

Aus der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin
Leiter: Prof. Dr. med. Th. Löscher

an der Medizinischen Poliklinik Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

der Ludwig-Maximilians-Universität München

DIAGNOSTIK UND KLINIK AUS AFRIKA IMPORTIERTER ZECKENBISSFIEBER-RICKETTSIOSEN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Markus Nikolaus Frühwein
Aus München
2011

Aus der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin
Leiter: Prof. Dr. med. Th. Löscher

an der Medizinischen Poliklinik Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

der Ludwig-Maximilians-Universität München

DIAGNOSTIK UND KLINIK AUS AFRIKA IMPORTIERTER ZECKENBISSFIEBER-RICKETTSIOSEN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Markus Nikolaus Frühwein
Aus München
2011

Meinem Vater

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. H. D. Nothdurft

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Sören Schubert

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser

Tag der mündlichen Prüfung: 13.01.2011

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	6
I EINLEITUNG	8
1.1. Epidemiologie	8
1.2. Erreger	9
1.3. Pathogenese	10
1.4. Überträger	10
1.5. Klinik	11
1.6. Therapie	12
1.7. Prävention	13
1.8. Diagnostik	14
II MATERIAL UND METHODEN	16
2.1. Datenbankerstellung	16
2.2. Probensammlung	16
2.3. Fragebogen	16
2.4. Indirekter Immunfluoreszenz-Antikörpertest (IFAT)	17
2.5. Datenbankauswertung	18
III PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG	19
3.1. Problemstellung	19
3.2. Zielsetzung	20
IV ERGEBNISSE	21
4.1. Serologie: Antikörpertiter und -dynamik bei Erst- und Zweituntersuchung, Sensitivität und Spezifität	21
4.1.1. Antikörpertiter bei Erstuntersuchung	21
4.1.2. Antikörperdynamik bei unterschiedlichen Zeitintervallen zwischen Beschwerdebeginn und Vorstellung	23
4.1.3. Antikörpernachweis bei Zweituntersuchung	26
4.1.4. Sensitivität und Spezifität	27

4.2. Antikörpertiterdynamik und -persistenz bei aktueller Verlaufsuntersuchung	28
4.2.1. Zeitraum zwischen Erstvorstellung und aktueller Verlaufsuntersuchung....	28
4.2.2. Antikörpertiter bei aktueller Verlaufsuntersuchung.....	28
4.2.3. Antikörperdynamik bei aktueller Verlaufsuntersuchung.....	29
4.2.4. Antikörperpersistenz in Abhängigkeit von der Zeit zwischen Erst- und aktueller Verlaufsuntersuchung.....	33
4.3. Zeitlicher Verlauf der Erkrankung.....	35
4.3.1. Beschwerdedauer.....	35
4.3.2. Zeit zwischen Beschwerdebeginn und Vorstellung.....	35
4.3.3. Zeit zwischen Reiserückkehr und Vorstellung.....	36
4.3.4. Zeit zwischen Stich und Symptombeginn.....	37
4.3.5. Arbeitsausfall.....	37
4.4. Klinische Diagnostik.....	37
4.4.1. Reiseland.....	37
4.4.2. Hauteffloreszenz/Eschar.....	38
4.4.3. Zeckenstich.....	39
4.4.4. Klinische Symptome.....	39
4.4.5. Bleibende Beschwerden.....	40
4.5. Neurologische Beschwerden.....	41
4.6. Aufbau Patientengut.....	41
4.7. Therapie.....	42
4.7.1. Spezifische Therapie.....	42
4.7.2. Nebenwirkungen.....	42
V DISKUSSION.....	44
5.1. Serologie: Antikörpertiter und -dynamik bei Erst- und Zweituntersuchung..	44
5.2. Antikörperpersistenz und -dynamik bei aktueller Verlaufsuntersuchung.....	45
5.2.1. Persistenz und Dynamik der IgM-Antikörpertiter.....	45
5.2.2. Persistenz und Dynamik der IgG-Antikörpertiter.....	46
5.2.3. Gesamtserologischer Verlauf bei aktueller Verlaufsuntersuchung.....	47
5.3. Zeitlicher Verlauf der Erkrankung.....	47
5.4. Klinische Diagnostik.....	48
5.5. Neurologische Symptomatik.....	51
5.6. Medikamentöse Therapie.....	53
VI ZUSAMMENFASSUNG.....	54
ANHANG.....	55

I Einleitung

1.1. Epidemiologie

Das afrikanische Zeckenbissfieber/African Tick Bite Fever, ATBF) ist eine in Süd-, Ost- und Westafrika[1] sowie in den französischsprachigen Westindischen Inseln [2] und der östlichen Karibik vorkommende durch Rickettsien verursachte und durch Arthropoden übertragene Zoonose. Erreger ist das Bakterium *Rickettsia africae*. In europäischen Ländern sind Erkrankungen durch *Rickettsia africae* fast immer Importerkrankungen.[3] Die Erkrankung gehört zur Gruppe der spotted fever Rickettsiosen.[4] Nachdem um 1930 eine von Pijper durchgeführte Erregerisolation verloren ging, wurde *Rickettsia africae* erst wieder im August 1992 erneut in Zimbabwe nachgewiesen. Deshalb wurde der Erreger bis zur Einführung der offiziellen Nomenklatur 1996 unter dem Namen *Rickettsia rickettsii* var. *Pijperi* genannt. Überträger sind Zecken der Gattung *Amblyomma* , die vor allem in tropischen und subtropischen Klimazonen mit ausreichend Niederschlägen vorkommt.[5] In Endemiegebieten ist ATBF eine ernstzunehmende Erkrankung. In Teilen Afrikas konnten Seroprävalenzraten von bis zu 70% festgestellt werden, besonders in Gegenden mit ausgeprägter Viehzucht.[1] Da inzwischen fast 50% aller reiseassoziierten Rickettsiosen einer Infektion durch *Rickettsia africae* zugeschrieben werden, gilt die afrikanische Zeckenbissfieber Rickettsiose als die wichtigste Rickettsienerkrankung bei international Reisenden. Bei Afrikareisenden konnten Seroprävalenzraten von bis 8,6% festgestellt werden. 62% davon wiesen das klinische Bild einer afrikanischen Zeckenbissfieber Rickettsiose auf.[6] Man geht von Erkrankungsraten bei Safarireisenden zwischen 4 und 5,3 % aus, wobei besonders Südafrikareisende in der regnerischen Sommerzeit betroffen sind. [7] *Rickettsia africae* kann weder serologisch noch mikrobiologisch sicher von *Rickettsia conorii* , dem Erreger des mediterranen spotted fever, einer erstmals 1910 durch Conor und Bruch in Tunesien beschriebenen Krankheit der spotted fever Gruppe, unterschieden werden.[1,8] Da beide eine ähnliche Klinik verursachen können wird die Diagnose häufig anhand der typischen Verbreitungsgebiete des Vektors gestellt. Da sich auch diese in Afrika teilweise überschneiden muss bei dem Verdacht auf afrikanisches Zeckenbissfieber auch immer die Möglichkeit einer Infektion durch *Rickettsia conorii* in Betracht gezogen werden.

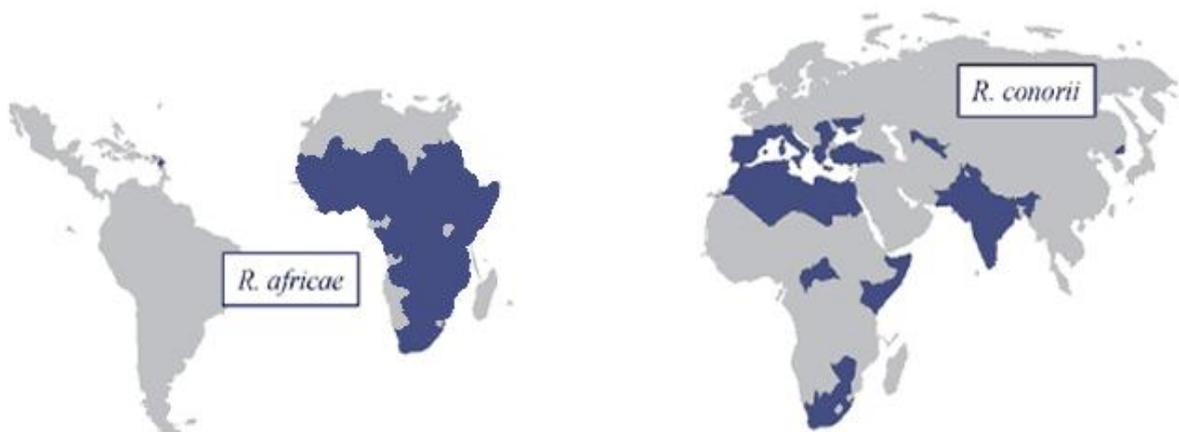


Abb. 1.1.1. Verbreitung von *Rickettsia africae* und *conorii*[4] modifiziert nach[1]

1.2. Erreger

Erkrankungen durch die Rickettsiengattung werden in die typhus-Gruppe und die spotted-fever-Gruppe unterteilt, zu der neben mehr als 30 anderen Arten auch *Rickettsia conorii* und *Rickettsia africae* gehört.[7] Über 80% aller gemeldeten Rickettsienerkrankungen der Jahre 1996 bis 2008 lassen sich auf Erreger der spotted fever Gruppe zurückführen.[9] Es handelt sich um pleomorphe, obligat interzelluläre, gramnegative Bakterien. Außerhalb lebender Zellen können sie sich nicht vermehren. Mit einer Größe von 0,3-0,5x0,9-1,6 µm gehören sie zu den kleinsten Bakterien. Ihre durch eine Schleimschicht geschützte trilaminare Zellwand enthält Lipopolysaccharidantigene, die ein hohes immunogenes Potential besitzen und für die Kreuzreaktivität zwischen den verschiedenen Erregern der Erkrankungen der spotted fever Gruppe verantwortlich sind.[10] Aktuelle Studien lassen vermuten dass die Virulenz der Erreger der Rickettsiengattung in direktem Zusammenhang mit der fortschreitenden Reduktion des genetischen Materials steht.[11]

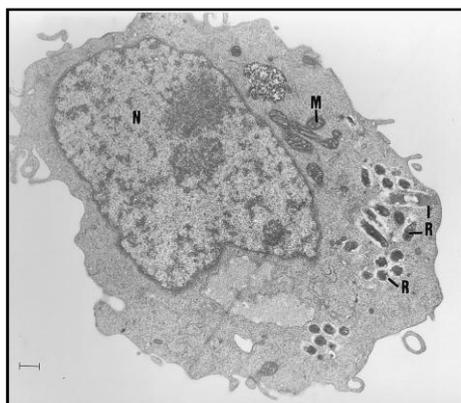


Abb. 1.2.1. Durch Rickettsien (R) infizierte Zelle

1.3. Pathogenese

Die Erreger dringen in Endothelzellen, vor allem kleiner Blutgefäße, ein. Sie gelangen ins Zytoplasma und den Zellkern, wo sie sich vermehren. Die Wirtszelle wird dabei durch Radikale und Proteasen geschädigt. Außerdem wandern T-Zellen und Makrophagen ein, die eine lymphohistiozytäre Vaskulitis, das histopathologische Korrelat zu Rickettsienkrankungen verursachen. Man geht nicht davon aus, dass durch das Bakterium sezernierte toxische Substanzen am Krankheitsverlauf beteiligt ist. [1,12]

1.4. Überträger

Überträger von *Rickettsia africae* sind Zecken der Gattungen *Amblyomma hebraeum* und *Amblyomma variegatum*, die den Mensch als Zwischenwirt nutzen. Sie bevorzugen heiße Gegenden mit tropischem bis subtropischem Klima.[13] *A. hebraeum* kommt vor allem im Süden Afrikas vor. *A. variegatum* in den übrigen Teilen. Mit *Rickettsia africae* infizierte Zecken sind weit verbreitet, so wurde der Erreger in Kamerun bei bis zu 75% der untersuchten Arthropoden nachgewiesen.[14] Ähnlich wie ausgewachsene Zecken suchen sich Larven und Nymphen vor allem Vieh (Kühe, Schafe, Pferde, Schweine) und wilde Tiere (z.B. Büffel, Antilope, Giraffe), aber auch Leguane, Schildkröten oder kleine Vögel als Wirt. Der Mensch fungiert nur als Zwischenwirt. Auffällig ist das aggressive Verhalten der Gattung *Amblyomma*, da auch mehrere Zecken gleichzeitig einen Wirt befallen und auch größere Reisegruppen angegriffen werden. Bevorzugte Stichstellen sind die warmen, feuchten Körperstellen mit dünner Haut wie Kniekehlen oder Axilla. [1] Hat die Zecke eine Stichstelle gefunden verbleibt sie meist nur noch kurz auf dem Wirt.[15] In Tierversuchen konnte eine Übertragung von Rickettsien sowohl durch ausgewachsene Zecken, als auch durch Larven und Nymphen nachgewiesen werden.[16] Von Mensch zu Mensch ist die Erkrankung nicht übertragbar.

Rickettsia conorii dagegen wird durch die Hundezecken der Gattungen *Rhipicephalus* oder *Haemaphysalis* übertragen. Der Zusammenhang zwischen Hundezecke, *Rickettsia conorii* und dem mediterran spotted fever wurde 1930 zum erstenmal beschrieben.[1] Durch die verschiedenen Vektoren erklärt sich auch das unterschiedliche regionale Auftreten der Erkrankungen. So finden sich Infektionen durch *Rickettsia conorii* vor allem im Mittelmeerraum, mittleren Osten,

Indien und Nordafrika, gelegentlich aber auch in bestimmten Teilen Zentral- und Südafrikas.[4] Die Gattungen *Rhipicephalus* und *Haemaphysalis* sind sehr wirtsspezifisch und befallen Menschen daher nur in Einzelfällen.[17]



Abb. 1.4.1. Männliche und weibliche Zecke der Gattung *Amblyomma hebraeum*



Abb. 1.4.1. Männliche und weibliche Zecke der Gattung *Rhipicephalus*

1.5. Klinik

Beim afrikanischen Zeckenbissfieber beträgt die Zeitspanne zwischen Zeckenstich und dem Auftreten erster Symptome normalerweise zwischen 5 und 7 Tagen [15], wobei auch längere Zeiträume bis zu 10 Tagen möglich sind.[1] Klinische Leitsymptome sind Fieber, Kopfschmerzen, regionale Lymphadenopathie und Myalgien, die sich meist in Form von Nackenmuskulmyalgien manifestieren.[18]

Häufig finden sich auch ein generalisiertes Exanthem (meist vesikulär oder makulopapulös und in der Nähe der Stichstelle am besten zu sehen), Arthralgien, Diarrhöe und Übelkeit, sowie Kreislaufschwäche und Müdigkeit.

An der Stichstelle entwickelt sich, pathognomonisch für die Erkrankung, ein Eschar, auch tache noir genannt. Darunter versteht man eine runde Hautrötung mit zentraler schwärzlich-verkrustender Nekrose. Das Auftreten multipler Eschars ist häufig.

