

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Frühsommer- Meningoenzephalitis (FSME)



Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. R. Kaiser

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Version

Vollständig überarbeitet: 19. Januar 2016

Online auf www.dgn.org seit: 21. Juni 2016

Gültig bis: 18. Januar 2021

Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten

lt. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*

Zitierhinweis

Kaiser R. et al. S1-Leitlinie Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME). 2016. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

Reinhard.Kaiser2@Helios-Kliniken.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.de

Klinischer Behandlungspfad

Diagnosestellung

- [Aufenthalt in einem FSME-Risikogebiet
- [Erheblich reduziertes Allgemeinbefinden mit hohem Fieber und Kopfschmerzen
- [Fakultativ neurologische Ausfälle im Sinne von Bewusstseins- und Gleichgewichtsstörungen, Lähmungen von Hirnnerven oder Extremitäten
- [Nachweis von FSME-spezifischen IgM- und IgG-Antikörpern im Serum
- [Pleozytose im Liquor (extrem selten normale Zellzahl)
- [Erhöhter FSME-spezifischer Antikörper-Index spätestens 4 Wochen nach Symptombeginn (in Zweifelsfällen)

Therapeutisches Procedere

- [In den ersten 72 Stunden 6-stündliche Überprüfung des neurologischen Befundes und der Vitalkapazität (wegen der Möglichkeit einer fulminanten Entwicklung einer Hirnstammenzephalitis und/oder Myelitis mit der Notwendigkeit einer assistierten Beatmung)
- [Es steht kein kausal wirksames Virustatikum zur Verfügung. Über eine mögliche Wirksamkeit von Immunmodulatoren ist nichts bekannt.
- [Fiebersenkung erst ab einer Körpertemperatur $>39^{\circ}\text{C}$
- [Analgesie und Anfallsbehandlung nach Bedarf
- [Reha-Maßnahmen nach Bedarf

Was gibt es Neues?

Vergessene Auffrischimpfungen sind kein Grund für eine neue Grundimmunisierung. Da jede Impfung zählt, bestimmt die Zahl vorausgegangener Impfungen die Anzahl weiterer notwendiger Impfungen zur Erlangung eines Impfschutzes vor FSME (Schosser R et al. 2014).

Die wichtigste Empfehlung auf einen Blick

Da die FSME häufig schwerwiegend verläuft und bei mehr als einem Drittel der Erkrankten dauerhafte neurologische Schäden hinterlässt, ist die aktive FSME-Impfung aller Personen im Alter von über 3 Jahren mit wiederholtem Aufenthalt in Risikogebieten zu empfehlen.

Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Die FSME ist eine Erkrankung mit einem erhöhten Risiko von Folgeschäden, Invalidität und Tod. Sie ist durch eine Impfung vermeidbar, letztere ist jedoch nur gefährdeten Personen zu empfehlen. Die Leitlinie soll helfen, die individuelle Indikation für eine Impfung argumentativ zu unterstützen.

Ziele der Leitlinie

Die Leitlinie möchte informieren über das Infektionsrisiko, den Krankheitsverlauf der FSME, die Diagnostik, die Prognose, und die Möglichkeiten einer Erkrankungsvermeidung durch eine Impfung.

Patientenzielgruppe

Alle Personen, die beabsichtigen sich in einem FSME-Risikogebiet aufzuhalten.

Versorgungsbereich

Ambulante Versorgung im Bereich der Prävention und Diagnostik, stationäre Versorgung im Bereich der Diagnostik, Therapie, Nachsorge, Rehabilitation und Begutachtung.

Adressaten der Leitlinie

Niedergelassene Allgemeinmediziner, Internisten, Neurologen, Pädiater. Neurologen in Akutkliniken und Rehabilitationseinrichtungen, Gutachter, Impf-Interessierte.

Schlüsselwörter

FSME, Frühsommer-Meningoenzephalitis, Meningitis, Enzephalitis, Myelitis. ICD 10: A84.1.

Definition und Basisinformationen

Synonyme

Zeckenzephalitis, Zentraleuropäische Enzephalitis (ZEE), Frühsommerenzephalitis, Kurling-Erkrankung, Russische Frühsommer-Enzephalitis, Tick-Borne Encephalitis (TBE)

Erreger

Die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) ist eine durch ein gleichnamiges Virus verursachte akute Entzündung des Gehirns, des Rückenmarks und der Hirnhäute. Das FSME-Virus enthält eine Plus-Strang RNA, die für drei Strukturproteine und 7 weitere Proteine codiert. Die RNA wird vom Capsidprotein und im Weiteren von einer Lipidhülle umhüllt, welche das Membranprotein M und das Envelopeprotein E enthält. Gegen dieses Glykoprotein E richtet sich die virusneutralisierende Immunantwort im Falle einer Infektion oder Immunisierung. Der Vergleich der drei Subtypen (westlich, östlich, fernöstlich) ergab für das Glykoprotein E eine Übereinstimmung von ca. 97%, was im Falle der Impfung mit dem westlichen Subtyp einen Schutz bei einer Infektion mit den beiden östlichen Subtypen bedeutet (Chiba 1999, Heinz 2012).

Übertragung

Hauptvirusreservoir für die FSME-Viren sind Kleintiermägen des Waldes und der Wiesen und selten auch Ziegen. Die FSME-Viren werden hauptsächlich durch Zecken (in Westeuropa *Ixodes ricinus*, in Osteuropa, Russland und Asien *I. persulcatus*) übertragen, allerdings erinnern sich nur ca. 70% der Erkrankten an einen Zeckenstich (Kaiser 1999). Je nach Region sind 0,1–5% der Zecken mit dem Virus infiziert, in einzelnen südöstlichen deutschen Landkreisen wurden auch höhere Durchseuchungsraten gefunden (Suss 2003). Erwachsene Zecken halten sich in der Regel in der bodennahen Vegetation in einer Höhe von 30–60cm auf, seltener bis zu 1,5m; sie fallen nicht von den Bäumen. Sie können im Gebirge bis zu einer geographischen Höhe von ca. 1500m ü. M. vorkommen. Sie werden ab etwa 6°–8°C aktiv, wichtig ist außerdem eine lokale Luftfeuchtigkeit von >80%. Die Übertragung der FSME-Viren erfolgt innerhalb der ersten Stunden nach dem Zeckenstich. Selten ist auch eine Übertragung durch infizierte Ziegenmilch (Käse aus unpasteurisierter Milch) (Balogh et al. 2011, Klaus et al. 2012, Hudopisk et al. 2013).

