

KLOPNI MENINGOENCEFALITIS V SLOVENIJI (1953-2013): OB 60-LETNICI POJAVA TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN SLOVENIA (1953-2013): THE 60TH ANNIVERSARY

Zvonka Zupanič Slavec¹, Alenka Radšel Medvešček², Ksenija Slavec³

Prispelo: 13. 2. 2013 – Sprejeto: 26. 4. 2013

Izvirni znanstveni članek
UDK 614:616.9(497.4)

Izvleček

Uvod: Leta 2013 mineva 60 let od izolacije virusa klopnega meningoencefalitisa (KME) v Sloveniji. Od takrat se slovenski infektologi, epidemiologi, virologi in drugi strokovnjaki strokovno in znanstvenoraziskovalno ukvarjajo s proučevanjem KME.

Metode: Ob jubileju so s historiografskimi metodami analizirali objave skozi ta čas in pripravili retrospektivno študijo pojavljanja te bolezni pri nas.

Rezultati: V nekaterih delih Slovenije se je v letih po drugi svetovni vojni začela pojavljati bolezen osrednjega živčevja, ki je do tedaj niso poznali. Leta 1953 so Milko Bedjanič in Slava Rus, oba infektologa, ter virologinja Jelka Vesenjaj Zmijanac z osamitvijo virusa iz krvi bolnice dokazali, da je ta bolezen KME. Virologi so v naslednjih letih proučevali povzročitelja KME; številni epidemiologi so raziskovali njegove epidemiološke značilnosti, entomologi in ornitologi ekosisteme arbovirusnih okužb, infektologi klinične in laboratorijske značilnosti okužb in potek okužb ter morebitne posledice bolezni. Mikrobiologi so izpopolnjevali možnosti diagnostike te okužbe. Razvili so tudi uspešno cepivo in zakonsko so določene skupine, ki se morajo obvezno cepiti.

Zaključki: Bolezen se je pri Slovencih ustalila kot endemski tip KME, ki jo kliniki sicer dobro obvladujejo, a je skupen trud epidemiologov in javnega zdravja usmerjen v zvišanje precepljenosti proti KME, saj je v Sloveniji ta odstotek zelo nizek in se bolezen še vedno prekomerno pojavlja.

Ključne besede: klopni meningoencefalitis, izolacija virusa, retrospektivna študija, Slovenija, 1953–2013, zgodovina medicine

Original scientific article
UDC 614:616.9(497.4)

Abstract

Introduction: In the year 2013, we are celebrating the 60th anniversary of the isolation of the tick-borne encephalitis virus (TBE) in Slovenia. Ever since its isolation, Slovenian infectologists, epidemiologists, virologists and other experts have been researching this disease.

Methods: For this anniversary, we have historiographically analysed all qualified articles from this period and prepared a retrospective study of the appearance of the disease in Slovenia.

Results: In certain parts of Slovenia, in the years following the Second World War, there was an increased presence of previously unknown diseases of the central nervous system. In 1953, Milko Bedjanič, Slava Rus and Jelka Vesenjaj Zmijanac isolated a virus in the blood and thereby proved that the disease was indeed TBE. In the years that followed, virologists studied the cause of TBE, many epidemiologists researched its epidemic characteristics, entomologists and ornithologists studied the ecosystems of arboviral infections and infectologists studied the clinical and laboratory features of infections and the course of the disease as well as its possible consequences. Microbiologists perfected the technique of diagnosing this infection. They developed a vaccine and selected the groups that were legally obliged to be vaccinated.

Conclusion: the disease has stabilised as an endemic type of TBE that clinicians can control, but the common effort of epidemiologists and the public health service directed towards vaccinating people against this disease has

¹Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za zgodovino medicine, Zaloška 7a, 1000 Ljubljana, Slovenija

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

³Študentka - Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Kontakti naslov: e-pošta: zvonka.slavec@gmail.com

not been very successful and the disease is still too common.

Key words: tick-borne encephalitis, virus isolation, retrospective studies, Slovenia, 1953-2013, history of medicine

1 UVOD

Klopni meningoencefalitis je bolezen, ki jo je prvič leta 1931 opisal avstrijski zdravnik Schneider (1). Etiologija bolezni je ostala nepojasnjena do leta 1937. Takrat je ekipi ruskih znanstvenikov na vzhodu Sibirije uspelo dokazati, da bolezen povzroča virus (2). Pred šestdesetimi leti, leta 1953, so infektologa Milko Bedjanič in Slava Rus ter virologinja Jelka Vesenjaki Zmijanac z osamitvijo virusa iz krvi bolnice dokazali, da je bolezen osrednjega živčevja, ki se je začela pojavljati v nekaterih delih Slovenije po drugi svetovni vojni in ki je do tedaj niso poznali, klopni meningoencefalitis (KME).

2 METODE DELA

Retrospektivno študijo smo pripravili s historiografsko analizo različnih medicinskih, epidemioloških in javnozdravstvenih člankov in zapisov, ki z znanstvenim instrumentarijem popisujejo pojav bolezni, podobne seroznemu meningitisu, ki je v začetku petdesetih let 20. stoletja v nekaterih delih Slovenije dobila endemske razsežnosti in so jo strokovnjaki postopoma identificirali za endemski tip klopnega meningoencefalitisa. Opravili smo tudi intervjuje z nekaterimi sopotniki proučevanja KME.

