

Übersicht

Frühsommer-Meningoenzephalitis durch das FSME-Virus

Tick-borne Encephalitis Caused by the TBE Virus

M. Putzker, C. Bartling und D. Sobe

Zusammenfassung: Das Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus (FSME) wird in Europa überwiegend durch den Stich der Schildzecke *Ixodes ricinus* übertragen. Die Durchseuchung der Zecken weist regional große Unterschiede auf. In Deutschland gelten besonders das Bodensee-/Oberrheingebiet sowie der Raum Passau (Bayern) als endemisch. Das neurotrope FSME-Virus verursacht ein zweigipfliges Krankheitsbild: einem eher unspezifischen Prodromalstadium folgen nach mehreren beschwerdefreien Tagen Organmanifestationen als Meningitis, Meningoenzephalitis oder seltener Myelitis bzw. Radikulitis. Selbst schwere Verläufe heilen zu 90% innerhalb einiger Monate aus, um 10% erleiden eine andauernde Defektsymptomatik und 1% der Fälle verlaufen letal. Eine effiziente antivirale Therapie außer der Gabe von spezifischem Immunglobulin existiert nicht. In Ergänzung der Anamnese ist eine Laboruntersuchung erforderlich. Man bestimmt spezifische IgG- und IgM-Antikörper aus Serum und Liquor cerebrospinalis. Zur Erfassung des Impfstatus ist ein quantitativer IgG-Enzymimmuntest geeignet. Des Weiteren können spezielle, auch molekularbiologische Verfahren wie der Western-Immunblot oder die Polymerase-Kettenreaktion hilfreich sein. Besonders gefährdet für Zeckenstiche sind Personen, die sich durch Beruf oder Freizeitverhalten in Endemiegebieten exponieren. Zeckenrepellents bieten nur eingeschränkten Schutz. Es empfiehlt sich, bedeckende Kleidung und festes Schuhwerk zu tragen. Bei absehbarer Exposition in Naturherden sollte eine aktive Immunisierung erfolgen, die bis zu drei Jahren schützt.

Schlüsselwörter: Frühsommer-Meningoenzephalitis; FSME-Virus; Zecken; Labordiagnostik; Prävention.

Summary: In Europe the tick-borne encephalitis virus (TBEV) is mainly transmitted by the bite of ticks belonging to the species *Ixodes ricinus*. The contamination rate of the ticks differs significantly between geographical regions. In Germany especially the areas at the Lake of Constance including the upper Rhine and around the town of Passau (Bavaria) are considered to be endemic. The neurotropic TBEV produces a clinical picture characterised by two peaks: an unspecific prodrome is followed after several symptom-free days by

organic affections as meningitis, meningoencephalitis or rarely myelitis or radiculitis. Even severe courses of the disease cure completely within a couple of months in 90% of the cases, 10% suffer from lasting and 1% from lethal damage. An efficient antiviral therapy except the application of specific immunoglobulin is not available. The anamnesis has to be supplemented by a laboratory analysis detecting specific IgG- and IgM-antibodies from serum and cerebrospinal fluid. The vaccination status can be determined using a quantitative IgG-enzyme-immunoassay. Furthermore, molecular diagnostic methods such as the immuno-western-blot or the polymerase chain reaction prove to be helpful. Individuals frequently exposed during business or leisure time in endemic areas are at high risk for tick bites. Repellents do not promise sufficient protection. Completely covering clothes and closed shoes are recommended. If exposure in an endemic area is foreseeable, people should be actively vaccinated producing an immunologic protection for up to three years.

Keywords: tick-borne encephalitis; TBE virus; ticks; laboratory diagnosis; prevention.

Erreger und Übertragung, Abgrenzung zur Lyme-Borreliose

Das Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus (FSMEV, engl. TBEV für tick-borne encephalitis virus) ist ein behülltes ikosaedrisches plus-Einzelstrang RNA-Virus von etwa 50 nm Durchmesser im Genus Flavivirus aus der Familie der *Flaviviridae* (Abb. 1). Die Nukleinsäure kodiert für das Hüllprotein gpE, die Nichtstrukturproteine NS1-NS5 sowie die Proteine C und M [1]. Die 3'-nicht kodierende Region der RNA weist zwischen verschiedenen Stämmen erhebliche Heterogenität auf [2]. Einen anderen Subtyp derselben Spezies stellt das Russian spring-summer encephalitis virus (RSSEV) dar, welches eine Aminosäurehomologie im Protein E von >96% zu FSMEV aufweist [3, 4]. Beide sind taxonomisch verwandt mit anderen humanpathogenen Viren wie etwa Hepatitis C Virus, Gelbfiebervirus, Denguevirus und weiteren neurotropen oder hämorrhagischen Fieber auslösenden Erregern. Es handelt sich um die wichtigste, in Mittel- und Osteuropa durch Arthropoden (arthropod-borne) übertragene Virusinfektion, die schon seit Ende der 30er Jahre in der Literatur behandelt wird [5-10].

