

Paresen, Ataxie, Tremor und progredientem Hirnzerfall. Es kann sich eine Quadriplegie entwickeln. 20–25 % der Patienten mit einer Enzephalitis versterben an der Infektion. Kinder sind durch die Infektionen stärker als Erwachsene betroffen. Eine überstandene Infektion verleiht lebenslange Immunität.

**Diagnostik:** Unspezifische Zeichen einer Virusinfektion, Virusisolierung in der Frühphase oder aus Sektionsmaterial (Gehirn), serologische Diagnostik (signifikanter Titeranstieg in 2 unabhängigen Proben; kreuzreaktiv mit West-Nil-Virus); molekulargenetische RT-PCR Nachweisverfahren.

**Therapie:** Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung; die Behandlung ist supportiv-symptomatisch nach internistisch-neurologischen Standards.

**Prävention:** Eine Vakzine ist bisher nicht verfügbar. Vektorkontrolle durch Brutplatzsanierung und Insektizide; individuelle Expositionsprophylaxe.

### Weiterführende Literatur

Gyawali N et al. Neglected Australian arboviruses: quam gravis? *Microbes Infect.* 2017 Jul–Aug; 19(7–8): 388–401. doi: 10.1016/j.micinf.2017.05.002.

Selvey LA et al. The changing epidemiology of Murray Valley encephalitis in Australia: the 2011 outbreak and a review of the literature. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Jan 23; 8(1): e2656. doi: 10.1371/journal.pntd.0002656.

### 4.8.7 Tick-borne Enzephalitis (TBE; Frühsommer-Meningoenzephalitis [FSME], Russische Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis [RSSE], Siberian tick-borne Enzephalitis [STBE])

**Erreger:** Es gibt 3 Subtypen der hier beschriebenen TBE-Viren:

- Westeuropäischer Subtyp: „Western tick-borne“-Enzephalitis-Virus (WTBEV), früher „Central-European“-Enzephalitis-Virus (CEEV, auch FSMEV); die entsprechende Erkrankung wird im Folgenden als FSME bezeichnet),

- „Far Eastern“ Subtyp: „Far-Eastern tick-borne“-Enzephalitis-Virus (Far-Eastern TBEV), ehemals Russian-Spring-Summer-Enzephalitis-Virus (RSSEV); die entsprechende Erkrankung wird im Folgenden als RSSE bezeichnet,
- Sibirischer Subtyp: „Siberian tick-borne“-Enzephalitis-Virus (STBEV), früher West-Siberian-Virus; die entsprechende Erkrankung wird im Folgenden als STBE bezeichnet.

Es handelt sich um positivsträngige ssRNA-Viren; Größe etwa 50 nm. Die Viren gehören zum TBE-Komplex (TBE = tick borne encephalitis; weitere Vertreter sind das Kyasanur-Forest- sowie das Powassan-, Langat-, das Omsk-hämorrhagische-Fieber- und das Louping-III-Virus.

**Verbreitung:** FSME, RSSE und STBE sind keine tropentypischen Infektionen, müssen aber im Kontext der Flavivirus-Enzephalitiden hier angesprochen werden.

Die Risikogebiete von FSME haben sich in den letzten 25 Jahren erheblich ausgeweitet. Vorkommen von FSME in Deutschland: südlicher Bayerischer Wald, Donauseitentäler, südlicher Schwarzwald, Waldgebiete entlang des Rheins und des Neckars bis Heidelberg, Stuttgarter Umgebung, Odenwald. 2019 sind zusätzlich zu den bekannten Gebieten die Landkreise Garmisch-Partenkirchen, Sächsische Schweiz-Ost-erzgebirge, Landsberg am Lech, Emsland und der Stadtkreis Kaufbeuren als Risikogebiete neu ausgewiesen worden. Zunehmende Ausbreitung der Endemiegebiete nach Norden; mit einer weiteren Ausbreitung ist in den nächsten Jahren auf jeden Fall zu rechnen. Eine Karte der aktuellen Risikogebiete ist auf den Internetseiten des Robert Koch-Instituts (RKI) abrufbar ([www.rki.de/fsme](http://www.rki.de/fsme)).

