

Predviđanje težine krpeljnog meningoencefalitisa na temelju izabranih pokazatelja

Ljiljana MIŠIĆ MAJERUS¹), prim. dr. med.,
specijalist infektolog
Oktavija ĐAKOVIĆ RODE²), prim. dr. sc.,
dr. med., specijalist mikrobiolog
Eva RUŽIĆ SABLJIĆ³), prof. dr. sc.,
dr. med., specijalist mikrobiolog
Nevenka BUJIĆ¹), mr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Vesna MAĐARIĆ¹), dr. med.,
specijalist infektolog
Gordana KOLARIĆ¹), dr. med.,
specijalist infektolog

- ¹) Djelatnost za infektivne bolesti, Opća bolnica "Dr. Tomislav Bardek", Koprivnica
²) Odjel za virologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb
³) Institut za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Ključne riječi

*krpeljni meningoencefalitis
tijek bolesti*

Key words

*tick-borne encephalitis
disease course*

Primljeno: 2010–02–10

Received: 2010–02–10

Prihvaćeno: 2010–03–15

Accepted: 2010–03–15

Znanstveni rad

Svrha našeg rada bila je istražiti može li se u bolesnika s KME na temelju izabranih pokazatelja određenih kod primitka na bolničko liječenje predvidjeti težina tijeka akutne bolesti. Retrospektivnim istraživanjem uključili smo odrasle bolesnike s KME koji su od 1995. do 2005. godine obrađeni u Djelatnosti za infektivne bolesti Opće bolnice u Koprivnici. Sve podatke o pojedinom bolesniku prikupili smo iz povijesti bolesti. Akutna meningoencefalitička (ME) faza klasificirana je kao lagana ili teška, ovisno o prisutnosti meningealnih simptoma, težini znakova encefalitisa i prisutnosti žarišnih znakova središnjeg živčanog sustava (SŽS). Svi su bolesnici uglavnom pregledani i kategorizirani od istog liječnika. Izabrani i analizirani pokazatelji s mogućim učinkom na težinu bolesti uključuju: spol i dob bolesnika, podatak o višekratnim ubodima krpelja, sezonsku raspodjelu, vremensko razdoblje (u danima) od prvih simptoma do prvog pregleda, trajanje asimptomatskog razdoblja (u danima), stanje svijesti, tijek bolesti (bifazni, monofazni), nalaz lumbalnoga likvora i periferne krvi, pridruženu infekciju s *Borrelia burgdorferi* sensu lato (BBSL). Sa ciljem što bolje i ujednačenije obrade te lakše mogućnosti uspoređivanja, sve podatke o pojedinom bolesniku upisivali smo u posebno pripremljene anketne listiće (upitnike). Akutnu infekciju virusom KME dokazali smo u 133 bolesnika, u dobi od 16 do 76 godina. Prevladava muški spol (83/133, 62,4 %). Višekratni ubodi krpelja zabilježeni su u 33 (38,4 %) bolesnika, od kojih u 24 (48,0 %) s laganim i devetero (25,0 %) s teškim ME stadijem bolesti. Klinički se bolest najčešće očituje kao ME (66/49,6 %), bifaznog tijeka u 94 (70,7 %) bolesnika. Lagani ME prisutan je u 77 (57,8 %), a teški u 56 (42,1 %) bolesnika. Na početku bolesti samo kratko asimptomatsko razdoblje ($P < 0,001$), poremećaj svijesti ($P < 0,001$), povišena koncentracija ukupnih proteina u lumbalnom likvoru ($P = 0,009$), leukocitoza periferne krvi ($P = 0,009$) i povišena SE ($P = 0,002$) mogući su prediktori nepovoljnog tijeka bolesti. Za ostale istražene pokazatelje nije zabilježena statistički značajna razlika između promatranih skupina. Potrebna su daljnja istraživanja za utvrđivanje dodatnih pouzdanih pokazatelja odgovornih za težinu tijeka KME.

Prognosis of severity of tick-borne encephalitis based on selected parameters

Scientific paper

The main purpose of our study was to investigate whether the severity and course of acute illness in patients with tick-borne encephalitis can be predicted based on selected parameters determined on admission to hospital. This retrospective study included adult patients with TBE, who were treated at the Department of Infectious Diseases, General Hospital, Koprivnica, Croatia, between 1995 and 2005. Case records of all patients were reviewed. On admission to hospital the acute meningoencephalitic (ME) stage was classified as mild or severe, depending on the presence of meningeal symptoms, the severity of clinical signs of encephalitis and presence of focal central nervous systems (CNS) signs. The patients were generally examined and categorized by the same physician. We analyzed and compared selected parameters determined on admission to hospital including: sex and age, multiple tick bite, seasonal distribution, period of time (days) between the onset of first symptoms of disease and the first examination, duration of asymptomatic interval (days), state of mind, course of illness (biphasic, monophasic), cerebrospinal fluid and peripheral blood findings, concomitant infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato (BBSL). All data

collected from patients were entered into specially prepared questionnaire. Recent infection with TBE was confirmed in 133 patients, 83 (62,4 %) males and 50 (37,6 %) females, aged 16 to 76. A history of tick-bite was noted in 86 (64,6%) of whom multiple in 33 (38,3 %) patients. TBE presented as isolated meningitis in 50 (37,6 %), as ME in 66 (49,6 %) and as meningoencephalomyelitis (MEM) in 17 (12,8 %) patients. A biphasic course of disease occurred in 94 (70,7 %) patients. Mild ME stage was noticed in 77 (57,8 %) and severe in 56 (42,1 %) pa-

tients. On admission to hospital only a short period of time between finishing initial stage and beginning of second ME stage ($p < 0,001$), altered consciousness ($p < 0,001$), elevated total protein concentration in CSF ($p = 0,009$), peripheral blood leukocytosis ($p = 0,009$) and elevated ESR ($p = 0,002$) might indicate an unfavorable course of TBE. Other parameters investigated in this study did not correlate with the severity of the illness. Further investigations of more reliable parameters are needed in order to predict the severity of TBE.

Uvod

Krpeljni meningoencefalitis (KME) je humana zoonoza rasprostranjena u takozvanim prirodnim žarištima, rizičnim ili endemskim područjima diljem Europe i Azije [1]. Endemska se žarišta iz godine u godinu proširuju, stvaraju se nova gdje do sada nisu zabilježena, naročito u sjevernijim, gorskim područjima [2–9]. Uzročnik bolesti je neurotropan RNK-virus iz roda *Flavivirus*, unutar porodice *Flaviviridae*. Virus KME je jedina vrsta s tri podtipa označena kao europski, sibirski i dalekoistočni [10]. Unatoč njihovoj bliskoj biološkoj sličnosti analiza nukleokapside i aminokiselinskih sekvenci potvrdila je među njima i određene razlike [11–13]. Infekcija dalekoistočnim podtipom obilježena je učestalim, teškim znacima encefalitisa i smrtnošću od 15 % do 20 %. U sibirsko-uralskom području KME se očituje blažom kliničkom slikom, učestalim kroničnim oblicima, naročito u djece i mlađih odraslih osoba, i smrtnošću od 6 % do 8 %. Infekcija zapadnoeuropskim podtipom u pravilu je bifaznog tijeka, rezidualne sekvele se javljaju u 20 % do 40 % bolesnika, a smrtnost je 1 % do 4 %. Patogenost virusa KME uključuje dva temeljna obilježja: neuroin vazivnost i neurovirulenciju [14, 15]. Virus se na čovjeka najčešće prenosi ubodom inficiranog krpelja (sva tri razvojna stadija) *Ixodes ricinus* i *Ixodes persulcatus*. U europskim endemskim područjima prosječno je virusom KME inficirano između 0,1 % i 5,0 % krpelja [1, 16, 17]. Sekundarni, znatno rjeđi, prirodni način stjecanja infekcije povezuje se s konzumacijom svježeg mlijeka i mliječnih prerađevina koza, krava i ovaca, koje nakon uboda inficiranog krpelja izlučuju virus u mlijeku tijekom viremičnog stadija bolesti [18–20]. Virus se rijetko prenosi transfuzijom krvi i aerosolom u laboratoriju [21–23]. Prirodni rezervoar virusa su različite vrste sisavaca, naročito kukcožderi (jež, krtica, rovkica) i mali glodavci iz roda *Apodemus* i *Chlethrionomys* [24, 25].

