

**Nosokomial-erworbene Norovirusinfektion  
- prädisponierende Risikofaktoren  
und infektionsbedingte Folgen  
- einschließlich Mortalität**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)  
der Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Carina Freund, geb. Briel**

aus Kiel

2026

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörg Heller  
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff

Tag der Mündlichen Prüfung: 25.03.2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III - Innere Medizin

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	7
1. Einleitung .....	8
1.1. Das Norovirus- Einführung .....	8
1.2. Historischer Überblick .....	9
1.3. Morphologie und Genom.....	9
1.4. Norovirus-Infektion.....	12
1.4.1. Epidemiologie.....	12
1.4.2. Übertragung .....	14
1.4.3. Pathogenese .....	14
1.4.4. Diagnostik.....	16
1.4.5. Meldepflicht .....	19
1.4.6. Klinik.....	20
1.4.7. Behandlung .....	20
1.4.8. Prävention und Hygienemanagement .....	21
2. Material und Methoden .....	23
2.1. Studiendesign .....	23
2.2. Patientenkollektiv .....	23
2.3. Nachweis der Norovirus-Infektion .....	23
2.4. Datenerhebung .....	23
2.4.1. Akquise.....	23
2.4.2. Erhobene Parameter .....	25
2.5. Definition- PCCL .....	26
2.6. Statistik .....	27
2.6.1. Statistische Auswertung .....	27
2.6.2. Verwendete statistische Test-Verfahren.....	28
3. Ergebnisse .....	29

3.1.	Ansteckungsort .....	29
3.2.	Betreffende Fachabteilung im Krankenhaus .....	29
3.3.	Alter der Patienten .....	31
3.4.	Geschlecht der Patienten .....	34
3.5.	Aufnahmeart .....	36
3.6.	Aufnahmedatum.....	37
3.7.	Zeitpunkt der ersten Symptome .....	38
3.8.	Verweildauer .....	39
3.9.	Verhältnis von tatsächlicher (VWD) zu erwarteter Verweildauer (mVWD) .....	41
3.10.	Hauptdiagnose im Rahmen der Hospitalisierung.....	42
3.11.	Anzahl der Nebendiagnosen pro Patient .....	44
3.12.	Häufigkeiten mitbetrachteter Nebendiagnosen im Kollektiv .....	46
3.13.	Klassifikation gemäß PCCL (Patient Clinical Complexity Level) .....	47
3.14.	Anzahl der Medikamente bei Aufnahme .....	49
3.15.	Aufnahme aus Altenheim.....	50
3.16.	Emesis .....	50
3.17.	Diarrhoe .....	52
3.18.	Nausea .....	53
3.19.	Temperatur .....	54
3.20.	Entlassart.....	56
3.21.	Laborwerte .....	57
3.21.1.	Ansteigende Parameter.....	57
3.21.2.	Abfallende Parameter .....	57
3.21.3.	Laborchemisch signifikante Unterschiede der Vergleichsgruppen .....	58
3.21.3.1.	Kreatinin.....	58
3.21.3.2.	Kalium.....	58

3.21.3.3.	CRP .....	59
3.21.3.4.	Hämatokrit.....	61
3.21.3.5.	Leukozyten .....	62
3.22.	Verstorbene .....	63
3.22.1.	Geschlecht .....	63
3.22.2.	Alter.....	64
3.22.3.	PCCL .....	64
3.22.4.	Diagnosen .....	65
3.23.	Einflussfaktoren auf die differente Verweildauer (VWD-mVWD).....	65
3.23.1.	Alter.....	65
3.23.2.	PCCL .....	66
3.23.3.	Nebendiagnosen .....	67
4.	Diskussion.....	68
4.1.	Mögliche prädisponierende Risikofaktoren zum Erwerb nosokomialer Norovirusinfektionen:.....	69
4.2.	Mögliche Symptome nosokomialer Norovirusinfektionen:.....	76
4.3.	Anzunehmend veränderte Laborparameter unter nosokomialen Norovirusinfektionen:.....	79
4.4.	Potentieller Einfluss nosokomialer Norovirusinfektionen auf die VWD:.....	81
4.5.	Potentieller Einfluss nosokomialer Norovirusinfektionen auf die Mortalität: .....	83
4.6.	Diskussion von Methodik und Patientenkollektiv.....	85
4.7.	Schlussfolgerung .....	87
4.8.	Ausblick.....	89
5.	Zusammenfassung .....	91
6.	Abbildungsverzeichnis .....	93
7.	Tabellenverzeichnis .....	94
8.	Literaturverzeichnis.....	98

9. Erklärung zum Eigenanteil .....	109
10. Danksagung.....	110

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ärztl.	ärztlich
amb.	ambulant
Ambulant	ambulant Infizierte
CK	Creatin-Kinase
CRP	C-reaktives Protein
Eigenes Kollektiv	Studienkollektiv
Gesamt	Gesamtes Studienkollektiv (ambulant plus nosokomial)
Gesamt-KH-Kollektiv	alle im KH Bad Neuenahr behandelten Patienten im Studienzeitraum
GG	Genogruppen
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
KH	Krankenhaus
Kollektiv	Studienkollektiv
Kreatinin	Serumkreatinin
max.	maximal
mVWD	mittlere Verweildauer gemäß DRG
nos.	nosokomial
Nosokomial	nosokomial Infizierte
o.a.	oben angeführt
PCCL	Patient Clinical Complexity Level
Reha	Rehabilitation
stat.	stationär
Studienextern	außerhalb vom Studienkollektiv (im Vergleich mit KH-Kollektiv)
Studienintern	innerhalb des Studienkollektivs
Studienkollektiv	ambulant plus nosokomial Infizierte
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
vs.	versus
VWD	Verweildauer

## 1. Einleitung

### 1.1. Das Norovirus- Einführung

Das Norovirus (NV) gehört zur Familie der Caliciviridae (Green KY et al.; 2000) und ist nicht nur in Deutschland, sondern weltweit neben dem Rotavirus der am häufigsten zu findende Erreger für nicht-bakterielle gastrointestinale Infektionskrankheiten (Rockx B et al.; 2002).

Bei einer Norovirus-bedingten Gastroenteritis handelt es sich, entsprechend seinem Synonym „winter vomiting disease“ (Zahorsky et al., 1929), um eine vermehrt in den Wintermonaten auftretende und gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtige Erkrankung, jeden Alters (Patel MM et al., 2009). Sie ist charakterisiert durch plötzlich einsetzendes anfallsartiges Erbrechen, begleitet von Übelkeit und Diarrhoen, sowie resultierender Flüssigkeits- und Elektrolytverluste (Koch J et al., 2006).

Im Sinne einer fäkal-oralen Übertragung findet diese via direktem Kontakt mit Infizierten, von Mensch zu Mensch, bzw. via indirektem Kontakt mit kontaminierten Oberflächen, Lebensmitteln und Getränken statt.

Es liegen unterschiedliche Genotypen des genannten Virus vor, wobei die Statistiken der humanen Ausbruchsgeschehen vor allem die Erreger der Genogruppen I und II benennen (Gallimore CI et al., 2005).

Auffällig ist ebenso das führende Aufkommen der Erkrankung in Gemeinschaftseinrichtungen und Krankenhäusern. Dies ist zum einen auf die gemeinsame Verpflegung der Bewohner und deren engen Kontakt aufgrund der räumlichen Begrenzung zurückzuführen (Hedlund KO et al., 2000), zum anderen bedingt durch die hoch ansteckenden und überaus resistenten Eigenschaften des Erregers selbst, sowie im Fehlen einer längerfristigen Immunität begründet.

Oft fordert ein solcher Ausbruch die Schließung ganzer Teilbereiche zur Vermeidung einer weiteren Krankheitsausbreitung. Dabei bleibt der Nachweis des verursachenden Agens jedoch vor allem in Fällen, welche durch verunreinigte Lebensmittel hervorgerufen werden, häufig erfolglos. Die gesundheitlichen Folgen für die Erkrankten sind nicht selten schwerwiegend und die resultierenden ökonomischen Belastungen vielmals massiv (Lopman BA et al., 2004; Johnston CP et al., 2007).

## 1.2. Historischer Überblick

Bereits vor 5.000 Jahren fanden sich Berichte über Magen-Darm-Erkrankungen (Gastroenteritiden), welche in alten Schriftzeichen niedergeschrieben waren, doch gelang es erst im zurückliegenden Jahrhundert die potentiellen Verursacher der Erkrankung, die sog. enteropathogenen Viren, zu benennen, bzw. nachzuweisen (Koch J et al.; 2006).

Der englische Pädiater John Zahorsky (1871-1963) erwähnte erstmals gezielt eine Erkrankung, welche überwiegend im Winter auftrat und mit plötzlichem Erbrechen und Diarrhoen am ehesten einer Norovirusinfektion entsprach. Er nannte dieses Syndrom „winter vomiting disease“ (Zahorsky J et al., 1929).

Darauffolgend finden sich in der Literatur weitere ähnlich beschriebene Erkrankungsfälle, bei denen jedoch die Ätiologie in den meisten Fällen unklar blieb (Amar CFL et al., 2007; Kapikian AZ et al., 2000; Badger GF et al., 1956).

Im Jahre 1972 schließlich konnte das Virus durch den armenisch-deutschen Virologen Albert Z. Kapikian (1930-2014) in Stuhlproben Gastroenteritis-Infizierter in Norwalk, Ohio, durch Immunelektronenmikroskopie charakterisiert werden (Kapikian AZ et al., 1972).

„Um den Zusammenhang zwischen dem gefundenen Virus und einer Gastroenteritiserkrankung beweisen zu können, wurde gereinigtes Stuhultrafiltrat an Freiwillige oral verabreicht, die anschließend ebenfalls erkrankten“, (Durisch N et al., 2014). Damit war die Verbindung zwischen Erreger und Krankheit erbracht und das Virus nach seinem Ursprungsort Norwalkvirus (bzw. Norwalk-like-Virus) benannt (Mead PS et al., 1999). So entstand die Gruppe der „small round structured viruses“, in welcher die Viruspartikel ihrer Morphologie folgend zusammengefasst wurden (Kapikian AZ et al., 2000).

Basierend auf molekulargenetischen Fortschritten konnte im Weiteren das zugrundeliegende Viruskapsid charakterisiert und im Jahr 1990 das Virusgenom erstmals erfolgreich repliziert werden (Greenberg HB et al., 1981; Xi JN et al., 1990).

Im Jahr 2002 wurde dem vormals benannten Norwalkvirus nach Beschluss des „International Committee on Taxonomy of Viruses“ (ICTV) sein neuer und nunmehr feststehender Name „Norovirus“ verliehen (Mayo MA, 2002).

## 1.3. Morphologie und Genom

Der Virusklassifikation zufolge ordnen sich die Noroviren in die Gruppe der Caliciviridae

ein, zurückzuführen auf ihre elektronenmikroskopische kalyxartige (kelchförmige) Erscheinung (Green KY et al.; 2000). Sie sind klein, rund und strukturiert (small round structured viruses) und bestehen aus einer positiv-gerichteten Einzelstrang-RNA, umgeben von einem unbehüllten ikosaedrischen (zwanzigflächigen) Viruskapsid (Laborlexikon: Noroviren; 2011).

Das Norovirus hat eine Größe von 27-40nm und kodiert mit seiner RNA Nichtstruktur- und Strukturproteine. Hierbei spielen die zu Grunde liegenden, sich teils überlagernden, offenen Leserahmen (ORF 1-3; s. Abb. 1), eine große Rolle (Belliot G et al.; 2003 und Clarke IN et al.; 1997).

Der erste Kodierrahmen (ORF 1) ist für die Herstellung eines Polyproteins zuständig, welches zu 6 Nichtstrukturproteinen proteolytisch weiterverarbeitet wird und durch diese u.a. seine Funktion in der Virusreplikation findet.

Im zweiten Kodierrahmen (ORF 2) findet die Kodierung des Kapsidproteins VP1 (virales Protein) statt. Dieses Protein wiederum lässt sich in 3 spezifische Bestandteile gliedern (Lochridge VP et al., 2005):

1. hochkonservative shell (S) Domäne- das Strukturgerüst des Kapsidproteins
2. moderat konservative P1- Subdomäne- unterstützt P2 bei der Virusanbindung an den Wirtszellrezeptor
3. hypervariable P2- Subdomäne- Funktion der Wirtszellerkennung

Dem dritten Kodierrahmen (ORF 3) obliegt die Kodierung eines basischen Proteins (VP2), welches die Funktion der Adaption zwischen Kapsid und viraler RNA übernimmt (Glass PJ et al. 2000).

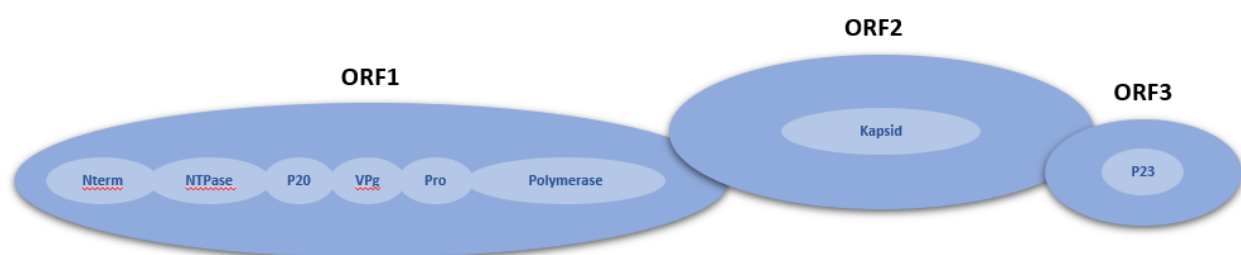


Abbildung 1: Leserahmen Norovirus-Genom (durch Verfasser modifiziert, nach Vorgabe Koch J et al., 2006).

Das Norovirus weist eine für RNA-Viren typische hohe Genomvariabilität auf, welche u.a. durch eine fehlende Korrekturfunktion („proof-reading“) der viralen, RNA-abhängigen

RNA-Polymerase zu erklären ist. Hierbei treten gehäuft Lesefehler bei der Replikation auf, die zu Mutationen (antigenic drift) während der RNA-Neusynthese führen und die genetische Instabilität des Norovirus bedingen (Glass RI et Al., 2009; Siebenga JJ et al., 2008). Des Weiteren tragen intertypische Rekombinationen, durch zeitgleiche Infektion einer Wirtszelle mit differenten Genotypen, bzw. intratypische Rekombinationen, durch zeitgleiche Infektion einer Wirtszelle mit Virusvarianten eines gleichen Genotyps, zur Variabilität des Erregers (antigenic shift) bei (Bull RA et al., 2007) bei.

Bedingt durch die geografisch und temporär unterschiedlich auftretenden Norovirustypen, ergeben sich nach spezifischen Analysen der Nukleinsäuresequenz derzeit fünf Genogruppen (GG; s. Abb. 2), denen weitere differente Genotypen untergeordnet sind. Die Unterschiede der Genotypen sind in Polymerase- sowie Kapsidregionen lokalisiert.

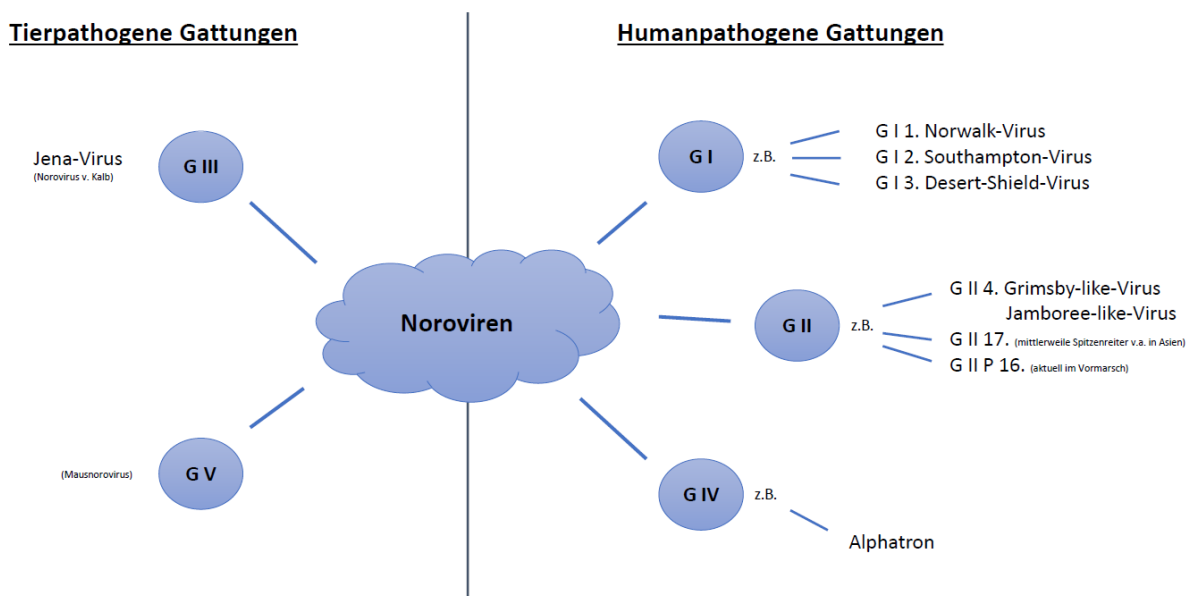


Abbildung 2: Klassifikation bedeutsamer Beispiele für Norovirus-Genogruppen, -Genotypen & -Varianten (Freund C, 2025).

Hierbei ist entscheidend, dass Genotypen derselben Genogruppe sich in der Nukleinsäuresequenz mindestens zu 12 % unterscheiden und der Unterschied zwischen Genotypen verschiedener Genogruppen > 40 % beträgt. Humanpathogen sind nur die Noroviren der Genogruppen I, II und IV. „Das Norovirus vom Kalb [...] und das [...] Mausnorovirus bilden die Genogruppen GG III bzw. GG V. Nach heutigem Kenntnisstand kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige animale Caliciviren durchaus die

Speziesbarriere Tier-Mensch überwinden können“, (Koch J et al., 2006). So kann zum jetzigen Zeitpunkt noch eine derartige Abgrenzung benannt werden, doch sollte dieser mögliche tierpathogene Virenübertritt ein zukünftig zwingend mitzubetrachtendes zoonotisches Potential erwirken.

In der Gruppe GG I ist als GG I.1 das eigentliche Norwalkvirus aus dem Ausbruch von 1968 zu finden. Zur 2. Genogruppe ist u.a. der relativ neu entdeckte Genotyp G II.17 zugehörig, der den bisher insgesamt dominanten Typus GG II.4 zumindest im asiatischen Raum an der Spitze abgelöst hat (Chan MC et al., 2015; Han J et al., 2015). Auch der inzwischen weltweitverbreitete Genotyp G II.P 16 expandiert und hat wissenschaftlich nachgewiesen pandemisches Potential (Cheung SKC et al., 2019).

In der Genogruppe GG IV ist vor allem der Genotyp Alpatron zu nennen (Schreier E et al., 2000; Jiang X et al., 1999). Darüber hinaus entdecken Forscher ständig auch neue rekombinante Noroviren.

Das Kapsid der Noroviren besteht, wie bereits erwähnt, aus den eigens hergestellten Proteinen VP1 und VP2, denen unterschiedliche Funktionen zugeschrieben werden.

Am Bedeutsamsten für die Viren sind zweifelsohne der Schutz gegen widrige Umwelteinflüsse, sowie die Erkennung und Bindung an die Wirtszelle.

So zeigen die Noroviren im Gegensatz zu behüllten Viren und auch Bakterien eine hohe Resistenz bei Temperaturschwankungen von +60 °C bis -20 °C, sowie gegen Austrocknung und Einfrieren. Ebenso lassen sich diese hoch resistenten Viren kaum mit hohem Chlorgehalt oder den meisten handelsüblichen Desinfektionsmitteln beeinflussen (Parashar U et al., 2001; Duizer E et al., 2004).

Die Anbindung an eine Wirtszelle erfolgt schließlich im Dünndarm an reifen Enterozyten. Dort befinden sich sog. humane Histo-Blutgruppenantigene (HBGAs), welche über spezielle Segmente des VP1 (im ORF2) eine Verbindung mit dem Viruskapsid eingehen (Glass RI et al., 2009; Donaldson EF et al., 2010).

## 1.4. Norovirus-Infektion

### 1.4.1. Epidemiologie

Die hoch kontagiösen und überaus umweltresistenten humanpathogenen Noroviren finden aktuell im Menschen ihren einzigen Reservoirwirt. Das außerordentlich niedrige Inokulum von 10–100 Viruspartikeln reicht zu einer Infektion eines Wirtes aus und

verdeutlicht in Relation zur einmalig freigesetzten Viruspartikel-Menge von ca. 30 Millionen beim Erbrechen die hohe Kontagiösität (Caul EO et al., 1994; Teunis PFM et al., 2008).

Hieraus resultiert die häufig saisonal in den Wintermonaten zu beobachtende rasche Verbreitung der Viruserkrankung, mit vorwiegender Lokalisation in Gemeinschaftseinrichtungen. „Der Norovirus verursacht bekanntermaßen gastroenteritische Ausbrüche in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen.“, (Capece G et al., 2022). Vor allem dort finden sich Menschen mit erhöhtem Risiko für komplizierte Erkrankungsverläufe. „Ergänzend zum Gesundheitswesen kommen Ausbrüche ebenso in Schulen, Kasernen, Kreuzfahrtschiffen und Resorts vor“, (Capece G et al., 2022).

Begünstigend scheint sich hier auszuwirken, dass viele Personen auf engstem Raume zusammenleben und auch die Übertragung im Verlauf zeitgleich über separate Wege erfolgen kann. Dies wiederum erschwert die Eindämmung der Erkrankungsausbreitung bzw. den -nachweis erheblich. Somit zeigen diese Erkrankungsfälle nicht selten einen Ausbruch mit epidemischem Charakter (Glass RI et al., 2009). Obgleich sehr häufig Antikörper gegen den Norovirus nachgewiesen werden können, bedingen vermutlich regelmäßige Umwandlungen in der Virussequenz lediglich eine kurzzeitig erworbene Immunität der Wirtszelle. (Ming T et al.; 2010).

Im Januar 2001 wurde mittels des Infektionsschutzgesetzes eine bundesweit einheitliche Meldepflicht für Norovirusinfektionen eingeführt. Bereits 3 Jahre später konnte ein deutlicher Anstieg der registrierten Erkrankungsfälle verzeichnet werden. „Der Anteil der Norovirusinfektionen an allen übermittelten Gastroenteritiden ist in diesem Zeitraum von 4 % auf 28 % gestiegen“, (Koch J et al., 2006).

Die zunehmend verfügbaren handelsüblichen Immuntests zur Diagnostik einer Noroviruserkrankung, welche früher nur in Speziallabors diagnostiziert werden konnte, haben ergänzend dazu beigetragen, dass die numerische Registrierung bis zum Jahr 2010 weiter zugenommen hat. Gemäß RKI zeigt sich ab dann ein leichter aber stetiger Rückgang der Zahlen. Im Covid-Pandemiejahr 2020 findet sich schließlich ein eindrücklicher Rückgang der registrierten Noroviruszahlen, mit deutlichem Einbruch im Jahr 2021. Das Jahr 2022 weist nunmehr wieder eine steigende Tendenz auf. Jedoch ist insgesamt betrachtet von einer hohen Dunkelziffer in Hinblick auf die Infektionszahlen

auszugehen. „Viele Norovirusfälle bleiben unerfasst, da viele Patienten keine medizinische Behandlung aufsuchen“, (Capece G et al., 2022).

#### 1.4.2. Übertragung

Eine Übertragung der Viruserkrankung erfolgt generell fäkal-oral bzw. durch aerosolierte Viruspartikel. Dies geschieht entweder über direktem Wege, d.h. vom Mensch übertragen (Kontakt- bzw. Schmierinfektion), bzw. durch Einatmen eines Aerosols (z. B. nach Erbrechen eines Erkrankten) oder auf indirektem Wege über eine kontaminierte Umwelt (z. B. durch Berühren kontaminierter Gegenstände) bzw. über Aufnahme verunreinigter Lebensmittel. Dabei kann das Essen entweder durch kontaminiertes Wasser oder Kontakt mit infizierten Personen während der Herstellung bzw. Verarbeitung verunreinigt worden sein. „High-risk food for norovirus contamination include foods that are served raw, like fruits and vegetables, as well as oysters and fish“, (Capece G et al., 2022). Ein weiterer Übertragungsweg besteht über direkten Kontakt mit kontaminiertem Wasser, z. B. beim Schwimmen in betroffenen Gewässern, bei Überflutungen oder durch Verzehr des schädlichen Wassers, z. B. als Getränk oder auch durch Eiswürfel.

Da zukünftig ein zoonotisches Potential stets mitzubetrachten ist, sollte additiv das potentielle Risiko einer direkten Zoonose vom Schwein bzw. Rind ebenfalls Erwähnung finden (Mattison K et al., 2007).

Infizierte Personen scheiden im Akutstadium die Viruspartikel mit dem Stuhl oder im Erbrochenen aus, wobei sich die Rate üblicherweise nach 4 Tagen erstmals regredient zeigt, jedoch ein Nachweis des Erregers noch bis zu 4 Wochen später möglich ist (Atmar RL et al., 2008). „Menschen können den Virus im Stuhl über längere Zeiträume ausscheiden, in manchen Fällen bis zu 60 Tage. Immunsupprimierte Patienten können den Virus über Monate bis Jahre ausscheiden“, (Capece G et al., 2022). So weisen auch bereits asymptomatisch Infizierte noch eine Virusausscheidung und somit ein potentielles Übertragungsrisiko auf.

#### 1.4.3. Pathogenese

„Der Norovirus lässt sich nicht gut im Labor anzüchten. Daher fällt es schwer vorherzusagen, wie genau der Norovirus den Menschen infiziert und sich vermehrt“, (Capece G et al., 2022). Eine exakte Vorstellung der Pathogenese fehlt somit weiterhin

(Kapikian AZ, 2000; Capece G et al., 2022). Die Analyse von Ausbruchsgeschehen, sowie einige Studien von Freiwilligen gelten bisher als einzige verwertbare Betrachtung in Hinblick auf die Erforschung der Pathogenese des Erregers.

Neuere molekularbiologische Untersuchungen zeigen, dass das Virus eine Adhäsion an reifen Darmzotten vorrangig im Dünndarm vollzieht. Hier werden reichlich sog. humane Histo-Blutgruppenantigene (HBGAs) exprimiert, welche dem Viruskapsid im Bereich seines 2. Kodierrahmens (ORF2) als Bindungsstellen dienen. Aufgrund seiner säurestabilen Beschaffenheit gelangt es aus dem Magen problemlos dahin (Glass RI et al., 2009; Donaldson EF et al., 2010).

Diese Konjugation erwirkt über eine lokale massive Entzündungsreaktion eine erheblich gestörte Epithelbarriere. Zum einen reduzieren sich die Tight-Junction durch fehlende Proteine, zum anderen ziehen sich die Zotten zusammen, die Epithelien flachen ab, sämtliche Zellorganelle expandieren (z. B. das endoplasmatische Retikulum), ein Infiltrat mit reichlich Lymphozyten in der Lamina propria sammelt sich an und die Enzyme im Bürstensaum werden weitestgehend inaktiv. Hieraus entwickelt sich die maßgeblich symptomauslösende vorübergehende Malabsorption für Kohlenhydrate, aus der die ausgeprägten Diarrhoen hervorgehen (Agus SG et al., 1973; Troeger H et al., 2009). Welcher pathogenetische Prozess das typischerweise schwallartige Erbrechen induziert, ist weiterhin unbekannt. „Die Läsionen sind reversibel; typischerweise sind Magen und Rektum ausgespart“, (Durisch N et al., 2014). Die Pathologie ist somit ausnahmslos auf den Bereich des Dünndarms beschränkt (Schwartz S et al., 2011; Tajiri H et al., 2008). Auch die Virusreplikation findet durch die eigene RNA-Polymerase in den genannten Enterozyten statt.

In selbigen Studien waren einige Probanden, trotz nachgewiesener Infektion, nach bisher nicht eindeutigem Pathomechanismus asymptomatisch (Graham DY et al., 1994). Biopsien konnten teilweise ein Fehlen der genannten Rezeptoren auf den Enterozyten, hervorgerufen durch eine Genmutation, nachweisen. Hieraus scheint sich ein gewisser Schutzmechanismus hinsichtlich einer Norovirusinfektion abzuleiten, jedoch aufgrund der genotypisch deutlich differenten Bindungsaffinität zu spezifischen Rezeptoren nur sehr selektiv und nicht generell (Lindesmith L et al., 2003, Huang P et al., 2003).

Weiterhin konnten in Studien zumeist Norovirus-Antikörper, bei Erwachsenen in nahezu 100 %, detektiert werden, doch war dies wiederum nicht mit einem Schutz vor einer

Norovirusinfektion gleichzusetzen (Atmar RL et al., 2001, Donaldson EF et al., 2010), denn hohe Titer zeugen in diesem Fall eher von einer hohen Empfänglichkeit zu einer Infektion, bzw. frisch zurückliegenden Ansteckung (Parashar U et al., 2001; Atmar RL, 2010).

