

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Neurologische Abteilung, Asklepios Klinik Altona

Direktor Prof. Dr. med. J. Röther

Neurologische Komplikationen bei Patienten mit enterohämorrhagischer Escherichia coli (EHEC)-Infektion und hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von

Maria Meier-Cillien
aus Hamburg

Hamburg 2012

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 24.6.2013**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. J. Röther

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. S. Harendza

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. T. Magnus

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Arbeitshypothese und Fragestellung	5
1.2 E. coli- das Bakterium	6
1.2.1 STEC/EAEC	7
1.3 E.coli O104:H4	9
1.4 Pathogenese der STEC/ EHEC-Infektion	13
1.4.1 Pathogenese der ZNS-Komplikationen	15
1.5 Klinisches Bild der EHEC-Infektion	17
1.6 Neurologische Komplikationen bei EHEC-Infektion/HUS	19
1.6.1 MRT-Befunde	21
1.7 Therapieoptionen	22
1.7.1 Dialyse	22
1.7.2 Plasmapherese	23
1.7.3 Eculizumab	25
1.7.4 Ausblick	26
1.8 Charakteristika des EHEC-Ausbruchs im Frühsommer 2011	26
1.9 Ziel der Dissertationsarbeit	29
2. Material und Methoden	30
2.1 Studienpatienten	30
2.2 Diagnostische Methoden	32
2.2.1 Klinisch neurologische Untersuchung	32
2.2.2 Follow-up-Untersuchung	34
2.2.3 Bildgebende Diagnostik	34
2.2.4 Liquorpunktion	35
2.2.5 Elektroenzephalographie	36
2.3 Therapeutische Methoden	36
2.3.1 Dialyse	36
2.3.2 Plasmapherese	36
2.3.3 Eculizumab	38
2.4 Statistische Methoden	39
3. Ergebnisse	39
3.1 Zeitlicher Verlauf der Erkrankung	41
3.2 Neurologische Symptome	42
3.2.1 MMSE	45

3.2.2 Follow-up-Untersuchung	45
3.3 MRT-Befunde	47
3.4 Liquor-Befunde	51
3.5 EEG-Befunde	52
3.6 Plasmapherese.....	53
3.7 Dialyse.....	54
3.8 Eculizumab	54
3.9 Fallberichte	56
3.9.1 Fallbericht 1 (Patient 18)	56
3.9.2 Fallbericht 2 (Patient 2)	58
3.9.3 Fallbericht 3 (Patient 19)	61
3.9.4 Fallbericht 4 (Patient 12)	64
4. Diskussion	66
5. Zusammenfassung	76
6. Abkürzungsverzeichnis	77
7. Literaturverzeichnis	79
8. Danksagung	88
9. Lebenslauf	89
10. Eidesstattliche Versicherung	89

1. Einleitung

1.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Im Frühsommer 2011 kam es in Deutschland zu dem bisher größten enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC)-Ausbruch (Robert Koch-Institut. Bericht: Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch, Deutschland 2011. Berlin 2011.).

Die Promotionsarbeit beschäftigt sich mit neurologischen Komplikationen bei Patienten mit EHEC-Infektion während des Ausbruchs 2011.

Folgende Fragestellungen standen dabei im Fokus:

Welche neurologischen Ausfallserscheinungen traten auf?

Zeigten sich auffällige Befunde in der Magnetresonanztomographie (MRT) und Elektroenzephalographie (EEG)?

War der Liquor pathologisch verändert?

Wie entwickelten sich die Befunde unter der Therapie mit Dialyse, Plasmapherese und Eculizumab?

Wie war das Outcome der Patienten?

EHEC sind seit 1982 in den USA als krankheitsauslösende Escherichia coli (E. coli)-Bakterien bekannt. Der Nachweis von Erkrankungen durch EHEC erfolgte in Deutschland zum ersten Mal 1985. Aktuell zählen EHEC in Deutschland zu den häufigsten Verursachern bakterieller Enteritiden und können zudem zu Komplikationen außerhalb des Magen-Darm-Traktes führen. Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) und neurologische Symptome können lebensgefährlich verlaufen. Allen EHEC ist die Fähigkeit, Shiga-Toxine zu

bilden gemein. Der Begriff Verotoxin wird synonym für Shiga-Toxin verwendet, da sich die Toxizität gegen Verozellen (transformierte Affenierene epithelzellen) richtet (Karch, Bockemüh et al. 2000). Diese die Krankheit auslösenden Toxine wurden 1982 identifiziert (O'Brien, LaVeck et al. 1982; O'Brien and LaVeck 1983). Die Infektion erfolgt in den meisten Fällen über kontaminierte Lebensmittel. Bisher waren vornehmlich Kinder von EHEC-Infektionen und damit assoziiertem HUS betroffen (Frank, Faber et al. 2011).

1.2 E. coli- das Bakterium

Theodor Escherich charakterisierte 1885 *Escherichia coli* als ein dem Darm zugehöriges Bakterium. Es lassen sich unter den *E. coli*-Bakterien apathogene, fakultativ pathogene und obligat pathogene Stämme unterscheiden. Die apathogenen und fakultativ pathogenen Kolibakterien gehören zur physiologischen Darmflora von Säugetieren und Vögeln. Unter den pathogenen Stämmen lassen sich unterschiedliche Virulenzfaktoren finden. *E. coli* dient als Indikator für fäkale Verunreinigung von Trinkwasser und Lebensmitteln (Suerbaum et al. 2008).

Es gibt bestimmte Arten von *E. coli*, die für den Menschen pathogen sind und Krankheiten außerhalb des Gastrointestinaltraktes verursachen. Diese werden als extraintestinal pathogene *E. coli* (ExPEC) bezeichnet. Sie können fast alle Organe befallen, wobei Infektionen des Harntrakts, Meningitiden (vor allem bei Neugeborenen), intraabdominelle Infektionen, Pneumonien und Sepsis zu den typischen Manifestationen gehören. Die ExPEC verfügen über spezielle extraintestinale Virulenzfaktoren wie beispielsweise spezifische Fimbrien zur Adhäsion am Wirtsgewebe, Hämolysine und Kapsel-Antigene zur Vermeidung der Immunantwort (Russo and Johnson 2000). Von den extraintestinal pathogenen *E. coli* lassen sich sechs weitere Pathotypen unterscheiden, die Gastroenteritiden beziehungsweise Kolitiden auslösen. Hierzu gehören enterotoxigene *E. coli* (ETEC), Shiga-Toxin bildende/enterohämorrhagische *E. coli* (STEC/EHEC), enteropathogene *E. coli* (EPEC), enteroinvasive *E. coli* (EIEC), enteroaggregative *E. coli* (EAEC) und diffus adherente *E. coli* (DAEC). Jeder dieser Pathotypen verfügt über unterschiedliche Virulenz-Mechanismen,

wobei ein Austausch dieser Eigenschaften über horizontalen Transfer möglich ist (Russo and Johnson 2000).

ETEC ist der Erreger der typischen Reisediarrhoe in subtropischen und tropischen Ländern. EPEC lösen vor allem Durchfallerkrankungen bei Säuglingen aus, wobei Mangelernährung und Koinfektionen das Erkrankungsrisiko erhöhen (Suerbaum et al. 2008). EIEC führen zu Symptomen der Bakterien-Ruhr (Shigellose) bei Kindern und Erwachsenen. Verglichen mit anderen E. coli-Bakterien lösen sie relativ selten gastrointestinale Infektionen aus (Vieira, Bates et al. 2007). Der erst kürzlich entdeckte Durchfall auslösende E. coli-Typ DAEC wirkt vermutlich vor allem bei immungeschwächten und unterernährten Kindern pathogen (Scaletsky, Fabbricotti et al. 2002).

1.2.1 STEC/EAEC

STEC sind E. coli-Bakterien, die Gene für mindestens ein Shiga-Toxin besitzen. Synonym wird der Begriff Verotoxin produzierende E. coli (VTEC) verwendet. EHEC definieren eine für den Menschen krankheitsauslösende Untergruppe von STEC (Tarr, Gordon et al. 2005), die alle in der Lage sind Shiga-Toxine zu bilden (Karch, Bockemüh et al. 2000). Unter den bakteriellen Enteritisserregern in Deutschland kommt EHEC mit Campylobacter am zweit häufigsten vor (Karch, Bockemüh et al. 2000). Das natürliche Reservoir von STEC sind Wiederkäuer (insbesondere Rinder, Schafe, Ziegen) (Frank, Faber et al. 2011). Im Gegensatz zu anderen durch E. coli ausgelöste Erkrankungen handelt es sich bei EHEC-Infektionen sicher um Zoonosen (Suerbaum et al. 2008). Die Infektion des Menschen erfolgt fäkal-oral durch den Verzehr verunreinigter Nahrung oder Wassers, oder durch den direkten Kontakt mit Tieren. Rohmilch und unzureichend gegartes Fleisch waren bei früheren Ausbrüchen die Quellen der Infektion. Schmierinfektionen von Mensch zu Mensch sind ebenfalls möglich (Frank, Faber et al. 2011). Außerdem ist die Übertragung vom Tier auf den Menschen über den Luftweg vorstellbar (Varma, Greene et al. 2003).

Zu den potenziellen Virulenzfaktoren von EHEC gehören die oben bereits erwähnten Shiga-Toxine (Karch, Bockemüh et al. 2000). E. coli-Bakterien können die Toxin-Familien Shiga-Toxin 1 (Stx1) und Shiga-Toxin 2 (Stx2) produzieren (Tarr, Gordon et al. 2005). Diese sind in hohem Maße homolog zu

dem Shiga-Toxin (Stx), das von *Shigella dysenteriae* des Serotyps 1 (Calderwood, Auclair et al. 1987) und selten von anderen Shigellen (Strauch, Lurz et al. 2001) gebildet wird. Humane STEC produzieren Stx1 und Stx2 in verschiedenen Allelvarianten, die unterschiedlich pathogen sind (Tarr, Gordon et al. 2005). Die Gene für die Shiga-Toxine sind auf Bakteriophagen lokalisiert (Tarr, Gordon et al. 2005). Mit dem Protein Intimin (Gen für Intimin eae *E. coli* attaching and effacing) (Jerse, Yu et al. 1990) bilden EHEC einen weiteren Virulenzfaktor, der die Bindung an Epithelzellen ermöglicht (Donnenberg, Tzipori et al. 1993). Das Gen liegt auf einer sogenannten Pathogenitätsinsel (Locus of Enterocyte Effacement (LEE) (Chattaway, Dallman et al. 2011)). Gene für weitere Proteine mit der Fähigkeit der Epithel-Anheftung sind ebenfalls auf der LEE lokalisiert (Karch, Bockemüh et al. 2000). Außerdem zählen das zytolytische EHEC-Hämolysin und eine die Blutgerinnung beeinflussende Serinprotease zu möglichen Virulenzfaktoren. Sie sind auf Plasmiden lokalisiert (Karch, Bockemüh et al. 2000).

Eine Infektion mit EAEC löst meistens lang (mehr als 14 Tage) andauernde Durchfälle vor allem bei Kindern in Entwicklungsländern aus. Auch in Industriestaaten kommen EAEC-Stämme vor. Weltweit kam es bereits zu mehreren Ausbrüchen durch EAEC (Scheutz, Nielsen et al. 2011). In Europa werden etwa 5% der bakteriellen Enteritiden durch EAEC-Infektionen ausgelöst. Bei HIV-Erkrankten und anderen Immunsupprimierten stellt EAEC den wichtigsten Erreger bakterieller Durchfallerkrankungen dar. Die Ansteckung erfolgt über Schmierinfektion oder durch den Verzehr verunreinigter Nahrung (Suerbaum et al. 2008). Bisher konnten EAEC noch nicht bei Tieren nachgewiesen werden (Scheutz, Nielsen et al. 2011). Der Transkriptionsfaktor AggR reguliert die Expression von Genen für verschiedene Virulenzfaktoren, Die Gene liegen größtenteils auf Plasmiden (Rasko, Webster et al. 2011). Ein durch AggR regulierter wichtiger Virulenzfaktor der EAEC sind spezielle Fimbrien (aggregative adherence fimbriae (AAF)) (Gasser, Gautier et al. 1955) zur Anheftung und Adhäsion an das Wirtsgewebe (Scheutz, Nielsen et al. 2011). Weiterhin kodieren EAEC für ein Sekretionssystem (anti aggregation protein (aap)), das Dispersin sezerniert und ein Transportprotein (anti-aggregator transporter (aat)) (Chattaway, Dallman et al. 2011). Einige

Bakterienstämme produzieren ein plasmidkodiertes Toxin mit der Bezeichnung EAEC hitzestabiles Enterotoxin 1 (EAST-1) (Savarino, Fasano et al. 1993). Die Rolle des Toxins bei der Pathogenese ist noch nicht eindeutig geklärt (Nishikawa, Zhou et al. 2002).

1.3 E. coli O104:H4

Bei dem Bakterium, das den EHEC-/HUS-Ausbruch 2011 auslöste, handelt es sich um ein E. coli-Isolat des Serotyps O104:H4 (Brzuszkiewicz, Thurmer et al. 2011). Durch das Institut für Hygiene und Institut für Medizinische Mikrobiologie an der Universität Münster sowie das Nationale Referenzzentrum für Salmonellen und andere enteritische Pathogene am Robert Koch-Institut (RKI, Außenstelle Wernigerode) wurden Stuhlproben von 80 Patienten untersucht. Alle Isolate gehörten dem HUS-assoziierten EHEC-Isolat (HUSEC)O41-Klon an (Bielaszewska, Mellmann et al. 2011), der in der Referenzstammsammlung von HUS-assoziierten EHEC-Isolaten des Universitätsklinikums Münster vorliegt (HUSEC Referenzstammsammlung. Münster: Konsiliarlabor für Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS). [Online im Internet.] URL: <http://www.ehec.org/index.php?lang=de&pid=HUSEC> [Stand 2.8.2012]).

Der Buchstabe O bezeichnet bei der Klassifikation von E. coli-Stämmen das Antigen eines variabel vorkommenden Oligosaccharids der außen liegenden Lipopolysaccharide (LPS). Das H bezeichnet wiederum ein bestimmtes Flagellinantigen, das für die Bewegung des Bakteriums verantwortlich ist (Suerbaum et al. 2008).

In der Vergangenheit wurde E. coli O104:H4 in Deutschland lediglich bei einem Patienten mit HUS nachgewiesen (Mellmann, Bielaszewska et al. 2008). In der internationalen Literatur wurde ebenfalls von nur einem sporadischen Fall einer EHEC-Infektion und damit assoziiertem HUS durch O104:H4 berichtet (Bae, Lee et al. 2006). Die Ausbruchs isolate wurden mittels PCR (Polymerase Chain Reaction)-Analyse hinsichtlich ihrer Virulenzfaktoren mit HUSECO41 und anderen pathogenen E. coli (unter anderem EAEC) verglichen. Dabei wurde festgestellt, dass der Ausbruchsstamm eindeutig dem Multilocus-Sequenztyp (MLST) ST678 angehört, der allein für den Serotyp O104:H4 typisch ist. Es zeigte sich weiterhin, dass der Ausbruchsstamm Eigenschaften zweier

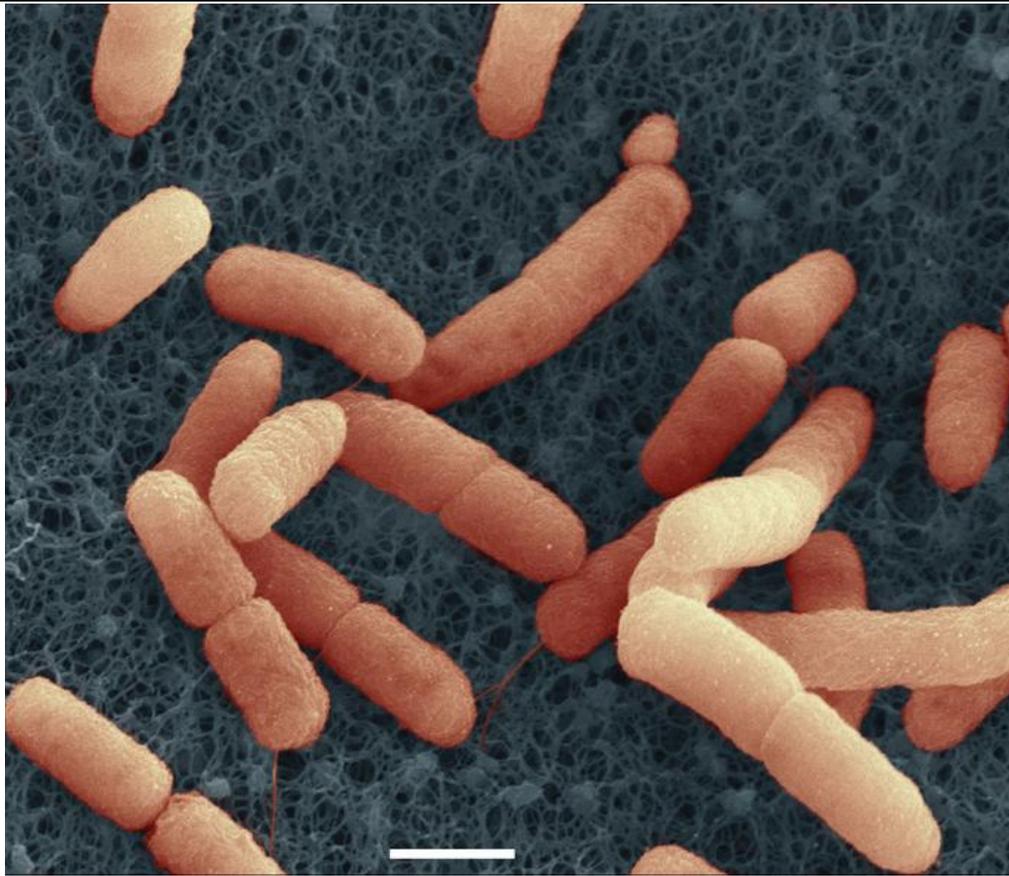
verschiedener Pathotypen von *E. coli* aufweist (Bielaszewska, Mellmann et al. 2011). Einerseits besitzt der Ausbruchsstamm wie für EHEC charakteristisch ein Shiga-Toxin kodierendes Gen (*stx*). Es handelt sich hierbei um die Variante *stx2a* (Frank, Werber et al. 2011), die bisher in Deutschland einzig aus einem seltenen STEC O157:H- isoliert werden konnte und hochvirulent ist (Werber, Bielaszewska et al. 2011). Das Toxin kodierende Gen ist auf einem Prophagen lokalisiert (Brzuszkiewicz, Thurmer et al. 2011). Das für EHEC normalerweise typische Intimin kodierende Gen (*eae*) fehlt bei den Isolaten. Weiterhin waren Charakteristiken des enteroaggregativen *E. coli*-Stamm 55989 zu finden (Bielaszewska, Mellmann et al. 2011). Dieser war ursprünglich bei HIV-Patienten mit persistierenden Durchfällen in Zentralafrika isoliert worden (Mossoro, Glaziou et al. 2002). Die Virulenzfaktoren des Ausbruchsstamms sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Kombination genomischer Eigenschaften von EAEC und EHEC lässt vermuten, dass es sich bei dem Ausbruchsstamm um einen neuen Pathotyp entero-aggregativer-hämorrhagischer *Escherichia coli* (EAHEC) handelt. Aufgrund der großen genomischen Ähnlichkeit des EAEC-Stamms 55989 und der fehlenden Pathogenitätsinsel handelt es sich bei dem Ausbruchsstamm vermutlich ursprünglich um einen EAEC. Über Bakteriophagen erlangte dieser die Fähigkeit Shiga-Toxin zu bilden (Brzuszkiewicz, Thurmer et al. 2011). Dies könnte die hohe Virulenz des Ausbruchsstamms trotz fehlendem Intimingen erklären (Scheutz, Nielsen et al. 2011). Eine weitere Eigenschaft des neuen Ausbruchsstamms ist eine Resistenz gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika der Gruppen Cephalosporine und aller Penicilline (Bielaszewska, Mellmann et al. 2011). Ursächlich fanden sich plasmidkodiert die Gene zweier Extended-Spectrum Beta-Laktamasen (ESBL) des Typs CTX-M-15 und des Typs TEM-1 (Brzuszkiewicz, Thurmer et al. 2011). ESBLs sind eine Gruppe von Beta-Laktamasen, die Cephalosporine der dritten Generation und Aztreonam hydrolysieren können (Paterson and Bonomo 2005). Bei der oben genannten ESBL TEM-1 des Ausbruchsstamms handelt es sich weltweit um die bei Isolaten von Enterobacteriaceae am häufigsten vorkommenden sekundären Beta-Laktamase (Livermore 1995). Resistenzen gegenüber Cotrimoxazol (Trimethoprim-Sulfamethoxazol) wurden ebenfalls festgestellt. Empfindlich zeigte sich der Ausbruchsstamm gegenüber Carbapenemen (Ertapenem,

Imipenem, Meropenem), Fluorchinolonen (Ciprofloxacin) und Aminoglykosiden (Gentamycin, Tobramycin) (Bielaszewska, Mellmann et al. 2011). In der Eigenschaft der Telluritresistenz stimmt der Ausbruchsstamm mit dem HUSECO41-Referenzstamm überein (Bielaszewska, Mellmann et al. 2011). Des Weiteren fermentiert der Stamm Sorbitol innerhalb von 24 Stunden und ist Laktose-positiv, β -Glucuronidase-positiv und Subtilase-negativ (Frank, Werber et al. 2011). Der Vergleich der genomischen Sequenzanalyse zweier O104:H4-Isolate des aktuellen Ausbruchs deutete daraufhin, dass das Genom des EHEC O104:H4 während der Erkrankung in unterschiedlichen Wirten stabil blieb (Brzuszkiewicz, Thurmer et al. 2011).

Tabelle 1: Virulenzfaktoren des Ausbruchsstamms *E. coli* O104:H4 aus (Bielaszewska, Mellmann et al. 2011)

	Gen	Produkt	pos/neg
STEC	<i>stx₁</i>	Shiga toxin 1	neg
	<i>stx₂</i>	Shiga toxin 2	pos
	<i>EHEC-hlyA</i>	EHEC haemolysin	neg
	<i>subAB</i>	Subtilase cytotoxin	neg
	<i>espP</i>	Serine protease EspP	neg
	<i>eae</i>	Intimin	neg
	<i>iha</i>	Iha (IrgA homologue adhesin)	pos
	<i>saa</i>	Saa (STEC autoagglutinating adhesin)	neg
	<i>sfpA</i>	Structural subunit of Sfp fimbriae	neg
	<i>ter cluster</i>	Tellurite resistance	pos
	<i>irp2</i>	Component of iron uptake system on HPI	pos
	<i>fyuA</i>	Component of iron uptake system on HPI	pos
EAEC	<i>aatA</i>	EAEC virulence plasmid (pAA)	pos
	<i>aggA</i>	Pilin subunit of aggregative adherence fimbriae I (AAF/I)	pos
	<i>agg3A</i>	Pilin subunit of aggregative adherence fimbriae III (AAF/III)	neg
	<i>aggR</i>	Transcriptional regulator AggR	pos
	<i>aap</i>	Dispersin	pos
	<i>set1</i>	Shigella enterotoxin 1	pos
	<i>pic</i>	Pic (protein involved in intestinal colonisation)	pos
	<i>astA</i>	EAEC heat-stable enterotoxin 1 (EAST1)	neg



*Abbildung 1: EHEC-Bakterien des Ausbruchsstammes O104:H4
Raster-Elektronenmikroskopie. Maßstab: 1µm Quelle: Holland, Laue (Robert Koch-Institut).*

1.4 Pathogenese der STEC/EHEC-Infektion

In der Pathogenese der STEC-Infektion spielt die Interaktion der Shiga-Toxine mit den Wirtszellen eine zentrale Rolle (Paton and Paton 1998). Primäres Ziel sind dabei Endothelzellen (Richardson, Karmali et al. 1988). Shiga-Toxine haben einen direkten zytotoxischen Effekt auf mikrovaskuläre Zellen des Kolons und der Nieren (Obrig, Del Vecchio et al. 1988; Tesh, Samuel et al. 1991). Shiga-Toxin 2 (Stx2) führt dabei zu schwereren Verläufen mit HUS und ZNS-Beteiligung (Cimolai and Carter 1998). Bei Stx1 und Stx2 handelt es sich jeweils um AB5 Holotoxine mit einer enzymatischen A-Untereinheit und fünf Kopien einer bindenden B-Untereinheit (Ling, Boodhoo et al. 1998). Mit den B-Untereinheiten binden die Toxine am Gb3-Rezeptor, einem Globotriaosylceramid, das auf der Zellmembran bestimmter eukaryotischer Zellen exprimiert ist (Obrig 2010). Shiga-Toxine werden anschließend mit dem Rezeptor in die Zelle aufgenommen und retrograd von den Endosomen durch das trans-Golgi-

Netzwerk und den Golgi-Apparat ins endoplasmatische Retikulum transportiert (Lingwood 1996). Anschließend wird die A-Untereinheit freigesetzt und ihre enzymatische Aktivität beginnt. Dabei werden eukaryotische Ribosomen irreversibel inaktiviert. Folgen sind einerseits Zelltod (Apoptose, Nekrose) oder Entzündungsreaktionen in den überlebenden Zellen (Obrig 2010). Die Wichtigkeit des Gb3-Rezeptors für die Aktivität der Shiga-Toxine wurde in Tierexperimenten bestätigt (Okuda, Tokuda et al. 2006). Es konnten gastrointestinale Symptome, Nierenversagen sowie ZNS-Komplikationen bei Tieren durch die Gabe von Shiga-Toxinen ausgelöst werden (Richardson, Rotman et al. 1992; Taylor, Tesh et al. 1999). Der Gb3-Rezeptor wurde auf humanen Endothel- und Mesangiumzellen und Podozyten der Glomeruli, sowie auf Zellen der proximalen Tubuli gefunden (Obrig 2010). Dass nicht die Bakterien, sondern vielmehr die von ihnen produzierten Toxine verantwortlich für systemische Komplikationen wie das HUS sind, wird zudem durch die fehlende Bakteriämie erklärt (Tarr, Gordon et al. 2005).