3 REZULTATI

3.1 Prva epidemija meningoencefalitisa pri Slovencih in izolacija virusa

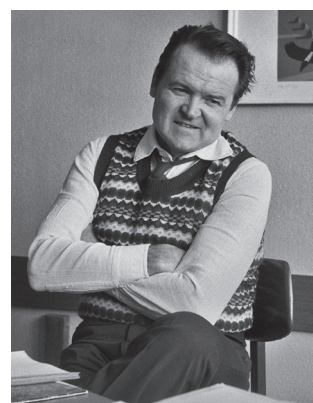
Leta 1953 je izbruhnila velika epidemija obolenj, katerih klinična diagnoza je bila meningoencefalitis. Zboleli in prijavljeni so bili 304 primeri. Infektologinja Slava Rus je na infekcijski kliniki zdravila večje število teh bolnikov, predvsem žensk, ki so bile vse doma iz Kamnika in okolice in ki so vse navajale vbod klopa. Skupaj z Milkom Bedjaničem (Slika 1) sta domnevala, da gre za virusno obolenje osrednjega živčevja in da klop prenaša ta virus (3–5). Njuna domneva je bila pravilna in še isto leto je Jelka Vesenjaki Zmijanac s sodelavci uspela izolacija povzročitelja, virusa KME (KMEV), iz krvi bolnice v prvi fazi bolezni (6). Leta 1955 je virolog Miha Likar (1923–2010) (Slika 2) izoliral virus iz klopa vrste *Ixodes ricinus*. (7) Z reakcijo nevtralizacije je bilo

ugotovljeno (8), da je izolirani virus zelo soroden virusu rusko spomladansko-poletnega encefalitisa. Poznejše raziskave so potrdile, da je v Sloveniji prisoten evropski podtip KMEV (9).



Slika 1. Infektolog akad. prof. dr. Milko Bedjanič, dr. med. (1904–1976) (fotoarhiv Inštituta za zgodovino medicine MF UL).

Figure 1. Infectologist Academician Milko Bedjanič (1904–1976) (photo archive of the Institute for the History of Medicine Faculty of Medicine University Ljubljana).



Slika 2. Virolog prof. dr. Miha Likar, dr. med. (1923–2010) (fotoarhiv Inštituta za zgodovino medicine MF UL).

Figure 2. Virologist Professor Miha Likar (1923–2010) (photo archive of the Institute for the History of Medicine Faculty of Medicine University Ljubljana).

3.2 Razširjenost KME po svetu

V Evropi je KME endemičen v določenih območjih severne, osrednje, južne in vzhodne Evrope, v Skandinaviji, v državah nekdanje Sovjetske zveze in Daljnega vzhoda. Število prijavljenih primerov se je v zadnjih 30 letih močno povečalo. Primerjava obdobj 1976–1989 in 1990–2007 kaže, da se je število obolelih v Evropi in Rusiji povečalo za približno 300 %, samo v Evropi za več kot 190 % (10–12).

Deloma to pripisujejo podnebnim spremembam, ki pripomorejo k izboljšanju življenjskih pogojev za klope in njihove gostitelje. Pri povišanju pojavnosti obolelih so pomembni tudi socialno-ekonomski dejavniki.

3.3 Značilnosti KME

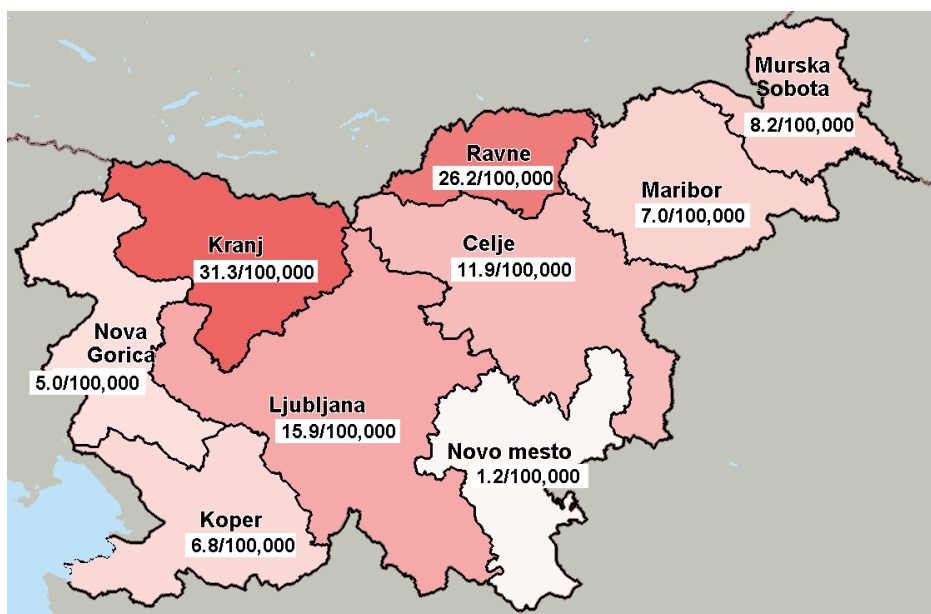
Slovenski epidemiologi dr. Janez Kmet (Slika 3) in drugi so že leta 1954 začeli raziskovati epidemiološke značilnosti KME (13). Identificirali so endemično območje KME, ki je pri nas zemljepisno omejeno in se do pred desetimi leti ni bistveno spreminjalo in povečevalo (14–16), v zadnjih letih pa se širi (17). Omejimo ga lahko s črto, ki poteka od Jesenic čez Škofjo Loko in Postojno do Kočevja, nato proti Litiji in prek Zidanega Mosta ter mimo Celja in Šentjurja na Hrvaško.



Slika 3. Epidemiolog dr. Janez Kmet, dr. med. (1916–2003) (iz zasebne zbirke družine Kmet).