Bolest ima sezonski karakter pojavljivanja s najvećim pobolom u ljetnim mjesecima. Oboljeti mogu sve dobne skupine. Češće obolijevaju odrasle osobe, muškog spola, koje obitavaju u endemskim područjima ili one koje profesionalno ili zbog rekreacije u njih ulaze. U endemskim područjima infekcija virusom KME u 70 % do 95 % slučajeva prolazi asimptomatski [21, 26–29]. Manifestna infekcija može pokazivati sve prijelaze od blagih subkliničkih do

teških smrtonosnih oblika [30–46]. Neurološke manifestacije koje se javljaju u 20 % do 30 % bolesnika, teže su u odnosu na većinu virusnih encefalitisa s izuzetkom herpes simplex encefalitisa (HSE). Za razliku od nekih drugih neuroinfekcija (npr. neuroborelioze i HSE) do danas nema mogućnosti specifičnog liječenja ove bolesti. Ovisno o kliničkom obliku, stadij oporavka može trajati od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci. Većina bolesnika se u potpunosti oporavi, a u jedne trećine taj je stadij obilježen post-encefalitičkim sindromom (PES) koji uključuje brojne, neurološke i psihičke simptome, različite težine i trajanja [26, 38, 40, 41, 47–55]. U 2 % do 10 % bolesnika u Europi zaostaju trajne posljedice. Kronični oblici do sada se ne bilježe u europskih bolesnika [56, 57]. Istodobna infekcija virusom KME i ostalim krpeljom prenosivim patogenima može se očitovati promijenjenim i težim tijekom bolesti [41, 58–60]. Aktivna, kontinuirana imunizacija danas je jedina mogućnost kontrole KME s učinkom na smanjenje morbiditeta i mortaliteta [61].

Svrha rada

Svrha rada bila je istražiti može li se u pojedinih bolesnika s KME na temelju izabranih demografskih, epidemioloških, kliničkih i laboratorijskih pokazatelja određenih kod primitka na bolničko liječenje predvidjeti težina tijeka akutne bolesti.

Bolesnici i metode rada

Retrospektivno istraživanje uključilo je odrasle bolesnike s KME (starije od 14 godina) koje smo od 1. siječnja 1995. do 31. prosinca 2005. godine liječili u Djelatnosti za infektivne bolesti Opće bolnice "Dr. Tomislav Bardek" u Koprivnici. Sve podatke o bolesniku prikupili smo iz povijesti bolesti. Sa ciljem što bolje i ujednačenije obrade, lakše mogućnosti uspoređivanja za svakog bolesnika ispunjavali smo posebno pripremljeni anketni listić (upitnik) koji je sadržavao osobne i epidemiološke podatke, kliničke osobitosti bolesti, nalaz lumbalnoga likvora i periferne krvi. Meningoencefalitičku (ME) fazu bolesti kod primitka na bolničko liječenje klasificirali smo kao lakšu ili težu, ovisno o prisutnosti meningealnih simptoma, težini znakova encefalitisa i prisutnosti žarišnih znakova

središnjeg živčanog sustava (SŽS). Lagani stadij ME – primarno je oblikovan meningealnim simptomima uključujući povišenu temperaturu, glavobolju, mučninu, povraćanje, ukočenost vrata, s lakšim, prolaznim znacima encefalitisa. Teži stadij ME – obilježen je mono/multifokalnim simptomima i/ili laganom ili teškom difuznom disfunkcijom SŽS-a. Ovaj stadij je uključio bolesnike s primarnim znacima encefalitisa. U našem istraživanju je rabljena ista kvalitativna procjena težine akutnog stadija ME kao u jednom njemačkom i jednom švedskom istraživanju [38, 40].

Individualnu obradu bolesnika i procjenu težine bolesti uglavnom je provodio isti liječnik tijekom čitavog razdoblja ovog istraživanja. U bolesnika raspodijeljenih u dvije skupine, s laganim i teškim ME analizirali smo i usporedili izabrane pokazatelje s mogućim učinkom na težinu tijeka bolesti uključujući: spol i dob bolesnika, višekratne ubode krpelja, sezonsku raspodjelu bolesti, vremensko razdoblje (u danima) od prvih simptoma bolesti do prvog pregleda, vremensko razdoblje (u danima) između svršetka prve, inicijalne i početka druge faze ME, stanje svijesti, tijek bolesti (bifazni, monofazni), nalaz lumbalnoga likvora i periferne krvi i pridružene infekcije. U serumu i likvoru određivali smo IgM i IgG protutijela na KME, *Borrelia burgdorferi* sensu lato (BBSL) i *Anaplasma phagocytophilum*. Serumska IgM i IgG protutijela na virus KME odredili smo imunoenzimskim testom (ELISA), koji je učinjen prema uputi proizvođača [62]. Prisutnost IgM protutijela ili serokonverziju IgG protutijela u obrađenim serumima smatrali smo pokazateljima akutne infekcije. Za dokaz serumskih i likvorskih IgM i IgG protutijela za BBSL rabili smo test indirektno imuno fluorescencije (IIFA) bez apsorpcije [63]. Antigen smo pri-

premili iz pročišćenog lokalnog izolata kulture *Borrelia afzelii*. Titar serumskih protutijela jednak ili viši od 256 i likvorskih protutijela jednak ili više od 8 tumačili smo kao pozitivan nalaz [64]. Za dokaz specifičnih protutijela IgG na *Anaplasma phagocytophilum* koristili smo test IIFA. Titar protutijela jednak ili viši od 256 tumačili smo kao pozitivan nalaz. Uzorci seruma uzeti su u akutnom i rekonvalescentnom stadiju bolesti, u razmaku od četiri do šest tjedana nakon prvog pregleda. Serumi i likvor naših bolesnika obrađeni su u Odjelu za virologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu i Institutu za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Ljubljani.

Statistička obrada

Kvalitativne varijable su testirane χ^2 -testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kvantitativnih varijabli testirana je Kolmogorv-Smirnovljevim testom. Za podatke, koji su pokazali otklon od normalne distribucije razlike između skupina testirane su neparametrijskim statističkim metodama (Mann-Whitney-ov test), a za podatke koji nisu pokazali otklon od normalne distribucije u testiranju razlika korištena je parametrijska statistička analiza (t-test) [65, 66].