Die meisten Infektionen erfolgen zwischen März und November mit einem Gipfel in den Hochsommermonaten. Je nach Witterung können Infektionen aber auch über das gesamte Jahr erfolgen.

Epidemiologie

Epidemiologische Studien zeigen, dass >90% der Infektionen während der Freizeit erworben werden (Kaiser 1999). Die klinische Manifestationsrate der FSME-Virusinfektion liegt bei ca. 33%. Die variablen Krankheitsverläufe lassen sich sowohl durch Unterschiede im individuellen Abwehrverhalten als auch in der Virulenz und Anzahl der übertragenen Viren erklären (Gaumann et al. 2011; Poponnikova 2006).

In Deutschland wird ein Kreis als FSME-Risikogebiet definiert, wenn die Anzahl der übermittelten FSME-Erkrankungen im Kreis oder in der Kreisregion signifikant höher liegt als die bei einer Inzidenz von 1 Erkrankung pro 100000 Einwohner erwartete Fallzahl. Weder für Österreich noch für die Schweiz oder andere europäische Länder liegen entsprechende Definitionen von Risikogebieten vor. Hier spricht man allgemein von Verbreitungsgebieten.

FSME-Risikogebiete in Deutschland

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/F/FSME/Karte_FSME.pdf?__blob=publicationFile

FSME-Verbreitungsgebiete in Österreich

<http://www.zecken.de/de/fsme/fsme-europa>

FSME-Verbreitungsgebiete (Naturherde, Endemiegebiete) in der Schweiz

https://map.geo.admin.ch/?layers=ch.bag.zecken-fsme-impfung&topic=ech&lang=de&bgLayer=ch.swisstopo.pixelkarte-farbe&layers_opacity=0.75

Zeckenencephalitis, Verbreitung der Endemiegebiete. Stand: 2015 (PDF)

Leitsymptome

Bei ca. 70% der Patienten manifestiert sich die FSME mit einem zweigipfligen Fieberverlauf. Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 10 Tagen (5–28 Tage) kommt es zunächst zu einer ca. 1-wöchigen Prodromalphase mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Fieber und gelegentlich auch Bauchschmerzen. Serologie und Liquor können zu diesem Zeitpunkt noch unauffällig sein. Nach vorübergehender Besserung markiert ein erneuter Fieberanstieg wenige Tage später den Beginn der zweiten Krankheitsphase. Diese manifestiert sich in ca. 50% der Fälle als isolierte Hirnhautentzündung (Meningitis), bei ca. 40% als zusätzliche Hirnentzündung (Meningoenzephalitis) und bei ca. 10% als zusätzliche Rückenmarksentzündung (Meningoenzephalomyelitis) (Kaiser 1999). In seltenen Fällen kann das Fieber einziges klinisches Merkmal der FSME sein (Meyer et al. 2009).

Die klinische Symptomatik bei der rein meningitischen Verlaufsform der FSME unterscheidet sich nicht wesentlich von anderen viralen Meningitiden, das Allgemeinbefinden ist häufig jedoch stärker beeinträchtigt, auch sind die Kopfschmerzen intensiver und das Fieber ist oft sehr ausgeprägt. Bei der Meningoenzephalitis stehen die Ataxie, die Bewusstseinsstörungen sowie Lähmungen von Extremitäten und Hirnnerven im Vordergrund. Die Meningoenzephalomyelitis manifestiert sich primär im Bereich der Vorderhörner und geht daher mit

schlaffen Lähmungen der Extremitätenmuskulatur einher. Da sie sehr häufig in Assoziation mit einer Hirnstammenzephalitis auftritt, finden sich meist auch Schluck- und Sprechstörungen, Lähmungen der Gesichts- und Halsmuskulatur sowie Atemlähmungen. Das Auftreten einer isolierten Myelitis (Fauser et al. 2007, Zambito et al. 2011, Zambito et al. 2014, Racz et al. 2012) oder Radikulitis (Enzinger et al. 2009) und Verläufe mit anfänglichem Fehlen von Fieber oder einer Pleozytose (Poschl et al. 2009; Stupica et al. 2014) sind ebenso selten wie autonome Regulationsstörungen (Kleiter et al. 2006). Insgesamt verläuft die FSME mit zunehmendem Alter schwerwiegender und hinterlässt häufiger bleibende Defizite (Kaiser 1999).

Die FSME verläuft bei Kindern und Jugendlichen häufig unspezifisch mit den Symptomen eines grippalen Infektes und somit gutartiger (Hansson et al. 2011; Sundin et al. 2012). In den letzten Jahren häufen sich jedoch auch Berichte über langwierige neurologische Funktionsstörungen bei Kindern (Zenz et al. 2005; Grubbauer et al. 1992; Schmolck et al. 2005; Iff et al. 2005; Jones et al. 2007; Cizman et al. 1999; Arnez et al. 2003; Kaiser 2006; Kunze et al. 2004; Logar et al. 2006; Arnez et al. 2009; Meyer et al. 2009; Engman et al. 2012; Fowler et al. 2013). Das jüngste Kind mit einer FSME-Virusinfektion war 17 Tage alt (Jones et al. 2007). Klinisch imponierte zunächst ein Anfall mit nachfolgender Hemiparese, die sich nach 2 Monaten nicht zurückgebildet hatte. Das MRT des Gehirns zeigte zunächst ein Hirnödem der gesamten linken Hemisphäre und nach 2 Monaten eine Atrophie in diesem Bereich. Klinisch bot der Säugling fokale Anfälle, der weitere Verlauf ist nicht bekannt.

Über Doppelinfektionen mit dem FSME-Virus und *Borrelia burgdorferi* s.l. wurde selten berichtet, sie verliefen meist schwerwiegend (Logina et al. 2006; Oksi et al. 1993).

Typische Symptome der FSME

- [Erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens
- [Hohes Fieber
- [Kopfschmerzen
- [Gleichgewichtsstörungen
- [Qualitative und quantitative Bewusstseinsstörungen (u.a. erhebliche Schläfrigkeit, Desorientiertheit)
- [Lähmungen von Hirnnerven (Gesichtslähmung, Hörstörung, Schluckstörung, Sprechstörung)
- [Lähmungen von Armen und Beinen
- [Zittern der Gesichtsmuskeln (Myokomien) und der Extremitäten

Diagnostik

Präambel

Die Diagnose der FSME basiert auf der Anamnese mit Aufenthalt in einem Risikogebiet, einem fakultativ erinnerlichen Zeckenstich, einer Prodromalphase mit grippeähnlichen Symptomen, einer typischen neurologischen Symptomatik mit Kopfschmerzen und Fieber, und dem Nachweis von entzündlichen Veränderungen in Blut und Liquor sowie von FSME-spezifischen IgM- und IgG-Antikörpern im Blut (Holzmann 2003).