Histologisch lassen sich im Bereich des Eschars eine Entzündung der Gefäße mit Leukozytose nachweisen. Häufig finden sich immunhistochemisch *Rickettsia africae* Antigene in der Biopsie.[19]

Selten sind Komplikationen wie Thrombosen oder Mikroinfarkte (z.B. von Haut oder Gehirn). [15] In sehr seltenen Fällen kann die Krankheit auch zu akuten Myokarditiden führen. [20]

Besonders bei Infektionen älterer Reisender verläuft die Erkrankung vermehrt mit Komplikationen und heilt unter Therapie nur langsam aus. [21]

Es wird vermutet dass subakute Neuropathien wie ausstrahlende Schmerzen, Parästhesien oder Gliederschwäche in Folge der Rickettsiose auftreten können.[22] Im Normalfall endet die Erkrankung nach 2-14 Tagen ohne bleibende Beschwerden.[15]

Letal endende Infektionen durch *Rickettsia africae* sind bisher nicht beschrieben worden.[1]

Die Symptome einer Infektion durch *Rickettsia conorii* sind relativ ähnlich. Ein generalisiertes Exanthem findet sich jedoch im Vergleich wesentlich häufiger (bis zu mehr als 95%)[13]. Meist werden nur einzelne Personen befallen und das Auftreten multipler Eschars ist äußerst selten.[17] Todesraten von bis zu 2% durch intensivpflichtige komplizierte Verläufe wurden in der Literatur beschrieben.[13]



Abb. 1.5.1. Typische Hautläsion(Eschar)

1.6. Therapie

Zur Therapie der afrikanischen Zeckenbissfieber Rickettsiose sind nur wenige Daten vorhanden. Grundsätzlich wird die Erkrankung durch Antibiotika behandelt. Mittel der Wahl ist hierbei Doxzyklin. Empfohlen wird eine Therapie mit 200mg/d p.o..[1,15] Bei Doxzyklin handelt es sich um ein vorwiegend bakteriostatisch wirkendes Antibiotikum aus der Gruppe der Tetracykline, das die ribosomale Proteinsynthese hemmt und sowohl intra- als auch extrazelluläre Erreger erfasst. Probleme mit der Therapie ergeben sich bei schwangeren Frauen und Kindern unter 8 Jahren, da Doxzyklin plazentagängig ist und bei Kindern zu Zahnverfärbung, Schmelzdefekten und verzögertem Knochenwachstum führen kann. [23] Die Wirksamkeit der für diesen Fall vorgesehenen Ausweichantibiotika, Chloramphenicol und Josamycin, ist zwar für verschiedene Rickettsieninfektionen mit Erregern der spotted fever Gruppe belegt, für *Rickettsia africae* liegen jedoch keine zuverlässigen Daten vor.[24]

Erythromycin ist eine weitere Alternative bei Kontraindikation für Doxzyklin, deren Wirkung aber auch nicht eindeutig belegt werden konnte, da zum Beispiel in einer Studie von 17 behandelten Patienten nur bei 11 ein Behandlungserfolg erzielt wurde.[25] Auch eine Kombinationstherapie von Tetrazyklin und Erythromycin scheint nicht sinnvoll.[18] Mit Ciprofloxacin wurden in Monotherapie, sowie in Kombination mit Doxycyclin gute Ergebnisse erzielt. Die empfohlene Therapiedauer schwankt zwischen 2-5 Tagen[24] und 7-10 Tagen[1], wobei allgemein empfohlen wird die Therapie 48h nach Entfieberung zu beenden.

1.7. Prävention

Der beste Schutz vor einer Erkrankung durch die afrikanische Zeckenbissfieber Rickettsiose sind präventive Maßnahmen zur Vermeidung von Zeckenstichen. Wie lange ein Zeckenstich bis zur Infektionsübertragung mindestens andauern muss, ist weder bei *Amblyomma hebraeum* noch bei *Amblyomma variegatum* bekannt.

Für Reisende in Endemiegebieten ist gerade bei Fußmärschen durch hohes Gras ausreichend mit Acariziden imprägnierte Schutzkleidung (hohe Stiefel, lange Hosen) zu empfehlen. Freie Körperstellen sollten mit wirksamen Insektenschutzmittel geschützt werden.[1] Der Wert von Diethyl-3-Methylbenzamide(DEET)-haltigen Lotionen zum Schutz vor Zeckenstichen durch *Amblyomma*-Zecken ist inzwischen belegt worden. Empfohlen werden DEET-Konzentrationen von mindestens 19,5 %, die im Versuch in der 1. Stunde nach Auftragen mehr als 90%, in der 2. Stunde immerhin noch 77% der Zeckenangriffe abhalten konnten. Niedrigere DEET Konzentrationen, auch in Kombination mit Zitrusöl, führten zu signifikant schlechteren Ergebnissen. Von Nachteil ist in jedem Fall die nur für wenige Stunden anhaltende Wirksamkeit der Präparate. [26]

In Kombination mit regelmäßiger Inspektion der von Zecken bevorzugten Körperstellen lässt sich das Erkrankungsrisiko deutlich senken.

1.8. Diagnostik

Diagnostisch wegweisend ist das grippeähnliche klinische Bild mit Fieber, Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit sowie die passende Reiseanamnese. Pathognomonisch für zeckenübertragene Rickettsiosen ist die typische Hauterscheinung, der Eschar, der vereinzelt oder multipel vor allem in den intertriginösen Räumen zu finden ist.[1] Dieser kann besonders bei dunkelhäutigen Menschen oder in der Anorektalregion leicht übersehen werden.

Serologisch finden sich mit Ausnahme von IFN-gamma erhöhte Zytokin und Chemokin Level sowie erhöhte Werte für von-Willebrand-Faktor und sE-Selectin.[12] Labordiagnostisch stehen verschiedene Möglichkeiten des Erregernachweises zur Verfügung:

Üblicher serologisch-diagnostischer Standard ist der indirekte Immunfluoreszenz-Antikörper Test (IFAT), der relativ kostengünstig durchzuführen ist und mit dessen Hilfe IgG- und IgM- Antikörpertiter bestimmt werden können. Die Sensitivität des Testes wurde in früheren Studien zwischen 84% und 100% beschrieben. Neuere Studien lassen eine wesentlich niedrigere Sensitivitätsrate vermuten.[27] Außerdem ist es aufgrund hoher Kreuzreaktivität in der spotted fever Gruppe nur schwer möglich zwischen Infektionen durch *Rickettsia africae*, *Rickettsia conorii* oder *Rickettsia rickettsii* zu unterscheiden.[8]

Mit den wesentlich kostenintensiveren Mehrfachantigen-Immunofluoreszenz-Antikörper-Tests ist diese Unterscheidung zwar möglich, die Spezifität der Erregerbestimmung ist aber äußerst gering (15%).[27]

Mit Hilfe eines enzym-linked-immunoassay(ELISA)-Kits (Dipstick) ist eine schnelle Diagnostik möglich, wenn keine weiteren Labormethoden zur Verfügung stehen. Der Test hat eine sehr hohe Sensitivität von 100%, ist aber wegen der geringen Spezifität (48%) nur zur Ausschlussdiagnose zu gebrauchen.[28]

Eine wesentlich genauere Diagnostik ist mit Hilfe des Western-Blots möglich. In Studien wurde eine Sensitivität von bis zu 100% erreicht. Bei dieser Methode kann auch zwischen den einzelnen Arten mit einer Spezifität von bis zu 55% unterschieden werden, was mit Hilfe eines Kreuzabsorptions Assays noch verbessert werden kann (73%).[27] Nachteile der Methode sind der immense Laboraufwand und hohe Kosten.

Mikrobiologisch lassen sich *Rickettsia africae* Isolate in speziellen Zellkulturen anzüchten Dies ist aber nur in Laboratorien höherer Sicherheitsstufe möglich. Das Verfahren ist äußerst aufwendig, kostenintensiv und hat eine geringe Sensitivität. Diese reicht von 15 % bei heparinisiertem Blut bis zu 44% bei Hautbiopsien.[1]

Mit Hilfe der PCR-Methode lässt sich *Rickettsia africae* in Blut, Biopsiematerial oder Arthropodengewebe anhand der Gene, die den Aufbau der äußeren Membranproteine rOmpA, rOmpB, der 16S-rRNA oder von PS120 kodieren, mit hoher Sensitivität nachweisen.[1,29]

II Material und Methoden

2.1. Datenbankerstellung

Untersucht wurden Patienten der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, die in der Patientendatei unter der Diagnose Zeckenbissfieber vermerkt waren.

Es wurde ein Datenblatt (Microsoft, Excel) mit allen relevanten Patientendaten erstellt und alle Patienten mit klinisch und/oder serologisch gesicherter Diagnose afrikanische Zeckenbissfieber-Rickettsiose selektiert. Erhobene Daten waren unter anderem: IgG und IgM bei Erstvorstellung, IgG und IgM bei Wiedervorstellung, Reiseland, Reisedauer, Rückkehr- und Vorstellungsdatum, sowie der Zeitraum dazwischen, Beschwerdedauer bis zur Vorstellung, klinische Symptome, Therapie und Diagnose.

2.2. Probensammlung

Anschließend wurden alle selektierten Patienten telefonisch und postalisch um eine Blutprobe (Serum) gebeten. Die meisten Blutproben wurden im Institut, ein Teil bei den Patienten zu Hause und ein Teil in externen medizinischen Einrichtungen gewonnen. Das Serum wurde anschließend abzentrifugiert und fraktioniert eingefroren.

2.3. Fragebogen

Es wurde ein Fragebogen erstellt (siehe Anhang), der Dauer der Erkrankung, Arbeitsausfall, Reiseland, Erinnerung an einen Zeckenstich, Anzahl der Zeckenstiche, erinnerliche Symptome, Nebenwirkungen der Medikation, chronische Erkrankungen, bleibende Beschwerden (insbesondere neurologische), weitere Reiseländer, Bekanntheitsgrad der Erkrankung sowie die Zufriedenheit mit der Behandlung in der Abteilung evaluieren sollte. Die Fragebögen wurden an die zuvor selektierten Patienten mit der Bitte und Rücksendung versandt. Die Exceldatenbank wurde um die aus den Fragebögen gewonnenen Ergebnisse ergänzt.

2.4. Indirekter Immunfluoreszenz-Antikörpertest (IFAT)

Der serologische Nachweis im Patientenblut wurde durch den indirekten Immunfluoreszenz-Antikörpertest erbracht.

Rickettsia conori-Spot IF (Bio Merieux/ REF 75 901) mit inaktiviertem, auf Verozellen gezüchtetem Erreger und auf Objektträgern fixiertem Erregermaterial. Der Nachweis erfolgt durch eine 2-stufige immunologische Reaktion. Humanes IgG/IgM bindet an die fixierten Rickettsien auf dem Objektträger, wobei nicht gebundenes Material durch Waschen entfernt wird. Anschließend wird das gebundene humane Immunglobulin durch Fluoreszein-markiertes Anti-human-Immunglobulin(IgG/IgM Fluoline) markiert. Nach erneutem Abwaschen der nicht gebundenen Bestandteile kann die Reaktion mit Hilfe eines Epifluoreszenzmikroskops nach Eindeckung mit Fluoprep abgelesen werden. Dabei wurde ein 40er-Öl Objektiv benutzt.

Die Serumproben wurden für die Reaktion auf 1:32 , 1:64 und 1:128 verdünnt. Bei der Bestimmung von IgM wurden Rheumafaktor und IgG vorher absorbiert (Mast Diagnostics).Die serologische Bestätigung der Diagnose wurde dann nach folgendem Schema erbracht:

IgG:	≥1:64	positiv	1:32	grenzwertig	<1:32	negativ
IgM:	≥1:64	positiv	1:32	grenzwertig	<1:32	negativ

Nach diesem Schema wurden die Patienten auch bei der Erstvorstellung beurteilt.

Bei positivem Ausfall beider Titer gilt die Diagnose als gesichert. Ein positives IgG bei negativem IgM lässt sich sowohl als zurückliegende als auch als mögliche aktuelle Infektion interpretieren. Im Rahmen einer aktuellen Infektion wäre gegebenenfalls ein signifikanter IgG Titeranstieg in der Kontrolle zu erwarten. Ein positives IgM bei negativem IgG lässt eine aktuelle Infektion vermuten, wobei bei hohen IgM Titern ein Anstieg von IgG im Verlauf zu erwarten ist. Im Falle negativer IgG und IgM Titer sollten die Patienten bei begründetem klinischem Verdacht zur Nachkontrolle gebeten werden, da ein Titeranstieg bei aktueller Erkrankung im Verlauf die Diagnose sichern kann. Bei grenzwertigen Befunden wird den Patienten zur Nachkontrolle in 1-2 Wochen geraten. Bei gleichbleibend grenzwertigem Ergebnis kann der Patient negativ befundet werden, ein signifikanter Anstieg kann als positiver Befund gewertet werden.

Als Negativkontrolle dienten Serumproben von gesunden, tropentauglichen Personen ohne Hinweis auf eine afrikanische Zeckenbissfieber-Rickettsiose aus dem Routinelabor der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin.

Die Ergebnisse wurden zur Auswertung in die Datenbank eingetragen.

Zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität des Testes wurden 20 Seren gesunder Patienten im Rahmen der Laborkontrollen mit dem IFAT untersucht.

2.5. Datenbankauswertung

Die statischen Auswertungen wurde mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 14.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwert, während als Streumaß die Standardabweichung gewählt wurde.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat- Tests wurden aufgrund des begrenzten Patientenkollektivs die erforderlichen Testvoraussetzung meistens nicht vollständig erfüllt, da bei den meisten Tests mehr als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war. Somit besteht für die meisten Chi-Quadrat-Tests eine nur eingeschränkte Validität. Die Ergebnisse werden somit überwiegend deskriptiv betrachtet und erheben keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit.

Beim Vergleich der verbundenen Stichproben im Verlauf erfolgte die Überprüfung mittels des Chi-Quadrat-Tests nach McNemar.

Der Korrelation zwischen 2 Parametern wurde durch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

In den graphischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der kategorisierten Daten einfache und gruppierte Balkendiagrammen verwendet.

III Problemstellung und Zielsetzung

3.1. Problemstellung

Die afrikanische Zeckenbissfieber-Rickettsiose ist eine in den Endemiegebieten zum Teil sehr häufige Erkrankung. Durch den steigenden internationalen Tourismus inzwischen auch eine relativ häufig vorkommende fieberhafte Importerkrankung.[7] Leider wird die Diagnose oft auch bei auffälliger Klinik nicht in Betracht gezogen oder falsch gestellt.

Die Verdachtsdiagnose afrikanische Zeckenbissfieber-Rickettsiose wird anhand von klinischen Symptomen (Fieber, Kopfschmerz, Eschar, Exanthem) unter Berücksichtigung von Anamnese und Epidemiologie gestellt, danach wird die Diagnose serologisch bestätigt. Im Rahmen der Diagnostik ergeben sich folgende Probleme:

- Spezifität und Sensitivität der serologischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Vorstellung des Patienten besonders im Bezug zu klinischen Merkmalen und Symptomen sind nicht klar definiert
- der Antikörpernachweis ist zum Zeitpunkt der aktiven Erkrankung bzw. der Vorstellung des Patienten häufig nicht aussagekräftig, da Antikörper meist erst nach einigen Tagen bis zu 2 Wochen nach Symptombeginn im Labortest nachweisbar sind und deshalb häufig bei Vorstellung noch keine Antikörper nachweisbar waren.
- Es ist nur wenig über die Dynamik von IgG- und IgM- Antikörpern im Verlauf bekannt
- Kenntnisse über die Langzeitpersistenz von IgG- und IgM- Antikörpern sind nicht vorhanden, was zum Beispiel die Diagnose einer Neuinfektion erschwert.
- Die Studienlage über das klinische Erscheinungsbild und den Verlauf der Erkrankung sowie die Therapie ist , meist aufgrund sehr geringer Fallzahlen, nicht sehr aussagekräftig.
- Zusammenhänge zwischen afrikanischer Zeckenbissfieber-Rickettsiosen und verspätet auftretenden oder bleibenden neurologischen Komplikationen, die von einigen Autoren vermutet werden, sind fraglich sind.

