei E-30-Fällen eher selten zu beobachten. E-30 betraf am ehesten Kinder im Schulalter und war der Haupterreger der enteroviralen Meningitis sowohl im Jahr 2008 als auch 2013.

Die genannten Parameter und speziell eine Kombination aus diesen könnten in Zukunft als Indikatoren für eine Infektion mit E-30 herangezogen werden. Die vorliegende Studie zeigt, dass es sinnvoll erscheint, in zukünftigen Studien die klinischen, laborchemischen und epidemiologischen Gesichtspunkte konsequenter mit den spezifischen Serotypen zu kombinieren, da sich diese in den genannten, von uns aufgezeigten Punkten teilweise signifikant voneinander unterschieden. Die weitere Untersuchung der Pathogene der enteroviralen Meningitiden und deren klinische Manifestation sollte letztendlich zu einer präziseren und schnelleren Diagnose sowie einer sich daraus ergebenden abgestimmten Therapie führen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Hyypia T, Hovi T, Knowles NJ, Stanway G: Classification of enteroviruses based on molecular and biological properties. *J Gen Virol* 1997;78 (Pt 1):1-11.
- 2 Rudolph H, Schrotten H, Tenenbaum T: Enterovirus Infections of the Central Nervous System in Children: An Update. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:567-569.
- 3 Pons-Salort M, Parker EP, Grassly NC: The epidemiology of non-polio enteroviruses: recent advances and outstanding questions. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:479-487.
- 4 Pallansch MA, Oberste MS, Whitton JL: Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. Knipe DM, Howley P, editors *Fields virology* 2 6th ed Lippincott Williams & Wilkins 2013.
- 5 Abzug MJ: Presentation, diagnosis, and management of enterovirus infections in neonates. *Paediatr Drugs* 2004;6:1-10.
- 6 Rotbart HA: Viral meningitis. *Semin Neurol* 2000;20:277-292.
- 7 Rotbart HA: Treatment of picornavirus infections. *Antiviral Res* 2002;53:83-98.
- 8 Abzug MJ: The enteroviruses: problems in need of treatments. *J Infect* 2014;68 Suppl 1:S108-114.
- 9 Lee BE, Davies HD: Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:272-277.
- 10 Leveque N, Huguet P, Norder H, Chomel JJ: [Enteroviruses responsible for acute hemorrhagic conjunctivitis]. *Med Mal Infect* 2010;40:212-218.
- 11 Hassel C, Mirand A, Lukashev A, TerletskaiaLadwig E, Farkas A, Schuffenecker I, Diedrich S, Huemer HP, Archimbaud C, Peigue-Lafeuille H, Henquell C, Bailly JL: Transmission patterns of human enterovirus 71 to, from and among European countries, 2003 to 2013. *Euro Surveill* 2015;20:30005.
- 12 Greninger AL, Naccache SN, Messacar K, Clayton A, Yu G, Somasekar S, Federman S, Stryke D, Anderson C, Yagi S, Messenger S, Wadford D, Xia D, Watt JP, Van Haren K, Dominguez SR, Glaser C, Aldrovandi G, Chiu CY: A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012-14): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:671-682.
- 13 Imamura T, Okamoto M, Nakakita S, Suzuki A, Saito M, Tamaki R, Lupisan S, Roy CN, Hiramatsu H, Sugawara KE, Mizuta K, Matsuzaki Y, Suzuki Y, Oshitani H: Antigenic and receptor binding properties of enterovirus 68. *J Virol* 2014;88:2374-2384.
- 14 Polioeradikation NKfd, Deutschland idB: Polio Info. 2017.
- 15 Knoester M, Scholvinck EH, Poelman R, Smit S, Vermont CL, Niesters HG, Van Leer-Buter CC: Upsurge of Enterovirus D68, the Netherlands, 2016. *Emerg Infect Dis* 2017;23:140-143.
- 16 Dyrdak R, Grabbe M, Hammas B, Ekwall J, Hansson KE, Luthander J, Naucler P, Reinius H, Rotzen-Ostlund M, Albert J: Outbreak of enterovirus D68 of the new B3 lineage in Stockholm, Sweden, August to September 2016. *Euro Surveill* 2016;21.
- 17 Kleinman H, Cooney MK, Nelson CB, Owen RR, Boyd L, Swanda G: Aseptic Meningitis and Paralytic Disease Due to Newly Recognized Enterovirus. *JAMA* 1964;187:90-95.
- 18 Duncan IB: An outbreak of aseptic meningitis associated with a previously unrecognized virus. *J Hyg (Lond)* 1961;59:181-189.
- 19 Liu SL, Pan H, Liu P, Amer S, Chan TC, Zhan J, Huo X, Liu Y, Teng Z, Wang L, Zhuang H: Comparative epidemiology and virology of fatal and nonfatal cases of