Flussdiagramm

Klinische Verdachtsdiagnose → Serologie → Liquoranalyse

Diagnostik

Die Blutuntersuchung ergibt meist eine Leukozytose von mehr als 10000 (3000–40000) Zellen/ μ l, eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (5–120 in der 1. Stunde) und/oder eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (1–60mg/dl) (Kaiser 1999).

Serologisch finden sich etwa 2–4 Wochen nach Zeckenstich zunächst FSME-spezifische IgM-Antikörper und etwa 1–2 Wochen später auch spezifische IgG-Antikörper. Nur der gleichzeitige Nachweis von IgM- und IgG-Antikörper gegen das FSME-Virus im Blut beweist bei entsprechender klinischer Symptomatik und nicht erfolgter Impfung gegen FSME die akute Infektion. Isoliert oder nur leicht erhöhte IgM-Antikörper (ohne IgG) finden sich auch als Kreuzreaktion gegen andere Flaviviren oder bei anderweitigen Immunstimulationen und sichern daher nicht die Diagnose (Venturi et al. 2009). Sind die Konzentrationen der FSME-spezifischen IgM-Antikörper zum Zeitpunkt der akuten Erkrankung jedoch signifikant erhöht, können sie als wertvoller diagnostischer Hinweis (nicht jedoch Beweis) für die entsprechende Infektion gewertet werden (Stiasny et al. 2012). In diesen Fällen sollte ca. 1–4 Wochen später eine erneute Bestimmung der IgG-Antikörper zur Diagnosesicherung erfolgen.

In seltenen Fällen (z.B. bei Immundefekten/-suppression, Impfversagen) lassen sich keine IgM-Antikörper nachweisen. In solchen Situationen können der signifikante Konzentrationsanstieg von IgG-Antikörpern nach >2 Wochen, die Bestimmung der intrathekalen Synthese FSME-spezifischer IgG-Antikörper im Liquor (Antikörper-Index), der FSME-RNA-Nachweis im Liquor mittels PCR oder die Bestimmung der Avidität von IgG-Antikörpern (Gassmann et al. 1997) zur Diagnosesicherung herangezogen werden (in der Reihenfolge der Praktikabilität) (Kaiser et al. 2000).

Das Laktat im Liquor ist meist normal oder gering erhöht (<3.5mmol/l) (Viallon 2011).

Weiterführende Diagnostik

Von den bildgebenden Verfahren ist vor allem das Kernspintomogramm für die anfänglich oft notwendige Differentialdiagnostik gegenüber einer Herpes-simplex Enzephalitis hilfreich. Im Unterschied zu dieser finden sich bei der FSME – bei ca. 20% der Patienten – Signalveränderungen vornehmlich im Thalamus und Corpus callosum (Kaiser 1999; Alkadhi et al. 2000; Vollmann et al. 2011). Gelegentlich, speziell bei Immundefekten/-suppression/-modulation, lassen sich auch in anderen Bereichen des Gehirns und Rückenmarks Entzündungsherde nachweisen (Pfefferkorn et al. 2007; Marjelund et al. 2004; Marjelund et al. 2006; Stich et al. 2007; Bender et al. 2005). Da keine Korrelation zwischen diesen Signalauffälligkeiten und der Schwere oder Prognose der Erkrankung nachweisbar ist, besteht keine zwingende Indikation zur Durchführung des Kernspintomogramms (Kaiser 1999).

Differentialdiagnose

Die Neuroborreliose geht nur selten mit hohem Fieber und einer der FSME vergleichbar schweren akuten Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens einher. Kopfschmerzen sind bei Erwachsenen mit Neuroborreliose eher selten (bei Kindern dagegen ebenfalls häufig), dafür stehen speziell beim Bannwarth-Syndrom die Schmerzen in den Extremitäten und gelegentlich auch im Rumpfbereich im Vordergrund. Sensible Störungen sind bei der FSME sehr selten, bei der Neuroborreliose dagegen häufig (Kaiser 2005).

Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der Herpesenzephalitis (HSE) erfolgt über die Kernspintomographie des Gehirns mit Nachweis typischer Veränderungen im Temporalbereich bei der HSE sowie die positive PCR für HSV im Liquor. Bis zur Diagnosesicherung sollte vorsichtshalber antiviral gegen eine HSE behandelt werden.

Therapie

Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Für die FSME existiert keine kausale Therapie. Insbesondere auf eine Gabe von immunmodulierenden Medikamenten wie z.B. Glukokortikoide sollte wegen der Gefahr einer Verschlechterung der Immunabwehr verzichtet werden. Fieber, Kopfschmerzen und Anfälle werden symptomatisch behandelt. Eine generelle Fiebersenkung wird unter Abwehraspekten nicht empfohlen, erfolgt jedoch meist bei der Behandlung der Kopfschmerzen mit z.B. Paracetamol oder Metamizol. Bei hartnäckigen Kopfschmerzen können auch Antiphlogistika wie Diclofenac oder Ibuprofen und bei Erfolglosigkeit auch Opiate eingesetzt werden. Bei etwa 5% der Patienten ist wegen einer Atemlähmung oder schweren Bewusstseinsstörung eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig. Bestimmte neurologische Funktionsstörungen erfordern krankengymnastische, ergotherapeutische und auch logopädische Behandlungsmaßnahmen.

Prognose

Bei etwa >40% der FSME-Patienten sind längerfristige Rehabilitationsmaßnahmen (Phase B–D) erforderlich (Karelis et al. 2011).

Dabei ist die Prognose der meningitischen Verlaufsform am besten, sie heilt in der Regel folgenlos aus. Patienten mit einer Meningoenzephalitis leiden häufig unter mehrere Wochen anhaltenden neurasthenischen Beschwerden (Kopfschmerzen, vermehrte Müdigkeit, verminderte Belastbarkeit, emotionale Labilität). Bei einem Teil der Patienten bestehen außerdem vorübergehend und zum Teil auch dauerhaft Störungen der Konzentrations- und Gedächtnisfunktion, der Koordination, der Sprache, des Hörens sowie Lähmungen. Insgesamt ist bei ca. 20% der Patienten mit Meningoenzephalitis mit einer Defektheilung zu rechnen (Haglund et al. 1996; Gunther et al. 1997; Kaiser et al. 1997; Kaiser 1999; Lamkli et al. 2000; Misisic et al. 2009; Bogovic et al. 2010; Schwanda et al. 2000; Mickiene et al. 2002; Karelis et al. 2011).