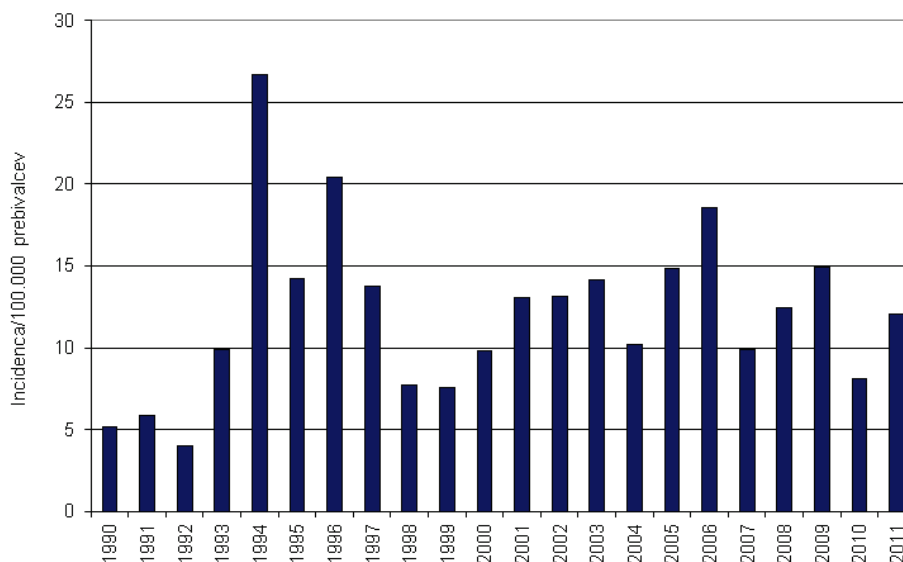
Figure 3. Epidemiologist Dr. Janez Kmet (1916–2003) (from the private collection of a family Kmet).

Največje pojavljanje bolezni je bilo v zadnjih letih na območjih Gorenjske in Koroške pa tudi v ljubljanski regiji; manjše je pojavljanje v koprski, goriški, murskosoboški in v novomeški regiji (18) (Slika 4). Občasni primeri se pojavljajo tudi zunaj znanih endemičnih žarišč. S povprečno stopnjo pojavnosti 18,4 v časovnem obdobju 1960–1966, 7,9 v obdobju 1985–1993 (14) in v zadnjih letih 13,1 na 100.000 prebivalcev sodi Slovenija v sam evropski vrh (18) (Slika 5).



Slika 4. Povprečne letne prijavne incidenčne stopnje klopnega meningoencefalitisa po zdravstvenih regijah, med leti 2000 in 2009 (z dovoljenjem avtorice M. Grgič-Vitek po ref. 18).

Figure 4. Average annual filing TBE incidence rates by health region, between 2000 and 2009 (with the permission of the author M. Grgič-Vitek cited in ref. 18).



Slika 5. Prijavne incidenčne stopnje klopnega meningoencefalitisa v Sloveniji med leti 1990 in 2010 (z dovoljenjem avtorice M. Grgič-Vitek povzeto po ref. 17).

Figure 5. Registration TBE incidence rates in Slovenia between 1990 and 2010 (with the permission of the author M. Grgič-Vitek cited in ref. 17).

Tudi stopnja prekuženosti prebivalstva na endemičnih območjih je zelo različna. V nekaterih delih je zelo visoka, tudi do 30- in celo do 80-odstotna (19).

Število obolelih pri nas iz leta v leto niha. Pojavljanje obolenj je odvisno od vremenskih dejavnikov, ki pomembno vplivajo na biološko aktivnost klopov in na številčnost populacije majhnih gozdnih sesalcev. V Sloveniji je vsako leto prijavljenih približno 250–300 primerov KME (13, 17, 18).

KME se pojavlja sezonsko, med aprilom in novembrom, kar je povezano z biološko aktivnostjo klopov vrste *I. ricinus*, ki ima vrh v mesecih juniju in juliju ter drugega jeseni – septembra in oktobra. Temu z zamikom od 3 do 4 tednov sledi tudi sezonsko pojavljanje okužb s KMEV z vrhoma v juniju in (ali) juliju (14).

V zadnjih letih opažajo, da oboleva vedno več starejših oseb. Obolevnost je najvišja v starostni skupini 55–64 let, tudi deleži obolelih so najvišji v starostni skupini 45–64 let (17). Moški obolevajo pogosteje kot ženske. Največje tveganje za okužbo je pri ljudeh, ki se začasno ali stalno zadržujejo na endemičnih območjih. Med take skupine spadajo predvsem delavci v gozdnem gospodarstvu, lesnih podjetjih, lesnopredelovalni industriji in v gradbeništvu. Tveganje obstaja tudi pri kmečkih delavcih, če so njihova polja blizu gozdov, ki so naravna žarišča bolezni, ali so sredi njih. Opazno je

tudi veliko obolelih med ljudmi, ki hodijo v gozd zaradi rekreacije, nabiranja gozdnih sadežev itn.

Nedavna epidemiološka raziskava je predstavila nekatere dodatne in zanimive podatke, ki jih epidemiologi običajno ne objavljajo. Vprašalnik o poteku KME je bil poslan 2.779 osebam, ki so prebolele dokazano okužbo z KMEV. Odgovorilo je 69,5 % vprašanih. Avtorici sta ugotovili, da je imela večina bolnikov več vbodov klopov, da so imeli moški vbode predvsem na hrbtu, ženske na nogah, otroci do predšolskega obdobja pa na glavi in vratu, da je skoraj četrtina (23,5 %) imela klopov prisesanega manj kot 6 ur, da sta 2/3 obolelih uporabljali nekatere profilaktične ukrepe, predvsem pregledovanje telesa in odstranjevanje prisesanega klopov, manj jih je uporabljalo repelente, in da je KMEV prisoten v vseh zemljepisnih delih. Največ obolelih je bilo iz severnih in osrednjih delov Slovenije (20).