hand, foot and mouth disease in mainland China from 2008 to 2014. *Rev Med Virol* 2015;25:115-128.

20 Xing W, Liao Q, Viboud C, Zhang J, Sun J, Wu JT, Chang Z, Liu F, Fang VJ, Zheng Y, Cowling BJ, Varma JK, Farrar JJ, Leung GM, Yu H: Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:308-318.

21 Chong P, Liu CC, Chow YH, Chou AH, Klein M: Review of enterovirus 71 vaccines. *Clin Infect Dis* 2015;60:797-803.

22 McMinn PC: Enterovirus vaccines for an emerging cause of brain-stem encephalitis. *N Engl J Med* 2014;370:792-794.

23 Cai Y, Ku Z, Liu Q, Leng Q, Huang Z: A combination vaccine comprising of inactivated enterovirus 71 and coxsackievirus A16 elicits balanced protective immunity against both viruses. *Vaccine* 2014;32:2406-2412.

24 Frazier JJ, Kohl S: Bacterial infection causing an "aseptic meningitis syndrome". *Clin Pediatr (Phila)* 1981;20:147-148.

25 Turk VE, Simic I, Makar-Ausperger K, Radacic-Aumiler M: Amoxicillin-induced aseptic meningitis: case report and review of published cases. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016;54:716-718.

26 Prieto-Gonzalez S, Escoda R, Coloma E, Grau JM: Amoxicillin-induced acute aseptic meningitis. *J Clin Neurosci* 2011;18:443-444.

27 Redman RCt, Miller JB, Hood M, DeMaio J: Trimethoprim-induced aseptic meningitis in an adolescent male. *Pediatrics* 2002;110:e26.

28 Karmacharya P, Mainali NR, Aryal MR, Lloyd B: Recurrent case of ibuprofen-induced aseptic meningitis in mixed connective tissue disease. *BMJ Case Rep* 2013;2013.

29 Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P, Mostrou G, Theodoridou M: Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PLoS One* 2007;2:e674.

30 Romero JR: Diagnosis and Management of Enteroviral Infections of the Central Nervous System. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4:309-316.

31 Harvala H, Simmonds P: Viral meningitis: epidemiology and diagnosis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1211-1212.

32 Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, Goldacre MJ: Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:397-405.

33 Rudolph H, Prieto Dernbach R, Walka M, Rey-Hinterkopf P, Melichar V, Muschiol E, Schweitzer-Krantz S, Richter JW, Weiss C, Bottcher S, Diedrich S, Schrotten H, Tenenbaum T: Comparison of clinical and laboratory characteristics during two major paediatric meningitis outbreaks of echovirus 30 and other non-polio enteroviruses in Germany in 2008 and 2013. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017.

34 Romero JR, Newland JG: Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:72-82.

35 Martin NG, Iro MA, Sadarangani M, Goldacre R, Pollard AJ, Goldacre MJ: Hospital admissions for viral meningitis in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1279-1287.

