

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**  
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

# Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

**Entwicklungsstufe: S1**

**Federführend: Prof. Dr. Reinhard Kaiser, Pforzheim**

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

## Version

Vollständig überarbeitet: Januar 2020

Gültig bis: Dezember 2024

Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte  
Krankheiten

## Zitierhinweis

Kaiser R. et al., Frühsommer-  
Meningoenzephalitis (FSME), S1-Leitlinie,  
2020, in: Deutsche Gesellschaft für  
Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für  
Diagnostik und Therapie in der Neurologie.  
Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)  
(abgerufen am TT.MM.JJJJ)

## Korrespondenz

[Reinhard.Kaiser2@Helios-Gesundheit.de](mailto:Reinhard.Kaiser2@Helios-Gesundheit.de)

## Im Internet

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)  
[www.awmf.org](http://www.awmf.org)

## 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 (sehr selten normale Zellzahl)
- erhöhter FSME-spezifischer Antikörper-Index spätestens 4 Wochen nach Symptombeginn (in Zweifelsfällen)

### Therapeutisches Prozedere

- in den ersten 72 Stunden 6-stündliche Überprüfung des neurologischen Befunds 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?

- Wirtstiere für die FSME-Viren sind nicht nur Kleintiernager wie Mäuse, sondern u. a. auch Ziegen, Schafe und Rinder. FSME-Viren können auch durch eine Organtransplantation von Mensch zu Mensch übertragen werden und hierdurch zum Tode führen. Auch immunmodulierende Behandlungen mit z. B. Rituximab können einen tödlichen Verlauf einer FSME-Virusinfektion bedingen.
- Die Gebiete, in welchen sich Personen mit dem FSME-Virus infiziert haben, haben sich über die letzten 20 Jahre ausgeweitet. Daher gilt z. B. die gesamte Schweiz mit Ausnahme der beiden Kantone Genf und Tessin neu als FSME-Risikogebiet (Eidgenössische Kommission 2019). Auch in den Niederlanden wurde 2019 erstmals über dort erworbene FSME-Erkrankungen berichtet.
- Aufgrund neuerer epidemiologischer Untersuchungen zur Durchseuchung von Zecken mit dem FSME-Virus ist es nicht möglich, das Erkrankungsrisiko an FSME nach Zeckenstich zuverlässig abzuschätzen (Stefanoff et al. 2013).
- Nach kompletter Grundimmunisierung und einer ersten Booster-Impfung kann der Impfschutz bei < 50-Jährigen bis zu 10 Jahre anhalten (Beran et al. 2019, Konior et al. 2017, Poellabauer et al. 2019). Die Impfung gegen FSME erhöht nicht die Schubrate bei Patienten mit Multipler Sklerose (Winkelmann et al. 2020).

## 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 allen Personen nach Vollendung des ersten Lebensjahrs und vor Aufenthalt in Risikogebieten zu empfehlen.

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie.....</b>	<b>6</b>
1.1	Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie .....	6
1.2	Ziele der Leitlinie .....	6
1.3	Patientenzielgruppe.....	6
1.4	Versorgungsbereich .....	6
1.5	Adressaten der Leitlinie .....	6
1.6	Schlüsselwörter .....	6
<b>2</b>	<b>Definition und Basisinformationen .....</b>	<b>7</b>
2.1	Synonyme .....	7
2.2	Erreger .....	7
2.3	Übertragung .....	7
2.4	Epidemiologie .....	8
2.5	Risikofaktoren .....	9
2.6	Leitsymptome.....	10
2.7	Typische Symptome der FSME .....	12
<b>3</b>	<b>Diagnostik .....</b>	<b>12</b>
3.1	Präambel .....	12
3.2	Flussdiagramm .....	12
3.3	Diagnostik .....	13
3.4	Weiterführende Diagnostik .....	15
3.5	Differenzialdiagnose .....	15
<b>4</b>	<b>Therapie .....</b>	<b>16</b>
4.1	Allgemeine Empfehlungen zur Therapie .....	16
4.2	Prognose.....	16
4.3	Prophylaxe.....	17
<b>5</b>	<b>Versorgungskoordination .....</b>	<b>21</b>
<b>6</b>	<b>Redaktionskomitee .....</b>	<b>22</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....</b>	<b>23</b>
<b>8</b>	<b>Finanzierung der Leitlinie .....</b>	<b>24</b>
<b>9</b>	<b>Methodik der Leitlinienentwicklung .....</b>	<b>24</b>
9.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	24
9.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege.....	25
9.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	25
	<b>Literatur .....</b>	<b>26</b>