3.2. Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit war es die klinische Beurteilung der afrikanischen Zeckenbissfieber-Rickettsiose vor allem in Zusammenhang mit der serologischen Diagnostik zu erleichtern und zu verbessern, sowie neue Erkenntnisse über Verlauf, Therapie und Komplikationen der Erkrankung besonders in der Langzeitbetrachtung zu gewinnen.

- Zur Untersuchung der Spezifität und Sensitivität der Diagnostik , insbesondere der Serologie werden alle Patienten der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der letzten 16 Jahre mit der klinischen Diagnose Zeckenbissfieber retrospektiv auf klinische Merkmale und Serologie untersucht.
- Es werden alle Patienten, die eine seropositive, klinisch gesicherte afrikanische Zeckenbissfieber-Rickettsiose , sowie alle ohne serologische Bestätigung positiv diagnostizierten erneut zur Blutabnahme einbestellt und über einen Fragebogen zur Erkrankung befragt. Im Anschluss werden Seren und Fragebögen im Verlauf und retrospektiv untersucht.
- Aus den erhobenen Daten sollen Erkenntnisse über Dynamik und Persistenz der IgG und IgM Antikörper gewonnen werden.
- Der zeitliche Verlauf der Erkrankung im Bezug zu Stichzeitpunkt, Reiserückkehr, Symptombeginn, Vorstellungszeitpunkt und Erkrankungsdauer soll veranschaulicht werden.
- Außerdem soll der klinische Verlauf der Erkrankung betrachtet werden. Besonders gilt es hierbei herauszuarbeiten welche klinischen Merkmale und Symptome von diagnostischer Relevanz sind.
- Über die Patientenfragebögen lassen sich Erkenntnisse zu neurologischen Komplikationen gewinnen um die Relevanz der afrikanischen Zeckenbissfieber-Rickettsiose bei neurologischen Störungen besser beurteilen zu können.
- Die medikamentöse Therapie soll hinsichtlich Erfolg und Nebenwirkungen betrachtet werden.

IV Ergebnisse

4.1. Serologie: Antikörpertiter und -dynamik bei Erst- und Zweituntersuchung, Sensitivität und Spezifität

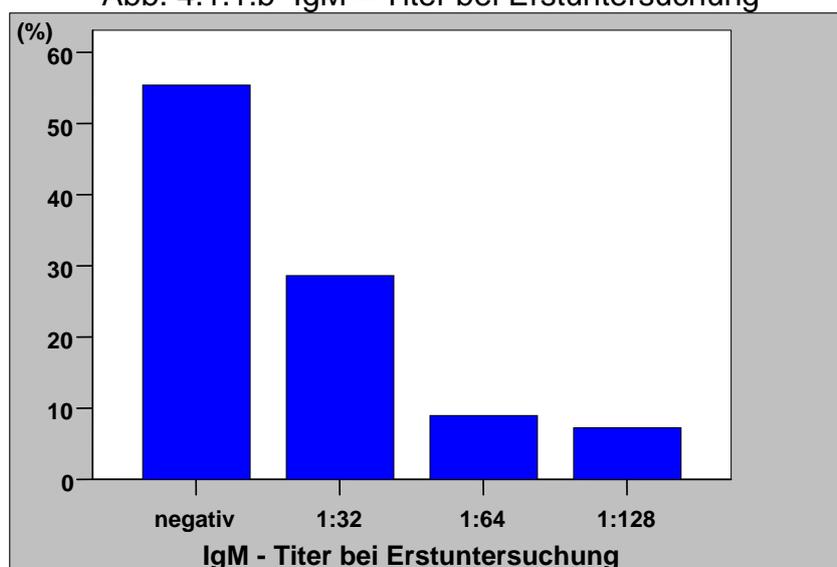
4.1.1. Antikörpertiter bei Erstuntersuchung

Bei der Erstuntersuchung wurden 31 (55,4%) der getesteten Patienten auf IgM negativ, 16 (28,6%) grenzwertig, und 9 (16%) positiv getestet. Bei IgG waren es 36 (64,3) negative, 5 (8,9%) grenzwertige und 15 (26,8%) positive Fälle. 2 der 58 Patienten wurden nicht serologisch überprüft.

Tab. 4.1.1.a IgM – Titer bei Erstuntersuchung

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
negativ	31	53,4	55,4	55,4
1:32	16	27,6	28,6	83,9
1:64	5	8,6	8,9	92,9
1:128	4	6,9	7,1	100,0
Gesamt	56	96,6	100,0	
Fehlend	2	3,4		
Gesamt	58	100,0		

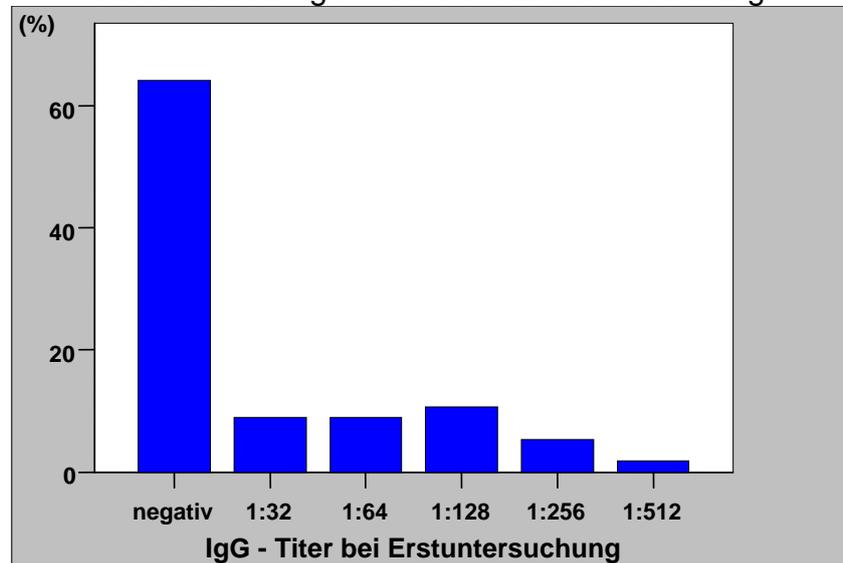
Abb. 4.1.1.b IgM – Titer bei Erstuntersuchung



Tab. 4.1.1.c IgG – Titer bei Erstuntersuchung

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Negativ	36	62,1	64,3	64,3
1:32	5	8,6	8,9	73,2
1:64	5	8,6	8,9	82,1
1:128	6	10,3	10,7	92,9
1:256	3	5,2	5,4	98,2
1:512	1	1,7	1,8	100,0
Gesamt	56	96,6	100,0	
Fehlend	2	3,4		
Gesamt	58	100,0		

Abb. 4.1.1.d. IgG – Titer bei Erstuntersuchung

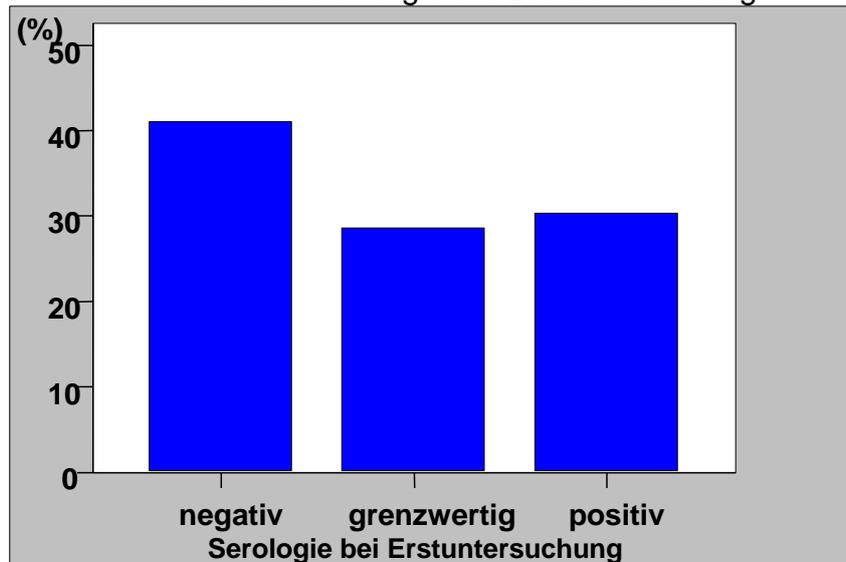


Da ein Titer $\geq 1:64$ bei IgM oder IgG für eine positive Serologie ausreichend ist, ergeben sich aus der Kombination der IgM- und IgG-Serologie folgende Daten: 23(41,1%) waren seronegativ, 16(28,6%) hatten einen grenzwertigen Befund und 17(30,4%) waren seropositiv.

Tab. 4.1.1.e Serologie bei Erstuntersuchung

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
negativ	23	39,7	41,1	41,1
grenzwertig	16	27,6	28,6	69,6
positiv	17	29,3	30,4	100,0
Gesamt	56	96,6	100,0	
Fehlend	2	3,4		
Gesamt	58	100,0		

Abb. 4.1.1.d. Serologie bei Erstuntersuchung



4.1.2. Antikörperdynamik bei unterschiedlichen Zeitintervallen zwischen Beschwerdebeginn und Vorstellung

Die Zeiten zwischen Beschwerdebeginn und Vorstellung werden in Quartile unterteilt, so dass ein Vergleich der daraus resultierenden 4 Gruppen erfolgt:

- 1. Quartil: ≤ 4 Tage
- 2. Quartil: 5 – 6 Tage
- 3. Quartil: 7 – 10 Tage
- 4. Quartil: > 10 Tage

Wie in den folgenden Diagrammen beschrieben, konnten im ersten Quartil nur ca. 6% der Patienten dieses Zeitraums serologisch positiv getestet werden. Nach 10 Tagen wiesen jedoch über 60% der in diesem Quartil getesteten Patienten einen Antikörpertiter IgG oder IgM $\geq 1:64$ auf. Ein eindeutiger Anstieg der Antikörper ist nach dem 6. Tag festzustellen. Da bei einem der positiv getesteten Patienten keine Beschwerdedauer ermittelt werden konnte, beziehen sich die folgenden Diagramme und Tabellen auf nur 16 positiv getestete Patienten. Das Signifikanzniveau liegt bei 0,018.

Abb. 4.1.2.a IgM – Befunde(%) bei unterschiedlichen Zeitintervallen vom Beschwerdebeginn bis zur Vorstellung

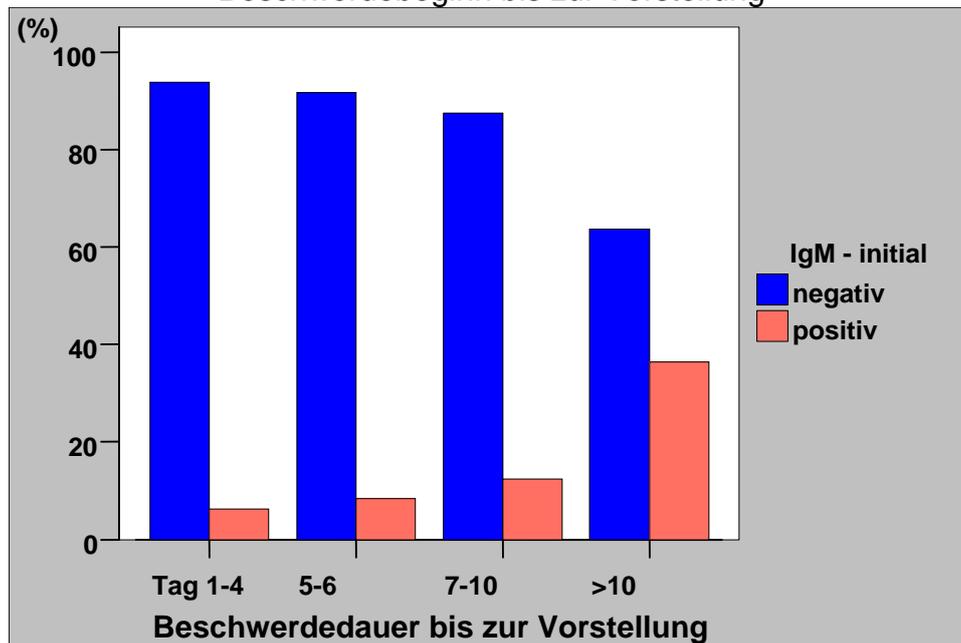


Abb. 4.1.2.b IgG – Befunde(%) bei unterschiedlichen Zeitintervallen vom Beschwerdebeginn bis zur Vorstellung

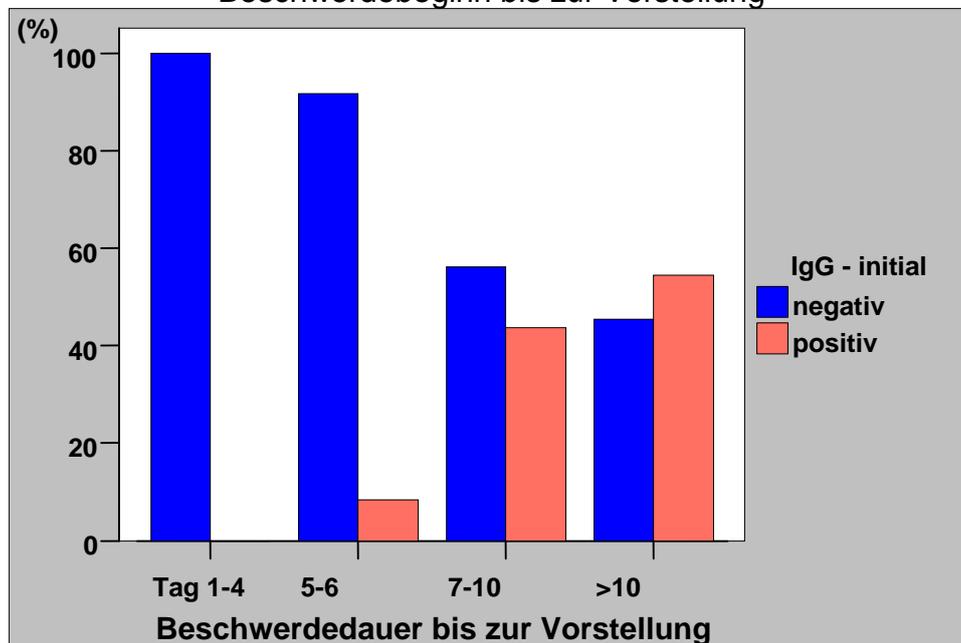
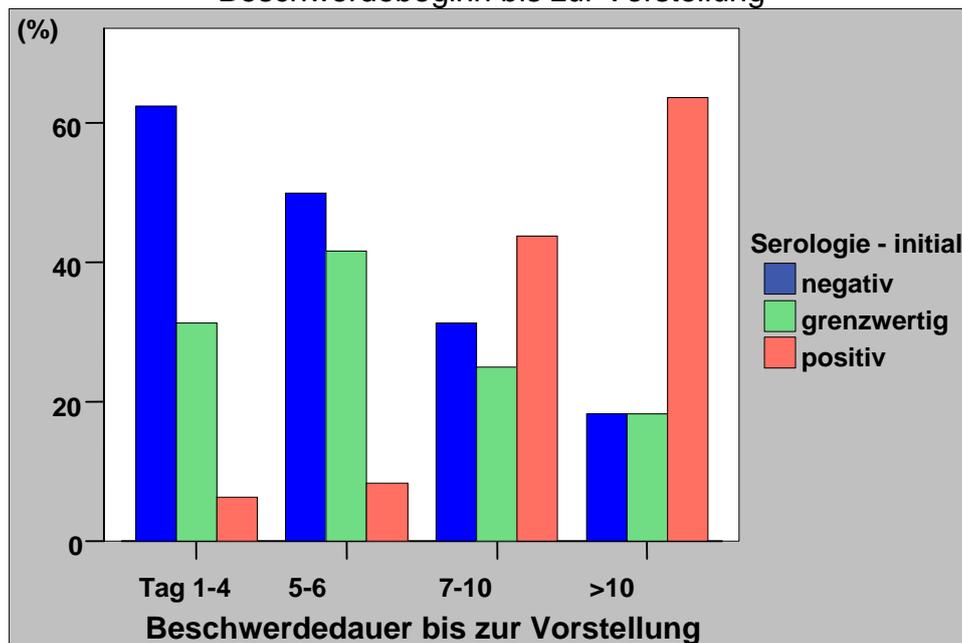