Thrombozytopenien sind Ausdruck des prothrombotischen Geschehens während der Erkrankung sowie möglicherweise auf Volumenexpansion zurückzuführen. Eine Hämolyse entsteht vermutlich durch die Verletzung von Erythrozyten bei erschwerter Passage durch thrombosierte kleine Gefäße (Tarr, Gordon et al. 2005). Proinflammatorische Zytokine und Chemokine sind ebenfalls an der Pathogenese beteiligt (Proulx, Seidman et al. 2001) und können zum Teil von Shiga-Toxinen im Darm aktiviert werden (Thorpe, Smith et al. 2001). Die Freisetzung des chemotaktisch wirkenden Interleukin 8 (IL-8) aus Darmepithelien über die Aktivierung einer Map-Kinase (mitogen-activated protein kinase) und NF- κ B (Nuclear Factor kappa B) scheint weiterhin durch die direkte Interaktion des Flagellin 7 (H7) mit den Epithelzellen mediiert zu sein (Berin, Darfeuille-Michaud et al. 2002). Auch dem Komplementsystem kommt eine Rolle bei der Entstehung des HUS zu (Orth, Khan et al. 2009). EHEC-Stämme sind außerdem größtenteils in der Lage das Darmepithel durch E. coli attaching and effacing Läsionen (eae) zu schädigen. Eine wesentliche Rolle spielt dabei das Protein Intimin (Karch, Bockemüh et al. 2000). Es gibt bislang keine Erklärung dafür, dass einige Patienten mit EHEC-Infektion an HUS erkranken und andere nicht (Tarr, Gordon et al. 2005). Es wird vermutet, dass die Entwicklung eines HUS von der Aktivierung prothrombotischer Mechanismen und der darauf folgenden Gerinnungskaskade zu einem frühen Zeitpunkt der Infektion abhängt (Tarr, Gordon et al. 2005). Die Gerinnung wird dabei unter anderem durch die

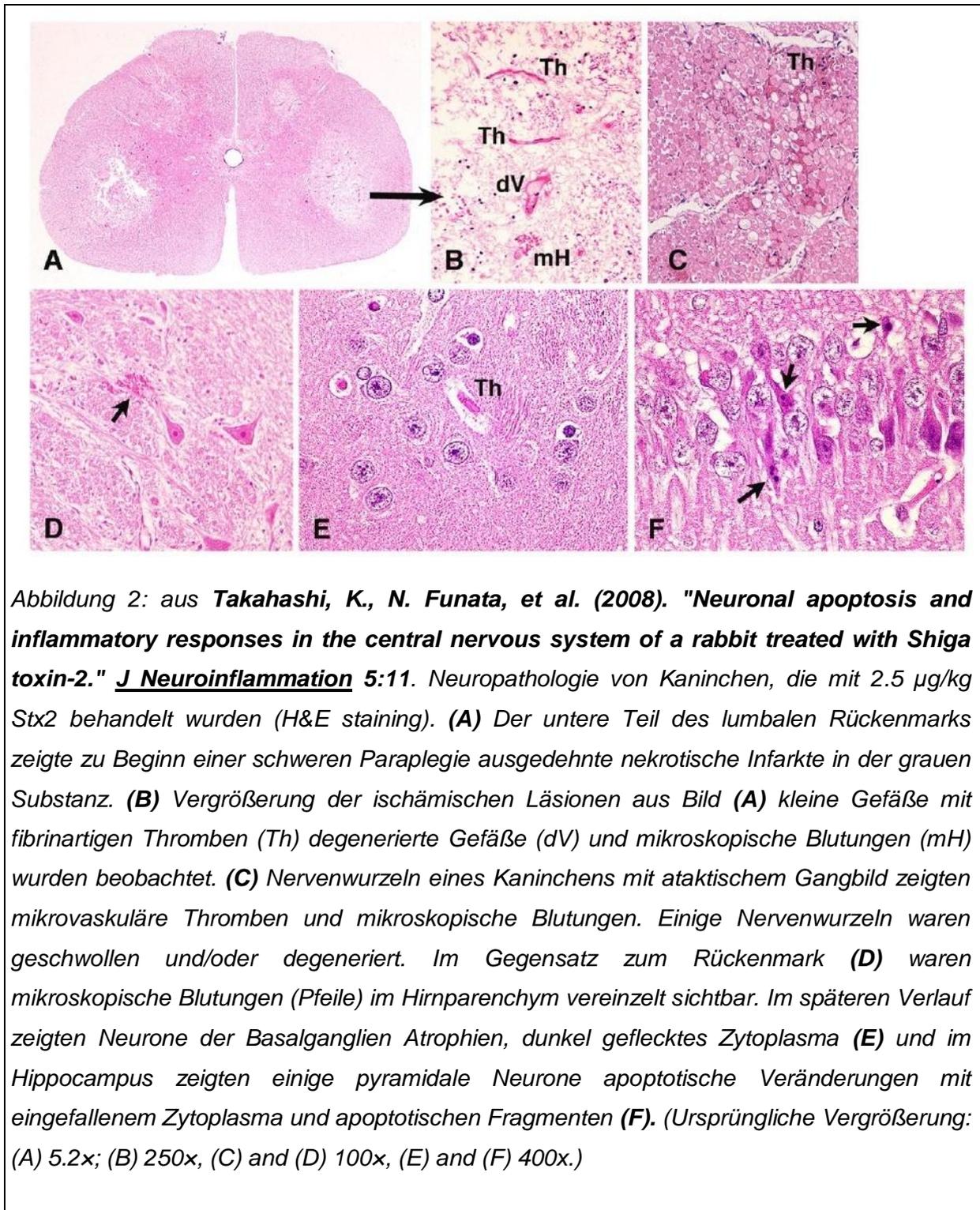
Schädigung von Epithelzellen durch Shiga-Toxine aktiviert (Tarr, Gordon et al. 2005). Histopathologische Befunde verstorbener Patienten mit STEC-assoziiertem HUS zeigen pathologische Veränderungen der Gefäße. Glomeruläre Thrombosen, thrombosierte Arteriolen, kapilläre Wandverdickungen sowie Endothelzellschwellungen gehören zu den führenden Befunden (Upadhyaya, Barwick et al. 1980; Richardson, Karmali et al. 1988; Inward, Howie et al. 1997; Tsai, Chandler et al. 2001). Diese Befunde wurden unter anderem im ZNS beschrieben (Upadhyaya, Barwick et al. 1980; Richardson, Karmali et al. 1988).

1.4.1 Pathogenese der ZNS-Komplikationen

Die Pathogenese der neurologischen Symptome ist nicht eindeutig geklärt (Toldo, Manara et al. 2009). Tierexperimente legen nahe, dass ZNS-Komplikationen bei EHEC-Infektion ebenfalls auf Shiga-Toxine zurückzuführen sind (Obata 2010). Takahashi et al. untersuchten 2008 in einer Studie den Zusammenhang zytotoxischer Effekte von Stx2 und der Entzündungsreaktion im Gehirn von Kaninchen. Dabei wurde festgestellt, dass der Gb3-Rezeptor auf Endothelzellen, nicht aber auf Neuronen oder Gliazellen exprimiert war. In der grauen Substanz des Rückenmarks wurde ein signifikanter Anteil der Stx-Rezeptoren beobachtet. Schwere Endothelschäden und nekrotische Infarzierungen führten zu neuronalen Schäden. Kleine Gefäße mit Fibrinthromben, zurückgebildete Gefäße und mikroskopisch sichtbare Blutungen gehörten zu den beobachteten Läsionen im ZNS (siehe Abbildung 2). Im Vergleich zum Rückenmark wurden im Gehirn eine geringere Dichte an Gb3-Rezeptoren sowie weniger ausgeprägte Gefäßschäden detektiert, wobei es ebenfalls zur Apoptose von Neuronen kam. Des Weiteren zeigte sich eine erhöhte Aktivität der Mikroglia, sowie ein gesteigerter Anteil der TNF- α (Tumornekrosefaktor- α) und IL-1 β mRNA (messenger ribonucleic acid) im Parenchym des ZNS. Es wurde gefolgert, dass Stx2 keinen direkten zytotoxischen Effekt auf Neurone ausübt. Entzündungsreaktionen im Gehirnparenchym wurden auf die Schädigung endothelialer Zellen durch Stx2 zurückgeführt (Takahashi, Funata et al. 2008).

Die Detektion von Shiga-Toxin im Liquor nach intravenöser Applikation (Mizuguchi, Tanaka et al. 1996) spricht weiterhin für den Einfluss der Toxine auf die Pathogenese. Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen sowie Bluthochdruck werden außerdem für neurologische Symptome bei HUS verantwortlich gemacht

(Siegler 1994; Kaplan, Meyers et al. 1998). Eine Beeinträchtigung des Gehirns durch die beim HUS entstehende Urämie ist zusätzlich vorstellbar (Cimolai, Morrison et al. 1992).



Im Rahmen des EHEC-Ausbruchs im Sommer 2011 entwickelten Greinacher et al. eine weitere Theorie bezüglich der Pathogenese neurologischer Komplikationen bei EHEC-Infektion. Aufgrund des verzögerten Auftretens neurologischer Symptome 5 bis 12 Tage nach intestinaler Manifestation der EHEC-Erkrankung bei 12 Patienten in Greifswald und Hannover wurde von einem Antikörper-vermittelten Pathomechanismus ausgegangen (Greinacher, Friesecke et al. 2011). Die neurologisch betroffenen Patienten wurden nach ausgebliebenem Effekt einer Plasmapherese- und Eculizumab-Therapie mittels Immunadsorption behandelt. Daraufhin waren die ZNS-Symptome bei 10 Patienten komplett rückläufig, während bei 2 Patienten leichte Symptome zurückblieben. Allerdings wurde nicht sicher bestätigt, dass die positiven Effekte der Immunadsorption bei diesen 12 Patienten lediglich auf die Elimination von Antikörpern zurückzuführen war (Greinacher, Friesecke et al. 2011).

1.5 Klinisches Bild der EHEC-Infektion

Das klinische Bild einer EHEC-Infektion beginnt in den meisten Fällen mit wässrigem Durchfall, der nach einer Inkubationszeit von 1 bis 8 Tagen in Erscheinung tritt. Daraus kann sich eine blutig-wässrige Kolitis entwickeln, die als Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf gilt. Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen und Fieber können begleitend auftreten. Bei Erwachsenen verläuft die Erkrankung häufig asymptomatisch beziehungsweise selbstlimitierend. Eine nekrotisierende Kolitis oder eine Dickdarminvagination mit Ileus kommt selten als intestinale Komplikation bei Säuglingen vor. Eine gefürchtete Komplikation ist die Entstehung eines EHEC-assoziierten hämolytisch-urämischen Syndroms (Karch, Bockemüh et al. 2000).

Das hämolytisch-urämische Syndrom wurde in den 50er Jahren das erste Mal bei Kindern beschrieben (Gasser, Gautier et al. 1955). Charakteristisch ist eine Trias bestehend aus akutem Nierenversagen, hämolytischer Anämie und Thrombozytopenie (Scheiring, Andreoli et al. 2008). In den meisten Fällen sind sinkende Thrombozytenzahlen der erste Hinweis auf ein HUS (Tarr, Gordon et al. 2005). International führen EHEC-Infektionen in 2-7% und in einigen Fällen in bis zu 30% zur Entwicklung eines HUS, wobei Kinder und ältere Menschen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben (Akashi, Joh et al. 1994; Peacock, Jacob et al. 2001). Zwischen Beginn der gastrointestinalen Symptome und der Entwicklung des HUS

besteht eine Latenzzeit von etwa einer Woche (Frank, Faber et al. 2011). Klassische Symptome des HUS sind die Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Erbrechen, Bauchschmerzen, Lethargie, Blässe, Ikterus, Petechien der Haut und letztendlich ein Nierenversagen (Karch, Bockemüh et al. 2000). Ödeme, arterielle Hypertension, Proteinurie und Hämaturie können in Folge des Nierenversagens auftreten. Des Weiteren können fragmentierte Erythrozyten, ein plötzlicher Abfall des Hämoglobinwertes, massive Laktatdehydrogenasen (LDH)-Erhöhung und ein erniedrigter Haptoglobinwert bedingt durch die Hämolyse im Blut nachgewiesen werden. Erhöhte renale Retentionsparameter fallen in Abhängigkeit der Nierenschädigung auf (Scheiring, Andreoli et al. 2008). Erhöhte Fibrinogenkonzentrationen und leicht verlängerte Prothrombinzeiten können vorkommen (Tarr, Gordon et al. 2005). Es werden auch isolierte hämolytische Anämien assoziiert mit EHEC-Infektionen beobachtet (Karch, Bockemüh et al. 2000). Eine Beteiligung des Pankreas in Form einer Pankreatitis im Zusammenhang mit dem hämolytisch-urämischem Syndrom kann vorkommen (Andreoli and Bergstein 1982).

Neurologische Symptome in Form von Krämpfen, Ataxien, Paresen oder Koma zählen zu den zentralnervösen Komplikationen eines HUS und können tödlich enden. Der Befall des Zentralnervensystems (ZNS) im Zusammenhang mit HUS erinnert an die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), die allerdings nur selten durch eine EHEC-Infektion ausgelöst wird (Karch, Bockemüh et al. 2000). Die TTP gehört zu den thrombotischen Mikroangiopathien und muss differentialdiagnostisch vom HUS unterschieden werden. Typische Manifestationen sind eine Thrombozytopenie, eine hämolytische Anämie sowie neurologische Symptome. Pathophysiologisch liegt der Erkrankung eine Verminderung der von-Willebrand-Faktor-spaltenden Protease ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) zugrunde. Der dadurch bedingte mangelnde Abbau der von-Willebrand-Multimere führt durch Thrombozytenaggregation und Mikrothrombosierung zu dem oben beschriebenen Krankheitsbild. Es sind hereditäre und erworbene Formen bekannt (Scharrer 2005). Bei etwa der Hälfte der HUS-Patienten treten im Verlauf Komplikationen in Form von terminalem Nierenversagen, neurologischen Ausfällen, Glukose-Intoleranz/Diabetes mellitus, chronischer Pankreatitis oder Dickdarm-Strikturen auf (Karch, Bockemüh et al. 2000). In 2-10% führt das akute Nierenversagen zum Tod. Ein Zehntel der

Überlebenden entwickelt ein terminales Nierenversagen (Karch, Bockemüh et al. 2000). Dabei stellt das Diarrhoe-assoziierte HUS (D+HUS) die häufigste Ursache für ein terminales Nierenversagen bei Kindern dar (Nathanson, Kwon et al. 2010). Der Begriff Diarrhoe-assoziiertes HUS ist definiert als HUS, das nach einer Durchfallerkrankung auftritt, im Gegensatz zum atypischen HUS, das keine infektiöse Ursache hat (Robson, Leung et al. 1993). D+HUS wird überwiegend durch Shiga-Toxin produzierende E. coli verursacht (Tarr, Gordon et al. 2005). In Südasien kann zudem das Bakterium Shigella dysenteriae vom Serotyp 1 ein Auslöser sein (Koster, Levin et al. 1978). Ein HUS kann zudem in seltenen Fällen mit der Pneumokokken Pneumonie (Brandt, Wong et al. 2002) oder mit vererbbaaren Funktionsstörungen des Komplementsystems assoziiert sein (Caprioli, Bettinaglio et al. 2001).

1.6 Neurologische Komplikationen bei EHEC-Infektion/HUS

Der Befall des ZNS ist die gefährlichste Komplikation des D+HUS (Nathanson, Kwon et al. 2010). In der Literatur wurde mehrfach über neurologische Symptome bei EHEC-Infektion/HUS berichtet. Fasst man die in der Literatur veröffentlichten Studien zusammen, kommt man auf etwa 200 Fälle. Auffällig ist, dass nur Kinder betroffen waren (Bale, Brasher et al. 1980; Sheth, Swick et al. 1986; Hahn, Havens et al. 1989; Cimolai, Morrison et al. 1992; Gallo and Gianantonio 1995; Eriksson, Boyd et al. 2001; Steinborn, Leiz et al. 2004; Nathanson, Kwon et al. 2010).

In der wichtigsten Studie zu diesem Thema beschrieben Nathanson et al. die Inzidenz einer zentralnervösen Beteiligung bei Diarrhoe-assoziiertem HUS mit 3% (Nathanson, Kwon et al. 2010). Es wurden 52 Patienten mit D+HUS in die Studie eingeschlossen. Bei etwa der Hälfte der Patienten konnte eine Infektion mit einem EHEC-Stamm sicher nachgewiesen werden. Die andere Hälfte war aufgrund verschiedener Faktoren (akutes Auftreten des HUS, einmaliges Auftreten des HUS, fehlende Exposition gegenüber anderer HUS-auslösender Erreger, selteneres Auftreten genetisch bedingter HUS-Formen) ebenfalls hochverdächtig für eine STEC-Infektion. Bei den neurologischen Symptomen handelte es sich vor allem um Bewusstseinsstörungen, Anfälle, Pyramidenbahn-Syndrome und extrapyramidale Syndrome mit Muskelhypertonie. Weiterhin traten weniger schwerwiegende Ausfälle wie Diplopien, Dysphasien und Fazialisparesen auf. Es waren ausschließlich Kinder und Jugendliche bis 16,9 Jahre betroffen (Altersmedian 2,1 Jahre). In 17% der Fälle

führten die neurologischen Komplikationen zum Tod. Bei 23% der Kinder verblieben schwerwiegende Schäden. Die restlichen 50% der Patienten erholten sich vollständig (Nathanson, Kwon et al. 2010). In anderen Studien wurde der Anteil neurologischer Symptome unter HUS-Patienten deutlich höher angegeben. Die Zahlen schwankten hier zwischen 20% und 48% (Bale, Brasher et al. 1980; Sheth, Swick et al. 1986; Hahn, Havens et al. 1989; Cimolai, Morrison et al. 1992; Eriksson, Boyd et al. 2001). Möglichweise ergab sich bei Nathanson unter anderem deshalb ein niedrigerer Anteil, da Patienten mit isolierten epileptischen Anfällen nicht in die Studie aufgenommen wurden (Nathanson, Kwon et al. 2010). Epileptische Anfälle sind neben Bewusstseinsstörungen, Hemiparesen und Sehstörungen die häufigsten Zeichen schwerer ZNS-Beteiligung (Cimolai, Morrison et al. 1992; Siegler 1994; Gallo and Gianantonio 1995; Eriksson, Boyd et al. 2001). Weiterhin werden kortikale Blindheit (Bale, Brasher et al. 1980; Hahn, Havens et al. 1989) und Ataxie (Sheth, Swick et al. 1986) als mögliche Symptome beschrieben. Die ZNS-Symptome beginnen im Schnitt 5 Tage (Cimolai, Morrison et al. 1992) bis 6,5 Tage (Bale, Brasher et al. 1980) nach Durchfallbeginn. Erwähnenswert ist zudem, dass 9-15% der Patienten bereits vor der Entwicklung eines HUS neurologische Symptome aufweisen (Bale, Brasher et al. 1980; Brasher and Siegler 1981). In Einzelfällen können neurologische Komplikationen bei Patienten mit STEC-Infektion auch ohne die Manifestation eines HUS auftreten (Ahrens, Ludwig et al. 2002). Die neurologischen Symptome sind nicht immer komplett rückläufig und können tödlich enden (Bale, Brasher et al. 1980; Sheth, Swick et al. 1986; Hahn, Havens et al. 1989).

Diagnostische Daten gibt es bezüglich Liquoruntersuchungen und EEG-Befunden. Bei 10-30% der Patienten mit ZNS-Beteiligung und EHEC-Erkrankung fallen erhöhte Eiweißkonzentrationen im Liquor auf (Bale, Brasher et al. 1980; Sheth, Swick et al. 1986). Diffus verlangsamte EEG-Aktivität bei komatösen beziehungsweise enzephalopathischen Patienten sowie Herdbefunde und epileptische Potentiale bei Patienten mit fokalen Ausfällen sind beschrieben (Bale, Brasher et al. 1980; Eriksson, Boyd et al. 2001).

1.6.1 MRT-Befunde

Neben der deskriptiven Beschreibung klinischer Befunde, berichteten Nathanson et al. über auffällige ZNS-Läsionen im kranialen Kernspintogramm. Zusammenfassend ergaben die kranialen MRT (cMRT)-Befunde einen möglichen Befall aller ZNS-Strukturen, wobei keine systematische Verteilung der betroffenen Areale zu erkennen war. Wertet man die Tabelle mit den beschriebenen MRT-Befunden aus, so fällt auf, dass die Basalganglien und die periventrikulär gelegene weiße Substanz am häufigsten betroffen waren. Der Thalamus, der Hirnstamm, der Kortex und die subkortikale weiße Substanz gehörten ebenfalls bei mehreren Patienten zu den betroffenen Gebieten. Der Befall bestimmter ZNS-Strukturen korrelierte nicht mit dem Outcome der Patienten. Diffuser Befall mehrerer Strukturen im ZNS führte allerdings bei 5 Patienten zum Tod beziehungsweise bei einem Patienten zu einem schweren Krankheitsverlauf (Nathanson, Kwon et al. 2010). Steinborn et al. untersuchten 2004 die Computertomographie (CT)- und MRT-Befunde von 10 neurologisch betroffenen HUS-Patienten. Alle Patienten mit auffälliger Bildgebung zeigten Veränderungen in den Basalganglien. Weiterhin wurden Veränderungen im Thalamus, Cerebellum und Hirnstamm festgestellt. Bei den Auffälligkeiten handelte es sich um Diffusionsstörungen beziehungsweise Kontrastmittelaufnahme mit Gadolinium. Auch Blutungen waren zum Teil vorhanden, die vor allem bei den schwerer betroffenen Patienten beobachtet wurden. In den Follow-up-Untersuchungen waren die meisten MRT-Befunde sowie die klinischen Befunde rückläufig (Steinborn, Leiz et al. 2004). Der Befall der Basalganglien war mit einem guten klinischen Behandlungsergebnis verbunden (Barnett, Kaplan et al. 1995; Steinborn, Leiz et al. 2004). In der Literatur finden sich weitere unterstützende Studien hinsichtlich des bevorzugten Befalls der Basalganglien (Jeong, Kim et al. 1994; Barnett, Kaplan et al. 1995; Schmidt, Gudinchet et al. 2001; Nakamura, Takaba et al. 2003; Toldo, Manara et al. 2009). Bei den Befunden handelt es sich um symmetrische Hypointensitäten in der T1-Wichtung beziehungsweise Hyperintensitäten in der T2/FLAIR-Wichtung (Jeong, Kim et al. 1994; Barnett, Kaplan et al. 1995; Schmidt, Gudinchet et al. 2001; Nakamura, Takaba et al. 2003) und zusätzlich um Diffusionsstörungen in der DWI-Wichtung (Toldo, Manara et al. 2009). Hyperintensitäten im Bereich des Kortex und der inneren Kapsel im FLAIR (Schmidt,

Gudinchet et al. 2001) sowie im Bereich des Cerebellums und des Tegmentums (Nakamura, Takaba et al. 2003) wurden in Einzelfällen beschrieben.

1.7 Therapieoptionen

Die Empfehlungen zum Management des EHEC-assoziierten HUS umfassen lediglich symptomatische Therapieansätze (Harendza 2011). Die Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts sowie Ernährungssubstitution und bei Bedarf die Gabe von Erythrozytenkonzentraten stehen dabei im Vordergrund (Siegler and Oakes 2005). Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten ist lediglich vor Operationen oder bei akuten Blutungen indiziert, da Mikrothromben unter anderem im ZNS auftreten können (Scheiring, Andreoli et al. 2008). Eine antibiotische Therapie bei EHEC-Infektion ist primär nicht etabliert, wird aber kontrovers diskutiert. In vitro Versuche zeigten eine erhöhte Toxinfreisetzung bei der Behandlung mit verschiedenen Antibiotika (Scheiring, Andreoli et al. 2008). Bezüglich der Entwicklung eines HUS unter antibiotischer Therapie gibt es in der Literatur unterschiedliche Meinungen. In Japan ging man bei einem Ausbruch in den 90er-Jahren davon aus, dass die Therapie mit Fosfomycin das Risiko eines HUS reduzierte (Ikeda, Ida et al. 1999), während in anderen Studien kein Vorteil beziehungsweise sogar ein erhöhtes HUS-Risiko unter Antibiotika-Therapie beschrieben wurde (Bell, Griffin et al. 1997; Wong, Jelacic et al. 2000; Zimmerhackl 2000; Tarr, Gordon et al. 2005). Darmmotilitätshemmende Medikamente sind bei EHEC-Infektion nicht indiziert, da das Risiko ein HUS zu entwickeln erhöht ist (Scheiring, Andreoli et al. 2008).

1.7.1 Dialyse

Beim HUS ist zudem wie beim akuten Nierenversagen vorzugehen, was zusätzlich zur Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts eine eventuelle antihypertensive Therapie und die Dialyse beinhaltet (Siegler and Oakes 2005).

Die Dialyse ist ein Nierenersatzverfahren, das zur Behandlung chronischer und akuter Niereninsuffizienz eingesetzt wird. Es gibt verschiedene Formen der Dialyse (Keller and Geberth 2002). Bei der Behandlung des HUS können die Peritonealdialyse und die Hämodialyse äquivalent eingesetzt werden (Scheiring,

Andreoli et al. 2008). Bei der Hämodialyse findet über eine semipermeable Membran ein Stoffaustausch zwischen dem Patientenblut und einem Dialysat statt. Das Dialysat besteht aus gereinigtem Wasser, Elektrolyten, Glukose und Bikarbonat. Voraussetzungen für den Austausch sind einerseits ein Konzentrationsgradient, der die Diffusion bedingt, sowie ein hydrostatischer Druckgradient, der zur Ultrafiltration führt. Der Konzentrationsgradient der jeweiligen zu dialysierenden Stoffe kann individuell durch die Konzentration der jeweiligen Stoffe im Dialysat eingestellt werden. Ebenfalls kann je nach Bedarf der Druckgradient durch Einstellung des Unterdrucks auf der Dialysatseite angepasst werden. Das Blut wird über einen Katheter dem Dialysator, der aus vielen gebündelten Kapillaren (Innendurchmesser 0,1-0,2mm) besteht, zugeführt. Das Dialysat umfließt die Kapillaren im Gegenstromprinzip getrennt durch die Dialysemembran. Über die Membran können Wasser und Moleküle bestimmter Größe diffundieren. Größere Moleküle wie Eiweiße und Blutzellen bleiben im Blut zurück. Bei der Dialysebehandlung ist eine Heparinisierung erforderlich. Während der Dialyse können Unverträglichkeitsreaktionen auftreten. Es werden starke anaphylaktische Reaktionen, die unmittelbar nach Dialysebeginn auftreten, von Typ B-Reaktionen unterschieden, die sich erst später durch Hypotension, Übelkeit und Rückenschmerzen bemerkbar machen können. Typ B-Reaktionen sind wahrscheinlich komplementvermittelt und treten in 5% der Dialyse-Behandlungen auf (Keller and Geberth 2002).