# **1 Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie**

## **1.1 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.

## **1.2 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.

## **1.3 Patientenzielgruppe**

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

## **1.4 Versorgungsbereich**

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

## **1.5 Adressaten der Leitlinie**

Niedergelassene Allgemeinmediziner, Internisten, Neurologen, Pädiater. Neurologen in Akutkliniken und Rehabilitationseinrichtungen, Gutachter, Impfinteressierte.

## **1.6 Schlüsselwörter**

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



## 2 Definition und Basisinformationen

### 2.1 Synonyme

Zeckenenzephalitis, Zentraleuropäische Enzephalitis (ZEE), Frühsommerenzephalitis, Kumling-Erkrankung, Russische Frühsommer-Enzephalitis, Tick-Borne Encephalitis (TBE)

### 2.2 Erreger

Die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) ist eine durch ein gleichnamiges Virus verursachte akute Entzündung des Gehirns, der Hirnhäute und des Rückenmarks. Das FSME-Virus enthält eine Plus-Strang-RNA, die für 3 Strukturproteine und 7 weitere Proteine codiert (Barrows et al. 2018, Brackney et al. 2016). Die RNA wird vom Capsidprotein und im Weiteren von einer Lipidhülle umhüllt, welche das Membranprotein M und das Hüllprotein (Envelope = E) enthält. Gegen dieses Glykoprotein E richtet sich die virusneutralisierende Immunantwort im Fall einer Infektion oder Immunisierung. Der Vergleich der drei Subtypen (westlich, östlich, fernöstlich) ergab für das Glykoprotein E eine Übereinstimmung von ca. 97 %, was im Fall der Impfung mit dem westlichen Subtyp einen Schutz bei einer Infektion mit den beiden östlichen Subtypen bedeutet (Chiba et al. 1999, Heinz et al. 2012).

### 2.3 Übertragung

Hauptvirusreservoir für die FSME-Viren sind Kleintierträger des Waldes und der Wiesen, selten auch Igel, Rinder, Schafe und Ziegen (Bohm et al. 2017, Paulsen et al. 2019, Salat et al. 2017, Schonbachler et al. 2019). 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). Erwachsene Zecken halten sich in der Regel in der bodennahen Vegetation in einer Höhe von 30–60 cm auf, seltener bis zu 1,5 m; sie fallen nicht von den Bäumen. Sie können im Gebirge bis zu einer geografischen Höhe von ca. 1500 m 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 Milch (Käse aus unpasteurisierter Milch) beschrieben worden (Balogh et al. 2012, Hudopisk et al. 2013, Klaus et al. 2012, Markovinovic et al. 2016). Nicht alle thermischen Behandlungsformen bei der Käsezubereitung können das Überleben der FSME-Viren in Milch verhindern (Offerdahl et al. 2016).

FSME-Viren können auch durch eine Organtransplantation übertragen werden und bei dieser Patientengruppe einen fulminanten, auch tödlichen Verlauf bedingen (Lipowski et al. 2017).

In einem Einzelfall wurde über eine FSME-Erkrankung einer Schwangeren in der 37. SW berichtet, die später ein gesundes Kind ohne Hinweise auf eine Übertragung der FSME-Infektion gebar (Hockickova et al. 2019).

Das Erkrankungsrisiko ist in Deutschland im dritten Quartal am höchsten und im ersten Quartal am niedrigsten.