Abb. 4.1.2.d Antikörpernachweis bei unterschiedlichen Zeitintervallen vom Beschwerdebeginn bis zur Vorstellung



Tab. 4.1.2.e Antikörpernachweis bei unterschiedlicher Beschwerdedauer bis zur Vorstellung

Tage		Serologie - initial			Gesamt	
		negativ	grenzwertig	positiv		
Beschwerdedauer VS	1-4	Anzahl	10	5	1	16
		% von Beschwerdedauer VS	62,5%	31,3%	6,3%	100,0%
		% von Serologie - initial	43,5%	31,3%	6,3%	29,1%
5-6	Anzahl	6	5	1	12	
		% von Beschwerdedauer VS	50,0%	41,7%	8,3%	100,0%
		% von Serologie - initial	26,1%	31,3%	6,3%	21,8%
7-10	Anzahl	5	4	7	16	
		% von Beschwerdedauer VS	31,3%	25,0%	43,8%	100,0%
		% von Serologie - initial	21,7%	25,0%	43,8%	29,1%

>10	Anzahl	2	2	7	11
	% von Beschwerde- dauer VS	18,2%	18,2%	63,6%	100,0%
	% von Serologie - initial	8,7%	12,5%	43,8%	20,0%
Gesamt	Anzahl	23	16	16	55
	% von Beschwerde- dauer VS	41,8%	29,1%	29,1%	100,0%
	% von Serologie - initial	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 4.1.2.f Chi-Quadrat-Test

	Asympto- tische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,018

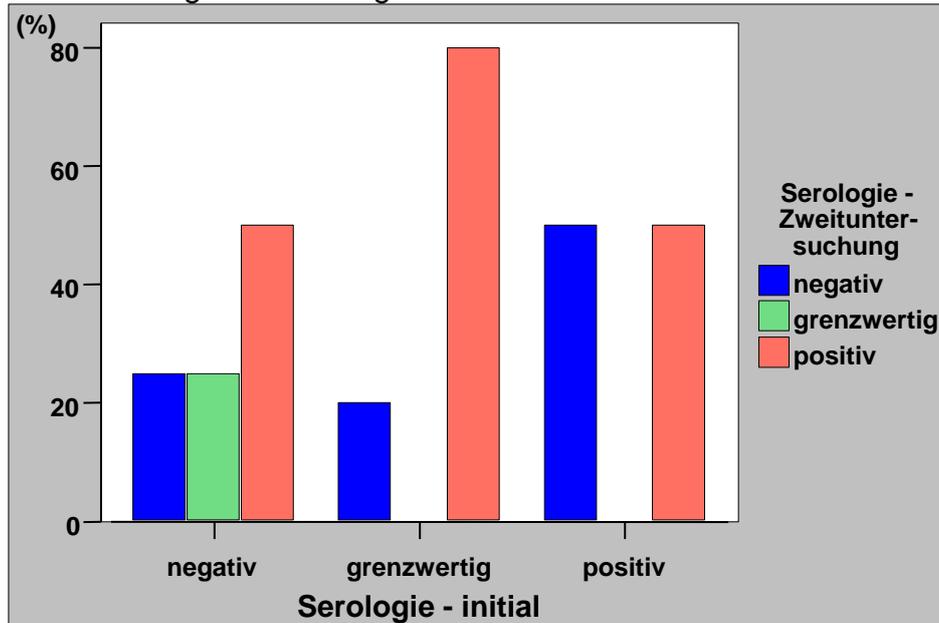
4.1.3. Antikörpernachweis bei Zweituntersuchung

Ein Großteil der Patienten wurde zur serologischen Nachkontrolle wiedereinbestellt. 11 Personen nahmen den Termin wahr. Im Rahmen dieser Serologie wurden 5 vorher negative Teilnehmer positiv getestet. Bei einem Patienten wurde das positive Ergebnis nochmals bestätigt.

Tab. 4.1.3.c Antikörpernachweis bei Zweituntersuchung

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Negativ	3	5,2	27,3	27,3
Grenzwertig	1	1,7	9,1	36,4
Positiv	7	12,1	63,6	100,0
Gesamt	11	19,0	100,0	
Fehlend	47	81,0		
Gesamt	58	100,0		

Abb. 4.1.3.a Pathologische serologische Befunde initial und bei Zweituntersuchung



4.1.4. Sensitivität und Spezifität

Die Untersuchung von Sensitivität und Spezifität des indirekten Immunfluoreszenzantikörpertestes (IFAT) bei der Erstuntersuchung der Patienten ergab eine Sensitivität von 30,7% bei einer Spezifität von 99,76 %. Der positiv prädiktive Wert lag bei 99,72%, der negativ prädiktive Wert bei 34,17%.

Tab. 4.1.4.a Vierfeldertafel IFAT

		Afrikanisches Zeckenbissfieber		Summe
		Pos.	Neg.	
IFAT	Pos.	17	0	17
	Neg.	39	20	59
Summe		56	20	76

Sensitivität	0,30702
Spezifität	0,99757
Pos.Präd. Wert	0,99715
Neg.Präd. Wert	0,34167

4.2. Antikörpertiterdynamik und -persistenz bei aktueller Verlaufsuntersuchung

4.2.1. Zeitraum zwischen Erstvorstellung und aktueller Verlaufsuntersuchung

Durchschnittlich waren 69,6 Monate, median 62,8 Monate seit der Erstvorstellung wegen afrikanischer Zeckenbissfieber-Rickettsiose vergangen. Der längste Fall lag 192 Monate (16 Jahre) zurück, der kürzeste Fall 8 Monate.

Tab. 4.2.1. Zeit zwischen Erstvorstellung und aktueller Verlaufsuntersuchung (Monate)

N	Gültig		58
	Fehlend		0
Mittelwert			69,61
Median			62,77
Standardabweichung			43,360
Minimum			8
Maximum			192
Perzentile	25		30,65
	50		62,77
	75		107,63

4.2.2. Antikörpertiter bei aktueller Verlaufsuntersuchung

Bei der Verlaufsuntersuchung der Antikörper wurden auf IgM 40 (69%) Patienten negativ, 16(27,6%) grenzwertig und 2 (3,4%) positiv getestet. 37 (63,8%) Patienten wurden auf IgG negativ, 12 (20,7%) grenzwertig und 9 (15,5%) positiv getestet.

Tab. 4.2.2.a IgM- Titer bei Verlaufsuntersuchung

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
negativ	40	69,0	69,0
0:32	16	27,6	96,6
0:64	2	3,4	100,0
Gesamt	58	100,0	

Tab. 4.2.2.b IgG- bei Verlaufsuntersuchung

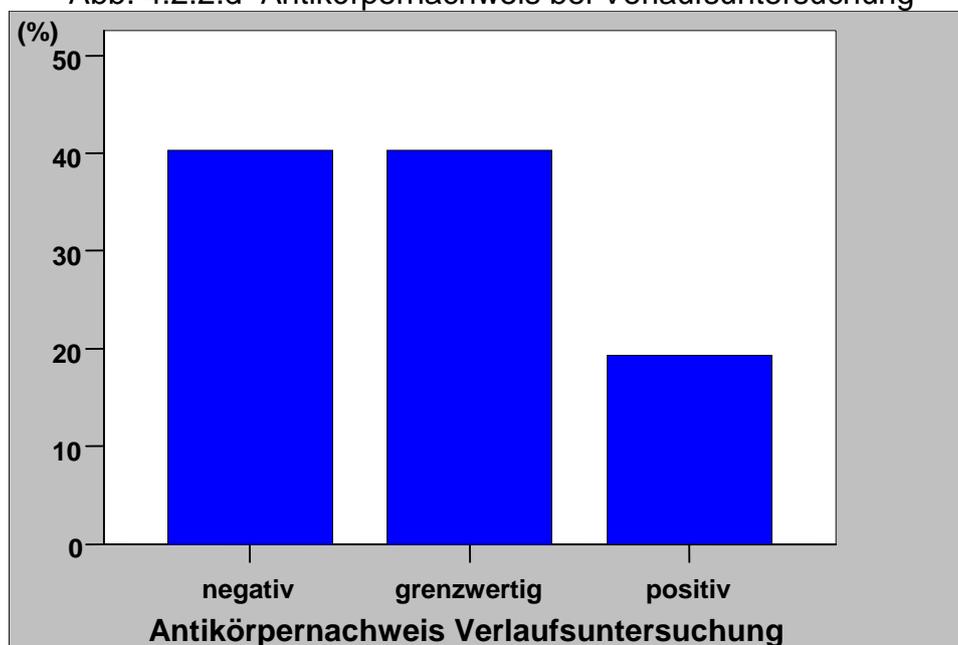
	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
negativ	37	63,8	63,8
0:32	12	20,7	84,5
0:64	9	15,5	100,0
Gesamt	58	100,0	

Insgesamt ergaben sich hieraus 24 (41,4%) negative, 23 (39,7%) grenzwertige und 11 (19%) positive Befunde.

Tab. 4.2.2.c Antikörpernachweis bei Verlaufsuntersuchung

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
negativ	24	41,4	40,4
grenzwertig	23	39,7	80,7
positiv	11	19,0	100,0
Gesamt	58	100	

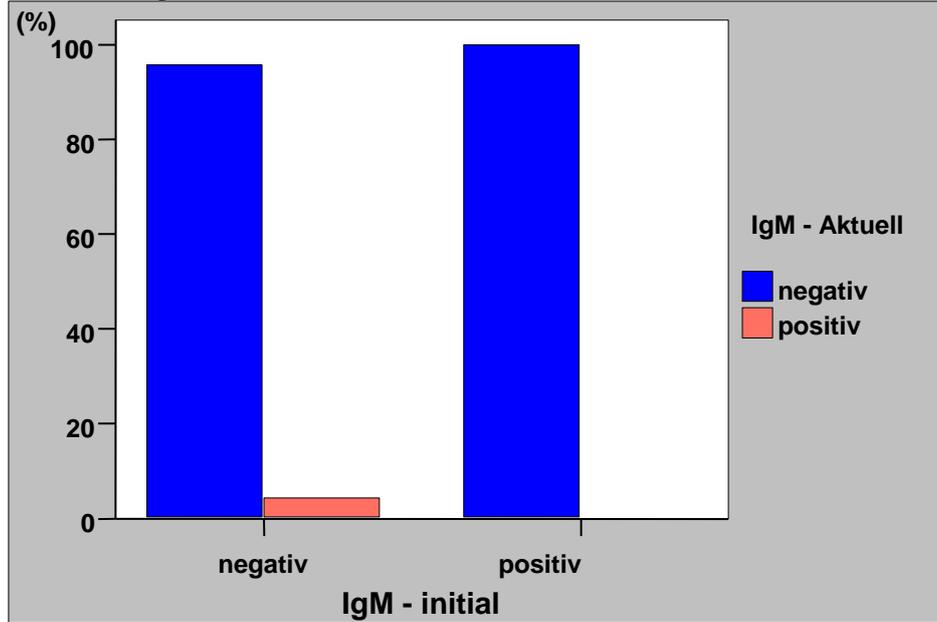
Abb. 4.2.2.d Antikörpernachweis bei Verlaufsuntersuchung



4.2.3. Antikörperdynamik bei aktueller Verlaufsuntersuchung

Alle bei der Erstuntersuchung auf IgM-Antikörper positiv getesteten Patienten wurden bei der aktuellen Verlaufsuntersuchung negativ getestet. In 2 Fällen wurden bei der Erstuntersuchung negative Ergebnisse positiv. In 2 Fällen konnte der Verlauf nicht bestimmt werden, da keine Ergebnisse für die Erstuntersuchung vorlagen.

Abb. 4.2.3.a IgM – Befunde initial und bei aktueller Verlaufsuntersuchung

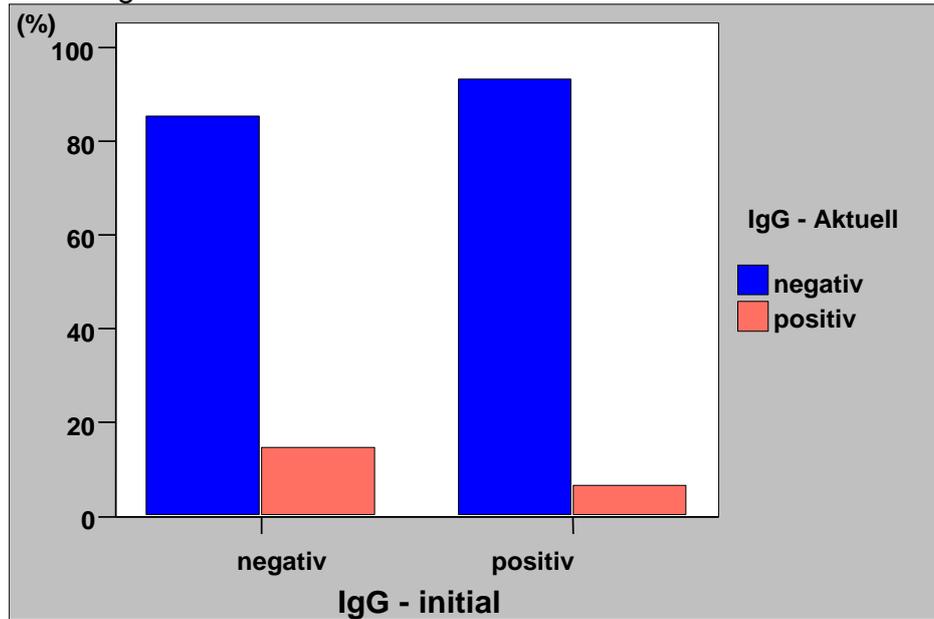


Tab. 4.2.3.b IgM – Befunde initial und bei aktueller Verlaufsuntersuchung

		IgM – Verlaufsuntersuchung		Gesamt	
		negativ	positiv		
IgM - initial	negativ	Anzahl	45	2	47
		% von IgM - initial	95,7%	4,3%	100,0%
		% von IgM – Verlaufsuntersuchung	83,3%	100,0%	83,9%
	positiv	Anzahl	9	0	9
		% von IgM - initial	100,0%	,0%	100,0%
		% von IgM – Verlaufsuntersuchung	16,7%	,0%	16,1%
Gesamt	Anzahl	54	2	56	
	% von IgM - initial	96,4%	3,6%	100,0%	
	% von IgM – Verlaufsuntersuchung	100,0%	100,0%	100,0%	

6 (14,6%) der initial 41 auf IgG negativ getesteten Patienten waren bei der aktuellen Kontrolle positiv. Von den damals 14 positiv gestesteten blieb nur 1 (6,7%) Patient positiv. In 2 Fällen konnte der Verlauf nicht bestimmt werden, da keine Ergebnisse für die Erstuntersuchung vorlagen.