Dr. rer. nat. Michael Putzker, Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr Koblenz, Laborabteilung I - Medizin, Postfach 7340, D-56065 Koblenz. Fax: 02 61 / 8 96 14. 15, E-mail: m.putzker@gmx.net
Eingegangen: 9. Februar 2000 / Angenommen: 31. März 2000

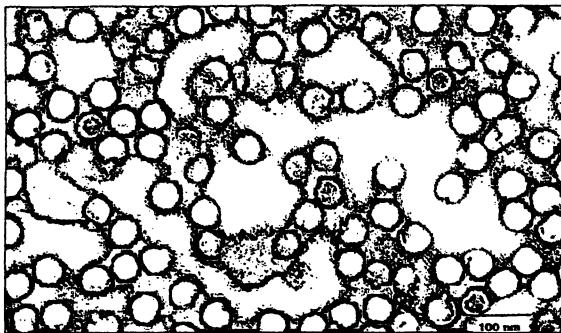


Abbildung 1 FSME Virus im Elektronenmikroskop (Aufnahme: F. Heinz, Wien)



Abbildung 2a Europäische Schildzecke *Ixodes ricinus* (Raster-elektronenmikroskopie) als Reservoir und Hauptvektor des FSME-Virus

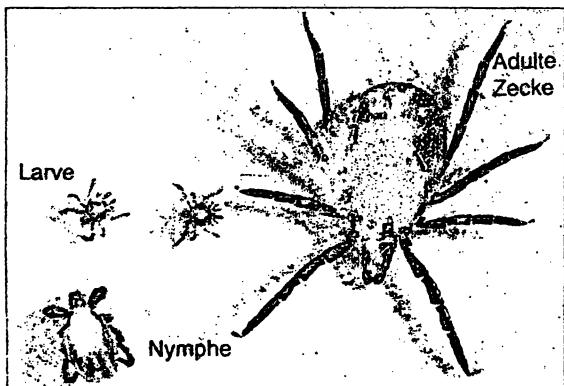


Abbildung 2b *Ixodes ricinus* in verschiedenen Entwicklungsstadien: Larve und Nymphe mit 6 sowie adultes Tier mit 8 Beinen (Aufnahme: A. Grambow, Berlin)

Das FSME-Virus wird in Europa überwiegend durch den Stich der Schildzecke *Ixodes ricinus* (Holzbock, Abb. 2a) oder *I. persulcatus* (vorwiegend RSSE) aus deren Speichel übertragen [11], in seltenen Fällen auch durch virushaltige Ziegen- und Schafsmilch (vi-

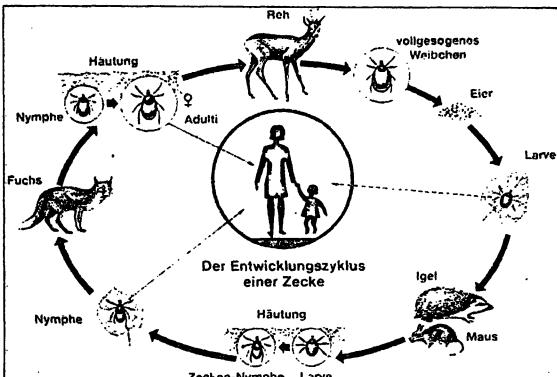


Abbildung 3 Entwicklungszyklus und Wirte der Schildzecke *Ixodes ricinus* (Aufnahmen 1-3 mit freundlicher Genehmigung der Firma Baxter Immuno, Heidelberg)

rale Zoonose). Eine horizontale Transmission durch FSME-Erkrankte findet nicht statt. Die Zecken (Unterordnung der Milben innerhalb der Ordnung der Spinnentiere) können das Virus sowohl transstadiell, als auch transvariell weitergeben, letzteres mit einer Frequenz von ca. 1-25%; alle Entwicklungsstadien können durchseucht und infektiös sein (Abb. 2b). Die Aktivität der Zecken und somit das Infektionsrisiko des Menschen hängt von klimatischen Faktoren ab: sie ist in gemäßigten Zonen Mitteleuropas zweigipflig mit Höhepunkten im Mai und September, während in Nordosteuropa und in höheren geografischen Lagen ein einzelner Gipfel im Hochsommer zu beobachten ist. Hungrige Zecken erklettern Gräser und Stauden und lassen sich von dort auf ihre Opfer fallen. Die Gefahr besteht daher für Erwachsene vorwiegend an den Beinen, für Kleinkinder hingegen am gesamten Körper.

Die betreffenden *Ixodes*- und gelegentlich *Dermacentor*-Spezies bilden außer dem Hauptvektor auch einen Teil des natürlichen Reservoirs des Virus, das ansonsten von kleinen Nagetieren wie z.B. der Gelbhals- und der Rötelfmaus, aber auch von Vögeln, Rehen und Rotwild gebildet wird, die nach der Akquirierung infolge ihrer evolutionären Adaptation im Gegensatz etwa zum Hund [12] nicht erkranken. Der Mensch ist unzureichend an das Virus angepaßt und gehört nicht zum natürlichen Wirtszyklus, aufgezeigt in Abbildung 3. Die im Patienten reproduzierte Viruslast ist so gering, daß eine Übertragung auf nicht infizierte Zecken bei der Blutmahlzeit ausbleibt, wodurch der Befall des Menschen für die Verbreitung des Virus in eine Sackgasse führt. Hingegen erwirbt die Zecke das Virus beim Saugvorgang an natürlichen Wirten regelmäßig.

Ebenfalls in erster Linie durch Schildzecken übertragen wird die bakterielle Lyme-Erkrankung, ausgelöst durch die Spirochäte *Borrelia burgdorferi* sensu lato (Abb. 4) mit drei bis fünf humanpathogenen Einzelspezies. Der Erreger wird mit Fäkaltröpfchen ausgeschieden und penetriert das gesunde Integument. In der Bevölkerung werden beide Infektionen leicht ver-