## 2.4 Epidemiologie

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 100.000 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.

Etwa 89 % der Fälle in Deutschland treten in Baden-Württemberg und Bayern auf, wobei die Inzidenz zwischen 0,7 und 2 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr variiert (Hellenbrand et al. 2019). Die südlichste Region mit Nachweis von FSME-Erkrankungen in Europa ist bislang Sizilien (Ventura Spagnolo et al. 2018), im Westen sind dies der Landkreis Emsland und der in den Niederlanden benachbarte Nationalpark Sallandse Heuvelrug (Dekker et al. 2019).

Inzwischen wurde die gesamte Schweiz – mit Ausnahme der Kantone Genf und Tessin – als FSME-Risikogebiet eingestuft. Weitere Infos zur Epidemiologie der FSME finden sich bei Yoshii (Yoshii 2019).

### FSME-Risikogebiete in Deutschland

[https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/F/FSME/Karte\\_FSME.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/F/FSME/Karte_FSME.html)



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

Bull BAG 2019; Nr. 6: 12-14

## 2.5 Risikofaktoren

### Exposition

Voraussetzung für eine Infektion mit dem FSME-Virus ist in der Regel die Exposition in einer Region mit Zecken, die das FSME-Virus beherbergen (Risikogebiet, Endemiegebiet, Naturherd). Allerdings lässt sich das Risiko einer Erkrankung nach Zeckenstich nur sehr vage beschreiben: Während frühere Studien in Bayern eine maximale Infektionsrate der Zecken mit FSME-Viren von bis zu 9,3 % beschrieben (Suss et al. 2004), weisen neuere Studien eher auf eine Prävalenz von etwa 0,2 % hin (Stefanoff et al. 2013). Aber auch diese Zahl ist für eine Risikobeschreibung wenig brauchbar, da die Infektionsraten der Zecken in benachbarten Naturherden erheblich variieren (Stefanoff et al. 2013).

Mehr als 90 % der Infektionen werden während der Freizeit erworben (Kaiser 1999). Somit genügt die Bestimmung/Erfragung des Wohnorts bzw. der beruflichen Tätigkeit nicht, um das individuelle Infektionsrisiko abzuschätzen und die Impfindikation zu stellen. 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).

Nicht jeder Zeckenstich überträgt das FSME-Virus. Nicht jeder infizierte Mensch entwickelt Symptome (der FSME) ( $\approx 30\%$ ). Nicht jeder FSME-Kranke entwickelt die meningoenzephalomyelitische Phase ( $\approx 10\%$ ).

**Geschlecht und Alter**

Männer erkranken etwa doppelt so häufig wie Frauen. Ein höheres Alter (> 60 Jahre) ist ein weiterer unabhängiger Risikofaktor für einen schweren Verlauf (Haglund et al. 1996, Kaiser 1999, Lenhard et al. 2016).

**Laufende Therapieverfahren**

Patienten unter Immunsuppression haben ein höheres Risiko für einen ungünstigen Verlauf mit z. T. tödlichem Ausgang (Chmelik et al. 2016, Knight et al. 2017).

**Genetische Disposition**

Das Erkrankungsrisiko, der klinische Verlauf und die Prognose einer FSME-Virusinfektion sind wahrscheinlich von genetischen Faktoren abhängig. Bestimmte Variationen von Basenpaaren (Einzelnukleotid-Polymorphismus) in menschlichen Genen können den Verlauf der FSME ungünstig beeinflussen (Barkhash et al. 2016, Barkhash et al. 2012, Barkhash et al. 2010, Barkhash et al. 2018, Grygorczuk et al. 2016, Kindberg et al. 2008, Kindberg et al. 2011, Mickiene et al. 2014, Yoshii et al. 2013).

**2.6 Leitsymptome**

Bei ca. 70 % der Patienten manifestiert sich die FSME mit einem zweigipfligen Fiebertypus. 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). Gelegentlich kann das Fieber einziges klinisches Merkmal der FSME sein (Meyer et al. 2010).