Eine gewisse Immunität konnte bisher nur kurzfristig für 6-14 Wochen nach einer stattgehabten Infektion nachgewiesen werden (Parrino TA et al., 1977). Das Norovirus verfügt über zahlreiche Optionen der Genveränderung, z. B. Antigendrift und -shift, die zu einer massiven antigenetischen Diversität führen und dem Virus daher ermöglichen, eine ggf. vorhandene Immunität auch zukünftig zu umgehen und chronische Verläufe oder rezidivierende Infektionen teils mit epidemieartigem Charakter durch Bildung von neuen Virusvarianten hervorzurufen (Hansman GS et al., 2006; Siebenga JJ et al., 2008; Durisch N et al., 2014). Dies verdeutlicht ebenso die Problematik, mit welchem die Entwicklung eines geeigneten Vakzins konfrontiert ist (Koch J et al., 2006).

#### 1.4.4. Diagnostik

„Normalerweise ist eine diagnostische Testung nicht indiziert“, (Capece G et al., 2022). Allen laborchemischen diagnostischen Möglichkeiten voran stehen die Erfassung und das Erkennen des Norovirus-typischen klinischen Bildes, um durch zeitnahes Einleiten medizinisch notwendiger Maßnahmen eine drohende Ausbreitung bzw. gefürchtete Ausbruchsgeschehen zu vermeiden. Hierzu stellte Kaplan 1982 bereits nachfolgende Kriterien als Hilfestellung zusammen (Kaplan JE et al., 1982):

#### *Kaplan-Kriterien zur klinischen Erfassung von Norovirusinfektions-Ausbrüchen:*

- *Stuhlproben negativ für bakterielle und (falls getestet) parasitäre Pathogene*
- *Erbrechen (häufig explosiv) in > 50 % der betroffenen Personen*
- *Wässrige akute Diarrhöe*
- *Mittlere Erkrankungsdauer 12-60 Stunden*
- *Mittlere Inkubationszeit 6-48 Stunden*
- *Personal und Betreute betroffen*

Diesen ergänzend zur Seite stellten Lopman et al. definierte Kriterien für einen individuell

einzelnen Norovirus-Betroffenen (Lopman BA et al., 2004):

Lopman-Kriterien zur Erfassung einer einzelnen NV-Infektion:

- $\geq 2$ -mal Erbrechen
- $\geq 3$  dünne Stühle
- Beides innerhalb von 24 Stunden

Ergänzend fügt aktuell die S2k-Leitlinie der DGVS folgende Empfehlung an:

Bei folgenden Symptomen soll an eine nosokomiale Gastroenteritis gedacht werden:

- $\geq 3$  ungeformte Stühle pro Tag
- Erbrechen

„Die Diagnostik ist insbesondere aus krankenhaushygienischen Gründen notwendig, da bei Verdacht auf Norovirus-Infektion bzw. bei bestätigtem Virusnachweis besondere Hygienemaßnahmen (z. B. Einzelzimmerunterbringung, Tragen eines Mundschutzes, viruzides Händedesinfektionsmittel) notwendig sind“, (Hagel S et al., 2015). So lässt sich laborchemisch mittlerweile die Norovirusinfektion durch unterschiedliche Verfahren nachweisen. „Zum Nachweis einer Norovirus-Infektion werden molekularbiologische Methoden (i. d. R. PCR) wegen ihrer hohen Sensitivität bevorzugt, dennoch haben auch ELISA-basierte Antigennachweise ihre Vorteile“, (Hagel S et al., 2015).

Mittels sog. PCR (Polymerase-Chain-Reaction) erfolgt der Nachweis viraler Nucleinsäure (RNA). Die sog. nested-PCR (engl. „verschachtelte“ PCR) stellt hierbei das bisher sensitivste Verfahren bereit, wohingegen die real-time PCR (engl. „Echtzeit-PCR“) als diagnostischer Goldstandard gilt (Glass RI et al., 2009; Atmar RL et al., 2001).

So konnten im Speziellen für Deutschland zum ersten Mal ab 1998 mittels nested-PCR und Nucleinsäuresequenzierung Analysen zur Ausbreitung einzelner Norovirusvarianten sowie deren verwandtschaftlichen Beziehungen untereinander befundet werden (Schreier E et al., 2000; Pusch D et al., 2005; Hoehne M et al., 2004).

Die nested-PCR hat jedoch ein hohes Risiko für Kontaminationen und somit falsch-positive Befunde, was diese Methode trotz der hohen Sensitivität benachteiligt (Atmar RL

et al., 2001).

Die real-time PCR hingegen erwies sich als hochsensitiv und spezifisch. Sie überzeugt durch die Möglichkeit sowohl der qualitativen als auch (mittels eines Ct-Wertes) semiquantitativen Virusanalysen (Glass RI et al., 2009; Höhne M et al., 2004). Sie zeigt ein weitaus geringeres Risiko für Kontaminationen und somit falsch-positiver Befunde, benötigt mit einer Viruskonzentration von gerade einmal  $10^2$ - $10^4$  eine überaus geringe Nachweisgrenze und ist somit für Proben mit eher geringerer Viruslast, wie z. B. Umweltproben (Nahrungsmittel und Gewässer) oder Abstrichen (von Rachen und Oberflächen) sehr bedeutsam (Parashar U et al., 2001; Atmar RL et al., 2001). Jedoch ist sie mit hohen Kosten und einer Wirtschaftlichkeit erst ab Durchführung einer hohen Probenanzahl verbunden (Rabenau HF et al., 2003; Carman WF et al., 2007).

Die unterschiedlichen PCR-Methoden haben eine Sensitivität von 52–73 % (Vinjé J et al., 2003). Nachteil ist, abgesehen ihrer Kostenintensivität, ihre eingeschränkte Verfügbarkeit (vor allem auf dem Land und auf Kreuzfahrtschiffen) und die lange Dauer der Testung von durchschnittlich 1-3 Tagen bis zu einem Ergebnis (Kirby A et al., 2010; Derrington P et al., 2009).

Eine weitere diagnostische Option bietet daher der Nachweis von Virusantigenen über spezielle Antikörper mittels sog. EIAs (Enzymimmunoassays). Vorteilhaft ist die hohe Stabilität und somit höhere Konzentration nachzuweisender intakter Virusantigene, z. B. Kapsidproteine, im Vergleich zur instabilen RNA (Graham DY et al., 1994). Weiterhin überzeugt dieses Verfahren durch einen vergleichsweise geringeren finanziellen, technischen, praktischen und somit auch zeitlichen Aufwand von wenigen Minuten bis Stunden (Seo Hee Yoon et al., 2021). Da jedoch das Norovirus eine hohe Genomvielfalt aufweist, bedarf es einer enormen Anstrengung, Antikörper mit einer hohen Passgenauigkeit für möglichst viele Varianten zu finden (Atmar RL et al., 2001). „Die verfügbaren Daten zeigen eine hohe Spezifität, aber eine unterschiedliche und meist ungenügende Sensitivität. Bei fehlender Verfügbarkeit einer RT-PCR oder zum raschen Screening stellen diese Tests allenfalls eine Alternative dar, ein negatives Resultat sollte jedoch bei entsprechender Klinik zwingend mittels RT-PCR bestätigt werden“, (Durisch N et al., 2014).

Schließlich sei noch der Erregernachweis mittels Elektronenmikroskopie bzw. Immunelektronenmikroskopie erwähnt, doch liegt hier die Sensitivität lediglich bei 24-

59 % (Rabenau HF et al., 2003). Zudem ist die Mikroskopie sehr unwirtschaftlich und höchst anspruchsvoll und somit nicht in der Routinediagnostik zu finden (Atmar RL et al., 2001). Ein Erregernachweis mittels kultivierter Anzucht steht bisher noch nicht spezifisch für Noroviren zur Verfügung (Duizer E et al., 2004).

„Die Norovirus-Diagnostik soll bei symptomatischen Patienten insbesondere aus krankenhaushygienischen Gründen innerhalb weniger Stunden als Schnelltest erfolgen. Dabei sind molekularbiologische Verfahren (z. B. PCR) den Antigentests überlegen und ermöglichen darüber hinaus auch eine Genotypisierung zur Charakterisierung von Ausbrüchen [...] Bei größeren Ausbrüchen ist es nicht notwendig, alle Betroffenen zu untersuchen. In diesen Fällen genügt der Nachweis in der Regel bei maximal 5 der betroffenen Personen, um dann bei den anderen Erkrankten aus der gleichen Umgebung mit ähnlichen Symptomen ebenfalls eine Norovirus-Infektion zu diagnostizieren“, (Hagel S et al., 2015).

#### 1.4.5. Meldepflicht

Im Jahre 2001 wurde das Infektionsschutzgesetz (IfSG) in Deutschland implementiert. Hierbei wurde eine deutschlandweite Meldepflicht eingeführt, die seither eine genaue epidemiologische Betrachtung spezifischer Infektionserkrankungen ermöglicht, mit gezielten Gegenmaßnahmen bzw. frühzeitigem Eingreifen in ein Ausbruchsgeschehen. Nur so lassen sich gezielt Infektionsquellen eruieren und gezielt eindämmen.

„Seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes [...] ist der direkte Nachweis von Norovirus aus dem Stuhl, soweit er auf eine akute Infektion hinweist [...] namentlich meldepflichtig“, (Koch J et al., 2006). Hierbei handelt es sich nach § 7 IfSG um die sogenannte Labormeldepflicht. Bei Personen hingegen, die in der Lebensmittelverarbeitung tätig sind, ist bereits der Verdacht bzw. das Vorliegen einer akuten infektiösen gastrointestinalen Erkrankung durch die sog. Arztemeldepflicht nach § 6 IfSG namentlich zu melden. Gleiches gilt für „2 oder mehr gleichartige Erkrankungen [...] bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist“, (Koch J et al., 2006).

Gemäß den Änderungen im Jahr 2009 sind mittlerweile nur noch die klinisch - laborchemisch nachgewiesenen Erkrankungsfälle namentlich zu übermitteln, wodurch die lediglich klinisch-epidemiologisch bestätigten Fälle seither nicht mehr präsentiert werden.

#### 1.4.6. Klinik

Eine Norovirus-Infektionserkrankung stellt sich klassischerweise als eine Gastroenteritis mit plötzlich einsetzenden Diarrhöen begleitet von ebenfalls schlagartig beginnendem Erbrechen dar. Die genannten Hauptsymptome können auch isoliert auftreten, wobei gesondert vorkommende Norovirus-bedingte Diarrhöen überwiegend im Erwachsenenalter und im Rahmen einer nosokomialen Infektion vorkommen und das alleinige Symptom des Norovirus-bedingten Erbrechens vorrangig bei Kindern festgestellt wurde (Götz H et al., 2001). Die Diarrhoen als führende Beschwerden sind zumeist wässrig und unblutig und das Erbrechen als weiteres dominantes Symptom, falls vorhanden, von schwallartigem Charakter (Koch J et al., 2006; Papadopoulos VP et al., 2006; Sasaki Y et al., 2006). Die Verläufe dieser Viruserkrankung sind dank zahlreicher Studien hervorragend dokumentiert. Hierbei konnte eine Inkubationszeit von insgesamt 6–51 Stunden (Glass RI et al., 2009; Lopman BA et al., 2004; Hutson AM et al., 2004) nachgewiesen werden. Das anschließende Erkrankungsintervall liegt bei mittlerer Dauer von 12–60 Stunden und endet in den überwiegenden Fällen selbstlimitiert und folgenlos (Koch J et al., 2006; Hutson AM et al., 2004; Kaplan JE et al., 1982). Die betroffenen Patienten klagen häufig zusätzlich über Gliederschmerzen, Übelkeit, abdominelle Beschwerden, sowie Kopfschmerzen (Lopman BA et al., 2004; Rockx B et al., 2002).

#### 1.4.7. Behandlung

Zum aktuellen Zeitpunkt steht noch keine geeignete kausale Behandlung im Sinne einer virostatischen Therapie zur Verfügung. So bleibt aktuell lediglich die Möglichkeit zur symptomorientierten Behandlung (Durisch N et al., 2014). Hierbei ist die Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution in ausreichender Menge hinsichtlich einer Rehydratation von entscheidender Bedeutung. Bei entsprechender Indikation ist diese ggf. auch als intravenöse Applikation im Rahmen einer stationären Aufnahme zu vollziehen (Atmar RL et al.: 2010), bei der ein besonderes Augenmerk auf die behutsame Behebung der Elektrolytentgleisung zu legen ist, um weitere Komplikationen im Sinne zu schnell ausgeglichener Elektrolyt-Verschiebungen zu vermeiden.

Eine additive Gabe von antiemetischen Mitteln ist umstritten, scheint jedoch bei übermäßiger emetischer Symptomatik durchaus indiziert. Bei vorrangigen Diarrhoen ist an die Applikation von Motilitäts- sowie Sekretionshemmern zu denken (Glass RI et al.:

2009).

Handelt es sich bei dem Betreffenden um einen immunsupprimierten Patienten, dessen Beschwerden chronifizieren, „muss überlegt werden, ob die immunsuppressive Therapie zurückgenommen werden kann“, (Koch J et al., 2006).

#### 1.4.8. Prävention und Hygienemanagement

Bei nicht vorhandener kausaler Therapiemöglichkeit sowie fehlender Impfprophylaxe (Glass RI et al.: 2009) ist bei diesem hochansteckenden Keim, der Prävention eine überaus bedeutende Rolle zu zuschreiben, im Sinne eines frühzeitigen Erkennens und schnellen Handelns (Lopman BA et al.; 2004; Atmar RL; 2010).

Prävention umfasst ein generelles Verhindern infektiöser Erkrankungen sowie im Falle einer aufkommenden Infektion eine schnell eingeleitete und „effektive Ausbruchsprävention“, (Koch J et al., 2006). Allem voran steht im Sinne einer allgemeinen Infektionspräventionsmaßnahme eine gründliche Händedesinfektion mit einem passenden Desinfektionsmittel (Durisch N et al., 2014). Auch eine adäquate Lebensmittelhygiene ist strikt einzuhalten, um eine Kontamination zu umgehen. Vor allem in Gemeinschaftseinrichtungen und hier insbesondere im Gesundheitswesen, sollte von allen Mitarbeitern, Bewohnern wie auch Patienten und ihren Besuchern präventiv gehandelt werden.

Im Falle eines vermuteten oder bestätigten Ausbruchsgeschehens sollte jede Gemeinschaftseinrichtung ein entsprechendes Hygieneregime vorhalten und umgehend anwenden, obgleich noch endgültige Testbefunde ausstehen (Koch J et al., 2006).

So kann ein mögliches Vorgehen aus bereits vorhandenen Checklisten (z.B. der Firma Hartmann) abgeleitet werden. Diese beinhalten bedeutsame Schritte eines möglichen Maßnahmenkataloges, wie z. B. „Feststellen des Auslöseereignisses“, „Ausbruchsmanagement-Team einberufen und Schutzmaßnahmen einleiten“, „Infektionsquelle ermitteln und Ergebnisse bewerten“, ebenso wie das Einleiten von „Absichernden Maßnahmen“ und die Durchführung einer „Evaluierung“.

„Wenn die typische Symptomatik und die epidemiologischen Merkmale auf eine Norovirus-Infektion hindeuten, sollten aufgrund der epidemischen Potenz präventive Maßnahmen rasch und konsequent ergriffen werden, auch ohne die Bestätigung durch virologische Untersuchungen abzuwarten“, (Hagel S et al., 2015).

Infektionsschutzmaßnahmen inkludieren insbesondere das sofortige Isolieren von in Verdacht stehenden Patienten (auch als Kohortenisolierung möglich), sowie das Tragen geeigneter Schutzkleidung mittels Schutzkitteln und Handschuhen sowie Mundnasenschutz im Kontakt mit Betroffenen bzw. „bei Umgang mit Erbrochenem oder Diarrhoestuhl“, (Hagel S et al., 2015). Auch soll regelmäßig eine Scheuerwischdesinfektion in Patientenumgebung durchgeführt werden.

Ferner gibt die S2k-Leitlinie der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen) hinsichtlich Hygienemaßnahmen im Rahmen einer nosokomialen Norovirus-Gastroenteritis Folgendes vor: „Zur Händedesinfektion sollte ein viruzidwirksames Mittel eingesetzt werden. [...] Zur täglichen Flächendesinfektion sollten viruzide Mittel verwendet werden. [...] Die Kontaktisolierung kann 48 Stunden nach Sistieren der klinischen Symptomatik aufgehoben werden“, (Hagel S et al., 2015).

Eine ausschließliche Verwendung von Waschschüsseln, Bettpfannen/ Urinflaschen bzw. Toilettenstühlen, welche unmittelbar nach der Nutzung jeweils thermisch desinfiziert werden können, ist für betroffene Patienten angeraten.

Schließlich sind unabwendbare Schließungen von einzelnen betroffenen Stationen rasch zu bedenken, bzw. die Freistellung von erkrankten bzw. potentiell betroffenen Mitarbeitern trotz primärer wirtschaftlicher Aspekte frühzeitig zu veranlassen, um die sekundären wirtschaftlichen Folgen so gering wie möglich zu halten (Koch J et al., 2006).

„Wichtig ist darauf hinzuweisen, dass hygienische Maßnahmen auch nach Sistieren der akuten Symptomatik von ausschlaggebender Bedeutung sind. Der Erregernachweis im Stuhl kann noch Monate nach Abklingen der Symptomatik positiv sein. Auf eine sorgfältige Händehygiene muss daher im Folgezeitraum geachtet werden“, (Hagel S et al., 2015).

Insgesamt impliziert ein schnelles Eingreifen, mit raschen Entscheidungen und zeitnaher Umsetzung der genannten Maßnahmen die höchste Wirksamkeit zur Bekämpfung des Norovirus und einhergehend zur Vermeidung eines unkontrollierten Ausbruchsgeschehens. Prävention stellt in diesem Falle die beste Therapie dar.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive anonymisierte Studie von allen hospitalisierten Patienten mit einer laborchemisch nachgewiesenen Norovirus-Infektion im Zeitraum 01/2007 bis 01/2011 im Marienhaus Klinikum Bad Neuenahr, einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung in Rheinland-Pfalz. Dieser Zeitraum wurde gewählt, da hier besonders viele Fälle von Norovirus-Infektionen behandelt wurden.

Im Einzelnen wurden potentielle Risikofaktoren zum Erwerb einer Norovirusinfektion sowie deren klinische Folgen analysiert, abgeleitet von Patienten-Charakteristika, Symptome und Vitalparameter erfasst sowie spezifische Laborparameter untersucht. Weiterhin betrachtet wurde die Verweildauer mit ggf. hierauf einflussnehmenden Faktoren und ferner die Mortalität und insgesamt betrachtet die Komorbidität.

Diese retrospektive Analyse wurde durch die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Bearbeitungsnummer: 837.540.12/ 8641) und durch das Dekanat der rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn mit betreut.

### 2.2. Patientenkollektiv

Die Studie umfasst alle hospitalisierten Patienten mit einem laborchemisch positiven Nachweis einer Norovirus-Infektion, ambulant oder nosokomial erworben, im angegebenen Zeitraum im Marienhaus Klinikum Bad Neuenahr.

### 2.3. Nachweis der Norovirus-Infektion

Zum Nachweis einer vorliegenden Norovirus-Infektion wurde laborchemisch die sog. „nested-PCR“ angewendet. Hierbei handelt es sich um ein hoch spezifisches Nachweisverfahren, mittels derer die Norovirus-RNA aus Stuhlproben der potentiell Infizierten im externen Labor „Bioscientia“ in Ingelheim bestimmt werden konnte.

### 2.4. Datenerhebung

#### 2.4.1. Akquise

Zur Akquise wurden initial alle Fallnummern aus dem internen Krankenhaus-IT-System herangezogen, welche gemäß DRG einer Norovirus-Codierung zugehörig waren.

Aufgrund fehlender Datenlage wurden 4 ausschließlich ambulant geführte Patienten gestrichen und schließlich nach Durchsicht der Patientenakten 9 weitere Fälle ausgeschlossen, welche nach Sichtung der vorliegenden externen Laborbefunde letztlich falsch Norovirus-positiv codiert worden waren. Somit umfasst diese Arbeit insgesamt 338 Patientenfälle.

Zu Beginn konnten aus dem internen Krankenhaus-IT-System ergänzend der Fallnummern alle Daten zu Alter, Altersklasse, Aufnahme- und Entlassungsart, Aufnahme- und Entlassungs-Datum, sowie Verweildauer, mittlere Verweildauer laut DRG-Katalog, PCCL und Haupt- bzw. Nebendiagnose in die Tabelle eingefügt werden. Mittels der bereitgestellten Patientenakten konnte die weitere Datensammlung erfolgen. So war den Aufnahme- und Anamnesebögen bzw. dem sog. Diagnosebegleitformular oder entsprechenden Vorbefunden und Entlassungsbriefen die benötigten Angaben zu Vorerkrankungen, Anzahl der Medikamente bei Aufnahme und Aufnahme aus Altenheim zu entnehmen. Die Hinweise auf eine ambulant erworbene oder nosokomial erworbene Infektion ergaben sich ebenfalls aus den Aufnahmebögen, Entlassungsbriefen oder der Pflegedokumentation. Das jeweilige Datum der ersten und letzten Symptome sowie Hinweise auf Emesis und/ oder Diarrhoe bzw. Nausea fand sich in der Pflegedokumentation oder des Pflegeberichtes. Die Tage der bestehenden Symptomatik konnten hieraus entsprechend berechnet werden. Ebenso fanden sich die Temperaturangaben in der Pflegedokumentation und des Pflegeberichtes. Alle Laborparameter wurden der digitalen Labordatenbank des Marienhaus Klinikums entnommen und in der Tabelle entsprechend manuell ergänzt.

Erfasste Daten zum Gesamt-Krankenhauskollektiv im Marienhaus Klinikum im Studienzeitraum wurden schließlich durch die IT-Abteilung des Klinikums bereitgestellt. Diese umfassten die Gesamtanzahl der Patienten im Studienzeitraum, verbunden mit Geschlecht, Altersklasse, Hauptdiagnose, Anzahl der Nebendiagnosen, Verweildauer, mittlere Verweildauer laut Katalog, PCCL und Entlassungsart, welche in die statistische Auswertung miteingegangen sind.

Die elektronische Erhebung aller genannten Parameter erfolgte anonymisiert mittels einer Excel-Tabelle.

## 2.4.2. Erhobene Parameter

Nachfolgende Parameter wurden im Rahmen der beschriebenen Akquise erhoben:

Demographische Patientendaten	Alter
	Altersklasse
	Geschlecht
Präklinische Angaben	Anzahl Nebendiagnosen
	Demenz
	Parkinson
	Herzerkrankung
	Herzrhythmusstörung
	Vorangegangene OP bzw. Klinik-Aufenthalt
	Immunsuppression
	Maligne Erkrankung
	Lungenerkrankung
	Gastrointestinale Erkrankung
	Diabetes mellitus
	Anzahl der Medikamente bei Aufnahme
	Aufnahme aus Altenheim
Klinische Angaben	Hauptdiagnose
	Abteilung
	Aufnahmedatum
	Entlassungsdatum
	Verweildauer
	Mittlere Verweildauer laut Katalog
	Norovirus nosokomial erworben
Klassifikation	PCCL
Symptomatik	Beginn der Symptomatik
	Ende der Symptomatik
	Emesis
	Diarrhoe
	Anzahl der Diarrhoe-Tage
	Anzahl der Emesis-Tage

Vitalparameter	Nausea Körpertemperatur
Laborparameter	Kreatinin Kalium Natrium C-reaktives Protein Kreatininkinase Transaminasen Hämatokrit Leukozyten
Outcome	Entlassungsart

### 2.5. Definition- PCCL

Die Einstufung der Patienten nach dem „Patient Clinical Complexity Level“ wird verwendet, um den Schweregrad von Komorbiditäten und Komplikationen aller Nebendiagnosen eines Patienten widerzugeben und so die Vergütung für eine medizinische Versorgung für die zuständigen Krankenkassen zu ermitteln. Die Klassifizierung beruht auf einer Unterteilung in Stufe 0-6 (s. Abb. 3).

<b>PCCL - Patient Clinical Complexity Level</b>	
<b>PCCL</b>	<b>Bedeutung</b>
0	Keine CC
1	Leichte CC
2	Mäßig schwere CC
3	Schwere CC
4	Äußerst schwere CC
5	Schwerste CC
6	Schwerste CC

CC = Complication or Comorbidity (Komplikation oder Komorbidität)

Abbildung 3: Darstellung des PCCL-Scores und seine Bedeutung (durch Verfasser modifiziert, nach Vorgabe Reimbursement Institute Online).

## 2.6. Statistik

### 2.6.1. Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 20.0 und 24.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die tabellarische Darstellung der metrischen Variablen erfolgte als Mittelwert, Median, sowie Minimum und Maximum, während die Streumaße als Standardabweichung und Quartile angegeben wurden. Die kategorisierten (nominalen) Daten wurden hingegen als absolute und relative Häufigkeit angeführt.

Die Überprüfung auf eine Normalverteilung wurde bei den metrischen Variablen mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests durchgeführt. Eine Vielzahl der getesteten Variablen weist keine Normalverteilung auf (Kolmogorow-Smirnow-Test:  $p < 0,05$ ). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden demgemäß nichtparametrische Tests verwendet. Hierbei wurde das Signifikanzniveau  $\alpha$  standardmäßig bei 5 % festgesetzt, sodass alle Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen wurden.

Hinsichtlich der metrischen Variablen wurde beim Vergleich von 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Beim Vergleich von mehr als 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der H-Test nach Kruskal und Wallis eingesetzt. Mittels des Wilcoxon-Tests wurden 2 verbundene nicht normalverteilte Stichproben überprüft.

Im Rahmen der Datenanalyse von kategorisierten Variablen wurde zur Überprüfung von hiesigen Unterschieden der Chi-Quadrat-Test verwendet und bei erwarteten Häufigkeiten  $< 5$  der Fisher-Exakt-Test gewählt.

Die grafischen Darstellungen wurden ebenfalls mittels SPSS erstellt. Hierbei wurden für kategoriale Variablen (nominal und ordinal) vorrangig Kreisdiagramme gewählt, bzw. für metrische Variablen vorrangig Balkendiagramme verwendet. Zur Veranschaulichung von Medianen und Quartilsabständen bei durchweg nicht normalverteilten Stichproben wurden Boxplots eingesetzt. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken gerade dem kleinsten und größten Wert, welcher noch nicht als Ausreißer bzw. Extremwert zu definieren ist. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen 1,5-3 Boxlängen außerhalb der Box liegen und in den Grafiken als Kreise dargestellt sind, während Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen

außerhalb der Box gemessen wurden, als Kreuze aufgetragen sind.

### 2.6.2. Verwendete statistische Test-Verfahren

#### 1. Kolmogorow-Smirnow-Test:

Dieser Test dient zur Überprüfung, ob hinsichtlich zweier Zufallsvariablen eine Normalverteilung vorliegt. Eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung besteht bei  $p < 0,05$ ; in diesem Fall sind für die betreffenden Variablen im Weiteren nichtparametrische Tests zu verwenden.

#### 2. Mann-Whitney-U-Test:

Dieser Test gehört zu den Nicht-parametrischen Verfahren und unterliegt somit keinen Voraussetzungen an die Datenverteilung. Er findet in dieser Arbeit seine Anwendung beim Vergleich von ordinalen Daten zweier ungepaarter unabhängiger Stichproben.

#### 3. H-Test nach Kruskal und Wallis:

Dieser Test gehört ebenso zu den Nicht-parametrischen Verfahren und wird angewendet, wenn mehr als zwei unabhängige, nicht-normalverteilte Stichproben miteinander verglichen werden.

#### 4. Wilcoxon-Test:

Zur Analyse von Unterschieden respektive einer zentralen Tendenz findet dieser Test seine Anwendung.

#### 5. Chi-Quadrat-Test:

Hierbei handelt es sich um einen Unabhängigkeitstest von zwei zu untersuchenden nominal oder ordinal skalierten Variablen, bei dem die gemessene Häufigkeit der erwarteten Häufigkeit gegenübergestellt und untersucht wird. Er wird den so. Signifikanztests zugeordnet.

#### 6. Fisher-Exakt-Test:

Dieser Test untersucht ebenfalls zwei kategoriale Variablen hinsichtlich ihrer Unabhängigkeit bzw. Assoziation, jedoch im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test ohne eine Voraussetzung an den Umfang der Stichprobe und somit auch für eine kleinere Menge geeignet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Ansteckungsort

Das Studienkollektiv bestand aus 338 Patienten, welche sich im Marienkrankenhaus in Bad Neuenahr im Studienzeitraum stationär haben behandeln lassen.

Innerhalb dieses Studienkollektivs wurden Patienten mit ambulant erworbenen Norovirus-Infektionen von Patienten mit nosokomial erworbenen Norovirus-Infektionen unterschieden.

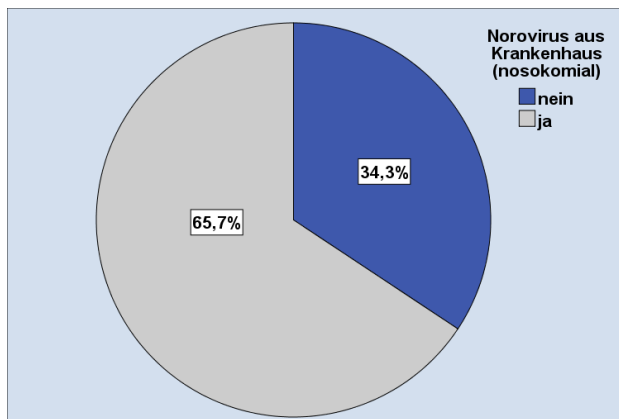


Abbildung 4: Grafische Darstellung der ambulant versus nosokomial erworbenen Infektionen (n=338).