Rezultati

Akutnu infekciju virusom KME dokazali smo u 133 bolesnika: 83 (62,4 %) muškaraca i 50 (37,6 %) žena u dobi od 16 do 76 godina. Većina muškaraca bila je u dobi od 31 do 50, a većina žena pripadala je skupini od 51 do 70

Tablica 1. Demografske, epidemiološke i kliničke osobitosti u bolesnika s KME (n=133)

Table 1. Demographic, epidemiological and clinical characteristics of patients with TBE (n=133)

Osobitosti/Parameter	Lagani ME / Mild ME	Teški ME / Severe ME	p ^a
broj bolesnika/number of patients	77 (57,9 %)	56 (42,1 %)	
muškarci/males	47 (61,0 %)	36 (64,3 %)	0,703
žene/females	30 (39,0 %)	20 (35,7 %)	
dob (godine) ^b /age (year) ^b	46 (17–76)	54 (16–74)	0,062
ubod krpelja 1x/tick bite 1 x	26 (52,0 %)	27 (75,0 %)	0,030
ubod krpelja >1 x/tick bite >1 x	24 (48,0 %)	9 (25,0 %)	
razdoblje od prvih simptoma do prvog pregleda (dani) ^b / period from onset of first symptoms until first examination (days) ^b	3 (2–9)	3 (1–7)	0,216
asimptomatsko razdoblje (dani) ^b /asymptomatic period (days) ^b	8 (4–14)	6 (3–12)	<0,001
poremećaj svijesti/disturbed consciousness	0	36 (64,2 %)	<0,001
bifazni tijek bolesti/biphasic disease course	57 (74,0 %)	37 (66,1 %)	0,320
monofazni tijek bolesti/monophasic disease course	20 (26,0 %)	20 (26,0 %)	

^ausporedba bolesnika s lakim i teškim ME/comparison of patients with mild and severe ME (P<0,05);

^bmedijan (raspon)/median (range)

godina. Prevladavali su poljoprivrednici 79 (59,3 %). Ubod krpelja četiri tjedna prije početka prvih simptoma bolesti zabilježen je u 86 (64,6 %) bolesnika, od kojih u 33 (38,4 %) višekratno. Ni u jednog bolesnika nismo imali podatak o prethodno preboljenom ME i ni u jednog nije provedena aktivna imunizacija protiv KME. Bolest se u 50 (37,5 %) bolesnika očitovala izoliranim meningitisom, u 66 (49,6 %) meningoencefalitisom i u 17 (12,8 %) meningoencefalomijelitisom (MEM), bifaznog tijeka u 94 (70,7 %) bolesnika. Lagani ME zabilježen je u 77 (57,8 %), a teži u 56 (42,1 %) bolesnika.

Osnovna demografska, epidemiološka i klinička obilježja bolesnika s KME prikazali smo u tablici 1, a raspodjelu po dobi, spolu i težini akutnog stadija ME i raspodjelu po dobi i kliničkim oblicima na slici 1 i slici 2. U obje promatrane skupine prevladavao je muški spol. Statistički značajna razlika nije nađena prema dobi bolesnika ($P = 0,062$), u vremenskom razdoblju od prvih simptoma

do prvog pregleda ($P = 0,216$), tijekom bolesti ($P = 0,320$) i težini akutnog stadija ME. Višekratne ubode krpelja naveo je 24 (72,7 %) bolesnika s laganim i devetero (27,3 %) s teškim tijekom bolesti ($P = 0,030$). Asimptomatski stadij je kraće trajao u težih bolesnika ($P < 0,001$) i ti su se bolesnici češće očitovali poremećajem svijesti ($P < 0,001$). Sezonska raspodjela bolesnika s KME u odnosu na težinu akutne bolesti prikazana je na slici 3. U sezonskoj raspodjeli bolesnika s laganim i teškim stadijem ME nije bilo statistički značajne razlike ($P = 0,772$). Nalaze lumbalnoga likvora i periferne krvi prikazali smo u tablici 2. Ispitani pokazatelji u lumbalnome likvoru nisu bili statistički značajno različiti, s izuzetkom koncentracije ukupnih proteina, koja je bila viša u bolesnika s teškim ME ($P = 0,009$). Usporedbom dobivenih vrijednosti laboratorijskih pretraga periferne krvi nađeno je da su brzina sedimentacije ($P = 0,02$) i broj leukocita ($P = 0,09$) učestaliji i viših vrijednosti u bolesnika s teškim KME.

Tablica 2. Nalazi lumbalnoga likvora i periferne krvi u bolesnika s KME (n=133)

Table 2. Findings of cerebrospinal fluid and peripheral blood in patients with TBE (n=133)

Nalazi/Findings	Lagani ME/Mild ME (n=77)	Teški ME/Severe ME (n=56)	p^a
Likvor / CSF			
broj leukocita/number of leukocytes ($\times 10^6$ stanica/cells/L) ^b	196 (21–1140)	227 (29–2112)	0,237
broj leukocita/number of leukocytes ($>300 \times 10^6$ stanica/cells/L)	25/77 (32,5 %)	23/56 (41,1 %)	0,308
ukupni proteini/total protein (g/L) ^b	0,7 (0,1–2,0)	0,8 (0,4–2,0)	0,009
ukupni proteini/total protein ($>0,6$ g/L)	39/77 (50,6 %)	39/56 (69,6 %)	0,028
Krv/blood			
broj leukocita/number of leukocytes ($\times 10^9$ stanica/cells/L) ^b	10,3 (4,8–16,7)	11,2 (5,1–23,1)	0,009
leukocitoza/leukocytosis ($>9,7 \times 10^9$ stanica/cells/L)	43/77 (55,8 %)	36/56 (64,2 %)	0,002
neutrofilni granulociti ^b /neutrophil granulocytes ^b	72 (42–86)	75 (53–90)	0,075
neutrofilija/neutrophilia (>72 %)	39/77 (50,6 %)	35/56 (62,5 %)	0,690
limfociti ^b /lymphocytes ^b	20 (6–41)	17 (6–42)	0,424
limfopenija/lymphopenia (<20 %)	38/77 (49,3 %)	38/56 (67,8 %)	0,456
SE (mm/3,6ks) ^{b,c}	24 (4–68)	29 (5–76)	0,247
SE (>23 mm/3,6ks) ^c	40/66 (60,6 %)	26/46 (56,5 %)	0,002
CRP (mg/L) ^{b,d}	6,6 (0,5–42,0)	7,6 (0,4–33,0)	0,873
CRP (>5 mg/L) ^d	10/18 (50,0 %)	13/22 (59,0 %)	0,926
AST ^{b,e}	47,86 (31–78)	51,17 (23–86)	0,739
ALT ^{b,f}	89,20 (68–125)	87,83 (57–147)	0,929

^ausporedba bolesnika s lakim i teškim ME/comparison of patients with mild and severe TBE ($P < 0,05$);

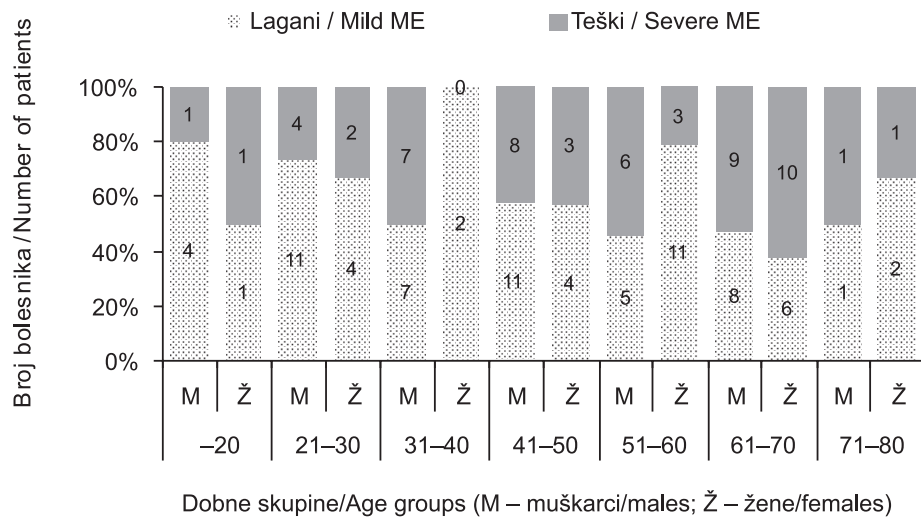
^bmedijan (raspon)/median (range);

^cSE = sedimentacija eritrocita/ESR = erythrocyte sedimentation rate;

^dCRP = C-reaktivni protein/C-reactive protein;