3.4 Sistematika in ekologija trdih klopov

Danica Tovornik (1927–2012) (Slika 6), začetnica medicinske entomologije v Sloveniji, je neposredno po osamitvi virusa KME iz klopov začela raziskovati sistematiko in ekologijo trdih klopov ter ugotavljati njihove številne in raznolike vretenčarske gostitelje v Sloveniji in tudi širše na ozemlju nekdanje Jugoslavije.



Slika 6. Biologinja dr. Danica Tovornik (1927–2012) (vir: Wikipedija).

Figure 6. Biologist Dr Danica Tovornik (1927–2012) (source: Wikipedia).

Samica klopa meri od 3 do 4 mm, samec 2,5 mm. Samica izleže od 500 do 800 jajčec; iz njih se po določenem času razvijejo larve, te se prelevijo v nimfe, te pa v odrasle klope. Vsaka razvojna oblika mora enkrat sesati kri, da se lahko razvije v višjo obliko. Tudi samica izleže jajčeca šele po tem, ko se je napila krvi. Samci navadno ne sesajo krvi, ampak na gostitelju popijejo le nekaj tkivne tekočine. Celotni razvojni krog klopa lahko traja do 8 let, povprečno pa od 2 do 4 let. Klop lahko prezimi v vseh razvojnih obdobjih, če temperatura ni nižja od 0 °C. Potrebuje tudi ustrezno vlago v zraku (9).

KMEV se med klopi prenaša vertikalno. Prenaša se spolno (z okuženega samca na samico), transovarialno (s samice na jajčeca) in transstadialno (z larve na nimfo in z nje na odraslo žival). Navadno se larve in nimfe okužijo z virusom med sesanjem krvi živali, ki je v obdobju viremije, in ga nato kot nimfe in odrasle živali prenesejo na druga živa bitja, katerih kri sesajo. Velik delež kloпов se okuži med sočasnim hranjenjem okuženih in neokuženih kloпов na neviremičnem gostitelju. Domače hlevske živali (govedo, konji in ovce) razvijejo viremijo in izločajo virus v mleku, ki se lahko prenese na njihove potomce in tudi na človeka. Način prenosa z mlekom je zelo redek (9).

Virus se v klopu razmnoži in se naseli v vseh njegovih organih. V klopu ne povzroča bolezenskih sprememb, klop pa ostane nosilec virusa vse življenje (9, 21–22). V Sloveniji živijo klopi v gozdnih kompleksih z značilnimi ekološkimi pogoji. V takih delih se ljudje najlažje okužijo in jih označujemo kot naravna žarišča KME.

Klop za svoj razvoj potrebuje primerno okolje: sesalce, ptiče in plazilce, ki so njegovi gostitelji v vseh razvojnih oblikah. Klopi živijo na določenih mestih v gozdu, kjer je ugodna sestava tal in rastlinstva. Klop vrste *I. ricinus*

ima več kot 100 različnih gostiteljev. Najpomembnejša sta gozdna voluharica in rumenogrla gozdna miš. V Sloveniji je rumenogrla miš (*Apodemus flavicollis*) primarni gostitelj KMEV. Pri miši traja obdobje viremije daljši čas. Človek ni pomemben niti kot gostitelj klopa niti kot vir njegove okužbe. Pri njem se kroženje virusa konča (9, 21–23).

Analiza genetskih značilnosti virusov klopnega meningoencefalitisa, ki je bila narejena z neposrednim sekveniranjem vzorcev bolnikov, kloпов in glodavcev, je pokazala precejšnjo heterogenost virusov in da se virusi z enakimi genetskimi karakteristikami kopičijo zemljepisno, ne pa glede na gostitelja. Posebna vrednost raziskave je vpogled v veliko (do zdaj največje) število virusov, pridobljenih iz krvi bolnikov s KME (24). V naravnih žariščih je stopnja okuženosti kloпов od 0,1- do 5-odstotna in niha glede na endemsko območje. V Sloveniji ni natančnih podatkov o deležu s KMEV okuženih kloпов. Ocenjujejo, da je v endemskih delih okužen približno vsak tisoči klop (21–22). V nedavni slovenski raziskavi pa so ugotovili, da je bilo s KMEV okuženih 0,47 % pregledanih kloпов (25).

Infektologi so v številnih kliničnih raziskavah ugotovili, da se človek okuži na več načinov: z vbodom odraslega okuženega klopa ali katere izmed njegovih razvojnih oblik, z uživanjem okuženega mleka – kozjega, ovčjega, kravjega – in mlečnih proizvodov, ki se pripravljajo iz neprekuhanega ali nepasteriziranega mleka. V koroški regiji je bilo v letu 2012 nekaj primerov (3) prenosa KMEV s kozjim mlekom (26).

Mogoča je tudi laboratorijska okužba.

3.5 Patogeneza

Patogeneza KME je podobna veliko drugim virusnim okužbam. Virus se razmnožuje na mestu vboda klopa (ali v črevesni sluznici, če virus zaužijemo), nato se razširi v lokalno in sistemsko mezigovnično tkivo. Na vstopnem mestu v dendritičnih celicah kože se virus KME razmnožuje, razširi se v bližnje bezgavke, pride v limfo, nato v kri in s krvjo v razne organe. S krvjo pride virus v endotelne celice možganskih kapilar in vstopi v parenhim možganov. Nekateri domnevajo, da virus lahko pride v osrednje živčevje po živčni poti iz okuženih perifernih živcev ali z okužbo dovzetnih vohalnih živcev. Pri razvoju bolezni pa zelo verjetno sodelujejo tudi imunopatološki mehanizmi (27–28).