1.7.2 Plasmapherese

Plasmaaustausch ist eine etablierte Therapie beim atypischen HUS (Noris, Bresin et al. 1993). Auch wenn es keine Begründung für den Einsatz der Plasmapherese beim EHEC-assoziierten HUS gibt (Siegler and Oakes 2005), konnte dennoch ein Vorteil bei der Behandlung von an D+HUS erkrankten Patienten mittels Plasmapherese gezeigt werden (Scharrer 2005). Bei Patienten mit neurologischer Beteiligung bei HUS wird die Plasmapherese ebenfalls angewendet (Scheiring, Andreoli et al. 2008). Es handelt sich bei der Plasmapherese um ein Verfahren, bei dem das Blutplasma des Patienten gegen Spenderplasma (fresh frozen plasma (FFP)) oder Albumin ausgetauscht wird. Der Wirkmechanismus der Plasmapherese beruht auf der Elimination krankheitsbedingter Plasmabestandteile, wie Autoantikörper (z.B. anti-

GBM), Immunkomplexe, Kryoglobuline und monoklonaler Leichtketten beim Multiplen Myelom. Des Weiteren werden Entzündungsmediatoren, wie beispielsweise aktivierte Komplementfaktoren, C3, C4, Fibrinogen und Zytokine entfernt sowie durch Aktivierung des retikulohistiozytären Systems (RHS) das Immunsystem moduliert (Madore, Lazarus et al. 1996). So sollen bei der Therapie des HUS die krankheitsauslösenden Faktoren eliminiert werden (Scharrer 2005). Es gibt verschiedene Techniken, um das Plasma von den zellulären Blutbestandteilen zu trennen. Mittels der Zentrifugenplasmapherese werden die einzelnen Blutbestandteile aufgrund ihrer unterschiedlichen Dichte in mehrere Schichten aufgetrennt. Der Patient benötigt für die kontinuierliche Zentrifugenplasmapherese zwei periphere Venenzugänge oder einen Doppellumenkatheter. Mithilfe einer Pumpe wird das Blut kontinuierlich in einen rotierenden Behälter transportiert, in dem Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten und das Plasma ihrer Dichte nach getrennt werden. Die Schicht, die das Plasma enthält, wird entfernt, während die zellulären Bestandteile (Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten) zusammen mit dem Spenderplasma dem Patienten reinfundiert werden (Reimann and Mason 1990). Eine Alternative zur Zentrifugenplasmapherese stellt die Membranplasmapherese dar, bei der das patienteneigene Plasma über eine semipermeable Membran abgefiltert wird. Der Patient wird in der Regel mit einem zentralvenösen Doppellumenkatheter (z.B. Shaldon-Katheter) ausgestattet. Das Blut des Patienten wird mit einer Pumpe durch einen Filter mit einer Porengröße von etwa 5µm gepumpt. Das Plasma fließt durch den Filter, während die zellulären Bestandteile zurückgehalten werden. Parallel wird das Spenderplasma mit den eigenen abgefilterten Zellen dem Patienten zugeführt. Es werden pro Sitzung 70-120% des kalkulierten Plasmavolumens ausgetauscht (Samtleben, Randerson et al. 1984). Bei beiden Verfahren müssen die Patienten antikoaguliert werden, um die Gerinnung im extrakorporalen System zu verhindern. Für die Zentrifugenplasmapherese wird Citrat verwendet, während bei der Membranplasmapherese Heparin zum Einsatz kommt (Kaplan 2008). Die Inzidenz von Nebenwirkungen beträgt 1,6-25%, wobei schwere Reaktionen in 0,5-3,1% in Erscheinung treten. Komplikationen können beim Gefäßzugang in Form von Pneumothoraces oder Blutungen auftreten (0,02-4%). Während der Plasmapherese kann es zu anaphylaktischen Reaktionen auf die FFPs, Blutungen durch Verlust von Gerinnungsfaktoren, Infektionen, Hypocalcämie (1,5-9%) oder Hypotension (0,4-4% durch sinkenden onkotischen Druck, extrakorporales

Blutvolumen, vasovagal oder durch Anaphylaxie) kommen (Madore, Lazarus et al. 1996).

1.7.3 Eculizumab

Ein neuer Ansatz in der Therapie des EHEC-assoziierten HUS ist der monoklonale Antikörper Eculizumab, der sich gegen das C5-Molekül der Komplementkaskade richtet (Woodruff, Nandakumar et al. 2011). Kürzlich wurde im New England Journal of Medicine über drei Kleinkinder berichtet, die einen schweren Verlauf einer EHEC-Infektion erlitten und erfolgreich mit Eculizumab behandelt wurden. Trotz Plasmapherese-Therapie hatten sich neurologische Symptome bei den Dreijährigen nicht zurückgebildet, sondern waren teilweise progredient. Vierundzwanzig Stunden nach der ersten Eculizumabgabe hatte sich der neurologische Befund bereits bei allen Kindern gebessert. Bei der Entlassung hatten sich die neurologischen Symptome komplett zurückgebildet und auch nach einem halben Jahr waren die Kinder weiterhin symptomfrei. Zwei der Kinder hatten zwei Eculizumabgaben, das dritte Kind vier Gaben in wöchentlichen Abständen erhalten (Lapeyraque, Malina et al. 2011).

Das Komplementsystem umfasst etwa 40 in der Leber gebildete Glykoproteine, die ins Serum abgegeben werden und an der Abwehr von Infektionen beteiligt sind. Ende des 19. Jahrhunderts definierte Paul Ehrlich, dass Komplement die Antikörper in ihrer Aufgabe Bakterien zu lysieren, ergänze, also komplementiere (Ferenčík, Rovensky et al. 2006). 1908 erhielt er den Nobelpreis unter anderem für diese Entdeckung (Kaufmann 2008). Die Glykoproteine können auf verschiedenen Wegen aktiviert werden, vermittelt durch Antikörper, Polysaccharide, Viren oder andere Mikroorganismen. Durch proteolytische Aktivität werden nach und nach verschiedene Komponenten des Komplementsystems gespalten und aktiviert (Ferenčík, Rovensky et al. 2006). Gemeinsame Endstrecke der verschiedenen Komplement-Wege ist die proteolytische Spaltung der Komponente C5. Dabei entstehen das Anaphylatoxin C5a, das zudem chemotaktisch wirkt, und die Komponente C5b, die anschließend den Komplex C5b-C9 und den membrane attack complex (MAC) bildet. Der MAC wirkt zytolytisch. Diese zwei Elemente der Komplementkaskade, C5a und C5b spielen eine Schlüsselrolle in der Entstehung verschiedener Krankheiten, wie zum

Beispiel der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie, der rheumatoiden Arthritis und neurodegenerativen Erkrankungen (Woodruff, Nandakumar et al. 2011).

Eculizumab ist ein vom ursprünglichen Mausantikörper 5G1.1 (Thomas, Rollins et al. 1996) humanisierter Antikörper, entwickelt von dem Pharmaunternehmen Alexion. Mit hoher Affinität bindet Eculizumab menschliches C5 und verhindert somit die Entstehung der Komponenten C5a und C5b (Woodruff, Nandakumar et al. 2011).

In der Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie, bei der unter anderem eine komplementvermittelte Hämolyse das klinische Bild prägt (Pu and Brodsky 2011), wird Eculizumab bereits erfolgreich angewendet (Woodruff, Nandakumar et al. 2011). Hillmen et al. zeigten 2006 in der Phase 3 Studie (TRIUMPH) den Erfolg einer Eculizumab-Therapie durch eine verbesserte Lebensqualität der Patienten (Hillmen, Young et al. 2006). Seit 2007 ist der Antikörper Eculizumab auch in Deutschland für die Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie zugelassen (Röth, Dührsen et al. 2009). Auch in der Behandlung des atypischen HUS, bei dem in 50% der Fälle Mutationen von Komponenten des Komplementsystems auftreten (Noris and Remuzzi 2009), gibt es erste vielversprechende Ergebnisse (Gruppo and Rother 2009; Nurnberger, Philipp et al. 2009). Untersuchungen ergaben, dass auch beim EHEC-assoziierten HUS der Aktivierung des Komplementsystems eine entscheidende Rolle in der Pathogenese zukommt (Orth, Khan et al. 2009).

1.7.4 Ausblick

Ein weiterer Ansatz zur Reduktion des HUS-Risikos könnte die Gabe von im Tierversuch erfolgreich eingesetzten monoklonalen Antikörpern gegen Shiga-Toxin 2 darstellen (Scheiring, Andreoli et al. 2008).

1.8 Charakteristika des EHEC-Ausbruchs im Frühsommer 2011

Im Frühsommer 2011 traten vermehrt Fälle des hämolytisch-urämischen Syndroms bedingt durch die Infektion mit E. coli des Serotyps O104:H4 auf. Alle Bundesländer waren betroffen, wobei Hamburg, Schleswig-Holstein, Bremen, Mecklenburg-Vorpommern und Niedersachsen die höchsten Erkrankungsinzidenzen aufwiesen (HUS- Erkrankungsinzidenzen von 1,7- 10,1 Fällen pro 100.000 Einwohner) (Frank,

Werber et al. 2011). Insgesamt wurden deutschlandweit 3842 Erkrankungen, die mit EHEC O104:H4 assoziiert waren, ermittelt. Dabei waren 2987 Patienten an akuter Gastroenteritis erkrankt. Bei 855 Patienten entwickelte sich ein HUS. (HUS-Fälle werden nicht nochmals als EHEC-Fälle gezählt.) Dreiundfünfzig Patienten verstarben an den Folgen der Erkrankung (35 der HUS-Patienten und 18 der Gastroenteritis-Patienten) (Robert Koch-Institut. Bericht: Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch, Deutschland 2011. Berlin 2011.). Der Ausbruch im Frühsommer 2011 war der größte HUS-/EHEC-Ausbruch Deutschlands. Ausschließlich die HUS-Fallzahlen betrachtend wurde weltweit kein größerer Ausbruch beschrieben (Robert Koch-Institut. Bericht: Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch, Deutschland 2011. Berlin 2011.). Im Vergleich dazu traten in Deutschland in den letzten 10 Jahren (2001-2010) weniger HUS-Fälle (696) als während der wenigen Wochen des Ausbruchs 2011 auf. Die jährliche HUS-Inzidenz betrug 60 Erkrankungen zwischen 2004 und 2008. EHEC-Infektionen kamen im gleichen Zeitraum mit einer durchschnittlichen jährlichen Inzidenz von 988 vor (Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2009, Berlin, 2010). Der Anteil der HUS-Fälle an der Gesamtzahl der Ausbruchsfälle war mit über 20% deutlich höher als bei vorherigen Ausbrüchen (Frank, Werber et al. 2011). In Japan lag die Rate der HUS-Erkrankungen an der Gesamtzahl der Erkrankten bei einem EHEC-Ausbruch 1996 beispielsweise bei unter 1% (Fukushima, Hashizume et al. 1999). Bei diesem bisher größten EHEC-Ausbruch in Japan erkrankten über 12.000 Schulkinder an gastrointestinalen Symptomen durch E. coli O157. Einhunderteinundzwanzig Kinder entwickelten ein HUS, von denen 3 im Verlauf verstarben. Neurologische Symptome traten bei den hospitalisierten Kindern nicht in Erscheinung. Eine Plasmapherese kam in wenigen Fällen zum Einsatz, während eine antibiotische Therapie mit Fosfomycin dem Großteil der Kinder verabreicht wurde. Alle hospitalisierten Patienten erholten sich vollständig von der Erkrankung (Fukushima, Hashizume et al. 1999). Als Quelle der Infektion wurden Radieschensprossen verantwortlich gemacht (Michino, Araki et al. 1999). Bei anderen internationalen Ausbrüchen war der HUS-Anteil mit unter 10% ebenfalls geringer als bei der norddeutschen Epidemie 2011 (Bell, Goldoft et al. 1994; Soderstrom, Osterberg et al. 2008).

Bei 89% der während der deutschen Epidemie an HUS Erkrankten handelte es sich um Erwachsene. Der Altersmedian betrug 43 Jahre. Lediglich 1% der Patienten war unter 5 Jahre alt (Frank, Werber et al. 2011), während 2009 71% der Patienten mit HUS in Deutschland jünger als 5 Jahre alt waren (Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2009, Berlin, 2010). Betrachtet man das Durchschnittsalter in internationalen Berichten über EHEC- und HUS-Erkrankungen, fällt ebenfalls ein erhöhter Anteil an Kindern auf (Akashi, Joh et al. 1994; Fukushima, Hashizume et al. 1999; Guh, Phan et al. 2010). Hinsichtlich der in der Literatur beschriebenen Fälle mit neurologischer Beteiligung waren weiterhin überwiegend Kinder betroffen (Eriksson, Boyd et al. 2001; Nathanson, Kwon et al. 2010).

Der Frauenanteil unter den aktuellen HUS-Ausbruchs-Fällen betrug 68% (Frank, Werber et al. 2011), während zwischen 2001 und 2010 in Deutschland 56% der volljährigen Patienten mit HUS weiblich waren (Robert Koch-Institut. Bericht: Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch, Deutschland 2011. Berlin 2011.).

Der aktuelle E. coli O104:H4 ist ein eher untypischer Auslöser von Gastroenteritiden und HUS (Mellmann, Bielaszewska et al. 2008). Die meisten EHEC-Ausbrüche waren bisher auf E. coli O157 zurückzuführen (Bell, Goldoft et al. 1994; Fukushima, Hashizume et al. 1999; Soderstrom, Osterberg et al. 2008; Guh, Phan et al. 2010). Auch in Deutschland gehörte O157 bisher zu den häufigsten nachgewiesenen Erregern von EHEC-Infektionen und HUS (Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2009, Berlin, 2010).

Die Inkubationszeit im aktuellen Ausbruch betrug im Median 8 Tage (Frank, Werber et al. 2011) und war somit länger als die durchschnittliche Inkubationszeit des E. coli O157, die 3 Tage dauert (Mead and Griffin 1998). Der Zeitraum zwischen Durchfallbeginn und HUS betrug bei EHEC O104:H4 durchschnittlich 5 Tage (Frank, Werber et al. 2011), während dieser Zeitraum bisher in der Regel ungefähr eine Woche betrug (Frank, Faber et al. 2011).

Als Ursache der Erkrankungsfälle konnten mit EHEC O104:H4 kontaminierte Bockshornkleesamen identifiziert werden. Die Samen waren aus Ägypten importiert und in einem Gartenbaubetrieb in Niedersachsen zu Sprossen gezüchtet worden. Die epidemiologischen Untersuchungen in Deutschland führte eine Task Force bestehend aus Experten aus fünf Bundesländern (Niedersachsen, Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern, Hamburg, Bayern), dem Bundesamt für

Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) sowie Experten des RKI. Aufgrund von Fallmeldungen in Frankreich wurde im weiteren Verlauf eine europäische Task Force unter der Leitung der EFSA (European Food Safety Authority) gebildet. Die Ausbruchsfälle in Frankreich wurden auf die gleiche Samen-Charge wie die in Deutschland zum Ausbruch geführte Charge mit der Nummer 48088 zurückgeführt (Bernard, Bisping et al. 2011). Auslösende Produkte in früheren Ausbrüchen waren unter anderem Fleisch (Hamburger), Rohmilch, Salat, Spinat und Sprossen (Bell, Goldoft et al. 1994; Michino, Araki et al. 1999; Breuer, Benkel et al. 2001; Soderstrom, Osterberg et al. 2008; Wendel, Johnson et al. 2009; Guh, Phan et al. 2010).

1.9 Ziel der Dissertationsarbeit

Ziel dieser Dissertationsarbeit ist die Beschreibung neurologischer Komplikationen bei Patienten mit EHEC-Infektion während des Ausbruchs im Frühsommer 2011. Folgende Fragestellungen standen dabei im Fokus:

Welche neurologischen Ausfallserscheinungen traten auf?

Zeigten sich auffällige Befunde in der Magnetresonanztomographie (MRT) und Elektroenzephalographie (EEG)?

War der Liquor pathologisch verändert?

Wie entwickelten sich die Befunde unter der Therapie mit Dialyse, Plasmapherese und Eculizumab?

Wie war das Outcome der Patienten?

Diese Fragestellungen sind insbesondere wichtig, da es sich bei diesem Ausbruch um den größten bisher beschriebenen EHEC-Ausbruch in Deutschland handelt (Robert Koch-Institut. Bericht: Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch, Deutschland 2011. Berlin 2011.).

2. Material und Methoden

Es wurden die Krankengeschichten von 26 Patienten, die infolge einer EHEC-Infektion zentralnervöse Komplikationen entwickelten, ausgewertet. Dabei interessierten vor allem klinisch-neurologische Befunde, Laborwerte, Magnetresonanztomographie-Befunde des Kopfes, Liquor-, und EEG-Befunde im Verlauf. Weiterhin standen therapeutische Maßnahmen und das klinische Outcome der Patienten im Fokus der Dissertationsarbeit. Die Untersuchungen, Diagnostiken und die Therapie erfolgten während des stationären Aufenthaltes in der Asklepios Klinik Altona durch die Ärzte der jeweiligen Fachabteilungen (Neurologie, Innere Medizin, Neuroradiologie). Während die Einsicht in die Krankengeschichten überwiegend retrospektiv erfolgte, wurden die Patienten während Ihres Klinikaufenthaltes regelmäßig untersucht (J. Röther, J. Wessig, P. Michels, D. Schwandt, M. Jakubowska) und die Mehrzahl der klinischen Verlaufsdaten prospektiv erfasst. Die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigte die Analyse der neurologischen Symptome der EHEC-Patienten des Universitätsklinikum Eppendorf und der Asklepios Klinik Altona unter der Bearbeitungsnummer PV3877.

2.1 Studienpatienten

Alle EHEC- beziehungsweise HUS-Erkrankungen beziehen sich bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten auf die speziellen Falldefinitionen des RKI für den Ausbruch 2011.

EHEC-Erkrankung: definiert als mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Durchfall (≥ 3 ungeformte Stühle in 24 Stunden) oder blutiger Durchfall (mit Blut versetzter ungeformter Stuhl; das Frequenzkriterium für Durchfall muss nicht erfüllt sein),
- Krampfartige Bauchschmerzen,
- Erbrechen

HUS-Erkrankung: definiert als mindestens 2 der folgenden Kriterien:

- Hämolytische Anämie,
- Thrombozytopenie ≤ 150.000 Zellen/mm³,
- Nierenfunktionsstörung: definiert als mindestens eines der folgenden Kriterien:
 - Einschränkung der Nierenfunktion (Serumkreatininerhöhung/Oligurie (verminderte Harnausscheidung, unter 500 ml/24 h)),
 - Nierenversagen (Anurie (Harnausscheidung unter 100 ml/24 h)),
 - Proteinurie (Eiweißausscheidung im Urin),
 - Hämaturie (blutiger Urin).

Ausbruchs-Falldefinition für EHEC- und HUS-Fälle im Rahmen des Ausbruchs im Frühjahr 2011 in Deutschland ([Online im Internet.] URL: <http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/E/EHEC/Falldefinition.html> [Stand 6.9.2012])

Es wurden ausschließlich Patienten in die Studie eingeschlossen, die am oder nach dem 1. Mai 2011 an blutigen beziehungsweise nicht blutigen Durchfällen erkrankt waren. Ein weiteres Einschlusskriterium stellte die stationäre Aufnahme in der Asklepios Klinik Altona dar. Weiterhin musste ein Nachweis von EHEC in einer Stuhluntersuchung erfolgt sein (PCR-Diagnostik auf Shigatoxin 1 (stx1), Shigatoxin 2 (stx2) und Intimin (aea) im Stuhl) oder es musste aufgrund der Symptome, des Krankheitsverlaufs und der Häufung der Krankheitsfälle der Verdacht auf eine EHEC-Infektion bestehen. Das Auftreten neurologischer Symptome in Form von fokal neurologischen Defiziten oder epileptischen Anfällen war außerdem eine Bedingung für den Einschluss in die Studie. Während des stationären Aufenthaltes wurden täglich Blutentnahmen sowie regelmäßig klinische Untersuchungen durchgeführt. Unter anderem wurden folgende Laborwerte aus dem Blut bestimmt: Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Laktatdehydrogenase (LDH), Hämoglobin (Hb)-Wert, Leukozyten, Thrombozyten, C-reaktives Protein (CRP), Elektrolyte (Natrium,

Kalium, Calcium, Phosphat, Magnesium), Albumin und bei einigen Patienten die Neuronenspezifische Enolase (NSE). Die Mehrzahl der Patienten erhielt während des stationären Aufenthaltes einmalig beziehungsweise mehrfach zur Verlaufskontrolle eine bildgebende Diagnostik des Kopfes mithilfe eines cMRT.

Zur weiteren neurologischen Diagnostik gehörten Liquorpunktionen sowie EEG-Untersuchungen. Therapeutisch wurde bei den Studienpatienten wiederholt Blutplasma mittels Plasmapherese ausgetauscht. Bei Niereninsuffizienz wurde zusätzlich dialysiert. Bei Patienten mit besonders schwerwiegenden Krankheitsverläufen wurde der monoklonale Antikörper Eculizumab, der seit 2007 zur Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie zugelassen ist (Röth, Dührsen et al. 2009), eingesetzt.

2.2 Diagnostische Methoden

2.2.1 Klinisch neurologische Untersuchung

Die klinisch neurologische Befunddokumentation, die im akuten Stadium täglich mehrfach und im Verlauf in regelmäßigen Abständen von etwa 2 Tagen durchgeführt wurde, konzentrierte sich vor allem auf folgende Erhebungen:

Zunächst wurde die Vigilanz hinsichtlich Wachheit, Benommenheit, Somnolenz und Koma überprüft. Zur Ermittlung der Orientierung wurden die Patienten im Hinblick auf Ort, Zeit, Person und Situation befragt. Mit allen Patienten wurde während des stationären Aufenthaltes weiterhin ein Mini-Mental State Examination Test (MMSE) durchgeführt. Beim MMSE handelt es sich um einen 1975 entwickelten standardisierten Fragebogen zur Evaluation der kognitiven Befindlichkeit von Patienten. Der MMSE besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil werden dem Patienten Fragen bezüglich Orientierung, Merkfähigkeit und Aufmerksamkeit gestellt. Im zweiten Teil wird die Fähigkeit zur Benennung von Gegenständen und zur Ausführung von Aufforderungen getestet. Außerdem wird der Patient aufgefordert, spontan einen Satz aufzuschreiben und ein Polygon abzuzeichnen. Die maximal zu erreichende Punktzahl umfasst 30 Punkte (Folstein, Folstein et al. 1975). Ab einer erreichten Punktzahl von 24 Punkten muss an das Vorliegen einer Demenz gedacht werden. Werden weniger als 18 Punkte erreicht, ist von einer mittelgradigen Demenz

auszugehen, bei weniger als 10 Punkten von einer schweren Demenz (Bartholomeyczik and Halek 2004).

Wichtiger Bestandteil der klinisch-neurologischen Untersuchung war die Funktionsprüfung der Hirnnerven. Besonderes Augenmerk galt der Untersuchung der Okulomotorik: Um die Blickfolgebewegungen, eventuelle Paresen der Hirnnerven III, IV, VI und Nystagmen zu beurteilen, wurden die Patienten aufgefordert, bei fixiertem Kopf dem Finger des Untersuchers zu folgen. Bei bewusstlosen Patienten wurde ergänzend der vestibulo-okuläre Reflex (Puppenkopf-Phänomen) und der Kornealreflex untersucht. Die Gesichtsfeldgrenzen wurden fingerperimetrisch bestimmt. Die Untersuchung der Motorik an allen vier Extremitäten beinhaltete unter anderem die Prüfung des Muskeltonus durch passive Bewegung. Die grobe Muskelkraft wurde durch den Armhalteversuch (AHV) auf latente Paresen getestet. Zusätzlich erfolgte je nach Kooperationsfähigkeit der Patienten eine Muskeleinzelprüfung. Besondere Aufmerksamkeit galt extrapyramidalen Bewegungsstörungen. Die Patienten wurden insbesondere hinsichtlich des Vorliegens eines Tremors und des Vorliegens von Hyperkinesien untersucht. Die Koordination wurde mittels Finger-Nase- und Knie-Hacke-Versuch (FNV, KHV) getestet. Wenn möglich, wurden Stand- und Gangsicherheit mithilfe des Romberg-Tests und des Unterberger-Tretversuchs überprüft. Die Feinmotorik wurde durch gegensinnige Schraubbewegungen der Hände (Diadochokinese) und mithilfe des Finger-Finger Tests beurteilt. Die Patienten wurden weiterhin auf Myoklonien untersucht. Im Folgenden wurden die Muskeleigenreflexe der Patienten getestet und das Vorliegen von Pyramidenbahnzeichen geprüft (vor allem Babinskireflex). Weiterhin wurde die Sprache auf das Vorliegen einer Aphasie geprüft. Bei wachen Patienten wurde die Sensibilität beurteilt. Die Untersuchungen erfolgten durch neurologische Fachärzte.

Die neurologischen Befunde aller 26 Patienten wurden kontinuierlich dokumentiert und in Symptomgruppen unterteilt. Hierbei wurde unterschieden zwischen Symptomen, die zu Beginn auftraten (neurologische Indexsymptome) und Symptomen, die sich im Verlauf manifestierten. Zu den neurologischen Indexsymptomen zählten epileptischer Anfall, Status epilepticus, Okulomotorikstörung, Desorientiertheit, Vigilanzstörung, Koordinationsstörung, Aphasie und TIA (transitorisch-ischämische Attacke).

Symptome, die im Verlauf auftraten, wurden erneut in epileptischer Anfall, Status epilepticus, Okulomotorikstörung, Vigilanzstörung, Koordinationsstörung, Tremor, Aphasie, TIA und zusätzlich in Pyramidenbahnzeichen, Paresen und Ataxie kategorisiert.

Bei Entlassung der Patienten wurde erneut ein klinischer Befund nach oben genannten Kriterien erhoben, um die Entwicklung der neurologischen Manifestationen zu beurteilen.

2.2.2 Follow-up-Untersuchung

Im Oktober 2011 fand eine Nachuntersuchung der Patienten statt. Diese umfasste eine symptomorientierte Anamnese, eine klinisch-neurologische Untersuchung sowie eine Erhebung des MMSE.

Die klinisch-neurologische Befunderhebung konzentrierte sich zum einen auf die Untersuchung der Okulomotorik. Um die Blickfolgebewegungen und Nystagmen zu beurteilen, wurden die Patienten aufgefordert, bei fixiertem Kopf dem Finger des Untersuchers zu folgen. Die fingerperimetrische Bestimmung der Gesichtsfeldgrenzen war ein weiteres Element der Nachuntersuchung. Die grobe Muskelkraft wurde durch den Armhalteversuch (AHV) sowie den Beinhalteversuch (BHV) auf latente Paresen getestet. Weiterhin wurde die Koordination mittels Finger-Nase-Versuch und Finger-Finger-Versuch überprüft. Stand- und Gangsicherheit wurden mittels Romberg-Test und Unterberger-Tretversuch beurteilt.

2.2.3 Bildgebende Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik erfolgte mithilfe eines Magnetresonanztomographen der Firma Philips. Das Gerät arbeitet mit einer Ein-Kanal-Kopfspule und einer Feldstärke von 1,5 Tesla.

Die Messungen beinhalteten folgende Sequenzen:

- transversale FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery Sequenz), Schichtdicke 6mm,
- transversale DWI (diffusion weighted imaging), Schichtdicke 6mm mit $b=0$ und $b=100$,
- ADC (apparent diffusion coefficient),

- transversale TOF-MRA (time-of-flight MR-Angiographie), Schichtdicke 0,6mm mit coronaren und sagittalen MIP- (Maximal intensity projections) Rekonstruktionen,
- sagittale T2w (T2 gewichtete MR-Sequenz) 4mm.