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 (Poliomyelitis-ähnliches Bild, z. B. mit bibrachialen Paresen und schweren Muskelatrophien (Kuntzer et al. 1995). 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, Racz et al. 2012, Zambito et al. 2014) 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, Neumann et al. 2016). Insgesamt verläuft die FSME mit zunehmendem Alter schwerwiegender und hinterlässt häufiger bleibende Defizite (Kaiser 1999). 2018 wurde erstmals über eine Epilepsia partialis continua nach Infektion mit der westlichen Variante des FSME-Virus (Infektionsort: Italien) berichtet (Stragapede et al. 2018).

Bei 10–30 % der infizierten Kinder treten grippeähnliche Erscheinungen mit Fieber, Kopfschmerzen und Erbrechen auf. Nach einem symptomfreien Intervall kommt es bei 6–10 % zu zentralnervösen Zeichen mit Apathie, Koma oder Krampfanfällen. Oft ist der Verlauf unkompliziert mit Meningitis, während enzephalomyelitische Verläufe seltener als bei Erwachsenen auftreten. Allerdings kann es auch bereits bei Kindern zu langwierigen neurologischen Funktionsstörungen kommen (Engman et al. 2012, Hansson et al. 2011, Schmolck et al. 2005, Sundin et al. 2012, Zenz et al. 2005).

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).

## 2.7 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, oft mit Muskelatrophien
- Zittern der Gesichtsmuskeln (Myokomien) und der Extremitäten

## 3 Diagnostik

### 3.1 Präambel

Die Diagnose der FSME basiert auf der Anamnese mit Aufenthalt in einem Risikogebiet, einem fakultativ rememberlichen 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).

### 3.2 Flussdiagramm

Klinische Verdachtsdiagnose → Serologie + Liquoranalyse  
(siehe Clinical Pathway, separates Dokument)

### 3.3 Diagnostik

#### Diagnosestellung

- Aufenthalt in einem FSME-Risikogebiet und/oder Konsum von Milchprodukten aus unpasteurisierter Milch
- erheblich reduziertes Allgemeinbefinden mit hohem Fieber und Kopfschmerzen
- fakultativ neurologische Ausfälle im Sinn von Bewusstseins- und Gleichgewichtsstörungen, Ataxie, Lähmungen von Hirnnerven und/oder Extremitäten
- Nachweis von FSME-spezifischen IgM- und IgG-Antikörpern im Serum
- Pleozytose im Liquor (extrem selten normale Zellzahl)
- erhöhter FSME-spezifischer Antikörper-Index 2–4 Wochen nach Symptombeginn (in Zweifelsfällen)

Die Blutuntersuchung ergibt meist eine Leukozytose von mehr als 10.000 (3.000–40.000) Zellen/ $\mu$ l, eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (Range: 12–120 mm in der 1. Stunde) und/oder eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (Range: 1–60 mg/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-Antikörpern 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) oder die Bestimmung der Avidität von IgG-Antikörpern (Gassmann et al. 1997, Vilibic-Cavlek et al. 2016) zur Diagnosesicherung herangezogen werden (in der Reihenfolge der Praktikabilität) (Kaiser et al. 2000).

Der FSME-RNA-Nachweis im Liquor mittels PCR ist meist nur in der Frühphase der Erkrankung (am ehesten in der Prodromalphase) von Nutzen, wenn noch keine Antikörper nachweisbar sind und die Pleozytose im Liquor noch fehlt (Saksida et al. 2005).