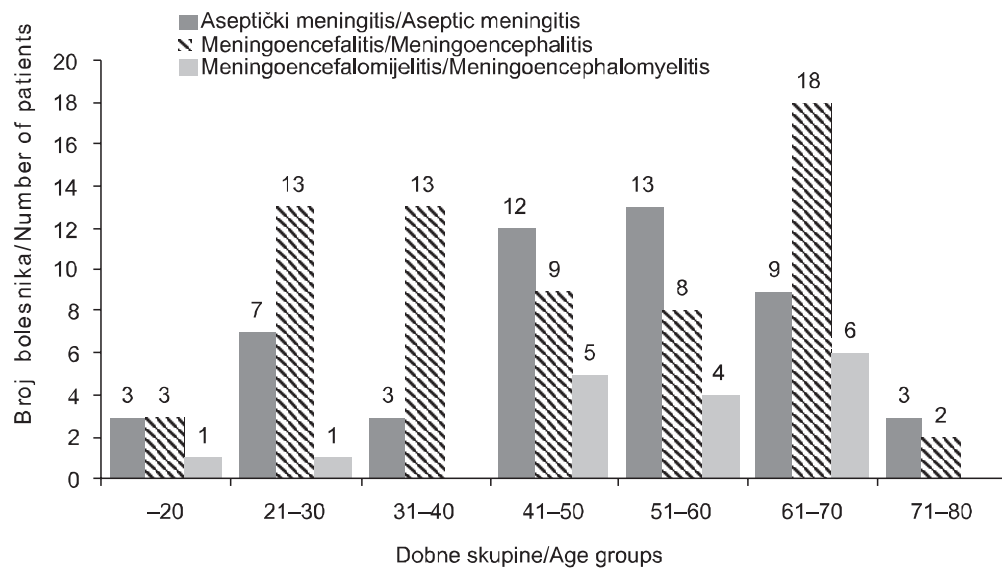
^eAST = aspartat aminotransferaza/aspartate aminotransferase;

^fALT = alanin aminotransferaza/alanine aminotransferase



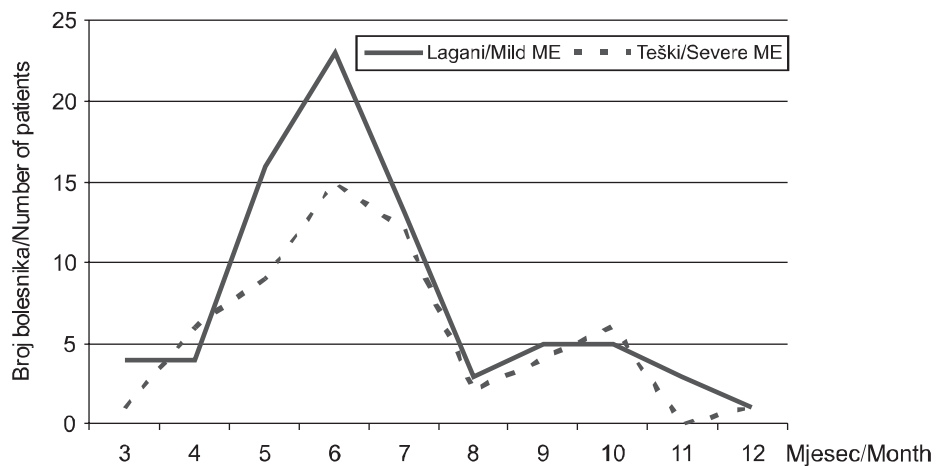
Slika 1. Raspodjela bolesnika s KME po spolu, dobi i težini akutnog ME (n=133)

Figure 1. Distribution of patients with TBE according to sex, age and severity of acute ME (n=133)



Slika 2. Raspodjela bolesnika s KME po dobi i kliničkim oblicima bolesti (n=133)

Figure 2. Distribution of patients with TBE according to age and clinical types of disease (n=133)



Slika 3. Sezonska raspodjela bolesnika s KME u odnosu na težinu akutnog ME (n=133)

Figure 3. Seasonal distribution of patients with TBE with regards to severity of acute ME (n=133)

Rasprava

U literaturi nalazimo malo podataka o demografskim, epidemiološkim, kliničkim i laboratorijskim pokazateljima prisutnim kod primitka na bolničko liječenje, na temelju kojih se u pojedinim bolesnika s KME može predvidjeti težina tijeka akutne bolesti [38, 40, 41, 51, 52, 67–69]. Istraživanja pokazuju da je KME dva puta češća bolest u osoba muškog spola u svim dobnim skupinama [33, 37–40, 51, 52, 67, 69, 70]. Prevladavanje muškog spola i mi bilježimo u skupinama do 50 godina, dok je u skupinama od 51–80 godina broj muških i ženskih bolesnika izjednačen. Utjecaj spola na težinu bolesti, kao i zapažanja Gunthera sa sur. [40] da žene s KME zahtijevaju dužu hospitalizaciju od muškaraca nismo potvrdili.

Dob bolesnika u trenutku nastanka infekcije virusom KME opće je poznati čimbenik rizika težine bolesti – što je bolesnik stariji klinička slika je teža, vjerojatno zbog s godinama sve slabije imunološke obrane organizma. Tomažić sa sur. [41] tijekom prospektivnog kliničkog istraživanja KME u Sloveniji našao je statistički značajnu razliku između dobi i težine bolesti ($p = 0,016$). Uspoređujući dvije skupine bolesnika, mlađu i stariju od 16 godina zabilježio je značajno više slučajeva s nepovoljnim tijekom u onoj iznad 16 godina ($P = 0,002$). U usporedbi s odraslim bolesnicima, mlađi od 14 godina najčešće su obolijevali pod kliničkom slikom meningitisa, rjeđe su se očitovali poremećajem svijesti, ataksijom, perezama kranijalnih i spinalnih živaca, liječenje je kraće trajalo, izostale su trajne posljedice, nije bilo potrebe za rehabilitacijom, ali češće su imali patološki nalaz EEG-a (razlika nije bila značajna), leukocitoza periferne krvi je bila učestalija i značajno viših vrijednosti ($P = 0,007$) – dokumentirao je Kaiser [38] u svojim istraživanjima, koja su u suglasju s izvješćima i drugih autora [71–75]. Istraživanja Čižmana i sur. [76] međutim pokazuju da ova bolest i u dječjoj dobi može imati težak tijek, s trajnim posljedicama. Od 146 djece s KME Rakar i sur. [77] bilježi posljedice u njih 15 (10,2 %) od kojih su u šestoro (4,1 %) klasificirane kao teške. Svi su bili stariji od šest godina. Sklonost težem tijeku bolesti uobičajena je u djece iznad sedam godina [78–79]. Ima međutim i izuzetaka – najmlađi do sada opisani bolesnik s KME je 17 dana staro novorođenče s posljedičnim teškim neurološkim sekvelama [80]. U prospektivnom longitudinalnom istraživanju KME, koje su Mickiene i sur. [52] provodili u Litvi zabilježena je pozitivna korelacija između starije dobi i težine bolesti, ali dob nije korelirala s ishodom. Uspoređujući dvije skupine odraslih bolesnika s KME (bolesnici do 60 godina i onih starijih od 60 godina) Logarova i sur. [69] su potvrdili dosadašnje rezultate istraživanja da je KME teža bolest u starijoj populaciji. Teški bolesnici s KME u Sloveniji, koje je Jereb sa sur. [39] prikupio i obradio u razdoblju od 1996. do 2000. godine bili su mlađi od 60 godina (medijan 57). I bolesnici s KME