Die Grafik (s. Abb. 4) verdeutlicht eine Zwei-zu-Eins-Mehrheit zugunsten der nosokomialen Infektionen. So bildeten die nosokomial Infizierten mit 65,7 % die absolute Mehrheit, gegenüber den ambulant Infizierten mit nur 34,3 %. Mengenmäßig wurden den nosokomial Infizierten 222 Patienten und den ambulant Infizierten 116 Patienten zugeordnet (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der ambulant versus nosokomial erworbenen Infektionen (n = 338).

	Häufigkeit	Prozent
nein	116	34,3
ja	222	65,7
Gesamt	338	100,0

#### 3.2. Betreffende Fachabteilung im Krankenhaus

Gemäß Abbildung 5 fanden sich 51,8 % der gesamten Norovirus-Patienten vorrangig auf

einer internistisch geführten Station wieder. Am zweithäufigsten (27,8 %) wurden Norovirus-Patienten auf einer geriatrischen Station geführt und schließlich mit 9,8 % am dritthäufigsten in der Chirurgie behandelt. Am geringsten (0,3 %) war die Anzahl der untergebrachten Norovirus-Patienten im Studienzeitraum auf der urologischen Station.

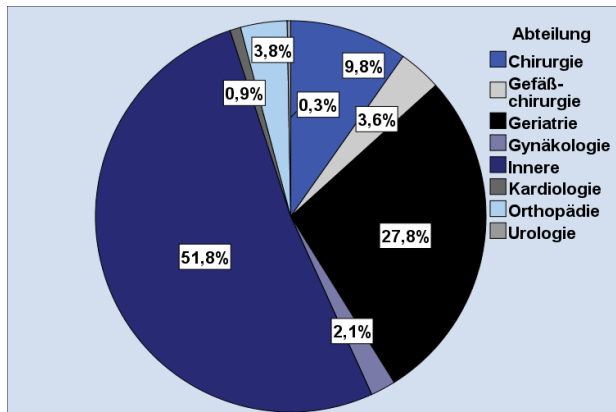


Abbildung 5: Grafische und Prozentuale Darstellung der Verteilung auf die Fachabteilungen im Krankenhaus (n = 338).

Das Studienkollektiv selektiv betrachtet (s. Abb. 6), ergab für die ambulant Infizierten eine absolut mehrheitlich stationäre Aufnahme in die Innere Medizin von 84,5 %. Die zweitgrößte Gruppe der ambulant Infizierten mit nur noch 6,9 % wurde auf die chirurgische Station aufgenommen und die drittgrößte Gruppe mit 4,3 % in der Gynäkologie untergebracht.

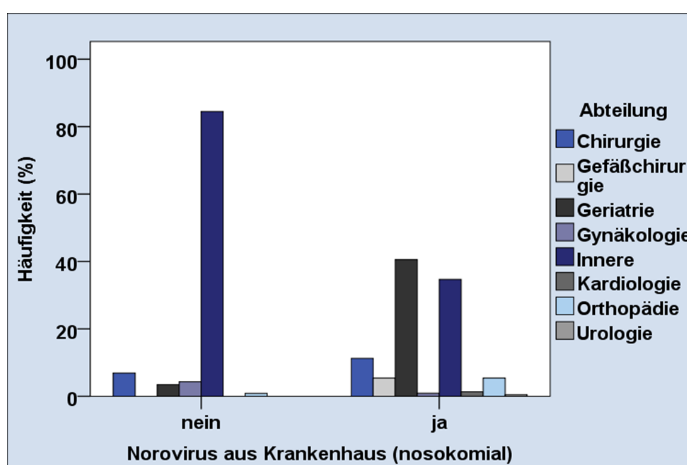


Abbildung 6: Grafische Darstellung der Verteilung der Patienten auf die Fachabteilungen im Krankenhaus ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

Bei den nosokomial Infizierten bildete sich keine absolute Mehrheit ab, viel mehr zeigte sich eine breitere Verteilung. So ließen sich die meisten Patienten (41,4 %) auf der geriatrischen Station verzeichnen, dicht gefolgt von der zweitgrößten Gruppe mit 34,7 % auf der internistischen Station. Am dritthäufigsten entfielen die nosokomial Infizierten mit 11,3 % auf die Chirurgie. Der Chi-Quadrat-Test belegte diesen signifikanten Unterschied in der Abteilungszugehörigkeit der Patienten unter den ambulant versus nosokomial Infizierten ( $p < 0,001$ ).

### 3.3. Alter der Patienten

Bei Betrachtung der Altersverteilung des gesamten Studienkollektivs (s. Abb. 7) zeigte sich im Alter von 0 bis 65 Jahren ein annähernd horizontaler Verlauf auf niedrigem Niveau. Im 65. Lebensjahr ließ sich nahezu eine Verdoppelung der stationär behandelten Patienten verzeichnen.

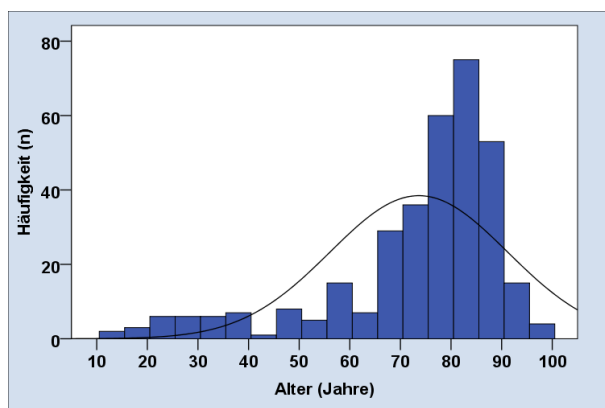


Abbildung 7: Grafische Darstellung der Altersverteilung des Studienkollektivs (n = 338).

Im Weiteren zeigte sich eine exponentiell steigende Erkrankungshäufigkeit bis zu einem deutlichen Erkrankungsgipfel zwischen 80 und 85 Jahren und einem anschließend symmetrischen Abfall auf ein niedriges Plateau bis zum 100. Lebensjahr.

Insgesamt befanden sich 50 % der Erkrankten zwischen dem 69. und 85. Lebensjahr, mit einem Median von 79,50 Jahren (s. Tab. 2).

Tabelle 2: Deskriptive Statistik zur Altersverteilung des Studienkollektivs (n = 338).

	Alter (Jahre)
Mittelwert	73,63
SD	17,53
25. Perzentile	69,00
Median	79,50
75. Perzentile	85,00
Minimum	13
Maximum	99
Anzahl	338
Gültige Anzahl	338

In Altersklassen zusammengefasst waren von insgesamt 338 Erkrankten die meisten Patienten (n = 152) 51–80 Jahre alt ( $\cong 45\%$ ). Nur unwesentlich kleiner stellte sich die zweitgrößte Gruppe (n = 147) im Alter von 80+ dar ( $\cong 43,5\%$ ). Die kleinste Gruppe entfiel mit nur 17 Erkrankten auf die Altersklasse 11–30 Jahre ( $\cong 5\%$ ) (s. Abb. 8 und Tab. 3). Hinsichtlich Tabelle 3 und 4 sei ergänzt, dass zur weiteren Vergleichbarkeit mit dem Gesamt-Krankenhauskollektiv aus Bad Neuenahr, welches im Gegensatz zum Studienkollektiv auch Patienten von 0-10 Jahren enthält, die 1. Altersklasse im Studienkollektiv von 11-30 auf 0-30 Jahre deklariert wurde.

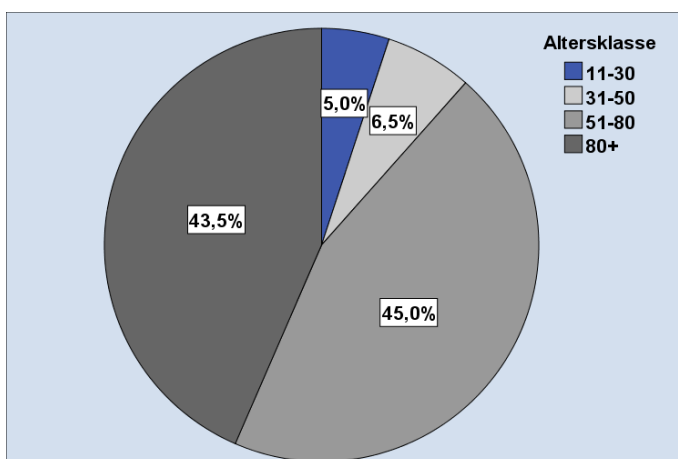


Abbildung 8: Grafische Darstellung der Altersklassen-Verteilung des Studienkollektivs (n = 338).

Tabelle 3: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Altersklassen-Verteilung des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	Kollektiv		Gesamt	
	Ambulant erworben	Nosokomial erworben		
Altersklasse	0 - 30	15 (12,9%)	2 (0,9%)	17 (5,0%)
	31 - 50	18 (15,5%)	4 (1,8%)	22 (6,5%)
	51 - 80	50 (43,1%)	102 (45,9%)	152 (45,0%)
	80+	33 (28,4%)	114 (51,4%)	147 (43,5%)
	Gesamt	116 (100,0%)	222 (100,0%)	338 (100,0%)

In gruppenspezifischer Betrachtung, zeigte sich in beiden Gruppierungen (ambulant und nosokomial) ebenso die höchste Patientendichte in den zwei hohen Altersklassen, mit jedoch deutlich differenter prozentualer Darstellung derselbigen (s. Tab. 3).

So fanden die ambulant Infizierten ihren Schwerpunkt ebenfalls in der Altersklasse 51-80 Jahre (43,1 %), gefolgt von den über 80-Jährigen mit nur noch 28,4 %. Demgegenüber wiesen die nosokomial Infizierten ihren Erkrankungsgipfel bei 80+ Jahre (51,4 %) auf. Ihre zweitgrößte Gruppe präsentierten sie mit immerhin noch 45,9 % unter den 51–80 jährigen Patienten.

Demzufolge ergaben sich auch in den beiden jungen Altersklassen ausgeprägte Differenzen im studieninternen Vergleich. So befanden sich dort bei den ambulant Infizierten mit summarisch 28,4 % (n = 33) fünfmal so viele Patienten wie in der Vergleichsgruppe der nosokomial Infizierten, mit summarisch lediglich noch 2,7 % (n = 6).

Die über den Studienzeitraum im Marienhaus Klinikum in Bad Neuenahr gesamt behandelten Patienten (= Gesamt-Krankenhauskollektiv) wurden hinsichtlich ihrer Altersverteilung ebenfalls betrachtet (s. Tab. 4).

Tabelle 4: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Altersklassen-Verteilung nosokomial Infizierter (n = 222) versus Krankenhaus-Kollektiv (n = 43.010).

		Kollektiv	
		eigenes Kollektiv	KH Bad Neuenahr
Altersklasse	0 - 30	2 (0,9%)	6379 (14,8%)
	31 - 50	4 (1,8%)	6525 (15,2%)
	51 - 80	102 (45,9%)	21513 (50,0%)
	80+	114 (51,4%)	8593 (20,0%)
	Gesamt	222 (100,0%)	43010 (100,0%)

Hier ergab sich ebenso wie im Gesamt-Studienkollektiv und in der ambulanten Infizierten-Gruppe, jedoch im Gegensatz zu der nosokomialen Infizierten-Gruppe, die größte Gruppe in der Altersklasse 51-80 Jahre (50,0 %). Die Gruppe der über 80-jährigen stellte die zweitgrößte Gruppe dar, jedoch nur noch mit 20,0 %. Ebenfalls am Geringsten zeigten sich im Gesamt-Krankenhauskollektiv die 0-30-jährigen mit nur 14,8 % repräsentiert.

Folglich ergaben sich hinsichtlich der Verteilung über die Altersklassen sowohl im studieninternen Vergleich „Nosokomial-erworben versus Ambulant-erworben“ als auch im Gruppen-Vergleich „Nosokomial Infizierter versus Krankenhauskollektiv“ im Chi-Quadrat-Test signifikante Unterschiede zwischen jeweils beiden Gruppen ( $p < 0,001$ ).

#### 3.4. Geschlecht der Patienten

Geschlechtsspezifisch waren bei insgesamt 338 betrachteten Fällen 219 Erkrankte ( $\hat{=}$  64,8 %) dem weiblichen Geschlecht zuzuordnen. Demgegenüber standen die männlichen Erkrankten mit 119 Fällen ( $\hat{=}$  35,2 %) (s. Abb. 9).

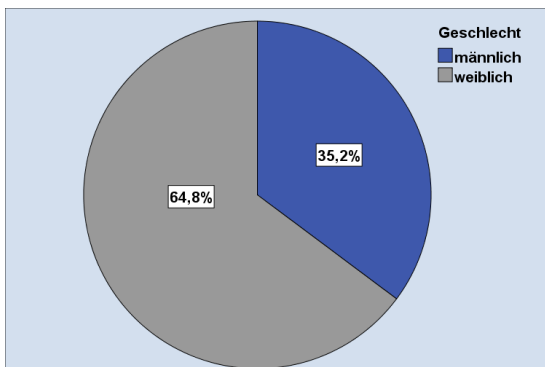


Abbildung 9: Grafische Darstellung der Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs (n = 338).

In den beiden Studiengruppen Ambulant- bzw. Nosokomial-erworben verblieben jeweils die weiblichen Patienten ebenso in absoluter Mehrheit. Lediglich die geschlechtsspezifischen Verteilungen aus dem Gesamt-Studienkollektiv verschoben sich in den Studiengruppen prozentual minimal nach unten bzw. oben (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

		Kollektiv		Gesamt
		Ambulant erworben	Nosokomial erworben	
Geschlecht	männlich	35 (30,2%)	84 (37,8%)	119 (35,2%)
	weiblich	81 (69,8%)	138 (62,2%)	219 (64,8%)
	Gesamt	116 (100,0%)	222 (100,0%)	338 (100,0%)

Der studieninterne Vergleich erbrachte somit hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Verteilung im Chi-Quadrat-Test keinen signifikanten Unterschied ( $p < 0,161$ ).

Bei Betrachtung des Patientengeschlechtes im Gesamt-Krankenhauskollektiv über den Studienzeitraum ergab sich ebenfalls eine Verteilung zugunsten der Frauen, jedoch nur mit 54,6 % gegenüber den männlichen Patienten mit 45,4 % (s. Tab. 6).

Tabelle 6: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Geschlechtsverteilung nosokomial Infizierter (n = 222) versus Gesamt-Krankenhaus-Kollektiv (n = 43.010).

		Kollektiv	
		eigenes Kollektiv	KH Bad Neuenahr
Geschlecht	männlich	84 (37,8%)	19529 (45,4%)
	weiblich	138 (62,2%)	23481 (54,6%)
	Gesamt	222 (100,0%)	43010 (100,0%)

Setzt man dieses Verhältnis dem Studienkollektiv bzw. noch expliziter der Gruppe der nosokomial Infizierten gegenüber (s. Tab. 6), so ließ sich im Chi-Quadrat-Test ein signifikanter Unterschied in der geschlechtsspezifischen Verteilung darstellen ( $p < 0,026$ ).

### 3.5. Aufnahmeart

Das Studienkollektiv verzeichnete die Aufnahmeart betreffend eine absolute Mehrheit (59,8 %) bei stationärer Aufnahme mittels Notfalleinlieferung. Am zweithäufigsten (36,7 %) wurden die inkludierten Patienten auf ärztliche Einweisung stationär aufgenommen. Die kleinste Gruppe der stationären Aufnahmen (0,6 %) fand sich bei selbstständiger Vorstellung in der Notfallaufnahme (s. Tab. 7).

Tabelle 7: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Aufnahmeart des Studienkollektivs (n = 338).

#### Aufnahmeart

	Häufigkeit	Prozent
Ärztliche Einweisung	124	36,7
Notfall stationär	202	59,8
Aufnahme aus ext. Krankenhaus	10	3,0
Aufnahme nach Vorstellung	2	,6
Gesamt	338	100,0

Der studieninterne Vergleich wies für beide Gruppierungen (ambulant und nosokomial) ebenfalls eine absolute Mehrheit bei stationärer Aufnahme mittels Notfalleinlieferung auf, gefolgt von ärztlicher Einweisung als zweithäufigste Aufnahmeart. Lediglich die exakten Prozentsätze wichen im Gruppenvergleich voneinander ab. Die Übernahme aus einem externen Krankenhaus bzw. stationäre Aufnahme nach selbstständiger Vorstellung waren mit insgesamt 1,8 % unter den ambulant Infizierten bzw. 4,6 % auf der Seite der nosokomial Infizierten beiderseits minder repräsentiert (s. Tab. 8).

Tabelle 8: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Aufnahmeart des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

		Kollektiv		Gesamt
		Ambulant erworben	Nosokomial erworben	
Aufnahmeart	ärztl. Einweisung	33 (28,4%)	91 (41,0%)	124 (36,7%)
	Notfall stat.	81 (69,8%)	121 (54,5%)	202 (59,8%)
	Aufnahme aus ext. KH	1 (0,9%)	9 (4,1%)	10 (3,0%)
	Aufnahme nach Vorstellung	1 (0,9%)	1 (0,5%)	2 (0,6%)
Gesamt		116 (100,0%)	222 (100,0%)	338 (100,0%)

Obgleich die beiden Studiengruppen aufgrund ihrer gleichen Reihung identisch erschienen, zeigte sich hinsichtlich der exakten Prozentsätze bzw. genauen Patientenzahlen über dem Parameter „Aufnahmeart“ zwischen den Gruppen ambulant versus nosokomial Infizierter im Chi-Quadrat-Test ein signifikanter Unterschied (p-Wert < 0,028).

### 3.6. Aufnahmedatum

Das studienspezifische Patientengut verteilte sich nicht gleichmäßig auf die betrachteten Jahre 2007-2010. Nach einem insgesamt leichten Aufnahme-Rückgang von 2007 auf 2008, verzeichnete das Jahr 2009 einen deutlichen Anstieg und das Jahr 2010 sogar eine exponentielle Zunahme der Patientenzahlen (s. Tab. 9).

Tabelle 9: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung des Aufnahmedatums des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

		Kollektiv		Gesamt
		Ambulant erworben	Nosokomial erworben	
Aufnahmejahr	2007	10 (8,6%)	46 (20,7%)	56 (16,6%)
	2008	22 (19,0%)	17 (7,7%)	39 (11,5%)
	2009	31 (26,7%)	34 (15,3%)	65 (19,2%)
	2010	53 (45,7%)	125 (56,3%)	178 (52,7%)
Gesamt		116 (100,0%)	222 (100,0%)	338 (100,0%)

Auch die gruppenspezifische Betrachtung des Studienkollektivs ergab beiderseits (ambulant und nosokomial) ein deutliches Maximum der Patientenzahlen im Jahr 2010. Jedoch zeigte sich für die ambulant Infizierten eine von Jahr zu Jahr stetig wachsende Aufnahmezahl, wohingegen sich der Jahres-Aufnahme-Verlauf der nosokomial Infizierten eher undulierend mit schließlich exponentiellem Zuwachs im Jahr 2010 darstellte (s. Tab. 9).

Der skizzierte Verlauf der Aufnahmezahlen über die betrachteten Studienjahre in den zwei Studiengruppen bestätigte sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant unterschiedlich (p-Wert < 0,001).

### 3.7. Zeitpunkt der ersten Symptome

Bei Betrachtung der monatlich detektierten Norovirus-Patientenzahlen im Krankenhaus Maria Hilf in Bad Neuenahr (ambulant + nosokomial) zeigte sich eine nicht gleichmäßige Verteilung über die inkludierten Studienmonate.

So ergab sich über die dargestellten Jahre ein wechselnder Verlauf, mit jedoch insgesamt deutlichem Anstieg- beginnend im Jahr 2007 (n = 53), bis zum absoluten Maximum im Jahr 2010 (n = 163).

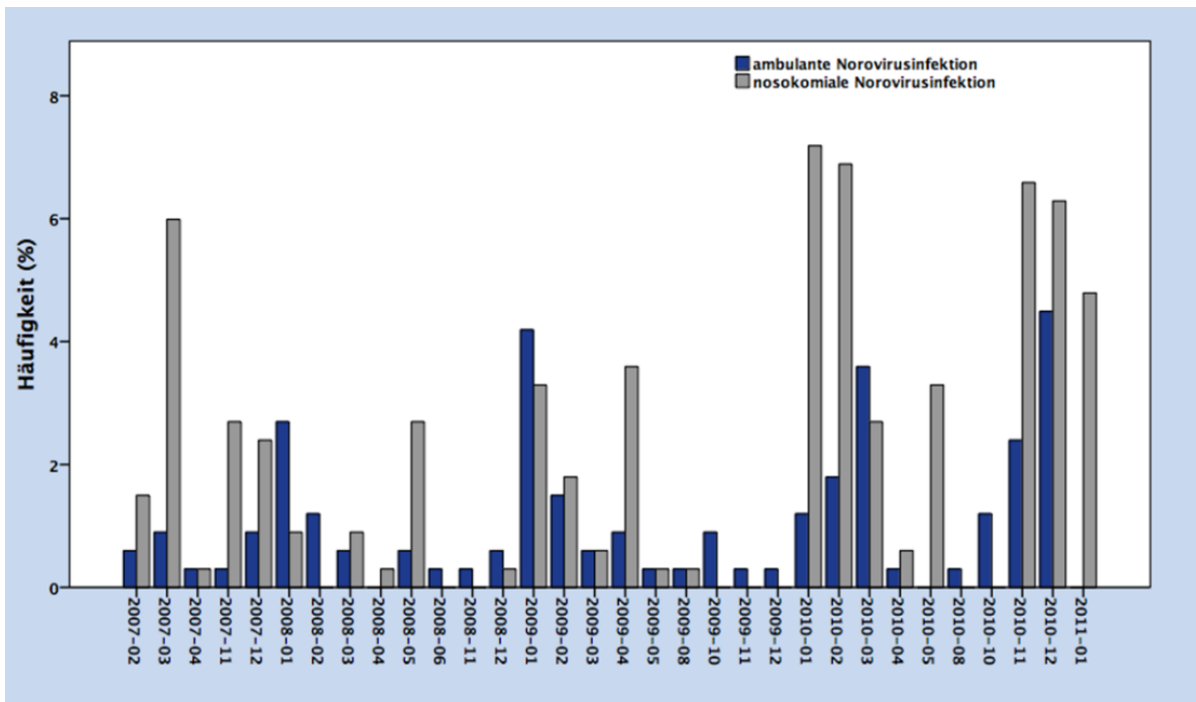


Abbildung 10: Grafische Darstellung vom Zeitpunkt erster Symptome über die Jahre 2007-2010 ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

Weiterhin zeigte sich beständig ein jährlicher Schwerpunkt im Halbjahr Winter/Frühjahr (Oktober bis März) gegenüber Sommer/Herbst (April bis September). Eine hieraus abzuleitende saisonale Betrachtung erwies sich folglich ebenfalls zahlenmäßig von 2007 bis 2010 als stetig steigend. Zudem stellte sich innerhalb dieses saisonalen Schwerpunktes noch spezifischer das Frühjahr (Januar bis März) konstant zahlenmäßig stärker betroffen dar als der Winter (Oktober bis Dezember). Im Kalenderjahr gesehen, markierte sich in den Patienten-stärksten Jahren 2009 und 2010 der Januar, als der jeweils am stärksten betroffene Monat.

In der Differenzierung der beiden Studiengruppen zeigte sich für die ambulant Infizierten ein kontinuierlicher Anstieg der Patientenzahlen von 2007 bis 2010, wohingegen die nosokomial Infizierten von 2009 auf 2010 einen regelrechten exponentiellen Anstieg ihrer Patientenzahlen verzeichneten (s. Abb. 10).

Ansonsten spiegelten sich die bereits im Gesamt-Kollektiv detektierten Schwerpunkte auch in den einzelnen Studiengruppen wieder. So ergab sich für beide Gruppen jeweils ein saisonaler Schwerpunkt im Winter/Frühjahr, mit überwiegend jährlichem Zentrum der Infektionen im Frühjahr, obgleich die exakten Patientenzahlen gruppenspezifisch voneinander abwichen.

Die Verteilung der Patientenzahlen über den Gruppen ambulant versus nosokomial in den inkludierten Studienjahren 2007 bis 2010 erwies sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ).

### 3.8. Verweildauer

Die Verweildauer betrug im gesamten Studienkollektiv, zwischen 1 und 107 Tage, wobei der Median auf 14 Tage berechnet wurde. 50 % der Patienten wiesen eine Verweildauer zwischen 6 und 24 Tagen auf (s. Tab. 10).

Bei differenzierter Betrachtung beider Studiengruppen zeigten sich diese deutlich ungleich. So präsentierten sich die nosokomial Infizierten mit einer doppelt so hohen Maximal-Verweildauer von 107 Tagen gegenüber den ambulant Infizierten mit nur 54 Tagen. Der Median wies mit 20 Tagen seitens der nosokomialen Patienten sogar einen fünffach höheren Wert auf, als der Median unter den ambulanten Patienten mit gerade mal 4 Tagen (s. Tab. 10).

Insgesamt verweilten 50 % der ambulant infizierten Patienten nur zwischen 2 und 7,75 Tagen im Krankenhaus, wohingegen die nosokomial infizierten Patienten zu 50 % sogar zwischen 13 und 28 Tagen im Krankenhaus verbleiben mussten.

Im Mann-Whitney-U-Test wurde dieser signifikante Unterschied mit  $p < 0,001$  belegt, sodass die Nullhypothese hinsichtlich einer identischen Verteilung der Verweildauer über die Kategorien ambulant und nosokomial abzulehnen war.

Tabelle 10: Statistische Darstellung der Verweildauer des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	Verweildauer (Tage)		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	6,44	22,26	16,83
SD	7,6	13,91	14,25
25. Perzentile	2	13	6
Median	4	20	14
75. Perzentile	7,75	28	24
Minimum	1	4	1
Maximum	54	107	107
Anzahl	116	222	338
Gültige Anzahl	116	222	338

Im Vergleich der nosokomialen Norovirus-Patienten zum gesamten Krankenhaus-Kollektiv im Studienzeitraum erwies sich die gemittelte Verweildauer der nosokomialen Norovirus-Patienten mit 22,26 Tagen als fast dreimal so hoch. Der Median lag mit 20 zu 5 Tagen sogar vierfach höher seitens der nosokomialen Norovirus-Patienten, obgleich das einzelne Maximum nur annähernd halb so groß war.

50 % aller nosokomialen Norovirus-Patienten verweilten 13 bis 28 Tage im Krankenhaus, gegenüber dem Krankenhaus-Kollektiv von gerade mal 2 bis 10 Tagen (s. Tab. 11).

Tabelle 11: Statistische Darstellung der Verweildauer nosokomial Infizierter (n = 222) versus Krankenhaus-Kollektiv (n = 43.010).

	Verweildauer (Tage)	
	eigenes Kollektiv Nosokomial	KH Bad Neuenahr
Mittelwert	22,26	7,64
SD	13,91	8,16
25. Perzentile	13	2
Median	20	5
75. Perzentile	28	10
Minimum	4	1
Maximum	107	182
Anzahl	222	43010
Gültige Anzahl	222	43010

Auch dieser Unterschied wurde im Mann-Whitney-U-Test mit  $p < 0,001$  als signifikant belegt.

### 3.9. Verhältnis von tatsächlicher (VWD) zu erwarteter Verweildauer (mVWD)

Die mVWD beschreibt die zum Zeitpunkt der Untersuchung zu erwartende mittlere Verweildauer nach dem DRG-Katalog. Vergleich man die tatsächliche mit der zu erwartenden VWD, beschrieben in der Differenz selbiger, ergab sich folgende statistische Darstellung:

Tabelle 12: Statistische Darstellung der differenten Verweildauer des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	Differenz: VWD - mVWD (Tage)		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	0,26	7,55	5,04
SD	6,07	11,15	10,30
25. Perzentile	-3,00	1,00	-1,20
Median	-1,05	5,30	2,50
75. Perzentile	1,45	10,40	8,60
Minimum	-7,10	-9,50	-9,50
Maximum	48,80	81,10	81,10
Anzahl	116	222	338
Gültige Anzahl	116	221	337

Die von der erwarteten Verweildauer abweichende tatsächliche Verweildauer lag im gesamten Studienkollektiv zwischen -9,5 und +81,1 Tagen, bei einem Median von +2,5 Tagen. Die ambulant Infizierten zeigten hierbei eine wesentlich geringer abweichende Verweildauer. Diese lag zwischen -7,1 und +48,8 Tagen, bzw. im Median angegeben von -1,05 Tagen. Somit waren die ambulant Infizierten medial sogar kürzer stationiert als die Katalog-Verweildauer erwarten ließ. Deutlich nach oben abweichend präsentierte sich isoliert betrachtet die nosokomiale Patientengruppe. In dieser verweilten die Patienten im Median sogar 5,3 Tage länger als die errechnete Verweildauer gemäß Katalog vorsah. Insgesamt wiesen 75 % der ambulant Infizierten eine abweichende Verweildauer von weniger als +1,45 Tagen auf, gegenüber der 75. Perzentile der nosokomial Infizierten von +10,4 Tagen.

Der Mann-Whitney-U-Test ergab bzgl. der Verteilung der differenten Verweildauer eine Signifikanz von  $p < 0,001$ , sodass die Nullhypothese einer identischen Verteilung über den Kategorien ambulant und nosokomial Infizierter abzulehnen war.

Auch der Vergleich der nosokomialen Studiengruppe mit dem gesamten Krankenhaus-Kollektiv brachte eine höher abweichende Verweildauer seitens der nosokomial Infizierten hervor (s. Tab. 13).

Tabelle 13: Statistische Darstellung der Differenz VWD-mVWD für nosokomial Infizierte (n = 222) versus Gesamt-Krankenhaus-Kollektiv (n = 43.010).