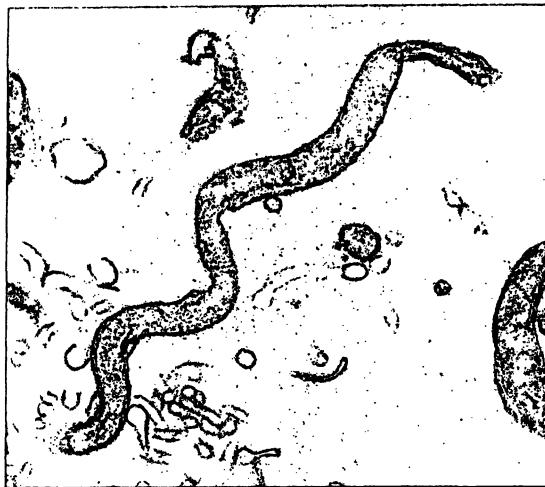


Abbildung 4 *Borrelia burgdorferi* sensu lato im Elektronenmikroskop, europäisches Isolat aus einer Schildzecke

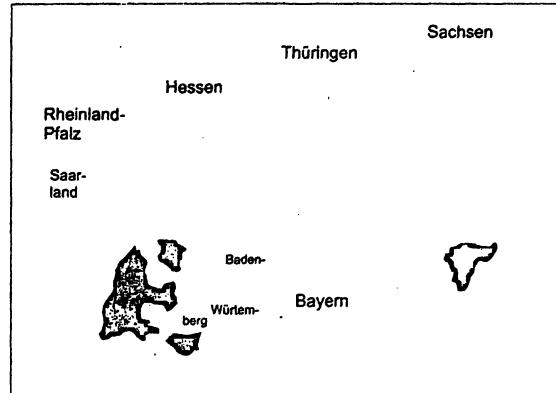


Abbildung 5 FSME-Risikogebiete in Deutschland auf der Basis von Daten zwischen 1981 und 1998 (aus: Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin Nr. 16/1999, modifiziert und ergänzt) [Endemiegebiet / ■ Hochendemiegebiet]

wechselt und als „Zecken-Hirnhautentzündung“ angesehen, da auch Borrelien in verschiedenen Erkrankungsstadien neurologische Symptome verursachen können. Ebenso irrig ist die vielfach verbreitete Vorstellung, die sogenannte „Zeckenimpfung“ schütze gegen alle von diesen Arthropoden übertragenen Infektionserreger. Tabelle 1 listet die wesentlichen Charakteristika in einer Gegenüberstellung auf.

Epidemiologie in Deutschland und Europa

Die Durchseuchung von Zecken mit FSME-Virus weist regional große Unterschiede auf. Endemiegebiete

mit hohen Durchseuchungsraten der Vektoren finden sich im Süden und Osten Zentraleuropas [13-15], in den baltischen Staaten, in Teilen Chinas und anderen asiatischen Ländern [16]. In Deutschland sind besonders das Bodensee-/Oberrheingebiet sowie der Raum Passau betroffen (Abb. 5) [17-19]; nach neuesten Erkenntnissen existiert jetzt auch in Mittelhessen ein Endemiegebiet [20]. Ein potentielles Infektionsrisiko wird in solchen Regionen bei jedem 10. - 100. Zeckenstich angenommen. Bei einer nahezu sicheren Virusakquirierung durch ein kontaminiertes Tier führt statistisch etwa jeder 30.-300. Stich zu einer Erkrankung, jeder 75.-750. Stich zu einer andauernden neurologischen Defektsymptomatik und jeder 1500.-

Tabelle 1 Frühsommer-Meningoenzephalitis und Lyme-Borreliose: durch Zecken übertragene Infektionskrankheiten

	FSME	Borreliose
• Erreger	FSME-Virus (Flaviviridae)	<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato
• Hauptvektor	Schildzecke <i>Ixodes ricinus</i>	Zecken und stachende Insekten
• Transmission	Zeckenstich mit virushaltigem Speichel in Wunde	Applikation bakterienhaltiger Fäkaltröpfchen auf intakte Haut
• Durchseuchung	0,1-2% der Zecken, endemisch	10-30% der Zecken, endemisch
• Verbreitungsschwerpunkte	Südost-Europa und Asien	weltweit in gemäßigtem Klima
• Inkubationszeit	2-30 Tage	1 Woche bis 3 Monate
• Erkrankungen in Deutschland	ca. 200 jährlich	≥ 40.000 jährlich
• Therapie	spez. Immunglobulingabe	Antibiose
• Impfung aktiv	3 Jahre Schutz (inkl. RSSE)	z. Zt. in klinischer Prüfung
• Letalität	1-2% der zerebral Erkrankten	äußerst selten
• Meldepflicht	ja	nur meningitische Form