Bei Patienten mit früherer Impfung gegen FSME, Gelbfieber, Dengue, oder Japanische Enzephalitis (und auch nach durchgemachter Infektion mit diesen und weiteren verwandten Flaviviren, z. B. West-Nil-Fieber) und akuten Zeichen einer Meningoenzephalitis sind im Blut nachweisbare IgM- und IgG-Antikörper gegen das FSME-Virus oft schwierig zu interpretieren. In solchen Fällen kann entweder durch den Nachweis einer intrathekalen Synthese von IgG-Antikörpern gegen das FSME-Virus im Liquor oder durch den positiven Nachweis von Antikörpern gegen das nicht strukturelle Protein 1 (NS1) des FSME-Virus im Serum Klarheit darüber geschaffen werden, ob bzw. dass es sich hierbei um eine frische Infektion mit dem FSME-Virus handelt (Albinsson et al. 2018). Ein solcher Test wird u. a. vom Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr angeboten (<https://instmikrobiobw.de/>).

Lassen sich bei klinisch gut begründetem Verdacht auf eine FSME im Serum keine spezifischen Antikörper nachweisen, empfiehlt sich die Wiederholung der Untersuchung mit dem Test eines anderen Herstellers, da – je nach eingesetztem FSME-ELISA – sowohl falsch positive als auch falsch negative Testergebnisse beschrieben wurden (Ackermann-Gaumann et al. 2018).

### Liquorbefunde

Abgesehen von sehr seltenen Ausnahmen findet sich bei fast allen Patienten mit einer FSME eine anfangs granulozytäre, später lymphozytäre Pleozytose sowie bei ca. 60 % eine mäßige Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion und eine deutliche IgM- und gelegentlich auch eine IgA- und IgG-Synthese (Kaiser 1999, Poschl et al. 2009).

2–3 Wochen nach Erkrankungsbeginn ist der FSME-spezifische Liquor/Serum-Antikörper-Index bei > 95 % der Patienten erhöht (Kaiser et al. 2000). In



Analogie zu anderen viralen Enzephalitiden darf davon ausgegangen werden, dass die erregerspezifische Antikörpersynthese jahrzehntelang anhält (Riikonen et al. 1989)

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

### 3.4 Weiterführende Diagnostik

Von den bildgebenden Verfahren ist vor allem das Kernspintomogramm für die anfänglich oft notwendige Differenzialdiagnostik 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 (Alkadhi et al. 2000, Kaiser 1999, Vollmann et al. 2011). Gelegentlich, speziell bei Immundefekten/-suppression/-modulation, lassen sich auch in anderen Bereichen des Gehirns und Rückenmarks Entzündungsherde nachweisen (Bender et al. 2005, Marjelund et al. 2006, Pfefferkorn et al. 2007, Stich et al. 2007). Da keine Korrelation zwischen diesen Signalauffälligkeiten und der Schwere oder Prognose der Erkrankung nachweisbar ist, besteht keine zwingende Indikation zur Durchführung des Kernspintomogramms (Pichler et al. 2017).

### 3.5 Differenzialdiagnose

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 differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der Herpesenzephalitis (HSE) erfolgt über die Kernspintomographie des Gehirns mit Nachweis typischer Veränderungen im Temporalbereich bei der HSE sowie über die positive PCR für HSV im Liquor. Bis zur Diagnosesicherung sollte vorsichtshalber antiviral gegen eine HSE behandelt werden. Die Abgrenzung gegenüber anderen Erregern der Meningoenzephalitis wie den Enteroviren kann oft nur über die Serologie und den Erregernachweis erfolgen.

## 4 Therapie

### 4.1 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 (Elsterova et al. 2017). 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.

### 4.2 Prognose

Patienten unter Immunsuppression haben ein höheres Risiko für einen ungünstigen Verlauf mit z. T. tödlichem Ausgang (Chmelik et al. 2016, Knight et al. 2017).

Bei etwa > 40 % der FSME-Patienten sind längerfristige Rehabilitationsmaßnahmen (Phase B–D) erforderlich (Karelis et al. 2011). Männliches Geschlecht und höheres Alter (> 60 Jahre) sind Risikofaktoren für einen schwerwiegenderen Verlauf (Czupryna et al. 2018, Kaiser 1999, Lenhard et al. 2016)

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 und emotionale Labilität, verminderte Belastbarkeit). 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 (Bogovic et al. 2018, Gunther et al. 1997,

Haglund et al. 1996, Kaiser 1999, Kaiser et al. 1997, Karelis et al. 2011, Lammler et al. 2000, Mickiene et al. 2002, Misic et al. 2009, Schwanda et al. 2000, Veje et al. 2016).