Meist saisonales (April bis November), gelegentlich – abhängig von der Temperatur – jedoch auch ganzjähriges Vorkommen von FSME in den deutschen Endemiegebieten. 2017 kam es in Deutschland zu 469 Infektionsfällen, 2019 zu 445 Fällen. Weitere Endemiegebiete existieren in der Schweiz, Österreich, Lettland, Kroatien, Estland, einigen Regionen von Dänemark, Schweden und Norwegen, Slowenien, der Slowakischen Republik, Tschechien, Ungarn, Albanien, Polen und einigen GUS-Staaten sowie in den baltischen Ländern.

Menschen, die im Freien arbeiten sowie Waldspaziergänger etc. sind am stärksten betroffen; grundsätzlich gelten aber alle Bewohner endemischer Gebiete und Touristen in diesen Gebieten als potenziell exponiert und gefährdet. Die deutliche Zunahme der Inzidenzen wird besonders darauf zurückgeführt, dass sich, wegen milderer Temperaturen im Winter, Reservoirtiere und Vektoren stark vermehren können. Für die Vermehrung der Erreger ist eine Mindesttemperatur von 5 °C notwendig. Die Inzidenzrate hängt vom Ausmaß der Immunität der exponierten Bevölkerung in den endemischen Regionen ab.

RSSE kommt in einem breiten Gürtel vor, der sich durch ganz Russland und die Gebiete der ehemaligen Sowjetunion bis hin zum Pazifischen Ozean zieht; STBE ist nur im Westen Sibiriens endemisch.

**Übertragung:** Die Übertragung der Erreger erfolgt durch den Stich von Zecken. Die Erreger befinden sich in den Speicheldrüsen der Zecken. *Ixodes ricinus* überträgt den westlichen Subtyp (FSMEV), *Ixodes persulcatus* die östlichen Subtypen (RSSEV, STBEV). Möglicherweise ist auch *Ixodes trianguliceps* in die Übertragung von FSMEV involviert. Auch *Dermacentor marginatus*, *D. silvarum* und *Haemaphysalis*-Arten können in die Transmissionswege involviert sein. Zecken sind nicht nur Vektor, sondern auch Virusreservoir. Die transovariable und transstadiale (vertikale) Übertragung ist bei den Zecken nachgewiesen worden. Igel, Spitzmäuse (FSME: besonders die Rötelmaus *Myodes glareolus*), Maulwürfe und andere Säuger (Rinder, Schafe, Ziegen) sind die wichtigsten Vertebratenreservoir; Vögel und Fledermäuse können ebenfalls als Reservoir dienen. Bei Haustieren ist der Kontakt mit dem Erreger ohne manifeste Erkrankung bei Rindern, Schafen und Ziegen nachweisbar; Hunde können jedoch erkranken.

Die Übertragung des Virus kann auch durch den Genuss ungekochter Milch infizierter Haustiere und über Muttermilch erfolgen. Auch aerogene Übertragungen auf Schlachthöfen und Laborinfektionen sind beobachtet worden. Keine Mensch-zu-Mensch-Übertragung.



Abb. 16: *Ixodes ricinus*, ungesogen. Quelle: [3]



Abb. 17: *Ixodes ricinus*, mit Blut vollgesogen. Die Zecken sind auch Überträger von *Borrelia burgdorferi*. Quelle: [1]

**Inkubationszeit:** 3–14 (2–28), im Mittel 7 Tage.

**Klinik:** Unterschiedliche Verlaufsformen nach einer Infektion sind möglich; sowohl inapparente Infektionen als auch schwerste und potenziell letal verlaufende Meningoenzephalitiden kommen vor.

In 60–70 % der Fälle lediglich subklinisch-symptomfreie Verläufe (serologisch ist eine Infektion jedoch nachweisbar). Viele der Infektionen stellen sich als unspezifische fieberhaft-grippale Infekte mit intestinalen und katarhalischen Beschwerden über etwa 3 Tage dar. Manifeste Erkrankungen sind bei der östlichen Variante des Virus signifikant häufiger und deutlich komplikationsreicher. Alle Infektionen hinterlassen eine lebenslange Immunität.