Die Enzephalomyelitis hat die schlechteste Prognose. Von 57 Patienten, die über 10 Jahre nachbeobachtet wurden, erholten sich nur 20% vollständig, bei 50% bestanden dauerhafte Defizite, 30% starben an den Folgen der Erkrankung (Kaiser 2011).

Bei Patienten mit einer enzephalitischen oder myelitischen Verlaufsform der FSME ist drei Jahre nach der akuten Erkrankung nicht mehr mit einer wesentlichen Besserung von Symptomen zu rechnen (Haglund et al. 1996; Kaiser et al. 1997; Kaiser 2011).

Die Prognose der FSME ist bei Kindern zwar häufig günstiger als bei Erwachsenen, neuropsychologische Testungen entdecken jedoch in bis zu einem Drittel der nachuntersuchten Kinder und Jugendlichen Defizite, die in früheren Erhebungen nicht beschrieben worden waren (Zenz et al. 2005; Grubbauer et al. 1992; Schmolck et al. 2005; Iff et al. 2005; Jones et al. 2007; Cizman et al. 1999; Arnez et al. 2003; Kaiser 2006; Kunze et al. 2004; Logar et al. 2006; Arnez et al. 2009; Meyer et al. 2009; Engman et al. 2012; Fowler et al. 2013).

Risikobeschreibung

Bei einer in Risikogebieten durchschnittlichen Befallsrate der Zecken mit dem FSME-Virus von ca. 1:50 und einer klinischen Manifestationsrate von etwa 1:3 beträgt das Risiko für eine Erkrankung an FSME ca. 1:150 und für schwere Folgeschäden etwa 1:500 Zeckenstiche.

Prophylaxe

Impfempfehlungen

Eine durchgemachte FSME (nachgewiesen durch signifikant erhöhte IgG-Antikörper im Serum) verleiht nach allen klinischen Erfahrungen (es gibt hierzu keine prospektiven Studien) eine lebenslange Immunität, die nicht durch Impfungen „aufgefrischt“ werden muss.

Gemäß der *Ständigen Impfkommission* (Stiko) gelten für die FSME-Impfung in Deutschland folgende Empfehlungen:

- [**Reiseimpfung** für Aufenthalte in FSME-Risikogebieten außerhalb Deutschlands,
- [**Indikationsimpfung** für Personen in Deutschland, die sich in FSME-Risikogebieten aufhalten, und für Personen, die durch FSME beruflich gefährdet sind.

In Österreich wird die FSME-Impfung allen Personen, die in einem Endemiegebiet leben oder dorthin verreisen, ab dem 1. Lebensjahr empfohlen. Unter strenger Nutzen-Risikoabwägung kann die Impfung auch ab dem 6. Lebensmonat erwogen werden. Für die Auffrischintervalle gelten die gleichen Empfehlungen wie in Deutschland. Der für Österreich jeweils gültige Impfplan findet sich unter: <http://www.bmg.gv.at>

In der Schweiz empfiehlt das Bundesamt für Gesundheit (BAG) die Impfung allen Erwachsenen und Kindern (im Allgemeinen ab 6 Jahren), die in einem Endemiegebiet wohnen oder sich zeitweise dort aufhalten (<http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/01069/index.html?lang=de>).

Nach einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen wird eine Boosterimpfung nur noch alle 10 Jahre empfohlen (Bull BAG 2006; Nr. 13: 225-31.24.3.2006; und Bull BAG 2013; Nr. 18: 305-307.30.04.2013).

Aktive Impfung

Die aktive Immunisierung gegen FSME schützt vor Erkrankungen durch alle drei Subtypen (Demicheli et al. 2009; Orlinger et al. 2011). Die komplette Grundimmunisierung schützt zunächst für die Dauer von mindestens drei Jahren. Die Grundimmunisierung umfasst drei Teilimmunisierungen, von denen die ersten beiden im Abstand von 1–3 Monaten und die dritte 9–12 Monate nach der zweiten appliziert werden sollten. Die erste Auffrischimpfung sollte nach 3 Jahren erfolgen, weitere Auffrischimpfungen sind bei unter 50-Jährigen (in Österreich unter 60-Jährige) spätestens nach 5 Jahren, bei über 50-Jährigen (bzw. in Österreich über 60-Jährige) nach 3 Jahren erforderlich. In einer kürzlich publizierten Studie mit Kindern und Jugendlichen bis zu einem Alter von 15 Jahren wurde für Encepur Kinder, nicht jedoch für FSME-Immun Junior gezeigt, dass das erste Auffrischintervall möglicherweise von 3 auf 5 Jahre verlängert werden kann (Wittermann et al. 2015).

In der Schweiz werden Booster-Impfungen nur alle 10 Jahre empfohlen. Die entsprechenden Impfstoffe können austauschbar eingesetzt werden (Ausnahme: Schnellimmunisierung) (Broker et al. 2006; Prymula et al. 2012; Wittermann et al. 2009).

Vergessene Auffrischimpfungen sind kein Grund für eine neue Grundimmunisierung, wenn Letztere *lege artis* durchgeführt worden war. Je nach Anzahl der zuvor durchgeführten Impfungen wird folgendes Vorgehen empfohlen (Schosser et al. 2014):

- [Eine frühere Impfung: Verabreichung einer FSME-Impfung und Gabe einer weiteren 5–12 Monate danach zur Komplettierung der Grundimmunisierung. Anschließend erste

Auffrischimpfung nach 3 Jahren und weitere Booster in Abhängigkeit vom Alter nach 3–5 Jahren

- [Zwei frühere Impfungen: Verabreichung einer FSME-Impfung zur Komplettierung der Grundimmunisierung. Anschließend erste Auffrischimpfung nach 3 Jahren und weitere Booster in Abhängigkeit vom Alter nach 3–5 Jahren
- [Drei frühere Impfungen: Verabreichung einer FSME-Impfung und weitere Booster in Abhängigkeit vom Alter nach 3–5 Jahren
- [Vier oder mehr frühere Impfungen: Verabreichung der nächsten FSME-Impfung und weitere Booster in Abhängigkeit vom Alter 3–5 Jahre nach der letzten Impfung gegen FSME

Kontraindikationen für die Impfung sind eine akute Erkrankung, eine anaphylaktische Reaktion auf eine frühere Impfung oder einen Impfstoffbestandteil. Während der Schwangerschaft ist eine sorgfältige Risikoabwägung vorzunehmen. Es liegen keine Erfahrungen zur Impfung von schwangeren Frauen vor.