Abb. 4.2.3.c IgG – Befunde initial und bei aktueller Verlaufsuntersuchung



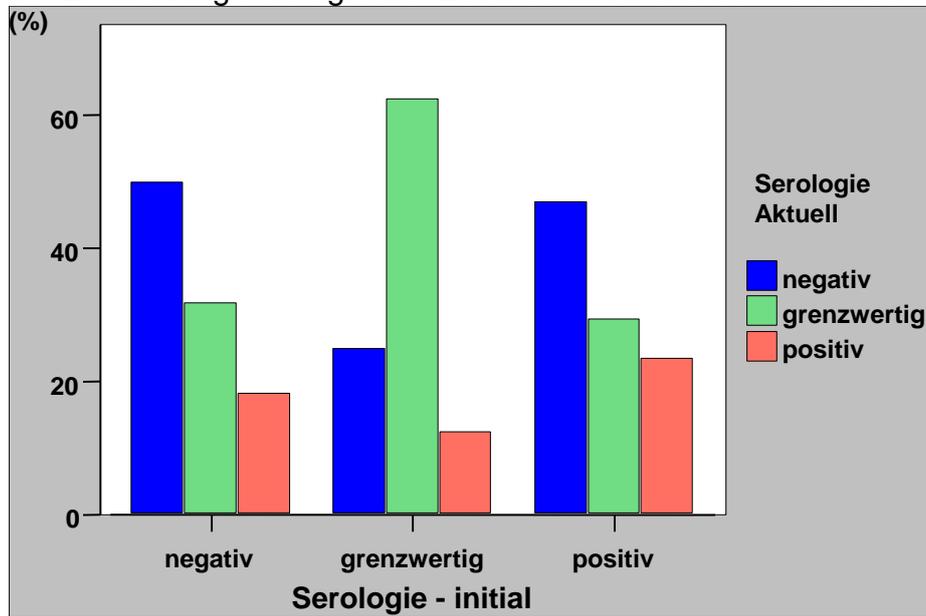
Tab. 4.2.3.d IgG – Befunde initial und bei aktueller Verlaufsuntersuchung

		IgG – Verlaufsuntersuchung		Gesamt	
		negativ	positiv		
IgG - initial	negativ	Anzahl	35	6	41
		% von IgG - initial	85,4%	14,6%	100,0%
		% von IgG – Verlaufsuntersuchung	71,4%	85,7%	73,2%
	positiv	Anzahl	14	1	15
		% von IgG - initial	93,3%	6,7%	100,0%
		% von IgG – Verlaufsuntersuchung	28,6%	14,3%	26,8%
Gesamt	Anzahl	49	7	56	
	% von IgG - initial	87,5%	12,5%	100,0%	
	% von IgG – Verlaufsuntersuchung	100,0%	100,0%	100,0%	

4 (18,2%) der 22 initial negativ getesteten Patienten wurden in der aktuellen Verlaufsuntersuchung positiv, 7 (31,8%) grenzwertig und 11 (50%) negativ getestet. Von den 16 initial serologisch grenzwertigen Ergebnissen wurden 2 (12,5%) positiv,

10 (62,5%) grenzwertig und 4 (25%) negativ gestestet. Bei 4 (23,5%) der 17 ehemals positiven fiel die aktuelle Bestimmung positiv, bei 5(29,4%) grenzwertig und bei 8(47,1%) negativ aus.

Abb. 4.2.3.e Entwicklung serologischer Befunde initial und bei Verlaufsuntersuchung



Tab. 4.2.3.f serologische Befunde initial und bei Verlaufsuntersuchung

		Serologie im Verlauf			Gesamt	
		negativ	grenzwertig	positiv		
Serologie - initial	negativ	Anzahl	11	7	4	22
		% von Serologie - initial	50,0%	31,8%	18,2%	100,0%
		% von Serologie im Verlauf	47,8%	31,8%	40,0%	40,0%
	grenzwertig	Anzahl	4	10	2	16
		% von Serologie - initial	25,0%	62,5%	12,5%	100,0%
		% von Serologie im Verlauf	17,4%	45,5%	20,0%	29,1%
	positiv	Anzahl	8	5	4	17
		% von Serologie - initial	47,1%	29,4%	23,5%	100,0%
		% von Serologie im Verlauf	34,8%	22,7%	40,0%	30,9%
Gesamt	Anzahl	23	22	10	55	
	% von Serologie - initial	41,8%	40,0%	18,2%	100,0%	
	% von Serologie im Verlauf	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

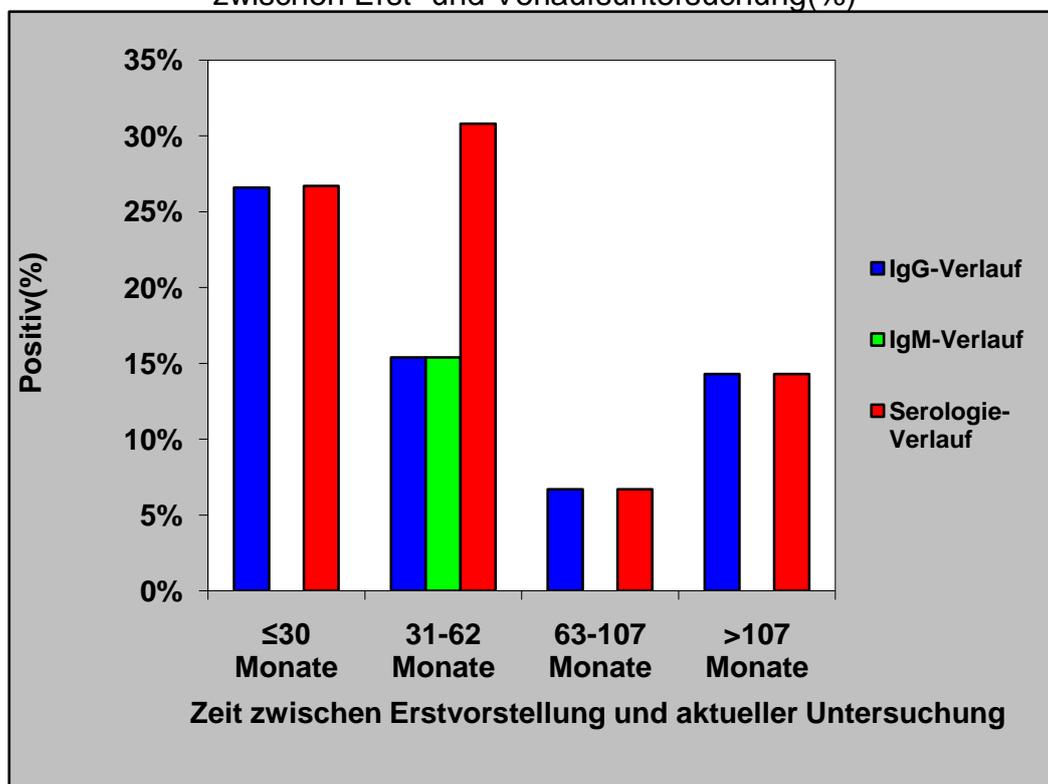
4.2.4. Antikörperpersistenz in Abhängigkeit von der Zeit zwischen Erst- und aktueller Verlaufsuntersuchung

Zur Untersuchung der Antikörperdynamik und –persistenz bei der aktuellen Verlaufsuntersuchung in Abhängigkeit von der seit der Erkrankung vergangenen Zeit wurde der Zeitraum zwischen Erstuntersuchung und aktueller Vorstellung in Quartile unterteilt. Diese orientieren sich an den Perzentilen aus Tabelle 4.2.1.:

- 1. Quartil: ≤ 30 Monate
- 2. Quartil: 31 – 62 Monate
- 3. Quartil: 63 – 107 Monate
- 4. Quartil: > 107 Monate

Im 1. Quartil fanden sich 4(26,7%) von 11 Patienten mit einem positiven IgG-Titer. Im 2. Quartil waren es 2(15%) von 11, im 3. Quartil 1(6,7%) von 14 und im 4.Quartil 2(14,3%) von 12 Patienten mit IgG Werten $\geq 1:64$. Ein positiver IgM Titer wurde nur bei 2 Patienten(15%) im 2 Quartil gemessen. Diese beiden Patienten hatten eine negative IgG-Serologie.

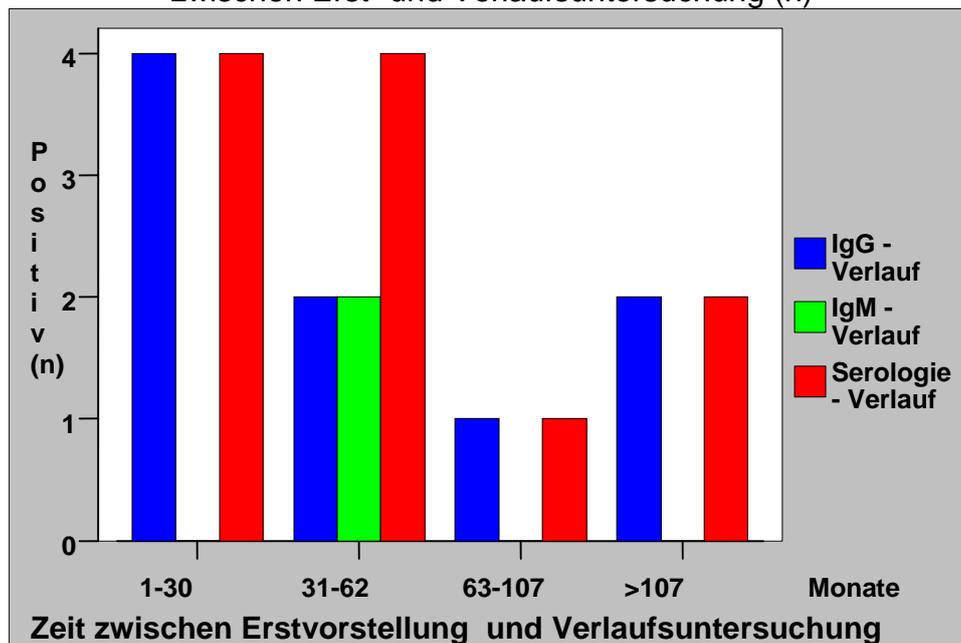
Abb. 4.2.4.a Serologieverlaufsuntersuchung bei verschiedenen Zeitintervallen zwischen Erst- und Verlaufsuntersuchung(%)



Tab. 4.2.4.b Serologieverlaufsuntersuchung bei verschiedenen Zeitintervallen zwischen Erst- und Verlaufsuntersuchung

		Serologie im Verlauf		Gesamt	
		negativ	positiv		
Zeit zwischen Erst- und Nachuntersuchung	≤30 Monate	Anzahl	11	4	15
		% von Zeit zwischen Erst- und Nachuntersuchung	73,3%	26,7%	100,0%
		% von Serologie im Verlauf	23,9%	36,4%	26,3%
	31-62 Monate	Anzahl	9	4	13
		% von Zeit zwischen Erst- und Nachuntersuchung	69,2%	30,8%	100,0%
		% von Serologie im Verlauf	19,6%	36,4%	22,8%
	63-107 Monate	Anzahl	14	1	15
		% von Zeit zwischen Erst- und Nachuntersuchung	93,3%	6,7%	100,0%
		% von Serologie im Verlauf	30,4%	9,1%	26,3%
	>107 Monate	Anzahl	12	2	14
		% von Zeit zwischen Erst- und Nachuntersuchung	85,7%	14,3%	100,0%
		% von Serologie im Verlauf	26,1%	18,2%	24,6%
Gesamt	Anzahl	46	11	57	
	% von Zeit zwischen Erst- und Nachuntersuchung	80,7%	19,3%	100,0%	
	% von Serologie im Verlauf	100,0%	100,0%	100,0%	

Abb. 4.2.4.c Serologieverlaufsuntersuchung bei verschiedenen Zeitintervallen zwischen Erst- und Verlaufsuntersuchung (n)



4.3. Zeitlicher Verlauf der Erkrankung

4.3.1. Beschwerdedauer

Die durchschnittliche Beschwerdedauer der Erkrankung betrug 16,3 Tage mit einem Median von 10 Tagen. Bei 5 Patienten konnte die Gesamtdauer der Beschwerden nicht ermittelt werden.

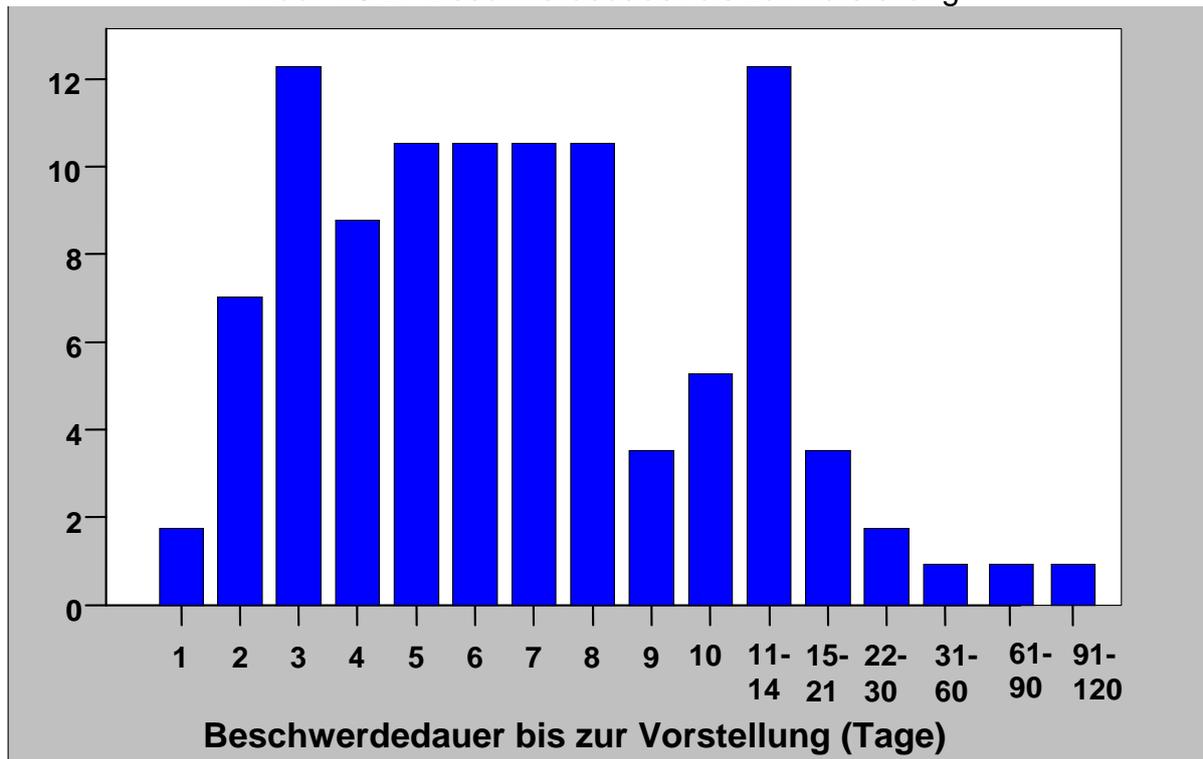
Tab.4.3.1. Beschwerdedauer gesamt

N	Gültig	
		53
	Fehlend	5
Mittelwert		16,94
Median		10,00
Standardabweichung		20,309
Minimum		2
Maximum		120

4.3.2. Zeit zwischen Beschwerdebeginn und Vorstellung

Die durchschnittliche Dauer zwischen Beschwerdebeginn und Vorstellung lag bei 9,5 Tagen, der Median bei 6 Tagen. Das Minimum lag bei einem Tag, das Maximum bei 120 Tagen (Patient mit Spätfolgen nach abgelaufener Infektion). Ohne diesen Patienten bleibt ein Mittelwert von 7,44 Tagen und ein unveränderter Median von 6 Tagen.