	Differenz VWD-mVWD	
	eigenes Kollektiv Nosokomial	KH Bad Neuenahr
Mittelwert	7,55	-0,05
SD	11,15	5,69
25. Perzentile	0,95	-2,8
Median	5,3	-0,8
75. Perzentile	10,4	1,4
Minimum	-9,5	-26,5
Maximum	81,1	153,7
Anzahl	222	43010
Gültige Anzahl	222	43010

So zeigte sich die differente Verweildauer im nosokomialen Studienkollektiv im Median mit +5,3 Tagen, wohingegen der Median im Krankenhaus-Kollektiv davon deutlich abweichend mit -0,8 Tagen gemessen war. Folglich verweilte das Gesamt-Krankenhauskollektiv im Durchschnitt sogar kürzer als es der Katalog ihrem Krankheitsbild entsprechend vorsah, wohingegen die nosokomial infizierten Norovirus-Patienten wie bereits beschrieben durchschnittlich bedeutend länger im Krankenhaus lagen, als die errechnete Verweildauer vorgab.

Der Mann-Whitney-U-Test bestätigte den signifikanten Unterschied in der Differenz VWD-mVWD über den Kategorien nosokomial versus Krankenhaus-Kollektiv mit  $p < 0,001$ .

### 3.10. Hauptdiagnose im Rahmen der Hospitalisierung

Im gesamten Studienkollektiv waren mit 31,7 % überwiegend infektiöse Erkrankungen als Hauptursache für die stationäre Behandlung codiert. Kardiovaskuläre Erkrankungen stellten mit 22,5 % die zweithäufigste Hauptdiagnose dar. Verletzungen reihten sich mit 10,1 % als drittgrößte Gruppe der Hauptdiagnosen ein. Alle weiteren Erkrankungsbilder

vereinnahmten zwischen 8 und 0,3 % der Patientenfälle aus dem Studienkollektiv (s. Tab.14).

Tabelle 14: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Hauptdiagnosen des Studienkollektivs (n = 338).

Hauptdiagnose

	Häufigkeit	Prozent
nicht zuzuordnen	27	8,0
Infektiöse Erkrankungen	107	31,7
Bösartige Neubildungen	6	1,8
Hämatologische Erkrankungen	2	,6
Stoffwechselerkrankungen	8	2,4
Psychische Erkrankungen	7	2,1
Neurologische Erkrankungen	13	3,8
vestibuläre Erkrankungen	2	,6
Kardiovaskuläre Erkrankungen	76	22,5
Pulmonale Erkrankungen	15	4,4
Gastrointestinale Erkrankungen	14	4,1
Muskuloskelettale Erkrankungen	20	5,9
Urologische Erkrankungen	6	1,8
Gestation	1	,3
Verletzungen	34	10,1
Gesamt	338	100,0

Studienintern verglichen ergab sich für die ambulant Infizierten eine deutliche Mehrheit der Hauptdiagnose bei den infektiösen Erkrankungen mit 81 %. Die zweitgrößte Gruppe zeigte sich hier mit 5,2 % in den kardiovaskulären Erkrankungen.

Demgegenüber zeigten sich unter den nosokomial Infizierten wiederum die kardiovaskulären Erkrankungen am häufigsten, jedoch mit 31,5 % nur als relative Mehrheit dargestellt. Denn insgesamt ergab sich für die nosokomial Infizierten eine wesentlich breitere Verteilung über die selektierten Diagnosen. Als zweitgrößte Gruppe folgten Verletzungen mit 14,4 %, sodass nicht mal die Summe der beiden stärksten Diagnose-Gruppen hier eine absolute Mehrheit fand und die breite Streuung unterstrich. Weit abgeschlagen an 6. Stelle platzierten sich unter den nosokomial Infizierten erst die infektiösen Erkrankungen (s. Tab. 15).

Tabelle 15: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Hauptdiagnosen des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	Hauptdiagnose				
	nicht zuzuordnen	Infektiöse Erkrankungen	Bösartige Neubildungen	Hämato-logische Erkrankungen	Stoffwechsel-erkrankungen
Ambulant erworben	3 (2,6%)	94 (81,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,6%)
Nosokomial erworben	24 (10,8%)	13 (5,9%)	6 (2,7%)	2 (0,9%)	5 (2,3%)
Gesamt	27 (8,0%)	107 (31,7%)	6 (1,8%)	2 (0,6%)	8 (2,4%)

Psychische Erkrankungen	Neuro-logische Erkrankungen	vestibuläre Erkrankungen	Kardio-vaskuläre Erkrankungen	Pulmonale Erkrankungen	Gastro-intestinale Erkrankungen
0 (0,0%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	6 (5,2%)	1 (0,9%)	3 (2,6%)
7 (3,2%)	12 (5,4%)	2 (0,9%)	70 (31,5%)	14 (6,3%)	11 (5,0%)
7 (2,1%)	13 (3,8%)	2 (0,6%)	76 (22,5%)	15 (4,4%)	14 (4,1%)

Muskulo-skelettale Erkrankungen	Urologische Erkrankungen	Gestation	Verletzungen	Gesamt
1 (0,9%)	2 (1,7%)	0 (0,0%)	2 (1,7%)	116 (100,0%)
19 (8,6%)	4 (1,8%)	1 (0,5%)	32 (14,4%)	222 (100,0%)
20 (5,9%)	6 (1,8%)	1 (0,3%)	34 (10,1%)	338 (100,0%)

Die statistische Überprüfung mit dem Chi-Quadrat-Test belegte einen signifikanten Unterschied unter den Hauptdiagnosen in den beiden Studiengruppen ( $p < 0,001$ ).

### 3.11. Anzahl der Nebendiagnosen pro Patient

Das vorliegende Studienkollektiv beinhaltete Patienten mit 0 bis 36 Nebendiagnosen, wobei 50 % der Patienten zwischen 6 und 14 Nebendiagnosen aufwiesen, bei einem Median von 10 Nebendiagnosen (s. Tab. 16).

Tabelle 16: Statistische Darstellung der Anzahl von Nebendiagnosen des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	Anzahl Nebendiagnosen		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	6,28	12,37	10,28
SD	4,76	6,01	6,31
25. Perzentile	2	8	6
Median	5,5	12	10
75. Perzentile	9	16	14
Minimum	0	1	0
Maximum	26	36	36
Anzahl	116	222	338
Gültige Anzahl	116	222	338

Der studieninterne Vergleich stellte sich hierzu deutlich different dar. So verzeichneten die ambulant Infizierten bezüglich der Anzahl von Nebendiagnosen einen Median von nur 5,5 und ein Maximum von 26 Nebendiagnosen. Wohingegen bei den nosokomial Infizierten der Median doppelt so hoch bei 12 lag, mit einem Maximum von 36 Nebendiagnosen.

Der Mann-Whitney-U-Test bestätigte statistisch diesen signifikanten Unterschied hinsichtlich Anzahl der Nebendiagnosen über den beiden Studiengruppen (p-Wert < 0,001).

Auch im studienexternen Vergleich der nosokomial Infizierten mit dem Krankenhaus-Kollektiv zeigte sich eine auffallend höhere Anzahl an Nebendiagnosen seitens der nosokomialen Norovirus-Patientengruppe. So litten 50 % derselbigen an 8-16 Nebendiagnosen gegenüber dem Gesamt-Krankenhaus-Kollektiv mit nur 2-7 Nebendiagnosen. Auch der Mittelwert überstieg mit 12,37 bei weitem den des Krankenhaus-Kollektivs mit 5,1 gemittelten Nebendiagnosen. Der Median präsentierte sich sogar dreifach höher seitens der nosokomialen Norovirus-Gruppe gegenüber dem gesamten Krankenhaus-Kollektiv (s. Tab. 17).

Tabelle 17: Statistische Darstellung der Anzahl von Nebendiagnosen nosokomial Infizierter (n = 222) versus Gesamt-Krankenhaus-Kollektiv (n = 43.010).

	Anzahl der Nebendiagnosen	
	eigenes Kollektiv Nosokomial	KH Bad Neuenahr
Mittelwert	12,37	5,1
SD	6,01	4,5
25. Perzentile	8	2
Median	12	4
75. Perzentile	16	7
Minimum	1	0
Maximum	36	39
Anzahl	222	43010
Gültige Anzahl	222	43010

Der Mann-Whitney-U-Test mit  $p < 0,001$  belegte den Unterschied in der Anzahl der Nebendiagnosen als signifikant.

### 3.12. Häufigkeiten mitbetrachteter Nebendiagnosen im Kollektiv

Unter den mitbetrachteten Nebendiagnosen fanden sich überwiegend nicht signifikante sowie negativ signifikante Ergebnisse, in dem Sinne, dass die miterfasste Nebendiagnose häufiger seitens der ambulant nicht aber der nosokomial Infizierten vorlag. Lediglich die kardialen Erkrankungen waren unter den nosokomial Erworbenen im Vergleich zu den ambulant Erworbenen signifikant vertreten (s. Tab. 18).

Tabelle 18: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung Herzerkrankter über ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

		Kollektiv		Gesamt
		Ambulant	Nosokomial	
Herzerkrankung	ja	48 (41,4%)	152 (68,5%)	200 (59,2%)
	nein	68 (58,6%)	70 (31,5%)	138 (40,8%)
Gesamt		116 (100,0%)	222 (100,0%)	338 (100,0%)

Der zugehörige Chi-Quadrat-Test ermittelte hierzu mit einem p-Wert  $< 0,001$  eine eindeutige Signifikanz.

### 3.13. Klassifikation gemäß PCCL (Patient Clinical Complexity Level)

Im Gesamt-Studienkollektiv wies die Mehrheit der Patienten einen PCCL von 4 auf, jedoch mit 39,1 % lediglich als relative Mehrheit dargestellt, gefolgt von der Patientengruppe mit einem PCCL von 3 ( $\hat{=}$  26,6 %). Die drittgrößte Gruppe präsentierte sich mit einem PCCL von 0 ( $\hat{=}$  18,3 %) (s. Tab. 19).

Der studieninterne Vergleich zeigte für die ambulant Infizierten eine deutlich abweichende Verteilung. Hier bot die absolute Mehrheit der Patienten (50,0 %) lediglich einen PCCL von 0. Weit abgeschlagen reihten sich die zweitgrößte Gruppe mit einem PCCL von 3 ( $\hat{=}$  21,6 %) sowie die drittgrößte Gruppe mit einem PCCL von 2 ( $\hat{=}$  14,7 %) ein.

Demgegenüber standen die nosokomial Infizierten wiederum mit auffällig hohen PCCL-Werten. So bildete hier die PCCL-Klassifikation von 4 ( $\hat{=}$  52,7 %) die absolute Mehrheit – völlig konträr zum Vergleichskollektiv. Die zweitgrößte Gruppe schloss sich mit einem PCCL-Wert von 3 ( $\hat{=}$  29,3 %) an, sowie die drittgrößte Gruppe mit einer PCCL-Klassifikation von 2 ( $\hat{=}$  15,8 %). Die niedrigsten patientenbezogenen Schweregrade PCCL 0-1 ( $\hat{=}$  2,4 %) waren weit abgeschlagen.

Tabelle 19: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der PCCL-Klassifikation des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

		Kollektiv		Gesamt
		Ambulant	Nosokomial	
PCCL	0	58 (50,0%)	4 (1,8%)	62 (18,3%)
	1	1 (0,9%)	1 (0,5%)	2 (0,6%)
	2	17 (14,7%)	35 (15,8%)	52 (15,4%)
	3	25 (21,6%)	65 (29,3%)	90 (26,6%)
	4	15 (12,9%)	117 (52,7%)	132 (39,1%)
Gesamt		116 (100,0%)	222 (100,0%)	338 (100,0%)

Der signifikante Unterschied in der PCCL-Klassifikation über die Studiengruppen ambulant versus nosokomial Infizierter ließ sich im Chi-Quadrat-Test mit einem p-Wert < 0,001 stützen.

Grafisch dargestellt, ließ sich die deutliche Verschiebung der prozentualen Verteilung über den PCCL-Klassen hin zu PCCL 4 in der nosokomialen Patientengruppe gegenüber dem gesamten Studienkollektiv noch eindrücklicher veranschaulichen (s. Abb. 11).

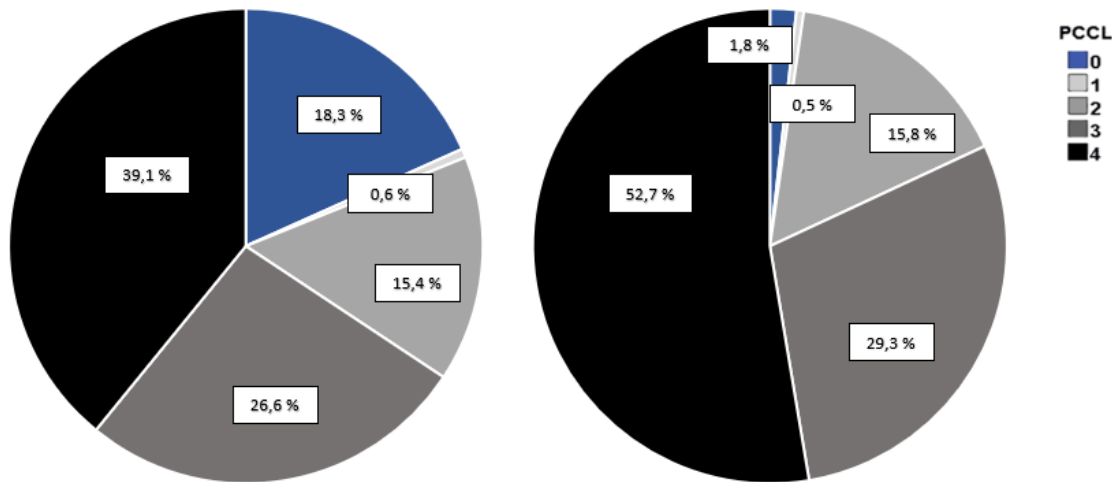


Abbildung 11: Grafische Darstellung der PCCL-Klassifikation des Studienkollektivs (n = 338) versus nosokomial Infizierter (n = 222).

Der Vergleich zwischen nosokomialer Studiengruppe und Krankenhaus-Kollektiv ergab hinsichtlich der PCCL-Klassifikation ein gleichermaßen differentes Bild (s. Tab. 20).

Tabelle 20: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der PCCL-Klassifikation nosokomial Infizierter (n = 222) versus Gesamt-Krankenhaus-Kollektiv (n = 43.010).

PCCL	Kollektiv	
	eigenes Kollektiv	KH Bad Neuenahr
0	4 (1,8%)	24027 (55,9%)
1	1 (0,5%)	511 (1,2%)
2	35 (15,8%)	5139 (11,9%)
3	65 (29,3%)	6944 (16,1%)
4	117 (52,7%)	6389 (14,9%)
Gesamt	222 (100,0%)	43010 (100,0%)

So wie im Krankenhaus-Kollektiv (ebenso wie in der ambulanten Studiengruppe) die absolute Mehrheit der Patienten den niedrigsten Schweregrad 0 ( $\hat{=}$  55,9 %) auf, weit entfernt von der zweitgrößten Gruppe mit einem PCCL von 3 ( $\hat{=}$  16,1 %). Der höchste

PCCL-Wert 4, welcher sich unter den nosokomial Infizierten als stärkste Gruppe zeigt, belegte im gesamten Krankenhaus-Kollektiv gerade mal den dritten Platz ( $\hat{=} 14,9 \%$ ).

Mit einem p-Wert  $< 0,001$  bewies der Chi-Quadrat-Test auch hier den signifikanten Unterschied in der PCCL-Klassifikation über der nosokomialen Studiengruppe und dem Krankenhaus-Kollektiv.

### 3.14. Anzahl der Medikamente bei Aufnahme

Hinsichtlich der Medikamentenanzahl bei Aufnahme fiel auf, dass Minimum und Maximum in allen Gruppierungen (ambulant, nosokomial und Gesamt-Studienkollektiv) identisch waren, obgleich sich die weitere Verteilung in den einzelnen Gruppen deutlich voneinander unterschied. So zeigte sich im Gesamt-Studienkollektiv ein Median von 6 Medikamenten pro Patient, wohingegen dieser in der ambulanten Patientengruppe mit nur 4,5 nach unten und in der nosokomialen Patientengruppe mit 7 Medikamenten pro Patient nach oben hin abwich (s. Tab. 21).

Tabelle 21: Statistische Darstellung der Anzahl von Medikamenten bei Aufnahme des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	Anzahl Medikamente bei Aufnahme		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	4,43	7,15	6,21
SD	3,92	3,97	4,15
25. Perzentile	1	4	3
Median	4,5	7	6
75. Perzentile	7	10	9
Minimum	0	0	0
Maximum	18	18	18
Anzahl	116	222	338
Gültige Anzahl	114	218	332

Ebenso verhielt es sich mit der 25. und 75. Perzentile. So wiesen im gesamten Studienkollektiv 50 % der Patienten 3 bis 9 Medikamente bei Aufnahme auf. Unter den ambulanten Patienten wichen diese mit 1 bis 7 Medikamenten wieder deutlich nach unten

und unter den nosokomialen Patienten mit 4 bis 10 Medikamenten erneut leicht nach oben hin ab (s. Tab. 21).

Der Mann-Whitney-U-Test bestätigte mit  $p < 0,001$  diesen signifikanten Unterschied über den beiden Studiengruppen ambulant versus nosokomial.

### 3.15. Aufnahme aus Altenheim

Alle Gruppierungen zeigten hierbei eine annähernd gleiche Verteilung, mit jeweils deutlicher Mehrheit ( $> 80\%$ ) seitens der Patienten, die nicht aus dem Altenheim aufgenommen wurden (s. Tab. 22).

Tabelle 22: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Aufnahme aus Altenheim des Studienkollektivs ( $n = 338$ ) sowie ambulant ( $n = 116$ ) versus nosokomial ( $n = 222$ ) Infizierter.

		Kollektiv		Gesamt
		Ambulant	Nosokomial	
Aufnahme aus Altenheim	ja	21 (18,1%)	32 (14,5%)	53 (15,8%)
	nein	95 (81,9%)	188 (85,5%)	283 (84,2%)
Gesamt		116 (100,0%)	220 (100,0%)	336 (100,0%)

So kamen innerhalb des gesamten Studienkollektivs nur 15,8 % der Patienten aus einem Altenheim. In der ambulanten Gruppe stieg diese Patientenzahl minimal auf 18,1 % und fiel hingegen in der nosokomialen Gruppe leicht auf 14,5 % ab.

Auch der Chi-Quadrat-Test dokumentierte mit  $p = 0,395$  keinen signifikanten Unterschied.

### 3.16. Emesis

Bei Erhebung diverser Symptome im Rahmen der Norovirus-Erkrankung klagte im Gesamt-Studienkollektiv eine deutliche Mehrheit von 268 Patienten ( $\hat{=} 79,8\%$ ) über Emesis. Lediglich 68 Patienten ( $\hat{=} 20,2\%$ ) wiesen keine Emesis auf; bei 2 Patienten fanden sich diesbezüglich keine Angaben.

Die beiden Studiengruppen (ambulant und nosokomial) stellten sich tendenziell ähnlich dar. So überwiegen hinsichtlich Emesis beiderseits ebenso deutlich die symptomatischen Patienten. Jedoch zeichnete sich diese Mehrheit unter den ambulant Infizierten nachdrücklicher ab, als unter den nosokomial Infizierten (s. Tab. 23).

Tabelle 23: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung des Symptoms Emesis des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

		Kollektiv		Gesamt
		Ambulant	Nosokomial	
Emesis	ja	101 (87,1%)	167 (75,9%)	268 (79,8%)
	nein	15 (12,9%)	53 (24,1%)	68 (20,2%)
Gesamt		116 (100,0%)	220 (100,0%)	336 (100,0%)

Der Chi-Quadrat-Test wies mit  $p = 0,015$  über Emesis, betreffend symptomatisch versus symptomfrei über ambulant versus nosokomial, eine deutliche Signifikanz auf.

Die Anzahl der Emesis-Tage zeigte sich sowohl im Gesamt-Studienkollektiv als auch in den einzelnen Studiengruppen (ambulant und nosokomial) ihrer Verteilung betreffend nahezu identisch. So wiesen 50% der von Emesis betroffenen Patienten, ob ambulant oder nosokomial, genannte Symptomatik über 1-2 Tage auf, bei jeweils einem Median von 1 Tag. Lediglich das Maximum unterschied sich mit 30 Tagen in der ambulanten Gruppe gegenüber nur 6 Tagen unter den nosokomial Infizierten weit voneinander (s. Tab. 24).

Tabelle 24: Statistische Darstellung der Anzahl von Emesis-Tagen für symptomatische Patienten des Studienkollektivs (n = 268) sowie ambulant (n = 101) versus nosokomial (n = 167) Infizierter.

	Emesis-Tage		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	2,10	1,48	1,70
SD	3,27	0,93	2,09
25. Perzentile	1,00	1,00	1,00
Median	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>
75. Perzentile	2,00	2,00	2,00
Minimum	1	1	1
Maximum	<b>30</b>	<b>6</b>	<b>30</b>
Anzahl	101	167	268
Gültige Anzahl	90	166	256

Im Mann-Whitney-U-Test war bei einer Wahrscheinlichkeit von  $p = 0,07$  die Nullhypothese, dass die Verteilung von Emesis-Tagen über die Kategorien von ambulant

und nosokomial identisch ist, beizubehalten.

### 3.17. Diarrhoe

Im Gesamt-Studienkollektiv klagte weiterhin eine absolute Mehrheit von 320 Patienten ( $\cong 95,5\%$ ) über Diarrhoe. 15 Patienten ( $\cong 4,5\%$ ) waren diesbezüglich symptomfrei; bei 3 inkludierten Patienten fanden sich keine Angaben. Prozentual betrachtet, stellte sich dies auch in den einzelnen Studiengruppen (ambulant und nosokomial) nahezu identisch dar. So überwiegen mit  $94,8\%$  (ambulant) bzw.  $95,9\%$  (nosokomial) beiderseits ebenso deutlich die hinsichtlich Diarrhoe symptomatischen Patienten (s. Tab. 25).

Tabelle 25: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung des Symptoms Diarrhoe des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

		Kollektiv		Gesamt
		Ambulant	Nosokomial	
Diarrhoe	ja	110 (94,8%)	210 (95,9%)	320 (95,5%)
	nein	6 (5,2%)	9 (4,1%)	15 (4,5%)
Gesamt		116 (100,0%)	219 (100,0%)	335 (100,0%)

Der Chi-Quadrat-Test erwies mit  $p = 0,654$  bezüglich dem Symptom Diarrhoe, betreffend symptomatisch versus symptomfrei über ambulant versus nosokomial, keine Signifikanz.

Die Anzahl der Diarrhoe-Tage zeigte sich sowohl im Gesamt-Studienkollektiv als auch in den einzelnen Studiengruppen (ambulant und nosokomial) hinsichtlich ihrer Verteilung ebenfalls annähernd identisch.

So wiesen  $50\%$  der von Diarrhoe betroffenen Patienten, unter den ambulant Infizierten, genannte Symptomatik über 2 bis 4 Tage auf, vergleichend zur nosokomialen Gruppe mit 2 bis 5 Tagen. Der Median lag in beiden Gruppen bei 3, mit einem Minimum von je 1 Tag. Lediglich das Maximum unterschied sich mit 32 Tagen in der ambulanten Gruppe gegenüber 25 Tagen in der nosokomialen Gruppe voneinander (s. Tab. 26).

Im Mann-Whitney-U-Test war bei einer Wahrscheinlichkeit von  $p = 0,097$  die Nullhypothese, dass die Verteilung von Diarrhoe-Tagen über den Kategorien von ambulant und nosokomial identisch ist, ebenfalls beizubehalten.

Tabelle 26: Statistische Darstellung der Anzahl von Diarrhoe-Tagen für symptomatische Patienten des Studienkollektivs (n = 320) sowie ambulant (n = 110) versus nosokomial (n = 210) Infizierter.

	Diarrhoe-Tage		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	3,50	3,93	3,79
SD	3,69	3,36	3,47
25. Perzentile	2,00	2,00	2,00
Median	<b>3,00</b>	<b>3,00</b>	<b>3,00</b>
75. Perzentile	4,00	5,00	4,00
Minimum	1	1	1
Maximum	<b>32</b>	<b>25</b>	<b>32</b>
Anzahl	110	210	320
Gültige Anzahl	100	209	309

### 3.18. Nausea

Bei 161 Patienten im Gesamt-Studienkollektiv wurde das Symptom Übelkeit erfasst, wiederum bei 5 Patienten wurde diesbezüglich Symptomfreiheit dokumentiert. In den Akten der restlichen Studien-Patienten fanden sich keine Angaben zur Symptomatik. Unter den hinsichtlich dem Symptom Nausea detektierten Patienten, stellten die symptomatischen Patienten mit 97,0 % eine eindeutige Mehrheit gegenüber den erfassten symptomfreien Patienten dar (s. Tab. 27).

Tabelle 27: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung des Symptoms Nausea des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

		Kollektiv		Gesamt
		Ambulant	Nosokomial	
Nausea	ja	60 (100,0%)	101 (95,3%)	161 (97,0%)
	nein	0 (0,0%)	5 (4,7%)	5 (3,0%)
Gesamt		60 (100,0%)	106 (100,0%)	166 (100,0%)

Die beiden Studien-Gruppen selektiv betrachtet, spiegelten diese klare Pluralität ebenso wieder. Prozentual präsentierten sie sich hierzu annähernd gleich.

Somit ergab sich im Fisher-Exakt-Test mit einem p-Wert = 0,160 keine Signifikanz hinsichtlich Nausea, betreffend symptomatisch versus symptomfrei über ambulant versus nosokomial.

### 3.19. Temperatur

Erfasst wurden die Körpertemperaturwerte in Grad Celsius aller Studien-Patienten, sofern sie deren Patientenakten zu entnehmen waren. Die Grafik (s. Abb. 12) separiert sich in zwei zu betrachtende Temperaturverläufe.

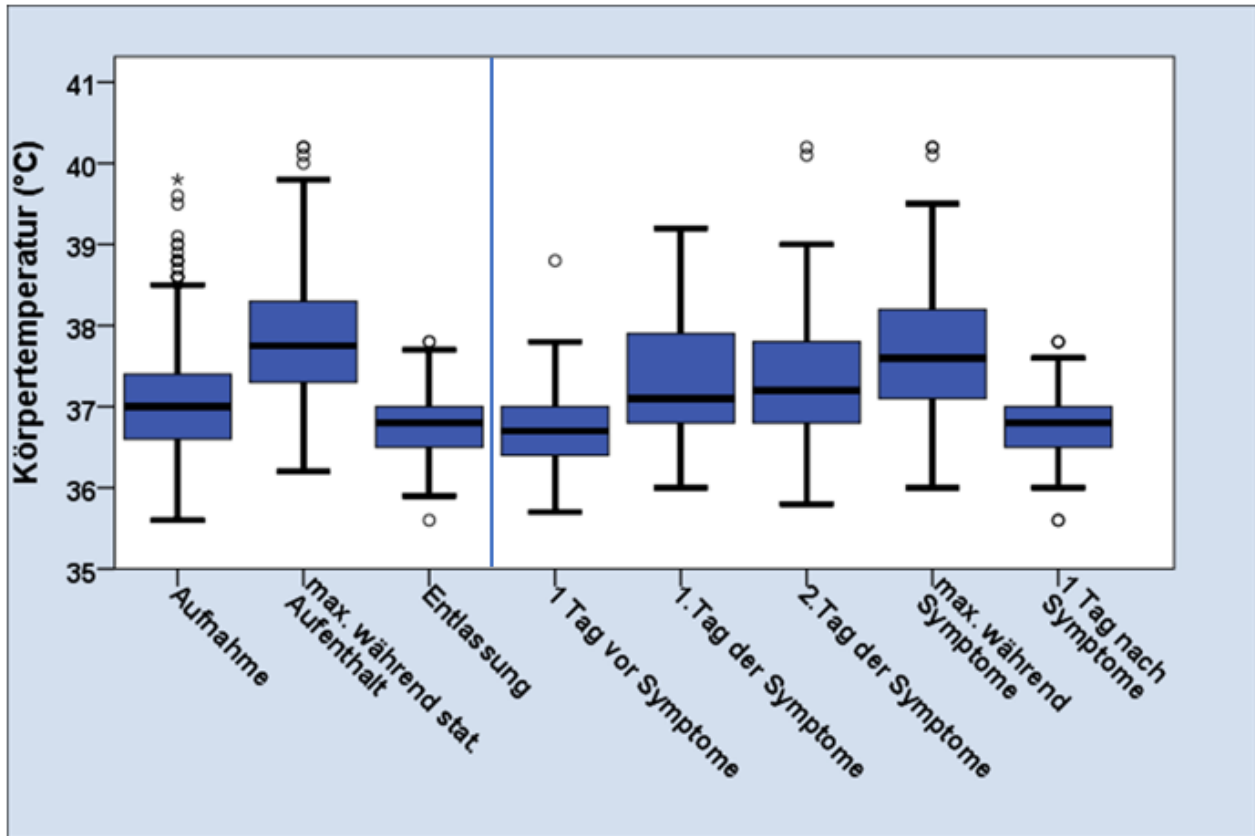


Abbildung 12: Boxplot-Darstellung der Körpertemperatur des Studienkollektivs (n = 338) über dem zeitlichen Verlauf des stationären Aufenthaltes (Boxplot 1-3) sowie der Norovirus-Erkrankung (Boxplot 4-8).