na području istočne Slavonije, od kojih 90,2 % s teškim kliničkim oblicima bili su mlađe dobi (srednja vrijednost 30 godina) [70]. Iako rezultati istraživanja Haglunda i Kaisera [38, 51, 81] da težina bolesti raste s godinama nisu tako uvjerljivi, Gunthera sa sur. [40] u svom istraživanju ipak zaključuje da su muški spol i starija dob rizični čimbenici za stjecanje KME. Naši rezultati nisu potvrdili statistički značajnu razliku između dobi i težine bolesti. Gotovo dvije trećine bolesnika s MEM (11/17; 64,7 %) bili su mlađi od 60 godina (medijan 54), a bolesnici s trajnim posljedicama bili su mlađi od 50 godina (medijan 47). U bolesnika s višekratnim ubodima krpelja se na temelju malobrojnih raspoloživih podataka može predviđati teži tijek bolesti [82]. Podatak o ubodu krpelja Anić [70] navodi u 64 (69,5 %) svojih bolesnika s teškim KME, od kojih u 48 (77,4 %) navodi višekratni ubod. Ovaj podatak ne začuđuje, ako se zna da su više od polovice bolesnika bili šumski radnici. Istražujući osobitosti samo teških oblika KME u Sloveniji Jereb [39] nema podataka o ubodu krpelja u 42,0 % bolesnika. Ovaj podatak upozorava da krpelj tijekom hranjenja treba vrlo malo vremena da inficira domaćina [83]. Vjerojatno je trajanje samog akta hranjenja od manjeg značenja za težinu bolesti u odnosu na ostale čimbenike uključujući, obilnu replikaciju virusa ili visoku koncentraciju neutralizirajućih protutijela u serumu bolesnika [84]. Višekratne ubode krpelja mi bilježimo dva i pol puta češće u skupini s laganim, nego u skupini s teškim stadijem ME, najčešće u skupini bolesnika s izoliranim meningitisom. Sezonska raspodjela bolesnika s KME nema značajniji učinak na težinu bolesti. Bolest je u obje naše skupine prisutna tijekom čitave godine (s izuzetkom siječnja i veljače) s najvećim pobolom u svibnju, lipnju i srpnju. "Grupiranje" samo teških bolesnika u pojedinim mjesecima nismo zabilježili. Sezonska raspodjela bolesnika s KME u Osječko-baranjskoj županiji [70] vrlo je slična raspodjeli u našoj Kopriivničko-križevačkoj županiji. Tomažić [41] zaključuje da sezonska raspodjela bolesti prvenstveno ovisi o klimatskim uvjetima. Sezonsku raspodjelu bolesnika s teškim KME Jereb [39] uopće ne spominje. Vremensko razdoblje od prvih simptoma bolesti do prvog pregleda prema rezultatima našeg istraživanja nema značajniji učinak na težinu tijeka bolesti – prosječno su i lakši i teži bolesnici hospitalizirani u isto vrijeme. Bolesnici s KME u istočnoj Slavoniji, od kojih većina s teškim kliničkim sindromima hospitalizira se između četvrtog i devetog dana od početka bolesti [70]. Ispitujući vremensko razdoblje od uboda krpelja do primitka na bolničko liječenje Kaiser [38] i Tomažić [41] zaključuju kako ni taj vremenski interval nema značajniji učinak na težinu bolesti. Vremensko razdoblje između prve, inicijalne, i druge faze ME (asimptomatsko razdoblje) može biti jedan od pokazatelja težine tijeka bolesti – što je to razdoblje kraće, bolest je teža. Asimptomatsko razdoblje do pet dana mi smo zabilježili u 25 (18,7 %) bolesnika, u jednog (2,0

%) s meningitisom, u 14 (21,2 %) s ME i u 10 (58,8 %) s MEM, u 7 (9,0 %) s laganim i 17 (30,3 %) s teškim ME. Logar [69] ne bilježi značajniju razliku u trajanju ovog stadija između dvije skupine svojih ispitanika. Istraživanje Gunthera [40] pokazuje da bolesnici s potpunim oporavkom unutar šest tjedana bilježe duže vremensko razdoblje između prve i druge faze bolesti. Niska razina neutralizirajućih protutijela u serumu korelira s težinom bolesti i može biti odgovorna za kratko asimptomatsko razdoblje. Poremećaj svijesti kod primitka na bolničko liječenje još je jedan pokazatelj težine bolesti u naših bolesnika s KME. Somnolenciju smo zabilježili u 25 (37,8 %) bolesnika s ME i 8 (47,0 %) s MEM, a sopor u 1 (1,5 %) s ME i 2 (11,7 %) s MEM. Kaiser [38] taj poremećaj podjednako nalazi u bolesnika s ME i MEM, razlika je međutim samo u kvaliteti tog poremećaja. Niski skor (Glasgow Coma Scale (GCS) <7) zabilježen je samo u 5 (9,0 %) bolesnika s ME, a u onih s MEM tri puta je češći. Jereb [39] je opisao 31 bolesnika s teškim KME, od kojih je 17 (54,8 %) liječeno u Jedinici intenzivne skrbi, između ostalog i zbog težeg poremećaja svijesti. Logar [69] je izvještavala o dva puta češćem poremećaju svijesti u bolesnika starijih od 60 godina, što je još jedan pokazatelj težine bolesti u starijoj populaciji. Poremećaj svijesti od somnolencije do kome Anić [70] je zabilježila u 30 (32,6 %) svojih bolesnika s KME, a od četiri bolesnika koja su već kod primitka na bolničko liječenje bila u komi, tri su umrla (muškarci u dobi od 28, 53 i 62 godine). Gunther [40] poremećaj svijesti nalazi u 17 (20,0 %) bolesnika s KME, a samo u četvero (6,3 %) s ME druge virusne etiologije. Vezano uz tijek bolesti većina istraživačkih studija bilježi pozitivnu korelaciju između monofaznog tijeka i težine bolesti [33, 37, 38, 41, 51, 52, 70]. Objavljeni podaci Pikelja sa sur. [37] o teškim oblicima KME u Sloveniji pokazuju prisutnost monofaznog tijeka u 41,0 % bolesnika. Tomažić [41] mnogo češće bilježi monofazni tijek u bolesnika s teškim KME, iako razlika u odnosu na lakše bolesnike nije statistički značajna. Monofazni tijek prisutan je čak u 67,4 % bolesnika s teškim KME u istočnoj Slavoniji [70]. Kaiser [38] je objavio da u bolesnika s MEM mnogo češće izostaje prodromalni stadij bolesti. Fališevac [33] monofazni tijek češće bilježi u starijoj populaciji. Karakterističan bifazni tijek Jereb [39] nalazi u 51,0 % svojih bolesnika s teškim oblicima KME što je niži postotak od uobičajenih izvješća za europski KME [26, 85, 86]. Točna patogeneza takvih kliničkih zapažanja nije jasna. Vjerojatno je asimptomatsko razdoblje prekratko da ga bolesnik zabilježi ili je inicijalna faza obilježena tako blagim simptomima da ih bolesnik ne primjećuje. Bifazni tijek smo zabilježili u 35 (70 %) bolesnika s meningitisom, u 45 (68,1 %) s ME i u 14 (82,3 %) s MEM, a rjeđi je bio u težih bolesnika iako ne statistički značajno. Malobrojne studije ispituju i važnost pojedinih laboratorijskih nalaza na težinu tijeka KME [33, 38–40, 42, 43, 68, 69, 87, 88]. Glavna zamisao Kaiserove