Impfstoffe

2015 wurden die Impfstoffe Encepur Kinder und Encepur Erwachsene von Novartis an Glaxo Smith Kline verkauft und FSME-Immun Junior sowie FSME-Immun von Baxter an Pfizer verkauft. Die Namen der jeweiligen Präparate wurden beibehalten.

Deutschland	Österreich	Schweiz	Altersgruppe
Encepur Kinder [®]	Encepur 0,25 Kinder [®]	Encepur Kinder [®]	ab vollendetem 1. bis zum 12. Lebensjahr
Encepur Erwachsene [®]	Encepur 0,5 Erwachsene [®]	Encepur N [®]	ab vollendetem 12. Lebensjahr
FSME-Immun [®] Junior	FSME-Immun [®] 0,25 Junior	FSME-Immun [®] 0,25 Junior	ab vollendetem 1. bis zum vollendetem 16. Lebensjahr
FSME-Immun [®]	FSME-Immun 0,5 [®]	FSME-Immun [®] CC	ab vollendetem 16. Lebensjahr

Impfversagen und Impfreaktionen/-komplikationen

Das Risiko eines Impfversagens nach einer kompletten Grundimmunisierung wird auf ca. 1:800000 / Jahr geschätzt. In den meisten Fällen waren die Betroffenen >50 Jahre alt, was u.a. mit einer „Altersschwäche“ des Immunsystems erklärt wird (Andersson et al. 2010). In Einzelfällen ließ sich jedoch keine plausible Erklärung finden (Koppi et al. 2011). Da sich zudem in aktuellen Studien bei einem Teil der über 50-Jährigen auch bei den Antikörpermessungen als Surrogatmarker für einen Impferfolg Hinweise für einen unzureichenden Impfschutz fanden und sich Personen in dieser Altersgruppe zunehmend für die FSME-Impfung interessieren, erscheint die Prüfung eines modifizierten Impfschema erforderlich (Jilkova et al. 2009; Weinberger et al. 2010). Da sich der Impfschutz letztlich nur durch die Bestimmung der neutralisierenden Antikörper messen lässt und dies nur in wissenschaftlichen Studien möglich ist, kann derzeit nur eine regelmäßige Auffrischimpfung empfohlen werden.

Die Impfung ist im Allgemeinen gut verträglich. Wie bei allen intramuskulär injizierten Impfstoffen kann es zu lokalen Reaktionen am Injektionsort mit vorübergehenden Schmerzen, Rötung und Schwellung kommen (bis zu 10%). An systemischen Reaktionen werden allgemeines Unwohlsein, grippeähnliche Symptome und Fieber, vor allem nach der ersten Impfung beobachtet (bis zu 10%).

Das Risiko von neurologischen Impfkomplicationen beträgt nach Berechnungen basierend auf der Zahl der zwischen 2002 und 2009 verkauften Impfdosen (Herstellerangaben Baxter und Novartis) und der Zahl der in der gleichen Zeit vom Paul-Ehrlich-Institut begutachteten Verdachtsfälle (ein gesicherter und 66 wahrscheinliche Fälle, persönliche Mitteilung Frau Dr. Keller-Stanislawski) ca. 1,5 pro 1000000 Impfungen und liegt damit deutlich niedriger als bei der Tetanusimpfung (10 pro 1000000 Impfungen).

Verhalten nach einem Zeckenstich in einem FSME-Risikogebiet

Die passive Impfung, d.h. die postexpositionelle Gabe von spezifischem Hyperimmunglobulin, wird von Herstellerseite nicht mehr angeboten und ist daher nicht mehr möglich.

Eine aktive Immunisierung direkt nach einem Zeckenstich in einem Risikogebiet kann mangels klinischer, epidemiologischer und experimenteller Daten nicht generell empfohlen werden.

Bezüglich der diesbezüglichen Empfehlungen für Österreich siehe den jeweils aktuellen Impfplan unter: <http://bmg.gv.at>

Allgemeine Schutzmaßnahmen

Allgemeine Schutzmaßnahmen vor einer durch Zecken übertragenen Infektion beinhalten das Tragen gut abschließender Kleidung, das Meiden von Unterholz, die Anwendung von Repellentien, und das Absuchen des Körpers nach Zecken sowie deren rasches Entfernen. Allerdings schützen Repellentien nur bedingt und nur für wenige Stunden, ein sicherer Infektionsschutz ist durch die genannten Maßnahmen nicht zu erreichen.

Meldepflicht

Die Erkrankung an FSME ist als Berufskrankheit Nr. 3102 den entsprechenden Berufsgenossenschaften zu melden. Des Weiteren besteht für die diagnostizierenden Laboratorien eine Meldepflicht der Erkrankung an die zuständigen Gesundheitsämter.

Versorgungskoordination

Prävention: Ambulant

Diagnostik und Therapie: Bei Verdacht auf FSME sollten die Patienten wegen des Risikos einer raschen dramatischen Verschlechterung (Ateminsuffizienz) immer stationär eingewiesen werden.

Redaktionskomitee

Prof. Dr. Juan-Jose Archelos-Garcia, Klinische Abteilung für allgemeine Neurologie, Universitätsklinik Graz, E-Mail: Juan.archelos@medunigraz.at

Prof. Dr. Wolfgang Jilg, Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg, E-Mail: wolfgang.jilg@klinik.uni-regensburg.de

Prof. Dr. Reinhard Kaiser, Neurologische Klinik, Klinikum Pforzheim

Prof. Dr. Sebastian Rauer, Neurologische Klinik, Universität Freiburg, E-Mail: sebastian.rauer@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Mathias Sturzenegger, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, Bern, E-Mail: matthias.sturzenegger@insel.ch

Federführend:

Prof. Dr. R. Kaiser, Neurologische Klinik, Helios Klinikum Pforzheim GmbH, Kanzlerstr. 2–6, 75175 Pforzheim, Tel.: 07231/9692602, E-Mail: Reinhard.Kaiser2@Helios-Kliniken.de

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

Finanzierung der Leitlinie

Die Autoren leisteten die Arbeit zur Erstellung der Leitlinie unentgeltlich.