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).

Prospektive Nachuntersuchungen haben gezeigt, dass die Häufigkeit des post-enzephalitischen Syndroms zwischen dem 6. und dem 12. Monat nach der akuten Erkrankung zurückgeht, Beschwerden, die nach 12 Monaten jedoch noch bestehen, dann auch über einen langen Zeitraum persistieren (Beobachtungszeitraum bis zu 7 Jahre) (Bogovic et al. 2018). Nach weiteren Studien ist drei Jahre nach der akuten Erkrankung nicht mehr mit einer wesentlichen Besserung von Symptomen zu rechnen (Haglund et al. 1996, Kaiser 2011, Kaiser et al. 1997).

Die Prognose der FSME ist bei Kindern und Jugendlichen zwar häufig günstiger als bei Erwachsenen, neuropsychologische Testungen entdecken jedoch auch in dieser Altersgruppe bei bis zu einem Drittel der nachuntersuchten Probanden Defizite (Arnez et al. 2009, Arnez et al. 2003, Cizman et al. 1999, Engman et al. 2012, Fowler et al. 2013, Grubbauer et al. 1992, Henrik et al. 2016, Iff et al. 2005, Jones et al. 2007, Kaiser 2006, Logar et al. 2006, Schmolck et al. 2005, Steffen 2019, Zenz et al. 2005).

## 4.3 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.

Eine klare Empfehlung, ab welchem Alter Kleinkinder gegen FSME geimpft werden sollen, gibt die Stiko nicht. Hier wird auf die Herstellerangaben verwiesen. Danach können Kleinkinder nach Vollendung des 1. Lebensjahrs gegen FSME geimpft werden (<https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/FSME/FSME-Impfung/FSME-Impfung.html>).

In Österreich wird die FSME-Impfung allen Personen, die in einem Endemiegebiet leben oder dorthin verreisen, nach Vollendung des 1. Lebensjahrs empfohlen. Unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung 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: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>

In der Schweiz empfiehlt das Bundesamt für Gesundheit (BAG) die Impfung allen Erwachsenen und Kindern (im Allgemeinen ab 6 Jahren), die in Risikogebieten wohnen oder sich zeitweise dort aufhalten. Nach einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen wird eine Booster-Impfung in der Schweiz nur noch alle 10 Jahre empfohlen (Bull BAG 2006; Nr. 13: 225-31. 24.03.2006; 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 3 Jahren. Die entsprechenden Impfstoffe können austauschbar eingesetzt werden (Ausnahme: Schnellimmunisierung) (Broker et al. 2006, Prymula et al. 2012, Wittermann et al. 2009). Die Grundimmunisierung umfasst 3 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 werden bei unter 50-Jährigen (in Österreich bei den unter 60-Jährigen) nach 5 Jahren, bei über 50-Jährigen (bzw. in Österreich bei den über 60-Jährigen) nach 3 Jahren empfohlen. Diese Empfehlung wird

unterstützt einerseits durch eine retrospektive Studie in Schweden, bei der die meisten Impfversager (81 %) im Alter von über 50 Jahren auftraten (Hansson et al. 2019), und andererseits durch Studien, die aufgrund von Antikörpermessungen – als Surrogatmarker für einen Impferfolg – bei den über 50-Jährigen Hinweise für einen geringeren Impfschutz im Vergleich zu jüngeren Personen ergaben (Beran et al. 2019, Jilkova et al. 2009, Konior et al. 2017, Poellabauer et al. 2019, Weinberger et al. 2010). Allerdings lieferten diese Studien auch Hinweise dafür, dass der Impfschutz bei jüngeren Personen (< 50 Jahre) nach einer kompletten Grundimmunisierung bis zu 10 Jahre anhalten kann. Da sich der Impfschutz letztlich nur durch die Bestimmung der neutralisierenden Antikörper messen lässt und dies nur in wissenschaftlichen Laboratorien möglich ist, können derzeit nur regelmäßige Auffrischimpfungen empfohlen werden. Ein weiterer Faktor, der den Impferfolg einschränken kann, ist eine frühere Impfung gegen Gelbfieber (Bradt et al. 2019). Auch in diesen Fällen sollte auf regelmäßige und zeitgerechte Auffrischimpfungen geachtet werden.