[68] studije bila je ispitati pokazatelje lumbalnoga likvora koji mogu poduprijeti dijagnozu KME i korelirati s prognozom. Nalazi koji podupiru, ali ne potvrđuju dijagnozu su pleocitoza s predominacijom polinukleara u početku bolesti, umjereno oštećenje krvno-likvorske membrane i intratekalna sinteza imunoglobulina s prevladavanjem IgM. Niska koncentracija neutralizirajućih protutijela i visoka pleocitoza u likvoru na početku bolesti upućuju na nepovoljan tijek bolesti. O sličnim rezultatima izvještava i Kock sa sur. [53]. Ostali likvorski pokazatelji ispitani u ovoj i drugim studijama nisu korelirali s težinom bolesti [89]. Uspoređujući svoje rezultate s publiciranim podacima Logarove i sur. [69], Jereb [39] nalazi u likvoru bolesnika s teškim KME višu pleocitozu i višu koncentraciju proteina. I Kaiserovi [38] ispitanici s MEM su imali značajno višu pleocitozu (>300 stanica/L) i mnogo češće povišenu koncentraciju ukupnih proteina (>0,6g/L) u odnosu na ostale kliničke oblike bolesti. Analizirajući likvorske parametre naših bolesnika zaključujemo kako je koncentracija ukupnih proteina značajno viša u bolesnika s teškim ME. Svi ostali ispitani pokazatelji ne pokazuju značajne razlike između promatranih skupina. Citološke studije lumbalnoga likvora pokazuju da se KME često razlikuje od meningitisa druge virusne etiologije dinamikom staničnih elemenata i da produžena prisutnost visokog postotka neutrofila upućuje na ME [90]. Slične rezultate zabilježila je i Jeren sa sur. [91] u svojim istraživanjima: neutrofilija je viša i dulje traje u odnosu na druge virusne ME. Snažna upalna i imunološka događanja u SZS tijekom KME imaju učinak na morfologiju stanica, podržavaju dugotrajnu neutrofiliju u prvom tjednu bolesti s usponom pojavom reaktivnih limfoidnih stanica. Prevladavajući mononukleari uobičajeno se nalaze od petog dana bolesti. Produženu predominaciju polinukleara između petog i osmog dana bolesti imalo je 15 (19,4 %) bolesnika s laganim i 6 (10,7 %) bolesnika s teškim KME, 11 (22,0 %) s meningitisom, 7 (10,7 %) s ME i 3 (16,6 %) s MEM. Leukocitoza periferne krvi mogući je nalaz tijekom druge faze ME, češće u djece, nego u odraslih bolesnika [33, 38–41, 43, 44, 69, 70, 74–77]. Jereb [39] mnogo češće nalazi leukocitozu u teških bolesnika, nego Logar [69] u svojoj publiciranoj studiji. I dok Logar učestaliju leukocitozu u bolesnika do 60 godina pokušava objasniti snažnijim imunološkim odgovorom u mlađoj populaciji, Jereb za višu leukocitozu u teških bolesnika ne nalazi objašnjenje. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je leukocitoza periferne krvi učestalija i viših vrijednosti u bolesnika s teškim ME. Skretanje DKS u lijevo zabilježili smo samo u 25 (18,7 %) bolesnika: u 17 (22,0 %) s laganim i 8 (14,2 %) s teškim ME.

Prisutnost nesegmentiranih granulocita češća je u dječjoj dobi, što potvrđuje istraživanje Falka sa sur. [74] koji u većine djece uz povišenu SE nalazi i leukocitozu sa skretanjem u lijevo. Ostala dostupna istraživanja taj nalaz

uopće ne spominju. Blaga trombocitopenija uobičajeni je nalaz tijekom prvog inicijalnog stadija u 75,9 % do 82,1 % bolesnika [30, 31, 67, 92–94], dok se u drugoj fazi ME vrlo rijetko opisuje, tek u 16,7 % bolesnika [30, 40, 67]. Logar [69] blagu trombocitopeniju bilježi u 7,2 % ispitanika, češće u onih starijih od 60 godina. Vrijednost trombocita ispitali smo u 114 (85,7 %) bolesnika, od kojih je samo šestoro (5,2 %) imalo trombocitopeniju, 3 (3,8 %) s laganim i 3 (5,3 %) s teškim ME. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je ubrzana sedimentacija učestalija i viših vrijednosti u teških bolesnika s KME (tablica 2). Sumirajući rezultate nalaza periferne krvi u času primitka na bolničko liječenje pridružujemo se Kaiserovom [38] zaključku da učestalost i visina nalaza periferne krvi (s izuzetkom broja leukocita i ubrzane SE) ne korelira s dijagnozom i težinom tijeka bolesti.

Povišene vrijednosti jetrenih aminotransferaza prema nekim se istraživanjima smatraju važnim pokazateljima težine tijeka i prognoze KME. Mišljenja o njihovom značenju su podijeljena [97–100]. Povezanost između stupnja oštećenja funkcije jetre i težine KME našim istraživanjem nismo dokazali (tablica 2).

Malobrojna su izvješća o istodobnoj infekciji virusom KME i ostalim krpeljom prenosivim patogenima. Tako Cimperman [58] opisuje dva bolesnika s istodobnom infekcijom virusom KME i BBSL. Klinička slika nije se razlikovala od srednje teškog izoliranog meningitisa, jedino je tijek bio produžen. Dva bolesnika s potvrđenom humanom anaplazmozom i akutnom infekcijom virusom KME klinički su se očitovali uobičajenom slikom KME [96]. Mi smo udruženu infekciju virusom KME i BBSL dokazali u dva bolesnika i klinički se bolest nije razlikovala od samostalnog srednje teškog KME. Tijekom našeg istraživanja hospitalizirane su dvije trudnice, jedna u četvrtom, a druga u sedmom mjesecu trudnoće i bolest se očitovala srednje teškim simptomima/znacima, bez posljedica. U dostupnoj literaturi nismo našli izvješća o KME tijekom trudnoće.

Zaključak

Našim smo radom analizirali i procijenili mogući učinak određenih pokazatelja na težinu KME. Utvrdili smo da kratko asimptomatsko razdoblje između dviju faza bolesti, poremećaj svijesti, povišena koncentracija ukupnih proteina u lumbalnom likvoru, leukocitoza periferne krvi i povišena SE mogu biti prediktori nepovoljnog tijeka bolesti.

Literatura

- [1] Suss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to production of effective vaccines. *Vaccine* 2003; 21 (Suppl. 1): 19–35.

- [2] Broker M, Gniel D. New foci of tick-borne encephalitis virus in Europe. Consequences for travellers from abroad. *Travel Med Infect Dis* 2003; 1: 181–4.
- [3] Daniel M, Danielova V, Križ B, Jirsa A, Nožička J. Shift of the tick *Ixodes ricinus* and tick-borne encephalitis to higher altitudes in Central Europe. *Eur J Clin Microbiol* 2003; 22: 327–8.
- [4] Haglund M. Occurrence of TBE in areas previously considered to be non endemic: Scandinavian data generate an international study by the ISW-TBE. *Int J Med Microbiol* 2002; 291 (Suppl. 33): 50–4.
- [5] Randolph SE. The shifting landscape of tick-borne zoonoses: tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in Europe. *Phil Trans R Soc Lond B* 2001; 356: 1045–56.
- [6] Skarpaas T, Ljostod U, Sundoy A. First human cases of tick-borne encephalitis, Norway. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 2241–3.
- [7] Skarphedinsson S, Jensen PM, Kristiansen K. Survey of tick-borne infectious in Denmark. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1055–61.
- [8] Zeman P, Beneš Č. A tick-borne encephalitis ceiling in Central Europe has moved upwards during the last 30 years: possible impact of global warming? *Int J Med Microbiol* 2004; 293 (Suppl. 37): 48–54.
- [9] Gniel D, Zebandt S, Beljowski A. Die FSME auch in Scandinavien und Osteuropa Verbreitet. *Immunol Impfen* 2000; 3: 7–12.
- [10] Heinz FX, Collet MS, Purcell RH i sur. Family Flaviviridae. U: Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL i sur, ur. *Virus Taxonomy: the classification and nomenclature of viruses. The seventh report of the International Committee for the Taxonomy of Viruses*. San Diego: Academic Press, 2000, str. 859–78.
- [11] Wallner G, Mandl CV, Ecker M i sur. Characterization and complete genome sequences of high- and low-virulence variants of tick-borne encephalitis virus. *J Gen Virol* 1996; 77: 1035–42.
- [12] Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis virus from Europe and Asia. *J Gen Virol* 1999; 80: 179–85.
- [13] Holzmann H, Vorobyova MS, Ladyzhenskaya IP i sur. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross-protection between European and Far Eastern subtypes. *Vaccine* 1992; 10: 345–9.
- [14] Monath PT. Pathobiology of the flaviviruses. U: Schlesinger S, Schlesinger MJ, ur. *The Togaviridae and Flaviviridae*. New-York: Plenum Press, 1986, str. 375–440.
- [15] Mc Minn P. The molecular basis of virulence of the encephalitic flaviviruses. *J Gen Virol* 1997; 78: 2711–22.
- [16] Oehme R, Hartelt K, Moll S, Bocke H, Kimming P. Foci of tick-borne diseases in south-west Germany. *Int J Med Microbiol* 2002; 291 (Suppl. 33): 22–9.
- [17] Suss J, Schrader C, Abel U, Bormane A, Duks A, Kalnina V. Characterization of tick-borne encephalitis (TBE) foci in Germany and Latvia (1997–2000). *Int J Med Microbiol* 2002; 291 (Suppl. 33): 34–42.
- [18] Grešikova M, Rehocek J. Isolierung des Zecken enzephalitis virus aus Blut und Milch von Haustieren (Schaf und Kuh) nach Infektion durch Zecken der Gattung *Ixodes ricinus* L. *Arch Ges Virusforsch* 1960; 9: 360–4.
- [19] Grešikova M, Sekeyova M, Stupalova S, Necas S. Sheep milk-borne epidemic of tick-borne encephalitis in Slovakia. *Intervirology* 1975; 5: 57–61.
- [20] Burke DS, Monath TP. Flaviviruses. U: Knipe DM, Howley PM i sur, ur. *Fields Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, str. 1043–125.
- [21] Wahlberg P, Saikku P, Brummer-Korvenkontio M. Tick borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kuumlinge diseases during 1959–1987. *J Intern Med* 1989; 225: 173–7.