Erklärung von Interessen

Die Interessenerklärungen aller Mitwirkenden der Leitliniengruppe wurden durch einen unabhängigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf thematisch relevante Interessenkonflikte geprüft: Seiner Einschätzung nach liegen keine die Objektivität der Beiträge einschränkende Interessenskonflikte vor:

„Bei Wolfgang Jilg und insbesondere Sebastian Rauer lassen sich mehrere Industriebeziehungen in Form Berater- bzw. Gutachter- sowie Honorartätigkeiten mit teilweise nicht

unerheblichen signifikanten Einnahmen finden. Diese Verbindungen stellen jedoch keine thematisch relevanten Interessenkonflikte für die Bearbeitung der Leitlinie dar, keine der angegebenen Pharmafirmen stellt FSME-Impfstoffe her. Die übrigen Autoren haben keinerlei Industriebeziehungen. Somit sind mehr als 50% des Redaktionskomitees frei von Interessenkonflikten. Durch die erwiesene Fachkompetenz der Autoren und die Zusammensetzung der Redaktion ist die Objektivität der Leitlinie gewahrt.“

Die ausführlichen Interessenerklärungen gemäß AWMF aller Mitwirkenden sind beim Koordinator hinterlegt und können bei berechtigtem Interesse angefordert werden.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Auswahl des federführenden Autors sowie der weiteren Mitglieder der Leitliniengruppe erfolgte durch die Leitlinienkommission der DGN.

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Die Literatursuche erfolgte mittels PubMed mit den Suchbegriffen: Tick-borne encephalitis, TBE, diagnostic procedure, treatment, prevention, symptoms, follow-up, sequelae, vaccination. Die entsprechenden Publikationen wurden bezüglich ihrer Relevanz für praktizierende Ärzte, Kliniker und Impffinteressierte berücksichtigt.

Verfahren zur Konsensfindung

Die Leitlinie wurde mittels eines modifizierten Delphi-Verfahrens erstellt und korrigiert durch die Kommission Leitlinien der DGN.

Literatur

- [Alkadhi, H. and Kollias, S. S. MRI in tick-borne encephalitis *Neuroradiology* 2000; 42: 753-755
- [Andersson, C. R., Vene, S., Insulander, M., Lindquist, L., Lundkvist, A., and Gunther, G. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis *Vaccine* 2010; 28: 2827-2831
- [Arnez, M. and Avsic-Zupanc, T. Tick-borne encephalitis in children: an update on epidemiology and diagnosis *Expert.Rev.Anti.Infect.Ther.* 2009; 7: 1251-1260
- [Arnez, M., Luznik-Bufon, T., Avsic-Zupanc, T., Ruzic-Sabljić, E., Petrovec, M., Lotric-Furlan, S., and Strle, F. Causes of febrile illnesses after a tick bite in Slovenian children *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2003; 22: 1078-1083
- [Balogh, Z., Egyed, L., Ferenczi, E., Ban, E., Szomor, K. N., Takacs, M., and Berencsi, G. Experimental Infection of Goats with Tick-Borne Encephalitis Virus and the Possibilities to Prevent Virus Transmission by Raw Goat Milk *Intervirology* 2012; 55: 194-200
- [Barrett, P. N., Dorner, F., Ehrlich, H. J., and Plotkin, SA. Tick-borne encephalitis virus vaccine. Plotkin, SA and Orenstein, WA. *Vaccines*. 4th. 2004. Elsevier Inc USA.
- [Bender, A., Schulte-Altdorneburg, G., Walther, E. U., and Pfister, H. W. Severe tick borne encephalitis with simultaneous brain stem, bithalamic, and spinal cord involvement documented by MRI *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2005; 76: 135-137
- [Bogovic, P., Lotric-Furlan, S., and Strle, F. What tick-borne encephalitis may look like: clinical signs and symptoms *Travel.Med.Infect.Dis.* 2010; 8: 246-250
- [Broker, M. and Schondorf, I. Are tick-borne encephalitis vaccines interchangeable? *Expert. Rev. Vaccines*. 2006; 5: 461-466
- [Chiba N, Osada M, Komoro K, Komoro, K, Mizutani, T, Kariwa, H, Takashima, I. Protection against tick-borne encephalitis virus isolated in Japan by active and passive immunization. *Vaccine* 1999;17:1532-1539
- [Cizman, M., Rakar, R., Zakotnik, B., Pokorn, M., and Arnez, M. Severe forms of tick-borne encephalitis in children *Wiener Klinische Wochenschrift* 18-6-1999; 111: 484-487
- [Demicheli, V., Debalini, M. G., and Rivetti, A. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2009; CD000977-
- [Engman, M. L., Lindstrom, K., Sallamba, M., Hertz, C., Sundberg, B., Hansson, M. E., Lindquist, L., Orvell, C., Lidfeldt, K. J., and Sundin, M. One-year follow-up of tick-borne central nervous system infections in childhood *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2012; 31: 570-574
- [Enzinger, C., Melisch, B., Reischl, A., Simbrunner, J., and Fazekas, F. Polyradiculitis as a predominant symptom of tick-borne encephalitis virus infection *Arch.Neurol.* 2009; 66: 904-905
- [Fauser, S., Stich, O., and Rauer, S. Unusual case of tick borne encephalitis with isolated myeloradiculitis *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2007; 78: 909-910
- [Fowler, A., Forsman, L., Eriksson, M., and Wickstrom, R. Tick-Borne Encephalitis Carries a High Risk of Incomplete Recovery in Children *J.Pediatr.* 2013; 163:555-560