So zeigte sich linksseitig (s. Abb. 12) der erste Temperaturverlauf mit insgesamt drei Boxplots. Er beinhaltete den gesamten Klinikaufenthalt je Studienpatient und umfasste drei Messungen- bei Aufnahme, als Maximum während des Aufenthaltes sowie vor Entlassung.

Im ersten Patientenkontakt gemessen zeigte sich die Temperatur mit einem Median von 37,0 °C. Dieser stieg während des stationären Aufenthaltes auf 37,75 °C als medianer Maximal-Wert an. Zur Entlassung fiel der Median wieder auf einen dem Ausgangsmedian annähernd gleichen Wert von 36,8 °C ab.

Der zweite dargestellte Temperaturverlauf (s. Abb. 12- rechtsseitig) formierte sich aus fünf

Messpunkten je Studienpatient (= fünf Boxplots), aufgezeichnet rein in der symptomatischen Phase der Norovirus-Infektion. Bezogen auf die Infektion an sich, stellte diese Temperaturkurve die bedeutend gezieltere dar, deren Messpunkte wie folgt lagen: am Tag vor Auftreten erster Symptome, am 1. und 2. Tag der Symptome, als Maximum während der gesamten symptomatischen Phase, sowie 1 Tag nach Abklingen aller Symptome.

So waren mit Beginn der Symptome die Temperaturen aufsteigend und mit Abklingen der Symptome wieder abfallend. Demgemäß stieg der Temperatur-Median von 36,7 °C, gemessen am Tag vor Auftreten erster Symptome, auf einen Median von 37,1 °C am 1. Tag der Symptome, über 37,2 °C am 2. Tag, bis zu einem Maximum während der gesamten symptomatischen Phase von 37,6 °C, bevor er schließlich wieder auf einen dem Ausgangswert vor Symptome nahezu identischen Median von 36,8 °C abfiel.

Zum Vergleich der beiden Studiengruppen wurden lediglich die maximalen Temperaturwerte während des gesamten stationären Aufenthaltes gegenübergestellt. Aus diesen ergaben sich für beide Studiengruppen (ambulant und nosokomial) annähernd gleiche Messwerte (s. Tab. 28).

Tabelle 28: Statistische Darstellung des Temperaturmaximums während des stationären Aufenthaltes des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	Temperatur maximal während Aufenthalt		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	37,81	37,89	37,86
SD	0,76	0,79	0,78
25. Perzentile	37,25	37,30	37,30
Median	<b>37,80</b>	<b>37,70</b>	<b>37,75</b>
75. Perzentile	38,40	38,30	38,30
Minimum	36,20	36,40	36,20
Maximum	<b>39,60</b>	<b>40,20</b>	<b>40,20</b>
Anzahl	116	222	338
Gültige Anzahl	101	201	302

Der Mann-Whitney-U-Test belegte hierbei mit einem p-Wert von 0,752 das Ausbleiben eines signifikanten Unterschiedes.

### 3.20. Entlassart

Im Gesamt-Studienkollektiv wurden mit 86,4 % die allermeisten Patienten regelrecht entlassen. Die zweitgrößte Gruppe mit 9,5 % aller Studien-Patienten, wurde in eine Reha-Maßnahme überführt. 2,1 % aller Studien-Patienten verstarben im Krankenhaus (s. Tab. 29).

Tabelle 29: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Entlassart des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

		Studienkollektiv		Gesamt
		Ambulant	Nosokomial	
Entlassart	Reha	4 (3,4%)	28 (12,6%)	32 (9,5%)
	regelrecht	112 (96,6%)	180 (81,1%)	292 (86,4%)
	externes KH	0 (0,0%)	6 (2,7%)	6 (1,8%)
	Tod	0 (0,0%)	7 (3,2%)	7 (2,1%)
	gegen ärztl. Rat	0 (0,0%)	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Gesamt		116 (100,0%)	222 (100,0%)	338 (100,0%)

Selektiv betrachtet wurden ebenfalls sowohl ambulant als auch nosokomial Infizierte hauptsächlich regelrecht entlassen. Als zweitgrößte Einheit präsentierte sich in beiden Gruppen erneut die Entlassung in eine Reha-Maßnahme. Trotz dieser Analogien, wichen die zugehörigen prozentualen Verteilungen klar voneinander ab. So fiel die im Gesamt-Studienkollektiv mit 86,4 % berechnete Spitzengruppe, der regelrechten Entlassungen, unter den nosokomial Infizierten auf 81,1 % ab und stieg unter den ambulant Infizierten auf einen Wert von 96,6 % deutlich an (s. Tab. 29).

In der Gruppe der ambulant Infizierten verstarben keine Patienten, wohingegen unter den nosokomial Infizierten 7 Patienten ( $\cong$  3,2 %) ihrer Erkrankungen erlagen.

Die unterschiedlich abgebildete Verteilung der Entlassart über den Vergleichsgruppen ambulant versus nosokomial fand sich im Chi-Quadrat-Test mit einer Signifikanz von  $p = 0,003$  wieder.

Auch im gesamten Krankenhaus-Kollektiv wurden die Patienten im Studienzeitraum überwiegend regelrecht entlassen (89,1 %), wohingegen 3,7 % als zweitgrößte Patientengruppe in eine Reha-Maßnahme entlassen wurden.

Insgesamt verstarben im betrachteten Zeitraum 984 Patienten im Krankenhaus. Somit lag prozentual gesehen die Mortalität innerhalb der nosokomialen Studiengruppe mit 3,2 % über der Mortalität des Gesamt-Krankenhaus-Kollektivs von 2,3 % (s. Tab. 30).

Tabelle 30: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Entlassart nosokomial Infizierter (n = 222) versus Gesamt-Krankenhaus-Kollektiv (n = 43.010).

		Studienkollektiv	Gesamt-KH-Kollektiv
Entlassart	Reha	28 (12,6%)	1572 (3,7%)
	regelrecht	180 (81,1%)	38334 (89,1%)
	externes KH	6 (2,7%)	1574 (3,7%)
	Tod	7 (3,2%)	984 (2,3%)
	gegen ärztl. Rat	1 (0,5%)	544 (1,3%)
	Fehlend	0	2
Gesamt		222 (100,0%)	43008 (100,0%)

Diese signifikante Differenz wurde im Chi-Quadrat-Test mit p-Wert < 0,001 belegt.

### 3.21. Laborwerte

Die bei Aufnahme, Entlassung sowie während der stationären Behandlung gemessenen Laborwerte aller Studienpatienten ließen sich allgemein als im Verlauf ansteigende bzw. abfallende Parameter gruppieren und hier skizzieren. Darüber hinaus konnten signifikante Unterschiede der gemessenen Werte über den Vergleichsgruppen ambulant versus nosokomial herausgestellt werden.

#### 3.21.1. Ansteigende Parameter

Die Laborparameter Kreatinin, CRP, CK, GOT, GPT, Leukozyten und Hämatokrit stiegen in beiden Vergleichsgruppen (ambulant und nosokomial) während des stationären Aufenthaltes an und fielen im Mittel zur Entlassung wieder ab.

#### 3.21.2. Abfallende Parameter

Die Laborparameter Kalium und Natrium fielen in beiden Vergleichsgruppen (ambulant und nosokomial) während des stationären Aufenthaltes ab und stiegen im Mittel zur Entlassung wieder auf nahezu dem Ausgangswert an.

### 3.21.3. Laborchemisch signifikante Unterschiede der Vergleichsgruppen

#### 3.21.3.1. Kreatinin

Wie bereits erwähnt, stieg das Kreatinin in beiden Studiengruppen über dem Verlauf der stationären Behandlung zeitweise deutlich an.

Zwischen näherungsweise gleichem Ausgangsniveau zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und ähnlichem Wert zur Entlassung wies es jedoch indes einen wesentlich steileren Anstieg unter den nosokomial Infizierten gegenüber den ambulant Infizierten auf. So war der Median während des Aufenthaltes in der nosokomialen Studiengruppe mit 1,27 gegenüber dem Median der ambulanten Studiengruppe mit 1,08 deutlich höher. Auch der Maximalwert während des Aufenthaltes überstieg mit 8,65 den maximalen Wert der ambulanten Gruppe mit 7,2 (s. Tab. 31).

Tabelle 31: Statistische Darstellung des Kreatininwertes (mg/dl) des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	Kreatinin maximal während Aufenthalt		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	1,60	1,65	1,64
SD	1,29	1,13	1,17
25. Perzentile	0,94	1,03	1,00
Median	1,08	1,27	1,22
75. Perzentile	1,74	1,83	1,80
Minimum	0,58	0,62	0,58
Maximum	7,20	8,65	8,65
Anzahl	116	222	338
Gültige Anzahl	73	207	280

Der p-Wert im Mann-Whitney-U-Test deutete mit 0,034 entsprechend auf eine signifikante Differenz unter den Vergleichsgruppen ambulant versus nosokomial hin.

#### 3.21.3.2. Kalium

Der Kaliumwert markierte in beiden Studiengruppen während des stationären Aufenthaltes einen abfallenden Verlauf, wobei der mediane Ausgangswert, gemessen bei Aufnahme, unter den ambulant Infizierten mit 4,00 leicht niedriger lag als unter den nosokomial Infizierten mit 4,25. Minimum bzw. Maximum wiederum lagen seitens der

nosokomialen Gruppe niedriger (s. Tab. 32).

Tabelle 32: Statistische Darstellung des Serumkaliumwertes (mmol/l) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	Serumkalium bei Aufnahme		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	4,08	4,25	4,19
SD	0,64	0,56	0,59
25. Perzentile	3,7	3,9	3,81
Median	4	4,25	4,2
75. Perzentile	4,41	4,55	4,51
Minimum	2,4	2,26	2,26
Maximum	7,17	5,91	7,17
Anzahl	116	222	338
Gültige Anzahl	113	220	333

Der Mann-Whitney-U-Test ergab hierzu einen p-Wert entsprechend von  $p = 0,002$ .

### 3.21.3.3. CRP

Der CRP-Wert stieg im Verlauf der stationären Behandlung in beiden Studiengruppen zeitweise deutlich an.

Nach annähernd gleichem medianen Ausgangsniveau, am Aufnahmetag, stieg er unter den nosokomial Infizierten jedoch wesentlich höher an bzw. war auch zur Entlassung höher, als unter den ambulant Infizierten. So stieg der Median der nosokomialen Patientengruppe während des stationären Aufenthaltes mit 59,50 auf einen nahezu dreifach höheren Wert an, gegenüber dem Median der ambulanten Patientengruppe mit 21,85 (s. Tab. 33).

Tabelle 33: Statistische Darstellung des CRP-Wertes (mg/l) während des stationären Aufenthaltes des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	CRP maximal während Aufenthalt		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	52,11	88,38	78,12
SD	58,10	81,18	77,04
25. Perzentile	13,15	23,23	18,70
Median	21,85	59,50	50,40
75. Perzentile	85,58	137,95	126,95
Minimum	0,70	1,10	0,70
Maximum	253,70	445,90	445,90
Anzahl	116	222	338
Gültige Anzahl	82	208	290

Der Median, gemessen zur Entlassung verblieb mit 14,30 seitens der nosokomial Infizierten weiterhin knapp 1,5-fach so hoch wie der der ambulant Infizierten mit 9,35 (s. Tab. 34).

Tabelle 34: Statistische Darstellung des CRP-Wertes (mg/l) vor Entlassung des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	CRP vor Entlassung		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	20,29	26,87	24,96
SD	30,38	32,84	32,23
25. Perzentile	2,93	5,33	4,30
Median	9,35	14,30	13,65
75. Perzentile	20,98	34,50	29,83
Minimum	0,10	0,30	0,10
Maximum	179,90	191,10	191,10
Anzahl	116	222	338
Gültige Anzahl	80	196	276

Der jeweils zugehörige Mann-Whitney-U-Test belegte mit  $p < 0,001$  in der Verlaufsmessung bzw.  $p = 0,016$  in der Entlassungsmessung eine vorliegende Signifikanz der Unterscheidung ambulant versus nosokomial.

## 3.21.3.4. Hämatokrit

Der Hämatokrit-Wert stieg während des stationären Aufenthaltes in beiden Studiengruppen zeitweise deutlich an. Jedoch erwies sich der mediane Wert über allen drei dargestellten Messpunkten (Aufnahme, Verlauf, Entlassung- s. Tab. 35-37) unter den ambulant Infizierten jeweils höher als unter den nosokomial Infizierten.

Die entsprechenden Berechnungen im Mann-Whitney-U-Test ergaben korrelierend hierfür bei Aufnahme  $p < 0,001$  sowie während des Aufenthaltes  $p = 0,002$  und zur Entlassung  $p < 0,001$  über dem Vergleich ambulant versus nosokomial eine signifikante Differenz derselbigen.

Tabelle 35: Statistische Darstellung des Hämatokrit-Wertes (%) bei stationärer Aufnahme des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	Hämatokrit bei Aufnahme		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	40,35	37,08	38,19
SD	5,13	5,58	5,64
25. Perzentile	38,00	34,00	35,00
Median	<b>40,00</b>	38,00	<b>39,00</b>
75. Perzentile	43,50	41,00	42,00
Minimum	23,00	13,90	13,90
Maximum	<b>53,00</b>	49,00	<b>53,00</b>
Anzahl	116	<b>222</b>	338
Gültige Anzahl	113	221	334

Tabelle 36: Statistische Darstellung des maximalen Hämatokrit-Wertes (%) während des stationären Aufenthaltes des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	Hämatokrit maximal während Aufenthalt		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	41,04	39,28	39,77
SD	5,21	4,55	4,80
25. Perzentile	39,00	36,00	36,75
Median	41,00	39,00	40,00
75. Perzentile	44,75	42,00	43,00
Minimum	23,00	24,00	23,00
Maximum	53,00	51,00	53,00
Anzahl	116	222	338
Gültige Anzahl	80	210	290

Tabelle 37: Statistische Darstellung des Hämatokrit-Wertes (%) vor Entlassung des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	Hämatokrit vor Entlassung		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	37,97	35,13	35,91
SD	5,23	5,08	5,27
25. Perzentile	35,00	32,00	32,00
Median	38,00	35,00	36,00
75. Perzentile	42,00	38,00	40,00
Minimum	22,00	23,00	22,00
Maximum	48,00	51,00	51,00
Anzahl	116	222	338
Gültige Anzahl	78	205	283

### 3.21.3.5. Leukozyten

In beiden Studiengruppen markierten die Leukozyten während des stationären Aufenthalts einen Anstieg auf vergleichbar hohe Werte. Jedoch zeigte sich das mediane Anfangsniveau, gemessen bei Aufnahme, unter den ambulant Infizierten höher als unter den nosokomial Infizierten (s. Tab. 38).

Tabelle 38: Statistische Darstellung der Leukozyten (Zellen/ $\mu$ l) bei stationärer Aufnahme des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	Leukozyten bei Aufnahme		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	10,94	9,64	10,08
SD	5,27	3,88	4,43
25. Perzentile	7,60	7,23	7,30
Median	9,60	8,75	9,10
75. Perzentile	12,65	11,20	11,70
Minimum	1,90	4,00	1,90
Maximum	35,60	29,80	35,60
Anzahl	116	222	338
Gültige Anzahl	113	220	333

Bei Entlassung wiederum stellte sich der Median seitens der nosokomialen Patientengruppe höher dar als in der ambulanten Patientengruppe (s. Tab. 39).

Tabelle 39: Statistische Darstellung der Leukozyten (Zellen/ $\mu$ l) vor Entlassung des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter.

	Leukozyten vor Entlassung		
	Ambulant	Nosokomial	Gesamt
Mittelwert	7,13	8,44	8,07
SD	4,27	9,31	8,24
25. Perzentile	5,10	5,90	5,50
Median	6,10	7,20	6,90
75. Perzentile	8,20	9,20	9,05
Minimum	1,80	2,90	1,80
Maximum	36,40	133,00	133,00
Anzahl	116	222	338
Gültige Anzahl	78	203	281

Folglich zeigte der Mann-Whitney-U-Test hinsichtlich des Aufnahme- bzw. Entlassungswertes mit  $p = 0,036$  bzw.  $p = 0,003$  signifikante Unterschiede über den Vergleichsgruppen ambulant versus nosokomial.

### 3.22. Verstorbene

Insgesamt verstarben sieben Patienten aus dem Kreis der Studienpatienten im Krankenhaus. Allesamt gehörten sie der Gruppe der nosokomial Infizierten an, obgleich sich diesbezüglich im Chi-Quadrat-Test über Verstorbene versus Studienkollektiv mit  $p=0,1$  keine Signifikanz ergab.

Weiterhin betrachtet wurden diverse Charakteristika der verstorbenen Patienten, im Kontext des Studienkollektivs.

#### 3.22.1. Geschlecht

Mit vier Patienten waren die Verstorbenen mehrheitlich ( $\hat{=} 57,1\%$ ) weiblich. Drei verstorbene Patienten ( $\hat{=}42,9\%$ ) waren männlich (s. Tab. 40).

Tabelle 40: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung des Geschlechts der Überlebenden (n = 331) versus Verstorbenen (n = 7) des Studienkollektivs.

		Studienkollektiv	
		Überlebende	Verstorbene
Geschlecht	männlich	116 (35,1%)	3 (42,9%)
	weiblich	215 (64,9%)	4 (57,1%)
	Gesamt	331 (100%)	7 (100,0%)

Eine Signifikanz hinsichtlich des Geschlechtes über Verstorbene versus Überlebende innerhalb des Studienkollektivs ließ sich mit  $p = 0,668$  im Chi-Quadrat-Test nicht erfassen.

### 3.22.2. Alter

Die sieben Verstorbenen fanden sich ausschließlich in den Altersklassen ab 51 Jahre. Hauptanteilig mit 71,4 % waren sie sogar älter als 80 Jahre (s. Tab. 41).

Tabelle 41: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung des Alters der Überlebenden (n = 331) versus Verstorbenen (n = 7) des Studienkollektivs.

		Studienkollektiv	
		Überlebende	Verstorbene
Altersklasse	11 - 30	17 (5,1%)	0
	31 - 50	22 (6,7%)	0
	51 - 80	150 (45,3%)	2 (28,6%)
	80+	142 (42,9%)	5 (71,4%)
	Gesamt	331 (100,0%)	7 (100,0%)

Doch auch hier ließ sich kein signifikanter Unterschied über Verstorbene versus Überlebende innerhalb des Studienkollektivs im Chi-Quadrat-Test ( $p = 0,469$ ) ermitteln.

### 3.22.3. PCCL

In Hinblick auf die PCCL-Klassifikation ließ sich eine mehrheitliche Einordnung von fünf Patienten ( $\hat{=} 71,4 \%$ ) zugunsten der höchsten Gruppe (PCCL 4) feststellen. Ein Patient ( $\hat{=} 14,3 \%$ ) wies einen PCCL von 3 auf, wiederum ein Patient ( $\hat{=} 14,3 \%$ ) war einem PCCL von 1 zuzuordnen (s. Tab. 42).

Tabelle 42: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der PCCL-Klassifikation der Überlebenden (n = 331) versus Verstorbenen (n = 7) des Studienkollektivs.

		Studienkollektiv	
		Überlebende	Verstorbene
PCCL	0	61 (18,4%)	1 (14,3%)
	1	2 (0,6%)	0
	2	52 (15,7%)	0
	3	89 (26,9%)	1 (14,3%)
	4	127 (38,4%)	5 (71,4%)
	Gesamt	331 (100%)	7 (100,0%)

Einen signifikanten Unterschied der PCCL-Verteilung über Verstorbene versus Überlebende innerhalb des Studienkollektivs ließ sich jedoch im Chi-Quadrat-Test mit  $p = 0,473$  nicht eruieren.

#### 3.22.4. Diagnosen

Ergänzend konnte festgehalten werden, dass alle Verstorbenen mindestens 11 Nebendiagnosen vorwiesen, fünf von ihnen litten sogar an mehr als 15 Nebendiagnosen. Vergleichend hierzu ergab der Median der Gesamt-Studiengruppe einen Wert von 10 Nebendiagnosen.

Hauptdiagnostisch wurden fünf Verstorbene und somit ihre Überzahl ( $\cong 71,4\%$ ), im Vergleich zum Gesamt-Studienkollektiv mit nur 22,5 %, unter kardiovaskulären Erkrankungen geführt.

#### 3.23. Einflussfaktoren auf die differente Verweildauer (VWD-mVWD)

Ferner wurden sämtliche Merkmale der Studienpatienten in Relation zur differenten Verweildauer (VWD-mVWD) gesetzt, um mögliche Korrelationen für eine verlängerte Verweildauer zu detektieren.

##### 3.23.1. Alter

Die Verweildauer war in der nosokomialen Gruppe im Median über allen Altersklassen länger als es ihre DRG vorgab. Hierbei nahm die Verlängerung mit aufsteigender Altersstufe stetig zu, mit letztlich kleinem Abfall in der höchsten Altersklasse (s. Tab. 43). Eine statistische Signifikanz ergab sich mit einem p-Wert = 0,176 jedoch nicht.

Tabelle 43: Statistische Darstellung der differenten Verweildauer über den Altersklassen der nosokomial Infizierten (n = 222).

	Differenz: VWD - mVWD (Tage)				
	Altersklasse				
	11-30	31-50	51-80	80+	Gesamt
Mittelwert	0,25	3,65	9,70	5,87	7,55
SD	1,77	6,69	14,12	7,39	11,15
25. Perzentile	-1,00	-2,83	0,98	1,00	0,95
Median	0,25	4,15	6,25	4,40	5,30
75. Perzentile		9,63	12,78	10,00	10,40
Minimum	-1,00	-5,00	-9,50	-8,10	-9,50
Maximum	1,50	11,30	81,10	31,70	81,10
Anzahl	2	4	102	114	222
Gültige Anzahl	2	4	102	113	221

### 3.23.2. PCCL

Die Verweildauer war in der nosokomialen Studiengruppe im Median über fast allen PCCL-Stufen länger als es ihre DRG vorgab. Lediglich Patienten in der niedrigsten PCCL-Stufe hatten eine medial kürzere Verweildauer. Insgesamt nahm die Verlängerung mit aufsteigender PCCL-Stufe stetig zu, mit dem größten Median von 5,95 Tagen in der höchsten PCCL-Stufe (s. Tab. 44). Eine statistische Signifikanz ergab sich mit einem p-Wert = 0,200 jedoch nicht.

Tabelle 44: Statistische Darstellung der differenten Verweildauer über dem PCCL der nosokomial Infizierten (n = 222).

	Differenz: VWD - mVWD (Tage)					
	PCCL					
	0	1	2	3	4	Gesamt
Mittelwert	2,35	2,00	5,65	6,26	9,07	7,55
SD	7,72		11,62	7,64	12,58	11,15
25. Perzentile	-2,03	2,00	0,80	0,65	1,50	0,95
Median	-1,10	2,00	3,70	5,20	5,95	5,30
75. Perzentile	10,18	2,00	7,70	9,70	12,48	10,40
Minimum	-2,30	2,00	-9,50	-8,10	-7,10	-9,50
Maximum	13,90	2,00	66,10	31,70	81,10	81,10
Anzahl	4	1	35	65	117	222
Gültige Anzahl	4	1	35	65	116	221

### 3.23.3. Nebendiagnosen

Die Verweildauer präsentierte sich in der nosokomialen Studiengruppe im Median bei jeder Anzahl von Nebendiagnosen länger als es ihre DRG vorgab.

Hierbei nahm die Verlängerung mit der Anzahl der Nebendiagnosen stetig zu, mit letztlich nur minimalem Abfall in der höchsten Gruppe (s. Tab. 45).

Der Kruskal-Wallis-Test erbrachte hierzu mit einem p-Wert = 0,011 eine deutliche Signifikanz.

Tabelle 45: Statistische Darstellung der differentiellen VWD über Anzahl der Nebendiagnosen der nosokomial Infizierten (n = 222).

	Differenz: VWD - mVWD (Tage)				
	Anzahl der Nebendiagnosen (gruppiert)				
	0 - 5	6 - 10	11 - 15	> 15	Gesamt
Mittelwert	5,13	4,70	8,00	10,96	7,55
SD	13,68	5,40	8,41	15,46	11,15
25. Perzentile	-0,50	0,70	1,40	1,70	0,95
Median	2,70	3,90	6,55	6,50	5,30
75. Perzentile	7,15	9,25	13,98	12,90	10,40
Minimum	-9,50	-6,30	-7,10	-8,10	-9,50
Maximum	66,10	21,80	31,50	81,10	81,10
Anzahl	25	65	69	63	222
Gültige Anzahl	25	65	68	63	221

Die weiteren betrachteten Merkmale erlaubten keinen Hinweis auf signifikante Einflussfaktoren bzw. eine Korrelation für eine verlängerte Verweildauer.

#### 4. Diskussion

Wie bereits zu Beginn erläutert, gehören die Noroviren zu den häufigsten detektierten Erregern für nicht-bakterielle gastrointestinale Erkrankungen, welche nicht selten aufgrund ihrer hohen Immun- und Umweltresistenz und niedrigen infektiösen Dosis zu raschen Ausbreitungen führen, mit regelrechten Epidemien im Gesundheitswesen. Somit obliegt am ehesten hospitalisierten Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko einer Infektion, bei zudem meist erheblich beeinträchtigtem Gesundheitszustand und somit nicht selten resultierend protrahierten Verläufen bzw. erhöhter Mortalität.

Schließungen von betroffenen Einrichtungen und ökonomische Belastungen sind die Folge. Hier sei das Beispiel von häufig in den Medien präsentierten Ausbruchsgeschehen auf hoch modernen Kreuzfahrtschiffen zu nennen (Depoortere E et al.: 2006), welches verdeutlicht, dass sich eine Norovirus-Infektion durch sämtliche Bevölkerungsstrukturen zieht und nicht nur das Gesundheitswesen, bzw. Gemeinschaftseinrichtungen (z. B. Altenheime, KiTas, Schulen etc.) betrifft, sondern auch in Bereichen, wie der Tourismusbranche (z. B. Kreuzfahrtschiffe, Hotels, Restaurants etc.) eng mit wirtschaftlichen Folgen vergesellschaftet ist.

Aktuell steht der Medizin noch keine kausale Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung, sodass sich die Therapie einzig auf die Behandlung der individuell auftretenden Symptome konzentriert. Ein geeignetes Vakzin existiert ebenfalls noch nicht. Des Weiteren zeigen sich in der Labordiagnostik aufgrund fehlender Einheitlichkeit und unterschiedlicher lokaler Verfügbarkeit sowie zeitaufwändigen und zumeist kostenintensiven Verfahrensweisen aktuell noch deutliche Probleme.

Eine angemessene Prävention bzw. im Weiteren ein frühzeitiges Detektieren der Erkrankung verbunden mit einem adäquaten Infektionsmanagement stellt somit die einzige Chance dar, Ausbruchsgeschehen zu vermeiden und bedingt dadurch vor allem hospitalisierte Personen ausreichend zu schützen bzw. adäquat zu versorgen.

Aufgrund von nur gering vergüteten, vor allem im Rahmen nosokomial bedingter Infektionen, prolongierten Liegezeiten der Patienten, hygienebedingtem Mehraufwand in der Versorgung, sowie ansteckungsbedingtem Ausfall von Krankenhauspersonal und eben auch Nicht-Auslastung von Betten durch vorübergehende Schließungen werden umfangreiche Mehrkosten im Gesundheitswesen generiert (Zingg W et al.: 2005; Hansen S et al.: 2007).

Daraus folgend ist diesem Erreger eine besondere Bedeutung in seiner Betrachtung hinsichtlich Risikoklassifizierung (gefährdete Personen) und Verlauf der Erkrankung (aggravierende Charakteristika) zuzuschreiben.

Da hospitalisierte Patienten besonders gefährdet zu sein scheinen und protrahierte, fulminante sowie letztlich kostenintensive Krankheitsverläufe aufweisen, sollten vorliegende Daten im Rahmen der statistischen Auswertung vor allem unter dem Gesichtspunkt einer nosokomial erworbenen Norovirusinfektion beleuchtet werden, mit Detektion prädisponierender Risikofaktoren und infektionsbedingter Folgeeinschließlich Mortalität.

#### 4.1. Mögliche prädisponierende Risikofaktoren zum Erwerb nosokomialer Norovirusinfektionen:

Die meisten nosokomial infizierten Patienten waren mit 51,4 % über 80 Jahre alt, wohingegen diese Altersklasse im Gesamt-Krankenhaus nur mit 20% abgebildet war und im Vergleich unter den ambulant Infizierten nur 28,4 % aufwies (s. Tab. 3 & 4). Auch waren laut statistischem Landesamt Rheinland-Pfalz in den Jahren 2007-2010 nur ~20 % der Bewohner im Kreis Ahrweiler > 65 Jahre, bzw. nur ~6 % > 80 Jahre alt. Nicht bedeutend weniger gefährdet waren Patienten im Alter von 51-80 Jahren, die mit 45,9 % der nosokomialen Studiengruppe die zweitgrößte Einheit bildeten, bei jedoch ohnehin absoluter Mehrheit mit 50 % unter den Altersklassen im Gesamt-Krankenhaus-Kollektiv. Da sich hinsichtlich der Verteilung über den Altersklassen im Chi-Quadrat-Test mit  $p < 0,001$  sowohl im studieninternen als auch -externen Vergleich eine signifikante Unterscheidung fand, ließe sich demnach postulieren, dass ein hohes Patientenalter, speziell ab dem 80. Lebensjahr, als potentieller Risikofaktor zu deklarieren ist.