- [22] Avsic-Zupanc T, Poljak M, Maticic M i sur. Laboratory acquired tick-borne meningoencephalitis: Characterization of virus strains. *Klin Diag Viriol* 1995; 4: 51–9.
- [23] Scherer WF, Eddy GA, Monath TP, Walton TE. Laboratory safety for arbovirus and certain other viruses of vertebrates. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29: 1359–81.
- [24] Dizij A, Kurtenboch K. *Chlethrionomys glareolus*, but not *Apodemus flavicollis*, acquire resistance to *Ixodes ricinus* L., the main European vector of *Borrelia burgdorferi*. *Parasite Immunol* 1995; 17: 177–83.
- [25] Kocianova E, Kozuch O, Bakoss J, Kovacova E. The prevalence of small terrestrial mammals infected with tick-borne encephalitis virus and *Leptospirae* in the foothills of the southern Bavarian forest, Germany. *Appl Parasitol* 1993; 34: 283–90.
- [26] Kunz C. Tick-borne encephalitis in Europe. *Acta Leiden* 1992; 60: 1–14.
- [27] Gustafson R, Forsgren M, Gardulf A, Granstrom M, Swenungsson B. Clinical manifestation and antibody prevalence of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in Sweden: a study in five endemic areas close to Stockholm. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 595–603.
- [28] Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antivir Res* 2003; 57: 129–47.
- [29] Korenberg EI, Kovalevskii YV. Variation in parameters affecting risk of human disease due to TBE virus. *Folia Parasitol (Praha)* 1995; 42: 307–12.
- [30] Lotric-Furlan S, Avsic-Zupanc T, Strle F. An abortive form of tick-borne encephalitis (TBE) – a rare clinical manifestation of infection with TBE virus. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 627–9.
- [31] Misic-Majerus LJ, Bujic N, Madjaric V, Avsic-Zupanc T. An abortive form of tick-borne Encephalitis. *Acta Med Croat* 2003; 57: 111–6.
- [32] von Moritsch H, Krausler J. Die Frusommer-meningoencephalitis in Niederosterreich 1956–1958. *Dtsch Med Wochenschr* 1959; 43: 1934–9.
- [33] Fališevac J, Beus I. Clinical manifestations of tick-borne encephalitis in Croatia. U: Kunz C, ur. Tick-borne encephalitis. International Symposium. Baden, Vienna, October 19–20 1979. Wien: Facultas-Verlag, 1981, str. 13–9.
- [34] Wahlberg P, Salminen A, Weckstrom P, Oker-Blom N. Diphasic tick-borne Meningoencephalitis, Kumlinge disease, clinical features and epidemiology. *Acta Med Scand* 1964; 412 (Suppl.): 275–86.
- [35] Krausler J. 23 years of TBE in the district of Neunkirchen (Austria). International Symposium. Baden, Vienna, October 19–20 1979. Wien: Facultas-Verlag, 1981, str. 6–12.
- [36] Jezyna C, Zajac W, Ciesielski T, Pancewicz S. Epidemiologic and clinical studies of Patients with tick-borne encephalitis from north-eastern Poland. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg (B)* 1984; 178: 510–21.
- [37] Pikelj F, Tomazic J, Maticic M, Socan M, Muzlovic I. Severe forms of tick-borne meningoencephalitis in Slovenia. *J Infect* 1995; 31: 83–5.
- [38] Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in Southern Germany 1994–1998: a prospective study of 656 patients. *Brain* 1999a; 122 (Pt 11): 2067–78.
- [39] Jereb M, Muzlovic I, Avsic-Zupanc T, Karner P. Severe tick-borne encephalitis in Slovenia: Epidemiological, clinical and laboratory findings. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 623–6.
- [40] Gunther G, Haglund M, Lindquist I, Forsgren M, Skoldenberg B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningoencephalitis of other etiology: A prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol* 1997; 244: 230–8.
- [41] Tomazic J, Pikelj F, Schwartz B i sur. The clinical features of tick-borne encephalitis in Slovenia. A study of 492 cases in 1994. *Antibiotika Monitor* 1996; 12: 115–20.
- [42] Mc Nair AN, Brown JL. Tick-borne encephalitis complicated by monoplegia and sensorineural deafness. *J Infect* 1991; 22: 81–6.
- [43] Dumpis U, Croak D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 882–90.
- [44] Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 561–75.
- [45] Kleiter I, Steinbrecher A, Flugel D i sur. Autonomic Involvement in tick-borne encephalitis (TBE): report of five cases. *Eur J Med Res* 2006; 11: 261–5.
- [46] Fauser S, Stich O, Rauer S. Unusual case of tick-borne encephalitis with isolated myeloradiculitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 909–10.
- [47] Radsel-Medvescek A, Marolt-Gomiscek M, Povse-Trojar M, Gajsek-Zima M, Cvetko B. Late sequelae after tick-borne meningoencephalitis in patients treated at the Hospital for Infectious Diseases, University Medical Centre of Ljubljana during the period 1974–1975. *Zbl Bakt* 1980; (Suppl. 9): 281–4.
- [48] Krech T. Die Frusommer-meningoencephalitis (FSME) in der Schweiz. Bern: Universitat Bern, 1980, str. 34.
- [49] Krech U. Epidemiological and clinical Investigation on tick-borne encephalitis in Switzerland. U: Kunz C, ur. Tick-borne encephalitis. International Symposium, Baden, Vienna. Wien: Facultas-Verlag, 1979, str. 217–26.
- [50] Mamoli B, Pelzl G. Residualschaden nach FSME. *Osterr Arzteztg* 1990; 45–51.
- [51] Haglund M, Forsgren M, Lindh G, Lindquist L. A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and review of the literature. Need for a vaccination strategy. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 217–24.
- [52] Mickiene A, Laiskonis A, Gunther G, Vene S, Lundkvist A, Lindquist L. Tick-borne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 650–8.
- [53] Kock T, Stunzner D, Freidl W, Pierer K. Clinical aspect of tick-borne meningoencephalitis in Styria. *Nervenarzt* 1992; 63: 205–8.
- [54] Lamml B, Muller A, Balmer PE. Late sequelae of early summer meningoencephalitis. *Sweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 909–15.
- [55] Kaiser R, Vollmer M, Schmidtke K, Rauer S, Berger Wand Goves D. Follow-up and prognosis of early summer meningoencephalitis. *Nervenarzt* 1997; 68: 324–30.
- [56] Pogodina VV, Frolova MP, Erman BA. Chronic tick-borne encephalitis: Etiology, Immunology and Pathogenesis. Moscow: Nauka, 1986, str. 234.
- [57] Shapoval AN. Chronic forms of tick-borne encephalitis. Leningrad: Medicine 1976, str. 175.
- [58] Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S i sur. Concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients with acute meningitis or meningoencephalitis. *Infection* 1998; 26: 24–8.
- [59] Oksi J, Viljanen MK, Kalimo i sur. Fatal encephalitis caused by concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 392–6.
- [60] Logina I, Krumina A, Karelis G i sur. Clinical features of double infection with tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis transmitted by tick bite. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1350–3.