Abb. 4.3.2. Beschwerdedauer bis zur Vorstellung



4.3.3. Zeit zwischen Reiserückkehr und Vorstellung

Im Mittel lagen zwischen Rückkehr und Vorstellung 11,4 Tage bei einem Median von 7,5 Tagen. Bei 4 Patienten konnte der Zeitraum nicht ermittelt werden. Ein Patient stellte sich mit abgelaufener Erkrankung und Spätfolgen 110 Tage nach Rückkehr Vor. Ohne diesen bleibt ein Mittelwert von 9,85 Tagen und ein Median von 7,0 Tagen.

Tab. 4.3.3. Zeit von der Rückkehr bis zur Vorstellung (Tage)

N	Gültig	54
	Fehlend	4
Mittelwert		11,44
Median		7,50
Standardabweichung		16,659
Minimum		0
Maximum		110

4.3.4. Zeit zwischen Stich und Symptombeginn

Ein genauer Stichzeitpunkt lies sich nur bei 3 Patienten bestimmen. Aus Vorstellungsdatum, Dauer der Symptome vor Vorstellung und Datum des Zeckenstiches ließ sich für diese 3 Patienten der Zeitraum zwischen Stich und Symptombeginn errechnen. Dieser lag bei 2, 5 und 7 Tagen.

4.3.5. Arbeitsausfall

Der durchschnittliche Arbeitsausfall aller Patienten zusammen lag bei 4 Tagen mit einer maximalen Ausfalldauer von 57 Tagen. Da über 50% der Patienten keinen Arbeitsausfall hatten, war ein Median aller Patienten nicht zu ermitteln. Die Anzahl der Patienten mit Arbeitsausfall lag bei 17 (30,9%). Hier lag der Median bei 14, der Mittelwert bei 13,57. In 3 Fällen wurde keine Angabe zum Arbeitsausfall gemacht.

Tab. 4.3.5. Arbeitsausfall (Tage)

N	Gültig	55
	Fehlend	3
Mittelwert		4,16
Median		,00
Standardabweichung		10,198
Minimum		0
Maximum		57

4.4. Klinische Diagnostik

4.4.1. Reiseland

49 (84,4%) der Patienten stellten sich nach einer Reise durch Südafrika vor. Die übrigen Reiseziele ergeben sich aus Tabelle 4.4.1.. Bei 2 Patienten konnte das Reiseland nicht ermittelt werden.

Tab. 4.4.1. Reiseland

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulier te Prozente
Südafrika	49	84,4	87,6	87,6
Zimbabwe	2	3,4	3,6	91,2
Kenia	1	1,7	1,8	93
Libyen	1	1,7	1,8	94,7
Äthiopien	1	1,7	1,8	96,5
Komoren/Seychellen	1	1,7	1,8	98,3
Malawi/Zambia/Zimb	1	1,7	1,8	100,0
Gesamt	56	96,6	100,0	
Fehlend	2	3,4		
Gesamt	58	100,0		

4.4.2. Hauteffloreszenz/Eschar

Bei 45(77,6 %) fand sich ein Eschar. Die Verteilung der Effloreszenzen ist in Tab. angegeben.

Tab. 4.4.2.a Eschar

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
negativ	13	22,4	22,4
positiv	45	77,1	100,0
Gesamt	58	100,0	

Tab. 4.4.2.b Hautlokalisation

	Häufigkeit	Prozent
Fuß	2	4,4
Knöchel	4	8,9
Unterschenkel	10	22,2
Knie	3	6,7
Oberschenkel	10	22,2
Leiste	5	11,1
Hüfte	1	2,2
Bauch	1	2,2
Brust	3	6,7
Rücken	1	2,2
Axilla	1	2,2
Oberarm	2	4,4
Daumen	1	2,2
Kopf	1	2,2
Gesamt	45	100,0

4.4.3. Zeckenstich

An einen Zeckenstich konnten sich 19 (32,8%) der Patienten mit Eschar erinnern.

Tab. 4.4.3. Zeckenstich

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
nein	26	57,8	57,8
ja	19	42,2	100,0
Gesamt	45	100,0	

4.4.4. Klinische Symptome

51 (87,9%) der Patienten waren bei Erstvorstellung febril.

Tab. 4.4.4.a Fieber

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
nein	7	12,1	12,1
ja	51	87,9	100,0
Gesamt	58	100,0	

41 (70,7%) der Patienten litten bei Erstvorstellung unter Kopfschmerzen.

Tab. 4.4.4.b Kopfschmerzen

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
nein	17	29,3	29,3
ja	41	70,7	100,0
Gesamt	58	100,0	

3(5,2%) der Patienten fielen weder durch Fieber oder Kopfschmerz auf, bei 4(6,9%) fand sich nur Kopfschmerz, bei 14(24,1%) ausschließlich Fieber. In 37(63,8%) Fällen litten die Patienten unter beiden Symptomen.

Tab.4.4.4.c Korrelation Kopfschmerz/Fieber

		Kopfschmerz			
		nein	Ja	gesamt	
Fieber	nein	3	4	7	
	Prozent	5,2	6,9	12,1	
	ja	14	37	51	
	Prozent	24,1	63,8	87,9	
	Gesamt	17	41	58	
		Prozent	29,3	70,7	100%

Die übrigen klinischen Symptome kamen wie in der folgenden Tabelle beschrieben vor.

Tab. 4.4.4.d Klinische Symptome

	Anzahl	Prozent
Lymphadenopathie	23	39,7
Exanthem	14	24,1
Gelenksbeschwerden	25	43,1
Muskelschmerzen	15	25,9
Müdigkeit	14	24,1
Diarrhoe	6	10,3
Schüttelfrost	7	12,1
Nachtschweiß	5	8,6
Kreislaufbeschwerden	3	5,2
Husten	3	5,2

4.4.5. Bleibende Beschwerden

58 Patienten bei wurden bei Verlaufsuntersuchung nach akuter Erkrankung über Folgeerkrankungen befragt. Über bleibende Beschwerden klagten 4 Patienten. Keine Aussage über das Vorhandensein bleibender Beschwerden wurde von 3 Patienten gemacht.

Tab. 4.4.5. Bleibende Beschwerden

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Keine	51	87,9	92,7	92,7
Gelenkschmerzen	1	1,7	1,8	94,5
Magen-Darm- Beschwerden	1	1,7	1,8	96,4
Kopfschmerz/jahrelang -alle 2 Wochen	1	1,7	1,8	98,2
Unspezifische Beschwerden	1	1,7	1,8	100,0
Gesamt	55	94,8	100,0	
Fehlend	3	5,2		
Gesamt	58	100,0		

4.5. Neurologische Beschwerden

5 der Patienten klagten im Zusammenhang mit der Erkrankung über neurologische Symptome in Form von Taubheit, neurologischen Ausfällen und unspezifischen Beschwerden. Bei 4 der Patienten fanden sich Beschwerden nur im Zusammenhang mit der akuten Erkrankung und verschwanden nach Therapie. Bei 1 Patienten persistierten die Symptome (Kopfschmerzen) auch nach Therapie der Erkrankung.

Tab. 4.4.1. Neurologische Beschwerden

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
nein	53	91,4	91,4
unspezifische Beschwerden/Kopfschmerzen	1	1,7	93,1
Kopf und Bein taub/neurologische Ausfälle	1	1,7	94,8
Bein taub	2	3,4	98,3
Arm und Bein taub/neurologische Ausfälle	1	1,7	100,0
Gesamt	58	100,0	

4.6. Aufbau Patientengut

Von 58 Patienten konnten somit Blutproben und Fragebögen gewonnen werden. 25 dieser Patienten waren weiblich und 33 männlich. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 50,4 Jahren, der Median bei 52,2 Jahren, wobei der jüngste Patient 22, der älteste 83 Jahre alt war.

Tab. 4.6.1. Geschlecht

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
männlich	33	56,9	56,9
weiblich	25	43,1	100,0
Gesamt	58	100,0	

Tab. 4.6.2. Alter

Gültig	58
Fehlend	0
Mittelwert	50,3711
Median	52,1945
Standardabweichung	14,74089
Minimum	21,71
Maximum	83,08

4.7. Therapie

4.7.1. Spezifische Therapie

43 (74,1%) der Patienten wurden mit Doxyzyklin behandelt, 3(5,2%) mit Ciprofloxacin und 1(1,7%) mit Azithromycin. Bei 10 Patienten war bestand zum Zeitpunkt der Vorstellung keine behandlungsbedürftig mehr, da die Symptome bereits vollständig oder weitgehend abgeklungen waren. Bei 1 Person war die damalige Medikation nicht mehr ermittelbar.

Tab. 4.5.1. Spezifische Therapie

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Ausgeheilt	10	17,2	17,5	17,5
Doxyzyklin	43	74,1	75,4	93,0
Ciprofloxacin	3	5,2	5,3	98,2
Azithromycin	1	1,7	1,8	100,0
Gesamt	57	98,3	100,0	
Fehlend	1	1,7		
Gesamt	58	100,0		

4.7.2. Nebenwirkungen

Von nur 3 Patienten wurden wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Chemotherapie Symptome angegeben in Form von Schlafstörungen(1) und Exanthem(2). Alle traten unter Doxyzyklintherapie auf. 3 Personen machten keine Angaben zu Nebenwirkungen.

Tab. 4.5.2. Nebenwirkungen Therapie

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Keine	52	89,7	94,5	94,5
Exanthem	2	3,4	3,6	98,2
Schlafstörung	1	1,7	1,8	100,0
Gesamt	55	94,8	100,0	
Fehlend	3	5,2		
Gesamt	58	100,0		

V Diskussion

5.1. Serologie: Antikörpertiter und -dynamik bei Erst- und Zweituntersuchung

Bei Vorstellung ließen sich 56 der Patienten serologisch auf eine afrikanische Zeckenbissfieber Rickettsiose testen. Dabei wurde der gleiche indirekte Immunfluoreszenz-Antikörpertest benutzt, der auch bei der aktuellen Verlaufsuntersuchung verwendet wurde. Die Erkrankung konnte nur bei 17 (30,4%) der Patienten durch den Test serologisch eindeutig (IgG oder IgM \geq 1:64) bestätigt werden. 9 Patienten wurden positiv auf IgM getestet, 15 positiv auf IgG. In nur 2 Fällen war ausschließlich der IgM-Titer positiv, in 8 ausschließlich der IgG-Titer. Die serologische Untersuchung, die median 6 Tage nach Symptombeginn durchgeführt wurde zeigte eine Sensitivität von 30,7% . In einer ähnlichen Studien wurden Werte zwischen 26%[17] und 45%[27] gefunden. Dieser Wert hängt jedoch stark von vom Zeitraum zwischen Symptombeginn und Untersuchung ab. Während die Sensitivität des Testes bis zum 4. Tag noch bei 6,3% und zwischen dem 5. und dem 6. Tag bei 8,3% lag, stieg sie ab dem 7. Tag auf 43,8% und bei Testung nach dem 10. Tag sogar auf 63,6% an. Besonders die IgG Werte sind hierbei ausschlaggebend, da sie wie oben bereits erwähnt bei 15 von 17 positiv waren.

In dieser Studie lies sich eine Spezifität für den Test von beinahe 100% bestimmen, da alle 20 negativen Kontrollseren auch negativ getestet wurden.

Ein negativer serologischer Antikörpertiter vor dem 7 Tag nach Symptombeginn ist also von eher geringer Aussagekraft und eignet sich daher nicht eine afrikanische Zeckenbissfieber Rickettsiose auszuschließen. Der in dieser Studie ermittelte negative prädiktive Wert lag bei 34,17%. Ein positiver Wert ist, unabhängig vom Zeitpunkt, ein sehr spezifisches Zeichen für diese Erkrankung, wobei die Kreuzreaktivität mit anderen Vertretern der Spotted-Fieber Gruppe, insbesondere *Rickettsia conorii*, berücksichtigt werden muss. Der positive prädiktive Wert lag bei 99,72%.

Im Falle eines negativen oder grenzwertigen Befundes bei klinisch wahrscheinlicher Diagnose ist es sinnvoll den Patienten zu einer Kontrolluntersuchung erneut einzubestellen. In dieser Studie fanden sich 11 Patienten, die sich zur serologischen Bestätigung der Diagnose vorstellten. Da 4 (80%) der vorher grenzwertigen Befunde

und 2 (50%) der vorher negativen Befunde jetzt serologisch positiv waren, konnte die Diagnose im Rahmen der Zweituntersuchung bei 6(66,6%) der 9 ehemals seronegativen Patienten bestätigt werden. Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose ist eine Wiedereinbestellung also durchaus sinnvoll. Das Problem ist, dass nur wenige Patienten den Termin zur Kontrolluntersuchung wahrnehmen, da die meisten nach Vorstellung und Behandlungsbeginn innerhalb von wenigen Tagen beschwerdefrei sind und keinen direkten Nutzen aus einer Bestätigung der gestellten Diagnose ziehen können.

Der relativ günstig und einfach durchführbare IFAT ist eine äußerst wichtige Komponente bei der Diagnose der afrikanischen Zeckenbissfieber Rickettsiose. An Sensitivität ist er der aufwendigen und teureren PCR-Methode zwar deutlich unterlegen, die einfache, schnelle Verfügbarkeit und ein hervorragender prädiktiver Wert bei positiven Ergebnissen sind jedoch in der Praxis von großem Vorteil. Es wird aber deutlich, dass die Dauer der Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Serologie bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden muss, um die klinische Diagnose sinnvoll ergänzen zu können.

5.2. Antikörperpersistenz und -dynamik bei aktueller Verlaufsuntersuchung

Über die Langzeitpersistenz und Dynamik der Antikörper gegen *Rickettsia africae* gibt es nur sehr wenige Daten. In dieser Studie wurde ein relativ großer Zeitraum von fast 16 Jahren ausgewertet um entsprechende Ergebnisse zu bekommen.

5.2.1. Persistenz und Dynamik der IgM-Antikörpertiter

Bei der Erstuntersuchung wurden 9 Patienten positiv auf IgM-Antikörper getestet. Diese Patienten hatten nun ausschließlich negative serologische Befunde. Im Rahmen der aktuellen Verlaufsuntersuchung fanden sich nur noch 2(4,3%) Patienten mit IgM-Antikörpertitern $\geq 1:64$. Beide Patienten wurden bei der Erstuntersuchung negativ getestet, was sich aber mit dem kurzen Zeitraum (3 und 5 Tage) zwischen Symptombeginn und Erstvorstellung vereinbaren lässt. Beide Patienten befanden sich im 2. Quartil, der eine 4, der andere 6 Jahre nach Erstuntersuchung. Erhöhte IgM-Antikörpertiter Jahre nach einer Erkrankung sind zwar eher untypisch, da diese normalerweise nach der Akutphase rasch unter die Nachweisgrenze sinken, aber eine Persistenz über diesen Zeitraum kann nicht ausgeschlossen werden. Außerdem

können akute Infektionen durch unspezifische IgM-Antikörper zu falsch positiven Ergebnissen im Test führen. In den übrigen Quartilen fanden sich keine positiven Werte mehr, dafür 16 grenzwertige Ergebnisse von 1:32, die sich durch unspezifische Antikörperreaktionen erklären lassen.

Bei Verdacht auf eine erneute Infektion mit afrikanischer Zeckenbissfieber Rickettsiose nach schon ausgeheilte Erstinfektion ist ein IgM-Antikörpertiter $\geq 1:64$ ein relativ verlässlicher Parameter, wenn sich Anamnese und Klinik mit der Erkrankung vereinbaren lassen. Ein negatives Ergebnis dient besonders im Falle einer Zweitinfektion nicht als Ausschlusskriterium, da die IgM-Reaktion bei Zweitinfektionen häufig schwächer ausfällt, als bei der Erstinfektion.