Že v šestdesetih letih prejšnjega stoletja so infektologi natančno opisali simptome in znake okužbe s KMEV, značilni klinični potek bolezni, posledice po preboleli bolezni in značilne laboratorijske preiskave; virologi pa so razvili različne diagnostične metode za dokazovanje okužbe.

Okužba s KMEV lahko poteka brez simptomov ali kot lahka vročinska bolezen z neznačilnimi kliničnimi znaki. Menijo, da je pri dveh tretjinah okuženih okužba neopazna. Seroepidemiološke študije KMEV v endemičnih delih Evrope in tudi pri nas dokazujejo, da se pojavljajo asimptomatske infekcije oz. abortivne infekcije s KMEV (29).

3.6 Klinična slika

Inkubacija KME je navadno od 7 do 14 dni (od 2 do 28 dni). Bolezen poteka v več kot dveh tretjinah dvofazno. Prvo obdobje je posledica viremije in poteka z neznačilnimi in gripi podobnimi simptomi. Prvi fazi sledi prosto obdobje, ki traja od 1 do 20 dni. Drugo obdobje bolezni se kaže z znaki prizadetosti osrednjega živčevja. Klinične oblike so odvisne od stopnje in lokalizacije prizadetosti osrednjega živčevja.

Bolezen poteka kot *meningitis*, ki se kaže z vročino, glavobolom, z bruhanjem, ali kot *encefalitis*, ki se pridruži meningitisu in se kaže z zaspanostjo, s tremorjem rok in ali jezika, lahko tudi s hujšimi motnjami zavesti, govora, z vedenjskimi motnjami in motnjami ravnotežja ter motnjami v delovanju vegetativnega živčevja. Žariščni encefalitis z znaki lateralizacije, parezami, lokalnimi ali z generaliziranimi krči so redke pojavnosti oblik KME.

Bolezen lahko poteka kot *meningoencefalomielitis*, ki se kaže z ohlapnimi parezami in ohromitvami različnih mišičnih skupin, predvsem mišic ramenskega obroča in predela kolkov ter proksimalnih mišic zgornjih in spodnjih udov. Pareze se pojavljajo asimetrično. Motenj v senzibiliteti ni. Posebno nevarna je bulbarna oblika, zlasti če sta prizadeta vazomotorni in dihalni center. KME lahko poteka tudi kot *meningoencefaloradikulitis*, ki se kaže s simptomi in z znaki meningoencefalitisa z znaki prizadetosti in vnetja hrbteničnih živcev. KMEV lahko okvari obrazni živec po perifernem tipu, ki ga spremlja radikularna bolečina (30).

Mogoča je tudi oralna okužba s KMEV. Potek bolezni po zaužitju okuženega mleka se nekoliko razlikuje od poteka bolezni po vbodu klopa. Inkubacijska doba je krajša, traja 2 do 3 dni. Potek je dvofazen. Kratki neznačilni in gripi podobni vročinski bolezni sledi prosto obdobje. Čez 6–10 dni sledi druga faza bolezni, ki se kaže s kliničnimi simptomi in z znaki meningitisa pa tudi encefalitisa. Pareze pri tej obliki niso opazili. Ozdravljenje je popolno, brez trajnih posledic (31–32).

Virus prizadene tudi miokard, jetra in druge organe. Na srcu povzroča miokarditis, ki se klinično kaže z motnjami srčnega ritma (5, 16, 27–28, 33).

Med viremijo v krvni sliki laboratorijsko ugotovijo levkopenijo (5, 16, 27–28), trombocitopenijo in včasih

nenormalne jetrne funkcijske teste (34). Ko se KMEV razseje po osrednjem živčevju, je v likvorju povečana koncentracija limfocitov in beljakovin. V periferni krvi je lahko navzoča zmerna levkocitoza, prevladujejo mononuklearne celice. Hitrost sedimentacije eritrocitov je normalna. V elektrokardiogramu so lahko prisotne spremembe. Elektroencefalogram pri nekaterih bolnikih pokaže žariščne ali difuzne spremembe (28, 35).

3.7 Prospektivna študija

Zelo pomembna je bila prospektivna klinično-epidemiološka multicentrična raziskava o KME v Sloveniji v letu 1994, ki je obravnavala 492 bolnikov. V študiji je sodelovalo vseh osem slovenskih infekcijskih oddelkov. Raziskava je ugotovila, da je pri slovenskih bolnikih prizadetost osrednjega živčevja potekala kot meningitis (pri 35,8 % bolnikov), meningoencefalitis (pri 59,8 % bolnikov), meningoencefalomielitis (pri 3 % bolnikov) ali meningoencefaloradikulitis (pri 1,4 % bolnikov) in da je 73,9 % bolnikov ozdravelo brez posledic, 25,9 % jih je imelo še po šestih mesecih težave, najpogostejše glavobol (22,6 %), utrujenost (21,7 %), motnje koncentracije (15,2 %), različne bolečine (11,2 %), tremor prstov rok (10,2 %) in znojenje (5,5 %) (28). Raziskava je dokazala tudi statistično značilno povezavo med starostjo bolnikov in resnostjo bolezni; v starosti nad 60 let je bilo statistično značilno več primerov z neugodnim potekom (35).