Mit der FLAIR-Sequenz ist es möglich, Läsionen mit geringem Kontrastverhalten im Hirnparenchym darzustellen. Das zerebrospinale Liquorsignal wird durch die Verwendung langer Inversionszeiten (etwa 2000ms) nahezu gänzlich supprimiert (Weishaupt, Köchli et al. 2009). Die DWI-Sequenz registriert die Bewegung von Wassermolekülen im extrazellulären Raum. Mittels der diffusionsgewichteten MRT-Sequenz können zytotoxische Ödeme von vasogenen Ödemen unterschieden werden (Röther, Gass et al. 1999). Zytotoxische Ödeme erscheinen hyperintens und zeigen erniedrigte ADC-Werte. Bei vasogenen Ödemen steigt der ADC-Wert an (Schonauer 2002). Die DWI-Sequenz ähnelt technisch der T2-Sequenz, in der Flüssigkeiten hyperintens dargestellt werden (Muir, Buchan et al. 2006).

Alle MRT-Befunde wurden von erfahrenen Neuroradiologen ausgewertet.

2.2.4 Liquorpunktion

Die Liquorpunktion wurde bei Patienten durchgeführt, die neurologisch besonders schwer betroffen waren und die keine relevante Thrombozytopenie aufwiesen.

Die Liquorpunktion wird eingesetzt, um entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems, Schrankenstörungen, autonome Antikörperproduktion, Subarachnoidalblutungen, sowie Tumorzellen nachzuweisen (Storch-Hagenlocher 2000).

Die Untersuchung des Liquors der Patienten war in dieser Studie explorativ und in Anlehnung an in der Literatur beschriebene Eiweißerhöhungen im Liquor bei Patienten mit EHEC-Infektion und ZNS-Beteiligung (Bale, Brasher et al. 1980). Es wurden die Zellzahl, das Gesamteiweiß, sowie das Vorliegen von oligoklonalen Banden bestimmt. Die Punktion erfolgte unter sterilen Bedingungen mit einer atraumatischen Nadel vom Typ SPROTTE® Cannula in der Größe 22 Gauge x 90mm vom Hersteller PAJUNK® GmbH.

2.2.5 Elektroenzephalographie

Alle Patienten, die während der beobachteten Zeit epileptische Anfälle beziehungsweise einen Status epilepticus erlitten, wurden mittels EEG untersucht. Bei Patienten mit rezidivierenden Anfällen wurden im Verlauf wiederholt EEG-Untersuchungen durchgeführt. Die Befunde wurden anschließend hinsichtlich der Merkmale „Herdbefund“, „epilepsietypische Potentiale“, „Allgemeinveränderung“ beziehungsweise „unauffällig“ eingeordnet.

2.3 Therapeutische Methoden

2.3.1 Dialyse

Die Indikation zur Dialyse wurde bei akutem Nierenversagen gestellt. Dabei wurden der jeweilige Anstieg der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff, sowie die Abnahme der GFR über einige Tage beobachtet. Es wurde individuell über den Dialysebeginn entschieden. Eine GFR unter 10 ml/min war dabei eine absolute Dialyseindikation. Die Patienten wurden über einen Shaldon-Katheter liegend in der Vena jugularis interna beziehungsweise in der Vena subclavia dialysiert. Bei den angewandten Geräten handelte es sich um das Modell DBB-05 des Hersteller Nikkiso sowie um das Gerät AK 200™ ULTRA S der Firma Gambro. Der Blutfluss erfolgte mit einer Rate von 200-350 ml/min über eine synthetische Membran mit einer Porengröße von 0,5µm. Heparin diente ACT (activated clotting time)-kontrolliert zur Antikoagulation. Beim Absetzen der Behandlung wurde ebenfalls entsprechend des jeweiligen Rückgangs der Retentionsparameter und Steigerung der GFR vorgegangen.

2.3.2 Plasmapherese

Die Plasmapherese wurde bei allen Patienten, die ein HUS mit Erhöhung der Hämolyseparameter Laktatdehydrogenase, Bilirubin und Haptoglobin, Erhöhung des Kreatininwertes, verminderter Thrombo- und Retikulozyten entwickelt hatten, eingesetzt. Bei Patienten mit schwerwiegenden neurologischen Ausfällen wurde auch eine Plasmapherese-Therapie durchgeführt, wenn sie nicht an einem HUS

erkrankt waren. Im Verlauf wurden neurologisch besonders schwer betroffene Patienten zweimal täglich plasmasepariert. In Ermangelung von Daten wurden die Entscheidungen zur zweimal täglichen Plasmapherese interdisziplinär nach klinischen Gesichtspunkten getroffen.

Bei der Therapie der „Neuro-EHEC-Patienten“ in der Asklepios Klinik Altona wurde ausschließlich fresh frozen plasma substituiert, um die Gerinnung der ohnehin schon thrombopenen Patienten nicht zu gefährden und permanent überprüfen zu müssen.

Beide unter 1.7.2 beschriebenen Verfahren der Plasmapherese kamen bei der Behandlung der Patienten mit EHEC-Infektion und neurologischer Symptomatik in der Asklepios Klinik Altona zum Einsatz. In den ersten beiden Behandlungswochen (Woche 1 beginnt am 20.05.2011) wurde ein Teil der Patienten aufgrund eingeschränkter Kapazitäten mittels Membranplasmapherese und ein weiterer Teil mittels Zentrifugenplasmapherese behandelt. Ab der dritten Woche war es möglich, das Plasma aller Patienten mithilfe der Zentrifugenplasmapherese auszutauschen.

Sowohl für die Zentrifugenplasmapherese als auch für die Membranplasmapherese wurde allen Patienten ein Shaldon-Katheter in Seldinger-Technik in die Vena jugularis interna oder in die Vena subclavia eingeführt.

Bei den angewandten Geräten der Zentrifugenplasmapherese handelte es sich um das Spectra Optia® Apheresis System und das COBE® Spectra Apheresis System des Herstellers Caridian BCT. In jeder Sitzung wurden 100% Plasma prozessiert, wobei die COBE® Spectra Aphaese eine Austauschrate von ca. 82% erreicht, während die Spectra Optia® Aphaese etwa 95% des prozessierten Plasmas austauscht. Die Flussrate wurde maschinell nach Eingabe des individuellen Hämatokrits, Körpergewichts und der Körpergröße errechnet. Die Antikoagulation erfolgte flussratenabhängig mit Citrat.

Für die Membranplasmapherese wurde das Hämofiltrationssystem B25 von dem Hersteller Baxter eingesetzt. Das Plasma wurde mit einer Flussrate von 150-180 ml/min über eine synthetische Membran mit einer Porengröße von 5µm ausgetauscht. Zur Antikoagulierung erfolgten jeweils zu Beginn der Behandlungen Heparin-Bolusgaben und ACT-kontrolliert gegebenenfalls weitere kontinuierliche Gaben. Es wurde dabei eine ACT von 180 Sekunden angestrebt.

Bei beiden Verfahren wurden pro Sitzung zwischen 10 und 14 FFP (abhängig von Geschlecht, Körpergewicht und verfügbaren FFP) substituiert, wobei das Volumen eines FFP zwischen 220 und 380 ml schwankte. Die Plasmapherese-Therapie wurde

jeweils so lange durchgeführt, bis nach klinisch-neurologischen Gesichtspunkten eine Besserung der Patienten eingetreten war.

2.3.3 Eculizumab

In Anlehnung an die in der Einleitung unter 1.7.3 beschriebenen Erfahrungen mit Eculizumab bei 3 neurologisch betroffenen Kindern mit EHEC-Infektion wurde bei neurologisch besonders schwer betroffenen Patienten dieser Studie jeweils ein individueller Heilversuch mit Eculizumab begonnen. Auch diese Entscheidung wurde klinisch und interdisziplinär vor allem zu Beginn des EHEC-Ausbruchs bei fehlender Erfahrung insbesondere der neurologischen Verläufe getroffen. Es wurde dabei nach folgendem Schema vorgegangen:

Nach der ersten Dosis Eculizumab (600mg beziehungsweise 900mg) wurde 36 Stunden abgewartet und die Plasmapherese-Therapie pausiert. Bei klinischer Besserung wurde die Therapie beendet. Bei Stagnation oder Verschlechterung der Symptome wurden nach Ablauf der 36 Stunden die Plasmapherese-Therapie wieder angesetzt und an 4 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils weitere Eculizumabgaben (600mg beziehungsweise 300mg) nach der Plasmapherese-Therapie verabreicht. Nach Beendigung der Eculizumab-Therapie wurde bei den weiterhin neurologisch betroffenen Patienten die Plasmapherese-Therapie auf zweimal täglichen Plasmaaustausch intensiviert. Zwei Tage vor der endgültigen Beendigung der Plasmapherese wurde die Frequenz wieder auf einmal tägliche Behandlung reduziert. Abweichungen der Eculizumab-Therapie vom oben erklärten Schema waren individuell durch klinische Gesichtspunkte begründet (siehe unter 3. Ergebnisse).

Da Eculizumab als C5-Inhibitor temporär einen funktionellen Verlust der terminalen Komplementkaskade bewirkt (Woodruff, Nandakumar et al. 2011), ist das Risiko an einer Meningokokken-Infektion zu erkranken erhöht (D'Amelio and Biselli 1994). Nach der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) erhielten die Patienten, die in dieser Studie mit Eculizumab behandelt wurden, Rifampicin (2x 600 mg für jeweils 2 Tage) („Meningokokkenprävention und Eculizumab-Behandlung im Rahmen von EHEC-assoziiertem HUS“. [online im Internet.] URL: <http://www.dgfn.eu/aktuell/ehec-informationen/fuer-das->

fachpublikum/meningokokkenpraevention-und-eculizumab-behandlung.html [Stand 06.09.2012]).

2.4 Statistische Methoden

Bei den in dieser Studie angewandten statistischen Methoden handelte es sich um deskriptive Statistiken. Daten über klinische Befunde, diagnostische Ergebnisse sowie angewandte Therapieformen wurden in Form von Tabellen geordnet dokumentiert. Mithilfe des Mittelwerts und des Medians wurde die zentrale Tendenz der Häufigkeitsverteilung ermittelt.

3. Ergebnisse

Es wurden klinische Daten, Laborwerte, MRT-, Liquor- und EEG-Befunde von 26 Patienten mit neurologischer Symptomatik bei EHEC-Infektion ausgewertet. Der Verlauf der Krankheitsbilder und das Outcome der Patienten unter Plasmapherese-Behandlung und Eculizumabtherapie standen dabei im Fokus.

In der Asklepios Klinik Altona wurden während des EHEC O104:H4-Ausbruchs im Frühsommer 2011 84 Patienten mit intestinaler EHEC-Infektion behandelt. Davon wurden 65 Erkrankte stationär aufgenommen. Die Hospitalisationsrate betrug somit 77%. Ungefähr die Hälfte der hospitalisierten Patienten entwickelte im Verlauf ein HUS. Damit betrug der Anteil der HUS-Patienten an der Gesamtzahl der an EHEC Erkrankten, die in der Asklepios Klinik Altona vorstellig wurden, 39%.

Bei 26 der stationär behandelten EHEC-Patienten traten neurologische Symptome auf. Damit betrug der Anteil der Patienten mit ZNS-Komplikationen an allen EHEC-Patienten 31%. Dreiundzwanzig der 26 neurologisch Betroffenen waren bereits vor beziehungsweise mit Manifestation der ZNS-Symptomatik von einem HUS betroffen. Die übrigen 3 neurologisch betroffenen EHEC-Patienten wiesen keine Nierenfunktionsstörung und/oder HUS-typischen Laborparameter im Sinne der Definition des RKI (siehe unter 2.1) auf. Daraus ergab sich in dieser Studie eine Rate von 70% für ZNS-Komplikationen unter den HUS-Erkrankungen. Unter den Patienten mit neurologischer Beteiligung betrug der Anteil der HUS-Fälle 89%.

Die Anzahl der in der Asklepios Klinik Altona behandelten Patienten während des EHEC-/HUS-Ausbruchs 2011 sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Anzahl der in der Asklepios Klinik Altona behandelten Patienten während des EHEC-/HUS-Ausbruchs 2011

	Anzahl Patienten total (n)	Anzahl Patienten in Prozent (%)
EHEC-Infektion	84	100
Hospitalisation	65	77
HUS	33	39
ZNS-Komplikationen	26	31

Die Hospitalisationsdauer betrug bei den 26 neurologisch auffälligen Patienten durchschnittlich 38 Tage. Der kürzeste stationäre Aufenthalt umfasste 18 Tage, der längste Aufenthalt dauerte 91 Tage. Das Durchschnittsalter der Patienten mit ZNS-Komplikationen betrug 46 Jahre. Patienten im Alter zwischen 21 Jahren und 84 Jahren waren in dieser Studie vertreten. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung belief sich der Frauenanteil bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten auf 58%. Mikrobiologische Untersuchungen ergaben bei 23 von 26 Patienten (89%) einen positiven Gen-Nachweis von Shiga-Toxin 2 (stx2). Bei den übrigen 3 Patienten wurde trotz fehlenden mikrobiologischen Nachweises von Shiga-Toxin aufgrund der Symptome von einer EHEC-Infektion ausgegangen. Keiner der Patienten wies einen positiven Befund für stx1 auf. Die Basisdaten der 26 Patienten mit EHEC-Infektion und ZNS-Komplikationen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Basisdaten der 26 Patienten mit EHEC-Infektion und ZNS-Komplikationen

Durchschnittsalter	46 Jahre
Frauenanteil	58%
durchschnittliche Hospitalisationsdauer	38 Tage
stx2-positiv	89%

3.1 Zeitlicher Verlauf der Erkrankung

Der zeitliche Verlauf der Erkrankung zeigte sich bei der Mehrheit der Patienten nach dem gleichen Muster. Zu Beginn dominierten gastrointestinale Symptome. Mit einer Latenz von einigen Tagen trat das HUS auf. Wiederum mit Abstand von einigen Tagen entwickelten sich neurologische Symptome.

Die EHEC-Infektion trat bei allen 26 Patienten zunächst in Form von gastrointestinalen Symptomen in Erscheinung. Alle Patienten litten unter blutigen oder unblutigen Diarrhöen. Teilweise wurde zusätzlich über abdominale Schmerzen (14 Patienten) und Übelkeit und Erbrechen (5 Patienten) berichtet. Der früheste Durchfallbeginn war am 11. Mai 2011. Der letzte in die Studie eingeschlossene Patient wies am 14. Juni 2011 erste intestinale Symptome auf. Am 20. und 21. Mai kam es zu einer Erkrankungshäufung: 9 Patienten wurden während dieser Tage mit Diarrhöen eingewiesen. Der mediane Durchfallbeginn war am 21. Mai 2011.

Ein HUS manifestierte sich bei 23 Patienten. Zwei bis 11 Tage nach dem ersten Durchfall traten die HUS-spezifischen Merkmale auf. Im Median vergingen 5 Tage zwischen Diarrhö- und HUS-Beginn. Das früheste HUS trat in dieser Studie am 22. Mai, das späteste am 09. Juni in Erscheinung. Der mediane HUS-Beginn war am 25. Mai.

Die Latenzzeit zwischen intestinale Symptombeginn und neurologischem Indexsymptom betrug im Mittel 9 Tage. Der kleinste Abstand zwischen Durchfall und neurologischer Erstmanifestation belief sich auf 4 Tage. Vierzehn Tage dauerte der längste Zeitraum von Diarrhöbeginn bis zum Auftreten des neurologischen Indexsymptoms. Bei den Patienten, die ein HUS entwickelten, ließ sich eine Dauer von 0 bis 9 Tagen zwischen HUS-Manifestation und neurologischer Symptomatik ermitteln. Im Median betrug dieser Abstand 4 Tage.

Die Latenzzeit zwischen Diarrhöbeginn und HUS-Manifestation, HUS und neurologischem Indexsymptom und Diarrhöbeginn und neurologischem Indexsymptom ist in Abbildung 3 dargestellt.

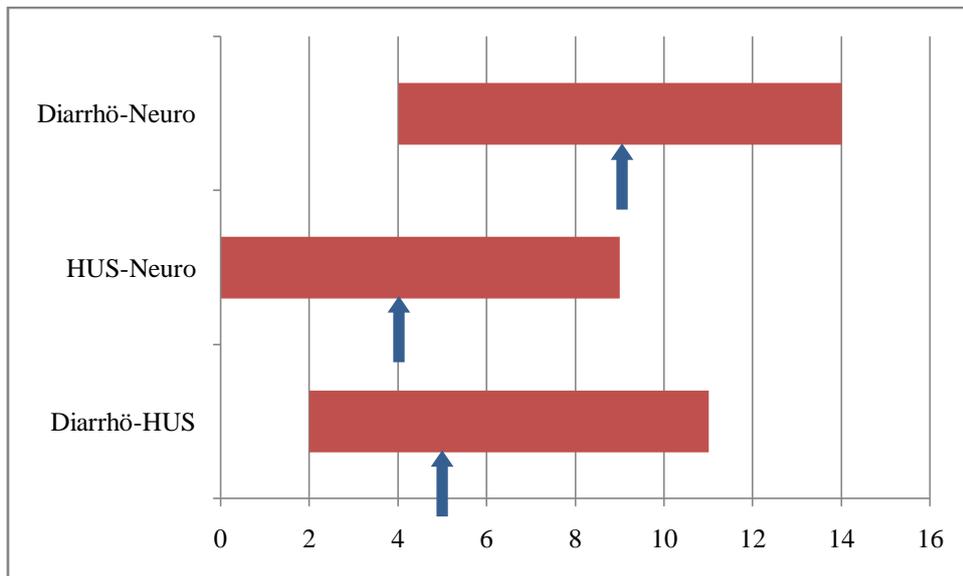


Abbildung 3: Latenzzeit in Tagen zwischen Auftreten der Diarrhöen und HUS, HUS und neurologischen Symptomen und Diarrhöen und neurologischen Symptomen. Die mediane Latenz ist jeweils mit Pfeilen gekennzeichnet.

3.2 Neurologische Symptome

Die bei den Patienten aufgetretenen neurologischen Symptome wurden zunächst in drei Untergruppen kategorisiert. Die erste Gruppe beinhaltete die Erstmanifestationen der ZNS-Beteiligung, die sogenannten Index-Symptome. In der zweiten Gruppe wurden die Symptome, die sich im weiteren Verlauf entwickelten, zusammengefasst. Neurologische Befunde, die bei der Entlassung der Patienten erhoben wurden, bildeten die dritte Symptomgruppe. Innerhalb der drei Gruppen wurden die Krankheitsbilder weiterhin nach spezifischen Symptomen unterteilt.

In der Gruppe der Index-Symptome wurde zwischen epileptischer Anfall, Status epilepticus, Okulomotorikstörung, Desorientiertheit, Vigilanzstörung, Koordinationsstörung, Aphasie, TIA und Sensibilitätsstörung unterschieden. Bei 2 Patienten zeigten sich zu Beginn epileptische Anfälle. Bei einer Patientin begann die neurologische Symptomatik mit einem intubationspflichtigen Status epilepticus. Vier Patienten litten unter einer Okulomotorikstörung, wie zum Beispiel einer Abduzensparese oder Doppelbildern. Acht weitere Betroffene waren desorientiert, während 2 Patienten eine Vigilanzstörung als Erstmanifestation entwickelten. Von Koordinationsstörungen, die sich unter anderem in Form von Ataxie, Tremor oder Myoklonien äußerten, waren 9 Patienten betroffen. Bei 13 Erkrankten ließ sich eine

Aphasie feststellen. Acht Patienten erlitten eine TIA-ähnliche Symptomatik und 4 Patienten zeigten eine Sensibilitätsstörung zu Beginn ihrer Erkrankung.

Demnach war das häufigste Index-Symptom, das in 50% der Fälle auftrat, eine Aphasie. Bei mehr als 30% traten jeweils eine Koordinationsstörung (35%) und/oder eine TIA (31%) und/oder eine Desorientiertheit (31%) auf. Jeweils in 15% kam es zu einer Sensibilitätsstörung und/oder Okulomotorikstörung. In 12% manifestierte sich die neurologische Symptomatik zu Beginn in Form eines epileptischen Geschehens (Anfälle und Status epilepticus zusammengefasst). Mit 8% war die Vigilanzstörung das am seltensten aufgetretene Index-Symptom.

Zu den Symptomen, die im Verlauf beobachtet wurden, zählten epileptische Anfälle, Status epilepticus, Okulomotorikstörung, Desorientiertheit, Vigilanzstörung, Koordinationsstörung in Form von Myoklonien, Ataxie und/oder Tremor, Aphasie, Parese, Pyramidenbahnzeichen und kortikale Blindheit. Sieben Patienten erlitten einen epileptischen Anfall im weiteren Verlauf der Erkrankung. Sechs Patienten entwickelten einen Status epilepticus und wurden dadurch intubationspflichtig. Weiterhin entwickelten 19 Erkrankte eine Okulomotorikstörung im Sinne von sakkadierten Blickfolgebewegungen, Paresen der die Augenmuskeln versorgenden Nerven und Doppelbildern. Fünfzehn Patienten waren während der Erkrankung desorientiert. Bei 11 Patienten zeigte sich eine Vigilanzstörung. Koordinationsstörungen traten als Myoklonien bei 2 Patienten, als Ataxie bei 12 und als Tremor bei 9 Patienten auf. Neun Patienten entwickelten eine Aphasie. Bei 7 Betroffenen trat eine Parese auf. Bei 4 Patienten waren Pyramidenbahnzeichen sichtbar. Drei Patienten waren kortikal blind.

Damit trat eine Okulomotorikstörung mit 73% am häufigsten im Verlauf der neurologischen Komplikationen auf. Mehr als die Hälfte der Patienten (58%) waren desorientiert. Knapp die Hälfte (46%) entwickelte eine Ataxie, während 42% vigilanzgestört waren. In 39% der Fälle kam es zu epileptischen Anfällen und/oder einem Status epilepticus. Etwa ein Drittel der Erkrankten zeigte eine Aphasie (35%) beziehungsweise einen Tremor (35%). Bei 27% manifestierte sich eine Parese, bei 15% präsentierten sich Pyramidenbahnzeichen. Zwölf Prozent der Patienten waren kortikal blind. Acht Prozent hatten Myoklonien.

Indexsymptome sowie im Verlauf aufgetretene Symptome zusammenfassend war die Okulomotorikstörung mit 73% das am häufigsten beobachtete klinische Bild. Jeweils 65% der „Neuro-EHEC-Patienten“ waren die gesamte Erkrankungsdauer betrachtend

desorientiert und/oder litten unter einer Koordinationsstörung und/oder unter einer Aphasie. Knapp die Hälfte (46%) fiel durch epileptische Anfälle auf, während 42% vigilanzgestört waren. Die Symptomgruppen TIA und Sensibilitätsstörung traten nur als Indexsymptome auf, Pyramidenbahnzeichen, kortikale Blindheit und Paresen nur im Verlauf. Die Häufigkeitsverteilung der Indexsymptome sowie der im Verlauf aufgetretenen Symptome sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Indexsymptome sowie der im Verlauf aufgetretenen Symptome absolut und in Prozent

Neurologische Befunde	Indexsymptome aufgetreten bei n Patienten (%)	Im Verlauf aufgetretene Symptome bei n Patienten
Aphasie	23 (50%)	0
Koordinationsstörung	9 (35%)	15 (58%)
Okulomotorikstörung	4 (15%)	19 (73%)
Desorientiertheit	8 (31%)	15 (58%)
Epileptischer Anfall	3 (12%)	10 (39%)
Vigilanzstörung	2 (8%)	11(42%)
Parese (Extremitäten)	0	7 (27%)
kortikale Blindheit	0	3 (12%)
Pyramidenbahnzeichen	0	4 (15%)

Zu den Symptomen, die bei der Entlassung beziehungsweise Verlegung in die Rehabilitationsklinik fortbestanden, gehörten eine Okulomotorikstörung, Desorientiertheit, Psychosyndrom, Ataxie, Tremor, Dysphasie, Parese und kortikale Blindheit. Bei 8 Patienten war bei Entlassung weiterhin eine Okulomotorikstörung vorhanden. Es handelte sich bei allen 8 Patienten um milde Störungen der Blickfolgebewegung. Fünf Patienten waren nach wie vor desorientiert. Eine Patientin litt zum Zeitpunkt der Entlassung unter einem Psychosyndrom. Eine weitere Patientin wurde mit fortbestehender schwerer Ataxie in eine Rehabilitationsklinik verlegt, während 2 Patienten einen leichten Tremor zeigten. Zwei Erkrankte wiesen eine

Dysphasie auf. Bei einer Patientin hatte sich eine Parese bis zur Entlassung nicht zurückgebildet. Ein anderer Betroffener war weiterhin kortikal blind.

Die Patienten wurden hinsichtlich ihres Outcomes bei Entlassung wie folgt zusammengefasst: Zum einen gab es 16 Patienten (62%), die bei Entlassung symptomfrei waren. In die Gruppe der Patienten mit milden Symptomen bei Entlassung zählten 19%. Als milde Symptome wurden eine isolierte Okulomotorikstörung beziehungsweise eine Kombination aus Okulomotorikstörung und Tremor oder eine Kombination aus leichter Desorientiertheit und Tremor zusammengefasst. 15% der Patienten wurden mit schweren neurologischen Symptomen entlassen. Schwere Symptome umfassten eine Kombination aus drei Symptomen, wobei mindestens eines der Symptome eine kortikale Blindheit, Parese, Psychosyndrom, Dysphasie oder Ataxie umfasste. Eine Patientin (83 Jahre) verstarb in der Asklepios Klinik Altona infolge einer respiratorischen Insuffizienz bei Pneumonie. Eine weitere Patientin (83 Jahre), die mit schweren neurologischen Symptomen entlassen wurde, verstarb kurze Zeit später in einer Rehabilitationsklinik.

3.2.1 MMSE

Bei 18 Patienten wurde während des stationären Aufenthaltes ein MMSE durchgeführt. Bei den anderen 8 Patienten war eine Durchführung des Tests unter anderem aufgrund von Vigilanzstörungen nicht möglich.

Durchschnittlich erreichten die Patienten ein Ergebnis von 19 Punkten. Acht Patienten erlangten 29 oder 30 Punkte. Sechs Patienten schnitten mit 25 bis 28 Punkten ab. Vier Patienten erreichten 20 Punkte oder weniger. Die niedrigste Punktzahl betrug 14 Punkte.

3.2.2 Follow-up-Untersuchung

Im Oktober 2011 fand eine Nachuntersuchung von 17 Patienten statt. Die Nachuntersuchung umfasste eine symptomorientierte klinisch-neurologische Untersuchung sowie die Erfassung eines MMSE. Bei den nachuntersuchten Patienten handelte es sich um neurologisch Erkrankte, die bei Entlassung keine beziehungsweise milde Symptomatik gezeigt hatten.

Bei keinem der Patienten wurden in der Follow-up-Untersuchung neurologische Auffälligkeiten festgestellt. Von den 5 Patienten, die mit milder Symptomatik entlassen worden waren, erholten sich bis zur Nachuntersuchung 4 vollständig. Der fünfte Patient erschien nicht zur Nachuntersuchung. Die übrigen 13 Patienten waren bei Entlassung symptomfrei gewesen und zeigten im Oktober weiterhin keine neurologischen Auffälligkeiten. Im MMSE erreichten die nachuntersuchten Patienten im Median 30 Punkte.