- [Gassmann, C. and Bauer, G. Avidity determination of IgG directed against tick-borne encephalitis virus improves detection of current infections *J.Med.Virol.* 1997; 51: 242-251
- [Gaumann, R., Ruzek, D., Muhlemann, K., Strasser, M., and Beuret, C. M. Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis virus field isolates from Switzerland *J.Med.Virol.* 2011; 83: 853-863
- [Grubbauer, H. M., Dornbusch, H. J., Spork, D., Zobel, G., Trop, M., and Zenz, W. Tick-borne encephalitis in a 3-month-old child *Eur.J.Pediatr.* 1992; 151: 743-744
- [Gunther, G., Haglund, M., Lindquist, L., Forsgren, M., and Skoldenberg, B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome *J.Neurol.* 1997; 244: 230-238
- [Haglund, M., Forsgren, M., Lindh, G., and Lindquist, L. A 10-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: 217-224
- [Hansson, M. E., Orvell, C., Engman, M. L., Wide, K., Lindquist, L., Lidfeldt, K. J., and Sundin, M. Tick-borne encephalitis in childhood: rare or missed? *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2011; 30: 355-357
- [Heinz FX, Stiasny K Flaviviruses and their antigenic structure. *J. Clin. Virol* 2012; 55:289-295
- [Holzmann, H. Diagnosis of tick-borne encephalitis *Vaccine* 1-4-2003; 21 Suppl 1: S36-S40
- [Hudopisk, N., Korva, M., Janet, E., Simetinger, M., Grgic-Vitek, M., Gubensek, J., Natek, V., Kraigher, A., Strle, F., and Avsic-Zupanc, T. Tick-borne Encephalitis Associated with Consumption of Raw Goat Milk, Slovenia, 2012 *Emerg.Infect.Dis.* 2013; 19:
- [Iff, T., Meier, R., Olah, E., Schneider, J. F., Tibussek, D., and Berger, C. Tick-borne meningo-encephalitis in a 6-week-old infant *Eur.J.Pediatr.* 2005; 164: 787-788
- [Jilkova, E., Vejvalkova, P., Stiborova, I., Skorkovsky, J., and Kral, V. Serological response to tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in the elderly--results from an observational study *Expert.Opin.Biol.Ther.* 2009; 9: 797-803
- [Jones, N., Sperl, W., Koch, J., Holzmann, H., and Radauer, W. Tick-borne encephalitis in a 17-day-old newborn resulting in severe neurologic impairment *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2007; 26: 185-186
- [Kaiser, R. FSME im Kindes- und Jugendalter *Monatszeitschrift f.Kinderheilkunde* 2006; 154: 1111-1116
- [Kaiser, R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients *Brain* 1999; 122 (Pt 11): 2067-2078
- [Kaiser, R. [Neuroborreliosis and diphasic meningoencephalitis -- common features and differences] *Fortschr.Neurol.Psychiatr.* 2005; 73: 750-759
- [Kaiser, R. [Long-term prognosis of patients with primary myelitic manifestation of tick-borne encephalitis: a trend analysis covering 10 years] *Nervenarzt* 2011; 82: 1020-1025
- [Kaiser, R. and Holzmann, H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis - correlation with clinical outcome *Infection* 2000; 28: 78-84
- [Kaiser, R., Vollmer, H., Schmidtke, K., Rauer, S., Berger, W., and Gores, D. [Follow-up and prognosis of early summer meningoencephalitis] *Nervenarzt* 1997; 68: 324-330

- [Karelis, G., Bormane, A., Logina, I., Lucenko, I., Suna, N., Krumina, A., and Donaghy, M. Tick-borne encephalitis in Latvia 1973-2009: epidemiology, clinical features and sequelae *Eur.J.Neurol.* 25-5-2011;
- [Klaus, C., Beer, M., Saier, R., Schau, U., Moog, U., Hoffmann, B., Diller, R., and Suss, J. Goats and sheep as sentinels for tick-borne encephalitis (TBE) virus - epidemiological studies in areas endemic and non-endemic for TBE virus in Germany *Ticks.Tick Borne Dis.* 2012; 3: 27-37
- [Kleiter, I., Steinbrecher, A., Flugel, D., Bogdahn, U., and Schulte-Mattler, W. Autonomic involvement in tick-borne encephalitis (TBE): report of five cases *Eur.J.Med.Res.* 30-6-2006; 11: 261-265
- [Koppi, S., Fae, P., Hartmann, G., Hoftberger, R., and Holzmann, H. [Fatal outcome of tick-borne encephalitis despite complete active vaccination] *Nervenarzt* 2011; 82: 506, 508-
- [Kunze, U., Asokliene, L., Bektimirov, T., Busse, A., Chmelik, V., Heinz, F. X., Hingst, V., Kadar, F., Kaiser, R., Kimmig, P., Kraigher, A., Krech, T., Linguist, L., Lucenko, I., Rosenfeldt, V., Ruscio, M., Sandell, B., Salzer, H., Strle, F., Suss, J., Zilmer, K., and Mutz, I. Tick-borne encephalitis in childhood--consensus 2004 *Wien.Med.Wochenschr.* 2004; 154: 242-245
- [Lamkli, B., Muller, A., and Ballmer, P. E. [Late sequelae of early summer meningoencephalitis] *Schweiz.Med.Wochenschr.* 2000; 130: 909-915
- [Logar, M., Bogovic, P., Cerar, D., Avsic-Zupanc, T., and Strle, F. Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000 to 2004: comparison of the course in adult and elderly patients *Wiener Klinische Wochenschrift* 2006; 118: 702-707
- [Logina, I., Krumina, A., Karelis, G., Elson, L., Viksna, L., Rozentale, B., and Donaghy, M. Clinical features of double infection with tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis transmitted by tick bite *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2006; 77: 1350-1353
- [Marjelund, S., Jaaskelainen, A., Tikkakoski, T., Tuisku, S., and Vapalahti, O. Gadolinium enhancement of cauda equina: a new MR imaging finding in the radiculitic form of tick-borne encephalitis *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 2006; 27: 995-997
- [Marjelund, S., Tikkakoski, T., Tuisku, S., and Raisanen, S. Magnetic resonance imaging findings and outcome in severe tick-borne encephalitis. Report of four cases and review of the literature *Acta Radiol.* 2004; 45: 88-94
- [Meyer, P. M., Zimmermann, H., and Goetschel, P. Tick-borne encephalitis presenting as fever without localising signs-a case series *Eur.J.Pediatr.* 2010; 169:767-769
- [Mickiene, A., Laiskonis, A., Gunther, G., Vene, S., Lundkvist, A., and Lindquist, L. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis *Clin.Infect.Dis.* 15-9-2002; 35: 650-658
- [Misic, Majerus L., Dakovic, Rode O., and Ruzic, Sabljic E. [Post-encephalitic syndrome in patients with tick-borne encephalitis] *Acta Med.Croatica* 2009; 63: 269-278
- [Oksi, J., Viljanen, M. K., Kalimo, H., Peltonen, R., Marttia, R., Salomaa, P., Nikoskelainen, J., Budka, H., and Halonen, P. Fatal encephalitis caused by concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* *Clin.Infect.Dis.* 1993; 16: 392-396
- [Orlinger, K. K., Hofmeister, Y., Fritz, R., Holzer, G. W., Falkner, F. G., Unger, B., Loew-Baselli, A., Poellabauer, E. M., Ehrlich, H. J., Barrett, P. N., and Kreil, T. R. A Tick-borne Encephalitis