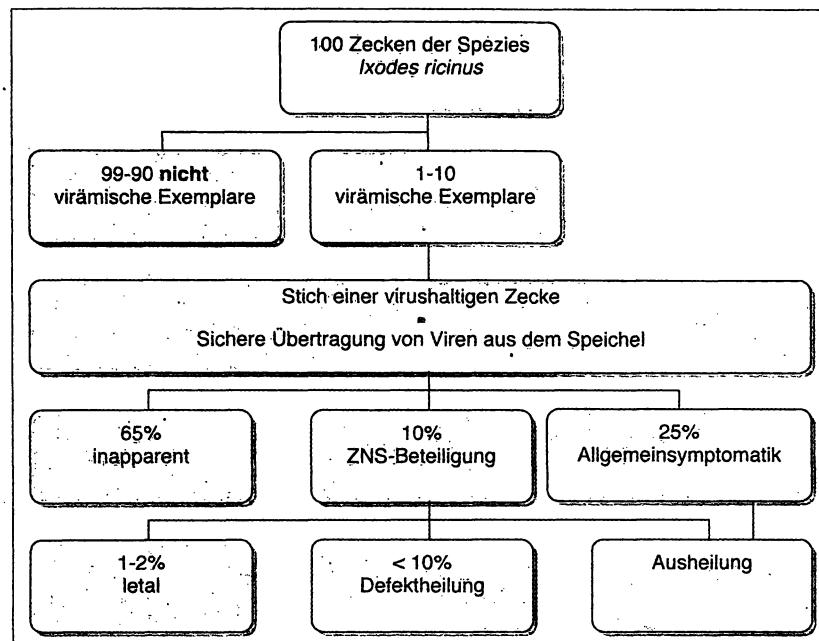


Abbildung 6 Risiko der Acquirierung einer FSME in einem Hochendemiegebiet

15000. Stich zu einem Todesfall. Trotz einer relativ niedrigen Gesamtprävalenz der FSME ist die Inzidenz in einem Hochendemiegebiet beachtlich und das relative Risiko einer ernsthaften bis letalen Schädigung nicht zu unterschätzen. Das Flie schem  in Abbildung 6 zeigt den wahrscheinlichen Verlauf einer FSME in einer hochendemischen Region. Oberhalb von ca. 1000 Höhenmetern tritt keine FSME-Infektion (und keine Lyme-Borreliose) auf, da die Luftdruck- und Temperaturverhältnisse dort ein effizientes berleben der Zecken nicht zulassen. Bis in die sechziger Jahre ereigneten sich in Europa große FSME-Epidemien durch Frischmilch infizierter Weidetiere; dieser Infektionsweg spielt durch die fortgeschrittene Stallhaltung des Viehs keine bedeutsame Rolle mehr.

Die epidemiologische Situation der Frühsommer-Meningoenzephalitis lässt sich auf verschiedene Weise beschreiben [21]. Die Anzahl und Lokalisation der Erkrankungen setzt eine (in Deutschland bestehende) Meldepflicht und deren verl  bliche Erfüllung voraus. Die Erhebung des Antikörperstatus in einer repr  sentativ verteilten Bevölkerungsstichprobe ist teuer, erfordert Probanden und erfaßt simultan und kaum differenzierbar Impftiter. Schließlich kann man mit geeigneten Verfahren wie der zeitlich und technisch aufwendigen Anzucht der Erreger auf Zellkulturen oder dem Genomnachweis mit Nukleinsäure-Amplifikationsmethoden Viren aus dem Ösophagus gefangener Zecken detektieren [22-24]. Alle drei Methoden liefern Daten, aus denen sich kumulativ die europäischen Endemiegebiete und das Infektionsrisiko ableiten lassen. In Deutschland gelten als Risiko- bzw. Hochrisikogebiete Landkreise mit ≥ 5 autochthon entstandenen Er-

krankungen innerhalb von 5 Jahren bzw. 1 Jahr oder 2 bzw. 5 Erkrankungen pro Jahr. Tabelle 2 zeigt die Entwicklung in diversen europäischen Staaten zwischen 1993 und 1997. In bezug auf die Gesamtbevölkerungszahl ist die Prävalenz der FSME relativ gering. Die klinische Fallzahl in Deutschland liegt mit ca. 200 pro Jahr um den Faktor 200 niedriger als die der Lyme-Borreliose und erscheint in den betrachteten Ländern zeitlich stabil [25-26]. In Einzelfällen wurden auch Doppelinfektionen mit beiden Erregern beschrieben [27-28].

Klinische Manifestationen und Therapie

Nicht jeder Stich einer mit FSME befallenen Zecke führt zu einer symptomatischen Infektion [29]. Nur bei ca. 10-30% der infizierten Patienten zeigen sich nach der Inkubationszeit von 1-8 Tagen Krankheitssymptome. Der Verlauf einer FSME-Infektion ist im allgemeinen biphasisch. Die ersten Manifestationen sind eher uncharakteristisch und können aus m igigem Fieber, meist nicht mehr als 38 C, Kopfschmerzen, Erbrechen, katarrhalischen Erscheinungen oder Schwindelgefühlen bestehen. Nach diesem Prodrom und einem fieberfreien Intervall von ca. einer Woche (bis zu 20 Tagen) kommt es zu Symptomen einer Infektion des Zentralnervensystems. Die ZNS-Beteiligung manifestiert sich bei etwa 6-10% der Patienten in Form einer Meningitis ($\approx 60\%$), Meningoenzephalitis ($\approx 30\%$) oder Meningoenzephalomyelitis ($\approx 10\%$). Alle diese Erkrankungen werden in der Regel von Fieber ($\approx 40 C$) begleitet. Zeichen der Meningitis sind Nackensteife und

Tabelle 2 Häufigkeit der FSME-Erkrankung in Europa (nach Kunz, 1997)

Land	1993	1994	1995	1996	1997	\bar{x}
Deutschland	120	308	230	112	167	187
Estland	166	177	175	177	403	220
Finnland	25	16	23	21	20	21
Frankreich	5	4	5	5	5	5
Italien	3	2	5	3	3	3
Kroatien	76	87	59	59	70	70
Lettland	791	1.366	1.341	736	870	1021
Litauen	198	284	426	310	646	373
Österreich	102	178	109	128	99	123
Polen	240	176	270	259	200	229
Rußland	7.893	5.940	5.982	9.174	6.359	7.070
Schweden	51	116	68	78	77	78
Schweiz	60	100	60	62	123	81
Slowakische Republik	51	58	89	93	77	74
Slowenien	194	492	260	304	269	304
Tschechische Republik	621	619	744	571	416	594
Ungarn	329	258	234	224	99	229
Σ	10.925	10.181	10.080	12.316	9.903	

XXX: keine Angaben, Durchschnittswerte eingesetzt für Summenbildung

starke Kopfschmerzen. Bei einer Enzephalitis zeigen sich zusätzlich Erbrechen, vereinzelt Stupor oder Koma, Sprachstörungen und z.T. Hirnnervenlähmungen. Vor allem bei Patienten über 40 Jahren vermag sich als Folge der Infektion auch eine Myelitis/Radikulitis zu entwickeln. Die Myelitis betrifft überwiegend die Bereiche des Rückenmarks, die den Schultergürtel und die oberen Extremitäten versorgen. In seltenen Fällen ist durch eine Beteiligung von Atemmuskulatur oder Zwerchfell eine lebensbedrohliche Atemlähmung möglich. Einen Überblick über die Manifestationen und deren Häufigkeit zeigt Tabelle 3 [30].