Im Falle einer klinisch relevanten Erkrankung plötzlich einsetzende grippale Symptome mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen sowie gastrointestinalen Beschwerden für 2–4 Tage. Bei ca. 5–30 % der Patienten kommt es nach einem fieberfreien Intervall in einer zweiten Phase zu neurologischen Symptomen mit hohem Fieber, schwerstem Krankheitsgefühl und meningitischen, meningoenzephalitischen oder meningomyeloenzephalitischen Verlaufsformen.

- **Meningitische Verlaufsform:** Meningeale Reizung; meist residuenlose Ausheilung.
- **Meningoenzephalitische Verlaufsform:** Beteiligung der Hirnnerven und variable neurologische Symptome. In ca. 20 % der Fälle Residualheilungen mit Paresen und evtl. Krampfanfällen, die über Monate andauern können. Diese Form kann, besonders bei den östlichen Virus-Subtypen (RSSE), häufig letal verlaufen.
- **Meningomyeloenzephalitische Verlaufsform:** Oft komplikationsreiche Erkrankungen. ZNS und peripheres Nervensystem sind beteiligt. Residualparesen und letale Verläufe nach aufsteigenden Paralyse sind häufig. Die Letalität beträgt in Mitteleuropa im Fall einer Beteiligung des Nervensystems 1–2 %; Residuen werden bei ca. 7 % nach überstandener Infektion beobachtet. Bei den östlichen Subtypen ist die Letalität deutlich höher. Ältere Menschen sind stärker als jüngere betroffen,

aber auch bei Kindern sind schwere Verläufe beobachtet worden. Ein Teil dieser Kinder war postexpositionell passiv immunisiert worden. Ob es sich um ein „Enhancement“-Phänomen (vgl. Dengue-Virus-Zweitinfektion *siehe Kap. 4.7.2*) handelt, ist nicht geklärt.

**Diagnostik:** Unspezifische Zeichen einer Virusinfektion mit Leukopenie, später mäßige Leukozytose; mononukleäre Pleozytose; Vermehrung des Liquoreiweißes und zerebrale Druckerhöhung. Aufenthalt in einem Endemiegebiet und Zeckenstichanamnese sind für einen Verdacht entscheidend; der Zeckenstich selbst ist oft jedoch nicht erinnerlich. Auch der Genuss ungekochter Milch kann anamnestic Hinweise liefern; die Exposition kann bis zu 4 Wochen zurückliegen.

Virusanzucht aus Blut und Liquor cerebrospinalis; molekulargenetische Nachweisverfahren (PCR) in der virämischen Frühphase der Infektion; die Immundiagnostik, besonders bei Titeranstieg in 2 konsekutiven Proben, gilt als ausreichend zuverlässig, Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren können jedoch auftreten.

**Therapie:** Spezifische Behandlungsmaßnahmen sind nicht verfügbar; symptomatisch-supportive Therapie. Postexpositionell evtl. passive Immunisierung (Immunglobuline sind in Deutschland allerdings nicht mehr verfügbar und evtl. mit Nebenwirkungen verbunden).

**Prävention:** Vermeidung von Zeckenkontakt durch individuelle Expositionsprophylaxe (bedeckende Kleidung, zeckenwirksame Repellentien); Vermeidung des Genusses nicht pasteurisierter Milch in Endemiegebieten.

Die 2021 gültige Leitlinie empfiehlt die FSME-Impfung für alle Personen, die älter als 1 Jahr sind, vor dem Aufenthalt in einem Risikogebiet.

Aktive Immunisierung: in den Monaten 0, 1 und 12; evtl. kürzerer Zeitraum. Ein kürzeres Impfschema an den Tagen 0, 7, 21 ist ebenfalls möglich.

Passive Immunisierung mit einer Wirksamkeit von etwa 60 %: postexpositionell (innerhalb von 48 Stunden, zugelassen bis zu 96 Stunden nach der Exposition, Immunglobulin i.m. (Wirk-

stoff in Deutschland nicht mehr verfügbar). Bei Personen unter 50 Jahren hält der Impfschutz nach abgeschlossener Grundimmunisierung bis zu 10 Jahre an.

Die aktive Impfung schützt sowohl gegen FSMEV als auch gegen die östlichen Subtypen.