Achtzig Prozent der Betroffenen berichteten in der Nachuntersuchung über eine Amnesie bezüglich ihres stationären Aufenthaltes während der Erkrankung.

Zusammenfassend waren die neurologischen Symptome bei 77% der Patienten bereits bei Entlassung oder bei der Follow-up-Untersuchung reversibel. 15% der Erkrankten zeigten bei der Entlassung weiterhin neurologische Symptome. 8% der Patienten verstarben.

Index-Symptome, Symptome im Verlauf und das Outcome der Patienten bei Entlassung beziehungsweise bei der Follow-up-Untersuchung im Oktober 2011 sind in Tabelle 5 für alle Patienten aufgelistet.

Tabelle 5: Patienten mit Indexsymptomen, Symptomen im Verlauf und Outcome zum Zeitpunkt der Entlassung* beziehungsweise der Follow-up-Untersuchung

Patient	Indexsymptom	Symptome im Verlauf	Intubation	Outcome bei E (*bei Follow-up)
1	Status epilepticus	OKM, Vigilanzstörung, Aphasie	ja	keine Symptome*
2	Aphasie, TIA	Status epilepticus, OKM, Desorientiertheit, Vigilanzstörung, PBZ, Parese	ja	keine Symptome*
3	OKM	Epileptische Anfälle, OKM, Desorientiertheit	ja	keine Symptome*
4	OKM, Koordinationsstörung	Status epilepticus, OKM, Desorientiertheit, Vigilanzstörung, Ataxie, Tremor	ja	keine Symptome*
5	Epileptischer Anfall	Epileptische Anfälle, OKM, Desorientiertheit, Ataxie, Tremor	nein	keine Symptome*
6	Vigilanzstörung, Koordinationsstörung, Aphasie	Status epilepticus, OKM, Desorientiertheit, Vigilanzstörung, Aphasie, Ataxie, kortikale Blindheit	ja	OKM, Desorientiertheit, kortikale Blindheit
7	Aphasie, TIA	Epileptischer Anfall, OKM, Desorientiertheit, Vigilanzstörung, Aphasie, Parese, Ataxie	ja	OKM, Desorientiertheit, Ataxie
8	Koordinationsstörung, Aphasie, TIA	Aphasie	nein	keine Symptome*
9	Koordinationsstörung, Aphasie, TIA	OKM, Tremor	ja	keine Symptome*
10	Desorientiertheit	Epileptischer Anfall, Status epilepticus, OKM, Desorientiertheit, Vigilanzstörung, PBZ, Aphasie, Parese	ja	Tod
11	Desorientiertheit	Myoklonien	nein	keine Symptome*
12	Koordinationsstörung, Aphasie, Sensibilitätsstörung	Aphasie, Ataxie, Tremor	nein	keine Symptome*
13	Koordinationsstörung, Aphasie	OKM, Ataxie, Tremor	nein	keine Symptome*
14	OKM, Koordinationsstörung, Sensibilitätsstörung	OKM	nein	keine Symptome
15	Aphasie, TIA	OKM, Desorientiertheit, Parese, Ataxie, Tremor	nein	keine Symptome*
16	Desorientiertheit, Aphasie, TIA	keine Symptome	nein	keine Symptome*
17	OKM	OKM	nein	keine Symptome*
18	Desorientiertheit	Epileptischer Anfall, OKM, Desorientiertheit, Vigilanzstörung, PBZ, Aphasie, Parese, kortikale Blindheit	ja	keine Symptome*
19	Desorientiertheit, Koordinationsstörung	Epileptischer Anfall, Status epilepticus, OKM, Desorientiertheit, Vigilanzstörung, Parese, Myoklonien, Ataxie, Tremor	ja	keine Symptome*
20	Desorientiertheit	Epileptischer Anfall, Status epilepticus, OKM, Desorientiertheit, Vigilanzstörung, PBZ, Aphasie, Parese, Ataxie, Tremor	ja	OKM, Desorientiertheit, Parese, Dysphasie
21	Koordinationsstörung, Aphasie	OKM, Desorientiertheit, Aphasie, Ataxie	nein	keine Symptome*
22	Desorientiertheit, Vigilanzstörung	OKM, Desorientiertheit, Vigilanzstörung, Ataxie, kortikale Blindheit	nein	keine Symptome
23	Aphasie, TIA, Sensibilitätsstörung	keine Symptome	nein	keine Symptome
24	Desorientiertheit	Desorientiertheit, Vigilanzstörung, Ataxie	ja	Tod
25	Epileptischer Anfall, Aphasie, TIA	OKM, Desorientiertheit, Tremor	nein	Desorientiertheit, Tremor
26	Aphasie, Sensibilitätsstörung	keine Symptome	nein	keine Symptome*

3.3 MRT- Befunde

Bei 18 der 26 neurologisch erkrankten Patienten mit EHEC-Infektion wurde eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Die anderen 8 Patienten wurden aufgrund verschiedener Faktoren (Schwangerschaft n=1, milde Erkrankungsverläufe n=6, starke pulmonale Vorbelastung n=1) nicht kernspintomographisch untersucht.

Im Verlauf der Erkrankung wurde bei 13 der Patienten mit MRT-Untersuchung die Bildgebung zwei- bis fünfmal wiederholt. Die MRT-Bilder von 3 Betroffenen waren ohne auffälligen Befund. Bei den übrigen 15 Patienten konnten folgende Charakteristika beschrieben werden: Es wurden mehrheitlich symmetrische Läsionen im Bereich des Balken, Thalamus, Kortex, Kleinhirn, Marklager, Hippocampus und Tegmentum, sowie der Stammganglien, Capsula interna und der Abduzenskerengebiete in den drei Wichtungen FLAIR, DWI und ADC beobachtet.

Die in der FLAIR-Wichtung am häufigsten aufgetretenen Hyperintensitäten waren im Bereich des Balkens lokalisiert (28%). Hyperintensitäten des Kortex und der Abduzenskerengebiete traten in jeweils 22% auf. In je 17% waren das Tegmentum, der Thalamus und die Stammganglien betroffen, während der Hippocampus, die Marklager beziehungsweise das Kleinhirn bei jeweils 11% der Patienten Auffälligkeiten zeigten. Die Capsula interna wies in 6% der Fälle eine Hyperintensität auf.

Diffusionsstörungen in der DWI-Wichtung waren vornehmlich im Balken, Thalamus und Kortex mit jeweils 44% lokalisiert. 22% der MRT-Bilder zeigten Diffusionsstörungen im Marklager und 17% im Kleinhirn. Die innere Kapsel beziehungsweise der Hippokampus waren in je 11% betroffen, während in 6% Diffusionsstörungen in den Abduzenskerengebieten vorlagen.

In der ADC-Wichtung waren in 33% Diffusionsverlangsamungen im Bereich des Balkens erkennbar. In je 17% zeigten sich Auffälligkeiten der Stammganglien und des Marklagers. Der Thalamus, die innere Kapsel, der Kortex und das Kleinhirn waren in jeweils 11% betroffen. Bei jeweils 6% traten Diffusionsverlangsamungen im Bereich des Hippokampus beziehungsweise der Abduzenskerengebiete auf.

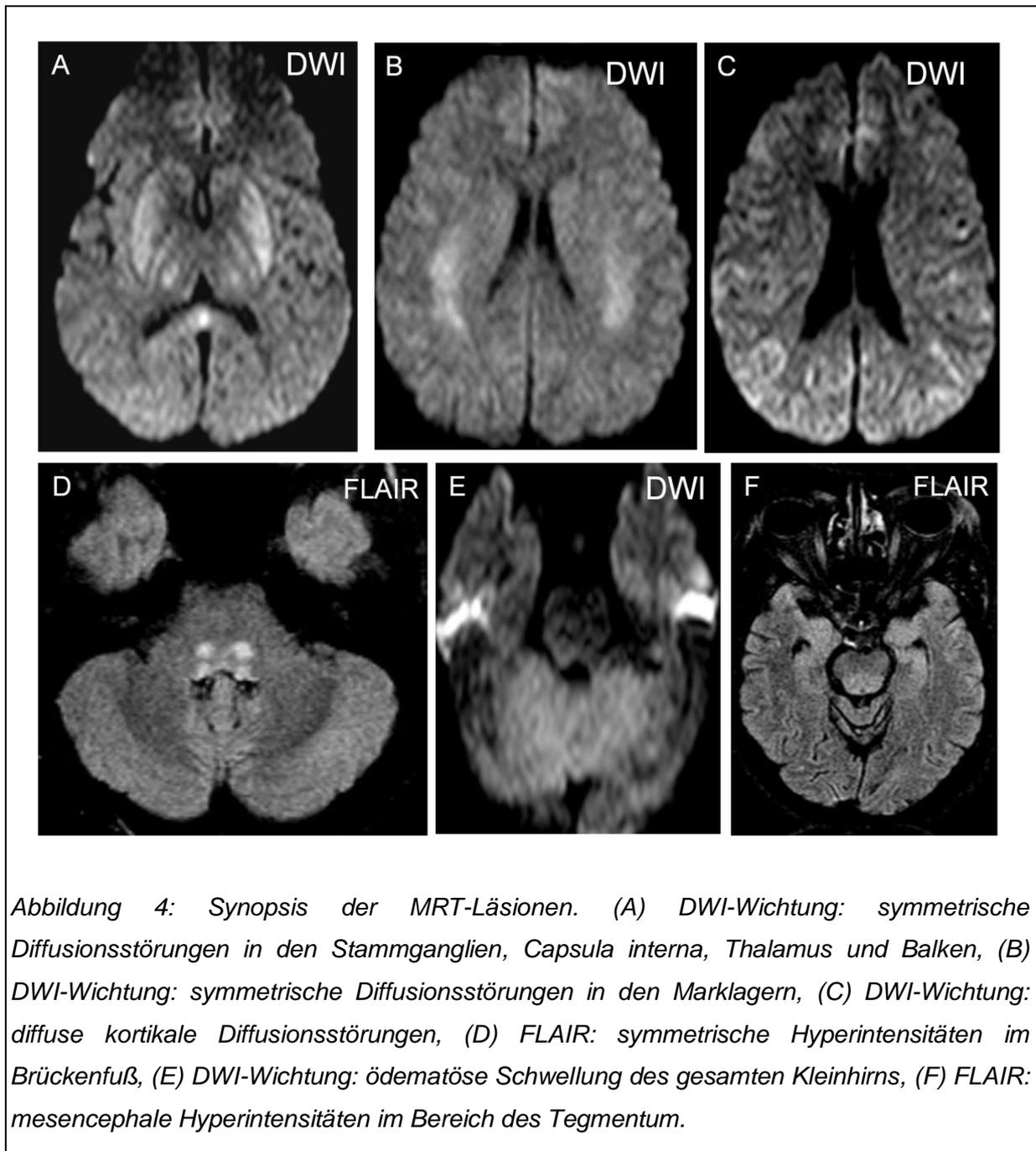
Die Befunde aller drei Wichtungen zusammenfassend waren der Thalamus und der Kortex mit jeweils 50% die bevorzugten Areale, die bei den „Neuro-EHEC-Patienten“ durch Hyperintensitäten beziehungsweise Diffusionsstörungen in der Kernspintomographie auffielen. Der Balken stellte mit 44% ein weiteres häufig

betroffenes Gebiet dar. Die Abduzenskernegebiete, die Marklager sowie die Stammganglien waren insgesamt gesehen in je 28% der Fälle bildmorphologisch verändert. Knapp ein Viertel der Befunde (22%) wiesen Auffälligkeiten im Bereich des Kleinhirns auf. Der Hippokampus war in 17% betroffen, während das Tegmentum sowie die innere Kapsel bei je 11% der Patienten verändert waren. Die Häufigkeitsverteilung auffälliger ZNS-Strukturen im MRT ist in Tabelle 6 für alle Wichtungen zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 6: Häufigkeit auffälliger ZNS-Strukturen im MRT (alle Wichtungen zusammengefasst) absolut und in Prozent

Auffällige ZNS-Strukturen im MRT	Anzahl Patienten (absolut)	in Prozent (in%)
Thalamus	9	50
Kortex	9	50
Balken	8	44
Abduzenskernegebiete	5	28
Marklager	5	28
Stammganglien	5	28
Kleinhirn	4	22
Hippocampus	3	17
Tegmentum	2	11
innere Kapsel	2	11

Eine Synopsis der MRT-Läsionen ist in Abbildung 4 zusammengefasst.



Bei 4 Patienten mit auffälligem Befund und wiederholter MRT-Bildgebung waren die Auffälligkeiten in den Folgeuntersuchungen komplett remittiert. Die klinischen Ausfallserscheinungen waren bei diesen Patienten ebenfalls reversibel. Fünf Patienten zeigten in den MRT-Follow-up-Untersuchungen rückläufige Befunde. Von diesen Patienten mit rückläufigen Befunden wurde eine Patientin im Verlauf asymptotisch, 3 Patienten behielten schwere neurologische Symptome und eine Patientin verstarb. Die Befunde von 3 Patienten blieben in den

Verlaufsuntersuchungen mehr oder weniger unverändert pathologisch. Alle Patienten mit unveränderten MRT-Follow-up-Untersuchungen erholten sich klinisch vollständig. Die 3 Patienten mit unauffälligem MRT-Befund erholten sich komplett von den neurologischen Symptomen. Von den 8 Patienten ohne MRT-Untersuchung erholten sich 6 Betroffene vollständig von den neurologischen Symptomen. Bei einer Patientin blieben nach der Entlassung neurologische Symptome zurück. Eine Patientin verstarb.

MRT-Befunde und klinisches Outcome sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: MRT-Befunde und klinisches Outcome

MRT-Befund	Anzahl Patienten	gutes neurologisches Outcome	fortbestehende neurologische Symptome	Tod
unauffällig	3	3	0	0
primär auffällig, im Verlauf komplett zurückgegangen	4	4	0	0
primär auffällig, im Verlauf rückläufig	5	1	3	1
primär auffällig, im Verlauf gleichbleibend	3	3	0	0
primär auffällig, kein Bild im Verlauf	3	3	0	0
kein MRT	8	6	1	1
total (%)	26 (100)	20 (77)	4 (15)	2 (8)

3.4 Liquor- Befunde

Eine Liquorpunktion wurde bei 4 Patienten durchgeführt, die neurologisch besonders schwer betroffen waren. Bei einer Patientin wurde die Untersuchung im Verlauf wiederholt. Weitere Patienten konnten aufgrund von Thrombozytopenien nicht punktiert werden. Gerinnungsstörungen stellen relative Kontraindikationen für eine

Lumbalpunktion dar. Ab einer Thrombozytenzahl von unter 50.000/ μ l ist das Blutungsrisiko erhöht (Storch-Hagenlocher et al. 2006). Es wurden die Zellzahl, das Gesamteiweiß, sowie das Vorliegen von oligoklonalen Banden bestimmt.

Bei einer Patientin (Patient 7, Symptome siehe in Tabelle 5) wurden bei der ersten Punktion eine erhöhte Zellzahl von 49 Zellen/ μ l (95% Polymorphkernige Granulozyten) sowie ein erhöhter Eiweißwert von 1090 mg/l festgestellt. Wenige Tage später wurde der Liquor erneut untersucht. Die Zellzahl war auf 11 Zellen/ μ l und das Eiweiß auf 758 mg/l zurückgegangen. Zwei weitere Patienten (Patienten 2 und 18, Symptome siehe in Tabelle 5) zeigten eine normale Zellzahl bei erhöhten Eiweißwerten von jeweils 724 mg/l beziehungsweise 565 mg/l. Der vierte Patient (Patient 19, Symptome siehe Tabelle 5), dessen Liquor untersucht wurde, zeigte ausschließlich Werte im Normbereich. Bei keinem der 4 Patienten wurden oligoklonale Banden nachgewiesen.

Zusammengefasst wurde demnach bei 3 von 4 Patienten eine Eiweißerhöhung im Liquor festgestellt. Zwei der 3 Patienten mit Eiweißerhöhung erholten sich von den neurologischen Symptomen. Die dritte Patientin war nach der Entlassung weiterhin von schweren zentralnervösen Ausfällen betroffen.

3.5 EEG- Befunde

Bei 11 Patienten, die einen epileptischen Anfall beziehungsweise einen Status epilepticus erlitten, wurden während der Erkrankung eine beziehungsweise mehrere EEG-Untersuchungen durchgeführt. Neun Patienten (82%) wiesen im EEG morphologische Veränderungen auf. Bei 8 der „Neuro-EHEC-Patienten“ mit EEG-Untersuchung (73%) zeigte sich eine Allgemeinveränderung in den abgeleiteten Hirnstromkurven. Bei 6 Patienten (55%) wurden Herdbefunde nachgewiesen und bei einer Patientin (9%) waren epilepsietypische Potentiale erkennbar.

Die EEG-Befunde von 4 Patienten (36%) wiesen Herdbefunde und eine Allgemeinveränderung auf. Bei einer Patientin (9%) waren alle drei pathologischen Charakteristika nachzuweisen. Drei Patienten (27%) zeigten isoliert eine Allgemeinveränderung, ein Patient (9%) einen alleinigen Herdbefund. Die Hirnstromkurven von 2 Patienten (18%) waren unauffällig.

Klinisch waren 5 von 9 Patienten mit auffälligem EEG-Befund im Verlauf asymptomatisch. Bei der Hälfte der Erkrankten mit Allgemeinveränderungen blieben

neurologische Symptome bestehen. Bei der Patientin mit allen drei pathologischen Charakteristika im EEG bildeten sich die ZNS-Symptome nicht vollständig zurück.

3.6 Plasmapherese

Bei 24 Patienten (92%) wurde über mehrere Tage eine Plasmapherese-Therapie durchgeführt. Es wurden alle Patienten, die ein HUS mit Erhöhung der Hämolyseparameter Laktatdehydrogenase, Bilirubin und Haptoglobin, Erhöhung des Kreatininwertes, verminderter Thrombo- und Retikulozyten entwickelt hatten, plasmasepariert. Bei 2 von 3 neurologisch auffälligen Patienten, die nicht am HUS erkrankt waren, wurde aufgrund der schwerwiegenden neurologischen Symptomatik eine Plasmapherese-Therapie durchgeführt. Die Symptome des dritten neurologisch auffälligen Patienten ohne HUS remittierten bevor die Plasmapherese-Therapie begonnen wurde. Im Verlauf wurden 7 neurologisch besonders schwer Betroffene zweimal täglich plasmasepariert. In Ermangelung von Daten richteten sich diese Entscheidungen interdisziplinär nach klinischen Gesichtspunkten. Es wurde jeweils am Tag des HUS-Beginns beziehungsweise ein bis zwei Tage nach HUS-Beginn mit der Plasmapherese-Therapie begonnen. Bei den beiden Patienten ohne HUS-Erkrankung wurde die Plasmapherese-Therapie wenige Tage nach Beginn der neurologischen Symptomatik initiiert. Die Plasmapherese-Therapie wurde jeweils so lange durchgeführt bis nach klinisch-neurologischen Gesichtspunkten eine Besserung der Patienten eingetreten war. Dabei betrug die Dauer der Plasmapherese-Therapie zwischen 4 und 37 Tage. Daraus ergab sich eine durchschnittliche Therapiedauer von 15 Tagen. Ausschließlich für die 7 neurologisch besonders schwer betroffenen teilweise doppelt plasmaseparierten Patienten ergab sich eine durchschnittliche Therapiedauer von 30 Tagen, wovon im Durchschnitt 17 Tage doppelte Plasmapherese-Therapie angewendet wurde. Bezogen auf die substituierten FFP-Konzentrate ergab sich daraus eine durchschnittliche Anzahl von 255 FFP, die pro Patient insgesamt gegeben wurden. Durchschnittlich wurden bei weiblichen Patienten 12 FFP und bei männlichen Patienten 14 FFP substituiert. Wiederum nur die FFP-Anzahl der oben genannten 7 Patienten addierend ergab sich eine durchschnittliche Substitution von 590 FFP-Konzentraten über den gesamten Behandlungszeitraum.

3.7 Dialyse

Zehn Patienten wurden während des stationären Aufenthaltes in der Asklepios Klinik Altona dialysiert. Die Indikation zur Dialyse wurde bei akutem Nierenversagen gestellt. Dabei wurden der jeweilige Anstieg der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff, sowie die Abnahme der GFR über einige Tage beobachtet und wiederum individuell über den Dialysebeginn entschieden. Eine GFR unter 10 ml/min war dabei eine absolute Dialyseindikation. Beim Absetzen der Behandlung wurde ebenfalls entsprechend des jeweiligen Rückgangs der Retentionsparameter und Steigerung der GFR vorgegangen. Die Patienten wurden während 5 bis 64 Tagen dialysiert. Die mittlere Dialysedauer betrug 27 Tage. Bei 80% der Patienten wurde die Dialyse bei Normalisierung der Nierenfunktion noch während des stationären Aufenthaltes beendet. Zwei Patienten (20%) waren nach Entlassung weiterhin dialysepflichtig. Einer dieser Patienten war zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung nicht mehr auf die Dialyse-Behandlung angewiesen. Alle Patienten betrachtend, die in dieser Studie an einem HUS erkrankten, waren also 4% der HUS-Patienten längerfristig von einer Nierenfunktionsstörung betroffen.

3.8 Eculizumab

Bei 7 besonders schwerwiegend betroffenen „Neuro-EHEC-Patienten“ wurde ein individueller Heilversuch mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab eingeleitet. Diese Patienten litten unter anderem unter epileptischen Anfällen und Vigilanzstörungen. Zum Zeitpunkt der Eculizumab-Gaben beziehungsweise wenige Tage danach mussten alle Patienten aufgrund des komplizierten Verlaufs intubiert werden. Es wurde bei der Therapie mit dem monoklonalen Antikörper nach dem unter 2.3.3 erläuterten Schema vorgegangen.

Bei einer der mit Eculizumab behandelten Patienten verbesserte sich die neurologische Symptomatik nach der ersten Gabe, sodass die Therapie mit Eculizumab und die Plasmapherese beendet werden konnten. Die Patientin war zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung symptomfrei (Patient 1, siehe Tabelle 5).

In einem weiteren Fall hatte die einmalige Antikörpergabe Symptome verbessert, sodass Eculizumab und Plasmapherese-Therapie abgesetzt wurden. Bei

Progredienz der Symptome einige Tage später wurde die Plasmapherese-Therapie wieder aufgenommen und für einige Tage zweimal täglich angewendet sowie im Verlauf ein weiterer individueller Therapie-Versuch mit einer einmaligen Dosis von 900 mg Eculizumab unternommen. Bei ausbleibender Besserung des klinischen Zustands sowie den individuellen Krankheitsverlauf des Patienten betrachtend wurde danach auf eine Weiterbehandlung mit Eculizumab verzichtet. Die Symptome dieses Patienten waren im weiteren Verlauf teilweise irreversibel (Patient 6, siehe Tabelle 5). Die Symptome von 3 Patienten waren nach der ersten Dosis Eculizumab unverändert beziehungsweise progredient, sodass nach 36 stündiger Pausierung an 4 beziehungsweise 5 darauffolgenden Tagen weitere Eculizumabgaben in der Dosis zwischen 300 mg und 600 mg verabreicht wurden. Mit der Plasmapherese-Therapie wurde während und nach der Eculizumab-Behandlung bei diesen 3 Patienten wie im oben beschriebenen Schema verfahren. Bei 2 dieser Patienten besserten sich die Symptome im Verlauf des stationären Aufenthaltes. In der Follow-up-Untersuchung waren die beiden Patienten klinisch-neurologisch unauffällig (Patienten 2 und 19, siehe Tabelle 5). Die dritte Patientin (Patient 7, siehe Tabelle 5), die wie oben beschrieben behandelt wurde, zeigte nach der Entlassung weiterhin schwerwiegende neurologische Defizite.

Zwei Patienten erhielten jeweils einmalig 900mg Eculizumab, ebenfalls ohne dass sich daraufhin ihr klinischer Befund verbesserte. Es wurde 36 Stunden abgewartet und währenddessen die Plasmapherese-Therapie ausgesetzt. Am darauffolgenden Tag wurden die Patienten zweimal plasmasepariert und erhielten jeweils 600mg des Antikörpers nach der zweiten Plasmapherese. Erneut blieb eine Besserung der Symptome aus. Man verzichtete auf eine Weiterbehandlung mit Eculizumab aufgrund der Erfahrungen, die man bis dahin gemacht hatte und des fortgeschrittenen Alters der Patienten. Die Plasmapherese-Therapie wurde wie bei den 3 oben erwähnten Patienten bis 2 Tage vor endgültigem Absetzen zweimal täglich durchgeführt. Eine der Patienten verstarb in der Folge (Patient 10, siehe Tabelle 5). Die andere behielt schwerwiegende Schäden (Patient 20, siehe Tabelle 5). Im Durchschnitt erhielten die 7 Patienten 3 Eculizumabgaben mit einer mittleren Dosis von 600 mg. Drei der mit Eculizumab behandelten Patienten erholten sich vollständig von den ZNS-Komplikationen bei EHEC-Infektion. Drei weitere Patienten zeigten bei der Entlassung schwerwiegende neurologische Symptome. Eine Patientin verstarb.

3.9 Fallberichte

3.9.1 Fallbericht 1 (Patient 18)

Eine 39-jährige Patientin ohne Vorerkrankungen stellte sich am 24. Mai 2011 in der zentralen Notaufnahme der Asklepios Klinik Altona mit blutigen Diarrhöen und abdominellen Koliken vor. Nichtblutiger Durchfall war begleitet von Übelkeit und unspezifischen abdominellen Schmerzen bereits 4 Tage vorher aufgetreten. Blutbeimengungen im Stuhl waren das erste Mal am 23. Mai aufgefallen.

Die wache, voll orientierte Patientin wurde im reduzierten Allgemeinzustand mit Verdacht auf EHEC-Infektion stationär aufgenommen. Der Verdacht bestätigte sich. In der Stuhlprobe konnte mittels PCR-Verfahren ein Nachweis von EHEC erbracht werden. Des Weiteren war der Stuhl der Patientin positiv auf Norovirus und Clostridien-Toxin getestet worden. Es erfolgte eine supportive Therapie mit intravenöser Flüssigkeitssubstitution, sowie die Einleitung einer Metronidazol-Therapie aufgrund der Clostridien-Infektion. Hierunter konnte zunächst eine Besserung der klinischen und laborchemischen Befunde erreicht werden. Anhalt für ein HUS beziehungsweise eine Hämolyse ergab sich zu keinem Zeitpunkt. Die Entlassung der Patienten wurde bereits nach einigen Tagen in Erwägung gezogen.

Am 2. Juni wurde die Patientin jedoch neurologisch auffällig. Dreizehn Tage nach Durchfallbeginn setzte bei der Patientin eine Desorientiertheit ein. Am nächsten Tag erlitt sie drei generalisierte Krampfanfälle. Nach dem ersten Anfall wurde eine antikonvulsive Therapie mit dreimal täglich 600mg Valproat angesetzt. Während des dritten Anfalls wurde die Patientin im MRT intubiert und mit Valproat aufgesättigt. Auf der Intensivstation war sie auch nach Pausierung der Sedativa nicht erweckbar. Der neurologische Befund war ansonsten bis dahin unauffällig. Im MRT-Bild war eine einseitige punktförmige Diffusionsstörung im rechten Thalamus zu sehen.