Üblicherweise kommt es nach einer FSME-Infektion zur *restitutio ad integrum*. Eventuelle Nachwir-

kungen einer Myelitis können Residuen in Form von Paresen, Anfallsleiden oder langanhaltenden Kopfschmerzen ($\approx 70\%$) sein. Weiterhin ist konsekutiv an Depressionen, psychische Labilität oder Merk-/Lernschwierigkeiten zu denken. Diese Symptome sind imstande, mehrere Monate nach der Infektion zu persistieren. Bei 1-2% der Erkrankten mit ZNS-Beteiligung verläuft die Krankheit letal.

Eine effiziente antivirale Therapie ist zur Zeit nicht verfügbar. Bei Verdacht einer Infektion lässt sich durch die Gabe von spezifischem Immunglobulin eine passive Immunisierung durchführen [31-33]. Der Effekt einer solchen Maßnahme ist von der zeitlichen Nähe zum Erregereintritt abhängig und wird mit 50 bis 60 Prozent beziffert. Sie sollte spätestens bis zum Tag 4 p.i. vorgenommen sein. Ist die Erkrankung schon manifest, so kommt lediglich eine symptomatische Behandlung in Frage.

Labordiagnostik

Aufgrund des uncharakteristischen klinischen Bildes und zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von der Lyme-Borreliose im Stadium I und II nach Zeckenstich ist, in Ergänzung der Anamneseerhebung, eine Laboruntersuchung erforderlich.

Direktnachweis. Grundsätzlich ist eine direkte Diagnostik mit einer Virusisolierung in der Phase der Allgemeinsymptomatik und dem Beginn des zweiten Stadiums erfolgversprechend, wodurch streng genommen der Beweis einer FSMEV-Infektion geführt ist. Die Erregeranzucht in der Zellkultur z.B. auf primären Hühnerfibroblasten oder Affennierenzellen ist allerdings zeit- und arbeitsintensiv und gelingt nicht regelmäßig. Das hängt u.a. mit der erwähnten niedrigen Viruslast

Tabelle 3 Anamnestische Angaben und Manifestationen bei florider FSME (nach Kaiser et al., 1997, modifiziert)

Manifestation	Häufigkeit
Zeckenstich	65%
Fieber $> 38,5^{\circ}\text{C}$	100%
Kopfschmerzen	97%
EEG-Veränderungen	88%
Allgemeinveränderungen	73%
Bewußtseinsstörungen	50%
Herdbefunde	48%
Paresen verschiedener Lokalisation	44%
Hirnnervenparesen	17%
Ataxie	17%
Konzentrations-/Gedächtnisstörungen	11%
epileptische Anfälle	3%
Tremor der Extremitäten	3%

im Blut des Patienten zusammen. Die Methode wird daher nicht routinemäßig angewandt. Gleches gilt für den *Tierversuch*, bei dem man Babymäuse - bevorzugt intrazerebral - inokuliert, sowie für eine (*immun*-) *elektronenmikroskopische Untersuchung* des Patientenblutes. Nur experimentell lassen sich weiterhin *der Antigennachweis im direkten Immunfluoreszenztest (DFA) oder Immunblot (IB)* mit einem Panel markierter spezifischer monoklonaler Mausantikörper einsetzen. Alternativ kann bei der Direktdiagnostik ein spezifischer, konservierter Genomabschnitt z.B. aus dem 5'-Ende des Gens für das Hüllprotein gpE des Virus mit der *nested-reverse-transcriptase-PCR (nRT-PCR)* amplifiziert und detektiert werden [34]. Der Nachweis aus Liquor cerebrospinalis erbringt am ehesten in der zweiten Krankheitsphase mit ausgeprägter zerebraler Symptomatik ein reaktives Ergebnis. Alle genannten Verfahren sind bislang nicht kommerziell erhältlich und bleiben Speziallaboratorien vorbehalten.

Routineserologie. Im Vordergrund der Routinediagnostik steht die Serologie. Man bestimmt als Methode der Wahl mithilfe von *ELISA*-Verfahren spezifische IgG- und IgM-Antikörper aus Serum und Liquor [35-37]. Sie lassen sich etwa mit Beginn des zweiten Krankheitsstadiums auffinden, dabei das Akutphase-IgM früher. Ein niedrigtitriges IgG- und/oder IgM-Signal im Serum gilt nicht als beweisend und muß im Abstand von 7-10 Tagen an einem Zweitserum verifiziert bzw. ein signifikanter Titeranstieg gemessen werden. Der IgM-ELISA wird mit dem Auftreten neurologischer Symptome in nahezu allen Fällen positiv [38], gelegentlich überlagert von besonders hohen IgG-Spiegeln. Diesem Phänomen läßt sich durch Vorabsorption des IgG mit paralleler Testung zum nativen Material begegnen. Findet sich trotz klarer klinischer Diagnose einer FSME kein spezifisches IgM, ist eine Aviditätsbestimmung des spezifischen IgG zu erwägen [39].