36 Robert Koch-Institut: EVSurv (Enterovirus Surveillance), Online: <https://evsurv.rki.de>, Stand: 29.07.2017.

- 37 Osterback R, Kalliokoski T, Lahdesmaki T, Peltola V, Ruuskanen O, Waris M: Echovirus 30 meningitis epidemic followed by an outbreak-specific RT-qPCR. *J Clin Virol* 2015;69:7-11.
- 38 Hayashi T, Shirayoshi T, Nagano T, Yaoita H, Kogure S, Nariai H, Natsumeda T, Taniuchi M, Sandoh M, Sato Y: An outbreak of aseptic meningitis due to echovirus 30 in a high school baseball club--possible role of severe exercise for a high attack rate. *Intern Med* 2009;48:1767-1771.
- 39 Cabrerizo M, Echevarria JE, Gonzalez I, de Miguel T, Trallero G: Molecular epidemiological study of HEV-B enteroviruses involved in the increase in meningitis cases occurred in Spain during 2006. *J Med Virol* 2008;80:1018-1024.
- 40 Mantadakis E, Pogka V, Voulgari-Kokota A, Tsouvala E, Emmanouil M, Kremastinou J, Chatzimichael A, Mentis A: Echovirus 30 outbreak associated with a high meningitis attack rate in Thrace, Greece. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:914-916.
- 41 Dalwai A, Ahmad S, Al-Nakib W: Echoviruses are a major cause of aseptic meningitis in infants and young children in Kuwait. *Virol J* 2010;7:236.
- 42 Cabrerizo M, Diaz-Cerio M, Munoz-Almagro C, Rabella N, Tarrago D, Romero MP, Pena MJ, Calvo C, Rey-Cao S, Moreno-Docon A, Martinez-Rienda I, Otero A, Trallero G: Molecular epidemiology of enterovirus and parechovirus infections according to patient age over a 4-year period in Spain. *J Med Virol* 2016.
- 43 Tseng FC, Huang HC, Chi CY, Lin TL, Liu CC, Jian JW, Hsu LC, Wu HS, Yang JY, Chang YW, Wang HC, Hsu YW, Su IJ, Wang JR, Laboratories CD-TVR, Sentinel Physician N: Epidemiological survey of enterovirus infections occurring in Taiwan between 2000 and 2005: analysis of sentinel physician surveillance data. *J Med Virol* 2007;79:1850-1860.
- 44 Vieth UC, Kunzelmann M, Diedrich S, Timm H, Ammon A, Lyytikainen O, Petersen LR: An echovirus 30 outbreak with a high meningitis attack rate among children and household members at four day-care centers. *Eur J Epidemiol* 1999;15:655-658.
- 45 Kupila L, Vuorinen T, Vainionpaa R, Marttila RJ, Kotilainen P: Diagnosis of enteroviral meningitis by use of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid, stool, and serum specimens. *Clin Infect Dis* 2005;40:982-987.
- 46 Milia MG, Cerutti F, Gregori G, Burdino E, Allice T, Ruggiero T, Proia M, De Rosa G, Enrico E, Lipani F, Di Perri G, Ghisetti V: Recent outbreak of aseptic meningitis in Italy due to Echovirus 30 and phylogenetic relationship with other European circulating strains. *J Clin Virol* 2013;58:579-583.
- 47 Kadambari S, Bukasa A, Okike IO, Pebody R, Brown D, Gallimore C, Xerry J, Sharland M, Ladhani SN: Enterovirus infections in England and Wales, 2000-2011: the impact of increased molecular diagnostics. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1289-1296.
- 48 Moore M: Centers for Disease Control. Enteroviral disease in the United States, 1970-1979. *J Infect Dis* 1982;146:103-108.
- 49 Torphy DE, Ray CG, Thompson RS, Fox JP: An epidemic of aseptic meningitis due to echo-virus type 30: epidemiologic features and clinical and laboratory findings. *Am J Public Health Nations Health* 1970;60:1447-1455.
- 50 Kuramitsu M, Kuroiwa C, Yoshida H, Miyoshi M, Okumura J, Shimizu H, Narantuya L, Bat-Ochir D: Non-polio enterovirus isolation among families in Ulaanbaatar and Tov province, Mongolia: prevalence, intrafamilial spread, and risk factors for infection. *Epidemiol Infect* 2005;133:1131-1142.
- 51 Takamatsu Y, Uchida L, Nga PT, Okamoto K, Nabeshima T, Thao DT, Hai do T, Tuyet NT, Duc HM, Luat le X, Hasebe F, Morita K: An approach for differentiating echovirus 30 and Japanese encephalitis virus infections in acute

meningitis/encephalitis: a retrospective study of 103 cases in Vietnam. *Viol J* 2013;10:280.