3.8 Potek in posledice KME pri obolelih

V osemdesetih letih in začetku devetdesetih let 20. stoletja so menili, da poteka KME pri otrocih blago (16, 36). V letu 1994 so pediatri na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani opazovali izrazito hud potek KME pri otrocih (37). Od 25 otrok, ki so jih v tem letu zdravili, se jih je kar pet (20 %) zdravilo v intenzivni enoti, pet otrok je potrebovalo umetno predehanje in kar 60 % otrok je imelo bolj ali manj izražene encefalitične simptome. V zadnjih letih so opazovali kar pri eni tretjini otrok s KME žariščne spremembe v EEG ali vsaj asimetrijo. Vendar pa je nekajletno proučevanje kliničnega poteka KME pri otrocih (38) in odraslih bolnikih pokazalo, da poteka bolezen pri otrocih blažje kot pri odraslih (39) in da zlasti hudo poteka okužba pri odraslih, starih nad 60 let (40). Zanimivi sta tudi raziskavi o poteku bolezni in morebitnih posledicah po preboleli bolezni. Pri bolnikih, ki so jih zdravili na infekcijski kliniki v Ljubljani med letoma 1974 in 1975, je bolezen potekala večinoma blago; povprečno so težave trajale 10 dni. Pri bolnikih, ki so jih zdravili v letu 2011, je bolezen potekala blago pri 25 %

bolnikov, srednje hudo pri 57,1 % bolnikov in hudo pri 17,9 % bolnikov (41). Pri bolnikih, ki so jih zdravili v letih 1974–1977, so se pareze pojavile pri 6,9 % (42), pri bolnikih, ki so jih zdravili v letu 2011, pa so se pareze pojavile pri 5,0 % (41).

Umrljivost je bila pri odraslih od 1- do 2-odstotna; pri otrocih je majhna.

Po preboleli bolezni imajo nekateri bolniki – tudi 35–58 % – dolgotrajne posledice, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja. Težave so poimenovali postencefalitisni sindrom. Različni avtorji so ugotavljali predvsem glavobol, motnje spomina in/ali koncentracije, razdražljivost, motnje ravnotežja, okvare sluha, tresenje in ohromelost posameznih mišičnih skupin (35, 42–43).

3.9 Mikrobiološka diagnostika

Klinična slika KME ni dovolj značilna; diagnoza temelji na dokazovanju specifičnih protiteles (44–45). V zadnjih letih uporabljajo encimsko-imunsko metodo, ki je hitra in občutljiva ter omogoča dokaz specifičnih protiteles razredov IgM in IgG, ki so v serumu bolnikov večinoma prisotni od začetka druge faze bolezni. Tvorbo specifičnih protiteles lahko dokažejo tudi v likvorju, vendar nekoliko pozneje in v nižjih koncentracijah (9). V prvem obdobju bolezni lahko okužbo potrdijo z neposrednim dokazom virusa ali virusne RNA. Za neposredno dokazovanje okužb s KMEV večinoma uporabljajo molekularne metode RT-PCR za dokaz virusne RNA v krvi bolnika v prvi fazi bolezni (46). Dokaz virusne RNA v likvorju bolnika v drugi fazi bolezni uspe le izjemoma. Uporaba molekularnih metod je v rutinski diagnostiki okužb s KMEV omejena. Tudi poskus osamitve virusa iz kužnin bolnika je časovno zamudna, tehnično zahtevna in razmeroma nevarna metoda, zato za hitro diagnostiko okužb ni primerna (9).

3.10 Akademska obravnava KME pri Slovencih

Svoje ugotovitve so slovenski virologi, epidemiologi, kliniki in medicinska entomologinja objavili v uglednih strokovnih revijah in predstavili na različnih strokovnih srečanjih. Nekatera srečanja so bila posvečena le obravnavi KME. Prvi simpozij o KME je bil v Sloveniji na Golteh leta 1973, kjer so pregledali delo, opravljeno do tega leta, in ustanovili komisijo za proučevanje aktualnih vprašanj KME, ki jo je vodil Milko Bedjanič (16, 21, 47). Tudi na Bedjaničevem simpoziju leta 1993 v Dobrni je bila osrednji tema obravnava raziskav o KME (48–49). Svoje izkušnje so slovenski infektologi nadalje predstavili na italijansko-jugoslovanskem srečanju *III Convegno Italo-Jugoslavo di Malattie Infettive* leta 1973 v Radencih (50), na simpoziju o arbovirusih v mediteranskih deželah

Arboviruses in the Mediterranean countries leta 1979 na dalmatinskem otoku Braču (51), na simpoziju o okužbah osrednjega živčevja leta 1983 na Dunaju in še na nekaterih drugih uglednih strokovnih srečanjih.

3.11 Izdelava cepiva

Pomemben mejnik v zgodovini KME je bil izdelava cepiva proti KME ter s tem možnost učinkovitega in varnega preprečevanja okužbe.

Na trgu je več inaktiviranih cepiv proti KME. V Sloveniji je cepljenje proti KME po programu cepljenja od leta 1986 obvezno za posebej ogrožene skupine prebivalcev, torej tiste, ki so pri svojem delu izpostavljeni okužbi z KMEV, od leta 1990 pa tudi za dijake in študente, ki so med šolanjem in pri praktičnem pouku izpostavljeni mogoči okužbi (14). Kljub povečanemu številu cepljenih v zadnjih letih je delež cepljenih proti KME v Sloveniji še vedno nizek, le okoli 12 % (18).

Infektologi in epidemiologi priporočajo cepljenje vsem osebam, ki živijo na endemskem območju ali tja prihajajo.