Diese altersspezifische Häufung spiegelte die überwiegende Literatur zum Thema Norovirus bzw. auch die durch SurvStat@RKI 2.0 erhobene Datenbankabfrage wieder. Eine gemäß der Meldedatenbank ebenfalls abzeichnende Risikogruppe der Kleinkinder im Alter von 1 Jahr fand sich in hiesiger Studie kaum bis gar nicht wieder, da dieses Patientenklientel vermutlich am ehesten in einer Kinderklinik versorgt wurde und sich somit auch in den Gesamt-Krankenhauszahlen in Bad Neuenahr bei fehlender pädiatrischer Abteilung nur gering abbildete. Unter Berücksichtigung der Studienzahlen lässt sich möglicherweise umgekehrt schließen, dass jungen Erwachsenen das geringste

nosokomiale Ansteckungsrisiko zuzuschreiben ist. Andersherum stellen alte Menschen und Kleinkinder Personengruppen dar, welchen ohnehin ein besonderes Augenmerk zukommt und sie eher einer medizinischen Behandlung zugeführt und dadurch registriert werden. Hingegen kurieren mutmaßlich Menschen mittleren Alters (junge Erwachsene) viele gängige Infektions-Krankheiten im Rahmen einer kurzzeitigen Arbeitsunfähigkeit selber Zuhause aus und werden daher weniger erregerspezifisch erfasst. So ist anzunehmen, dass die in der Literatur immer wieder beschriebene Dunkelziffer der Norovirusinfektionen (Capece G et al., 2022) vorrangig die mittleren Altersklassen inkludiert.

Weiterhin waren 62,2 % der nosokomial Infizierten weiblich (s. Tab. 5). Die vorherrschende Literatur unterstreicht das Ergebnis von überwiegenden weiblichen Norovirus-Patienten. „Während im Kindesalter Jungen etwas häufiger betroffen waren als Mädchen, werden in allen anderen Altersgruppen bei Frauen höhere Inzidenzraten als bei Männern erfasst. Besonders große Unterschiede zwischen den Geschlechtern gab es bei den über 69-jährigen Menschen“, (Koch J et al., 2006). Auch die SurvStat@RKI 2.0 Datenbank-Abfrage erbrachte diesen Geschlechterunterschied zugunsten der Norovirus-infizierten Frauen, insbesondere auch für den Landkreis Ahrweiler. Gemäß der Literatur begründet sich dies im generell höheren Frauenanteil in Altenheimen und Krankenhäusern, welcher studienextern im Gesamt-Krankenhauskollektiv mit 54,6 % zugunsten der weiblichen Patienten belegt wurde. Zugleich war aber auch der Frauenanteil in der Region höher, was zu mehr hospitalisierten weiblichen Patienten führen konnte und somit eine größere Ansteckungsgefahr begründet. So wohnten im Kreis Ahrweiler laut statistischem Landesamt Rheinland-Pfalz in den Jahren 2007-2010 ~51 % weibliche Personen. Vor dem Aspekt jedoch, dass Frauen statistisch gesehen älter werden als Männer und höheres Alter bereits als deutlicher Risikofaktor vermutet wurde, stellt sich der geschlechtliche Faktor eher hinten an. So waren mit 37,39 % der > 80jährigen nosokomial Infizierten mit einer relativen Mehrheit weibliche Patienten. Demgegenüber nicht ausgewertet wurde die Verbindung Alter x Geschlecht über dem Gesamt-Krankenhauskollektiv, sodass letztlich nicht belegt werden konnte, ob das weibliche Geschlecht im hohen Alter vergleichend überproportional gehäuft bei nosokomial Norovirus-Infizierten vorkam.

Dennoch ist bei einem Chi-Quadrat-Test des studienexternen Vergleiches mit  $p < 0,026$  und einem auffallend höheren Anteil weiblich Infizierter die bereits vorbeschriebene Annahme, dass Frauen ein höheres Risiko einer Ansteckung haben, weiter zu postulieren.

Hinsichtlich eines potentiellen Risikofaktors unter den codierten Hauptdiagnosen ergab sich im studieninternen Vergleich mit  $p < 0,001$  ein signifikanter Unterschied. So waren bei den nosokomial Norovirus-Infizierten die kardiovaskulären Erkrankungen mit 31,5 % in der Mehrzahl. Unter den ambulant Infizierten lagen diese gerade mal bei 5,2 %, wohingegen hier die infektiösen Erkrankungen mit 81 % eine absolute Mehrheit darstellten (s. Tab. 15). Doch war dies ohnehin zu erwarten, da die ambulant Infizierten vorwiegend aufgrund ihrer prähospital erworbenen Norovirusinfektion stationär aufgenommen wurden und somit bezüglich ihrer Hauptdiagnose unter den infektiösen Erkrankungen codiert wurden. Nicht ausgewertet werden konnten die Hauptdiagnosen des Gesamt-Krankenhauskollektivs, sodass letztlich nicht belegt werden konnte, ob die genannten kardiovaskulären Erkrankungen statistisch gehäuft bei nosokomialer Norovirusinfektion vorlagen und damit tatsächlich einen Risikofaktor darstellen. Insgesamt ließen sich aus allen aufgezeigten Hauptdiagnosen daher nicht bzw. wie im Folgenden skizziert nur indirekt gefährdende Faktoren für eine nosokomiale Norovirusinfektion ableiten.

Vielmehr könnten etwa die mehrheitlich angegebenen Hauptdiagnosen in Zusammenhang mit den jeweiligen Fachdisziplinen stehen, welche vorrangig die ambulant Infizierten auf ihre Stationen aufnahmen, bzw. auf welchen es vermehrt zu nosokomialen Infektionen und daher womöglich zu Ausbruchsgeschehen kam.

Gemäß dem Zeitpunkt der ersten Symptome wurde hierbei die entsprechende Abteilung zugeordnet, auf welcher sich der Patient  $\geq 24$  Stunden vor Symptombeginn befunden hat. Ergänzend waren die genannten kardiovaskulären Erkrankungen dem internistischen Fachgebiet zugehörig. Hier finden sich nach stationärer Aufnahme mit 84,5 % die meisten ambulant Infizierten, bzw. mit 34,7 % die zweitgrößte Gruppe der nosokomial Infizierten, deren überwiegender Anteil mit 41,4 % wiederum auf der geriatrischen Fachabteilung zu verzeichnen war (s. Abb. 6). Zwar scheint in Bezug auf die behandelnde Fachrichtung ein direkter Vergleich zwischen ambulant und nosokomial Infizierten schwierig abzubilden zu

sein, da unter der ambulanten Studiengruppe die zugewiesene Abteilung nicht dem Ort der Ansteckung entsprach, doch könnte die aufnehmende Fachdisziplin weiteren Einfluss zur örtlichen Entstehung von Ausbruchsgeschehen genommen haben. Es kann somit vermutet werden, dass in diesen Fachabteilungen Patienten mit ambulant erworbenen Norovirus-Infektionen nosokomiale Übertragungen auslösen. Bereits Durisch et al. bestätigte diese Übertragungsmechanismen.

Wenngleich in hiesiger Studie diesbezüglich kein zeitlicher Zusammenhang präsentiert werden konnte und auch ein studienexterner Vergleich nicht dargestellt wurde, lässt sich aus den studienintern erhobenen Daten möglicherweise ableiten, dass vorrangig ein Aufenthalt auf einer internistisch-geführten Station mit einem erhöhten Risiko einer Ansteckung vor allem im Rahmen eines Ausbruchsgeschehen einhergeht. Zwar scheint diese Annahme dem ohnehin internistischen Krankheitsbild der Norovirus-Gastroenteritis Folge zu leisten und wäre daher als selbstverständlich zu betrachten, doch erweist sich dieser Aspekt bisher in der Literatur als ungenügend untersucht.

Im Weiteren ließ sich bei der Analyse der Anzahl von Nebendiagnosen sowohl studienintern (über ambulant versus nosokomial) als auch studienextern (über Studienkollektiv versus Gesamt-Krankenhauskollektiv) im Mann-Whitney-U-Test mit jeweils  $p < 0,001$  ein signifikanter Unterschied feststellen. Demnach wiesen die nosokomial Infizierten mit einem diesbezüglich errechneten Median von 12 Nebendiagnosen einen mehr als dreimal so hohen Wert auf als das Gesamt-Krankenhauskollektiv (s. Tab. 17). Gegenüber den ambulant Infizierten war die mediane Anzahl der Nebendiagnosen der nosokomial Infizierten immerhin noch doppelt so hoch (s. Tab. 16). Folglich kann möglicherweise die Anzahl von Nebendiagnosen (in vorliegender Studie ab 12 Nebendiagnosen) einen Risikofaktor hinsichtlich einer Ansteckung mit dem Norovirus darstellen. Dies wiederum lässt sich mit dem Aspekt vereinbaren, dass vorwiegend ältere Menschen im Sinne einer Multimorbidität eine höhere Anzahl von Nebendiagnosen haben, welche wie oben bereits dargelegt, ein potentiell erhöhtes Ansteckungsrisiko haben.

Das Ergebnis bezüglich der besonders häufig recherchierten Nebendiagnosen (s. Kapitel 4.12) ist wie auch bereits unter den Hauptdiagnosen beschrieben, am ehesten den

führenden Fachdisziplinen zuzuschreiben. Hier fanden sich unter den nosokomial Infizierten mit entsprechender Signifikanz besonders häufig kardiale Krankheitsbilder, welche wiederum der internistischen Fachabteilung untergeordnet sind. Der Vergleich fand ausnahmslos studienintern statt. Insgesamt lässt sich hieraus wie auch bei den Hauptdiagnosen nur indirekt eine Kausalität vermuten.

Nicht selten bedeuten viele Nebendiagnosen, wie oben erläutert, eine Multimorbidität, welche sich ebenso in der Klassifikation nach dem PCCL wiederfindet. Gemäß diesem werden die Patienten in Schweregrad 0-6 eingeteilt. So befand sich die nosokomiale Studiengruppe mit 52,7 % vorwiegend in der 4. und somit höchsten Stufe. Hingegen fanden sich im Gesamt-Krankenhauskollektiv hier nur 14,9 % der Patienten wieder und unter den ambulant Infizierten sogar nur 12,9 % (s. Tab. 19 & 20). Der Chi-Quadrat-Test belegte mit  $p < 0,001$  sowohl studienintern wie auch -extern eine signifikant differente Verteilung, sodass gemäß o.a. Analyse mit steigendem PCCL ein erhöhtes Ansteckungsrisiko bezüglich einer nosokomialen Norovirusinfektion anzunehmen ist. Auch hier lässt sich eine Verknüpfung zum älteren und somit mutmaßlich kränkeren Patienten Klientel erahnen.

Gleiches zeigt sich in der Auswertung zur Anzahl der Medikamente bei stationärer Aufnahme der Patienten. Demnach war der Median bei den nosokomial Infizierten mit 7 Medikamenten deutlich höher als bei den ambulant Infizierten mit nur 4,5 Medikamenten (s. Tab. 21). Ein Vergleich mit dem Gesamt-Krankenhauskollektiv liegt aufgrund der Datenakquise nicht vor. Somit kann einhergehend mit dem erhöhten Risiko bei steigendem PCCL bzw. hoher Anzahl von Nebendiagnosen auch eine erhöhte Anzahl an Medikamenten als prädisponierender Risikofaktor zur Ansteckung während eines stationären Aufenthaltes in Betracht gezogen werden. Hier lässt sich ebenfalls der Kreis zur möglicherweise älteren und somit vermutlich kränkeren Patientengruppe schließen. Literaturangaben zur Frage, ob bestimmte Medikamente zur Empfänglichkeit für eine Norovirusinfektion führen, sind nicht bekannt.

Zudem wurde eruiert, ob die Patienten aus einem Pflege-/Altenheim aufgenommen wurden (s. Tab. 22), um dieser Angabe eine potentielle Gefährdung zur Infektionsanfälligkeit zuzuschreiben. Diesbezüglich fanden sich jedoch keine Hinweise,

da sowohl seitens der nosokomialen als auch der ambulant Infizierten über 80 % nicht aus einer derartigen Einrichtung aufgenommen wurden.

Ebenso ergab die Auswertung der Angaben zur Aufnahmeart keinen Anhalt für einen abzuleitenden Risikofaktor. Zwar fand sich seitens der nosokomial Infizierten mit 54,5 % eine absolute Mehrheit hinsichtlich einer notfallmäßigen stationären Aufnahme, doch zeigten die ambulant Infizierten diesbezüglich mit 69,8 % einen nochmals höheren Prozentsatz (s. Tab. 8). Aus diesem lässt sich hinsichtlich der initialen Fragestellung bzw. Hypothese keine Plausibilität ableiten. Es könnte lediglich vermutet werden, dass bei einer notfallmäßigen Einweisung ein ernsthaft erkrankter Patient anzunehmen ist, welcher aus bereits genannten Faktoren (siehe PCCL, Anzahl Nebendiagnosen und Medikamente) mit einem erhöhten Ansteckungsrisiko aufzuwarten scheint.

Ergänzend wurde das Datum der Aufnahme (s. Tab. 9) aller Patienten analysiert. Hierbei fand sich auf Seiten der nosokomial Infizierten mit einem exponentiellen Jahreswachstum auf 56,3 % das absolute Maximum im Jahr 2010. Auch seitens der ambulant Infizierten zeigte sich ein jedoch nur relatives Maximum im Jahr 2010. Gemäß der geschilderten Meldeänderung nach dem IfSG im Jahr 2009 und einer kaum wachsenden Krankenhaus-Gesamt-Patientenzahl von gerademal 196 Patienten von 2009 auf 2010 lag die Vermutung für rückläufige Norovirus-Fallzahlen nahe. Der Blick in die Datenabfrage vom RKI bestätigte dies für den Landkreis Ahrweiler. Hier ergab sich in den vergangenen 22 Jahren ein absolutes Maximum der Norovirus-Zahlen im Jahr 2007, gefolgt von den Jahren 2009 und 2008. Im Jahr 2010 sank hingegen die Gesamtzahl der gemeldeten Norovirus-Erkrankten im Vergleich zum Vorjahr deutlich ab. Trotz alledem stieg die Rate der Norovirus-Erkrankten in vorliegender Studie von 2009 auf 2010 sogar unverhältnismäßig an. Eine erhöhte Sensibilität für infektiöse Erkrankungen im Sinne einer vermehrt angeordneten gezielten Diagnostik und zunehmend mehr zur Verfügung stehenden Testmöglichkeiten könnten diesem forcierend zugrunde liegen. Insgesamt ließen die Zahlen jedoch vermuten, dass vermehrte Ausbruchsgeschehen im Krankenhaus in Bad Neuenahr-Ahrweiler zu diesem exponentiellen Anstieg der Fälle führten. Rückschlüsse auf eine damals ggf. mangelnde Hygiene lassen sich nur erahnen. Hinsichtlich eines hieraus erwachsenden möglichen Risikofaktors kann daher

angenommen werden, dass aufgrund etwaiger Grunderkrankungen im Krankenhaus Bad Neuenahr zu behandelnde Patienten im Jahr 2010 ein potentiell erhöhtes Ansteckungsrisiko zuzuschreiben war. Jedoch handelt es sich hierbei nicht um einen in der Vorschau anwendbaren allgemeinen Risikofaktor, sondern ausschließlich um ein beschreibbar erhöhtes Risiko in der Retrospektion auf das Jahr 2010 für das Marienhaus Klinikum in Bad Neuenahr-Ahrweiler. Aus dem studieninternen Vergleich lassen sich keine Rückschlüsse auf die zu bewertende Hypothese bezüglich eines prädisponierenden Risikofaktors ziehen.

Darüber hinaus wurde der Zeitpunkt der ersten Symptome (s. Abb. 10) erfasst, mit der Erkenntnis, dass sich in vorliegendem Datensatz ein saisonaler Schwerpunkt Richtung Winter/ Frühjahr abzeichnete, mit dem am stärksten betroffenen Monat Januar in den beiden Fallstärksten Jahren 2009 und 2010. Auch die Literatur beschreibt eine saisonale Häufung in den Wintermonaten (Koch J et al., 2006) und bezeichnet die Norovirus-Gastroenteritis schon 1929 als „winter-vomiting-disease“ (Zahorsky J et al.). Eine etwaige Hospitalisierung in den Monaten Oktober bis März lässt somit an sich einen prädisponierenden Risikofaktor vermuten. Gemäß unseren Daten könnte diese Prädiktion noch expliziter für den Monat Januar angenommen werden. „Eine mögliche Erklärung sind Umweltfaktoren, die das Übertragungspotenzial in den kalten Jahreszeiten erhöhen: tiefe Temperaturen, verminderte Ultraviolettstrahlung, engeres Zusammenleben der Bevölkerung“, (Durisch N et al., 2014). Eine damit verbundene saisonale Durchseuchung mit vorübergehender Herdenimmunität erwirkt möglicherweise den dann im Frühjahr wieder detektierbaren kontinuierlichen Rückgang der Fallzahlen (Durisch N et al., 2014). So stellt auch allgemein eine saisonale Betrachtung eine bessere Aussagekraft dar, weil von vermeintlich gleichem Erreger ausgegangen werden kann. Bei den vorliegenden Studiendaten handelt es sich um Krankenhausdaten, sodass den exponentiellen Fallanstiegen am ehesten Ausbruchsgeschehen zugrunde liegen, welche typisch sind für Gemeinschaftsunterkünfte wie Krankenhäuser und somit nicht gleichbedeutend sind mit einer Fallzunahme in der Bevölkerung. Zumeist werden diese nosokomialen Ausbrüche, wie bereits unter der Betrachtung der Hauptdiagnosen erwähnt, ambulant erworben. Ob darüber hinaus eine ggf. im Winter zu verzeichnende Zunahme der Gesamthospitalisierten den saisonalen Norovirus-Schwerpunkt forciert, kann aus

vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

Schließlich wurde noch die Krankenhaus-Verweildauer der Patienten mitbetrachtet. Diese war mit 20 Tagen im Median vierfach höher bei den nosokomial Infizierten gegenüber dem Gesamt-Krankenhauskollektiv (s. Tab. 11). Im Vergleich zu den ambulant Infizierten war der Median sogar fünffach höher (s. Tab. 10). Aufgrund der deutlich verlängerten Liegedauer und dem somit verbundenen längeren Aufenthalt im potentiell kontagiösen Umfeld von Krankenhausmitarbeitern, Mitpatienten wie auch potentiell kontagiöser Einrichtung ist eine ebenso höhere Ansteckungsgefahr für nosokomiale Infektionen anzunehmen. „Zu Ausbrüchen kommt es überall dort, wo Menschen auf engem Raum zusammenleben. Dies gilt insbesondere für Heime, Krankenhäuser, Kasernen, Kreuzfahrtschiffe und Kindergärten“, (Durisch N et al., 2014). So lässt sich aus einer höheren Krankenhaus-Verweildauer ebenfalls ein möglicherweise prädiktiver Risikofaktor ziehen. Resultierend könnte ebenso prognostiziert werden, dass eine an sich hinsichtlich der Krankenhausverweildauer höher eingestufte DRG mit einem größeren Risiko einer generellen nosokomialen Infektion und eben auch einer Norovirusinfektion einhergeht.

#### 4.2. Mögliche Symptome nosokomialer Norovirusinfektionen:

Emesis und Diarrhoe als klassische Symptome einer Norovirusinfektion, waren die wesentlichen Symptome der Studienpatienten. Bei 75,9 % der nosokomial Infizierten trat das Symptom Emesis auf. In der ambulant erworbenen Gruppe wies diese Mehrheit sogar einen Anteil von 87,1 % auf (s. Tab. 23). Das Symptom Diarrhoe fand sich noch häufiger in beiden Gruppen. So litten in der ambulanten Gruppe 94,8 % und in der nosokomialen Gruppe sogar 95,9 % der Patienten an Diarrhoe (s. Tab. 25).

Da die Studienpatienten mehrheitlich über 65 Jahre waren, spiegeln die Ergebnisse die Daten aus der Literatur wieder, aus der hervorgeht, dass Erwachsene vor allem mit Diarrhoe aufwarten statt mit Emesis. „Diarrhea was more common in adults than in children“, (Götz H et al., 2001), wobei vor allem die Emesis, vorwiegend in der Pflege von Kleinkindern und alten Menschen, mit schweren Komplikationen im Sinne einer möglichen Aspirationspneumonie aufwartet (Koch J et al., 2006).

Die Anzahl der Tage, an denen die Patienten unter Emesis litten, waren bei den ambulant

und nosokomial Infizierten mit einem Tag im Median identisch (s. Tab. 24). Wenngleich die Symptomatik Diarrhoe im Vergleich zur Emesis auffallend länger bestand, so war der Median hierzu in beiden Gruppen (ambulant und nosokomial) mit drei Tagen ebenfalls identisch (s. Tab. 26). Die erhobenen Daten zur Erkrankungsdauer decken sich mit den Literaturangaben. Hier wird ein Symptomzeitraum von 12-60 Stunden angegeben (Hutson AM et al., 2004; Kaplan JE et al., 1982). Die Symptombdauer war in der nosokomialen Gruppe im Vergleich zu den ambulant Infizierten erstaunlicherweise nicht prolongiert, obwohl dies bei o.a. bereits skizzierter Multimorbidität seitens der nosokomial Infizierten zu erwarten gewesen wäre bzw. auch in anderen Studien gezeigt wurde. „Infection in hospitalized persons may be more severe than that in other groups in the community at large“, (Lopman BA et al., 2004). Hierzu könnte man begründend annehmen, dass Patienten, die sich ambulant infizieren und im Schnitt deutlich fitter und jünger sind als hospitalisierte, nur bei ausgeprägter Symptomatik mit ggf. verlängerter Symptombdauer im Krankenhaus behandelt werden müssen und nur dadurch Einfluss auf die vorliegende Statistik nehmen, wohingegen die nosokomial Infizierten ohnehin alle in die Statistik eingehen. Hierdurch könnte sich die Statistik zugunsten der ambulant stärker Erkrankten verzerren, wodurch letztlich ein prägnanter Unterschied zwischen ambulant und nosokomial Infizierten ausbleibt.

Andererseits lässt das Ergebnis mutmaßen, dass sich die bei ohnehin kränkeren und vorwiegend älteren Patienten immer wieder beschriebenen prolongiert atypischen Krankheitsverläufe (Kaufman SS et al.: 2003; Nilsson M et al.: 2003) nicht zwingend auf die spezifische Norovirus-Symptomatik mit Diarrhoe und Emesis beziehen müssen. Vielmehr soll damit möglicherweise eine verlängerte allgemeine Krankheitsphase betitelt werden, charakterisiert durch infektionsbedingte unspezifische gesundheitliche Folgen, wie es JL Goller bereits im Jahr 2004 beschrieb: „The care of elderly individuals recovering from a norovirus infection should take long-term non-specific clinical symptoms into account“. Diese postinfektiöse Phase ist jedoch in hiesiger Studie nicht miterfasst worden und sollte auch aus dem eigentlichen Symptomintervall ausgeklammert werden. Ebenfalls kann die aus der Literatur zu entnehmende prolongierte Virusausscheidung mit den Studiendaten nicht eruiert werden- ein hierfür mutmaßlich verantwortliches supprimiertes Immunsystem (Capece G et al., 2022) konnte nur sehr wenigen Studieninfizierten mit Einnahme von Immunsuppressiva zugeschrieben werden und wurde daher nicht weiter

betrachtet. Insgesamt ergibt sich keine nennenswerte Differenz über der Anzahl der symptomatischen Tage im studieninternen Vergleich.

Weiterhin wurde das Symptom Nausea (s. Tab. 27) erfasst, zu welchem es allerdings nur wenige Vermerke in den Akten gab, sodass sich die statistische Erhebung hierzu lediglich auf eine knapp 30%-ige Teilgruppe der Studienkohorte stützt. In dieser waren die von Übelkeit betroffenen Patienten seitens der nosokomialen Gruppe mit 95,3 % und seitens der ambulanten Gruppe sogar mit 100 % unverkennbar den Patienten ohne Nausea überlegen. Bei einem diesbezüglichen p-Wert = 0,160 im Fisher-Exakt-Test über ambulant versus nosokomial zeichnet sich auch hier ab, dass in beiden Studiengruppen das gleiche Symptom zu erwarten ist, welches in den Literaturangaben ebenfalls immer wieder als solches beschrieben wird. "Weitere Symptome sind Übelkeit, Bauchschmerzen [...] Kopfschmerzen und Fieber", (Durisch N et al., 2014).

In den ermittelten Temperaturverläufen stellte sich sowohl über dem gesamten Krankenhaus-Aufenthalt als auch über der Phase der Norovirus-Infektion ein temporärer Anstieg dar (s. Abb. 12). Dieser war beiden Studiengruppen gleichermaßen zuzuordnen. Lediglich das gemessene Maximum über der Norovirus-bedingten Krankheitsphase wurde studienintern gegenübergestellt, mit annähernd gleichem Median von 37,7 °C nosokomial und 37,8 °C ambulant Infizierter (s. Tab. 28). Wobei auch in diesem Fall die zugrundeliegende Patientenzahl aufgrund der fehlenden prähospitalen Daten seitens der ambulanten Studiengruppe minimiert war. Insgesamt kann jedoch in Erwägung gezogen werden, dass ein möglicher Temperaturanstieg über beiden Studiengruppen gleichermaßen anzunehmen ist. Erhöhte Temperatur bis hin zu Fieber während einer Norovirusinfektion wird, wie bereits oben zitiert, in der Literatur immer wieder beschrieben und kann als unspezifisches Symptom sowohl einer ambulanten als auch nosokomialen Infektion im Rahmen einer physiologischen Infektabwehr gegenüber einer viralen Infektion gewertet werden.

Nicht zuletzt kann diese Virusinfektion mit teils völlig untypischen Symptomen aufwarten. Selbst Stresssituationen, in denen Patienten physisch und psychisch stark gefordert sind, wie z. B. Kriegseinsätze, können abnorme Krankheitsverläufe hervorrufen. So zeigten sich Soldaten in Afghanistan mit einer Norovirusinfektion zum Teil verwirrt und mit völlig

abstrakten Symptomen wie Nackensteifigkeit und Lichtempfindlichkeit (Brown D et al.: 2002).

#### 4.3. Anzunehmend veränderte Laborparameter unter nosokomialen Norovirusinfektionen:

Aus der Studienanalyse ließ sich entnehmen, dass verschiedene erfasste Laborparameter während des Krankenhaus-Aufenthaltes anstiegen bzw. abfielen. Hierbei skizzierte sich im Vergleich zwischen ambulant und nosokomial Infizierten, betreffend der meisten Laborwerte, nahezu kein Unterschied.

Demnach stiegen beiderseits Serumkreatinin, CRP, CK, Transaminasen wie auch Leukozyten und Hämatokrit während der Infektion passager an. Diese laborchemischen Veränderungen können größtenteils Hinweise auf eine Entzündungsreaktion im Körper sein, wie sie bei einer Norovirusbedingten Gastroenteritis vorliegt.

So war in der nosokomialen Gruppe der maximale CRP-Wert mit 59,50 mg/l dreifach höher als in der ambulanten Gruppe (s. Tab. 33). Zur Entlassung sistierte dieser immerhin noch 1,5-fach so hoch seitens der nosokomial gegenüber den ambulant Infizierten (s. Tab. 34). Auch bereits in der Aufnahmemessung wies das CRP bei den nosokomial Infizierten einen höheren Wert im Vergleich zu den ambulant Infizierten auf, was ein Anzeichen für ein anzunehmend kränkeres Patienten Klientel geben könnte. Eine statistische Signifikanz jedoch blieb im studieninternen Vergleich über der Aufnahmemessung aus.

Weiterhin stiegen in Übereinstimmung mit den Literaturdaten die Leukozyten an (Koch J et al., 2006). Sowohl in der ambulanten als auch in der nosokomialen Gruppe stellte sich dieser Anstieg während des stationären Aufenthaltes auf ein annähernd gleich hohes Niveau dar. Jedoch verblieb dieser unter den nosokomialen Studienpatienten in der Abschlussmessung leicht höher als unter den ambulanten Studienpatienten (s. Tab. 39). Bei Aufnahme präsentierten sie sich hingegen signifikant niedriger im Vergleich zu den ambulant Infizierten (s. Tab. 38). So ist über beiden Parametern zu vermuten, dass das zunehmende Delta bzw. die einhergehend wachsende Signifikanz, von der Aufnahme über die Verlaufs- bis zur Abschlussmessung, einem weiteren bedeutsamen Einfluss unterliegt, welcher in diesem Fall der nosokomialen Norovirusinfektion zugeschrieben

werden könnte. Die beschriebenen studieninternen Unterschiede über CRP und Leukozyten mit nachweislicher Signifikanz im Mann-Whitney-U-Test könnten somit eine massivere Entzündungsreaktion seitens der nosokomial Infizierten erahnen lassen.

Auch die Transaminasen sowie die CK stiegen in beiden Studiengruppen deutlich an, aber ohne, dass sich im studieninternen Vergleich ein signifikanter Unterschied herauskristallisierte. Folglich lässt sich, diese Parameter betreffend, allenfalls eine für die Infektion allgemeingültige Tendenz ableiten, ohne besonderes Merkmal für eine nosokomial erworbene Infektion.