Alternativ bieten sich der *indirekte Hämagglutinationstest (IHA)* und die *Komplementbindungsreaktion (KBR)* an, deren Eignung stark von der Qualität des eingesetzten Antigens abhängt. Ein einmalig reaktives KBR-Ergebnis kann Rückschluß auf eine floride oder kurz zurückliegende FSME geben, da die komplementbindenden Antikörper innerhalb etwa eines halben Jahres nach Erkrankungsbeginn wieder unter die Nachweigrenze abfallen. Im IHA bleiben spezifische Antikörper nach Infektion oder Impfung in der Regel über mehrere Jahre positiv, so daß ein einmalig reaktiver IHA keinen Beleg für eine frische Infektion bietet. Zur Erfassung des Impfstatus ist ein (semi-) quantitativer *IgG-Enzymimmuntest* geeignet [40]. Eine Abgrenzung zwischen Impftitern und durch Infektion bedingten Antikörperspiegeln ist problematisch und ist erforderlichenfalls im Westernblottest zu versuchen (s.u.).

Konfirmationsdiagnostik. Der IgG-ELISA, der IHA und die KBR neigen zu Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren wie etwa Denguevirus oder Gelbfiebervirus, letzteres auch nach Impfung. Diese Antikörper

bieten allerdings keinen Immunschutz gegen FSMEV; er wird nur durch neutralisierende Antikörper vermittelt, die im *Neutralisationstest (NT)* bestimmt werden können [41-42]. Der NT stellt ein sehr aufwendig durchführbares aber hochspezifisches Testsystem dar, das keine Tendenz zur Kreuzreakтивität zeigt, überdies sehr sensitiv reagiert und auch geringe Antikörperspiegel mit fraglichem ELISA-Resultat sicher verifiziert. Problematisch ist dabei die Arbeit mit lebenden Virusstämmen, die ein Labor der Sicherheitsstufe 3 und entsprechend ausgebildetes Fachpersonal voraussetzt. Der *Western-Immunblot (WB)* ist dagegen in jedem Labor einfach zu handhaben und erlaubt die differenzierte Betrachtung der IgG- oder IgM-Immunantwort auf alle Einzelantigene des FSMEV [43]. Dabei finden sich nach Impfung keine Antikörper gegen Nichtstrukturproteine (NS) und verschaffen somit eine Differenzierung zwischen natürlicher Infektion und Vakzinierung.

Prävention

Besonders gefährdet für Zeckenstiche sind Personen, die sich durch Beruf (z.B. Forstarbeiter, Soldaten) oder Freizeitverhalten (z.B. Wanderer) in Endemiegebieten intensiv exponieren [44]. Zeckenrepellents bieten nur eingeschränkt und zeitlich eng limitiert einen Schutz. Es empfiehlt sich, zumindest eine die untere Körperpartie bedeckende Kleidung und festes Schuhwerk zu tragen, weil sich die Vektoren vorwiegend in bodennaher Vegetation bis zu einer halb Metern Höhe aufhalten. Ist ein Stich erfolgt, sollte die Zecke mit Hilfe einer handelsüblichen Zeckenzange aus der Haut gedreht werden. Die früher praktizierte Applikation von Öl, Alkohol oder Klebstoff zur Abtötung wird nicht mehr empfohlen; aus dem dann entkrampften Tier treten sehr leicht die kontaminierten Körpersekrete aus und begünstigen so den Infektionsvorgang mit FSMEV (und auch mit Borrelien) [45].

Bei absehbarer Exposition in Naturherden bei der Freizeitgestaltung (ca. 90% aller FSME-Fälle), grundsätzlich aber für entsprechende Berufsgruppen (s.u.), ist eine aktive Immunisierung nach einem Standardschema (Impfung im Winter – Schutz im Sommer) mit drei oder einem Schnellschema mit zwei Dosen anzustreben [46-48]. Das Hüllprotein gpE induziert virusneutralisierende Antikörper, die über eine hohe Kreuzreakтивität zwischen den einzelnen Virusstämmen bzw. Stammclustern eine umfassende protektive Immunität verleihen, eingeschlossen den Subtyp RSSEV [49-50]. Die Serokonversionsrate liegt nach den drei Teilmimpfungen bei etwa 70% vs. 95% vs. 99% [51]. Eine Boosterung alle drei Jahre induziert einen kontinuierlichen Schutz, der gegebenenfalls vier Wochen nach einer Vakzinierung serologisch überprüft werden sollte [52-53]. Der Impfstoff aus in Zellkultur angezüchteten und abgetöteten kompletten Virionen wird intramuskulär in den Oberarm injiziert und in der Regel gut vertragen [54-55]. Bei Kleinkindern ist gelegentlich über schwere Impfzwischenfälle mit Entwicklung einer ausgeprägten Meningitis berichtet wor-

den, so daß eine Empfehlung für diese Altersgruppe nicht uneingeschränkt auszusprechen ist [56-58]. Impfungen in der Gravidität und bei bestehender oder vermuteter Autoimmunerkrankung sind im Einzelfall abzuwegen. Unter arbeitsmedizinischem Aspekt wird neuerdings diskutiert, die FSME mit andauernder klinischer Manifestation als Berufskrankheit für Imker, Forst- und Landwirte oder Weinbauern aus Endemiegebieten anzuerkennen.