52 Nougairède A, Bessaud M, Thiberville SD, Piorkowski G, Ninove L, Zandotti C, Charrel RN, Guilhem N, de Lamballerie X: Widespread circulation of a new echovirus 30 variant causing aseptic meningitis and non-specific viral illness, South-East France, 2013. *J Clin Virol* 2014;61:118-124.

53 Tebruegge M, Curtis N: Enterovirus infections in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:222-227.

54 Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, Schroten H, Tenenbaum T: Neuroinvasion and Inflammation in Viral Central Nervous System Infections. *Mediators Inflamm* 2016;2016:8562805.

55 Schneider H, Weber CE, Schoeller J, Steinmann U, Borkowski J, Ishikawa H, Findeisen P, Adams O, Doerries R, Schwerk C, Schroten H, Tenenbaum T: Chemotaxis of T-cells after infection of human choroid plexus papilloma cells with Echovirus 30 in an in vitro model of the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Virus Res* 2012;170:66-74.

56 Tabor-Godwin JM, Ruller CM, Bagalso N, An N, Pagarigan RR, Harkins S, Gilbert PE, Kiosses WB, Gude NA, Cornell CT, Doran KS, Sussman MA, Whitton JL, Feuer R: A novel population of myeloid cells responding to coxsackievirus infection assists in the dissemination of virus within the neonatal CNS. *J Neurosci* 2010;30:8676-8691.

57 Zhou HT, Yi HS, Guo YH, Pan YX, Tao SH, Wang B, Chen MJ, Yang M, Yu N: Enterovirus-related diarrhoea in Guangdong, China: clinical features and implications in hand, foot and mouth disease and herpangina. *BMC Infect Dis* 2016;16:128.

58 Dubos F, Moulin F, Gajdos V, De Suremain N, Biscardi S, Lebon P, Raymond J, Breart G, Gendrel D, Chalumeau M: Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 2006;149:72-76.

59 Leitlinienprogramm der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (AWMF). Virale Meningoenzephalitis, S1-Leitlinie, Langfassung, 2018, AWMF-Registernummer: 030-100. Online: www.dgn.org/leitlinien, Stand: 14.06.2020).

60 Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A, Casado-Flores J, Taskin E, Leclerc F, Rodrigo C, Gervais A, Gendrel D, Breart G, Chalumeau M: Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch Dis Child* 2010;95:963-967.

61 Linder A, Akesson P, Brink M, Studahl M, Bjorck L, Christensson B: Heparin-binding protein: a diagnostic marker of acute bacterial meningitis. *Crit Care Med* 2011;39:812-817.

62 Tang D, Kang R, Cao L, Zhang G, Yu Y, Xiao W, Wang H, Xiao X: A pilot study to detect high mobility group box 1 and heat shock protein 72 in cerebrospinal fluid of pediatric patients with meningitis. *Crit Care Med* 2008;36:291-295.

63 Leitlinienprogramm Gesellschaft für Neuropädiatrie (AWMF). Nicht-eitrige ZNS Infektionen von Gehirn und Rückenmark im Kindes- und Jugendalter. Langfassung. 2015, AWMF-Registernummer: 022 - 004. Online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-004I_S1_Nicht-eitrige_ZNS_Infektionen_Gehirn_Rueckenmark_Kinder_Jugendliche_2015-12-abgelaufen.pdf, Stand: 17.03.2017.

64 Freund MW, Kleinveld G, Krediet TG, van Loon AM, Verboon-Macielek MA: Prognosis for neonates with enterovirus myocarditis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F206-212.