Ebenso stieg das Kreatinin beiderseits an. Dieser Umstand ist am ehesten der infektionsbedingten Dehydrierung geschuldet, aus der eine verminderte Nierentätigkeit resultiert. Einen diesbezüglich höheren maximalen Wert zeigten die nosokomialen Patienten (s. Tab. 31). Dies könnte im Zusammenhang mit dem höheren Alter und somit einer ohnehin vorherrschend eingeschränkteren Nierenfunktion dieser Gruppe stehen. Weiterhin erwies sich das Kreatinin bei Aufnahme nur minimal höher in der nosokomialen Gruppe und im Gegensatz zur Maximalmessung nicht mit signifikantem Unterschied zur ambulanten Gruppe. Der Verlauf des zunehmenden Deltas im studieninternen Vergleich lässt somit auf einen spezifischen Einfluss, z. B. einer Norovirusbedingten Gastroenteritis, schließen, mit daraus abzuleitend möglicherweise schwererem Krankheitsbild bzw. höherem Risiko zur Entwicklung einer Nierenfunktionseinschränkung unter den nosokomial Infizierten.

Zugleich erbrachte die Analyse des Hämatokrits mit beiderseits deutlichem Peak in den Verlaufsmessungen, aber allesamt höherem Niveau seitens der ambulanten Vergleichsgruppe (s. Tab. 35–37), keine Besonderheit für die zu untersuchende nosokomiale Studiengruppe, sondern auch hier lediglich eine infektionsbedingt allgemeingültige Trendanzeige.

Wiederum in beiden Gruppen abfallend zeigten sich Kalium und Natrium. Diese spiegeln Veränderungen im Elektrolythaushalt wieder, welche im Rahmen einer Norovirusinfektion durch den übermäßigen Flüssigkeitsverlust bedingt sind, verursacht durch die Hauptsymptome Emesis und Diarrhoe. Vor allem bei Kleinkindern und alten Menschen

kann es zu schweren Exsikkosen mit Elektrolyt-Entgleisungen kommen (Mattner F et al., 2006). Diese erheblichen Elektrolytdefizite bedingen nicht selten die bereits oben angesprochenen prolongierten Krankheitsverläufe (Koch J et al., 2006).

Beide Elektrolyte fielen während des stationären Aufenthaltes auf ähnlich tiefe Werte ab und erholten sich bis zur Entlassung auf ebenso gleiches Niveau. Einzig bedeutsamer Unterschied im Studienvergleich ergab sich über dem bei Aufnahme gemessenen Kaliumwert (s. Tab. 32). Hierbei präsentierte sich der mediane Wert in der ambulanten Gruppe leicht niedriger als in der nosokomialen Gruppe. Dies unterstreicht allenfalls die ohnehin vermutete Tatsache, eines Elektrolytabfalls, da die ambulant Infizierten bei der Aufnahmemessung bereits dem Einfluss der infektionsbedingten Symptome unterlagen und vermutlich bereits dehydriert waren. Andersherum lässt ein seitens der nosokomialen Gruppe bei Aufnahme weniger niedriger Kaliumwert und wiederum während des stationären Verlaufes ähnlich niedriger Wert auf einen spezifischen Einfluss, eben einer aufgetretenen Norovirusinfektion schließen. Wenngleich hieraus erneut eine mutmaßliche allgemeine infektionsbedingte Tendenz abzuleiten ist, erbringt dies bei ausbleibender statistischer Signifikanz im Gesamten kein besonderes Merkmal für die Studienentscheidende nosokomiale Gruppe.

#### 4.4. Potentieller Einfluss nosokomialer Norovirusinfektionen auf die VWD:

Die Verweildauer seitens der nosokomialen Patienten wies im studieninternen Vergleich einen medial fünffach höheren Wert auf (s. Tab. 10). In die Analyse dessen ist einzuschließen, dass diese Patientengruppe aufgrund verschiedenster Grunderkrankungen hospitalisiert wurden, welche ohnehin längere Krankenhausaufenthalte bedingen können. Hingegen wurden die ambulant Infizierten fast ausschließlich wegen ihrer Norovirusinfektion hospitalisiert, behandelt und wieder entlassen. Daher lässt sich der reine Wert der Verweildauer vergleichend nicht tiefgründig betrachten. Demgegenüber steht die mVWD, welche sich auf die der Hospitalisierung zugrundeliegend jeweilig führenden Grunderkrankung bezieht und so jeder DRG zugeordnet ist. Sie schreibt jeder Fallpauschale eine Anzahl der Verweiltage zu und bildet so eine Art Konstante. In Kombination mit dieser Konstanten lässt sich die VWD daher genauer analysieren. Die VWD abzüglich der mVWD erbringt die differente Verweildauer, welche angibt, wie viele Tage dieser Patient statistisch gesehen abweichend im KH

behandelt wurde, in Relation zur erwarteten Verweildauer gemäß DRG-Katalog.

Hierbei zeigte sich in der ambulanten Gruppe, dass die Patienten mit einem Median von -1,05 Tagen auffallend kürzer im Krankenhaus verweilten als es die Verweildauer entsprechend ihrer Hauptdiagnose vorgab (s. Tab. 12). Dagegen präsentierten sich die nosokomialen Patienten mit erheblich mehr Verweiltagen als es ihrer Fallpauschale entsprach. Sie verblieben demgemäß im Median sogar 5,3 Tage über der errechneten Verweildauer hinaus im Krankenhaus (s. Tab. 12). Hieraus lässt sich schließen, dass es unter den nosokomialen Infizierten eher zu unerwartet längeren Hospitalisierungen kam. Zwar stellte sie ohnehin die Gruppe der älteren und vermeintlich kränkeren Patienten dar, was eine gewisse Bedürftigkeit für eine längere stationäre Behandlung impliziert. Doch lässt das übergroße Delta zwischen den Medianen der differenten VWD sowie eine Signifikanz von  $p < 0,001$  in der allgemeinen Verteilung derselbigen über den Studiengruppen durchaus das zusätzliche Aufkommen von einflussnehmenden Komplikationen, wie es einer nosokomial erworbenen Norovirusinfektion gleich käme, vermuten. Bekräftigend hinzukommt, dass die differente Verweildauer im gesamten Krankenhauskollektiv ebenfalls wie in der ambulanten Gruppe, völlig konträr zur nosokomialen Gruppe, deutlich unterschritten wurde, mit einem Median von -0,8 Tagen (s. Tab. 13). Folglich ist anzunehmen, dass die nosokomial erworbene Norovirusinfektion einen möglicherweise entscheidend negativen Einfluss auf die Verweildauer der betreffenden Patienten nimmt, im Sinne einer übermäßig verlängerten Liegezeit.

Eine deutliche Verlängerung der Krankenhausverweildauer ist nicht nur aus Patientensicht, wie es unter den potentiellen Risikofaktoren bereits erläutert wurde, interessant. Sie kann auch erhebliche wirtschaftliche Folgen bergen. So kann es gemäß der DRG zu nicht refinanzierten Behandlungstagen zulasten des Krankenhausträgers kommen. Die zusätzliche Behandlungszeit, womöglich im Rahmen einer Isolation des Patienten, bindet nicht nur Pflegekräfte, Ärzte und Reinigungskräfte, sie produziert auch Materialkosten hinsichtlich einer angemessenen Hygieneausstattung, schränkt die Bettenkapazität des Hauses ein und birgt insbesondere das Risiko einer Ansteckung seitens der Mitarbeiter, welche den Keim ungehindert weitertragen und ein Ausbruchsgeschehen erwirken können. Bei Überschreiten der oberen Grenzverweildauer gemäß der Fallpauschale wiederum ist die Zahlung eines Zuschlages seitens der Krankenkasse fällig, was ebenfalls das Gesundheitssystem belastet.

Ferner wurden sämtliche Patientenmerkmale wie Alter, Geschlecht, Hauptdiagnose, Anzahl der Nebendiagnosen, bestimmte Nebendiagnosen und PCCL in Relation zur differentiellen Verweildauer (VWD-mVWD) gesetzt. Hieraus lassen sich nur wenige mutmaßlich prädisponierende Faktoren für eine verlängerte VWD bzw. mögliche Korrelationen herausfiltern. Zwar ist über dem Merkmal Patientenalter (s. Tab. 43) eine eindeutige Tendenz zu erkennen, wonach in den beiden hohen Altersklassen die Verlängerung der Verweildauer deutlich höher ausfiel als in den unteren Altersgruppen. Auch ein höherer PCCL, Klasse 3-4, ging im Vergleich zu den niedrigeren Stufen 0-2 mit einer auffallend ausgedehnteren Verlängerung der Hospitalisierung einher (s. Tab. 44). Jedoch war in Relation gesehen die mengenmäßige Verteilung der Patienten in den einzelnen Klassen über diesen beiden Merkmalen so ungleich, dass sich statistisch betrachtet insgesamt keine Signifikanz über den untersuchten Merkmalen ausbildete. Einzig über dem Faktor „Anzahl der Nebendiagnosen“ präsentierte sich im Kruskal-Wallis-Test mit  $p = 0,011$  eine statistische Signifikanz. Demnach zeigten die Patienten mit einer hohen Anzahl an Nebendiagnosen und somit mutmaßlich eingeschränkterer Gesundheit eine deutlich expandiert verlängerte Liegedauer im Vergleich zu nosokomial Infizierten mit nur wenigen Nebendiagnosen (s. Tab. 45).

Zusammenfassend kann vermutet werden, dass ältere und kränkere Patienten, im Rahmen einer nosokomialen Norovirusinfektion mit einer längeren Verweildauer aufwarten und diese in ihrer Länge mit der Ausprägung des Patientenalters bzw. des Krankenstandes korreliert. Entscheidend forcierender Faktor für prolongiert atypische Krankheitsverläufe scheint hierbei der symptombedingte übermäßige Flüssigkeitsverlust und damit einhergehend das erhebliche Elektrolytdefizit zu sein (Koch J et al., 2006).

#### 4.5. Potentieller Einfluss nosokomialer Norovirusinfektionen auf die Mortalität:

Insgesamt verstarben sieben Patienten aus dem hiesigen Studienkreis im Krankenhaus. Allesamt gehörten sie der Gruppe der nosokomial Infizierten an. Somit ergab sich eine Mortalität hinsichtlich der nosokomialen Gruppe von 3,2 %, gegenüber der Sterberate in der ambulanten Gruppe von 0%. Zusätzlich kann die Mortalität des Gesamt-Krankenhaus-Kollektivs gegenübergestellt werden, welche ebenfalls mit 2,3 % deutlich unterhalb lag. Genaue Angaben zur Mortalität lassen sich in bisheriger Literatur nicht finden. Lediglich Hinweise auf eine zugeschriebene Letalität sind zu lesen. Aber auch hier ergab der

isolierte Blickwinkel hiesiger Studie auf eine Gruppe nosokomial Erkrankter einen deutlich dramatischeren Ansatz. Hierzu errechnete sich die Letalität der Studiendaten wie erwähnt auf 3,2 %. Demgegenüber spricht die Literatur über eine Letalität von 0,04 % (Bonifait L et al., 2015) oder 0,075 % (Lopman BA et al., 2003) bzw. gemäß dem RKI von 0,03 %. Jedoch kann seitens der Studienverstorbenen nicht sicher eine Kausalität zwischen nosokomialer Infektion und Versterben gezogen werden. Daher muss wie bereits erwähnt bei genanntem Prozentsatz eher die allgemeine Mortalität des nosokomialen Kollektivs angenommen werden, obgleich auch diese sich immer noch als sehr prägnant darstellt. Zwar lässt ein seitens der nosokomialen Gruppe nachweislich fortgeschrittenes Alter, sowie kränkeres Patientenkontinuum, gegenüber der ambulanten Gruppe, eine einhergehend höhere Sterblichkeit an sich vermuten. Doch die Tatsache, dass seitens der ambulant Infizierten wiederum kein einziger Todesfall zu verzeichnen war, unterstreicht die Vermutung, dass das Auftreten einer nosokomialen Norovirusinfektion eine potentiell erhöhte Mortalität bedingt.

So beschrieb bereits Durisch N et al., dass zwar eine vollständige Remission der Symptome regelhaft ist, doch die Norovirusinfektion in Einzelfällen zu schweren bis lebensbedrohlichen Verläufen führen kann. Diese „kommen bei Kleinkindern, älteren Patienten und Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen vor“, (Durisch N et al., 2014). Bei Letzteren ist die Norovirusinfektion als Komorbidität zu einer bereits vorliegenden Grunderkrankung zu sehen, welche bei den ohnehin immungeschwächten Patienten eine überaus lange Ausscheidungs- sowie Symptombdauer induziert, die gemäß Studienlage nur begrenzt werden konnte durch, falls vormals appliziert, Reduktion der Immunsuppressiva (Kaufman SS et al.: 2003; Nilsson M et al.: 2003).

So stellen verschiedene Patientencharakteristika hinsichtlich der mutmaßlich infektionsbedingt erhöhten Mortalität möglicherweise entscheidende Einflussfaktoren dar. Zwar ergab sich diesbezüglich im Chi-Quadrat-Test über Verstorbene versus Überlebende des Studienkollektivs mit  $p = 0,1$  keine Signifikanz, was sich jedoch am Ehesten in der mengenmäßig ungleichen Patientenverteilung begründet. Dies lässt zumindest eine Ableitung gewisser Tendenzen hinsichtlich der verstorbenen Patienten zu. Demnach zeigten die Verstorbenen allesamt ein höheres Alter über 51 Jahre, hauptsächlich sogar über 80 Jahre (s. Tab. 41). Weiterhin wiesen die Verstorbenen mehrheitlich einen PCCL von 4 auf (s. Tab. 42), mit einer Mindestanzahl von 11

Nebendiagnosen, überwiegend sogar 15 Nebendiagnosen. Die Mehrheit der verstorbenen Patienten wurde zudem hauptdiagnostisch unter kardiovaskulären Erkrankungen geführt. Somit ist anzunehmen, dass über dem Auftreten einer nosokomialen Norovirus-Infektion ein fortgeschrittenes Alter wie auch eine Multimorbidität besonders in Kombination mit einer kardiovaskulären Erkrankung mit einer erhöhten Mortalität korreliert. Über dem Merkmal des Patientengeschlechtes (s. Tab. 40) scheint sich keine Tendenz zu einem potentiell forcierenden Risikofaktor hinsichtlich einer erhöhten Mortalität abzuzeichnen.

#### 4.6. Diskussion von Methodik und Patientenkollektiv

Diese Arbeit stellt eine retrospektive und somit nicht-interventionelle Studie dar, welche an sich einige erkenntnistheoretische Nachteile gegenüber prospektiven Studien aufweist. Da sie sich ausschließlich auf zurückliegende Dokumentationen stützt, ist sie sehr anfällig für Fehler und kann im Rahmen einer zukünftigen Fragestellung nie den Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Retrospektive Studien lassen lediglich die Erhebung von Hypothesen zu, bzw. erbringen eine gewisse empirische Evidenz zur Stärkung von Hypothesen (Euser et al., 2009). Abzuleitende potentielle Korrelationen lassen keine Kausalzusammenhänge zu.

In konkretem Fall bezieht sich die Analyse der Daten ausschließlich auf die ärztliche und pflegerische sowie administrative vergangene Dokumentation. Aus den Akten der vormals erkrankten und mit der laborchemisch nachgewiesenen Diagnose Norovirus erfassten Patienten wurden sowohl präklinische als auch klinische Angaben, Vitalparameter und Symptomatik erhoben und diese durch demographische Patientendaten, Klassifikation sowie Laborparameter und Outcome aus der Krankenhaus-IT ergänzt. Diese Daten sind auf das gesamte Studienkollektiv gesehen, durchaus anfällig für Fehler und Unvollständigkeit.

So zeigte sich vor allem bei der Auswertung der Pflegebefunde eine mehr als undetaillierte Dokumentation in Hinblick auf die Symptomatik vor allem während der stattgehabten nosokomialen Norovirusinfektionen. Somit war die Erhebung von Beginn und Ende der symptomatischen Phase wie auch die Anzahl der Diarrhoe- und Emesistage ebenfalls nicht immer eindeutig.

Auch die nested-PCR als sensitivstes und unserer Studie zugrundeliegendes

Analyseverfahren birgt eine gewisse Fehleranfälligkeit. So besteht ihr gegenüber ein bekanntes Risiko falsch-positiver Befunde durch Kontamination. Zudem besitzt sie aufgrund der Antigenvielfalt zirkulierender NV-Varianten eine unterschiedliche Sensitivität bei differenten Genotypen.

Die Analyse der Laborwerte unterstreicht ebenfalls die nachteilige Erkenntnisgewinnung einer retrospektiven Studie, da die laborchemischen Bestimmungen nicht immer mit der Norovirus-bedingt symptomatischen Phase exakt zeitlich korrelieren. Daher ermöglichen sie vorrangig allgemeine Aussagen den Gesamtaufenthalt im Krankenhaus betreffend und sind bei den nosokomial Infizierten nicht spezifisch der Norovirusinfektion zuzuordnen. Es ist allenfalls zu vermuten, dass die eingetretene Komplikation der nosokomialen Infektion die behandelnden Ärzte zu additiven Laborkontrollen bewogen haben könnte, was wiederum doch eine zeitliche Korrelation zulassen würde. Lediglich die Veränderungen in der ambulanten Gruppe, in der sich die Laborwerte nahezu vollständig auf die Phase der Norovirusinfektion beziehen, können eine eindeutige Tendenz zu infektionsbedingt vermuteten laborchemischen Verschiebungen geben.

Weiterhin ist auch der Umfang des Studienkollektivs nicht sicher vollständig, da gemäß dem geänderten IfSG seit 2009 hinsichtlich der Patientenerfassung von Norovirusinfektion nur noch laborchemisch-erfasste Fälle und nicht mehr klinisch-epidemiologisch angenommene Fälle detektiert werden. Demnach muss im Rahmen eines Ausbruchsgeschehens nicht mehr jeder symptomatische Patient einer PCR-Diagnostik unterzogen werden, sondern wird bei epidemiologisch-zuzuordnender Symptomatik unmittelbar den Hygienemaßnahmen zugeführt. Zudem finden sich bei PCR-Verfahren hinsichtlich Norovirus-Detektion Sensitivitäten von maximal 52-73 % (Vinjé J et al., 2003), wenngleich bei angewendeter nested-PCR eher falsch-positive Ergebnisse ein Defizit bergen. Hieraus erwächst insgesamt eine anzunehmende höhere Norovirus-Fallzahl als in vorliegender Studie gemäß den nur chemisch erfassten Fällen zugrunde liegt.

Darüber hinaus weist die ambulante Gruppe ebenfalls Mängel im Sinne einer validen Vergleichsgruppe auf. So bergen besonders die Patientenangaben zum prähospitalen Verlauf eine anzunehmende Fehlerquelle. Demnach sind dem Patientenaufnahmebogen oft keine genauen Symptome oder ein exakter Beginn der Erkrankung zu entnehmen, welcher dann vor allem bei bereits länger bestehenden Beschwerden anhand der

medizinischen Dokumentation auf +/- 1-2 Tage geschätzt werden muss. Auch die Temperaturwerte sowie die Laborparameter lassen sich aufgrund des bei den ambulant Infizierten nicht mitbetrachteten prähospitalen Sektors nur näherungsweise in einen Vergleich mit der nosokomialen Studiengruppe setzen.

Den gemessenen Temperaturwerten ist zudem ein potentiell medikamentöser Einfluss im Sinne der mutmaßlichen Anwendung von Antipyretika zuzuschreiben, welcher ggf. zu leicht erniedrigten Messwerten führt.

Eine weitere erkennbare Limitation der vorliegenden Dissertation liegt in der nur partiellen Nutzung der Vergleichsgruppe „Gesamt-Kollektiv“, die lediglich in ausgewählten Aspekten zur Analyse herangezogen wird. Diese Einschränkung resultiert aus der begrenzten Verfügbarkeit von hiesigen Daten, die aufgrund der enormen Größe dieses Kollektivs nicht im entsprechenden Umfang der in der Arbeit als ambulant und nosokomial bezeichneten Gruppen ergänzt werden konnten. Dennoch ist die Relevanz dieser Vergleichsgruppe nicht vollständig zu negieren, da sie in den verwendeten Kontexten Untersuchungsergebnisse wertvoll unterstreicht, obgleich zukünftige Forschungen mit einer umfassenderen Datenerhebung die Vergleichbarkeit hierbei noch erhöhen und eine Generalisierbarkeit verstärken können.

Ebenso lässt sich die VWD sowie die mVWD der beiden Studiengruppen nicht exakt gegenüberstellen, da sich diese nach der Hauptdiagnose gemäß DRG richtet. Hierzu behelfen wir uns der Anwendung einer differentiellen VWD, da diese einen expliziteren Blick auf den Einfluss einer nosokomialen Infektion im Sinne einer deutlich verlängerten mittleren Verweildauer zulässt.

Obgleich diese Studie lediglich wissenschaftlich ergründete hypothetische Ansätze liefert, so können die Ergebnisse dennoch als wertvolle Grundlage für zukünftige wissenschaftliche Untersuchungen dienen.

#### 4.7. Schlussfolgerung

Bei älteren Patienten mit einer Norovirusgastroenteritis besteht eine signifikante Morbidität und Mortalität. Diese betrifft besonders im Krankenhaus erworbene Fälle. Hierbei zeigt sich ein augenscheinlich höheres Risiko seitens des weiblichen Geschlechtes, wie auch bei vorherrschender Multimorbidität. Weiterhin scheinen Patienten gegenüber einer nosokomialen Ansteckung mit dem Norovirus übermäßig

gefährdet bei einer generell überdurchschnittlich langen Krankenhausverweildauer, insbesondere bei Hospitalisierung auf einer internistisch geführten Station und ebenso bei einem etwaigen Krankenhaus-Aufenthalt in den Monaten Oktober bis März, mit Schwerpunkt im Januar.

Infektionsbedingte Folgen einer generellen Norovirusinfektion stellen primär die Hauptsymptome Emesis und Diarrhoe sowie begleitend Nausea und Temperaturanstiege dar. Die symptomatische Phase erstreckt sich über durchschnittlich 1-3 Tage. Auch laborchemisch lassen sich infektionsbedingte Pathologien detektieren. So ist ein auffallender Anstieg der Infektparameter, insbesondere von CRP und Leukozyten, zu verzeichnen, wobei sich diese Zunahme deutlich stärker seitens der nosokomial bedingten Fälle zeigt, was derer eine massivere Entzündungsreaktion erahnen lässt. Auch präsentieren sich die Elektrolyte Natrium und Kalium unter Einwirkung des viralen Erregers und seiner auslösenden Symptome im Sinne einer Dehydrierung temporär abfallend. Darüber hinaus erweist sich die Gruppe der nosokomial Infizierten mit weiteren Komplikationen vergesellschaftet. Demnach ist ihrerseits eine hochgradige Assoziation mit einer Nierenfunktionseinschränkung anzunehmen. Zudem präsentieren sie eine deutliche Verlängerung der Krankenhausverweildauer wie auch eine bereits angesprochen erhöhte Mortalität. Ergänzend scheint beides mutmaßlich mit steigendem Alter, sowie mit einem höheren PCCL wie auch mit einer höheren Anzahl der Nebendiagnosen zu korrelieren.

Insgesamt ergeben sich aufgrund des Studiendesigns ausschließlich hypothetische Aussagen, welche sich größtenteils in vorherrschender Literatur widerspiegeln. Als Mehrwert für die Wissenschaft kann der belegte Hinweis auf eine deutlich verlängerte Verweildauer im Rahmen einer nosokomial erworbenen Norovirusinfektion gezogen werden. Gleiches gilt für den anzunehmend negativen Einfluss auf die Mortalität. Beide Aspekte sollten Anlass zu weiteren wissenschaftlichen Studien geben, welche diesem schwerwiegenden und doch so harmlos anmutenden viralen Erreger, Rechenschaft tragen. Ebenso präsentiert sich die mutmaßlich infektionsbedingte Nierenfunktionseinschränkung als sensibler Gesichtspunkt, welcher in einen dezidierteren wissenschaftlichen Fokus genommen werden sollte.

Insgesamt scheint es wichtig zu sein, auf Hygienemaßnahmen zur Vermeidung einer nosokomialen Infektion hinzuweisen, u.a. um die Norovirus-bedingte

Krankenhausmortalität und Verlängerung der Verweildauer zu senken. Dies könnte ein Ansatz für zusätzlich prospektive Untersuchungen sein.

#### 4.8. Ausblick

Auf Grundlage der vorliegenden Resultate ergeben sich vielversprechende Ansätze für zukünftige wissenschaftliche Analysen im Kontext der Norovirusgastroenteritis bei älteren Patienten. Diese Ansätze könnten dazu beitragen, das Verständnis der Erkrankung zu vertiefen und gezielte Maßnahmen zur Verbesserung der Patientenversorgung zu entwickeln. Mögliche Forschungsansätze könnten sein:

- Analyse der spezifischen Risikofaktoren: Wie stark beeinflussen Faktoren wie Multimorbidität, Alter, Fachabteilung und Jahreszeit das Risiko einer nosokomialen Infektion?
- Analyse der Infekt- und Nierenparameter: Unter welchen Patiententypischen Gesichtspunkten (Geschlecht, Alter, Multimorbidität etc.) ergeben sich ab welchem Tag einer nosokomialen Erkrankung kritische Veränderungen insbesondere der Nierenretentionswerte? Lassen sich durch Identifikation von Grenzwerten Früherkennungen für potentiell prolongierte bzw. letale Verläufe ableiten?
- Analyse von Detektionstechniken: Lassen sich zeiteffiziente, kostengünstige und einfach zu bedienende diagnostische Tools etablieren zur Früherkennung und somit Verhinderung eines epidemischen Geschehens?
- Analyse der Krankenhausverweildauer: Ab welchem Tag der Aufenthaltsdauer lässt sich ein signifikanter Anstieg eines nosokomialen Infektionsrisikos detektieren? Abgeleitet hiervon: Ab wann müssen auf der Zeitachse präventive Maßnahmen ggf. gesteigert werden? Und wie lässt sich hierdurch die Infekt-assoziiert verlängerte Verweildauer positiv beeinflussen?
- Analyse der saisonalen Unterschiede und Fachabteilungen: Lassen sich neben einem saisonalen Schwerpunkt tatsächlich potentiell gefährdetere Fachabteilungen identifizieren, in denen ein klinischer Schwerpunkt für besonders aufwendige Präventionsmaßnahmen gelegt werden sollte?
- Analyse von Präventionsmaßnahmen: Lassen sich präventive Anwendungen (bestehende und neu etablierte) im Rahmen einer qualitativen Analyse eruieren,

welche signifikant die nosokomiale Infektionsrate verringern? Kann sich ein im Rahmen dessen zeitlicher und monetärer Mehraufwand über einen gewissen Zeitraum amortisieren?

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit dem klinischen Verlauf hospitalisierter Patienten mit einer Norovirusinfektion. Hierbei wurde retrospektiv der Verlauf aller Patienten mit Norovirusinfektion eines Krankenhauses der Grund- und Regelversorgung von 2007 bis 2011 untersucht, welche seit Aufnahme des Pathogens in das Infektionsschutzgesetz im Jahre 2002, die bis heute Norovirusstärksten Jahre bilden. Insgesamt wurden in hiesiger Studie 222 Patienten mit einer nosokomial erworbenen Infektion sowohl 116 Patienten mit einer ambulant erworbenen Infektion als auch dem gesamten Krankenhauskollektiv im Studienzeitraum (43 010 Patienten) gegenübergestellt. Ziel der Arbeit war es potentielle Risikofaktoren für eine nosokomiale Infektion, Morbidität, Mortalität und die Krankenhausverweildauer zu charakterisieren.

Es zeigte sich, dass Patientinnen, multimorbide und alte Menschen häufiger eine nosokomiale Infektion erlitten. Zugleich waren eine lange Hospitalisierung, der Aufenthalt in einer internistischen Fachabteilung und Aufenthalte in den Wintermonaten ein Risiko für eine nosokomiale Infektion. Zudem hatten nosokomial infizierte auffallend hohe Infekt- und Nierenretentionsparameter, eine verlängerte Krankenhausverweildauer sowie eine nicht erwartet höhere Mortalität im Vergleich zu ambulant erworbenen infizierten.

Aufgrund der beeindruckenden Genomvariabilität und dem somit immer noch fehlenden Vakzin sowie der allgegenwärtigen Existenz des viralen Erregers und seiner hohen Kontagiösität, wird dieser auch zukünftig einen hohen Stellenwert in der Infektiologie behalten. Auch wirtschaftliche Folgen insbesondere im Gesundheitswesen oder der Tourismusbranche wird er weiter für sich beanspruchen.

Folglich ist der Prävention dieser Erkrankung eine entscheidende Bedeutung zuzuschreiben, nicht zuletzt auch in Hinblick auf immer mehr fehlendes Fachpersonal und somit Bedarf von ressourcenoptimiertem Arbeiten.

Frühzeitige präemptive Hygienemaßnahmen besonders in der Behandlung der oben genannten Risikopersonen sowie adäquate Aufklärungen von Mitarbeitern und Patienten sind zur Vermeidung von nosokomialen Infektionen entscheidend.

Doch sollten auch die oben genannten infektionsbedingt potentiellen Komplikationen hinreichend bekannt sein, um dieser gewahrt zu sein. So empfiehlt es sich während einer

Norovirusinfektion regelmäßige Laborkontrollen vorzunehmen, vor allem bei alten multimorbiden Patienten, um u.a. Infektparameter, Elektrolyte und insbesondere Nierenretentionswerte zu fokussieren. Sie können als Verlaufsparemeter fungieren und ggf. bei zeitgerechter Therapie Komplikationen abwenden, letale Verläufe vermeiden und längere Liegezeiten minimieren. Auch sollte zwingend auf eine suffiziente symptomorientierte Behandlung geachtet werden, welche primär Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution impliziert, und bei Bedarf frühzeitig eskaliert werden muss.

Schließlich sollten Laborverfahren nicht nur in Sensitivität und Spezifität, sondern begleitend hinsichtlich Kosten und Verfügbarkeit optimiert werden.