4 ZAKLJUČEK

Natančno, vztrajno in predano raziskovalno delo epidemiologov, infektologov, medicinskih entomologov in mikrobiologov je znanje in vedenje o tej bolezni postopoma, iz leta v leto, izpopolnjevalo in dopolnjevalo. Dosežek njihovega dela je današnje znanje o KME. V Sloveniji se še vedno pojavljajo bolniki s KME; številni od teh se zdravijo na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani. Infektologi skrbno spremljajo te bolnike in ugotavljajo nekatere nove in zanimive podrobnosti v kliničnem poteku KME.

Zahvala

Za svetovanje in pomoč pri pripravi članka se zahvaljujemo dr. Marti Grgič Vitek z Inštituta za varovanje zdravja RS.

Literatura

1. Schneider J. Über epidemische akute Meningitis serosa. Wien Klin Woch 1931; 44: 350-2.
2. Zlobin VI, Kozlova IV, Demina TV, MM et al. History and modern age in studies of tick-borne encephalitis problem in Russia. In: Tick-borne encephalitis and other tick-borne infections dedicated to the 75th anniversary of the tick-borne encephalitis virus discovery, Irkutsk, 26-29 June, 2012. Pridobljeno 2013 s spletne strani: http://conf.nsc.ru/tick2012/scientific_program.jsessionid=F4841

- 94458B9C95BBFD99735397EF241).
3. Bedjanič M. Meningitis serosa. In: Zbornik 1. kongresa lekara FNRJ, 1949: 86-8.
 4. Bedjanič M. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Komisija za učbenike in skripta, 1957: 162-6.
 5. Bedjanič M. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Univerzitetna založba, 1970: 188-94.
 6. Vesenjaj-Zmijanac J, Bedjanič M, Rus S, Kmet J. Virus meningoencephalitis in Slovenia: isolation of the causative agent. Bull WHO 1955; 12: 513-20.
 7. Likar M, Kmet J. Virus meningo-encephalitis in Slovenia: isolation of the virus from the ticks *Ixodes ricinus*. Bull WHO 1956; 5: 275.
 8. Verlinde JD. Virus-Encephalitis in Mitteleuropa. Münch Med Wschr 1956; 98: 1029.
 9. Avšič Županc T, Saksida A. Flavivirusi. In: Poljak M, Petrovec M, editors. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi, 2011: 151-67.
 10. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 882-90.
 11. Süß J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond – the epidemiological situation as of 2007. Euro Surveill 2008; 13: 1-8.
 12. Randolph SE. Tick-borne encephalitis incidence in Central and Eastern Europe: consequence of political transition. Microbes Infect 2008; 10: 209-16.
 13. Kmet J, Vesenjaj-Zmijanac J, Bedjanič M, Rus S. Virus meningoencephalitis in Slovenia. 1. Epidemiological observations. Bull WLD Hlth Org 1955; 12: 491-501.
 14. Kraigher A, Matjašič M, Hočevar-Grom A, Turk K. TBE surveillance in Slovenia. Antibiotica Monitor 1996; 12: 121-3.
 15. Kraigher A, Avšič-Županc T, Kovačević M, Matjašič M. Tick-borne Encephalitis. Baden/Vienna. In: Elipse. Immuno Ag. Wien, 1991: 14.
 16. Lešničar J. Dvajset let klopne meningo-encefalitisa na celjskem področju. In: Celjski zbornik 1973-1974: 143-53.
 17. Grgič-Vitek M. Epidemiologija klopne meningoencefalitisa in precepljenosti v Sloveniji: doktorsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, 2011.
 18. Grgič-Vitek M, Klavs I. High burden of tick-borne encephalitis in Slovenia – challenge for vaccination policy. Vaccine 2011; 29: 5178-83.
 19. Urlep F, Lešničar J, Jung M, Krech U. Serološka preučitev akutnih febrilnih obolenj domnevne virusne etiologije v občini Mozirje poleti 1975. Zdrav Vestn 1977; 46: 9-12.
 20. Blasko-Markic M, Socan M. Tick-borne encephalitis in Slovenia: data from a questionnaire survey. Vector Borne Zoonotic Dis 2012; 12: 496-502.
 21. Tovornik D. O naravnih žariščih klopne meningo-encefalitisa v Sloveniji. In: Simpozij o klopem meningoencefalitisu. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Infekcijski oddelek bolnišnice Celje, 1973: 23-9.
 22. Tovornik D. Ekosistemi arbovirusnih infekcij v Sloveniji in nekaterih drugih predelih Jugoslavije. Ljubljana: Razprave SAZU, 1970; 14: 1-81.
 23. Malovrh T, Marc M. Proučevanje naravnih gostiteljev virusa klopne meningoencefalitisa v aktivnih in latentnih žariščih klopne meningoencefalitisa v Sloveniji. Med Razgl 1997; 36: 465-78.
 24. Fajš L, Durmiš E, Knap N, Strle F, Avšič-Županc T. Phylogeographic characterization of tick-borne encephalitis virus from patients, rodents and ticks in Slovenia. PLoS One 2012; 7: 1-8.
 25. Durmiš E, Knap N, Saksida A, Trilar T, Duh D, Avšič-Županc T. Prevalence and molecular characterization of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* ticks collected in Slovenia. Vector Borne Zoonotic Dis 2011; 11: 659-64.
 26. Hudopisk N, Janet E, Simetinger M, Grgič-Vitek M, Potočnik E, Korva M, Strle F, Avšič-Županc T. Izbruh klopne meningoencefalitisa zaradi uživanja surovega kozjega mleka na koroški kmetiji. In: Petrovec M, editor. 4. Baničevi dnevi, Radenci, november 2012. Zoonoze: zbornik prispevkov. Med Razgl 2012; 51(Suppl 6): 227-30.
 27. Tsai FT. Flaviviruses (Yellow Fever, Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever, Japanese Encephalitis, St. Louis encephalitis, Tick-Borne Encephalitis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:1714-74.
 28. Kunz C. Tick-borne encephalitis in Europe. Acta Leidensia 1992; 60: 1: 14.
 29. Lotric-Furlan S, Avsic-Županc T, Strle F. An abortive form of tick-borne encephalitis (TBE): a rare clinical manifestation of infection with TBE virus. Wien Klin Woch 2002; 114: 627-9.
 30. Lotric-Furlan S, Strle F. Peripheral facial palsy in patients with tick-borne encephalitis. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 1027-32.
 31. Balogh Z, Ferenczi E, Szeles K et al. Tick-borne encephalitis outbreak in Hungary due to consumption of raw goat milk. J Virol Methods 2010; 163: 481-5.
 32. Kriz B, Benes C, Daniel M. Alimentary transmission of tick-borne encephalitis in the Czech Republic (1997-2008). Epidem Microbiol Immunol 2009; 58: 98-103.
 33. Pikelj F, Tomažič J, Matičič M, Sočan M, Muzlovič I. Severe forms of tick-borne meningoencephalitis in Slovenia. J Infect 1995; 31: 83-5.
 34. Lotric-Furlan S, Strle F. Thrombocytopenia, leukopenia and abnormal liver function tests in the initial phase of Tick-borne Encephalitis. Zbl Bakt 1995; 282: 275-8.
 35. Tomažič J, Pikelj F, Schwartz B et al. The clinical features of Tick-Borne Encephalitis in Slovenia. Antibiotica Monitor 1996; 12: 115-20.
 36. Lešničar J. Klopni meningoencefalitis v otroški dobi. Zdrav Vestn 1977; 46: 3-7.
 37. Rakar R, Čizman M, Kolb J, Planinec L. Klopni meningoencefalitis v otroškem obdobju. Med Razgl 1998; 37(Suppl 1): 132-3.
 38. Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 612-7.
 39. Logar M, Arnez M, Kolbl J, Avšič-Županc T, Strle F. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults. Infection 2000; 28: 74-7.
 40. Logar M, Bogovič P, Cerar D, Avšič-Županc T, Strle F. Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000 to 2004: comparison of the course in adult and elderly patients. Wien Klin Woch 2006; 118: 702-7.
 41. Bogovič P, Grgič-Vitek M, Videčnik-Zorman J, Beović B, Lotric-Furlan S, Strle F. Klopni meningoencefalitis. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, editors. Novosti v infektologiji: infektološki simpozij 2012. Ljubljana: Sekcija za protimikrobna zdravila SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo MF Univerze v Ljubljani 2012: 92-9.
 42. Radšel-Medvešček A, Marolt-Gomišček M, Povše-Trojar M, Gajšek-Zima M, Cvetko B. Late sequels after tick-borne meningoencephalitis in patients treated at the Hospital for Infectious Diseases University Medical Centre of Ljubljana during the period 1974–1975. In: Vesenjaj-Hirjan J et al, editors. Arboviruses in the Mediterranean countries. Zbl Bakt 1980(Suppl 9): 281-4.
 43. Mickiene A, Laiskonis A, Günther G, Vene S, Lundkvist A, Lindkvist L. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis. Clin Infect Dis 2002; 35: 650-8.
 44. Matjašič M. Sodobna laboratorijska diagnostika klopne meningoencefalitisa. In: Bedjaničev simpozij: klopni