Am 4. Juni war die Patientin weiterhin intubiert. Ein eigener Atemantrieb fehlte, Reaktionen auf Ansprache blieben aus. Auf Schmerzreiz waren Grimassieren und seitengleiche Extremitätenbewegungen zu beobachten. Die Pupillen waren mittelweit, die Lichtreaktion träge und der Kornealreflex auslösbar. Pyramidenbahnzeichen waren beidseits positiv. Eine Liquoruntersuchung am selben Tag ergab keinen pathologischen Befund.

Am 5. Juni öffnete die Patientin ihre Augen auf Ansprache. Bei wechselnder Vigilanz war sie deutlich verlangsamt. Es wurde eine Schwäche der linken oberen und unteren Extremität sowie eine Blickdeviation nach rechts festgestellt. Der Babinski-Reflex war links positiv. Die Lichtreaktion erfolgte prompt. Im Verlauf des Tages extubierte sich die Patientin selbstständig. Während der folgenden 4 Tage besserte sich die Vigilanz der Patientin. Örtlich, situativ und zur Person war die Betroffene teilweise orientiert. Allerdings entwickelte sich eine hochgradige brachiofaziale Parese sowie eine Hemianopsie nach links mit dem Verdacht eines Neglekts. Des Weiteren waren eine leichte Dysarthrie und eine Hemihypästhesie links feststellbar. Das Babinski-Zeichen war links weiterhin vorhanden.

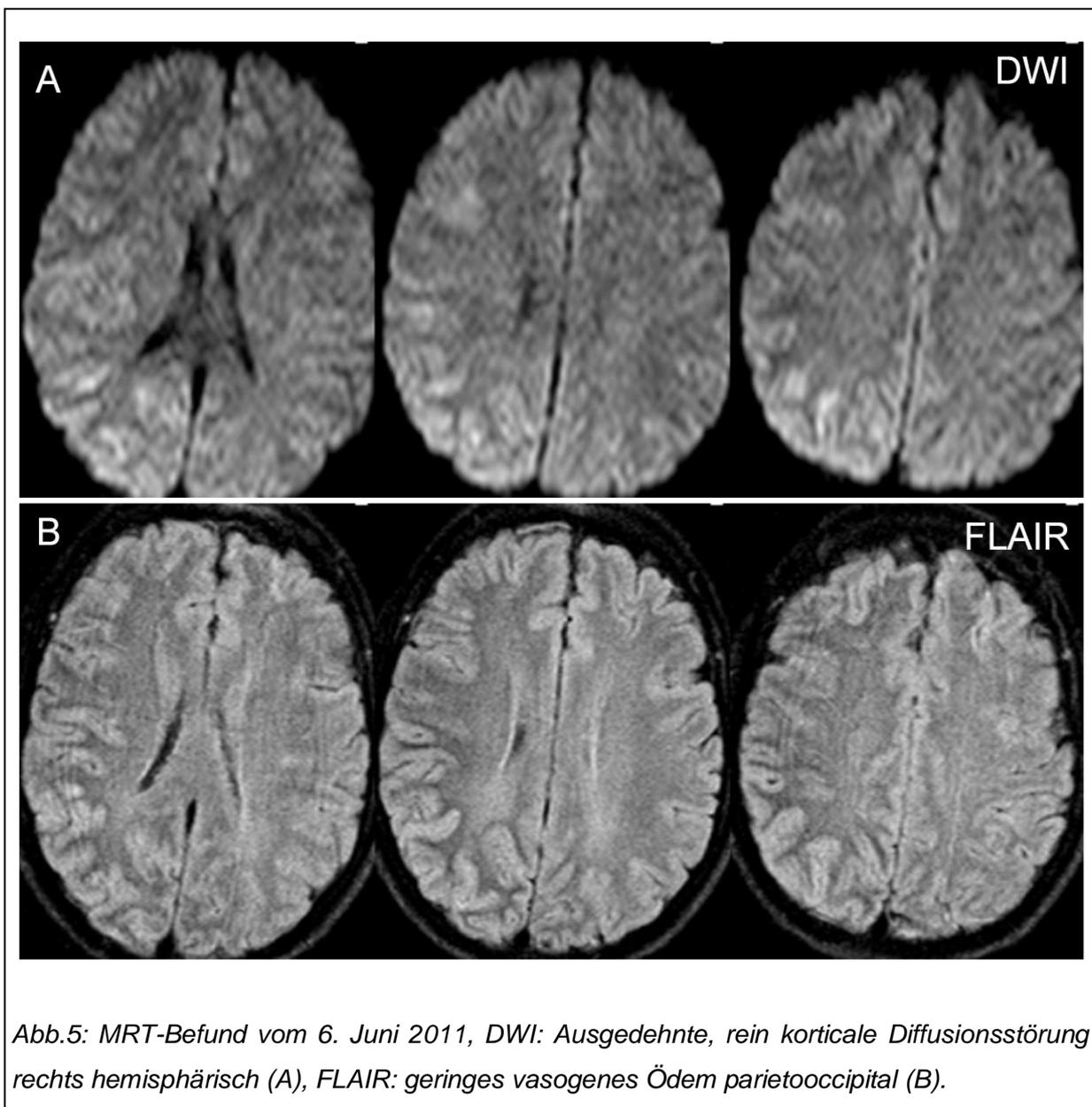


Abb.5: MRT-Befund vom 6. Juni 2011, DWI: Ausgedehnte, rein korticale Diffusionsstörung rechts hemisphärisch (A), FLAIR: geringes vasogenes Ödem parietooccipital (B).

Eine erneute MRT-Untersuchung zeigte am 6. Juni eine ausgedehnte rein kortikale Diffusionsstörung rechts hemisphärisch mit geringem vasogenen Ödem parieto-occipital (siehe Abbildung 5). Im EEG fand sich am gleichen Tag ein epileptogener Deltaherd links temporal und ein ausgeprägter Deltaherd rechts temporal.

Am 7. Juni wurde die Patientin zurück auf die Normalstation verlegt.

Am 11. Juni erlitt die Patientin erneut einen generalisierten Krampfanfall. Daraufhin entwickelte sich zusätzlich zu den bereits vorhandenen neurologischen Symptomen eine Anarthrie. Die antikonvulsive Therapie wurde um zweimal täglich 1000mg Levetiracetam erweitert. Außerdem wurde eine Plasmapherese-Therapie eingeleitet. Eine weitere Bildgebung wies eine geringe Besserung des Vorbefundes nach.

Am 12. Juni war eine leichte Besserung der Hemiparese festzustellen. Babinski-Zeichen waren nicht mehr auslösbar. Ein Psychosyndrom mit Desorientiertheit und fehlender Krankheitseinsicht war weiterhin vorhanden, besserte sich aber während der nächsten Tage. So konnte die Patientin am 13. Juni auf die Normalstation verlegt werden. Am 16. Juni war noch eine leichte Parese des linken Arms sichtbar. Nachdem während einiger Tage eine kortikale Blindheit bestand, gelang es der Patientin trotz Doppelbildern einige Worte aus der Zeitung vorzulesen.

Eine MRT-Verlaufskontrolle zeigte hinsichtlich zur Voruntersuchung einen unveränderten Befund.

Am 22. Juni waren keine neurologischen Defizite mehr vorhanden, die Patientin wurde zunehmend einsichtiger und die Plasmapherese-Therapie konnte beendet werden. Fünf Tage später konnte die Patientin nach fünfwöchigem stationären Aufenthalt aus neurologischer Sicht gesund entlassen werden. Die antikonvulsive Therapie sollte während 3 bis 6 weiterer Monate fortgesetzt werden.

Bei der Follow-up-Untersuchung 3 Monate später war die Patientin weiterhin symptomfrei.

3.9.2 Fallbericht 2 (Patient 2)

Eine 30-jährige Patientin wurde am 23. Mai 2011 mit Verdacht auf EHEC-Infektion bei hämorrhagischer Enteritis mit Aszites und Elektrolytentgleisung in der Asklepios Klinik Altona aufgenommen. Vorerkrankungen bestanden in Form einer Hypothyreose sowie eines Long QT-Syndroms. Bis einige Tage vor Aufnahme litt die

Patientin unter einem Infekt der oberen Atemwege, der antibiotisch behandelt wurde. Die Patientin befand sich anamnestisch in der fünften Schwangerschaftswoche. Der Durchfall war erstmals am 13. Mai aufgetreten. Während des stationären Aufenthaltes gelang der positive Kulturnachweis für EHEC. Am 24. Mai wurde die Diagnose eines HUS mit erhöhten Werten des Kreatinins und der LDH sowie einer Verminderung der Thrombozyten, des Hb- und Haptoglobin-Wertes gestellt. Umgehend wurde eine Plasmapherese-Therapie begonnen. Am nächsten Tag wurde bei Anurie eine Dialyse-Therapie eingeleitet. Am gleichen Tag fiel die Patientin das erste Mal neurologisch auf. Sie entwickelte eine motorische Aphasie sowie eine passagere faziale Parese und eine Parese des rechten Arms. Im MRT fand sich kein auffälliger Befund, während im EEG ein links-betonter temporaler Herd beschrieben wurde. Am 27. Mai wurde die Patientin während eines Status epilepticus intubationspflichtig. Postiktal war die Patientin bei geöffneten Augen nicht in der Lage zu fixieren. Es zeigten sich ein Spontannystagmus, weite Pupillen und eine träge Pupillomotorik. Gezielte Abwehrbewegungen waren nicht auslösbar. Am darauffolgenden Tag wurde ein individueller Heilversuch mit 600mg Eculizumab und darauf folgender Pausierung der Plasmapherese unternommen. Im MRT waren nun symmetrische Hyperintensitäten im Bereich der Abduzenskerengebiete im FLAIR sowie ausgeprägte diffuse rein kortikale Diffusionsstörungen zu erkennen (siehe Abbildung 6).

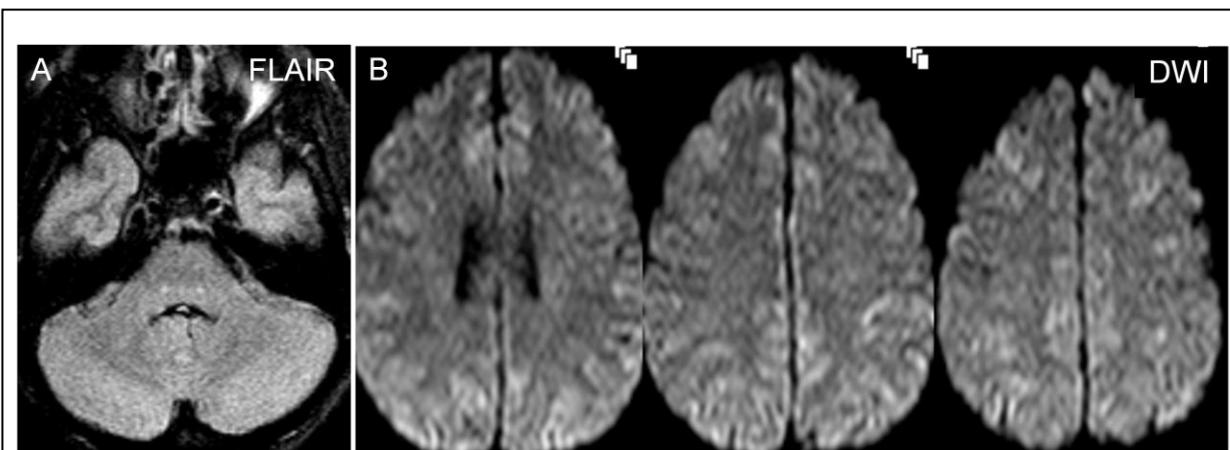


Abb.6: MRT-Befund vom 28. Mai 2011, FLAIR: symmetrische Hyperintensitäten im Bereich der Abduzenskerengebiete (A), DWI: sowie ausgeprägte diffuse rein kortikale Diffusionsstörungen (B).

Am 29. Mai war die Patientin weiterhin komatös. Weder Spontanmotorik noch Reaktionen auf Schmerzreiz wurden beobachtet. Lichtreaktion und Kornealreflex waren seitengleich auslösbar. Die Bulbusstellung war divergent, das Babinskizeichen rechts positiv sowie der vestibulo-okuläre Reflex beidseits positiv.

Am 30. Mai erfolgte eine zweite Gabe des Antikörpers Eculizumab (300mg) zur Aufsättigung. Im EEG waren Allgemeinveränderungen zu sehen.

Vom 31. Mai bis 3. Juni erhielt die Patientin jeweils 600mg Eculizumab nach Plasmapherese-Therapie. Der neurologische Status war bis auf eine leichte Strecktendenz der oberen Extremitäten auf Schmerzreiz und ein nicht mehr auszulösendes Babinskizeichen unverändert. Am 1. Juni erfolgte eine MRT-Verlaufskontrolle. Die kortikalen Diffusionsstörungen waren rückläufig. Allerdings waren Diffusionsstörungen im Bereich des Thalamus, die im FLAIR als Hyperintensitäten sichtbar waren, neu aufgetreten. Signalsteigerungen in der FLAIR-Wichtung waren weiterhin in den Abduzenskerngebieten (siehe Abbildung 7) zu sehen, sowie neue Läsionen im Tegmentum.



Abb. 7: MRT-Befund vom 1. Juni 2011, FLAIR: Hyperintensitäten in den Abduzenskerngebieten.

Ab 4. Juni wurde die Patientin zweimal täglich plasmasepariert. Auf Schmerzreiz waren nun ein Öffnen der Augen sowie gezielte Abwehrbewegungen erkennbar. Eine Liquoruntersuchung am 5. Juni war bis auf eine diskrete Eiweißerhöhung ohne pathologischen Befund. In der Bildgebung war am 6. Juni eine vollständige Rückbildung der Diffusionsstörungen zu sehen. Im EEG dominierten weiterhin Allgemeinveränderungen.

Am 7. Juni war eine deutliche Besserung der Vigilanz zu beobachten. Die Patientin war nun zunehmend wach, fixierte, befolgte allerdings keine Aufforderungen. Eine Blickdeviation nach rechts bestand weiterhin. Am 8. Juni konnte die Patientin extubiert werden. In der Folge begann sie einzelne Worte zu sprechen, zunächst die unteren und im Verlauf die oberen Extremitäten seitengleich zu bewegen. Die Okulomotorik war in Form von sakkadierten Blickfolgebewegungen und einem Downbeat-Nystagmus nach wie vor betroffen. Am 14. Juni konnte die Patientin teilweise orientiert auf die Normalstation verlegt werden. Am 16. Juni erreichte sie im MMSE 20 Punkte. Die Dialyse wurde am 19. Juni bei gebesselter Nierenfunktion beendet. Am 23. Juni wurde in der zehnten Schwangerschaftswoche eine therapeutische Kürettage bei Unterbauchschmerzen und fehlender Darstellbarkeit der Fruchthöhle durchgeführt. Am 25. Juni konnte die Plasmapherese-Therapie beendet werden. Sechs Tage später wurde die Patientin mit leicht sakkadierten Blickfolgebewegungen ansonsten neurologisch unauffällig entlassen. Bis zur Follow-up-Untersuchung im Oktober 2011 bildete sich auch die Okulomotorikstörung zurück.

3.9.3 Fallbericht 3 (Patient 19)

Am 29. Mai 2011 wurde ein 38-jähriger Patient ohne Vorerkrankungen mit wässrig-blutigen Durchfällen mit Verdacht auf EHEC-Infektion in einem Klinikum in Schleswig-Holstein stationär aufgenommen. Am 3. Juni erfolgte die Übernahme in die Asklepios Klinik Altona bei Verschlechterung der laborchemischen HUS-Marker, um eine Plasmapherese-Therapie einzuleiten. Am darauffolgenden Tag wurde außerdem eine Dialyse-Behandlung begonnen. Der Stuhl des Patienten wurde im Verlauf positiv auf EHEC getestet.

Am 6. Juni entwickelte der Patient Koordinationsstörungen sowie eine Desorientiertheit. Das Essen mit Messer und Gabel gelang ihm zeitweise nicht. Es zeigte sich ein hochfrequenter feinschlägiger Ruhe- und Intentionstremor. Der Patient

war zudem ängstlich-agitiert. Am Abend fiel der Patient in einen Status epilepticus, woraufhin er intubiert auf die Intensivstation verlegt wurde. Im MRT waren diskrete symmetrische Diffusionsstörungen im Linsenkern, Thalamus, Splenium und kortikal erkennbar (siehe Abbildung 8).

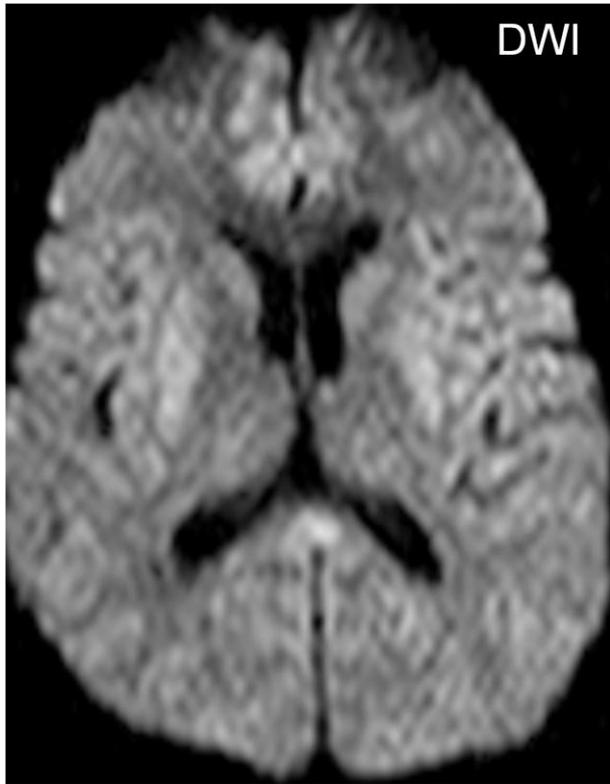


Abb. 8: MRT-Befund vom 6. Juni 2011, DWI: diskrete symmetrische Diffusionsstörungen im Linsenkern, Thalamus, Splenium und kortikal.

Unter tiefer Analgosedierung war der Patient mehrere Tage komatös. Weder Hirnstammreflexe noch Motorik auf Schmerzreiz waren auslösbar. Die Pupillen waren eng, die Lichtreaktion beidseits träge auslösbar. In einem EEG vom 7. Juni waren Allgemeinveränderungen zu sehen. Bei einem Versuch, die Sedierung zu reduzieren kam es am 8. Juni erneut zu Krampfanfällen. Dem Patienten wurden 900mg Eculizumab mit anschließender Unterbrechung der Plasmapherese verabreicht. Vom 10. bis 13. Juni erhielt der Patient jeweils 600mg des Antikörpers nach Plasmapherese-Therapie. In einer weiteren MRT-Untersuchung am 10. Juni verschlechterte sich der Vorbefund vom 6. Juni. Die zuvor als diskret beschriebenen Diffusionsstörungen waren nun ausgeprägter und zusätzlich in den Marklagern sichtbar (siehe Abbildung 9).

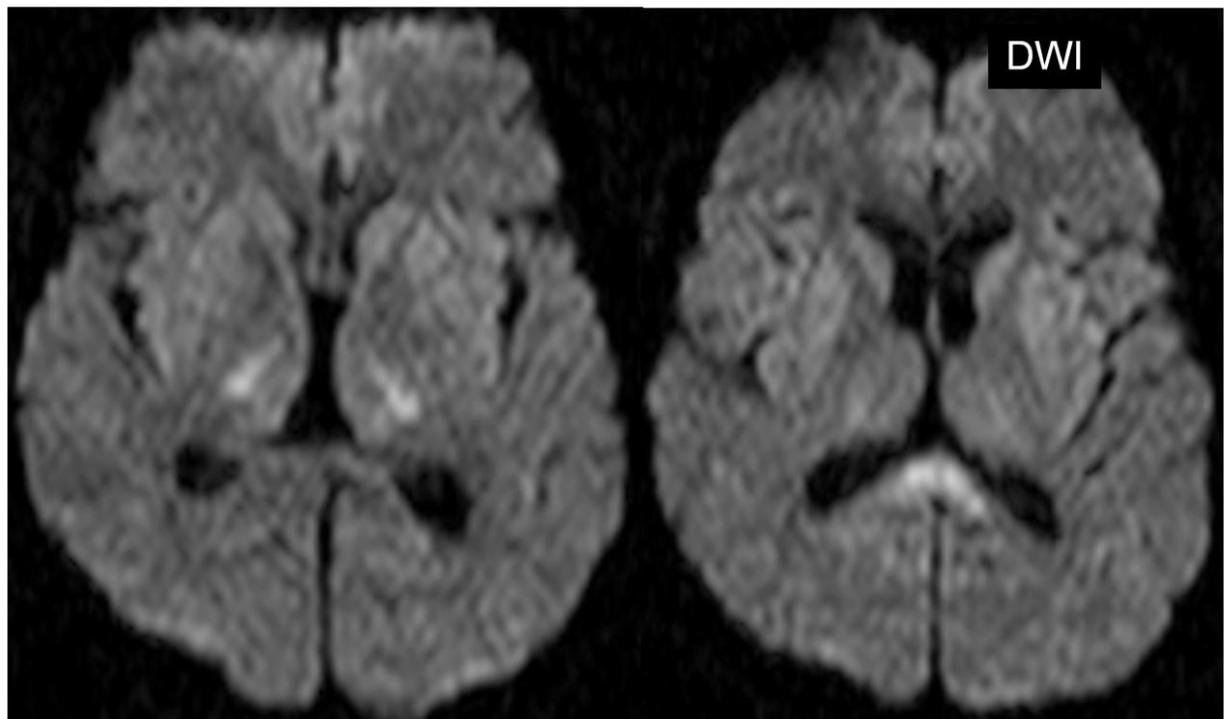


Abb. 9: MRT-Befund vom 10. Juni 2011, DWI: neu aufgetretene Diffusionsstörungen in den Marklagern.

Im EEG waren Hinweise für eine tieferliegende Störung zu finden. Eine Liquorpunktion blieb ohne auffälligen Befund.

Es entwickelten sich weiterhin eine Blickdeviation des linken Bulbus nach außen-oben und ein Downbeat-Nystagmus. Am 11. Juni war erstmals ein Grimassieren auf Schmerzreiz sowie das Anheben eines Armes zu beobachten. Die Lichtreaktion war nun prompt auslösbar. Am 12. Juni war der Patient zunehmend wacher. Er erkannte seine Familie. Am 13. Juni wurde der Patient extubiert. Ab 14. Juni wurde die Plasmapherese-Therapie durch zweimal tägliche Anwendung intensiviert.

Zunächst zeigte sich der Patient noch verlangsamt, aber kontaktierbar. Beim Armhalteversuch deutete bei allgemein schlaffem Muskeltonus das Absinken des linken Arms auf eine Parese hin, die sich während der nächsten Tage zurückbildete. Konzentrationsstörungen, psychomotorische Unruhe und Okulomotorikstörungen (Blickdeviation des linken Bulbus nach außen-oben und Downbeat-Nystagmus) verbesserten sich täglich. Der Finger-Nase-Versuch zeigte eine Dysmetrie.

Eine Liquoruntersuchung wurde am 16. Juni bei septischem Krankheitsbild und Pneumonie wiederholt, blieb jedoch ohne pathologischen Befund. Während des

Aufenthaltes auf der Intensivstation erhielt der Patient mehrere Pleurapunktionen bei rezidivierenden Pleuraergüssen im Rahmen der Überwässerung bei Niereninsuffizienz.

Am 18. Juni konnte die Dialyse-Therapie bei normalisierter Nierenfunktion abgesetzt und der Patient auf die Normalstation verlegt werden. Am 20. Juni erreichte der Patient bei leicht eingeschränkter Konzentration 25 Punkte im MMSE.

Eine vorübergehende Sehinderung wurde ophthalmologisch durch eine hypertensive Entgleisung erklärt. Am 30. Juni und 1. Juli wurde der Patient jeweils einfach plasmasepariert und konnte anschließend entlassen werden. Der neurologische Status war bei Entlassung bis auf leicht sakkadierte Blickfolgebewegungen und einen leichten Tremor unauffällig. Bei der Follow-up-Untersuchung zeigte der Patient einen unauffälligen klinisch-neurologischen Befund.

3.9.4 Fallbericht 4 (Patient 12)

Bei einer 38-jährigen Patientin setzten am 21. Mai blutige Diarrhöen mit Übelkeit und Erbrechen ein. Bei Vorstellung in der Zentralen Notaufnahme der Asklepios Klinik Altona am 24. Mai bestand bereits das Vollbild eines HUS (Kreatinin 3,2 mg/dl, LDH 1579 U/l, Thrombozyten 39/nl). Unmittelbar wurde eine Plasmapherese-Therapie eingeleitet. Im Verlauf erfolgte ein positiver Nachweis von EHEC und Norovirus in der Stuhlkultur. Am 25. Mai wurde eine Dialyse-Behandlung bei akutem Nierenversagen initiiert. Nachdem die Patientin während der zweiten Dialysebehandlung tachykard wurde und hyperventilierte, wurde sie auf die Intensivstation verlegt.

Am 29. Mai entwickelte die Patientin passagere Wortfindungsstörungen, Sensibilitätsstörungen und Feinmotorikstörungen. Ein feinschlägiger Intentionstremor und ein dysmetrischer Finger-Nase-Versuch fielen auf. In einer MRT-Untersuchung am darauffolgenden Tag waren in der FLAIR-Wichtung symmetrische Signalanhebungen der Vierhügelplatte, Abduzenskernegebiete, des Thalamus, Hippokampus sowie des Cerebellums erkennbar. Zudem wurden Diffusionsstörungen des Kaudatuskopfs, der Abduzenskernegebiete und des Kortex beschrieben (siehe Abbildung 10).



Abb. 10: MRT-Befund vom 30. Mai 2011, FLAIR: symmetrische Signalanhebungen der Vierhügelplatte, Abduzenskerngebiete, des Thalamus, Hippokampus sowie des Cerebellums.

Die neurologischen Symptome hielten wenige Tage an. Am 1. Juni konnte die Plasmapherese-Behandlung bei Normalisierung der HUS-Parameter und Sistieren der neurologischen Symptome beendet werden. In einer MRT-Verlaufsuntersuchung am 9. Juni waren alle Signalanreicherungen und Diffusionsstörungen zurück gegangen. Am 14. Juni erreichte die Patientin die volle Punktzahl im MMSE.

Während die neurologische Symptomatik relativ mild verlief, erholten sich die Nieren der Patientin während des stationären Aufenthaltes nicht vollständig. Eine Nierenbiopsie ergab eine mittelschwere, chronische, herdförmig vernarbte HUS-Glomerulopathie mit einem schweren diffusen potentiell irreversiblen Begleitschaden der Nierenrinde und des äußeren Marks mit bereits fast kompletter interstitieller Fibrose. Am 12. Juli erfolgte die Anlage eines arteriovenösen Shunts zur ambulanten Weiterführung der Dialyse-Behandlung.