Bei Patienten unter Immunsuppression lässt sich häufig kein ausreichender Impfschutz aufbauen (Hertzell et al. 2016). Die Impfung gegen FSME erhöht nicht die Schubrate bei Patienten mit Multipler Sklerose (Winkelmann et al. 2020).

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):

- 1 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 oder 5 Jahren
- 2 frühere Impfungen: Verabreichung einer FSME-Impfung frühestens 5 Monate nach der letzten Impfung zur Komplettierung der Grundimmunisierung. Anschließend erste Auffrischimpfung nach 3 Jahren und weitere Booster in Abhängigkeit vom Alter nach 3 oder 5 Jahren
- 3 frühere Impfungen: Verabreichung einer FSME-Impfung 3 Jahre nach der letzten Dosis und weitere Booster in Abhängigkeit vom Alter nach 3 oder 5 Jahren

- 4 oder mehr frühere Impfungen: Verabreichung der nächsten FSME-Impfung und weitere Booster in Abhängigkeit vom Alter 3 oder 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.

**Tabelle. Impfstoffe**

Deutschland	Österreich	Schweiz	Altersgruppe
Encepur Kinder®	Encepur 0,25 Kinder®	Encepur Kinder®	1–11 Jahre
Encepur Erwachsene®	Encepur 0,5 Erwachsene®	Encepur N®	ab 12 Jahre
FSME-Immun® Junior	FSME-Immun® 0,25 Junior	FSME-Immun® 0,25 Junior	1–15 Jahre
FSME-Immun®	FSME-Immun 0,5®	FSME-Immun® CC	ab 16 Jahre

### Impfversagen und Impfreaktionen/-komplikationen

Das Risiko eines Impfversagens nach einer kompletten Grundimmunisierung wird auf ca. 1 : 800.000/Jahr geschätzt. Auffällig ist, dass einzelne Patienten mit einem lege artis durchgeführten Impfschema einen schwereren Krankheitsverlauf aufwiesen als vergleichbare Patienten (Alter und Geschlecht) ohne Impfung oder nach einer irregulär durchgeführten FSME-Impfung (Lenhard et al. 2018, Lotric-Furlan et al. 2017, Sendi et al. 2017, Zlamy et al. 2016). In den meisten Fällen waren die Betroffenen > 50 Jahre alt, was u. a. mit einer „Altersschwäche“ des Immunsystems erklärt wird (Andersson et al. 2010, Hansson et al. 2019, Koppi et al. 2011). Andere Ursachen für dieses ungewöhnliche Immunverhalten sind bislang noch ungeklärt.

Die Impfungen sind 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 %).



### **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:

<https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>

### **Allgemeine Schutzmaßnahmen**

Allgemeine Schutzmaßnahmen vor einer durch Zecken übertragenen Infektion beinhalten das Tragen gut abschließender Kleidung, das Meiden von Unterholz, die Anwendung von Repellentien, 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 in Deutschland als Berufskrankheit Nr. 3102 den entsprechenden Berufsgenossenschaften zu melden. Des Weiteren besteht für die diagnostizierenden Laboratorien eine Meldepflicht der Erkrankung an die zuständigen Gesundheitsämter. In der Schweiz besteht eine Meldepflicht bei positivem laboranalytischem Befund für Ärzte und Laboratorien an die Kantonsärzte und für die Laboratorien zusätzlich beim Bundesamt mit offiziellem Formular.

## **5 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.