- [61] Heinz FX, Holzmann H, Essl A i sur. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2007; 25: 7559–67.
- [62] Hofmann H, Heinz FX, Dippe X. ELISA for IgM and IgG antibodies against tick-borne encephalitis virus: quantification and standardization of results. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg* 1983; 55: 448–55.
- [63] Wilske B, Schierz G, Preac-Mursic V, Pfister HW, Einhaupt K. Serological diagnosis of erythema migrans disease and related disorders. *Infection* 1984; 5: 331–7.
- [64] Ruzic-Sabljić E, Strle F, Cimperman J, Kotnik V. Vrednotenje imunofluorescentnega testa za dokazovanje Lysmske boreliozе. *Zdrav Vestn* 1995; 64: 63–7.
- [65] STATISTICA for Windows [kompjutorski program]. Verzija 7.0 Tulsa. Statsoft, Inc., 2000.
- [66] Ivančić D i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Biblioteka, udbenici i priručnici Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, svezak 24, Zagreb 1988.
- [67] Logar M, Arnez M, Kolbl J, Avsic-Zupanc T, Strle F. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults. *Infection* 2000; 28: 74–7.
- [68] Kaiser R, Holzmann H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis-correlation with clinical outcome. *Infection* 2000; 28: 78–84.
- [69] Logar M, Bogovic P, Cerar D, Avsic-Zupanc T, Strle F. Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000–2004: Comparison of the course in adult and elderly patients. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 702–7.
- [70] Anic K, Soldo I, Peric LJ, Karner I, Barac B. Tick-borne encephalitis in eastern Croatia. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 509–12.
- [71] Moritsch H. Durch Arthropoden ubertragene Virusinfection des zentralnervensystems in Europe. *Ergebn Inn Med Kinderheilk* 1962; 17: 1–57.
- [72] Harasek G. Tick-borne encephalitis in children. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 1965–70.
- [73] Messner H. Pediatric problems of TBE. U: Kunz C, ur. Tick-borne encephalitis. International Symposium, Baden, Vienna. Wien: Facultas-Verlag, 1981, str. 25–7.
- [74] Falk W, Lazarini W. TBE in childhood. U: Kunz C, ur. Tick-borne encephalitis. International Symposium, Baden, Vienna. Wien: Facultas-Verlag, 1981, str. 20–4.
- [75] Helvig H, Forster D, Neuman-Haefelin D, Staudt F. Die klinische Bedeutung von FSME-virusinfection in Kindesalter. *Epidemiologie, verlauf, prognose und prophylaxe. Pediatr Praxis* 1983; 28: 75–82.
- [76] Cizman M, Rakar R, Zakotnik B, Pokorn M, Arnez M. Severe forms of tick-borne encephalitis in children. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 484–7.
- [77] Rakar R. Tick-borne meningoencephalitis. *Bedjanic Symposium on Tick-borne Meningoencephalitis, Dobrna, Slovenia. 1993.*
- [78] Arnez M, Luznik-Bufan T, Avsic-Zupanc T i sur. Causes of febrile illnesses after a tick bite in Slovenian children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 1078–83.
- [79] Kaiser R. FSME in Kindes- und Jugendalter. *Monatszeitschrift f Kinderheilkunde* 2006; 154: 1111–6.
- [80] Jones N, Sperl W, Koch J i sur. Tick-borne encephalitis in a 17-day old newborn resulting in severe neurologic impairment. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 185–6.
- [81] Kaiser R. Tick-borne encephalitis in southern Germany. *Lancet* 1995; 445: 463.
- [82] Okulova NM, Chukhin SP, Vavilova VE, Maiorova AD. The location of the infecting tick-bite and the severity of the course of tick-borne encephalitis. *Med Parazito* 1989; 5: 78–85.
- [83] Kunz C. Die Prophylaxe der Fruhsummer-Meningoencephalitis in der dermatologischen praxis. *Schrifttum and Praxis* 1974; 5: 55–8.
- [84] Hofmann H, Frisch-Niggemejer W, Kunz C. Protection of mice against tick-borne encephalitis by different classes of immunoglobulins. *Infection* 1978; 6: 154–7.
- [85] Holmgren EB, Forsgren M. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Sweden 1956–1989: a study of 1116 cases. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 287–95.
- [86] Monath TP, Heinz FX. *Flaviviruses*. U: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, ur. *Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, str. 961–1034.
- [87] Kaiser R. Laboratory and Clinical Findings in Tick-borne Encephalitis. *Discrimination from Neuroborreliosis. Journal of Spirochetal and Tick-borne Diseases* 2000; 7: 10–5.
- [88] Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003; 21 (Suppl. 1): S36–S40.
- [89] Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Skoldenberg B, Forsgren M. Intratecal production of neopterin and beta 2 microglobulin in tick-borne encephalitis (TBE) compared to meningoencephalitis of other etiology. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 131–8.
- [90] Kacic M. Dinamika celularnih promjena likvora u toku akutnog upalnog oboljenja CNS-a, dizertacija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1973.
- [91] Jeren T, Vince A. Cytologic and Immunoenzymatic Findings in CSF from patients with Tick-borne Encephalitis. *Acta Cytol* 1998; 42: 330–4.
- [92] 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.
- [93] Lotric-Furlan S, Strle F. Trombocitopenia-a common finding in the initial phase of tick-borne encephalitis. *Infection* 1995; 23: 203–6.
- [94] Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Strle F. Ehrlichia antibodies, leukopenia and trombocitopenia in initial phase of tick-borne encephalitis. *Infection* 1998; 26: 253.
- [95] Kristoferitsch W, Stanek G, Kunz C. Double infection with early summer meningoencephalitis virus and Borrelia burgdorferi. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111: 861–4.
- [96] Lotric-Furlan S, Rojko T, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Strle F. Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of patients with human granulocytic anaplasmosis in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 708–13.
- [97] Daniluk J, Pancewicz S, Siwak E, Kondrusik M, Lukjan W, Hermanowska-Szpakowicz T. Analysis of selected parameters of damage to the liver during the course of tick-borne encephalitis. *Pol Tyg Lek* 1996; 51(23-26):324–5.
- [98] Rutkowska E, Pancewicz S, Szpakowicz T, Ostrowska J, Siwak E, Zajkowska J. Hepatic reactions in the course of viral meningoencephalitis in patients hospitalized in 1985–1989. *Wiad Lek*. 1993; 46(5-6):190–3.
- [99] Mišić-Majerus L, Bujić N, Mađarić V, Avšič-Županc T. Hepatitis uzrokovan virusom krpeljnjog meningoencefalitisa – rijetka klinička manifestacija izvan središnjeg živčanog sustava. *Acta Med Croatica* 2005; 59(4):347–52.
- [100] Grygorczuk S, Mierzynska D, Zdrodowska A, i sur. Tick-borne encephalitis in north-eastern Poland in 1997–2001: a retrospective study. *Scand J Infect Dis* 2002; 34(12):904–9.