5.2.2. Persistenz und Dynamik der IgG-Antikörpertiter

Während bei der Erstuntersuchung 15 Infektionen serologisch durch positive IgG-Titer bestätigt werden konnten, fanden sich bei der aktuellen Verlaufsuntersuchung noch 9(15,5%) Patienten mit Antikörpertitern $\geq 1:64$. Grenzwertige Befunde (1:32) waren bei 12(20,7%) der 58 getesteten Patienten zu finden. Nur 1(6,7%) der 15 bei Erstuntersuchung positiv getesteten Patienten hatte bei der Nachuntersuchung immer noch einen erhöhten Antikörpertiter. Die Erstvorstellung dieses Patienten fand ca. 2 Jahre vor der Nachuntersuchung statt. Bei 6(14,6%) der aktuell positiv getesteten Patienten war der Titer bei Erstuntersuchung negativ. In 4 dieser Fälle wurde aber ein erhöhter Antikörpertiter bei Wiedereinbestellung zur Nachuntersuchung gefunden. Somit ließ sich bei den meisten der nach Jahren noch positiv auf IgG getesteten Patienten schon im Zeitraum der Akuterkrankung eine serologische Bestätigung vorweisen. Die positiven IgG Werte finden sich in allen Quartilen. Im 1.Quartil 4(36,4%), im 2. Quartil 2(15,4%), im 3. Quartil 1(6,7%) und im 4. Quartil 2(15,4%). Erhöhte IgG-Antikörpertiter persistieren im Gegensatz zu IgM-Antikörpertitern typischerweise auch über Jahre hinweg.

Die rein serologische Diagnose einer erneuten Erkrankung an afrikanischer Zeckenbissfieber Rickettsiose wird dadurch natürlich erschwert. Ein positiver IgG Wert hat, im Falle einer gesicherten abgelaufenen Erstinfektion, nur begrenzte Aussagekraft. Auch wenn diese Jahre zurückliegen sollte. Deshalb sollte bei Verdacht auf eine Zweitinfektion neben der Serologie auf das klinische Bild und eine passende Anamnese mit dazugehöriger Reiseanamnese besonders Wert gelegt werden.

5.2.3. Gesamtserologischer Verlauf bei aktueller Verlaufsuntersuchung

Kombiniert man die Ergebnisse aus IgM-Serologie und IgG-Serologie finden sich 11 seropositive Patienten in der aktuellen Verlaufsuntersuchung. Davon 9 mit positivem IgG-Titer und 2 mit positivem IgM-Titer, wobei bei keinem Patienten in beiden Fällen ein positiver Nachweis erbracht werden konnte. Daraus lässt sich vermuten, dass die Entwicklung von IgG- und IgM-Antikörpern über mehrere Jahre hinweg unabhängig verläuft. Grenzwertige Befunde fanden sich immerhin noch bei 23(39,7%) Patienten. Bei Erstuntersuchung negative Befunde blieben in 50% der Fälle negativ. 31,8% wurden grenzwertig und 18,2% positiv. Die zu Beginn positiven Befunde wiesen eine ähnliche Verteilung mit 47,1% negativen , 29,4% grenzwertigen und 18,2% serologisch positiven Ergebnissen auf. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem serologischen Ergebnis bei der Akuterkrankung und einer seit Jahren abgeheilten afrikanischen Zeckenbissfieber Rickettsiose scheint nicht zu bestehen, weshalb eine positive Serologie bei Ersterkrankung für die Diagnose einer erneuten Infektion nur eine sehr geringe Rolle spielt.

Die den einzelnen Quartilen im zeitlichen Verlauf zugeordneten kombinierten Ergebnisse aus positiven IgG-Titern und IgM-Titern verteilen sich auf alle 4 Quartile. Die Daten lassen vermuten, dass die Titer im Laufe der Zeit langsam absinken, da in den ersten 2 Quartilen prozentual deutlich mehr Patienten eine positive Serologie aufweisen, als in den letzten beiden Quartilen. Auf der anderen Seite finden sich im 4. Quartil mehr seropositive Patienten als im 3. Quartil. Trotzdem kann man bezugnehmend auf die Antikörperentwicklung bei anderen Erkrankungen annehmen, dass sich die Titer langsam zurückbilden.

5.3. Zeitlicher Verlauf der Erkrankung

Die Krankheit hatte eine mediane Verlaufsdauer von 10 Tagen. Dabei umfasste der Zeitraum von Beschwerdebeginn bis zur Vorstellung im Tropeninstitut median ca. 6 Tage, was die Aussage eines Review von Jensenius et al. (2003)[1] , die meisten Patienten würden innerhalb der ersten 10 Tage der Krankheit vorstellig, untermauert. Die meisten Erkrankten stellen sich häufig erst ca. 1 Woche nach Symptombeginn vor. Zu Beginn werden die Symptome wahrscheinlich nicht als schwerwiegend betrachtet. Erst ein Andauern oder eine Verschlechterung des Zustands führen dazu, einen Arzt zu konsultieren.

Aus den Zahlen wird ersichtlich, dass sich die Krankheitsdauer ab Behandlungsbeginn in einem ungefähren Rahmen von ca. 4 Tagen hielt.

Der Zeitraum zwischen Reiserückkehr und Vorstellung betrug median 7 Tage. Bei der Mehrzahl der Patienten manifestierten sich die Symptome erst nach Rückkehr. Leider lies sich durch die Studie keine signifikante Aussage über den Zeitraum zwischen Stich und Symptombeginn machen, da nur 3 Zeckenstiche mit Datumsangaben ermittelt werden konnten. Jensenius gibt diesen Zeitraum mit 5-7 Tagen, teilweise sogar mit bis zu 10 Tagen an[1], was sich mit den gefundenen 3 Daten (2, 5 und 7 Tage) deckt.

Obwohl die Krankheitsdauer nach Behandlung nur ca. 4 Tage beträgt lag der mediane Arbeitsausfall aller Patienten, die sich wegen der afrikanischen Zeckenbissfieber Rickettsiose krank gemeldet hatten bei 7 Tagen.

5.4. Klinische Diagnostik

Um die Diagnosemöglichkeiten der afrikanischen Zeckenbissfieber Rickettsiose anhand klinischer Merkmale zu verbessern werden in dieser Studie gewonnene Daten mit Daten vorherigen Studien und Reviews verglichen.

Genauere Kenntnis der Verbreitung von *Rickettsia africae* sind für die Diagnosestellung Voraussetzung. In Kombination mit einer genauen Reiseanamnese lässt sich die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung an afrikanischer Zeckenbissfieber Rickettsiose häufig schon im Vorfeld bestimmen. Alle Patienten bereisten vor Erstvorstellung im Institut den afrikanischen Kontinent. 49(84,4%) davon stellten sich nach einem Südafrikaaufenthalt vor. Ähnliche Werte finden sich in anderen Studien. Hier bereisten 11(61,1%) von 18 Erkrankten Südafrika. Eine Infektion durch *Rickettsia africae* außerhalb Afrikas ist also eher unwahrscheinlich.

Das klinisch auffälligste Symptom der Erkrankung, der Eschar, fand sich bei 77,1% der Patienten. In einem Review von Jensenius et al. 2003[1] wurden 4 Studien zu klinischen Merkmalen und Symptomen zusammengefasst. Die Wahrscheinlichkeit einer Hauterscheinung im Sinne eines Eschars wurde mit 53-100% angegeben. Unter Einbeziehung einer Studie von T.Jelinek/T.Löscher 2001[15], in der 78 Patienten untersucht wurden, von denen 87,2% einen Eschar aufwiesen, kann man

von einer hohen diagnostischen Relevanz dieser Hauterscheinung bei der Diagnose afrikanische Zeckenbissfieber Rickettsiose ausgehen.

Problematisch ist jedoch, dass der Eschar häufig bei der Inspektion übersehen oder als einfacher Mückenstich abgetan wird, da die intertriginösen Räume oft nicht genau genug inspiziert werden oder dunkle Haut die Blickdiagnose erschwert. Hierbei ist es hilfreich die Verteilungswahrscheinlichkeit der Zeckenstiche am Körper zu kennen. 75,6% der Zeckenstiche fanden sich an den unteren Extremitäten und in der Leistenregion wobei Oberschenkel(22,2%), Unterschenkel(22,2%) und Leiste(11,1%) eine besonders große Rolle spielen. Auf diese Regionen sollte bei der Inspektion besonders genau geachtet werden.

Trotz des relativ häufigen Vorkommens eines Eschars ist vielen Patienten ein Zeckenstich nicht erinnerlich. So gaben nur 42,2% der Patienten mit einer entsprechenden Effloreszenz an von einer Zecke gestochen worden zu sein. Anamnestisch ist also die Frage nach Zeckenstichen zwar relevant, kann aber eine genaue Inspektion nicht ersetzen.

Mit Fieber stellten sich 87,9% der Patienten vor. Ähnlich hohe Angaben finden sich in unterschiedlichen Studien. So wurden in den oben angesprochenen Studien Werte von 59-100%[1] und 100%[15] erreicht. In einer weiteren Studie von Marschang et al. (1995)[18] in der 18 Patienten untersucht wurden fanden sich 94% mit febriler Temperatur.

Zweithäufigste klinische Symptomatik sind Kopfschmerzen, die bei 70,7% der Patienten auftraten. Werte von 62-83%[1], 53,8%[15] und 67%[18] wurden in anderen Studien beschrieben.

Bei nur 3(5,2%) der Patienten fand sich weder Fieber noch Kopfschmerzen. Eine dieser Personen stellte sich jedoch nur zur Nachuntersuchung bei abgelaufenem Zeckenbissfieber vor, bei den anderen Beiden konnte die klinische Diagnose durch eine Hauteffloreszenz im Sinne eines Eschars untermauert werden. In den meisten Fällen(63,8%) fanden sich beide Symptome. Vergleichbare Daten liesen sich in anderen Studien nicht finden. Fieber und Kopfschmerz sind zwar sehr unspezifische, aber für die afrikanische Zeckenbissfieber Rickettsiose hochrelevante diagnostische Kriterien.

Grundlage der klinischen Diagnostik sind also neben einer gründlichen Reiseanamnese (die Kenntnis der Verbreitung von *Rickettsia africae* und des Vektors

sind Voraussetzung), das Vorhandensein einer mit einem Eschar zu vereinbarenden Hautläsion, sowie erhöhte Körpertemperatur und/oder Cephalgien, auch wenn die letztgenannten Symptome sehr unspezifisch zu werten sind.

Die übrigen klinischen Symptome treten in sehr unterschiedlich beschriebenen Verteilungen auf. So gehen verschiedene Autoren auf das Vorkommen verschiedener Merkmale, die bei anderen Autoren in durchaus relevanten Größenordnungen vorkommen, zum Teil gar nicht ein, zum Teil weichen die Werte deutlich voneinander ab, was eine genaue Beurteilung der diagnostischen Relevanz erschwert.

Im Bereich um die Stichstelle ist Lymphadenopathie ein häufiges klinisches Merkmal, das in einer Studie mit 19,2%^[15] Auftretenswahrscheinlichkeit zu finden war, in anderen mit 43-100%^[1] und 50%^[18]. In der aktuellen Studie ließ sich eine Lymphadenopathie bei 39,7% der Patienten feststellen. Auch wenn der Referenzbereich aller Studien zusammengenommen von 19,2%-100% reicht, was eine eindeutige Aussage über die Relevanz der Lymphadenopathie schwierig macht, ist davon auszugehen, dass dieses Merkmal bei fast der Hälfte der Erkrankten auftritt.

Ein Exanthem wurde aktuell bei 14(24,1%) der Patienten gefunden. Dies lässt sich gut mit den anderen Studien vereinbaren, bei denen 15-46%^[1] und 33%^[18] eine entsprechende Hauterscheinung aufwiesen. Obwohl das Exanthem meist generalisiert auftritt, ist es auf den ersten Blick häufig nur nahe der Stichstelle zu entdecken. Trotzdem kann es bei genauer Inspektion einen diagnostisch wichtigen Hinweis geben.

Die in Studien beschriebene Häufigkeit von Myalgien schwankt zwischen 33%^[18] und 63-87%^[1]. In der aktuellen Studie konnten Myalgien nur mit 25,9% nachgewiesen werden. Daher sind Myalgien im allgemeinen für die Diagnose afrikanische Zeckenbissfieber Rickettsiose nur von bedingter Aussagekraft. Eine Ausnahme bilden jedoch die für diese Krankheit als typisch geltenden Muskelschmerzen im Bereich des Nackens. In der Studienzusammenfassung durch Jelinek et al. litten 81% der Patienten mit Myalgien unter eben diesem Symptom.^[1] Leider war anhand der vorliegenden Daten in der aktuellen Studie eine genauere Einteilung nicht möglich.

Mit 25(43,1%) Patienten, die sich mit Arthralgien vorstellten, lassen sich die Studie mit 29,5%[18] und mit 61%[15] auf einen Mittelwert zusammenführen. In den meisten anderen Studien wurden die Arthralgien einzeln nicht aufgeführt. Geht man davon aus, dass beinahe jeder 2. an afrikanischer Zeckenbissfieber Rickettsiose erkrankte Reisende unter Gelenkschmerzen leidet, kann man dies trotz der sehr geringen Spezifität der Symptome bei passender Klinik und Anamnese als wichtiges diagnostisches Symptom betrachten.

Diarrhöe fand sich bei 6(10,3%) der Patienten. Nur in zwei der drei Vergleichsstudien findet sich dieses Symptom mit 33%[18] und 15,4%[15]. Die Werte variieren zu stark und sind mit zwischen 10,3% und 33% zu ungenau um eine sinnvolle Aussage über die diagnostische Relevanz von Diarrhöen bei afrikanischer Zeckenbissfieber Rickettsiose treffen zu können.

Andere in dieser Studie gefundene Symptome wie Müdigkeit(24,1%), Schüttelfrost(12,1%), Nachtschweiß(8,6%), Kreislaufbeschwerden(5,2%) und Husten(5,2%) finden sich in anderen Studien nicht wieder und lassen daher nur eine schlechte Beurteilung der klinischen Relevanz zu.

Über bleibende Beschwerden nach ihrer afrikanischen Zeckenbissfieber Rickettsiose klagten 3 Patienten. 1 Patient berichtete über bleibende Gelenkschmerzen, ein anderer über Magen-Darm-Beschwerden. In beiden Fällen konnte jedoch kein direkter Zusammenhang zur Rickettsiose gefunden werden. Auch in anderen Studien wurden ähnliche Fälle nicht gefunden. Daher ist davon auszugehen, dass die Ursache der Symptome nicht bei der Rickettsienerkrankung liegt. Die neurologisch auffällige Patientin wird im folgenden genauer besprochen.

5.5. Neurologische Symptomatik

Die Patienten wurden sowohl bei der Erstvorstellung, als auch bei der aktuellen Wiedereinbestellung zu neurologischen Problemen befragt. Von den in 5 Fällen auftretenden neurologischen Symptomen beschränkten sich 4 Fälle auf die Akutphase der Erkrankung.