Literatur

- Pletnev AP, Yamschikov VF, Blinov VM. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus. *Virology* 1990;174:250-63.
- Wallner G, Mandl CW, Kunz C, Heinz F. The flavivirus 3'-non-coding region: extensive size heterogeneity independent of evolutionary relationships among strains of tick-borne encephalitis virus. *Virology* 1995;213:169-78.
- Gritsun TS, Frolova TV, Pogodina VV, Lashkevich VA, Venugopal K, Gould EA. Nucleotide and deduced amino acid sequence of the envelope gene of the Vasilchenko strain of TBE virus; comparison with other flaviviruses. *Virus Res* 1993;27:201-9.
- Mavtchoutko V, Vene S, Haglund M, Forsgren M, Duks A, Kalnina V, Hörling J, Lundkvist A. Characterization of tick-borne encephalitis virus from Latvia. *J Med Virol* 2000;60:216-22.
- Dobler G: Die Frühsommer-Meningoenzephalitis. mta 1997;6: 402-6.
- Silber LA, Levkovich EP, Shubladze AK, Chumakov MP, Soloviev VD. Etiology of spring-summer epidemic encephalitis. *Arch Biol Sci* 1938;52:162-82.
- Smorodintsev AA. Tick-borne springsummer encephalitis. *Prog Med Virol* 1958;1:210-47.
- Stille W, Bauke J. Zeckenenzephalitis in Westdeutschland. *Münch Med Wochenschr* 1965;107:370.
- Süss J, Sinnecker H, Sinnecker R, Berndt D, Zilske E, Dedeck G, Apitzsch L. Epidemiology and ecology of tick-borne encephalitis in the eastern part of Germany between 1960 and 1990 and studies on the dynamics of a natural focus of tick-borne encephalitis. *Zentralbl Bakteriol* 1992;277:224-35.
- Süss J. Frühsommer-Meningoenzephalitis in den neuen Bundesländern. *Dtsch Ärztebl* 1995;20:1438-42.
- Kahl O. Fatal attraction or how do we get tick bites? *Infection* 1996;24:394-5.
- Weissenböck H, Holzmann H. Immunhistologischer Nachweis der Frühsommer-Meningoenzephalitis beim Hund in Österreich. *Wien Tierärztl Monatsschr* 1997;84:34-8.
- Kohl I, Kozuch O, Eleckova N, Labuda M, Zaludko J. Family outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in Slovakia associated with a natural focus of infection. *Eur J Epidemiol* 1996;12: 373-5.
- Kunz C. Tick-borne encephalitis in Europe. *Acta Leiden* 1992; 60:1-14.
- Kunze U, Böhm G. Epidemiologische Daten zur Frühsommer-Meningo-Enzephalitis (FSME) und Schlüssefolgerungen für die weitere Vorgangsweise einschließlich der FSME-Schutzimpfung. *Wiener Klin Wschr* 1998;108:216-21.
- Takashima I, Morita K, Chiba M, Hayasaka D, Sato T, Takezawa C, Igarashi A, Kariwa H, Yoshimatsu K, Arikawa J, Hashimoto N. A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus. *J Clin Microbiol* 1997;35:1943-7.
- Roggendorf M. Epidemiology of tick-borne encephalitis virus in Germany. *Infection* 1996;24:465-6.
- Sinnecker H. Zeckenenzephalitis in Deutschland. *Zentralbl Bakteriol* 1960;180:12-8.
- Treib J, Haass A, Mueller-Lantzsch N, Ehrfeld H, Mueller-Reiland D, Woessner R, Holzer G, Schimrigk K. Tick-borne encephalitis in the Saarland and the Rhineland-Palatinate. *Infection* 1996;24:242-4.
- Süss J, Kahl O. 5th international Potsdam symposium on tick-borne diseases: tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 1999;42: 586-9.
- Kaiser R. FSME-Risikogebiete in Baden-Württemberg. *Ärzteblatt Baden-Württemberg* 1998;4:148.
- Eistetter S, Kimmig P, Oehme R. Untersuchungen zur Epidemiologie der FSME in Baden-Württemberg - Bestimmung der Zeckeninfektionsrate mit Hilfe eines modifizierten PCR-Verfahrens. *Bundesgesundhbl* 1998;62-5.
- Süss J, Beziat P, Rohr HP, Treib J, Haaß A. Detection of the tick-borne encephalitis virus (TBEV) in ticks in several federal "Länder" of Germany by means of the polymerase chain reaction (PCR) - characterization of the virus. *Infection* 1996;24:403-4.
- Süss J, Beziat P, Ramelow C, Kahl O. Tick-borne encephalitis virus (TBEV)-specific RT-PCR for characterization of natural foci of TBE and for other applications. *Zentralbl Bakteriol* 1997;286:125-38.
- Gustafson R. Epidemiological studies of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis. *Scand J Infect Dis* 1994;92:1-63.
- Schmutzhard E, Stanek G, Pletschette M, Hirschl AM, Pallua A, Schmitzberger R, Schlägl R. Infections following tick bites. Tick-borne encephalitis and Lyme-borreliosis - a prospective epidemiological study from Tyrol. *Infection* 1998;26:269-72.
- Hunfeld K-P, Allwinn R, Albert S, Schum-Dräger P-M, Brade V, Doerr HW. Serologically proven double infection with tick-borne encephalitis virus (TBEV) and *Borrelia burgdorferi*. *Lab med* 1998;22:409-13.
- Putzker M, Mertes T, Sobe D. Beeinflussung der serologischen Diagnostik von Infektionen mit *Borrelia burgdorferi* durch Kreuzreaktionen. Doppelinfektionen mit FSME-Virus. *Lab med* 1991;15:223-7.
- Kaiser R, Vollmer H, Schmidtke K, Rauer S, Berger W. Verlauf und Prognose der FSME. *Nervenarzt* 1997;68:324-30.
- Köck T, Stünzner D, Freidl W, Pierer K. Zur Klinik der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) in der Steiermark. *Nervenarzt* 1992;63:205-8.
- Hedenstrom M von, Heberle U, Theobald K. Vaccination against tick-borne encephalitis (TBE): influence of simultaneous application of TBE immunoglobulin on seroconversion and rate of adverse events. *Vaccine* 1995;13:759-62.
- Kreil TR, Eibl MM. Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model. *J Virol* 1997;71:2921-7.
- Kreil TR, Burger I, Bachmann M, Fraiss S, Eibl MM. Antibodies protect mice against challenge with tick-borne encephalitis virus (TBEV)-infected macrophages. *Clin Exp Immunol* 1997;110:358-61.
- Schreier E, Schweiger B, Ramelow C, Beziat P, Süss J. Rapid detection of tick-borne encephalitis virus sequences by cDNA amplification coupled to a simple DNA enzyme immunoassay. *Clin Diagn Virol* 1994;2:291-5.
- Korn K. Evaluierung eines neuen ELISA-Testsystems zur Bestimmung von IgG- und IgM-Antikörpern gegen FSME-Virus. *Lab med* 1992;16:251-4.
- Mutzel-Gramann M, Waak A. FSME-ELISA im Routine-labor - eine Untersuchung zur Anzeige der Serokonversion und der Praktikabilität von 5 kommerziellen Test-Kits. *Lab med* 1995;19: 171-7.
- Treib J, Wössner R, Grauer MT, Müller-Reiland D, Haaß A, Schimrigk K. Prevalence of antibodies to tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in samples from patients with abnormalities in the cerebrospinal fluid. *Zbl Bakt* 1998;288: 253-66.
- Günther G, Haglund M, Lindquist L, Sköldenberg G, Forsgren M. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis. Long term follow-up related to clinical course and outcome. *Clin Diag Virol* 1997;8:17-29.
- Gassmann C, Bauer G. Avidity determination of IgG directed against tick-borne encephalitis virus improves detection of current infections. *J Med Virol* 1997;51:242-51.
- Dobler G, Treib J, Kießig ST, von Blohn W, Frosner G, Haass A. Diagnosis of tick-borne encephalitis: evaluation of sera with borderline titers with the TBE-ELISA. *Infection* 1996;24:405-6.
- Niedrig M, Klockmann U, Lang W, Roeder J, Burk S, Modrow S, Pauli G. Monoclonal antibodies directed against tick-borne encephalitis virus with neutralizing activity in vivo. *Acta Virol* 1994;38:141-9.
- Vene S, Haglund M, Vapalahti O, Lundkvist A. A rapid fluorescent focus inhibition test for detection of neutralizing antibodies to tick-borne encephalitis virus. *J Virol Meth* 1998;73:71-5.