Aufgrund einer anhaltenden Tachykardie erfolgte eine Echokardiographie mit Nachweis einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion mit Perikarderguss, die am ehesten durch eine Perimyokarditis bei EHEC-Infektion zu erklären war. In den echokardiographischen Verlaufskontrollen waren deutliche Besserungstendenzen ersichtlich. Zudem wurde ein PFO (persistierendes foramen ovale) mit Scheidewandaneurysma diagnostiziert. Hinzukommend wurde ophthalmologisch eine hämorrhagische Diathese mit retinalen Mikroinfarkten im Rahmen des HUS diagnostiziert.

Die Patientin wurde am 19. Juli neurologisch symptomfrei entlassen und war auch bei der Nachuntersuchung im Oktober weiterhin asymptomatisch.

4. Diskussion

Im Rahmen der Promotionsarbeit wurden die neurologischen Komplikationen bei Patienten mit EHEC-Infektion während des bisher größten EHEC-/HUS-Ausbruchs Deutschlands untersucht (Robert Koch-Institut. Bericht: Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch, Deutschland 2011. Berlin 2011.).

Die Beteiligung des ZNS ist die gefährlichste Komplikation bei Patienten mit EHEC-assoziiertem HUS (Nathanson, Kwon et al. 2010). Neurologische Komplikationen traten bei Patienten mit EHEC-Erkrankung, die während des Ausbruchs 2011 in der Asklepios Klinik Altona vorstellig wurden, mit einer Inzidenz von 31% auf. Der Anteil der neurologisch betroffenen Patienten unter den HUS-Fällen betrug in Altona 70%. Diese Rate ist gegenüber den Angaben anderer Studien deutlich erhöht. International schwanken die Anteile der ZNS-Beteiligung unter HUS-Patienten zwischen 20% und 48% (Bale, Brasher et al. 1980; Sheth, Swick et al. 1986; Hahn, Havens et al. 1989; Cimolai, Morrison et al. 1992). Möglicherweise lässt sich das vermehrte Auftreten neurologischer Symptome während des Ausbruchs 2011 durch den überwiegenden Befall Erwachsener erklären. Bestimmte neurologische Symptome wie zum Beispiel kognitive Störungen oder psychomotorische Veränderungen sind insbesondere bei kleinen Kindern schwieriger nachzuweisen als bei Erwachsenen. Weiterhin könnte eine Sensibilisierung des Pflegepersonals und der Ärzte durch umfangreiche Untersuchungen der Erkrankten zum vermehrten Feststellen vielseitiger auch milder neurologischer Beteiligung beigetragen haben. Zudem handelte es sich bei dem Ausbruchsstamm EHEC O104:H4 aufgrund genomischer Eigenschaften zweier pathogener E. coli-Stämme (EHEC und EAEC) möglicherweise um einen besonders virulenten Erreger (Scheutz, Nielsen et al. 2011). Diese besondere Virulenz steht vermutlich ebenfalls im Zusammenhang mit der erhöhten Komplikationsrate. Eine besonders effiziente Anheftung an die Darmwand könnte eine erhöhte Shiga-Toxin-Freisetzung und konsekutiv eine erhöhte Frequenz neurologischer Symptome verursacht haben.

Unter den Patienten dieser Studie befanden sich 3 Erkrankte, die neurologische Symptome, aber keine Anzeichen eines HUS entwickelten. Dieser Verlauf ist im Vergleich zu Berichten in der Literatur, in denen neurologische Komplikationen überwiegend im Zusammenhang mit HUS beschrieben wurden, eher ungewöhnlich (Bale, Brasher et al. 1980; Sheth, Swick et al. 1986; Hahn, Havens et al. 1989). Allerdings kommen neurologische Komplikationen bei STEC-Infektion in Einzelfällen auch ohne die Manifestation eines HUS vor (Ahrens, Ludwig et al. 2002).

Bale, Brasher et al. stellten zudem fest, dass neurologische Komplikationen auch vor der Manifestation eines HUS auftreten können (Bale, Brasher et al. 1980). Im Tierexperiment lösten Obata et al. durch die intravenöse Injektion von Shiga-Toxin bei einigen Tieren lediglich neurologische Symptome ohne Beteiligung der Nieren aus (Obata 2010). All diese Beobachtungen einschließlich der Erfahrungen aus dieser Studie machen eine Urämie als alleinigen Auslöser der ZNS-Schäden unwahrscheinlich. Vielmehr ist von einem Effekt des Shiga-Toxins auszugehen. Takahashi et al. stellten fest, dass Gb3-Rezeptoren nicht auf Neuronen, jedoch auf Endothelzellen des ZNS vorhanden sind. Neurologische Symptome bei EHEC-Infektion sind demnach durch Gefäßschäden und die dadurch bedingte Beeinträchtigung der Nervenzellen bedingt (Takahashi, Funata et al. 2008). Die Erfahrungen dieser Studie lassen ebenfalls auf eine toxische Genese der ZNS-Komplikationen insbesondere bei fehlender Nierenbeteiligung schließen. Dass vorübergehende Elektrolytstörungen an der Entwicklung neurologischer Symptome wie beispielsweise Verwirrtheit beteiligt waren, lässt sich nicht ausschließen.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten mit ZNS-Beteiligung betrug 46 Jahre, was etwa dem Durchschnittsalter der bundesweit bei diesem Ausbruch Betroffenen entsprach (Frank, Werber et al. 2011). Verglichen mit vorherigen Fällen ist das Erkranken von Erwachsenen allerdings untypisch. Die größte bisher veröffentlichte Studie umfasste 28 Erwachsene, die an EHEC-assoziiertem HUS erkrankten (Dundas, Todd et al. 2001). 2009 waren 71% der Patienten mit HUS in Deutschland jünger als 5 Jahre alt (Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2009, Berlin, 2010). Auch international waren bisher vornehmlich Kinder von EHEC-/HUS-Erkrankungen betroffen (Akashi, Joh et al. 1994; Fukushima, Hashizume et al. 1999; Guh, Phan et al. 2010). Hinsichtlich der in der Literatur beschriebenen Fälle neurologischer Beteiligung handelte es sich ebenfalls überwiegend um Kinder (Eriksson, Boyd et al. 2001; Nathanson, Kwon et al. 2010).

Der überwiegende Befall Erwachsener während des Ausbruchs 2011 könnte sich ebenfalls durch die Virulenzfaktoren des Ausbruchsstammes erklären. Kinder und Erwachsene sind möglicherweise unterschiedlich anfällig hinsichtlich bestimmter Kolonisations- und Anheftungseigenschaften. Das Gen *eae*, das für das Protein Intimin kodiert, fehlt dem Ausbruchsstamm (Bielaszewska, Mellmann et al. 2011). Bei der Mehrzahl der STEC-Stämme, die bei Kindern mit Gastroenteritis isoliert wurden, konnte dieses Gen nachgewiesen werden. Während STEC ohne *eae*-Gen vermehrt bei Erwachsenen Patienten gefunden wurden (Werber, Behnke et al. 2007).

Der Frauenanteil unter den Patienten mit neurologischen Symptomen in dieser Studie war mit 58% erhöht, lag aber unter dem Frauenanteil der HUS-Patienten in ganz Deutschland (68%) (Frank, Werber et al. 2011). Der erhöhte Frauenanteil könnte ebenfalls auf bestimmten Virulenzfaktoren oder auf einer erhöhten Exposition mit der Infektionsquelle beruhen (Frank, Werber et al. 2011). Der Hang zu gesünderem Essen wie beispielsweise Salat, Rohkost und in diesem Fall Sprossen könnte die erhöhte Erkrankungsinzidenz von Frauen und die geringe Inzidenz bei Kindern erklären (Magnus, Röther et al. 2012).

Bei 89% der „Neuro-EHEC-Patienten“ wurde in der mikrobiologischen Untersuchung ein positiver Nachweis von *stx2* erbracht. Kein Patient wurde positiv auf *stx1* getestet. Diese Ergebnisse passen zu den für EHEC O104:H4 typischen Charakteristika (Bielaszewska, Mellmann et al. 2011).

Die Latenzzeit zwischen Durchfallbeginn und Entwicklung eines HUS, die für den Ausbruch 2011 mit 5 Tagen berechnet wurde (Frank, Werber et al. 2011), wurde in dieser Studie bestätigt. Sie ist damit kürzer als die für EHEC typische 7 Tage dauernde Latenzzeit (Frank, Faber et al. 2011). Auch die verkürzte Latenzzeit könnte auf die ausgeprägte Virulenz des Stammes O104:H4 zurückzuführen sein. Die Dauer zwischen Beginn der gastrointestinalen Symptome und der ZNS-Symptomatik betrug in dieser Studie durchschnittlich 10 Tage. In anderen Studien wurde dieser Zeitraum mit einer Dauer von 5 Tagen (Cimolai, Morrison et al. 1992) bis 6,5 Tagen (Bale, Brasher et al. 1980) kürzer angegeben. Die Abweichung dieser Zeitangaben lässt sich eventuell durch die kleine Fallzahl der bisher beschriebenen „Neuro-EHEC-Erkrankungen“ erklären.

Aus der Übereinstimmung des zeitlichen Auftretens, des durchschnittlichen Alters, des erhöhten Frauenanteils, der mikrobiologischen Ergebnisse und der Latenzzeit der untersuchten Patienten mit den Angaben für den Ausbruch 2011 lässt sich

schließen, dass es sich auch in der Asklepios Klinik Altona um Patienten mit E. coli O104:H4-Infektion handelte.

Neurologische Komplikationen in Assoziation mit EHEC-Infektion/HUS umfassen schwerwiegende Symptome wie Bewusstseinsstörungen, epileptische Anfälle und Pyramidenbahnsyndrome (Nathanson, Kwon et al. 2010), sowie Paresen (Eriksson, Boyd et al. 2001) und kortikale Blindheit (Bale, Brasher et al. 1980). Des Weiteren gehören mildere Symptome wie Diplopien, Dysphasien (Nathanson, Kwon et al. 2010), Ataxie (Sheth, Swick et al. 1986) und Nystagmen (Cimolai, Morrison et al. 1992) zu den neurologischen Manifestationen bei EHEC-Infektion/HUS. In dieser Studie trat eine Störung der Okulomotorik bei 73% der Patienten auf. Bei jeweils 65% der Erkrankten entwickelten sich eine Koordinationsstörung, eine Aphasie und/oder eine Desorientiertheit. Epileptische Anfälle, die in der Literatur zu den häufigsten neurologischen Komplikationen bei HUS zählen (Bale, Brasher et al. 1980; Nathanson, Kwon et al. 2010) traten bei etwa der Hälfte der Betroffenen auf. Bei 42% der Patienten war die Vigilanz gestört. Paresen zeigten 27% der Patienten. Pyramidenbahnzeichen waren bei 15% der Patienten zu finden. 12% der Patienten waren kortikal blind. Die Symptome, die in der akuten Phase der Erkrankung auftraten, bildeten sich bei einem Großteil der Patienten vollständig zurück. 77% der Patienten waren bereits bei Entlassung beziehungsweise bei der Follow-up-Untersuchung wenige Wochen später symptomfrei. Anzumerken ist, dass es sich bei diesen Patienten zum Teil um initial schwer betroffene Erkrankte handelte. Epileptische Anfälle, Koma, Pyramidenbahnzeichen und Paresen zählten unter anderem zu den Symptomen dieser Patienten (siehe Tabelle 5).

Fünfzehn Prozent der Erkrankten zeigten bei Entlassung weiterhin neurologische Symptome. Darunter war eine über 80-jährige Patientin, die mit den Symptomen Desorientiertheit und Tremor entlassen wurde. Bereits vor der Erkrankung war die Patientin dement und lebte in einem Pflegeheim. Ob die neurologischen Symptome auf die EHEC-Infektion zurück geführt werden könnten, blieb unklar. Ein weiterer Patient wurde desorientiert, kortikal blind und mit einer Okulomotorikstörung entlassen. Kortikale Blindheit trat bereits in anderen Fällen als bleibende Komplikation eines HUS auf (Bale, Brasher et al. 1980).

Eine Patientin litt bei Entlassung weiterhin unter einer schwerwiegenden Ataxie, einer Okulomotorikstörung mit dyskonjugierter Blickfolge und grobschlägigem Nystagmus

und einer Desorientiertheit. Die vierte Patientin mit bleibenden neurologischen Symptomen war ebenfalls desorientiert, zeigte eine Okulomotorikstörung, eine Parese und eine Dysphasie. Bei diesen Patienten mit persistierenden schweren neurologischen Symptomen, handelte es sich sowohl um Frauen und Männer verschiedener Altersgruppen. Allerdings war nur eine Patientin unter 30 Jahre alt, während die anderen 3 Patienten mindestens 66 Jahre alt waren. Wünschenswert wäre eine Nachuntersuchung dieser 4 Patienten im weiteren Verlauf, um die klinische Entwicklung auf längere Zeit zu beurteilen.

Bei der durchgeführten Follow-up-Untersuchung im Oktober 2011 wurden lediglich Patienten, die bei Entlassung bereits symptomfrei waren beziehungsweise nur milde neurologische Symptome zeigten, untersucht. Acht Prozent (n=2) der Studienpatienten verstarben an den Folgen der Erkrankung. Beide waren über 80 Jahre alt und teilweise vorerkrankt. Bei den Patienten, die sich nicht erholten, handelte es sich also mit einer Ausnahme überwiegend um ältere, zum Teil unabhängig von der EHEC-Infektion morbide Personen.

Schwerwiegende neurologische Komplikationen wie Vigilanzstörungen, epileptische Anfälle, Paresen, kortikale Blindheit und Pyramidenbahnzeichen waren nicht explizit mit einem schlechten Outcome assoziiert. Ein Großteil der Patienten auch mit schweren Verläufen erholte sich von der Erkrankung (siehe Tabelle 5). Allerdings waren die Patienten, die sich von der Erkrankung nicht vollständig erholten, während der akuten Krankheitsphase von schwerwiegenden neurologischen Symptomen betroffen. Das heißt Patienten mit einem milden Krankheitsverlauf (die neurologischen Symptome betreffend) erholten sich allgemein gut von der Erkrankung.

Verglichen mit den Zahlen in der Literatur war das Outcome der Patienten dieser Studie insgesamt betrachtet gut. In der bereits erwähnten Studie von Nathanson et al. verstarben 17% der Patienten mit ZNS-Beteiligung und Diarrhö-assoziiertem HUS. Dreiundzwanzig Prozent der Kinder behielten schwerwiegende Schäden. Die Hälfte der Erkrankten erholte sich vollständig (Nathanson, Kwon et al. 2010).

In früheren MRT-Untersuchungen von Patienten mit ZNS-Beteiligung und EHEC-assoziiertem HUS zeigten sich auffällige Befunde in verschiedenen Regionen des Gehirns. Nathanson et al. stellten einen möglichen Befall aller ZNS-Strukturen fest (Nathanson, Kwon et al. 2010). In dieser Studie fielen ebenfalls unterschiedliche

Areale des ZNS durch Hyperintensitäten in der FLAIR- und DWI-Wichtung auf. Die überwiegend symmetrischen Diffusionsstörungen sprechen am ehesten für eine metabolisch-toxische Genese der ZNS-Komplikationen (Magnus, Röther et al. 2012). Kraniale Kernspintomographien wurden bei 18 Patienten durchgeführt, wobei 15 Patienten durch pathologische Befunde auffielen. Der Thalamus und der Kortex waren bei jeweils 50% der Patienten von Veränderungen im MRT betroffen. Diese beiden Strukturen stellten auch in vorangegangenen MRT-Studien bei Patienten mit EHEC-Infektion/HUS befallene Regionen dar (Schmidt, Gudinchet et al. 2001; Steinborn, Leiz et al. 2004; Nathanson, Kwon et al. 2010). Weiterhin waren in dieser Studie im MRT Läsionen im Balken (44%), in den Abduzenskerengebieten (28%), in den Marklagern (28%) und in den Stammganglien (28%) lokalisiert. Die Stammganglien wurden bereits mehrfach als bevorzugte Lokalisation hinsichtlich MRT-Veränderungen bei Patienten mit neurologischen Symptomen und HUS beschrieben (Jeong, Kim et al. 1994; Barnett, Kaplan et al. 1995; Nakamura, Takaba et al. 2003; Steinborn, Leiz et al. 2004; Toldo, Manara et al. 2009) und waren mit einer guten Prognose assoziiert (Barnett, Kaplan et al. 1995; Steinborn, Leiz et al. 2004). In dieser Studie erholten sich ebenfalls 4 von 5 Patienten mit MRT-Läsionen in den Stammganglien.

Eine Follow-up-Untersuchung wurde bei 12 Patienten mit initial auffälligem MRT durchgeführt. Bei 33% der Patienten bildeten sich die Läsionen komplett zurück. Diese Patienten waren im Verlauf auch klinisch unauffällig. Zweiundvierzig Prozent der Erkrankten zeigten rückläufige MRT-Befunde. Bei 25% blieben die pathologischen Veränderungen, die in der Kernspintomographie zu sehen waren, unverändert. Allerdings fanden die MRT-Untersuchungen alle während des stationären Aufenthaltes der Patienten und somit überwiegend zu Zeitpunkten akuter neurologischer Symptomatik statt. Hinsichtlich des klinischen Outcomes erholten sich alle Patienten mit gleichbleibendem Befund in der MRT-Follow-up-Untersuchung vollständig von ihren neurologischen Symptomen. Von den Patienten mit rückläufigen Befunden in der Kernspintomographie erholte sich eine Patientin vollständig, 3 Patienten behielten schwere neurologische Schäden und eine Patientin verstarb. Überraschend sind die unauffälligen MRT-Bilder von 3 Patienten, die im Akutstadium der neurologischen Komplikationen entstanden. In der Literatur gibt es ebenfalls Berichte über unauffällige MRT-Befunde bei Patienten mit klinisch-neurologischen Symptomen und HUS (Steinborn, Leiz et al. 2004). Sowohl in dieser

Untersuchung als auch in der erwähnten Studie korrelierte die unauffällige zerebrale Bildgebung mit gutem klinischen Outcome (Steinborn, Leiz et al. 2004).

Insgesamt korrelierten unauffällige MRT-Befunde (bereits während der Phase akuter Erkrankung sowie im Verlauf in komplette Remission gegangene Befunde) mit gutem klinischen Outcome.

Eiweißerhöhungen im Liquor von Patienten mit ZNS-Komplikationen und EHEC-Erkrankung kommen in 10% bis 30% vor (Bale, Brasher et al. 1980; Sheth, Swick et al. 1986). Bei Bale et al. war eine Eiweißerhöhung im Liquor mit dem Tod beziehungsweise neurologischen Spätfolgen assoziiert (Bale, Brasher et al. 1980).

In dieser Studie wurde ebenfalls eine Eiweißerhöhung bei 3 von 4 Patienten in der Liquoruntersuchung festgestellt. Einer dieser Patienten behielt schwerwiegende neurologische Symptome. Bei den anderen beiden Patienten waren die ZNS-Komplikationen reversibel. Um eine Aussage über den prognostischen Wert einer Liquorpunktion bei Patienten mit „Neuro-EHEC“ zu treffen, sind weitere Studien nötig.

Auffälligkeiten im EEG zählen zu weiteren Charakteristika bei Patienten mit neurologischen Komplikationen und HUS. Herdbefunde, epilepsietypische Potentiale und generelle Verlangsamung stellen dabei typische morphologische Veränderungen dar (Bale, Brasher et al. 1980; Eriksson, Boyd et al. 2001). Bei 11 in Altona behandelten Patienten mit EHEC-Infektion und ZNS-Symptomatik wurde eine EEG-Untersuchung durchgeführt. Bei 9 Patienten zeigten sich morphologische Veränderungen im EEG. Allgemeinveränderungen traten bei 8 Patienten auf. Die Hälfte dieser Patienten behielt Folgeschäden der Erkrankung beziehungsweise verstarb. Von 6 Patienten mit Herdbefunden war nur eine Patientin nach der Entlassung weiterhin neurologisch betroffen. Herdbefunde im EEG waren in dieser Studie demnach mit gutem klinischen Outcome verbunden. Epilepsietypische Potentiale waren bei einer Patientin im EEG vorhanden, die zum Zeitpunkt der Entlassung noch neurologische Symptome aufwies.

Insgesamt waren 5 von 9 Patienten mit pathologisch verändertem EEG im Verlauf klinisch asymptomatisch. Es ist also schwierig, der EEG-Untersuchung einen prognostischen Wert zuzuschreiben. Auch hier sind weitere Studien indiziert.

Eculizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen das C5-Molekül der Komplementkaskade richtet (Woodruff, Nandakumar et al. 2011). Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (Hillmen, Young et al. 2006) sowie beim atypischen HUS (Noris and Remuzzi 2009) gehört Eculizumab zur etablierten Therapie. Der Einsatz von Eculizumab bei 7 Patienten dieser Studie, die besonders schwerwiegende Komplikationen des ZNS entwickelten, stützte sich auf eine im New England Journal of Medicine veröffentlichte Studie. Hierin wurde über 3 Kleinkinder mit EHEC-Erkrankung und neurologischen Symptomen in Frankreich berichtet. Nachdem die Plasmapherese-Therapie keinen kurativen Effekt auf die neurologischen Komplikationen zeigte, wurde der monoklonale Antikörper Eculizumab verabreicht. Alle 3 Kinder erholten sich von der Erkrankung und waren bei einer Follow-up-Untersuchung 6 Monate später weiterhin neurologisch unauffällig (Lapeyraque, Malina et al. 2011).

Die 7 Patienten, die in dieser Studie mit dem Antikörper behandelt wurden, hatten ein sehr unterschiedliches Outcome. Drei von ihnen zeigten bei der Entlassung lediglich milde neurologische Defizite (isolierte Okulomotorikstörung n=2, Okulomotorikstörung und Tremor n=1) und wiesen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keine neurologischen Symptome mehr auf. Weitere 3 Patienten erlitten schwere Folgeschäden durch die „Neuro-EHEC-Erkrankung“. Eine Patientin verstarb. Einen positiven Effekt von Eculizumab auf die neurologischen Komplikationen bei EHEC-Infektion konnte man in dieser Studie demnach allgemein nicht feststellen. Allerdings muss bedacht werden, dass lediglich schwer betroffene Patienten einem Heilversuch mit dem Antikörper unterzogen wurden. Die Fallzahl von n=7 ist sicherlich zu gering, um eine allgemein gültige Aussage über die Wirksamkeit von Eculizumab auf ZNS-Symptome bei EHEC/HUS-Erkrankung zu treffen. Außerdem war das Schema, nach dem die 7 Patienten behandelt wurden, nicht bei allen Erkrankten einheitlich, da die meisten Entscheidungen individuell nach dem klinischen Zustand des Patienten getroffen wurden. Dennoch kann die gute klinische Entwicklung von 3 mit Eculizumab behandelten Patienten nicht sicher auf die Wirkung des Antikörpers zurückgeführt werden.

Positive therapeutische Effekte sind eher der Plasmapherese zuzuschreiben. Obwohl der Einsatz der Plasmapherese beim HUS nicht den Leitlinien entspricht (Harendza 2011), werden Patienten mit HUS sowie Patienten mit neurologischen Symptomen und HUS mittels Plasmaaustausch behandelt (Scheiring, Andreoli et al. 2008). Die

Plasmapherese wurde auch in dieser Studie bei nahezu allen Patienten angewendet. Insofern kann das insgesamt positive Outcome der Patienten im Zusammenhang mit der Plasmapherese-Therapie betrachtet werden.

Kritisch zu bewerten sind in dieser Studie die teilweise uneinheitlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Aufgrund des plötzlichen Auftretens vermehrter Fälle von EHEC-Erkrankungen und damit assoziiertem HUS im Frühsommer 2011 standen viele Kliniken vor erheblichen Anforderungen. Die erhöhte HUS-Rate und das vermehrte Auftreten neurologischer Komplikationen erforderten maximale personelle, apparative und räumliche Kapazitäten.

Mangelnde Erfahrung mit der Erkrankung und die Ungewissheit bezüglich des weiteren Verlaufs begründeten die vielen individuellen Entscheidungen, die bezüglich der Diagnostik und Therapie in dieser besonderen Situation getroffen wurden. Ein interdisziplinäres Team bestehend aus Ärzten der Fachrichtungen Innere Medizin, Intensivmedizin, Neurologie und Radiologie sowie dem Pflegepersonal arbeitete wochenlang zusammen, um jedem Patienten die optimale Behandlung zukommen zu lassen. Dabei ist es verständlich und klinisch als gut zu bewerten, dass im Bezug auf die Diagnostik und Therapie der „Neuro-EHEC-Patienten“ zum Teil von bestimmten Schemata abgewichen wurde. Um eine Aussage über den prognostischen Wert bestimmter Methoden zu treffen, wäre ein einheitlicheres Vorgehen dennoch hilfreich gewesen. Beispielsweise ist die Fallzahl $n=4$, bei der Liquorpunktionen durchgeführt wurden, relativ klein. Dass eine Patientin von 3 Patienten mit erhöhten Eiweißwerten im Liquor neurologische Folgeschäden erlitt, ist kaum aussagekräftig. Allerdings war die Liquorpunktion bei vielen Patienten aufgrund einer Thrombozytopenie nicht möglich.

Auch bei der Durchführung der MRT-Untersuchungen wurde nach klinischen Gesichtspunkten vorgegangen. Nicht alle Patienten mit auffälligem MRT-Befund erhielten mehrfache Bildgebungen, da sich die klinischen Ausfallserscheinungen besserten. Ein abschließendes cMRT-Bild zum Zeitpunkt der Entlassung beziehungsweise der Follow-up-Untersuchung bei allen Patienten mit pathologischen Veränderungen in der kranialen Kernspintomographie wäre interessant gewesen, um eine allgemeine Aussage über die Entwicklung der Läsionen im MRT bei „Neuro-EHEC-Patienten“ zu treffen.

Hinsichtlich der klinischen Follow-up-Untersuchung wäre es zudem wichtig gewesen auch die Patienten zu untersuchen, die bei der Entlassung nach wie vor schwere neurologische Symptome zeigten. Die klinische Beurteilung dieser Patienten war nicht möglich, da sie sich zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung in der neurologischen Rehabilitation befanden.

Weitere Follow-up-Untersuchungen im Halbjahres- beziehungsweise Jahresintervall könnten Inhalt anschließender Studien sein.

Therapeutisch wurde ebenfalls nicht bei allen Patienten völlig gleich vorgegangen. Vor allem was den Einsatz des monoklonalen Antikörpers Eculizumab anging, gab es erhebliche Unterschiede. Auch in diesem Punkt ist das Vorgehen klinisch nachzuvollziehen. Ein eindeutiger Schluss über den therapeutischen Effekt des Medikaments ist allerdings nicht zu treffen.

5. Zusammenfassung

Neurologische Komplikationen bei Patienten mit EHEC-Infektion waren beim EHEC-/HUS-Ausbruch im Frühsommer 2011 keine Seltenheit.

Entgegen der typischen Epidemiologie von HUS-Erkrankungen waren bei diesem Ausbruch vor allem Erwachsene erkrankt.