Sollte es zu einem Stich durch eine Zecke gekommen sein, muss diese unverzüglich entfernt werden; dies ist auch wegen der möglichen Übertragung von Borrelien durch die Zecken notwendig. Dabei wird die Zecke – am besten mit einer Zeckenzange – über der Haut erfasst und nach hinten-oben langsam herausgezogen. Ein Beschädigen der Zecke muss vermieden werden, da eine Infektion durch dabei freigesetzte Erreger gefördert werden kann. Ebenso sollte nicht versucht werden, die Zecke vor ihrer Entfernung mit Öl, Cremes, Alkohol, Nagellackentferner u.ä. zu ersticken. Sterbende Zecken sondern noch große Mengen erregerehaltigen Speichels oder Darminhaltes ab.

#### Weiterführende Literatur

Rampa JE et al. Immunogenicity and safety of the tick-borne encephalitis vaccination (2009–2019): A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Sep–Oct; 37: 101876. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101876.

Kubinski M et al. Tick-Borne Encephalitis Virus: A Quest for Better Vaccines against a Virus on the Rise. *Vaccines (Basel).* 2020 Aug 12; 8(3): 451. doi: 10.3390/vaccines8030451.

### 4.8.8 Louping Ill (Ovine Enzephalomyelitis)

**Erreger:** Der Erreger ist das Louping Ill-Virus (LIV), ein positivsträngiges ssRNA-Virus; die Virusgröße beträgt etwa 50 nm. LIV gehört zum TBE-Komplex in der Familie der Flaviviridae, Gattung *Flavivirus*. Es gibt die britischen, irischen, spanischen und türkischen LIV-Subtypen. Der Erreger ist besonders für Schafe, aber auch viele andere Tiere, pathogen. Die Erstbeschreibung des Virus erfolgte 1931, die erste bekannt gewordene humane Infektion 1934. Der Erreger ist der Risikogruppe 3 zugeordnet.

**Verbreitung:** Menschliche Erkrankungen sind ausgesprochen seltene Ereignisse. Die Erkrankung ist besonders bei Schafen auf den Britischen Inseln, besonders in Schottland, Cumbria, Devon, Wales und Irland, verbreitet; in Schottland ist die Erkrankung seit dem 18. Jahrhundert bekannt. Erkrankungen kommen auch in Skandinavien, auf der Iberischen Halbinsel sowie in Frankreich und in Osteuropa vor. Auch Hunde, Pferde, Schweine, Ziegen, Nager, Igel, Fledermäuse, Hasen und Hasenartige, Hirsche, Alpacas und Moorhühner können infiziert werden. Weniger als 60 humane Infektionen sind bisher bekannt geworden, meist bei Menschen, die mit infizierten Tieren oder diagnostischen Proben zu tun hatten. Tierhalter und -pfleger, Arbeiter in Schlachthöfen und Tierärzte sowie Laborpersonal sind entsprechende Risikogruppen.

**Übertragung:** Die Übertragung erfolgt über den Stich von *Ixodes ricinus*; menschliche Infektionen eher bei den genannten Risikogruppen und bei Laborarbeiten.

**Inkubationszeit:** 4–7 Tage.

**Klinik:** Bei Schafen finden sich erhebliche zentralnervöse Symptome (motorische Störungen, Ataxie, Muskelzittern), im weiteren Verlauf dann zunehmende Paresen und Koma. Die Letalität bei Schafen beträgt bis zu 50 %.

Bei Menschen handelt es sich meist um asymptomatische oder grippeähnliche Erkrankungen mit Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen. Es kann jedoch zu neurologischen und Poliomyelitis-ähnlichen Krankheitsbildern kommen. Das Fortschreiten bis zu einer Enzephalitis scheint grundsätzlich möglich zu sein.

**Diagnostik:** Die Diagnostik erfolgt über Virusisolierung, Hämagglutinationshemmtest und Neutralisationstest sowie serologische Verfahren. Molekulargenetische Nachweisverfahren sind nicht weit verbreitet.

**Therapie:** Eine spezifische Therapie ist nicht verfügbar; die Behandlung erfolgt supportiv-symptomatisch.