43. Rieger MA, Neumann-Haefelin D, Gregersen JP, Nübling M, Hofmann F. Detection of antibodies against TBEV by means of Western blot: confirmation of a high level of false positive ELISA results in a population with low TBE incidence. *Zentralbl Bakteriol* 1999, in press.
44. Clement J, Leirs H, Armour V, Ward D, Groen J, Osterhaus A, Kunz C. Serologic evidence for tick-borne encephalitis (TBE) in North American Military stationed in Germany. *Acta Leiden* 1992;60:15-7.
45. Kaiser R und die Teilnehmer der Expertenkonferenz: Frühsommermeningoenzephalitis und Lyme-Borreliose - Prävention vor und nach Zeckenstich. *Dtsch med Wschr* 1998;123:847-53.
46. Chiba N, Osada M, Komoro K, Mizutani T, Kariwa H, Takashima I. Protection against tick-borne encephalitis virus isolated in Japan by active and passive immunization. *Vaccine* 1999;17:1532-9.
47. Haglund M, Forsgren M, Lindh G, Lindquist L. A ten-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: need for a vaccination strategy. *Scand J Infect Dis* 1996;28:217-24.
48. Kaiser R. FSME-Impfungen. *Akt Neurologie* 1997;24:124-8.
49. Holzmann H, Vorobyova MS, Ladyzhenskaya IP, Ferenczi E, Kundi M, Kunz C, Heinz F. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross-protection between European and Far Eastern subtypes. *Vaccine* 1992;10:345-9.
50. Kreil TR, Maier E, Fraiss S, Attakpah E, Burger I, Mannhalter JW, Eibl MM. Vaccination against tick-borne encephalitis virus, a flavivirus, prevents disease but not infection, although viremia is undetectable. *Vaccine* 1998;16:1083-6.
51. Kluger G, Waldvogel K. Tick-borne encephalitis despite specific immunoglobulin prophylaxis. *Lancet* 1995;346:1502.
52. Holzmann H, Kundi M, Stiasny K. Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis. *J Med Virol* 1996;48:102-7.
53. Kaiser R, Neumann-Häfelin D, Hartmann J, Stunder WA. Impfung gegen FSME: Wie lange hält der Impfschutz und was bringt die Antikörperbestimmung zur Überprüfung der Immunitätslage? *Z Allg Med* 1999;75:373-4.
54. Hofmann H. Muß nach FSME-Impfung mit dem Auftreten neurologischer Störungen gerechnet werden? *Wiener Klin Wschr* 1995;107:509-15.
55. Sander D, Scholz CW, Eiben P. Postvaccinal plexus neuropathy following vaccination against tick-borne encephalitis and tetanus in a competitive athlete. *Clin Infect* 1994;72:399.
56. Görre S, Kesselring J, Hartmann K, Kuhn M, Reinhart WH. Neurologische Nebenwirkungen nach Impfung gegen die Frühsommer-Meningo-Enzephalitis. *Schweiz Med Wschr* 1993;123:654-7.
57. Grzeszczuk A, Sokolewicz-Bobrowska E, Prokopowicz D. Adverse reactions to tick-borne encephalitis vaccine. *Infection* 1998;26:385-8.
58. Waldvogel K, Bossart W, Huisman T, Boltshauser E, Nadal D. Severe tick-borne encephalitis following passive immunization. *Eur J Pediatr* 1996;155:775-9.