- 65 Feuer R, Ruller CM, An N, Tabor-Godwin JM, Rhoades RE, Maciejewski S, Pagarigan RR, Cornell CT, Crocker SJ, Kiosses WB, Pham-Mitchell N, Campbell IL, Whitton JL: Viral persistence and chronic immunopathology in the adult central nervous system following Coxsackievirus infection during the neonatal period. *J Virol* 2009;83:9356-9369.
- 66 Feuer R, Mena I, Pagarigan RR, Harkins S, Hassett DE, Whitton JL: Coxsackievirus B3 and the neonatal CNS: the roles of stem cells, developing neurons, and apoptosis in infection, viral dissemination, and disease. *Am J Pathol* 2003;163:1379-1393.
- 67 Labornetzwerk für Enterovirus-Diagnostik in Deutschland (LaNED), Online: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Poliokommission/EVSurv/EVSurv_node.html, Stand: 20.06.2020.
- 68 Kim HJ, Kang B, Hwang S, Hong J, Kim K, Cheon DS: Epidemics of viral meningitis caused by echovirus 6 and 30 in Korea in 2008. *Virol J* 2012;9:38.
- 69 Richter J, Koptides D, Tryfonos C, Christodoulou C: Molecular typing of enteroviruses associated with viral meningitis in Cyprus, 2000-2002. *J Med Microbiol* 2006;55:1035-1041.
- 70 de Graaf H, Pelosi E, Cooper A, Pappachan J, Sykes K, MacIntosh I, Gbesemete D, Clark TW, Patel SV, Faust SN, Tebruegge M: Severe Enterovirus Infections in Hospitalized Children in the South of England: Clinical Phenotypes and Causative Genotypes. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:723-727.
- 71 Sharp J, Harrison CJ, Puckett K, Selvaraju SB, Penaranda S, Nix WA, Oberste MS, Selvarangan R: Characteristics of young infants in whom human parechovirus, enterovirus or neither were detected in cerebrospinal fluid during sepsis evaluations. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:213-216.
- 72 Harvala H, Griffiths M, Solomon T, Simmonds P: Distinct systemic and central nervous system disease patterns in enterovirus and parechovirus infected children. *J Infect* 2014;69:69-74.
- 73 Rao DC, Ananda Babu M, Raghavendra A, Dhananjaya D, Kumar S, Maiya PP: Non-polio enteroviruses and their association with acute diarrhea in children in India. *Infect Genet Evol* 2013;17:153-161.
- 74 Archimbaud C, Ouchchane L, Mirand A, Chambon M, Demeocq F, Labbe A, Laurichesse H, Schmidt J, Clavelou P, Aumaitre O, Regagnon C, Bailly JL, Henquell C, Peigue-Lafeuille H: Improvement of the management of infants, children and adults with a molecular diagnosis of Enterovirus meningitis during two observational study periods. *PLoS One* 2013;8:e68571.
- 75 Huizing KM, Swanink CM, Landstra AM, van Zwet AA, van Setten PA: Rapid enterovirus molecular testing in cerebrospinal fluid reduces length of hospitalization and duration of antibiotic therapy in children with aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:1107-1109.
- 76 Bernit E, de Lamballerie X, Zandotti C, Berger P, Veit V, Schleinitz N, de Micco P, Harle JR, Charrel RN: Prospective investigation of a large outbreak of meningitis due to echovirus 30 during summer 2000 in marseilles, france. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:245-253.

EIGENE PUBLIKATION:

Rudolph H, Prieto Dernbach R, Walka M, Rey-Hinterkopf P, Melichar V, Muschiol E, Schweitzer-Krantz S, Richter JW, Weiss C, Bottcher S, Diedrich S, Schrotten H, Tenenbaum T: Comparison of clinical and laboratory characteristics during two major paediatric meningitis outbreaks of echovirus 30 and other non-polio enteroviruses in Germany in 2008 and 2013. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017.

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Prieto Dernbach, Roberto
Geburtsdatum: 29.10.1991
Geburtsort: Heidelberg
Familienstand: Ledig
Vater: Emilio Prieto Durán, geb. am 03.05.1961
Mutter: Claudia Dernbach, geb. am 31.07.1960

SCHULISCHER WERDEGANG

09/2002 – 07/2010 St. Raphael Gymnasium Heidelberg
11.07.2010 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2011/12- Studium der Humanmedizin
WS 2017/18 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
September 2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
Oktober 2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
16./17.11.2017 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)
23.11.2017 Approbation zum Arzt

8 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Tobias Tenenbaum. danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Ebenso danke ich Frau PD Dr. Henriette Rudolph für die exzellente Betreuung und Durchsicht meiner Doktorarbeit, ebenso wie für die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

Besonderen Dank schulde ich meinen Eltern, die in aufopferungsvoller Weise für mich Bedingungen geschaffen haben, die meinen gesamten Werdegang als Mensch und Arzt erst möglich gemacht haben. Genauso danke ich Diana, die mir immer wieder zeigt, was die wichtigen Dinge sind.