- meningoencephalitis, 1993: 59-60.
45. Matjašič M. Evaluation of EIA and CTF in the TBE diagnosis. *Antibiotica Monitor* 1996; 12: 124.
46. Saksida A, Duh D, Lotric-Furlan S, Strle F, Petrovec M, Avsic-Zupanc T. The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *J Clin Virol* 2005; 33: 331-5.
47. Bedjanič M. Petindvajset let klopnega meningoencefalitisa v SRS (s posebnim ozirom na ozemlje, ki gravitira na Infekcijsko kliniko v Ljubljani). *Celjski zbornik*, 1973–1974: 139-42.
48. Lešničar J, Lešničar G. Štirideset let hospitalizacije bolnikov s klopnim meningoencefalitisom (KME) na infekcijskem oddelku bolnišnice Celje. In: Bedjaničev simpozij: klopni meningoencefalitis, 1993: 42-50.
49. Strle F. Klopni meningoencefalitis – lymfska borelioza: podobnosti in razlike. In: Bedjaničev simpozij: klopni meningoencefalitis, 1993: 52-60.
50. Žargi R, Radšel-Medvešček A, Marolt-Gomišček M, Gajšek-Zima M, Matjašič M, Mozetič M. Survey of adult patients with tick-borne meningoencephalitis hospitalized at the L clinic for infectious diseases in the period from 1970 to 1974. *Giornale di Malattie Infettive e Parassitarie* 1976; 28: 460-3.
51. Radšel-Medvešček A, Marolt-Gomišček M, Gajšek-Zima M. Clinical characteristics of patients with TBE treated at the University Medical Centre Hospital for Infectious Diseases in Ljubljana during the years 1974 and 1977. In: Vesjenjak-Hirjan J et al, editors. *Arboviruses in the Mediterranean countries*. *Zbl Bakt* 1980 (Suppl 9): 277-80.