Insgesamt zeigt auch hier die Retrospektion ihre Grenzen und die skizzierten Korrelationen erheben keinen Anspruch auf Kausalität. Es lassen sich lediglich Hypothesen aufstellen, welche jedoch die Grundlage für zukünftige wissenschaftliche Untersuchungen bilden sollten.

Der Norovirus, mit seiner harmlos anmutenden Gastroenteritis, ist und bleibt vorerst ein an sich nicht kausal beherrschbarer Erreger, welcher vor allem bei unzureichender Prävention auch in Zukunft aufgrund seines epidemischen Charakters unzählige Erkrankte, mit teils fulminanten Verläufen und nicht selten immensen wirtschaftlichen Folgen hervorbringen wird und somit nicht zu unterschätzen ist.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Leserahmen Norovirus-Genom (durch Verfasser modifiziert, nach Vorgabe Koch J et al., 2006). .....	10
Abbildung 2: Klassifikation bedeutsamer Beispiele für Norovirus-Genogruppen, - Genotypen & -Varianten (Freund C, 2025). .....	11
Abbildung 3: Darstellung des PCCL-Scores und seine Bedeutung (durch Verfasser modifiziert, nach Vorgabe Reimbursement Institute Online). .....	26
Abbildung 4: Grafische Darstellung der ambulant versus nosokomial erworbenen Infektionen (n=338). .....	29
Abbildung 5: Grafische und Prozentuale Darstellung der Verteilung auf die Fachabteilungen im Krankenhaus (n = 338). .....	30
Abbildung 6: Grafische Darstellung der Verteilung der Patienten auf die Fachabteilungen im Krankenhaus ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	30
Abbildung 7: Grafische Darstellung der Altersverteilung des Studienkollektivs (n = 338). .....	31
Abbildung 8: Grafische Darstellung der Altersklassen-Verteilung des Studienkollektivs (n = 338). .....	32
Abbildung 9: Grafische Darstellung der Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs (n = 338). .....	34
Abbildung 10: Grafische Darstellung vom Zeitpunkt erster Symptome über die Jahre 2007-2010 ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	38
Abbildung 11: Grafische Darstellung der PCCL-Klassifikation des Studienkollektivs (n = 338) versus nosokomial Infizierter (n = 222). .....	48
Abbildung 12: Boxplot-Darstellung der Körpertemperatur des Studienkollektivs (n = 338) über dem zeitlichen Verlauf des stationären Aufenthaltes (Boxplot 1-3) sowie der Norovirus-Erkrankung (Boxplot 4-8). .....	54

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der ambulant versus nosokomial erworbenen Infektionen (n = 338). .....	29
Tabelle 2: Deskriptive Statistik zur Altersverteilung des Studienkollektivs (n = 338). .....	32
Tabelle 3: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Altersklassen-Verteilung des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	33
Tabelle 4: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Altersklassen-Verteilung nosokomial Infizierter (n = 222) versus Krankenhaus-Kollektiv (n = 43.010). ....	34
Tabelle 5: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	35
Tabelle 6: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Geschlechtsverteilung nosokomial Infizierter (n = 222) versus Gesamt-Krankenhaus-Kollektiv (n = 43.010). ...	35
Tabelle 7: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Aufnahmeart des Studienkollektivs (n = 338). .....	36
Tabelle 8: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Aufnahmeart des .....	36
Tabelle 9: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung des Aufnahmedatums des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	37
Tabelle 10: Statistische Darstellung der Verweildauer des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	40
Tabelle 11: Statistische Darstellung der Verweildauer nosokomial Infizierter (n = 222) versus Krankenhaus-Kollektiv (n = 43.010). .....	40
Tabelle 12: Statistische Darstellung der differenten Verweildauer des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	41
Tabelle 13: Statistische Darstellung der Differenz VWD-mVWD für nosokomial Infizierte (n = 222) versus Gesamt-Krankenhaus-Kollektiv (n = 43.010). ....	42
Tabelle 14: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Hauptdiagnosen des Studienkollektivs (n = 338). .....	43

Tabelle 15: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Hauptdiagnosen des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	44
Tabelle 16: Statistische Darstellung der Anzahl von Nebendiagnosen des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	45
Tabelle 17: Statistische Darstellung der Anzahl von Nebendiagnosen nosokomial Infizierter (n = 222) versus Gesamt-Krankenhaus-Kollektiv (n = 43.010). ....	46
Tabelle 18: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung Herzerkrankter über ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	46
Tabelle 19: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der PCCL-Klassifikation des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	47
Tabelle 20: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der PCCL-Klassifikation nosokomial Infizierter (n = 222) versus Gesamt-Krankenhaus-Kollektiv (n = 43.010). ...	48
Tabelle 21: Statistische Darstellung der Anzahl von Medikamenten bei Aufnahme des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	49
Tabelle 22: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Aufnahme aus Altenheim des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	50
Tabelle 23: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung des Symptoms Emesis des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	51
Tabelle 24: Statistische Darstellung der Anzahl von Emesis-Tagen für symptomatische Patienten des Studienkollektivs (n = 268) sowie ambulant (n = 101) versus nosokomial (n = 167) Infizierter. ....	51
Tabelle 25: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung des Symptoms Diarrhoe des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	52

Tabelle 26: Statistische Darstellung der Anzahl von Diarrhoe-Tagen für symptomatische Patienten des Studienkollektivs (n = 320) sowie ambulant (n = 110) versus nosokomial (n = 210) Infizierter. ....	53
Tabelle 27: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung des Symptoms Nausea des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	53
Tabelle 28: Statistische Darstellung des Temperaturmaximums während des stationären Aufenthaltes des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	55
Tabelle 29: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Entlassart des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	56
Tabelle 30: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der Entlassart nosokomial Infizierter (n = 222) versus Gesamt-Krankenhaus-Kollektiv (n = 43.010). ....	57
Tabelle 31: Statistische Darstellung des Kreatininwertes (mg/dl) des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	58
Tabelle 32: Statistische Darstellung des Serumkaliumwertes (mmol/l) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	59
Tabelle 33: Statistische Darstellung des CRP-Wertes (mg/l) während des stationären Aufenthaltes des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	60
Tabelle 34: Statistische Darstellung des CRP-Wertes (mg/l) vor Entlassung des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	60
Tabelle 35: Statistische Darstellung des Hämatokrit-Wertes (%) bei stationärer Aufnahme des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	61
Tabelle 36: Statistische Darstellung des maximalen Hämatokrit-Wertes (%) während des stationären Aufenthaltes des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	61

Tabelle 37: Statistische Darstellung des Hämatokrit-Wertes (%) vor Entlassung des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	62
Tabelle 38: Statistische Darstellung der Leukozyten (Zellen/ $\mu$ l) bei stationärer Aufnahme des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	62
Tabelle 39: Statistische Darstellung der Leukozyten (Zellen/ $\mu$ l) vor Entlassung des Studienkollektivs (n = 338) sowie ambulant (n = 116) versus nosokomial (n = 222) Infizierter. ....	63
Tabelle 40: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung des Geschlechts der Überlebenden (n = 331) versus Verstorbenen (n = 7) des Studienkollektivs. ....	64
Tabelle 41: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung des Alters der Überlebenden (n = 331) versus Verstorbenen (n = 7) des Studienkollektivs. ....	64
Tabelle 42: Mengenmäßige und Prozentuale Darstellung der PCCL-Klassifikation der Überlebenden (n = 331) versus Verstorbenen (n = 7) des Studienkollektivs. ....	65
Tabelle 43: Statistische Darstellung der differenten Verweildauer über den Altersklassen der nosokomial Infizierten (n = 222). ....	66
Tabelle 44: Statistische Darstellung der differenten Verweildauer über dem PCCL der nosokomial Infizierten (n = 222). ....	66
Tabelle 45: Statistische Darstellung der differenten VWD über Anzahl der Nebendiagnosen der nosokomial Infizierten (n = 222). ....	67

## 8. Literaturverzeichnis

Agus SG, Dolin R, Wyatt RG, Tousimis AJ, Northrup RS. Acute infectious nonbacterial gastroenteritis: intestinal histopathology. Histologic and enzymatic alterations during illness produced by the Norwalk agent in man. *Ann Intern Med* 1973; 79:18–25

Amar CFL, East CL, Gray J, Iturriza-Gomara M, Maclure EA, McLauchlin J. Detection by PCR of eight groups of enteric pathogens in 4,627 faecal samples: re-examination of the English case-control Infectious Intestinal Disease Study (1993–1996). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 311–323

Ambert-Balay K, Pothier P. Evaluation of 4 immunochromatographic tests for rapid detection of norovirus in faecal samples. *J Clin Virol* 2013; 56: 194-198

Atmar RL, Estes MK. Diagnosis of noncultivable gastroenteritis viruses, the human caliciviruses. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:15–37

Atmar RL, Opekun AR, Gilger MA, Estes MK, Crawford SE, Neill FH, Graham DY. Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1553-1557

Atmar RL. Noroviruses - State of the Art. *Food Environ Virol* 2010; 2: 117–126

Badger GF, Curtiss C, Dingle JH, Hodges RG, Jordan WS, Mccorkle LP. A study of illness in a group of Cleveland families. XI. The occurrence of gastrointestinal symptoms. *Am J Hyg* 1956; 64: 349–356

Belliot G, Sosnovtsev SV, Mitra T, Hammer C, Garfield M, Green KY. In vitro proteolytic processing of the MD145 norovirus ORF1 nonstructural polyprotein yields stable precursors and products similar to those detected in calicivirus-infected cells. *J Virol* 2006; 77: 10957-10974

Bonifait L, Charlebois R, Vimont A, Turgeon N, Veillette M, Longtin Y, Jean J, Duchaine C. Detection and quantification of airborne norovirus during outbreaks in healthcare

facilities. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 299-304

Brown D, J Gray J, CDC. Outbreak of acute gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses among British military personnel–Afghanistan. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 477–479

Bruggink LD, Witlox KJ, Sameer R, Catton MG, Marshall JA. Evaluation of the RIDA(®)QUICK immunochromatographic norovirus detection assay using specimens from Australian gastroenteritis incidents. *J Virol Methods* 2011; 173: 121–126

Bull RA, Tanaka MM, White PA. Norovirus recombination. *J Gen Virol* 2007; 88: 3347–3359

Carman WF, Niesters HG. The end of cell culture in diagnostics: is molecular diagnosis the Harry Potter or the Lord Voldemort of clinical virology as a specialty. *S Afr Med J* 2007; 97:1169–1176

Capece G, Gignac E. Norovirus. National Library of Medicine- Continuing Education Activity 2022

Caul EO. Small round structured viruses: airborne transmission and hospital control. *Lancet* 1994; 343: 1240–1242

Chan MCW, Lee N, Hung TN, Kwok K, Cheung K, Tin EKY, Lai RWM, Nelson EAS, Leung TF, Chan PKS. Rapid emergence and predominance of a broadly recognizing and fast-evolving norovirus GII.17 variant in late 2014. *Nat Commun* 2015; 6: 10061

Cheung SKC, Kwok K, Zhang LY, Mohammad KN, Lui GCY, Lee N, Nelson AS, Lai RWM, Leung TF, Chan PKS, Chan MCW. Higher Viral Load of Emerging Norovirus GII.P16-GII.2 than Pandemic GII.4 and Epidemic GII.17. *Emerg Infect Dis* 2019; 25: 119–122

Clarke IN, Lambden PR. The molecular biology of caliciviruses. *J Gen Virol* 1997; 78: 291-

301

Depoortere E, Takkinen J, ECDC. Coordinated European actions to prevent and control norovirus outbreaks on cruise ships. *Euro Surveill* 2006; 11: E061018 2

Derrington P, Schreiber F, Day S, Curtis C, Lyon M. Norovirus Ridaquick: a new test for rapid diagnosis of norovirus. *Pathology* 2009; 41: 687–688

Donaldson EF, Lindesmith LC, Lobue AD, Baric RS. Viral shape-shifting: norovirus evasion of the human immune system. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 231–241

Duizer E, Bijkerk P, Rockx B, De Groot A, Twisk F, Koopmans M. Inactivation of caliciviruses. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 4538–4543

Duizer E, Schwab KJ, Neill FH, Atmar RL, Koopmans MPG, Estes MK. Laboratory efforts to cultivate noroviruses. *J Gen Virol* 2004; 85: 79-87

Durisch N, Mueller N. Norovirus-Gastroenteritis. *Gastroenterologe* 2014; 9: 360-365

Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort Studies: Prospective versus Retrospective. *Nephron Clin Pract* 2009 c; 113: 214-217

Gallimore CI, Pipkin C, Shrimpton H, Green AD, Pickford Y, McCartney C, Sutherland G, Brown DW, Gray JJ. Detection of multiple enteric virus strains within a foodborne outbreak of gastroenteritis: an indication of the source of contamination. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 41-47

Glass PJ, White LJ, Ball JM, Leparac-Goffart I, Hardy ME, Estes MK. Norwalk virus open reading frame 3 encodes a minor structural protein. *J Virol* 2000; 74: 6581-6591

Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1776–1785

Götz H, Ekdahl K, Lindbäck J, De Jong B, Hedlund KO, Giesecke J. Clinical Spectrum and Transmission Characteristics of Infection with Norwalk-Like Virus: Findings from a Large Community Outbreak in Sweden. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 622-628

Goller JL, Dimitriadis A, Tan A, Kelly H, Marshall JA. Long-term features of norovirus gastroenteritis in the elderly. *J Hosp Infect* 2004; 58: 286–291

Graham DY, Jiang X, Tanaka T, Opekun AR, Madore HP, Estes MK. Norwalk virus infection of volunteers: new insights based on improved assays. *J Infect Dis* 1994; 170: 34–43

Gray JJ, Kohli E, Ruggeri FM, Vennema H, Sánchez-Fauquier A, Schreier E, Gallimore CI, Iturriza-Gomara M, Giraudon H, Pothier P, Di Bartolo I, Inglese N, de Bruin E, van der Veer B, Moreno S, Montero V, de Llano MC, Höhne M, Diedrich SM. European multicenter evaluation of commercial enzyme immunoassays for detecting norovirus antigen in fecal samples. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 1349–1355

Green KY, Ando T, Balayan MS, Berke T, Clarke IN, Estes MK, Matson DO, Nakata S, Neill JD, Studdert MJ, Thiel HJ. Taxonomy of the Caliciviruses. *J Infect Dis* 2000; 181: 322-330

Greenberg HB, Valdesuso JR, Kalica AR, Wyatt RG, McAuliffe VJ, Kapikian AZ, Chanock RM. Proteins of Norwalk virus. *J Virol* 1981; 37: 994–999

Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Lynen Jansen P, Malfertheiner P, Marth T, Meyer E, Mielke M, Moos V, von Müller L, Nattermann J, Nothacker M, Pox C, Reisinger E, Salzberger B, Salzer HJF, Weber M, Weinke T, Suerbaum S, Lohse AW, Stallmach A. S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple`s disease. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 418-459

Han J, Ji L, Shen Y, Wu X, Xu D, Chen L. Emergence and predominance of norovirus GII.17 in Huzhou, China, 2014-2015. *Virology* 2015; 12: 139

Hansen S, Stamm-Balderjahn S, Zuschneid I, Behnke M, Rüden H, Vonberg RP, Gastmeier P. Closure of medical departments during nosocomial outbreaks: data from a systematic analysis of the literature. *J Hosp Infect* 2007; 65: 348-353

Hansman GS, Natori K, Shirato-Horikoshi H, Ogawa S, Oka T, Katayama K, Tanaka T, Miyoshi T, Sakae K, Kobayashi S, Shinohara M, Uchida K, Sakurai N, Shinozaki K, Okada M, Seto Y, Kamata K, Nagata N, Tanaka K, Miyamura T, Takeda N. Genetic and antigenic diversity among noroviruses. *J Gen Virol* 2006; 87: 909–919

Hedlund KO, Rubilar-Abreu E, Svensson L. Epidemiology of calicivirus infections in Sweden 1994-1998. *J. Infect Dis* 2000; 2: 275-280

Hoehne M, Schreier E. Detection and characterization of norovirus outbreaks in Germany: application of a one-tube RT-PCR using a fluorogenic real-time detection system. *J Med Virol* 2004; 72: 312-319

Huang P, Farkas T, Marionneau S, Zhong W, Ruvoën-Clouet N, Morrow AL, Altaye M, Pickering LK, Newburg DS, LePendou J, Jiang X. Noroviruses bind to human ABO, Lewis, and secretor histo-blood group antigens: identification of 4 distinct strain-specific patterns. *J Infect Dis* 2003; 188: 19-31

Hutson AM, Atmar RL, Estes MK. Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factors. *Trends Microbiol* 2004; 12: 279-287

Johnston CP, Qiu H, Ticehurst JR, Dickson C, Rosenbaum P, Lawson P, Stokes AB, Lowenstein CJ, Kaminsky M, Cosgrove SE, Green KY, Perl TM. Outbreak management and implications of a nosocomial norovirus outbreak. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 534–540

Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972; 10: 1075-1081

Kapikian AZ. The discovery of the 27-nm Norwalk virus: an historic perspective. *J Infect Dis* 2000; 181: 295–302

Kaplan JE, Feldman R, Campbell DS, Lookabaugh C, Gary GW. The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *Am J Public Health* 1982; 72: 1329–1332

Karst SM, Wobus CE, Lay M, Davidson J, Virgin 4<sup>th</sup> HW. STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like-Virus. *Science* 2003; 299: 1575-1578

Kaufman SS, Chatterjee NK, Fuschino ME, Magid MS, Gordon RE, Morse DL, Herold BC, LeLeiko NS, Tschernia A, Florman SS, Gondolesi GE, Fishbein TM. Calicivirus enteritis in an intestinal transplant recipient. *Am J Transplant* 2003; 3: 764-768

Kaufman SS, Chatterjee NK, Fuschino ME, Morse DL, Morotti RA, Magid MS, Gondolesi GE, Florman SS, Fishbein TM. Characteristics of human calicivirus enteritis in intestinal transplant recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 328–333

Kirby A, Gurgel RQ, Dove W, Vieira SCF, Cunliffe NA, Cuevas LE. An evaluation of the RIDASCREEN and IDEIA enzyme immunoassays and the RIDAQUICK immunochromatographic test for the detection of norovirus in faecal specimens. *J Clin Virol* 2010; 49: 254–257

Koch J, Schneider T, Stark K, Schreier E. Norovirus infections in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2006; 49: 296 - 309

Laborlexikon: Noroviren. ([www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotext/n/Noroviren.htm](http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotext/n/Noroviren.htm)) In: laborlexikon.de 25. Januar 2011. ISSN 1860-966X

Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, Ruvoën N, Jiang X, Lindblad L, Stewart P, Le Pendu J, Baric R. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med* 2003; 9: 548-553

Liu BL, Lambden PR, Günther H, Otto P, Elschner M, Clarke IN. Molecular characterization of a bovine enteric calicivirus: relationship to the Norwalk-like viruses. *J Virol* 1999; 73: 819-825

Lochridge VP, Jutila KL, Graff JW, Hardy ME. Epitopes in the P2 domain of Norovirus VP1 recognized by monoclonal antibodies that block cell interactions. *J Gen Virol* 2005; 86: 2799-2806

Lopman BA, Adak GK, Reacher MH, Brown DW. Two epidemiologic patterns of norovirus outbreaks: surveillance in England and Wales, 1992–2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 71–77

Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Hill D, Perry C, Halladay T, Brown DW, Edmunds WJ, Sarangi J. Epidemiology and cost of nosocomial gastroenteritis, Avon, England, 2002-2003. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1827–1834

Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Sarangi J, Brown DW. Clinical manifestation of norovirus gastroenteritis in health care settings. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 318–324

Mayo MA. A summary of taxonomic changes recently approved by ICTV. *Arch Virol* 2002; 147: 1655-1663

Marionneau S, Ruvoën N, Le Moullac-Vaidye B, Clement M, Cailleau-Thomas A, Ruiz-Palacois G, Huang P, Jiang X, Le Pendu J. Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology* 2002; 122: 1967-1977

Mattison K, Shukla A, Cook A, Pollari F, Friendship R, Kelton D, Bidawid S, Farber JM. Human noroviruses in swine and cattle. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1184-1188

Mattner F, Sohr D, Heim A, Gastmeier P, Vennema H, Koopmans M. Risk groups for clinical complications of norovirus infections: an outbreak investigation. *Clin Microbiol Inf*

2006; 12: 69-74

Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bresee JS, Shapiro C, Griffin PM, Tauxe RV. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 607-625

Ming T, Jiang X. Norovirus gastroenteritis, carbohydrate receptors, and animal models. *PLoS Pathog* 2010; 6: 1–5

Murata T, Katsushima N, Mizuta K, Muraki Y, Hongo S, Matsuzaki Y. Prolonged norovirus shedding in infants  $\leq$  6 months of age with gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 46–49

Mutoh K, Hakamata A, Yagi H, Kurokawa K, Miki N, Kurita I. Evaluation of new commercial immunochromatography kit for norovirus in feces. *Pediatr Int* 2009; 51: 164– 166

Nilsson M, Hedlund KO, Thorhagen M, Larson G, Johansen K, Ekspong A, Svensson L. Evolution of human calicivirus RNA in vivo: accumulation of mutations in the protruding P2 domain of the capsid leads to structural changes and possibly a new phenotype. *J Virol* 2003; 77: 13117-13124

Papadopoulos VP, Vlachos O, Isidoridou E, Kasmeridis C, Pappa Z, Goutzouvelidis A, Filippou F. A gastroenteritis outbreak due to Norovirus Infection in Xanthi, Northern Greece: management and public health consequences. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 27–30

Parashar U, Quiroz ES, Mounts AW, Monroe SS. “Norwalk-like viruses”. Public health consequences and outbreak management. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50: 1–17

Parrino TA, Schreiber DS, Trier JS, Kapikian AZ, Blacklow NR. Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent. *N Engl J Med* 1977; 297: 86–89

Patel MM, Hall AJ, Vinjé J, Parashar UD. Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin*

Viol 2009; 44: 1–8

Pusch D, Oh DY, Wolf S, Dumke R, Schröter-Bobsin U, Höhne M, Röske I, Schreier E. Detection of enteric viruses and bacterial indicators in German environmental waters. Arch Virol 2005; 150: 929-947

Rabenau HF, Stürmer M, Buxbaum S, Walczok A, Preiser W, Doerr HW. Laboratory diagnosis of norovirus: which method is the best? Intervirology 2003; 46: 232–238

Richards AF, Lopman B, Gunn A, Curry A, Ellis D, Cotterill H, Ratcliffe S, Jenkins M, Appleton H, Gallimore CI, Gray JJ, Brown DWG. Evaluation of a commercial ELISA for detecting Norwalk-like virus antigen in faeces. J Clin Virol 2003; 26: 109–115

RKI. Aktuelles zu Norovirus-Infektionen. Epidemiologisches Bulletin 2014

Rockx B, De Wit M, Vennema H, Vinjé J, De Bruin E, Van Duynhoven Y, Koopmans M. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. Clin Infect Dis 2002; 35: 246–253

Sasaki Y, Kai A, Hayashi Y, Shinkai T, Noguchi Y, Hasegawa M, Sadamasu K, Mori K, Tabei Y, Nagashima M, Morozumi S, Yamamoto T. Multiple viral infections and genomic divergence among noroviruses during an outbreak of acute gastroenteritis. J Clin Microbiol 2006; 44: 790-797

Schreier E, Döring F, Künkel U. Molecular epidemiology of outbreaks of gastroenteritis associated with small round structured viruses in Germany in 1997/98. Arch Virol 2000; 145: 443-453

Schwartz S, Vergoulidou M, Schreier E, Loddenkemper C, Reinwald M, Schmidt-Hieber M, Flegel WA, Thiel E, Schneider T. Norovirus gastroenteritis causes severe and lethal complications after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2011; 117: 5850–5856

Seo HY, Kim HR, Ahn JG. Diagnostic Accuracy of Immunochromatographic Tests for the Detection of Norovirus in Stool Specimens: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbiol Spectr* 2021; 9

Severini GM, Mestroni L, Falaschi A, Camerini F, Giacca M. Nested polymerase chain reaction for high-sensitivity detection of enteroviral RNA in biological samples. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1345–1349

Siebenga JJ, Beersma MFC, Vennema H, van Biezen P, Hartwig NJ, Koopmans M. High prevalence of prolonged norovirus shedding and illness among hospitalized patients: a model for in vivo molecular evolution. *J Infect Dis* 2008; 198: 994–1001

Tajiri H, Kiyohara Y, Tanaka T, Etani Y, Mushiake S. Abnormal computed tomography findings among children with viral gastroenteritis and symptoms mimicking acute appendicitis. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24: 601–604

Takanashi S, Okame M, Shiota T, Takagi M, Yagyu F, Tung PG, Nishimura S, Katsumata N, Igarashi T, Okitsu S, Ushijima H. Development of a rapid immunochromatographic test for noroviruses genogroups I and II. *J Virol Methods* 2008; 148: 1–8

Teunis PFM, Moe CL, Liu P, Miller SE, Lindesmith L, Baric RS, Le Pendu J, Calderon RL. Norwalk virus: how infectious is it? *J Med Virol* 2008; 80: 1468–1476

Thongprachum A, Khamrin P, Chaimongkol N, Malasao R, Okitsu S, Mizuguchi M, Maneekarn N, Ushijima H. Evaluation of an immunochromatography method for rapid detection of noroviruses in clinical specimens in Thailand. *J Med Virol* 2010; 82: 2106–2109

Troeger H, Loddenkemper C, Schneider T, Schreier E, Epple HJ, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Structural and functional changes of the duodenum in human norovirus infection. *Gut* 2009; 58: 1070–1077

Tu ETV, Bull RA, Kim MJ, McIver CJ, Heron L, Rawlinson WD, White PA. Norovirus

excretion in an aged-care setting. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2119–2121

Vinje J, Vennema H, Maunula L, von Bonsdorff CH, Höhne M, Schreier E, Richards A, Green J, Brown D, Beard SS, Monroe SS, de Bruin E, Svensson L, Koopmans MPG. International collaborative study to compare reverse transcriptase PCR assays for detection and genotyping of noroviruses. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1423–1433

Westhoff TH, Vergoulidou M, Loddenkemper C, Schwartz S, Hofmann J, Schneider T, Zidek W, van der Giet M. Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1051–1053

Xi JN, Graham DY, Wang KN, Estes MK. Norwalk virus genome cloning and characterization. *Science* 1990; 250: 1580–1583

Zahorsky J. Hyperemesis hiemis or the winter vomiting disease. *Arch Pediatr* 1929; 46: 391–395

Zingg W, Colombo C, Jucker T, Bossart W, Ruef C. Impact of an outbreak of norovirus infection on hospital resources. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 263-267

## **9. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Planung der wissenschaftlichen Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jörg Heller. Die Datenerhebung sowie ergänzende Literaturrecherche habe ich vollständig autark durchgeführt. Die statistische Auswertung mittels SPSS habe ich durch Frau Dr. med. Tanja Kottmann (CRO Dr. med. Kottmann GmbH & Co. KG) sowie im Weiteren ergänzt durch meinen Kollegen Dr. med. Christian Möhring erstellen lassen, nach ausnahmslos eigenständiger Planung und exakter Berechnungs-Vorgabe meinerseits. Die Erstellung der Datentabellen wurde sowohl von Frau Dr. med. Kottmann als auch überwiegend von mir selber vorgenommen. Die gänzliche Interpretation der Ergebnisse oblag eigenverantwortlich meinerseits. Ebenso erfolgte die Niederschrift ausnahmslos durch mich.

## 10. Danksagung

Liebe Dissi,

Über viele Jahre hast du mich begleitet- durch eine ganz besonders turbulente und lehrreiche Phase meines Lebens- nie haben wir uns aus den Augen verloren und doch oft aneinander gezweifelt.

Ich bin dankbar für die Disziplin, die du mich gelehrt und mir geschenkt hast und für den wertvollen Beweis, den Du mir geliefert hast, alles im Leben erreichen zu können, sofern man daran glaubt und nicht aufgibt! DANKE für den Lebenstraum, den wir mir gemeinsam mit deiner Vollendung erfüllt haben.

Ebenso bin ich dankbar für die Menschen, die Du mir unterstützend zur Seite gestellt hast. DANKE an den geduldigsten Doktorvater Prof. Dr. med. Jörg Heller und an den hilfsbereitesten Kollegen Dr. med. Christian Möhring.

DANKE meinem liebsten Ehemann und Schatz, der immer zur Stelle war bei technischen Notlagen; DANKE unserem wundervollen kleinen Schatz, der uns seit vier Jahren täglich stolze und dankbare Eltern sein lässt und unserem kleinen Püpplein, nach der wir uns so gesehnt haben und die unsere Familie nun schon seit einigen Wochen mit ihrem zauberhaften Wesen bereichert- DANKE euch dreien für eure Liebe, die mein Leben jeden Tag erfüllt. DANKE für jede Menge Kraft, die ihr mir gebt und für unbeschreibliches Glück, welches ihr mir täglich schenkt!

DANKE Brüderchen für wertvolle Denkanstöße und sanfte Schubser auf den richtigen Dissertations-Weg zu kommen.

DANKE meiner liebsten Jenny für unendliches Verständnis einer tiefen Freundschaft und deine mich mittragende Leichtigkeit.

DANKE meinen besonderen Schutzengeln für reichlich positive Energie.

Einfach und unendlich DANKE an meine Mama und meinen Papa- wo mir Worte fehlen...

DANKE Dissi- dein Sein erfüllt mich mit unbeschreiblichem Stolz!

In tiefer Verbundenheit,

Carina