Ein Patient berichtete über unspezifische neurologische Beschwerden, die retrospektiv nicht genauer bestimmt werden konnten. 2 weitere Patienten stellten sich mit Taubheitsgefühl in den Beinen vor und in einem Fall wurde zum Vorstellungszeitpunkt über Parästhesien und neurologische Ausfälle in Arm und Bein

berichtet. Die neurologische Symptomatik und die Infektion mit *Rickettsia africae* stehen in einem direkten zeitlichen Zusammenhang. Die Beschwerden klangen im Zuge der therapeutischen Intervention vollständig ab. Andere Ursachen, die eine ähnliche Symptomatik verursachen, konnten nicht gefunden werden. Daher wird von einem direkten Zusammenhang zwischen den neurologischen Problemen und der Erkrankung an afrikanischer Zeckenbissfieber Rickettsiose ausgegangen. Ähnliche Fälle sind bei Erkrankungen durch andere Rickettsienarten (z.B. *Rickettsia rickettsii*) bekannt.[30]

Nur in einem Fall blieben die Symptome nach erfolgreicher Therapie der Rickettsiose durch Doxzyklin bestehen. Die Patientin litt weiterhin unter Kopfschmerzen sowie Taubheitsgefühl und neurologischen Ausfällen im Bein. Eine weitere intensive Abklärung der Symptomatik brachte keinen Befund. Eine Weiterbehandlung mit Ofloxazin (Nebenwirkungen: Euphorie, Schlafstörungen, Wahrnehmungsbeeinträchtigung) brachte keine Besserung. Eine Myositis oder rheumatische Erkrankung konnten ausgeschlossen werden. Während die Kopfschmerzen seit nunmehr 10 Jahren regelmäßig alle 2 Wochen wiederkehren, haben sich die neurologischen Probleme im Bein nach 6 Jahren vollständig zurückgebildet. In der Veröffentlichung zu subakuten Neuropathien im direkten Zusammenhang mit afrikanischer Zeckenbissfieber Rickettsiose durch Jensenius et al.(2006) wird von ähnlichen Fällen berichtet. Es wurden 6 Fälle mit auffälligen neurologischen Befunden diskutiert. Symptome waren in 3 Fällen ausstrahlende Schmerzen, Parästhesien und Lähmungserscheinungen, in 2 Fällen halbseitige Schmerzen im Gesicht und Parästhesien, sowie in einem Fall unilaterale Taubheit. In allen Fällen persistierten die Probleme über Monate bis Jahre.[22]

Unter Berücksichtigung dieser Studie und aufgrund der Tatsache, daß keine alternativen Ursachen die Symptomatik erklären konnten, ist davon auszugehen, dass sie im Rahmen der Rickettsieninfektion entstanden ist.

Auch wenn nur wenige Fälle von Zeckenbissfieber Rickettsiose in Verbindung mit neurologischer Symptomatik beschrieben sind, kann diese Begleiterscheinung sich zu einem für den Patienten relevanten und dauerhaften Problem ausweiten. Daher sollte die neurologische Anamnese und Untersuchung bei Verdacht auf afrikanische Zeckenbissfieber Rickettsiose nicht vernachlässigt werden.

5.6. Medikamentöse Therapie

Die meisten der medikamentös behandelten Patienten wurden mit Doxycyclin (91,5%) behandelt, das sich in mehreren Studien als das wirksamste Arzneimittel mit Zulassung [1,15,23-25] sowie geringen Nebenwirkungen und einem hervorragenden Kosten/Nutzen Verhältnis erwies. Die anderen Patienten wurden mit Azithromycin und Ciprofloxazin behandelt. In allen Fällen, ausgenommen der oben beschriebenen neurologischen Problematik, führte die Behandlung erfolgreich zum Abklingen der für die afrikanische Zeckenbissfieber Rickettsiose typischen Symptome.

2 Patienten berichteten bei der Befragung nach therapiebedingten Nebenwirkungen über Exantheme, einer über Schlafstörungen. Alle drei Patienten wurden mit Doxycyclin behandelt. Selten kann es unter Sonneneinstrahlung während der Therapie durch Lichtsensibilisierung zu phototoxischen Reaktionen der belichteten Hautareale kommen. Sonnenbaden im Freien oder in Solarien sollte daher während der Doxycyclin Behandlung vermieden werden. Auch über Unruhezustände während der Therapie wurde in seltenen Fällen berichtet.[23] Nach Absetzen der Therapie verschwanden die Symptome vollständig. Eine Weiterbehandlung durch ein anderes Medikament war zu diesem Zeitpunkt nicht mehr notwendig.

Trotz Nebenwirkungsraten von ca. 5% in dieser Studie ist Doxycyclin das Mittel der Wahl im Falle einer Erkrankung durch afrikanische Zeckenbissfieber Rickettsiose. Bei Beachtung einfacher Verhaltensregeln, wie der Vermeidung von starker Sonneneinstrahlung, kann das Risiko für Nebenwirkungen stark reduziert werden. Auf andere Medikamente sollte nur bei Kontraindikationen wie Unverträglichkeit, Kindern oder Schwangeren zurückgegriffen werden.[24]

VI Zusammenfassung

Grundlage der Diagnostik der afrikanischen Zeckenbissfieber Rickettsiose sollte in jedem Fall eine Kombination aus Anamnese, Klinik und Serologie sein.

Der indirekte Immunfluoreszenz-Antikörpertest (IFAT) ist das Mittel der Wahl bei der serologischen Diagnostik, da er kostengünstig und leicht verfügbar ist und sich durch hohe Spezifität und einen hervorragenden positiv prädiktiven Wert auszeichnet.

Vor allem die klinischen Symptome führen zur Diagnose, während die Serologie vor allem der Bestätigung im Verlauf dient. Fieber (87,9%) und Kopfschmerz (70,7%) sind dabei zwar sehr unspezifische, aber für die afrikanische Zeckenbissfieber Rickettsiose hochrelevante diagnostische Kriterien. Bei passender Reiseanamnese sollte unbedingt an eine Rickettsiose gedacht werden und eine intensive körperliche Inspektion erfolgen, um die Verdachtsdiagnose durch einen Eschar (77,1%) zu erhärten. Andere klinische Symptome kommen zwar regelmäßig vor, spielen bei der Diagnostik aber eine eher untergeordnete Rolle. Die serologische Bestätigung durch den IFAT sollte auf jeden Fall angefordert werden und die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Antikörperdynamik im Zeitverlauf interpretiert werden.

Bei negativen oder grenzwertigen Befunden mit klinisch wahrscheinlicher Diagnose sollte zur Bestätigung eine serologische Kontrolluntersuchung erfolgen, da sich in 66,6% der Fälle eine Serokonversion nachweisen ließ.

Im Falle des Verdachts einer Infektion mit *Rickettsia africae* nach einer schon ausgeheilten Infektion durch den Erreger, muss die Serologie unter Vorbehalt betrachtet werden, auch wenn die Erkrankung schon viele Jahre zurücklag. Langzeitig persistierende Antikörper mit nachgewiesener IgG Persistenz von mehr als 9 Jahren bei 15% der Patienten können das Ergebnis verfälschen. Beachtet werden sollte immer dass aufgrund der Kreuzreaktivität anhand des Labors nicht sicher zwischen einer Infektion mit *Rickettsia africae* und *Rickettsia conorii* unterschieden werden kann.

Neurologische Langzeitbeschwerden in Zusammenhang mit der Infektion sind äußerst selten, können aber über mehrere Jahre hinweg andauern.

Therapeutisch empfiehlt sich eine Therapie mit Doxycyclin als wirksamstes und kostengünstiges Medikament mit geringen Nebenwirkungsraten.

Anhang

Fragebogen Rickettsiosen/Afrikanisches Zeckenbissfieber

Name: _____ Vorname: _____
Alter: _____ Geschlecht: männlich/weiblich
Straße: _____ PLZ: _____ Ort: _____
Tel.: _____ E-Mail: _____

Wie lange dauerte ihre Erkrankung am Zeckenbissfieber und wie viele Tage konnten sie aufgrund der Erkrankung ihrem Beruf nicht nachgehen ?

Dauer der Erkrankung: _____
Krankheitsbedingter Arbeitsausfall: _____

In welchem Land/Region waren sie direkt vor oder während des Ausbruchs ihrer Erkrankung ?

Können sie sich an einen Zeckenbiss während ihres Auslandsaufenthaltes vor ihrer Erkrankung erinnern ?

Ja Nein

Konnten sich bei ihnen eine oder mehrere Bissstellen (Eschars) in Form von schwärzlichen Hautverschorfungen mit oder ohne Rötung der umgebenden Haut, wie auf den Bilder gezeigt, finden ?



Ja, einer Ja, mehrere Nein

Wenn ja, wo an ihrem Körper traten diese Bissstellen auf ?

An welche Symptome, Beschwerden der damaligen Erkrankung können sie sich erinnern ?

- Fieber
- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Diarrhoe
- generalisierter Hautausschlag
- Geschwollene Lymphknoten
- Entzündung der Mundschleimhaut
- Sonstige: _____

Traten durch die verordnete Medikation Nebenwirkungen auf ? Wenn ja, welche ?

- Nein
- Ja: _____

Leiden sie an chronischen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Hepatitis B) ? Wenn ja, an welchen ?

- Nein
- Ja: _____

Sind nach dem Ausheilen ihrer Erkrankung Beschwerden geblieben oder neue Beschwerden aufgetreten? Wenn ja, welche (z.B. Kopfschmerzen, Migräne, Magen-Darm-Beschwerden) ?

- Nein
- Ja: _____

Traten während oder nach ihrer Erkrankung neurologische Symptome Taubheitsgefühle, Hörverlust oder Nervenschmerzen auf ?

- Nein
- Ja: _____

Haben sie seit ihrer Erkrankung noch einmal eine der folgenden Regionen besucht ?

- Nordafrika
- Südafrika
- Ostafrika
- Mittelmeerraum
- Indien

Haben sie vor ihrer Erkrankung schon einmal von Rickettsiosen oder dem Afrikanischen bzw. Mittelmeer Zeckenbissfieber gehört ?

- Ja
- Nein

Wurden sie von ihrem betreuenden Arzt vor ihrer Reise über das Risiko an einem Zeckenbissfieber zu erkranken aufgeklärt ?

- Ja
- Nein

Waren sie mit der Betreuung im Münchner Tropeninstitut zufrieden ?

- Ja
- Nein

1. Jensenius M, Fournier PE, Kelly P, Myrvang B, Raoult D. African tick bite fever. *Lancet Infect Dis* 2003;3:557-564
2. Parola P, Vestris G, Martinez D, et al. Tick-borne rickettsiosis in Guadeloupe, the French West Indies: isolation of *Rickettsia africae* from *Amblyomma variegatum* ticks and serosurvey in humans, cattle, and goats. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:888-893
3. Ciceroni L, Pinto A, Ciarrocchi S, Ciervo A. Current knowledge of rickettsial diseases in Italy. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1078:143-149
4. Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Rickettsioses and the international traveler. *Clin Infect Dis* 2004;39:1493-1499
5. Paine G. Ticks (Acarina: Ixodidae) in Botswana. *Bull Entomol Res* 1982;71:1-16
6. Jensenius M, Hoel T, Raoult D, et al. Seroepidemiology of *Rickettsia africae* infection in Norwegian travellers to rural Africa. *Scand J Infect Dis* 2002;34:93-96
7. Rolain JM, Jensenius M, Raoult D. Rickettsial infections--a threat to travellers? *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:433-437
8. Hechemy KE, Raoult D, Fox J, et al. Cross-reaction of immune sera from patients with rickettsial diseases. *J Med Microbiol* 1989;29:199-202
9. Jensenius M, Davis X, von Sonnenburg F, et al. Multicenter GeoSentinel analysis of rickettsial diseases in international travelers, 1996-2008. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1791-1798
10. Hechemy KE, Oteo JA, Raoult D, Silverman DJ, Blanco JR. New insights into rickettsioses: genomics, proteomics, pathobiology, and the international threat of rickettsial diseases: introduction. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1063:xiii-xx
11. Fournier PE, El Karkouri K, Leroy Q, et al. Analysis of the *Rickettsia africae* genome reveals that virulence acquisition in *Rickettsia* species may be explained by genome reduction. *BMC Genomics* 2009;10:166
12. Jensenius M, Ueland T, Fournier PE, et al. Systemic inflammatory responses in African tick-bite fever. *J Infect Dis* 2003;187:1332-1336
13. Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Tick-borne rickettsioses in international travellers. *Int J Infect Dis* 2004;8:139-146
14. Ndip LM, Fokam EB, Bouyer DH, et al. Detection of *Rickettsia africae* in patients and ticks along the coastal region of Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:363-366
15. Jelinek T, Loscher T. Clinical features and epidemiology of tick typhus in travelers. *J Travel Med* 2001;8:57-59
16. Kelly PJ, Mason PR. Transmission of a spotted fever group rickettsia by *Amblyomma hebraeum* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 1991;28:598-600
17. Fournier PE, Jensenius M, Laferl H, Vene S, Raoult D. Kinetics of antibody responses in *Rickettsia africae* and *Rickettsia conorii* infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:324-328
18. Marschang A, Nothdurft HD, Kumlien S, von Sonnenburg F. Imported rickettsioses in German travelers. *Infection* 1995;23:94-97
19. Lepidi H, Fournier PE, Raoult D. Histologic features and immunodetection of African tick-bite fever eschar. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1332-1337
20. Bellini C, Monti M, Potin M, et al. Cardiac involvement in a patient with clinical and serological evidence of African tick-bite fever. *BMC Infect Dis* 2005;5:90
21. Roch N, Epaulard O, Pelloux I, et al. African tick bite fever in elderly patients: 8 cases in French tourists returning from South Africa. *Clin Infect Dis* 2008;47:e28-35
22. Jensenius M, Fournier PE, Fladby T, et al. Sub-acute neuropathy in patients with African tick bite fever. *Scand J Infect Dis* 2006;38:114-118
23. Dr. Wolff. DoxyWolff Fachinformation. In: Rote Liste; 2003

24. Raoult D, Drancourt M. Antimicrobial therapy of rickettsial diseases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2457-2462
25. Miller GB, Gear JH. Treatment of tick-bite fever with erythromycin. *S Afr Med J* 1984;66:694-697
26. Jensenius M, Pretorius AM, Clarke F, Myrvang B. Repellent efficacy of four commercial DEET lotions against *Amblyomma hebraeum* (Acari: Ixodidae), the principal vector of *Rickettsia africae* in southern Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:708-711
27. Jensenius M, Fournier PE, Vene S, et al. Comparison of immunofluorescence, Western blotting, and cross-adsorption assays for diagnosis of African tick bite fever. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:786-788
28. Broadhurst LE, Kelly DJ, Chan CT, et al. Laboratory evaluation of a dot-blot enzyme immunoassay for serologic confirmation of illness due to *Rickettsia conorii*. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58:786-789
29. Roux V, Raoult D. Phylogenetic analysis of members of the genus *Rickettsia* using the gene encoding the outer-membrane protein rOmpB (ompB). *Int J Syst Evol Microbiol* 2000;50 Pt 4:1449-1455
30. Helmick CG, Bernard KW, D'Angelo LJ. Rocky Mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. *J Infect Dis* 1984;150:480-488

CURRICULUM VITAE

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name: Markus Nikolaus Frühwein
Wohnort: Sternstr. 18, 80538 München
Geboren am: 8th Februar 1982
Geburtsort: München
Familienstand: Ledig

AUSBILDUNG

10/2002 – 12/2008 Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
München
Physikum 09/2004
Staatsexamen 12/2008
04/2005 – 04/2006 Philosophiestudium an der IHS München
09/1993 – 06/2002 Wilhelm-Hausenstein-Gymnasium, München

BERUFSTÄTIGKEIT UND MEDIZINNAHE TÄTIGKEITEN

Seit 03/2009 Assistenzarzt am Krankenhaus Agatharied, Abteilung
Innere Medizin
Seit 2009 Geschäftsführer der Dr. Frühwein Service GmbH
Seit 2008 Vorstand des Hartmannbund München
2007-2008 Vorstand des deutschlandweiten Ausschuss
Medizinstudenten im Hartmannbund
Seit 2006 Vorstandsvorsitzender/Gründung des gemeinnützigen
Vereins MedUp e.V.- Verein zur medizinischen Aus- und
Weiterbildung