- Virus Vaccine Based on the European Prototype Strain Induces Broadly Reactive Cross-neutralizing Antibodies in Humans *J.Infect.Dis.* 2011; 203: 1556-1564
- [Pfefferkorn, T., Feddersen, B., Schulte-Altdorneburg, G., Linn, J., and Pfister, H. W. Tick-borne encephalitis with polyradiculitis documented by MRI *Neurology* 10-4-2007; 68: 1232-1233
 - [Poponnikova, T. V. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia *Int.J.Med Microbiol.* 2006; 296 Suppl 40: 59-62
 - [Poschl, P., Kleiter, I., Grubwinkler, S., Bumès, E., Bogdahn, U., Dobler, G., and Steinbrecher, A. [Severe tick-borne encephalomyelitis with lack of cerebrospinal fluid pleocytosis] *Fortschr.Neurol.Psychiatr.* 2009; 77: 591-593
 - [Prymula, R., Pollabauer, E. M., Pavlova, B. G., Low-Baselli, A., Fritsch, S., Angermayr, R., Geisberger, A., Barrett, P. N., and Ehrlich, H. J. Antibody persistence after two vaccinations with either FSME-IMMUN(R) Junior or ENCEPUR(R) Children followed by third vaccination with FSME-IMMUN(R) Junior *Hum.Vaccin.Immunother.* 2012; 8: 736-742
 - [Racz, A., Schaller, G., Lunkenheimer, J., Engelhorn, T., Dorfler, A., Sperling, W., Schwab, S., and Maihofner, C. Isolated meningomyeloradiculitis following infection with tick borne encephalitis virus *Clin.Neurol.Neurosurg.* 2012; 114: 1263-1265
 - [Schmolck, H., Maritz, E., Kletzin, I., and Korinthenberg, R. Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after European tick-borne encephalitis in children *J.Child Neurol.* 2005; 20: 500-508
 - [Schosser, R., Reichert, A., Mansmann, U., Unger, B., Heining, U., and Kaiser, R. Irregular tick-borne encephalitis vaccination schedules: the effect of a single catch-up vaccination with FSME-IMMUN. A prospective non-interventional study *Vaccine* 25-4-2014; 32: 2375-2381
 - [Schwanda, M., Oertli, S., Frauchiger, B., and Krause, M. [Tick-borne meningoencephalitis in Thurgau Canton: a clinical and epidemiological analysis] *Schweiz.Med.Wochenschr.* 2000; 130: 1447-1455
 - [Stiasny, K., Aberle, J. H., Chmelik, V., Karrer, U., Holzmann, H., and Heinz, F. X. Quantitative determination of IgM antibodies reduces the pitfalls in the serodiagnosis of tick-borne encephalitis *J Clin Virol.* 2012; 54: 115-120
 - [Stich, O., Reinhard, M., and Rauer, S. MRI scans of cervical cord provide evidence of anterior horn lesion in a patient with tick-borne encephalomyeloradiculitis *Eur.J.Neurol.* 2007; 14: e5-e6
 - [Stupica, D. A., Strle, F., Av, I.-U., Logar, M., Pe, Avar B., and Bajrovi, F. F. Tick borne encephalitis without cerebrospinal fluid pleocytosis *BMC.Infect.Dis.* 2014; 14: 614-617
 - [Sundin, M., Hansson, M. E., Engman, M. L., Orvell, C., Lindquist, L., Wide, K., and Lidelfelt, K. J. Pediatric tick-borne infections of the central nervous system in an endemic region of Sweden: a prospective evaluation of clinical manifestations *Eur.J.Pediatr.* 2012; 171: 347-352
 - [Suss, J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines *Vaccine* 2003; 21 Suppl 1: S19-S35

- [Venturi, G., Martelli, P., Mazzolini, E., Fiorentini, C., Benedetti, E., Todone, D., Villalta, D., Fortuna, C., Marchi, A., Minelli, G., and Ciufolini, M. G. Humoral immunity in natural infection by tick-borne encephalitis virus *J.Med.Virol.* 2009; 81: 665-671
- [Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care* 2011;15:R136.
- [Vollmann, H., Hagemann, G., Mentzel, H. J., Witte, O. W., and Redecker, C. Isolated reversible splenic lesion in tick-borne encephalitis: a case report and literature review *Clin.Neurol.Neurosurg.* 2011; 113: 430-433
- [Weinberger, B., Keller, M., Fischer, K. H., Stiasny, K., Neuner, C., Heinz, F. X., and Grubeck-Loebenstein, B. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50-90 years *Vaccine* 2010; 28: 3511-3515
- [WHO. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper *Wkly.Epidemiol.Rec.* 2011; 86: 241-256
- [Wittermann, C., Izu, A., Petri, E., Gniel, D., and Fragaane, E. Five year follow-up after primary vaccination against tick-borne encephalitis in children *Vaccine* 2015; 33:1824-1829
- [Wittermann, C., Petri, E., and Zent, O. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in children 5 years after first booster vaccination with Encepur((R)) *Children Vaccine* 2009; 27:1585-1588
- [Zambito, Marsala S., Francavilla, E., Gioulis, M., Candeago, R. M., Mondardini, V., Gentile, M., Ferracci, F., Guzzo, F., Granata, C., and Marchini, C. Isolated polio-like syndrome after tick-borne encephalitis presenting with acute hyperckemia *Neurol.Sci.* 2012; 33:669-672
- [Zambito, Marsala S., Pistacchi, M., Gioulis, M., Mel, R., Marchini, C., and Francavilla, E. Neurological complications of tick borne encephalitis: the experience of 89 patients studied and literature review *Neurol.Sci.* 2014; 35: 15-21
- [Zenz, W., Pansi, H., Zoehrer, B., Mutz, I., Holzmann, H., Kraigher, A., Berghold, A., and Spork, D. Tick-borne encephalitis in children in Styria and Slovenia between 1980 and 2003 *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2005; 24: 892-896



Impressum

© 2016 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder (alphabetisch)

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefärzte), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl, PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Heinrich Mattle (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Markus Heide, albertZWEI media GmbH, Englmannstr. 2, 81673 München
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org