Der auslösende E. coli O104:H4 vereinigte Eigenschaften unterschiedlicher E. coli-Stämme, die möglicherweise die hohe Virulenz des Ausbruchsstamms und das vornehmliche Erkranken Erwachsener erklären können.

ZNS-Symptome bei den in dieser Studie untersuchten Patienten umfassten sowohl Bewusstseinsstörungen als auch fokale Ausfälle. Zu den fokalen Ausfällen gehörten unter anderem epileptische Anfälle, Paresen, Aphasien, Pyramidenbahnzeichen und Koordinationsstörungen.

Neurologische Symptome traten auch bei Patienten mit EHEC-Infektion auf, die kein HUS entwickelten. Diese Beobachtung spricht gegen die Entstehung neurologischer Symptome ausschließlich aufgrund einer Urämie. MRT-Befunde beinhalteten überwiegend symmetrische Veränderungen in der FLAIR- und Diffusionswichtung. Bevorzugte Lokalisationen waren unter anderem der Thalamus, der Kortex und der Balken. Diese Befunde sprechen für eine metabolisch-toxische Genese der ZNS-Komplikationen bei EHEC-Infektion.

Klinische Ausfallserscheinungen sowie Auffälligkeiten im MRT bildeten sich bei einem Großteil der Patienten bereits nach einigen Wochen bis Monaten komplett zurück.

Ergänzende Follow-up-Untersuchungen, insbesondere der Patienten mit weiter bestehender ZNS-Symptomatik, sollten durchgeführt werden.

Therapeutisch wurde bei einem Teil der Patienten der Antikörper Eculizumab, der zuvor erfolgreich in Frankreich eingesetzt worden war, verabreicht.

Das Outcome der Patienten unter Eculizumab war in dieser Studie sehr unterschiedlich, sodass eine Aussage bezüglich des therapeutischen Wertes schwierig zu treffen ist.

Weitere Studien sind notwendig, um den therapeutischen Effekt von Eculizumab bei Patienten mit ZNS-Komplikationen bei EHEC-Infektion sicher zu beurteilen.

6. Abkürzungsverzeichnis

AAF (aggregative adherence fimbriae)

aap (anti aggregation protein)

aat (anti-aggregator transporter)

ACT (activated clotting time)

ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13)

ADC (apparent diffusion coefficient)

AggR (Transkriptionsfaktor von EAEC)

AHV (Armhalteversuch)

Anti-GBM (Anti glomeruläre Basalmembran Antikörper)

BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung)

BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit)

cMRT (kraniale Magnetresonanztomographie)

CRP (C-reaktives Protein)

CT (Computertomographie)

D+HUS (Diarrhö-assoziiertes HUS)

DAEC (diffus adherente Escherichia coli)

DGfN (Deutschen Gesellschaft für Nephrologie)

DWI (diffusion weighted imaging)

E. coli (Escherichia coli)

eae (E. coli attaching and effacing)

EAEC (enteroaggregative Escherichia coli)

EAHEC (entero-aggregativer-hämorrhagischer Escherichia coli)

EAST-1 (EAEC hitzestabiles Enterotoxin 1)

EEG (Elektroenzephalographie)

EFSA (European Food Safety Authority)

EHEC (enterohämorrhagische Escherichia coli)

EIEC (enteroinvasive Escherichia coli)

EPEC (enteropathogene Escherichia coli)

ESBL (Extended-Spectrum Beta-Laktamasen)

ETEC (enterotoxigene Escherichia coli)

ExPEC (extraintestinal pathogene Escherichia coli)
FFP (fresh frozen plasma)
FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery)
FNV (Finger-Nase-Versuch)
Gb3-Rezeptor (Globotriaosylceramid 3-Rezeptor)
GFR (glomeruläre Filtrationsrate)
Hb (Hämoglobin)
HUS (hämolytisch-urämisches Syndrom)
HUSEC (HUS-assoziierte EHEC-Isolate)
IL-8 (Interleukin 8)
KHV (Knie-Hacke-Versuch)
LDH (Laktatdehydrogenase)
LEE (Locus of Enterocyte Effacement)
LPS (Lipopolysaccharide)
MAC (membrane attack complex)
Map-Kinase (mitogen-activated protein kinase)
MLST (Multilocus-Sequenztyp)
MMSE (Mini-Mental State Examination)
mRNA (messenger ribonucleic acid)
NF- κ B (Nuclear Factor kappa B)
NSE (Neuronenspezifische Enolase)
PCR (Polymerase Chain Reaction)
PFO (persistierendes foramen ovale)
RHS (retikulohistiozytäres System)
RKI (Robert Koch-Institut)
STEC (Shiga-Toxin bildende Escherichia coli)
Stx (Shiga-Toxin)
T2w (T2 gewichtet)
TIA (transitorisch-ischämische Attacke)
TNF- α (Tumornekrosefaktor- α)
TOF-MRA (time-of-flight MR-Angiographie)
TTP (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura)
VTEC (Verotoxin produzierende Escherichia coli)
ZNS (Zentralnervensystems)

7. Literaturverzeichnis

Ahrens, F., K. Ludwig, et al. (2002). "Encephalopathy and exposure to Shiga toxin without evidence of haemolytic uraemic syndrome." *Eur J Pediatr* 161(8): 462-3.

Akashi, S., K. Joh, et al. (1994). "A severe outbreak of haemorrhagic colitis and haemolytic uraemic syndrome associated with *Escherichia coli* O157:H7 in Japan." *Eur J Pediatr* 153(9): 650-5.

Andreoli, S. P. and J. M. Bergstein (1982). "Development of insulin-dependent diabetes mellitus during the hemolytic-uremic syndrome." *J Pediatr* 100(4): 541-5.

Bae, W. K., Y. K. Lee, et al. (2006). "A case of hemolytic uremic syndrome caused by *Escherichia coli* O104:H4." *Yonsei Med J* 47(3): 437-9.

Bale, J. F., Jr., C. Brasher, et al. (1980). "CNS manifestations of the hemolytic-uremic syndrome. Relationship to metabolic alterations and prognosis." *Am J Dis Child* 134(9): 869-72.

Barnett, N. D., A. M. Kaplan, et al. (1995). "Hemolytic uremic syndrome with particular involvement of basal ganglia and favorable outcome." *Pediatr Neurol* 12(2): 155-8.

Bartholomeyczik, S. and M. Halek (2004). *Assessmentinstrumente in der Pflege: Möglichkeiten und Grenzen* Schlütersche, 102-103.

Bell, B. P., M. Goldoft, et al. (1994). "A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience." *Jama* 272(17): 1349-53.

Bell, B. P., P. M. Griffin, et al. (1997). "Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections." *Pediatrics* 100(1): E12.

Berin, M. C., A. Darfeuille-Michaud, et al. (2002). "Role of EHEC O157:H7 virulence factors in the activation of intestinal epithelial cell NF-kappaB and MAP kinase pathways and the upregulated expression of interleukin 8." *Cell Microbiol* 4(10): 635-48.

Bernard, H., M. Bisping, et al. (2011). *Ergebnisbericht der Task Force EHEC zur Aufklärung des EHEC O104: H4 Krankheitsausbruchs in Deutschland*, Springer: 1-13.

Bielaszewska, M., A. Mellmann, et al. (2011). "Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study." *Lancet Infect Dis* 11(9): 671-6.

- Brandt, J., C. Wong, et al. (2002). "Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome." *Pediatrics* 110(2 Pt 1): 371-6.
- Brasher, C. and R. L. Siegler (1981). "The hemolytic-uremic syndrome." *West J Med* 134(3): 193-7.
- Breuer, T., D. H. Benkel, et al. (2001). "A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections linked to alfalfa sprouts grown from contaminated seeds." *Emerg Infect Dis* 7(6): 977-82.
- Brzuszkiewicz, E., A. Thurmer, et al. (2011). "Genome sequence analyses of two isolates from the recent *Escherichia coli* outbreak in Germany reveal the emergence of a new pathotype: Entero-Aggregative-Haemorrhagic *Escherichia coli* (EAHEC)." *Arch Microbiol*.
- Calderwood, S. B., F. Auclair, et al. (1987). "Nucleotide sequence of the Shiga-like toxin genes of *Escherichia coli*." *Proc Natl Acad Sci U S A* 84(13): 4364-8.
- Caprioli, J., P. Bettinaglio, et al. (2001). "The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat 20." *J Am Soc Nephrol* 12(2): 297-307.
- Chattaway, M. A., T. Dallman, et al. (2011). "Enterohemorrhagic *E. coli* O104 from an outbreak of HUS in Germany 2011, could it happen again?" *J Infect Dev Ctries* 5(6): 425-36.
- Cimolai, N. and J. E. Carter (1998). "Bacterial genotype and neurological complications of *Escherichia coli* O157:H7-associated haemolytic uraemic syndrome." *Acta Paediatr* 87(5): 593-4.
- Cimolai, N., B. J. Morrison, et al. (1992). "Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis-associated hemolytic-uremic syndrome." *Pediatrics* 90(4): 616-21.
- D'Amelio, R. and R. Biselli (1994). "The role of complement in anti-bacterial defence." *Ann Ital Med Int* 9(3): 173-7.
- Donnenberg, M. S., S. Tzipori, et al. (1993). "The role of the *eae* gene of enterohemorrhagic *Escherichia coli* in intimate attachment in vitro and in a porcine model." *J Clin Invest* 92(3): 1418-24.
- Dundas, S., W. T. Todd, et al. (2001). "The central Scotland *Escherichia coli* O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients." *Clin Infect Dis* 33(7): 923-31.
- Eriksson, K. J., S. G. Boyd, et al. (2001). "Acute neurology and neurophysiology of haemolytic-uraemic syndrome." *Arch Dis Child* 84(5): 434-5.

Ferenčík, M., J. Rovensky, et al. (2006). *Kompendium der Immunologie: Grundlagen und Klinik*, Springer.

Folstein, M. F., S. E. Folstein, et al. (1975). *Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*, Elsevier Science.

Frank, C., M. S. Faber, et al. (2011). "Large and ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome, Germany, May 2011." *Euro Surveill* 16(21).

Frank, C., D. Werber, et al. (2011). "Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany - Preliminary Report." *N Engl J Med*.

Fukushima, H., T. Hashizume, et al. (1999). "Clinical experiences in Sakai City Hospital during the massive outbreak of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 infections in Sakai City, 1996." *Pediatr Int* 41(2): 213-7.

Gallo, E. G. and C. A. Gianantonio (1995). "Extrarenal involvement in diarrhoea-associated haemolytic-uraemic syndrome." *Pediatr Nephrol* 9(1): 117-9.

Gasser, C., E. Gautier, et al. (1955). "[Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia]." *Schweiz Med Wochenschr* 85(38-39): 905-9.

Greinacher, A., S. Friesecke, et al. (2011). "Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with *Escherichia coli* O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial." *Lancet*.

Gruppo, R. A. and R. P. Rother (2009). "Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome." *N Engl J Med* 360(5): 544-6.

Guh, A., Q. Phan, et al. (2010). "Outbreak of *Escherichia coli* O157 associated with raw milk, Connecticut, 2008." *Clin Infect Dis* 51(12): 1411-7.

Hahn, J. S., P. L. Havens, et al. (1989). "Neurological complications of hemolytic-uremic syndrome." *J Child Neurol* 4(2): 108-13.

Harendza, S. (2011). "'HUS diary' of a German nephrologist during the current EHEC outbreak in Europe." *Kidney Int*.

Hillmen, P., N. S. Young, et al. (2006). "The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria." *N Engl J Med* 355(12): 1233-43.

Ikeda, K., O. Ida, et al. (1999). "Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection." *Clin Nephrol* 52(6): 357-62.

Inward, C. D., A. J. Howie, et al. (1997). "Renal histopathology in fatal cases of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome. British Association for Paediatric Nephrology." *Pediatr Nephrol* 11(5): 556-9.

- Jeong, Y. K., I. O. Kim, et al. (1994). "Hemolytic uremic syndrome: MR findings of CNS complications." *Pediatr Radiol* 24(8): 585-6.
- Jerse, A. E., J. Yu, et al. (1990). "A genetic locus of enteropathogenic *Escherichia coli* necessary for the production of attaching and effacing lesions on tissue culture cells." *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(20): 7839-43.
- Kaplan, A. A. (2008). "Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008." *Am J Kidney Dis* 52(6): 1180-96.
- Kaplan, B. S., K. E. Meyers, et al. (1998). "The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome." *J Am Soc Nephrol* 9(6): 1126-33.
- Karch, H., I. J. Bockemüh, et al. (2000). "Erkrankungen durch enterohämorrhagische *Escherichia coli* (ehc)." *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 97, Heft 36: A2314-2318.
- Kaufmann, S. H. E. (2008). *Immunology's foundation: the 100-year anniversary of the Nobel Prize to Paul Ehrlich and Elie Metchnikoff*, Nature Publishing Group. 9: 705-712.
- Keller, C. K. and S. K. Geberth (2002). *Praxis der Nephrologie*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 230-288.
- Koster, F., J. Levin, et al. (1978). "Hemolytic-uremic syndrome after shigellosis. Relation to endotoxemia and circulating immune complexes." *N Engl J Med* 298(17): 927-33.
- Lapeyraque, A. L., M. Malina, et al. (2011). "Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS." *N Engl J Med* 364(26): 2561-3.
- Ling, H., A. Boodhoo, et al. (1998). "Structure of the shiga-like toxin I B-pentamer complexed with an analogue of its receptor Gb3." *Biochemistry* 37(7): 1777-88.
- Lingwood, C. A. (1996). "Role of verotoxin receptors in pathogenesis." *Trends Microbiol* 4(4): 147-53.
- Livermore, D. M. (1995). "beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance." *Clin Microbiol Rev* 8(4): 557-84.
- Madore, F., J. M. Lazarus, et al. (1996). "Therapeutic plasma exchange in renal diseases." *J Am Soc Nephrol* 7(3): 367-86.
- Magnus, T., J. Röther, et al. (2012). "The neurological syndrome in adults during the 2011 northern German *E. coli* serotype O104:H4 outbreak." *Brain* 135(Pt 6): 1850-9.
- Mead, P. S. and P. M. Griffin (1998). "*Escherichia coli* O157:H7." *Lancet* 352(9135): 1207-12.

- Mellmann, A., M. Bielaszewska, et al. (2008). "Analysis of collection of hemolytic uremic syndrome-associated enterohemorrhagic *Escherichia coli*." *Emerg Infect Dis* 14(8): 1287-90.
- Michino, H., K. Araki, et al. (1999). "Massive outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection in schoolchildren in Sakai City, Japan, associated with consumption of white radish sprouts." *Am J Epidemiol* 150(8): 787-96.
- Mizuguchi, M., S. Tanaka, et al. (1996). "Neuronal and vascular pathology produced by verocytotoxin 2 in the rabbit central nervous system." *Acta Neuropathol* 91(3): 254-62.
- Mossoro, C., P. Glaziou, et al. (2002). "Chronic diarrhea, hemorrhagic colitis, and hemolytic-uremic syndrome associated with HEP-2 adherent *Escherichia coli* in adults infected with human immunodeficiency virus in Bangui, Central African Republic." *J Clin Microbiol* 40(8): 3086-8.
- Muir, K. W., A. Buchan, et al. (2006). "Imaging of acute stroke." *Lancet Neurol* 5(9): 755-68.
- Nakamura, H., H. Takaba, et al. (2003). "MRI findings of hemolytic uremic syndrome with encephalopathy: widespread symmetrical distribution." *J Neuroimaging* 13(1): 75-8.
- Nathanson, S., T. Kwon, et al. (2010). "Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome." *Clin J Am Soc Nephrol* 5(7): 1218-28.
- Nishikawa, Y., Z. Zhou, et al. (2002). "Diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from stools of sporadic cases of diarrheal illness in Osaka City, Japan between 1997 and 2000: prevalence of enteroaggregative *E. coli* heat-stable enterotoxin 1 gene-possessing *E. coli*." *Jpn J Infect Dis* 55(6): 183-90.
- Noris, M., E. Bresin, et al. (1993). "Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome." In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews™* [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2007 Nov 16 [updated 2011 Mar 10].
- Noris, M. and G. Remuzzi (2009). "Atypical hemolytic-uremic syndrome." *N Engl J Med* 361(17): 1676-87.
- Nurnberger, J., T. Philipp, et al. (2009). "Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome." *N Engl J Med* 360(5): 542-4.
- O'Brien, A. D. and G. D. LaVeck (1983). "Purification and characterization of a *Shigella dysenteriae* 1-like toxin produced by *Escherichia coli*." *Infect Immun* 40(2): 675-83.

- O'Brien, A. D., G. D. LaVeck, et al. (1982). "Production of Shigella dysenteriae type 1-like cytotoxin by Escherichia coli." *J Infect Dis* 146(6): 763-9.
- Obata, F. (2010). "Influence of Escherichia coli shiga toxin on the mammalian central nervous system." *Adv Appl Microbiol* 71: 1-19.
- Obrig, T. G. (2010). "Escherichia coli Shiga Toxin Mechanisms of Action in Renal Disease." *Toxins (Basel)* 2(12): 2769-2794.
- Obrig, T. G., P. J. Del Vecchio, et al. (1988). "Direct cytotoxic action of Shiga toxin on human vascular endothelial cells." *Infect Immun* 56(9): 2373-8.
- Okuda, T., N. Tokuda, et al. (2006). "Targeted disruption of Gb3/CD77 synthase gene resulted in the complete deletion of globo-series glycosphingolipids and loss of sensitivity to verotoxins." *J Biol Chem* 281(15): 10230-5.
- Orth, D., A. B. Khan, et al. (2009). "Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome." *J Immunol* 182(10): 6394-400.
- Paterson, D. L. and R. A. Bonomo (2005). "Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update." *Clin Microbiol Rev* 18(4): 657-86.
- Paton, J. C. and A. W. Paton (1998). "Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli infections." *Clin Microbiol Rev* 11(3): 450-79.
- Peacock, E., V. W. Jacob, et al. (2001). "Escherichia coli O157:H7: etiology, clinical features, complications, and treatment." *Nephrol Nurs J* 28(5): 547-50, 553-5; quiz 556-7.
- Proulx, F., E. G. Seidman, et al. (2001). "Pathogenesis of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome." *Pediatr Res* 50(2): 163-71.
- Pu, J. J. and R. A. Brodsky (2011). "Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside." *Clin Transl Sci* 4(3): 219-24.
- Rasko, D. A., D. R. Webster, et al. (2011). "Origins of the E. coli strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany." *N Engl J Med* 365(8): 709-17.
- Reimann, P. M. and P. D. Mason (1990). *Plasmapheresis: technique and complications*, Springer. 16: 3-10.
- Richardson, S. E., M. A. Karmali, et al. (1988). "The histopathology of the hemolytic uremic syndrome associated with verocytotoxin-producing Escherichia coli infections." *Hum Pathol* 19(9): 1102-8.
- Richardson, S. E., T. A. Rotman, et al. (1992). "Experimental verocytotoxemia in rabbits." *Infect Immun* 60(10): 4154-67.

Robson, W. L., A. K. Leung, et al. (1993). "Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome." *Can Fam Physician* 39: 2139-45.

Röth, A., U. Dührsen, et al. (2009). Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). *134*: 404-409.

Röther, J., A. Gass, et al. (1999). "Diffusions- und perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bei der zerebralen Ischämie. Teil 1 Tierexperimentelle Ergebnisse." *Aktuelle Neurologie* 26: 300-308.

Russo, T. A. and J. R. Johnson (2000). "Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC." *J Infect Dis* 181(5): 1753-4.

Samtleben, W., D. H. Randerson, et al. (1984). *Membrane plasma exchange: Principles and application techniques*, Wiley Online Library. 2: 163-169.

Savarino, S. J., A. Fasano, et al. (1993). "Enterotoxigenic *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin 1 represents another subfamily of *E. coli* heat-stable toxin." *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(7): 3093-7.

Scaletsky, I. C., S. H. Fabbri, et al. (2002). "Diffusely adherent *Escherichia coli* as a cause of acute diarrhea in young children in Northeast Brazil: a case-control study." *J Clin Microbiol* 40(2): 645-8.

Scharrer, I. (2005). "[Haemostaseological diseases on the intensive care units: TTP, HUS, spontaneous acquired FVIII inhibitor haemophilia and catastrophic antiphospholipid syndrome]." *Hamostaseologie* 25(2): 200-4.

Scheiring, J., S. P. Andreoli, et al. (2008). "Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS)." *Pediatr Nephrol* 23(10): 1749-60.

Scheutz, F., E. M. Nielsen, et al. (2011). "Characteristics of the enterotoxigenic Shiga toxin/verotoxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 strain causing the outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, May to June 2011." *Euro Surveill* 16(24).

Schmidt, S., F. Gudinchet, et al. (2001). "Brain involvement in haemolytic-uraemic syndrome: MRI features of coagulative necrosis." *Neuroradiology* 43(7): 581-5.

Schonauer, K. (2002). *Schizophrenien prälingual Gehörloser: eine Untersuchung im lautlosen Kompartiment des "menschengemeinsamen Raums"*, Steinkopff Verlag Darmstadt, 90-91.

Sheth, K. J., H. M. Swick, et al. (1986). "Neurological involvement in hemolytic-uremic syndrome." *Ann Neurol* 19(1): 90-3.

Siegler, R. and R. Oakes (2005). "Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment, and outcome." *Curr Opin Pediatr* 17(2): 200-4.

Siegler, R. L. (1994). "Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome." *J Pediatr* 125(4): 511-8.

Soderstrom, A., P. Osterberg, et al. (2008). "A large *Escherichia coli* O157 outbreak in Sweden associated with locally produced lettuce." *Foodborne Pathog Dis* 5(3): 339-49.

Steinborn, M., S. Leiz, et al. (2004). "CT and MRI in haemolytic uraemic syndrome with central nervous system involvement: distribution of lesions and prognostic value of imaging findings." *Pediatr Radiol* 34(10): 805-10.

Storch-Hagenlocher B, Reiber H, Wildemann B, Otto M, (2006) "Liquordiagnostik". In "Neurologische Labordiagnostik". Wildemann B, Oschmann P, Reiber H, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 30-31.

Strauch, E., R. Lurz, et al. (2001). "Characterization of a Shiga toxin-encoding temperate bacteriophage of *Shigella sonnei*." *Infect Immun* 69(12): 7588-95.

Takahashi, K., N. Funata, et al. (2008). "Neuronal apoptosis and inflammatory responses in the central nervous system of a rabbit treated with Shiga toxin-2." *J Neuroinflammation* 5: 11.

Tarr, P. I., C. A. Gordon, et al. (2005). "Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome." *Lancet* 365(9464): 1073-86.

Taylor, F. B., Jr., V. L. Tesh, et al. (1999). "Characterization of the baboon responses to Shiga-like toxin: descriptive study of a new primate model of toxic responses to Stx-1." *Am J Pathol* 154(4): 1285-99.

Tesh, V. L., J. E. Samuel, et al. (1991). "Evaluation of the role of Shiga and Shiga-like toxins in mediating direct damage to human vascular endothelial cells." *J Infect Dis* 164(2): 344-52.

Thomas, T. C., S. A. Rollins, et al. (1996). "Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv." *Mol Immunol* 33(17-18): 1389-401.

Thorpe, C. M., W. E. Smith, et al. (2001). "Shiga toxins induce, superinduce, and stabilize a variety of C-X-C chemokine mRNAs in intestinal epithelial cells, resulting in increased chemokine expression." *Infect Immun* 69(10): 6140-7.

Toldo, I., R. Manara, et al. (2009). "Diffusion-weighted imaging findings in hemolytic uremic syndrome with central nervous system involvement." *J Child Neurol* 24(2): 247-50.

Tsai, H. M., W. L. Chandler, et al. (2001). "von Willebrand factor and von Willebrand factor-cleaving metalloprotease activity in *Escherichia coli* O157:H7-associated hemolytic uremic syndrome." *Pediatr Res* 49(5): 653-9.

Upadhyaya, K., K. Barwick, et al. (1980). "The importance of nonrenal involvement in hemolytic-uremic syndrome." *Pediatrics* 65(1): 115-20.

Varma, J. K., K. D. Greene, et al. (2003). "An outbreak of *Escherichia coli* O157 infection following exposure to a contaminated building." *Jama* 290(20): 2709-12.

Vieira, N., S. J. Bates, et al. (2007). "High prevalence of enteroinvasive *Escherichia coli* isolated in a remote region of northern coastal Ecuador." *Am J Trop Med Hyg* 76(3): 528-33.

Weishaupt, D., V. D. Köchli, et al. (2009). *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*, Springer Verlag Heidelberg.

Wendel, A. M., D. H. Johnson, et al. (2009). "Multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection associated with consumption of packaged spinach, August-September 2006: the Wisconsin investigation." *Clin Infect Dis* 48(8): 1079-86.

Werber, D., S. C. Behnke, et al. (2007). "Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in Germany: different risk factors for different age groups." *Am J Epidemiol* 165(4): 425-34.

Werber, D., M. Bielaszewska, et al. (2011). "Watch out for the even eviler cousin-sorbitol-fermenting *E coli* O157." *Lancet* 377(9762): 298-9.

Wong, C. S., S. Jelacic, et al. (2000). "The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections." *N Engl J Med* 342(26): 1930-6.

Woodruff, T. M., K. S. Nandakumar, et al. (2011). "Inhibiting the C5-C5a receptor axis." *Mol Immunol* 48(14): 1631-42.

Zimmerhackl, L. B. (2000). "E. coli, antibiotics, and the hemolytic-uremic syndrome." *N Engl J Med* 342(26): 1990-1.

8. Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich beim Erstellen dieser Dissertationsschrift unterstützten.

Zunächst bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Professor Röther für die Möglichkeit, eine Dissertationsschrift über dieses interessante Thema zu schreiben. Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Professor Röther für die exzellente und motivierende Betreuung während der Datenerhebung, des Schreibens und letztendlich des Fertigstellens meiner Doktorarbeit, sowie bei einer Posterpräsentation auf der ANIM 2012 in Berlin.

Herrn Professor Eckert (Chef der Neuroradiologie, Asklepios Klinik Altona) danke ich für die Hilfestellungen beim Auswerten der MRT-Befunde.

Weiterhin bedanke ich mich bei den gesamten Abteilungen für Neurologie, Neuroradiologie, Gastroenterologie, Hämatologie und internistische Onkologie der Asklepios Klinik Altona für die gute Zusammenarbeit.

In gemeinsamer Arbeit mit neurologischen, neuroradiologischen und internistischen Kollegen des Universitätsklinikums Eppendorf wurde die in dieser Dissertationsschrift beschriebene Studie erweitert. Für die Möglichkeit an der Veröffentlichung dieser Studien mitzuarbeiten, möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Danken möchte ich auch dem Pflegepersonal der Station 7a für das freundliche zur Verfügung Stellen des Arbeitszimmers und für aufmunternde Kuchenpausen.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Vater Dr. med. A. Meier-Cillien Dank aussprechen, der den Kontakt zu Herrn Professor Röther vermittelte und mich geduldig und fachkundig mit ans Ziel brachte.

9. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: