

**PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA JIHOČESKÉ UNIVERZITY  
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH**



**EKOLOGICKÉ A EPIDEMIOLOGICKÉ ASPEKTY KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDY**

**Bakalářská práce 2008**

**Autor:** Eva Gregorová

**Vedoucí práce:** Doc.RNDr. Jan Kopecký, CSc.

Gregorová E, 2008: Ekologické a epidemiologické aspekty klíšťové encefalitidy. [Ecological and epidemiological aspects of tick-borne encephalitis. Bc. Thesis, in Czech] – 45 p., Faculty of Biological science, The University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Annotation:

Tick-borne encephalitis (TBE) virus is endemic in many countries in central, eastern and northern Europe. Nowadays its importance rises because of its increasing incidence. This study focuses on characterization of tick-borne encephalitis virus, its host and human disease caused by this pathogen and efficacy of available vaccines. Furthermore, an evaluation of climatic changes and their influence on TBE incidence is discussed.

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně, pouze s použitím uvedené literatury a rad školitele.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách.

V Českých Budějovicích dne .....

.....

Podpis studenta

**Poděkování:**

Chtěla bych na tomto místě poděkovat především Janu Kopeckému a Václavu Chmelíkovi za odborné vedení mé práce, poskytnutí materiálů a cenné rady.

## Obsah

<b>1 Úvod</b> .....	5
<b>2 Historický přehled KE</b> .....	6
2.1 První výskyt viru KE.....	6
2.2 Historie první diagnostiky v ČR.....	6
2.3 Historie první vakcíny.....	6
<b>3 Původce onemocnění</b> .....	7
3.1 Popis struktury viru KE.....	7
3.2 Způsob replikace.....	10
3.3 Flaviviry a subtypy viru KE.....	10
3.4 Antigeně příbuzné druhy.....	11
3.5 Imunitní odpověď na infekci virem KE a její role v patogenezi.....	11
<b>4 Popis vektora viru KE</b> .....	13
4.1 Klíšťata.....	13
4.2 Životní cyklus klíštěte.....	13
4.3 Klíště jako vektor.....	15
4.4 Přenos viru.....	15
4.5 Hostitelé.....	17
4.6 Přirozená ohniska.....	18
<b>5 Onemocnění virem KE</b> .....	20
5.1 Klinický popis onemocnění.....	20
5.2 Patogeneze.....	21
5.3 Léčba, postencefalitický syndrom.....	22
5.4 Metody diagnostiky KE.....	23
<b>6 Prevence vzniku onemocnění</b> .....	24
6.1 Možnosti ovlivnění přísátí klíštěte.....	24
6.2 Vakcinace.....	25
6.3 Složení vakcíny a její účinnost.....	26

<b>7 Vliv změn klimatu na výskyt KE</b> .....	28
7.1 Výskyt ve vyšších nadmořských výškách.....	28
7.2 Nová ohniska.....	29
7.3 Výskyt KE v ČR.....	30
<b>8 Diskuse</b> .....	34
<b>9 Přehled literatury</b> .....	36
<b>10 Seznam zkratk</b> .....	45

## 1 Úvod a cíl práce

Klíšťová encefalitida (KE) patří v současné době mezi vážná onemocnění u nás i v Evropě. Virus způsobující KE je zástupcem skupiny arbovirů. Název této skupiny je odvozen od přenašečů, kterými jsou členovci (arthropoda- odtud **arthropod-borne viruses**). Infikovaný krev sající členovec přenesení patogena na obratlovčího hostitele během sání. V něm dojde k jeho zmnožení a infikuje další sající přenašeče. V České republice je přenašečem viru KE klíště *I. ricinus*, nejčastějšími obratlovčími hostiteli jsou pak hlodavci. Člověk je napadán jen náhodně, dojde-li k infekci může virus u něho způsobovat zánět mozku (encefalitidu). Onemocnění KE může u těžkých případech končit smrtí nebo zanechat trvalé následky v podobě paralýz. U mnoha případů je znamenán rozvoj postencefalitického syndromu a dochází tak k celkovému zhoršení kvality života po prodělání tohoto onemocnění. Protože jsou symptomy KE necharakteristické, je jediná spolehlivá diagnostika prováděna prostřednictvím laboratorních testů. Proti klíšťové encefalitidě neexistuje specifická léčba. Nejspolehlivější prevencí před nákazou tímto virem je proto očkování. Riziko nákazy se v posledních letech zvyšuje v důsledku toho, že narůstá počet infikovaných klíšťat a dochází k jejich rozšiřování do nových oblastí.

### **Cíl práce:**

Cílem mé práce je charakterizovat epidemiologii a ekologii klíšťové encefalidity. To zahrnuje popis patogena, jeho interakci s vektorem, hostitelem a člověkem. Popis projevů a následků tohoto onemocnění a možností jeho předcházení. Zhodnocení vlivu klimatických změn na výskyt KE.

## 2 Historický přehled

### 2.1 První výskyt viru klíšťové encefalitidy

Onemocnění virem klíšťové encefalitidy se poprvé vyskytlo v roce 1931 a bylo popsáno rakouským lékařem Schneiderem. Diagnostikoval u několika pacientů encefalitidu s podobnými klinickými příznaky. Zaznamenal, že se toto onemocnění objevovalo pravidelně a nejvyšší počet nakažených osob byl v letních měsících. Na základě těchto klinických a epidemiologických pozorování pojmenoval onemocnění "Epidemische akute Meningitis serosa" (Schneider, 1931). Původce tohoto onemocnění byl zjištěn později v roce 1937, kdy ruský vědec Silber stanovil charakteristické znaky a etiologii nemoci. Předpokládal, že by klíště *Ixodes persulcatus* mohlo být vektorem izolovaného viru (Silber, 1939). V roce 1939 další ruský vědec Pavlovskii popsal základní schéma cirkulace viru v přírodě a jeho znaky (Pavlovskii, 1939). V následujících letech byl virus zaznamenán i v ostatních zemích Evropy.

### 2.2 Historie prvního výskytu viru KE v ČR

Na našem území byl virus KE poprvé izolován v roce 1948 (Gallia, Rampas, 1949). V tomto roce se vyskytla epidemie virových encefalitid na Vyškovsku, kdy bylo zaznamenáno 12 případů meningitid, z toho jeden případ skončil po pěti dnech smrtí. Nejdříve se lékaři domnívali, že se jedná o leptospirozu. Později se zjistilo, že postižení lidé pocházeli z oblastí v jejichž blízkosti se vyskytují listnaté lesy, které jsou reservuárem klíšťat (Krejčí, 1949).

V roce 1959 propukla v Rožňavě na Slovensku epidemie klíšťové encefalitidy po požití nepasterizovaného kozího mléka, kdy bylo nakaženo přes 600 lidí (Raska et al., 1954).

Další menší epidemie se vyskytla v roce 1999 na Vsetínsku, po konzumaci ovčího sýra se nakazilo 21 lidí (Zeman et al., 2004).

### 2.3 Historie první vakcíny

V roce 1971 zahájil Christian Kunz z vídeňského Institutu virologie ve spolupráci s Mikrobiologickým výzkumným ústavem v Porton Down projekt na vývoj inaktivované vakcíny. Vakcína byla připravená z viru (kmen Neudörfl) izolovaného z klíšťat v Rakousku. Virus byl pomnožen v kuřecích embryonálních buňkách, přečištěn centrifugací a hydroxylapatitovou chromatografií po inaktivaci formalinem. Vakcína byla stabilizována lidským albuminem, jako adjuvans byl dodán hydroxid

hlinitý (Barret et al., 2003). Touto vakcínou bylo v Rakousku naočkováno více než 400 000 osob a serologické testy prokázaly dostatečnou sérokonverzi (více než 90%) už po dvou očkovacích dávkách. Sérokonverze byla stanovena testem inhibice hemaglutinace (Kunz, Hofmann, Stary, 1976). Protože po druhé očkovací dávce došlo k poklesu protilátek, bylo potřeba aplikovat třetí dávku po 9-12 měsících. Vakcína byla sice účinná, ale měla vedlejší účinky jako bolesti hlavy, malátnost, horečnaté stavy. Předpokládalo se, že příčinou vedlejších účinků je kontaminace buněčnými proteiny. Proto byla zavedena účinnější purifikační metoda, která využívala gradientovou centrifugaci (Heinz, Kunz, Fauma, 1980). Vakcína přečištěná touto metodou měla 90x větší čistotu a vedlejší účinky se tím podstatně snížily (Kunz, Hofmann et al., 1980). Tato vakcína byla pojmenována FSME-IMMUN<sup>®</sup> a od roku 1976 sloužila k vakcinaci rizikových skupin. Po zavedení gradientové centrifugace zůstal základní proces přípravy vakcíny dlouhou dobu nezměněn.

V roce 1999 byl z vakcíny odstraněn konzervační thiomersal, aby byly splněny požadavky Evropského lékopisu (European Pharmacopoeia), který vyžadoval aby byly vakcíny bez rtuťných konzervačních prostředků. V roce 2000 byly provedeny podstatné změny ve výrobním postupu. Tato vakcína označená jako TicoVac<sup>®</sup> byla zbavena thiomersalu, ale i lidského sérového albuminu. Odstranění albuminu z konečného preparátu ale vedlo k nečekanému zvýšení vedlejších účinků u vakcinovaných osob. Byly to hlavně vysoké horečky u malých dětí a dětí do 2 let. Proto byl lidský albumin v roce 2001 opět zaveden do vakcíny a tím došlo k velkému poklesu nepříznivých účinků. Tento preparát byl označen jako FSME-IMMUN<sup>®</sup> new (Barrett et al., 2003).

V Německu byla v roce 1991 zavedena vakcína podobná FSME-IMMUN<sup>®</sup> označená jako Encepur<sup>®</sup> a posléze byla zavedena do dalších evropských zemí. Tato vakcína byla připravená z kmene K 23 a proces její výroby byl podobný procesu výroby původní vakcíny (Girgsdies, Rosenkranz, 1996).

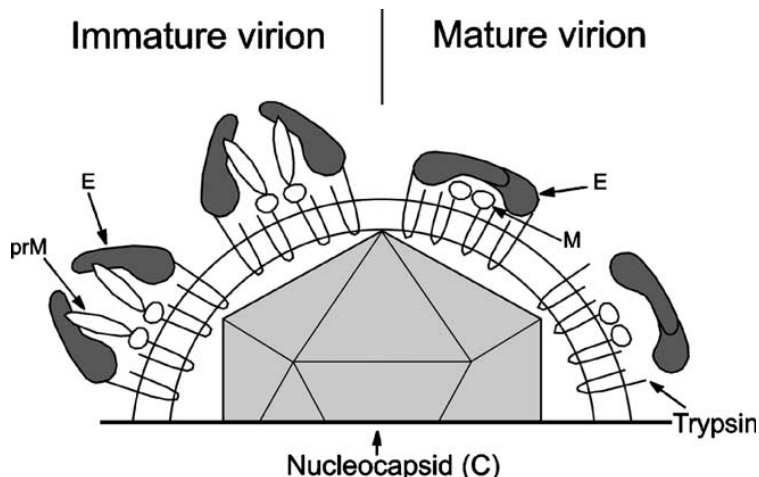
### **3 Původce onemocnění**

#### **3.1 Popis struktury viru klíšťové encefalitidy**

Virus klíšťové encefalitidy je člen rodu Flavivirů, čeledi Flaviviridae. Všichni zástupci rodu flavivirů mají společnou strukturu virionu, organizaci genomu a životní cyklus (Lindenbach, Rice, 2003).

Virus klíšťové encefalitidy je malý (přibližně 50 nm), sférický, obalený RNA virus. Obal viru je složen z dvacetistěnné kapsidy, jejíž proteiny označované kapsidové proteiny C tvoří plášť kolem genomu (Heinz, Tuma, Kunz, 1981). Další částí je vnější lipoproteinový obal, kterým se kapsida obalí při prostupu přes membrány hostitelské buňky. V tomto obalu se nacházejí dva typy proteinů: protein E, který tvoří jeho převážnou část a malý protein M, odvozený ze svého většího prekursoru prM (přítomný jen

v nezralém viru) (Mandl, 2005). Tento protein na vnitřní straně lipidové dvojné vrstvy váže obal k nukleokapsidě. Označuje se jako membránový protein M (obr. 1).



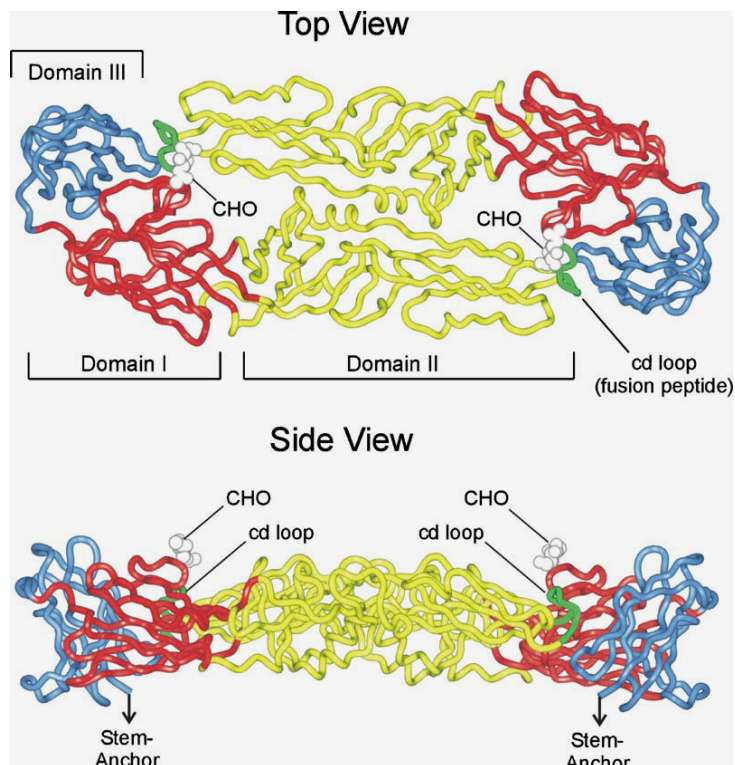
Obr.1 Schéma strukturní organizace zralého a nezralého virionu viru KE (Heinz, 2003).

### Struktura a funkce proteinu E

Molekulová struktura proteinu E je neobvyklá ve srovnání s jinými virovými obalovými proteiny. Nevytváří totiž špičaté výběžky, ale probíhá souběžně s povrchem virionu (Lindenbach, Rice, 2003). Je tvořen dvěma monomerními podjednotkami připojenými k membráně. Každý monomer proteinu je tvořen odlišnými doménami (označ. I-III) (Rey, Heinz et al., 1995). Doména I má strukturu beta soudku, obsahuje dva disulfidické můstky a jeden vedlejší úhlovodíkový řetězec. Doména II je složena ze dvou nezávislých dlouhých smyček, které se protahují z domény I a tvoří strukturu podobnou prstu s krátkou antiparalelní beta strukturou v jeho bázi. Jedna ze smyček je stabilizovaná třemi disulfidickými můstky. Doména III obsahuje žlábek typický pro konstantní doménu imunoglobulinu. Obsahuje jeden disulfidický můstek a je spojená s doménou I sekvencí asi 15 aminokyselin (obr. 2). Struktura těchto domén má vlastnosti peptidického pantu, který je zřejmě nutný pro strukturální změny při fúzi (Heinz FX, 2003, Mandl, Guirakhoo et al., 1989).

Protein E má dvě hlavní funkce, zajišťuje vazbu na buňku a umožňuje fúzi. Je tedy nezbytný pro vstup viru do buňky, pro zahájení endocytózy a pro fúzi virové membrány s buněčnou, která je spuštěna nízkým pH (Lindenbach, Rice, 2003). Je to hlavní virový antigen, který je zodpovědný za tvorbu neutralizačních protilátek a indukci imunitních reakcí v infikovaném organismu.





Obr. 2 Struktura proteinu E určená rentgenovou krystalografií (Rey et al., 1995).

### Genom viru KE

Genom tvoří jedině 11 000 nukleotidů dlouhé vlákno RNA, které má pozitivní polaritu (+ RNA) a je charakteristické pro všechny členy rodu flavivirů (Lindenbach, Rice, 2003). Hlavní část genomu je tvořena jedním otevřeným čtecím rámcem (ORF-„open reading frame“), který kóduje všechny virové proteiny. To jsou strukturální proteiny (kapsidový C, membránový M a obalový E protein) a sedm nestructurálních proteinů (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). Proteiny NS2B, NS3 představují proteázu a helikázu, NS4A, NS4B a NS5 RNA-dependentní RNA polymerázu (Heinz, 2003, Steffens et al., 1999). Strukturální proteiny jsou kódovány na 5'konci jednou třetinou ORF ve sledu C, prM/M, E následované řadou nestructurálních proteinů (Heinz, 2003, Mandl, 2005). Otevřený čtecí rámec je na 5' a 3' koncích lemován krátkými nekódujícími oblastmi (NCR- noncoding region). Z analýzy 12 různých kmenů viru KE vyšlo, že délka 3'nekódující oblastí se pohybuje od 350 do 750 nukleotidů. 5'končící nekódující oblast je dlouhá přibližně 100 nukleotidů. Přepokládaná sekundární struktura 3' a 5'NCR obsahuje části důležité pro replikaci, translaci a sbalení genomu (Proutski, Gould et al., 1997). Zjistilo se, že různorodost v délce 3'NCR není spojena s typem viru KE ani různým geografickým umístěním v endemických oblastech (Wallner, Mandl et al, 1995). 3'NCR je složena z 3'končící základní části dlouhé 350 nukleotidů a variabilní oblasti umístěné mezi základní částí a otevřeným čtecím rámcem. Základní část byla nalezena u všech subtypů viru KE, je vysoce konzervovaná a pravděpodobně má

funkční důležitost. Její sekundární struktura je nezávislá na sekvenci sousední variabilní oblasti. (Rauscher et al, 1997, Proutsky, 1997).

### **3.2 Způsob replikace viru KE**

Prvotní rozpoznání buňky a následná fúze probíhá prostřednictvím obalového proteinu E. Proces fúze je vysoce účinný a rychlý. Jeho základní mechanismus vychází ze struktury jeho pre- a postfúzní konformace a kvartérní struktury ve virovém obalu (Stiasny, Heinz, 2006). K tomu, aby fúze proběhla správně je potřebný specifický spouštěč. Tímto spouštěčem je u viru KE snížení pH, ke kterému dojde po pohlcení viru receptory řízenou endocytózou (Stiasny, Allison et al., 2002, Stiasny, Kössl et al., 2007). Protein E řídí spojení virové membrány s endosomální, to vede k uvolnění virového genomu do cytoplazmy (Stiasny, Heinz, 2006). Adsorpce virionu na povrch buňky vede ke splynutí virového obalu s cytoplazmatickou membránou a do hostitelské buňky pak proniká jen nukleokapsida. Proniklá částice je destruována buněčnými proteolytickými enzymy. U RNA virů s pozitivní polaritou je nukleokapsida likvidována proteolytickými enzymy asociovanými s cytoplazmatickou membránou. Dojde tak k obnažení genomu a ten se následně váže na ribosomy, kde dojde k jeho translaci (Lindenbach, Rice, 2003). Protože je genom tvořen pozitivním vláknem RNA, může tato RNA sloužit hned jako informační RNA (mRNA) a být překládána do polypeptidů. K transkripci dochází pomocí RNA-dependentní RNA polymerázy (kódovaná virovými proteiny NS4A, NS4B a NS5) za vzniku komplementárního vlákna, které je pak matricí pro produkci nových genomů. Replikací virové +RNA vznikají negativní RNA (-RNA) kopie, ty slouží jako templát pro nové +RNA řetězce. Translací na ribozomech vzniká jediný polyprotein. Je kotranslačně a postranslačně štěpen na jednotlivé virové proteiny, které jsou v polyproteinu uspořádány v pořadí 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3' (Mandl, 2005). Ke zkompletování viru dojde v endoplazmatickém retikulu a vzniká tak nezralý virion obsahující protein C, E, prM (Mandl, 2005, Heinz FX, 2003). Zralé viriony vznikají rozštěpením proteinu prM buněčnou proteázou hostitele-furinem v kyselých váčcích Golgiho aparátu TGN (trans-Golgi network) (Stadler, Allison et al., 1997). Štěpením proteinu prM vznikne menší protein M a dojde k přeměně proteinu E, tím je umožněna jeho fúzovací funkce (Allison, Tao et al., 2003). Nakonec jsou zralé viriony uvolněny z buňky fúzí transportních váčků s plazmatickou membránou hostitelské buňky.

### **3.3 Flaviviry a subtypy viru KE**

Rod Flavivirus obsahuje 70 různých antigeně příbuzných druhů, jejichž rozšíření je celosvětové (Gaunt, Sall et al., 2001). Flaviviry můžeme rozdělit do třech skupin, podle způsobu přenosu, na viry

přenášené komáry, klíšťaty a viry bez vektora. Z virů přenášených komáry jsou významnými patogeny člověka: virus Dengue (DenV), virus Žluté zimnice (YFV), virus Japonské encefalitidy (JEV), virus klíšťové encefalitidy (TBEV) a virus Západního Nilu (WNV).

Mezi viry přenášené klíšťaty u nás patří virus KE, Tribeč, Uukuniemi a Eyach. V Evropě jsou to viry Louping ill, Crimean Congo hemorrhagic fever (CCHF), Bhanja, Thogoto a Dhori (Danielová, 2007). Podle geografického rozmístění a antigenních charakteristik se virus KE dělí na tři subtypy:

- evropský (Central European encephalitis, CEE)
- dálného východu (Russian spring-summer encephalitis, RSSE).
- sibiřský

Hlavním vektorem evropského subtypu je klíště *Ixodes ricinus*. Jako prototypový kmen tohoto subtypu je považován kmen Neudörfl izolovaný v Rakousku. U zbylých dvou je vektorem klíště *Ixodes persulcatus* a prototypovým kmenem je u subtypu dálného východu kmen Sofjin izolovaný v Primorsky (Hayasaka et al., 2001), u sibiřského subtypu je to kmen Vasilchenko (Gritsun et al., 1993). Antigenní rozdíly mezi těmito různými subtypy byly potvrzeny serologickými testy. Jednotlivé subtypy se liší mírou neurovirulence a neuroinvasivity (Dumpis et al., 2000).

### **3.4 Antigeně příbuzné druhy**

Označují se jako viry komplexu klíšťových encefalitid. Z rodu Flavivirus jich 8 ze 14 působí onemocnění u lidí. Komplex zahrnuje tyto viry (Danielová, 2007):

- Středoevropská klíšťová encefalitida
- Ruská jaro-letní encefalitida
- Kyasanurská horečka
- Omská hemoragická horečka
- Powassan
- Langa
- Louping ill
- Negishi

### **3.5 Imunitní odpověď na infekci flaviviry a její role v patogenezi**

Po proniknutí viru do těla dojde k aktivaci dendritických a Langerhansových buněk kůže virovým antigenem a jejich následné migraci do místních lymfatických uzlin, kde aktivují T buňky. Po replikaci v lymfatické tkáni se virus dostává do cirkulace (Johnston et al., 2000, Byrne, Halliday et al., 2001).

Citlivost k flavivirové encefalitidě vzniká jako následek selhání nějakého kroku v imunitní odpovědi. Prokázalo se, že flaviviry vyvinuly mechanismy ovlivňující funkci efektorů přirozené i získané imunitní odpovědi (Chambers, 2003).

V obraně proti flavivirové infekci jsou významné interferony. Jako první jsou produkovány dendritickými buňkami interferony INF $\alpha$  a  $\beta$  (Libraty, 2001, Koník et al., 2006). Tyto interferony zabraňují translaci a replikaci virové RNA (Diamond, Harris, 2001). Funkce INF- $\gamma$  není zcela známá, protože má na imunitní odpověď různý vliv. Zahrnuje to tvorbu protizánětlivých a antivirových látek, jako například oxid dusnatý (Lin, Huang et al., 1997). Dále způsobuje zvýšení fagocytární aktivity monocytů a makrofágů, protože zvyšuje expresi Fc receptoru.

Dalšími významnými buňkami ve flavivirové patogenezi jsou makrofágy. Mají ochrannou funkci v kontrole infekce prostřednictvím produkce cytokinů a prezentace antigenu B a T lymfocytům (Kulkarni, 1991). Některé ochranné funkce jsou asi zprostředkované stimulací inducibilní NO syntázy (NOS-2) k produkci NO a jiných reaktivních kyslíkatých meziproduktů např. peroxydusitanů (Saxena et al., 2000). Aktivované makrofágy neprodukují jen NO, ale také TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 a další mediátory akutní zánětlivé reakce (Atrasheuskaya et al., 2003).

K rozpadu virem infikovaných buněk dochází díky NK buňkám („natural killers“). Probíhá to uvolněním jejich cytotoxických granulí obsahjících perforin nebo aktivací receptoru vyvolávajícího apoptózu cílové buňky (Orange, Fassett et al., 2002). Jsou aktivovány IL-2 a INF- $\gamma$ .

Jako další se uplatňují přirozené protilátky, které představují počáteční obranu proti patogenům. Jsou to hlavně protilátky třídy IgM, ale byla popsána i aktivita IgG. Protilátky IgM lépe aktivují komplement než IgG, účinně aglutinují a neutralizují viry (Baumgarth, Herman et al., 2000, Ochsenbein, Fehr et al., 1999).

Dochází k aktivaci komplementu, který tvoří důležitou přirozenou imunitní odpověď na přítomnost houbových, bakteriálních a virových patogenů. Komplement způsobuje lýzu virem napadených buněk zprostředkovanou membránovým komplexem C5-C9, nahomadění a aktivaci monocytů a granulocytů pomocí C3a a C5a, zesílení fagocytózy díky C3 (Ochsenbein, Zinkernagel, 2000).

Role buněčné a humorální imunity při patogenézi flavivirových chorob byla studována aktivní a pasivní imunizací normálních a imunodeficientních zvířat. Do buňkami zprostředkované obrany jsou zapojeny CD4+(pomocné) a CD8+(cytotoxické) T lymfocyty. CD4+ při flavivirové encefalitidě pravděpodobně poskytují ochranu před akutní fází nemoci, CD8+ mají cytotoxickou aktivitu a produkují INF- $\gamma$  (Chambers, 2003, Douglas et al., 1994, Takada, Masaki et al., 2000).

Mechanismus humorální protilátkami zprostředkované odpovědi proti flavivirové infekci zahrnuje přímou neutralizaci viru (Crill, Roehring, 2001) a bránění obnažení viru (Gollins, Porterfield, 1984). Většina neutralizačních protilátek rozeznává strukturální protein E a antigenní epitopy jsou

pravděpodobně exponované na jeho povrchu (Heinz, Tuma et al., 1984).

## 4 Popis vektoru viru KE

### 4.1 Klíšťata

Jsou to obligátní krev sající parazité patřící do kmene členovců (Arthropoda), třídy pavoukovci (Arachnida). Jsou rozšířena po celém světě a známá po staletí. Rozeznáváme dvě čeledi klíšťat. Čeď Agrasidae, do které řadíme "soft" nebo agrasid klíšťata. Nacházejí se většinou v teplejších klimatických pásech a sání u nich probíhá rychle (hodiny). Jsou aktivní v noci, kdy parazitují převážně na divokých a domácích zvířatech, jen příležitostně na člověku. Druhou čeledí je čeď Ixodidae, do které patří "hard" nebo ixodid klíšťata. Tato klíšťata sají pomalu (dny) a vyskytují se hlavně v subarktických oblastech (Anderson, 2002, Gustafson, 1993). Během svého životního cyklu procházejí klíšťata různými stádii vývoje. Po vylíhnutí z vajíčka se larva přeměňuje na nymfu, ze které se vyvíjí dospělec. Každé stádium vyžaduje přísun krve, aby se mohl dokončit celý životní cyklus. Larvy mají 3 páry nohou, nymfy a dospělci 4 páry. Klíšťata nemají rozlišenou hlavu, ale mají oblast úst. Zde se nacházejí párové chelicery a hypostom. Chelicery umožňují klíšťeti proniknutí kůží hostitele a hypostom slouží k uchycení v kůži (má zahnuté háčky) a k sání krve. K lepšímu ukotvení v propíchnutém místě slouží rychlá zpevňující látka cement. Dále tato oblast obsahuje makadla, která mají funkci sensorického orgánu. Mezi hypostomy a chelicerami jsou umístěny slinné žlázy (Süss, 2003). Ty mají velký význam v udržování rovnováhy vody a v produkci antikoagulačních látek, lokálních anestetik, toxinů a enzymů. Díky lokálním anestetikům je kousnutí klíšťetem bezbolestné a často ani není člověkem zaznamenáno (Brossard, Wikel, 2004). Hřbet klíšťat je částečně kryt štítkem (scutum) složeným z keratinu. U nedospělých klíšťat a dospělých samic tento štítek kryje jen přední část hřbetu (Daniel, 2007). Díky tomu je zadeček samičky velmi roztažitelný a tak může po příjmu potravy mnohonásobně zvětšit svůj objem. U dospělých samečků je scutem kryt skoro celý hřbet. U agrasid tento štítek chybí, proto název "soft" klíšťata (Gustafson, 1993). Klíšťata mají jednoduché oči, které jsou umístěny na okraji scuta. U některých druhů mohou oči chybět, jako například u klíšťete *Ixodes ricinus*. Velikost klíšťat je různá v závislosti na druhu.

### 4.2 Životní cyklus klíšťete

*Ixodes ricinus* je u nás nejčastějším a nejvýznamnějším zástupcem čeledi Ixodidae. Vyskytuje se ve většině zemí Evropy (kromě Islandu), ale můžeme ho nalézt i v některých oblastech severní Afriky. Po

konečné dávatelky krve opustí dospělá samička hostitele, naklade 500-5000 vajíček a následně umírá. Vajíčka mají oválný tvar, jsou pokryta voskovým sekretem a viditelná pouhým okem. Doba potřebná k vylíhnutí larev z vajíček se liší. Může trvat týdny až několik měsíců a závisí na aktuální teplotě. Po vylíhnutí přijme larva první krev a díky tomu se může přeměnit na nymfu. Nymfa se po přijetí krve vyvine v dospělce. Dospělá nenasátá samička *I. ricinus* má velikost 3-4 mm, zatímco dospělý sameček jen 2,5 mm, nymfy měří 1-2 mm a larvy 0,6-1 mm (Süss, 2003, Heinz, 2007). Klíšťata čeledi Ixodidae zvětšují velikost těla během sání 10-200krát. Larvy sají na svém hostiteli přibližně 2-4 dny a velikost těla zvětšují 10-20krát. Nymfy sají v průměru 3-5 dní velikost těla zvětšují 15-40krát. Dospělé samičky sají 6-10 dní a velikost těla zvětší 100-200krát. V každém vývojovém stádiu sají klíšťata jen jednou. Vyjimka je u dospělých samečků, kteří sají několikrát a nebo vůbec. Ke kopulaci dochází na hostiteli ještě před sáním a poté sameček umírá (Süss, 2003). Celý vývojový cyklus je ovlivněn klimatickými podmínkami a dostupností vhodného obratlovčího hostitele. V Evropě trvá přibližně 1-3 roky, ale byla znamenána délka cyklu i více než 6 let. V každém stádiu je klíšť *I. ricinus* schopno přezimovat, a to v horních vrstvách půdy nebo pod vrstvou listů. Klíšťata se stávají aktivními teprve když teplota půdy vzroste na 5-7°C, optimální teplota je pro ně 18-25°C. Hlavním limitujícím faktorem aktivity klíšťat je vlhkost, kdy se optimum pohybuje mezi 86-96%. V Evropě je sezónní aktivita klíšťat s maximem květen-červen a srpen-září (Daniel, 2007).

Klíšťata žijí v určitých místech se specifickou vegetací. Rychlost vývoje klíšťat závisí na teplotě, zatímco jejich přežití je omezeno ztrátami vody v období sucha. Protože je k přežití klíšťat nutná vysoká vlhkost, nalézáme je hlavně v listnatých lesích s přilehlými pastvinami a loukami, v hustých křovinách a houštinách. Larvy většinou najdeme blíže zemi než nymfy a dospělce. Ti se vyskytují na trávě přibližně 10-50 cm nad zemí, více než 1,5 m je nalézáme jen vzácně. Klíšť *I. ricinus* nemá oči, a tak potřebuje jiné způsoby, jak se zachytit na hostiteli. Proto je vybaveno sensorickými orgány, které v okolí zachycují vydávané teplo, vydýchaný oxid uhličitý a mastné kyseliny, které jsou uvolňovány obětí při pohybu vegetací. Pro orientaci během sání slouží tzv. Hallerův orgán umístěný na prvním páru nohou (Süss, 2003, Leonovich, 1989). Klíšťata typicky sedí na okraji trávy, mávají předními nohama (zde jsou sensorické orgány) a čekají na hostitele, který o něj zavadí (M. Daniel, 2007).

*I. ricinus* parazituje na velkém okruhu druhů zvířat, známo je kolem 300 druhů savců, ptáků a plazů. U nás vývojová stádia klíšťate zajišťuje 47 druhů savců a 55 druhů ptáků, vývoj trvá 1,5-2(3) roky (Daniel, Danielová, Kříž, 2007). Každé vývojové stádium parazituje na jiném hostiteli. Larvy a nymfy na zvířatech různých velikostí, dospělci na větších zvířatech. Člověk je napadán jen náhodně a tvoří slepý článek řetězce. Asi nejdůležitějšími hostiteli klíšťat jsou hlodavci, v mnohých částech Evropy je to vysoká zvěř (Süss, 2003).

### 4.3 Klíště jako vektor

Jako vektory se označují krev sající klíšťata a hmyz, kteří přenášejí patogena na obratlovčího hostitele v průběhu sání. Patogen musí být schopný se ve vektoru (klíštěti) pomnožit. Schopnost jednotlivých druhů klíšťat působit jako vektory závisí na několika faktorech. Virus musí v klíštěti překonat řadu překážek. První je prostředí uvnitř středního střeva do kterého se virus dostává s nasátou krví. Další překážkou infekce je pak bariéra střeva a slinných žláz (Nuttall, Labuda, 2004).

Klíšťata jsou rozšířená po celém světě, bylo popsáno přibližně 850 druhů. Jsou přenašeči nejméně 38 druhů virů (Labuda, Nuttall, 2004). V přenosu viru klíšťové encefalitidy je nejdůležitějších 8 druhů klíšťat, ze kterých jsou nejvýznamnější přenašeči *Ixodes ricinus* v Evropě a *Ixodes persulcatus* v Asii (Heinz, 2007).

Druhy klíšťat přenášející virus klíšťové encefalitidy (Gustafson, 1993):

- *Ixodes ricinus*
- *Ixodes persulcatus*
- *Ixodes arboricola*
- *Ixodes hexagonu*
- *Heamaphysalis punctata*
- *Heamaphysalis concinna*
- *Dermacentor marginatus*
- *Dermacentor reticulatus*

### 4.4 Přenos viru

Cyklus přenosu viru může být znázorněn jako trojuhelník vzájemných interakcí patogen-hostitel, patogen-vektor a vektor-hostitel (Nuttall, Labuda, 2004):

#### Interakce virus-klíště

Při interakci mezi virem a jeho vektorem se virus množí v buňkách vektora, a to ve střevě, buňkách hemocelu a slinných žlázách (Nuttall, Jones et al., 1994).

#### Interakce virus-hostitel

Dochází k replikaci viru uvnitř buněk hostitele. Výsledná infekce závisí na tropismu viru k specifickým buňkám hostitele, na typu tkáně nebo místě infekce (nervová tkáň, klouby). Dále na věku a stavu imunitního systému hostitele.

### Interakce klíště- hostitel

V místě přísátí klíštěte se virus dostane do hostitele, může se přenést i na další klíště (Labuda, Austyn et al., 1996)

### **Slinami-aktivovaný přenos (SAT)**

K účinnějšímu přenosu viru KE na hostitele dochází díky působení slin klíštěte. Termín SAT byl poprvé použit při popisu zvýšení přenosu viru Thogoto díky extraktu slinných žláz (SGE) klíštěte *Rhipicephalus appendiculatus* (Nuttall, Labuda, 2003). Projevuje se zvýšeným přenosem infekce, když je virus spolu s SGE vstříknut do hostitele, ve srovnání s úrovní infekčnosti, když je patogen vstříknut sám (Nuttall, Labuda, 2004, Kýcková, Kopecký, 2006). Příkladem může být pokus s virem Thogoto, kdy jím byla infikována morčata společně s SGE částečně nasátých samiček klíšťat *Rhipicephalus appendiculatus* nebo *Amblyomma variegatum*. Počet infikovaných nymf byl 10x vyšší než když byl virus inokulován sám bez SGE (Jones, Nuttall, 1989). Podobně byl SAT zjištěn u viru KE (Nuttall, Labuda 2004). Nepřímý důkaz SAT byl poskytnut z pozorování přenosu viru mezi infikovanými a neinfikovanými klíšťaty během společného sání (co-feeding) na jednom hostiteli (Labuda, Jones et al., 1993, Jones, Davies et al., 1987). U virů přenášených klíšťaty podporuje SAT přenos tím, že působí spíše na hostitele než na virus. Důkazem toho je studie s virem Thogoto. Byl smíchán s SGE a pak přenesen do buněčné kultury, infekčnost viru se nezměnila (Jones, Hodgson, 1992, Nuttall, Labuda, 2004). V místě sání v kůži se uplatňuje hemostatická, zánětlivá a imunitní odpověď hostitele. Klíště naproti tomu ve slinách produkuje antihemostatické, protizánětlivé a imunomodulační molekuly, které mu usnadňují sání krve. Těmito látkami jsou proteiny vázající histamin a imunoglobulin, inhibitory komplementu a cytokinů, NK buněk atd. (Nuttall, Labuda, 2004).

### **Sousání (co-feeding)**

K účinnému přenosu viru KE může dojít během společného sání klíšťat, i když u hostitele není přítomná virémie (Labuda, Jones et al., 1993). Při společném sání dojde k infekci neinfikovaných klíšťat, které sají v blízkém okolí infikovaných klíšťat (Danielová, 2007).

### **Transovariální přenos**

Je to přenos z dospělců na potomstvo. Z vajíček infikovaných samiček klíšťat vzniká jen málo infikovaných larev (<0,5%). Přesto že je jeho frekvence příliš nízká na to, aby se virus jenom tímto přenosem udržel v populaci klíšťat, je pro přenos viru KE významný (Nuttall, Labuda, 2003, Süss, 2003).



#### 4.5. Hostitelé

Hostitel je definován jako nositel patogena, ale nemusí automaticky přispívat k jeho přenosu. Nedospělá stádia, to jsou larvy a nymfy, mají za hostitele menší savce a ptáky. Dospělci pak na větší savce jako je vysoká zvěř, kozy, krávy a ovce. Pro většinu hostitelů není virus KE patogenní (Heinz, 2007). Byl proveden pokus, kdy přirozený hostitel *Apodemus sylvaticus* L. a ICR myši byly infikovány středoevropským suptypem (CEE) viru KE. U ICR myši byl zaznamenán vysoký titr viru ve slezině a mozku. U *A. sylvaticus* byl virus přítomen v krvi a slezině, ale ne v mozku. V peritoneálních makrofázích ICR myši došlo ke zmnožení viru, u *A. sylvaticus* ne. U *A. sylvaticus* došlo brzy k vytvoření neutralizačních protilátek, které v počátku první fáze onemocnění dosáhly vysokého titru (Kopecký et al., 1991). To znamená, že i při vysokém titru viru při virémii nedojde k propuknutí nemoci.

Hostitele můžeme rozdělit na rezervoárové, indikátorové a náhodné (Süss, 2003). Rezervoároví hostitelé představují pasivní členy ve vztahu vektor-rezervoárový hostitel (Spielman et al., 2001). Jsou to divoce žijící drobní obratlovci schopní přenášet infekci. Musí být vnímavý k viru a umožnit jeho pomnožení. Probíhá u nich dlouhá (2 až 8 dní) virémie s vysokým titrem viru. Proto je nejpravděpodobnější, že se virus právě z těchto zvířat přenesse na sající klíšťata (Heinz, 2007). Indikátorový hostitelé nejsou zdrojem viru jako jiné vektory, protože mohou vyvinout jen krátkou virémii s nízkým titrem viru (Gerth, Grimshandl et al., 1995). Dochází u nich k neviremickému přenosu viru KE mezi sajícími klíšťaty, proto jsou důležitá pro cirkulaci viru (Heinz, 2007, Labuda et al., 2004). Jsou cennými ukazateli protilátek v epidemiologických studiích. Náhodní hostitelé mohou být infikováni virem a může se u nich projevit virémie. Nemají vliv na cirkulaci viru ani nejsou zdrojem potravy pro klíšťata (Süss, 2003).

Klíšťata parazitují na různých druzích divokých a domácích zvířatech. Obvyklými rezervoárovými hostiteli jsou hlodavci (*Clethrionomys*, *Apodemus*, *Mus*, *Microtus*, *Micromys*, *Pitymys*, *Arvicola*, *Glis*, *Sciurus*, *Citellus*), hmyzožravci (*Sorex*, *Talpa*, *Erinaceus*) a masožravci (*Vulpes*, *Mustela*). Indikátorovými hostiteli jsou lišky (*Vulpes*) a rody letounů (*Myotis*, *Plecotus*, *Rhinolopus*, *Barbastella*), ptáci (*Phasianus*, *Perdix*, a jiné), Duplicenta (*Lepus*) a Artiodactyla (*Capreolus*, *Cervus*, *Rupicapra*, *Sus*, *Alces*, *Bos*, *Ovis*, *Capra*) (Süss, 2003). Nejčastějšími hostiteli viru KE jsou hlodavci. Mezi nejdůležitější patří myši a to hlavně z rodu *Apodemus* a *Clethrionomys* (Dizij, Kurtenbach, 1995, Kocianová et al., 1993). Změny v populaci těchto hlodavců jsou shodné s mírou přenosu viru KE. Zvýšení populace hlodavců vede k zvýšení populace klíšťat a tím zvýšení rizika infekce člověka. Populační dynamika klíšťat *I. ricinus* a *I. persulcatus* je určena dostupností velkých savců, kteří podporují dospělá stádia, naproti tomu kolísání v počtu menších savců a lovného ptactva je srovnatelné s populační dynamikou *I. ricinus* (Süss, 2003).

## 4.6 Přirozená ohniska

Pojetí přirozeného ohniska bylo poprvé popsáno v roce 1930 ruským vědcem Pavlovskim. Rozmístění klíšťové encefalitidy v Evropě je dáno specifickými znaky sezónní dynamiky klíštěte *I. ricinus* a sezónními teplotními charakteristikami (Randolph, 2002a). Cirkulace viru KE závisí na hustotě populace klíšťat a jejich hostitelů. Prevalence viru v populaci klíšťat v ohnisku je určena délkou trvání virémie hostitele, protože virus se do klíštěte většinou dostává sáním na hostiteli u kterého probíhá virémie. Cirkulace viru v přírodě je také ovlivněna množstvím imunních hostitelů v jednotlivých oblastech. Dalšími důležitými charakteristikami ve vývoji ohniska KE jsou vlastnosti biotopu, teplota (Tab. 1). Aktivita klíšťat začíná při teplotě 5-10°C, optimální teplota je pro ně 18-25°C. Dalším limitujícím faktorem je vlhkost půdy a relativní vlhkost (optimum 86-96%) (Daniel, 2007). V poslední době byly ve střední a severovýchodní Evropě zaznamenány sezónní změny výskytu KE. Přesto, že nerovnoměrnosti ve výskytu KE nemůžou být dostatečně vysvětleny zaznamenaným zvýšením teploty, předpokládá se, že je to jeho možný následek (Heinz, 2007, Randolph, 2004, Daniel, Danielová et al., 2003). Do hodnocení musí být zahrnuty i další faktory ovlivňující výskyt KE, přesto je dopad oteplování klimatu na rozmístění KE ve střední Evropě prokazatelný (Zeman, Bene, 2004).

<b>Faktory ovlivňující utváření ohnisek KE</b>
- hustota populace a dynamika infikovaných klíšťat a jejich hostitelů
- dostupnost jednotlivých hostitelů
- podíl imunních hostitelů
- vlastnosti biotopu
- teplota
- sociologické změny

Tab 1. Přehled faktorů ovlivňujících přirozená ohniska KE (Heinz, 2007).

### **Rozmístění přirozených ohnisek KE**

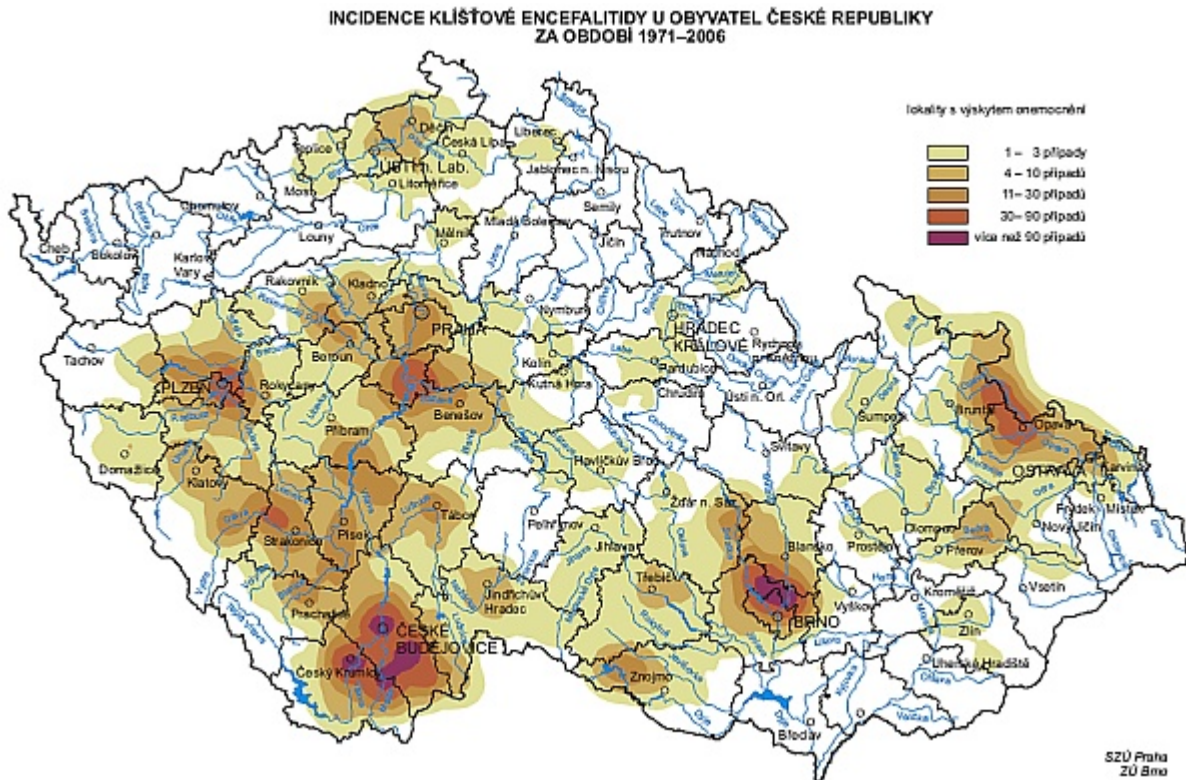
Virus KE je omezen na jednotlivá území střední Evropy, Baltických států a Ruska. Naproti tomu v některých oblastech kde jsou přítomna klíšťata i hostitelé chybí (Suss, 2003, Oehme, Hartelt et al., 2002).

Ohniska viru KE		
Albánie	Francie	Polsko
Rakousko	Německo	Rumunsko
Bělorusko	Řecko	Rusko
Bosna	Maďarsko	Srbsko
Chorvatsko	Itálie	Slovensko
Česká republika	Lotyšsko	Slovinsko
Dánsko	Lichtenštejnsko	Švédsko
Estonsko	Litva	Švýcarsko
Finsko	Norsko	Ukrajina

Tab 2. Kunz, 2007.

Geografické hranice přirozených ohnisek zůstávají stabilní po desetiletí. Zatímco jejich zánik je spíše výjimkou (Süss, Schrader et al., 2004). Existují ukazatelé ze současné doby, které indikují vznik nových ohnisek (Bröker, Gniel, 2003). Popis ekologického stavu v ohniscích KE, je důležitý pro stanovení rizika vystavení populace viru KE populaci a pro nejvýhodnější využití vakcíny. K charakterizaci přirozených ohnisek se využívá metoda zjišťování prevalence viru v klíšťatech *I. ricinus*, virem infikovaných malých savců a protilátek nevakcinované populace v dané oblasti (Süss, 2005). Další možností měření je zjišťování protilátek u krav, koz, lišek (Ramelow et al., 1993, Rieger, 1998), využití satelitního mapování rizikových oblastí, geografického informačního systému (GIS) a určování rezervoárových hostitelů klíšťat (Randolph, 2000, 2002b, Cortinas et al., 2002). Techniky vyšetřování prevalence viru KE u nenasátých a částečně nasátých klíšťat nejsou standardizovány, a proto není možné srovnávat prevalenci napříč Evropou (Süss, Schrader et al., 2004).

## Přirozená ohniska v ČR



Obr. 3 Mapa výskytu KE v České republice za období 1971–2006.

Mapa výskytu KE je vytvořena podle místa předpokládané infekce (kde došlo k napadení klíštětem). V řadě případů nešlo přesně určit místo nákazy, proto je někdy počet hlášených onemocnění výrazně vyšší než těch, která jsou využita pro konstrukci mapy. Na mapě nemohou být tedy přírodní ohniska, která se dosud onemocněním lidí neprojevila, protože je lidé z nějakého důvodu nenavštěvují (Kříž, Beneš, 2007).

## 5 Onemocnění virem KE

### 5.1 Klinický popis onemocnění

Onemocnění klíšťovou encefalitidou má dvoufázový průběh (Kaiser, 2002). Inkubační doba trvá většinou 7–14 dní, ale může se pohybovat mezi 2–28 dny. První fáze trvá 2 až 8 dní a shoduje se s viremickou fází (Kaiser, 2007). Většinou má necharakteristické, chřipkové příznaky jako jsou: únava, teplota (nad 38°C), bolesti hlavy, zvracení, nechutenství, závrať, zarudlé hrdlo. První fáze je provázena obdobím bez horeček, které trvá 2–20 dní. Během tohoto období se u pacienta neprojevují příznaky. Další zvýšení teploty značí nástup druhé fáze (Haglund, Günther, 2003, Kaiser, 2007, Chmelík, 2007).

Přibližně u dvou třetin infikovaných osob proběhne infekce virem inaparentně. U zbylé třetiny dojde za 2 až 4 týdny po infekci k propuknutí druhé fáze po tom co se virus dostane do CNS. Z toho u 50-77% dojde k typickému dvoufázovému průběhu nemoci. U zbývajících 23-50% nejsou znatelné symptomy v první fázi, infekce se projeví až nástupem druhé fáze (Lotric-Furlan et al., 2002, Kaiser, 2007). Klinicky se druhá fáze projevuje jako meningitida, encefalitida, meningoencefalomyelitida nebo meningoencefaloradikulitida (Haglund, Günther, 2003, Jereb, Karner et al., 2006). Hlavním příznaky meningitidy jsou těžké bolesti hlavy, nevolnost, zvracení, strnulost šíje a vysoké horečky. Pro encefalitudu jsou charakteristické poruchy vědomí, které mohou vést až ke kómatu. Další příznaky jsou nesoustředěnost, bolesti svalů, křeče, závratě a poruchy řeči. Meningoencefalomyelitida je ve vážných případech provázena parézami, které obvykle postihují horní polovinu těla. U paralýz může později docházet k mírnému zlepšení. Parézy způsobené následkem myelitidy jsou provázené svalovou atrofií (Mickiene et al., 2002, Kaiser, 1999).

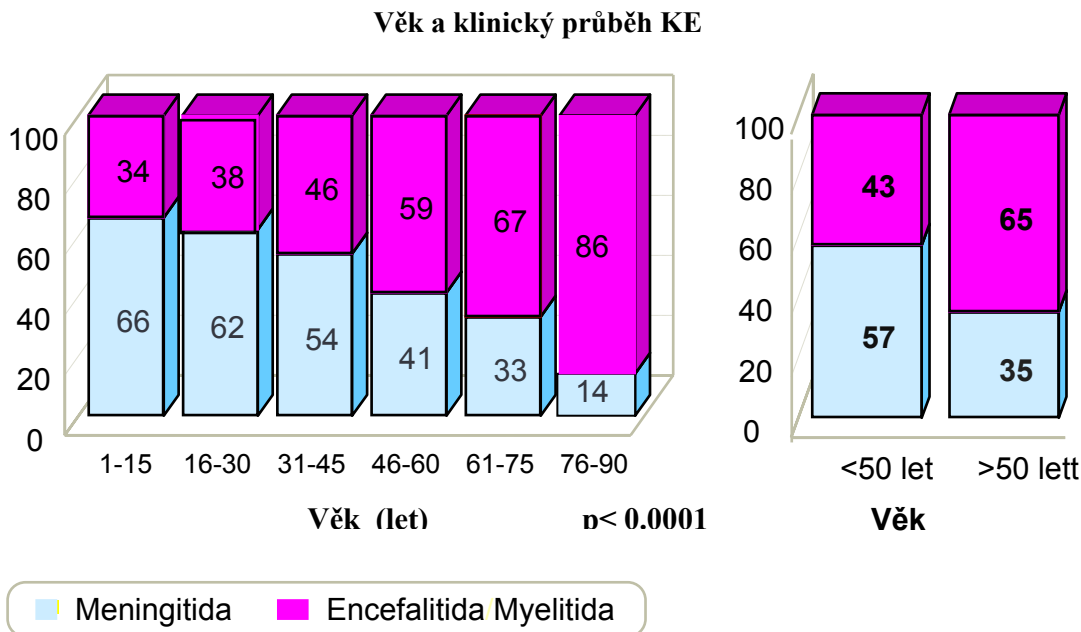
Průběh infekce se liší u subtypu dálného východu od evropského subtypu. Počátek nemoci je těžší. Dochází k ztuhnutí šíje, poruchám zraku, parézám, paralýzám a křečím. V těžkých případech může dojít ke smrti týden po propuknutí nemoci. Míra úmrtnosti je asi 20% u subtypu dálného východu, u evropského subtypu je jen 1-2%. Tyto údaje mohou být ovlivněny rozdílnou dostupností lékařské péče v západní a východní Evropě (Kaiser, 2007).

## 5.2 Patogeneze

Projev klíšťové encefalitidy závisí na druhu viru a na imunitním stavu hostitele. Po kousnutí infikovaným klíštětem se virus pomnoží v Langerhansových buňkách kůže a granulocytech. Lymfatickou cestou se dostává do místních lymfatických uzlin, kde dojde k jeho další replikaci (Labuda, Austyn et al., 1996). Za několik dní se pak dostane do krevního řečiště a dojde tak k virémii. Následně se dostane do různých orgánů a tkání. Hlavně do sleziny, brzlíku a jater, kde se ve velkém replikuje. Touto cestou je viru umožněno dostat se do CNS. Překážkou infekce CNS tvoří endotel kapilár. Proto je nutné masivní pomnožení viru v prvotně infikovaných orgánech. Jakmile se virus dostane do endoteliálních buněk, zreplikuje se v nich, pronikne do CNS a šíří se dál do mozkové tkáně (Chambers, 2003, Haglund, Günther, 2003). Méně časté je šíření viru po nervových vláknech. Tento způsob šíření může být důležitý při infekci aerosolem. Po napadení neuroepiteliálních buněk nosí mukózní membrány vstoupí virus do mozku přímo cestou čichovým nervem. Neurální šíření viru KE má kratší inkubační dobu a způsobuje velmi vážné infekce (Sobolev, Shestopalova, 1978).

## Věk a klinický průběh KE

Se zvyšujícím se věkem (60 a více) je průběh nemoci těžší (Obr. 4), vede k poruchám vědomí, parézám, poruchám funkce mozečku a někdy až ke smrti. Doba hospitalizace je většinou 3 týdny, ale u vážnějších případů může trvat déle. U dětí probíhá onemocnění většinou jako meningitida, ale byly zaznamenány i těžší formy vedoucí ke smrti (Kaiser, 1999, Kunze et al., 2004, Kunze et al., 2005, Haglund, Günther, 2003).



Obr.4 Kaiser, 2007.

## 5.3 Léčba, postencefalitický syndrom

### Léčba

Proti klíšťové encefalitidě neexistuje specifická léčba (Günther, Haglund, 2005). Dříve se k léčbě doporučoval imunoglobulin, v současnosti se již neužívá (Broker, Kollaritsch, 2008). V první fázi onemocnění se podávají antipyretika a analgetika. Druhá fáze je léčena symptomaticky, důležitá je dobrá hydratace a výživa. Příznaky poruchy mozečku vyžadují delší rehabilitaci, poruchy dýchání u těžkých encefalitid a encefalomyelitid umělou plicní ventilaci (Chmelík, 2007). Důležitá je fyzioterapie paralyzovaných končetin jako prevence proti svalovým atrofiím (Kunze, 2007).

..

## **Postencefalitický syndrom**

Může se objevit po prodělání meningoencefalitidy. Zhoršuje kvalitu života, zatěžuje zdravotní systém dlouhodobou hospitalizací a neschopností pracovat, způsobuje přetrvávající neurologické symptomy a sociální stres pacientů (Günther, Haglund et al., 1997). Vážné projevy syndromu klesají po 1 až 3 týdnech, ale může docházet k dlouhotrvajícím funkčním poruchám CNS a rekonvalescence může být velmi dlouhá (Cizman, Rakar et al., 1999). Incidence následků klíšťové encefalitidy se pohybuje mezi 35%-58% (Haglund, Günther, 2003). V Rakousku byly u 10-20% pacientů s těžkým průběhem KE zaznamenány dlouhodobé nebo trvalé následky jako těžké bolesti hlavy, závratě, porucha koncentrace, deprese, poruchy autonomního nervového systému, sluchu a poruchy nálad. Trvalé parézy a atrofie se vyskytovaly u 3-11%. U paréz došlo ke zmírnění, ale ve vzácných případech můžou přetrvávat svalové atrofie (Kaiser, 2007).

Studie následků onemocnění klíšťovou encefalitou v Českých Budějovicích zjistily, že hlavními obtížemi byly bolesti hlavy, závratě (časté u pacientů nad 65 let), třes, problémy s koncentrací a spánkem. U 24% pacientů byl diagnostikován postencefalitický syndrom. Z provedeného tzv. Oxfordského testu vyplynulo, že byly významně ovlivněny fyzické funkce, fyzické omezení rolí, emoční omezení rolí, fyzické a emoční omezení sociálních funkcí, bolest, mentální zdraví a všeobecné vnímání vlastního zdraví. Výrazné zhoršení kvality života bylo zaznamenáno u žen (Chmelík, 2007).

## **5.4 Metody diagnostiky KE**

Klinicky se nákaza může projevit jako meningitida, meningoencefalitida nebo meningoencefalomyelitida. Protože tomuto klinickému obrazu může odpovídat množství různých neurologických poruch, je nutné vyloučit nákazy způsobené například herpes virem, enteroviry a jinými. Díky necharakteristickým příznakům onemocnění, musí být diagnóza stanovena laboratorně (Holzmann, 2003). V průběhu první viremické fáze můžeme virus izolovat z krve nebo stanovit přítomnost virové nukleové kyseliny v mozku a ostatních orgánech pomocí RT-PCR (Růžek et al., 2007, Rudenko, Golovchenko et al., 2004). Tyto techniky stanovení ale nemají velký význam. U většiny postižených osob přijatých do nemocnice jsou už totiž znatelné neurologické symptomy, protože u nich už propukla druhá fáze onemocnění. V této druhé fázi je virus znatelný v krvi a mozkomíšním moku, začíná se rozvíjet humorální imunitní odpověď. Proto je diagnostika KE založena na průkazu specifických protilátek, ty jsou prokazatelné na počátku druhé fáze onemocnění a postupně se zvyšují. Dříve se používaly ke stanovení KE metody komplement fixace (Slonim, Hloubal, 1959) a inhibice hemaglutinace (Kunz, Hofmann, 1971). V akutní fázi IgM protilátek se k detekci viru KE užívala metoda redukce 2-merkaptioethanolem v testu inhibice hemaglutinace. Tento test byl založený na schopnosti 2-merkaptioethanolu inaktivovat

protilátky typu IgM. V dnešní době se využívá k průkazu protilátek vůči viru KE metody ELISA, kdy se stanovují specifické protilátky IgM a IgG v séru a mozkomíšním moku. Z vyšetření mozkomíšního moku můžeme zjistit zvýšenou hladinu leukocytů (100-300 buněk/ $\mu$ l) s normální nebo zvýšenou hladinou glukózy a s nezvýšenou hladinou laktátu (Chmelík, 2007).

U většiny pacientů u kterých se začínají projevovat příznaky onemocnění, jsou specifické protilátky IgM a IgG prokazatelné už v prvním vzorku séra. Naproti tomu jsou tyto protilátky detekovatelné v mozkomíšním moku jen u 50% těchto pacientů, ale za 10 dní po začátku onemocnění jsou i zde prokazatelné. Ve velmi vzácných případech jsou v prvním vzorku séra prokazatelné jen IgM protilátky. Tento výsledek musí být potvrzen i ve druhém vzorku, protože samotné IgM protilátky nestačí k potvrzení diagnózy. IgM protilátky mohou být v séru prokazatelné několik měsíců po infekci. IgG protilátky zůstávají v těle po celý život a vytváří tak imunitu, která chrání před reinfekcí (Holzmann, 2003, Heinz, 2005, Hofmann, Kunz et al., 1983.).

Vzácně může dojít k selhání vakcíny. Pokud se objeví, může být sérodiagnostika obtížná. U některých těchto pacientů jsou serologické testy podobné jako u nevakcinovaných. Někdy jsou zjistitelné jako první jen IgG protilátky, které se rychle zvyšují a IgM se objevují později (Holzmann, 2003).

## 6 Prevence vzniku onemocnění

### 6.1 Možnosti ovlivnění přisátí klíštěte

Existují různé způsoby jak zabránit přisátí klíštěte, jsou ale omezeny svou účinností. Eliminace klíšťové encefalidity kontrolou vektorů, která by narušila cyklus viru v přírodě není efektivní ani praktická. Jediným účinným prostředkem v boji proti onemocnění je prevence (Mutz, 2004).

Přisátí klíštěte můžeme ovlivnit různými preventivními opatřeními (Tab.3), které mají různou úroveň účinnosti.

Obecná preventivní opatření
- vyhýbání se rizikovým oblastem, pokud je to možné
- ochrana oblečením- světlé barvy, přiléhavé (hlavně kolem zápěstí a kotníků), plné boty
- aplikace repelentů (např. DEET) na kůži, permethrinu na oblečení
- důkladná prohlídka po návratu z lesa
- správné vytažení klíštěte- odstranění klíštěte bez vytáčení, použití oleje, krému atd. může způsobit že se do těla dostane ještě více infekčního materiálu

Tab. 3 Možné způsoby ochrany před nákazou virem KE (Mutz, 2004).



Další snahy jak předcházet nákaze virem KE byly v minulosti soustředěny na kontrolu populace klíšťat v endemických oblastech. V bývalém Československu a Sovětském svazu byly ve velkém používány tetrachlorvinphos, DDT a hexachlor. Neměly však požadovaný efekt. Tyto způsoby prevence nejsou použitelné pro eliminaci a kontrolu nad onemocněním, protože virus není přítomen jen v klíšťatech ale i v divokých zvířatech (Mutz, 2004, Kunz, Heinz, 2003).

Ochranné oblečení může ztížit přísátí klíštěte, musí být ale zcela přiléhavé aby se dosáhlo požadovaného efektu. Pro osoby trávící volný čas v endemických oblastech v teplých ročních obdobích není praktické. Další možnou ochranou jsou repelenty (Schwantes et al., 2008). Všechny tyto způsoby ochrany proti klíšťatům mají jen omezenou účinnost.

V České republice je v současnosti k dispozici počítačový program TICKPRO připravený ve spolupráci Státního zdravotního ústavu (SZU) a Českého hydrometeorologického ústavu (ČHMÚ) v Praze. Tento program umožňuje sledovat změny aktivity klíšťat, které podmiňují i změny rizika napadení jimi (Daniel, Kříž et al., 2008).

## 6.2 Vakcinace

Protože neexistuje proti klíšťové encefalitidě léčba, je nutné onemocnění předcházet. Nejlepším způsobem prevence je aktivní imunizace (Bröker, Kollaritsch, 2008). První používaná vakcína byla vytvořena v Rakousku z kmene Neudörfl. Ve střední a západní Evropě jsou v současnosti dostupné vakcíny od dvou výrobců. Je to v Evropě nejrozšířenější FSME-IMMUN obsahující kmen Neudörfl a vakcína Encepur obsahující kmen K23. Oba kmény jsou vysoce homogenní (Heinz, 2003). Vyvolávají produkci ochranných neutralizujících protilátek, které zkříženě reagují s různými evropskými a asijskými kmény. U obou těchto vakcín došlo v průběhu doby k úpravám. Obě byly určeny všem věkovým skupinám, později byly ale u předškolních dětí pozorovány časté teploty (Rosenkranz, 1997). Proto byly vyvinuty nové vakcíny určené dětem, ve kterých je snížena dávka antigenu na polovinu (Zent, Broker, 2005). Vakcíny jsou navzájem zaměnitelné (Vorob'eva MS et al., 2007).

Očkovací schéma je tvořené třemi dávkami podanými intramuskulárně nebo subkutánně. Po první dávce se podává druhá za 1-3 měsíce, třetí dávka pak za 9-12 měsíců. K vytvoření protilátek dochází za 2 týdny po podání druhé dávky. S očkováním je vhodné začít na podzim nebo v zimě, aby došlo včas k vytvoření protektivní imunity před začátkem aktivity klíšťat (Kunz, Hofmann et al., 1980, Kunz, 2003). Je možné i zkrácené schéma očkování. U vakcíny FSME-IMMUN je pak po první dávce podávána druhá dávka za 2 týdny a třetí dávka za 5-12 měsíců. U vakcíny Encepur je druhá dávka podávána za 7 dní a třetí za 21. Při tomto zkráceném schématu očkování musí dojít k přeočkování za 12-18 měsíců

(Schöndorf, Ternak et al., 2007, Schöndorf, Beran et al., 2007). Přeočkování bylo dlouhou dobu doporučováno za 3 roky. Z provedených studií se zjistilo, že u lidí mladších 60 let stačí přeočkování každé 4 roky, u lidí starších než 60 let zůstává nutnost přeočkování každé 3 roky (Rendi-Wagner, Paulke-Korinek et al., 2007).

Vakcína FSME-IMMUN byla vyvinuta v roce 1971 Christianem Kunzem v Rakousku (Kunz, Hofmann, Stary, 1976). Podnět pro její vývoj způsobilo to, že Rakousko mělo v Evropě nejvyšší počet případů KE. Virus KE byl zodpovědný za více než 50% všech virových meningoencefalitid na východě a jihu země (Kunz, 2003). V roce 1981 byla zahájena v Rakousku kampaň na podporu očkování proti KE, která probíhá na začátku každého roku a trvá 5-6 měsíců. Nebezpečí nákazy KE je veřejnosti připomínáno prostřednictvím televize, rádia a reklamních tabulí. Výsledkem této kampaně je, že množství očkovaných osob se z původních 6% v roce 1980 zvýšilo na 86% v roce 2001 (Kunz, 2003). V současné době je v Rakousku očkováno asi 80% obyvatel, díky tomu klesl počet onemocnění z původních až 700 případů ročně na v průměru 61 mezi roky 2000 a 2006 (Heinz, Holzmann et al., 2007). K největšímu poklesu došlo v rizikových oblastech (Kunz, 2003).

V České republice na rozdíl od Rakouska dochází k nárůstu počtu případů. Proočkovanosť je u nás nízká, dosahuje 11% a v ohniskových oblastech jako jsou Jižní Čechy 20% (Chmelík, 2007). Mezi částí odborné veřejnosti přetrvává názor, že lidé žijící v ohnisku nákazy se během života přirozeně promoří, jsou proto chráněni před nákazou a nemusejí se nechat očkovat. Z analýzy provedené v Jižních Čechách v lokalitě Římov vyplynulo, že poměr manifestních onemocnění KE k inaparentním je zhruba 2:3. Celková séroprevalence po prodělaném onemocnění (manifestní i inaparentní) je 16%, 15% obyvatel mělo vytvořené protilátky po předchozím očkování. Osobám s negativními výsledkem vyšetření bylo nabídnuto očkování, proočkovanosť se zvýšila z původních 15% na 65% (Luňáčková, Chmelík et al., 2003). KE je onemocnění volného času a imunita je proti němu individuální. Očkování proti KE se řadí mezi nadstandartní očkování, tzn. hrazené pacientem, proto může být vnímáno jako méně důležité. Zdravotní pojišťovny u nás hradily 3 dávku základního očkovacího schématu dětí do 15 let. I když mezi nejvíce ohrožené dnes patří osoby starší 60 let a léčba je u nich náročnější. Možným řešením situace u nás by bylo, kdyby celé 3 očkovací dávky hradil stát.

### **6.3 Složení vakcíny a její účinnost**

Vakcíny FSME-IMMUN a Encepur obsahují celý virus inaktivovaný formalinem, stabilizátor a jako adjuvans je používán aluminium hydroxid (tab. 4). Od vyvinutí první vakcíny docázelo k různým změnám ve složení, a to hlavně u stabilizátoru (Zent, Bröker, 2005, Kunz, 2003). Tyto vakcíny jsou vysoce imunogenní a jsou dobře snášeny u dospělých i dětí. Po dokončení třetí dávky očkování je dosaženo více než 99% sérokonverze. Účinnost vakcíny byla potvrzena ze studie provedené v letech

1973-1976 u 30 000 osob z vysoce rizikových oblastí, kdy se po vakcinaci ohrožených skupin lesních dělníků, zemědělců atd. nevyskytl jediný případ (Kunz, 2003).

Tab. 4

Složení vakcín				
	FSME-IMMUN 0,5 ml	FSME-IMMUN 0,25 ml Junior	Encepur pro dospělé 0,5 ml	Encepur pro děti 0,25 ml
Aktivní látka: přečištěný antigen viru KE inaktivovaný formaldehydem	2,4 µg (průměr) 2-2, 75 µg (rozpětí)	1,2 µg (průměr) 1-1, 375 µg (rozpětí)	1,5 µg	0,75 µg
Adjuvant: hydroxid hlinitý Al(OH) <sub>3</sub>	1 mg	0,5 mg	1 mg	0,5 mg
Stabilizátor	Lidský sérový albumin 0,5 mg	Lidský sérový albumin 0,25 mg	není	není
Pufr	Chlorid sodný 3,45 mg Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 2H <sub>2</sub> O 0,22 mg KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,045 mg	Chlorid sodný 1,725 mg Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 2H <sub>2</sub> O 0,11 mg KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,0225 mg	Chlorid sodný Trometamol	Chlorid sodný Trometamol
Sacharóza	Max. 15 mg	Max. 7,5 mg	25±5 mg	12,5± mg
Formaldehyd	Max. 5 µg	Max. 2,5 µg	Max. 5 µg	Max. 2,5 µg
Protamin síran	Stopové množství	Stopové množství	-	-
Antibiotika	Neomycin a gentamicin- stopové množství	Neomycin a gentamicin- stopové množství	Neomycin- hydrochlorid, chlortetracyklin, gentamicin-sulfát- stopové množství	Neomycin- hydrochlorid, chlortetracyklin, gentamicin-sulfát- stopové množství

## 7 Vliv změn klimatu na výskyt KE

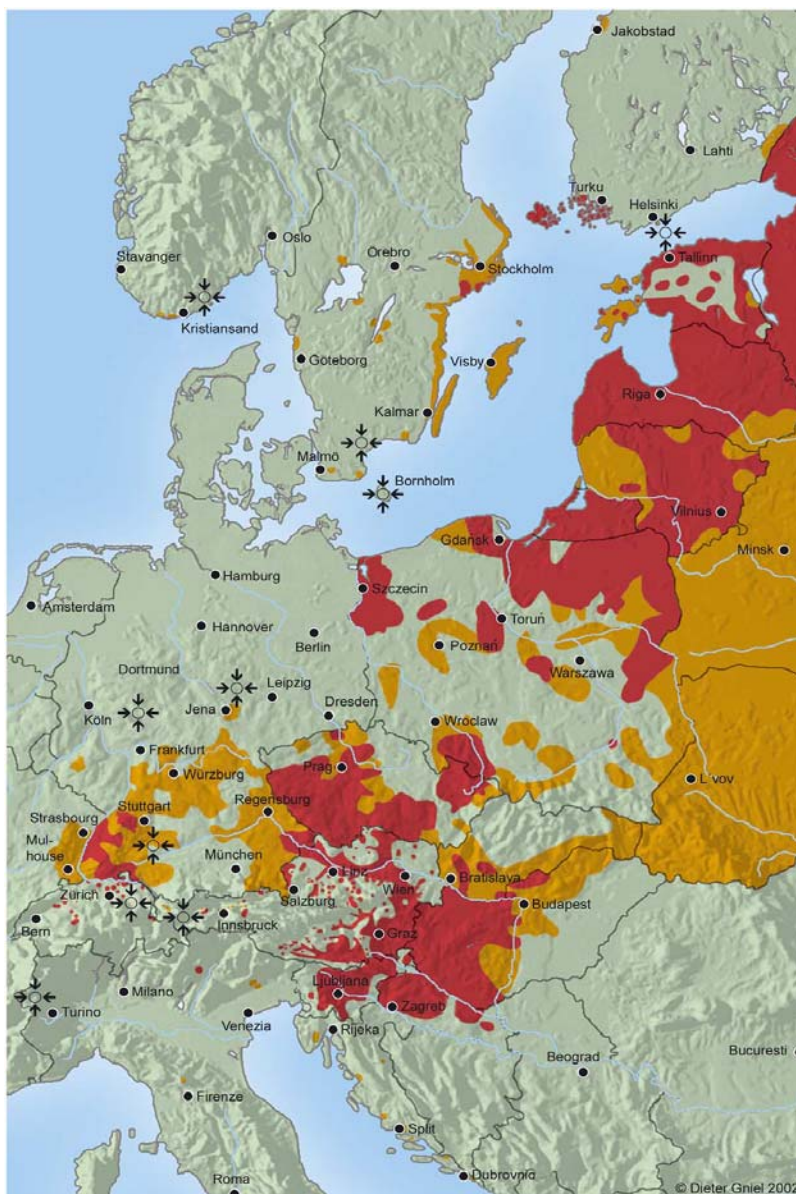
### 7.1 Výskyt ve vyšších nadmořských výškách

Výskyt viru KE je podmíněn výskytem jeho vektora (klíštěte). Výšková hranice výskytu klíštěte *I. ricinus* v Evropě se mění v závislosti na zeměpisné šířce a místním klimatu. V severní Evropě je *I. ricinus* rozšířeno ve výškách blízkých úrovni moře, zatímco v jižní Evropě se vyskytuje v 1500-2000 m n.m.. Ve střední Evropě je riziko nákazy nemocemi přenášenými klíšťaty do 1000 mnm. V České republice je v současné době horní hranice výskytu *I. ricinus* stanovena na 700-750 mnm (Daniel, Kříž et al., 2004, Danielová, Rudenko et al., 2006). Výškový limit výskytu klíšťat byl pozorován a zdokumentován v 50. letech a zůstal nezměněn ve studii provedené v roce 1983. V roce 2002 byl zaznamen výskyt *I. ricinus* v 1080 mnm na Šumavě a v 1260 mnm v Krkonoších. Sebraná klíšťata byla testována na přítomnost viru KE a bakterie *Borrelia burgdorferi*. Přítomnost viru KE byla zjištěna za užití PCR v klíšťatech ze 720 m a *B. burgdorferi* v klíšťatech až do 1020 m (Daniel, Kříž et al., 2004).

Dříve byla hranice výskytu klíštěte *I. ricinus* v ČR do 700 m n.m.. Tento údaj vychází z dlouhodobé studie z let 1981-1983 zabývající se vývojovým cyklem klíšťat *I. ricinus* vyskytujících se v různých výškách v Krkonošském národním parku (Daniel, Černý et al., 1988). V této studii bylo zjištěno, že klíšťata vyskytující se nad 700 m n.m. nejsou schopna dokončit vývojový cyklus. Vlivem dlouhého nepříznivého počasí ve vyšších výškách se trvání vývojového cyklu klíštěte prodloužilo natolik, že se vyčerpaly jeho zásoby energie. Proto klíšťata v různé fázi vývoje, experimentálně zavedená do této výšky, uhynula ještě před dokončením vývoje a nemohla tak vytvořit stálou populaci. Během 90. let byl pozorován posun klíštěte *I. ricinus* a klíšťové encefalitidy do vyšších výšek a byl vysvětlen jako následek klimatických změn v průběhu tohoto období (Lindgren et al., 2000). V roce 2001 byla provedená studie rozšíření *I. ricinus* v Jižních Čechách ve spolupráci se správou národního parku Šumava. Výsledky této studie byly porovnány se staršími studiemi v této oblasti. Z výsledků vyplynulo, že hranice habitatu *I. ricinus* se posunula do vyšších výšek a tím se také rozšířila oblast nebezpečí nákazy klíšťaty přenášenými chorobami. Toto zvýšené nebezpečí nákazy bylo dokázáno prvním zaznamenaným případem KE z vyšších oblastí Šumavy (Borová Lada, 900 mnm, 2 případy z roku) (Daniel, Danielová et al., 2003). Je pravděpodobné, že riziko může ještě vzrůstat s průběhem času, kdy může dojít k vytvoření pevnějších vazeb klíšťat a jimi přenášených patogenů do lokálních horských oblastí (Daniel, Kříž et al., 2004). Tím se podstatně zvyšuje riziko nákazy KE, protože tyto horské oblasti jsou častými rekreačními centry. Vliv klimatických změn na populaci klíšťat a tím i na výskyt onemocnění KE byl prokázán (Tälleklint, Jeanson, 1998, Lindgren et al., 2000, Daniel, Danielová, 2004). Analýza znaků KE v ČR potvrdila dopad oteplování klimatu na rozšíření tohoto onemocnění ve střední Evropě (Zeman, Beneš, 2004).

## 7.2 Nová ohniska

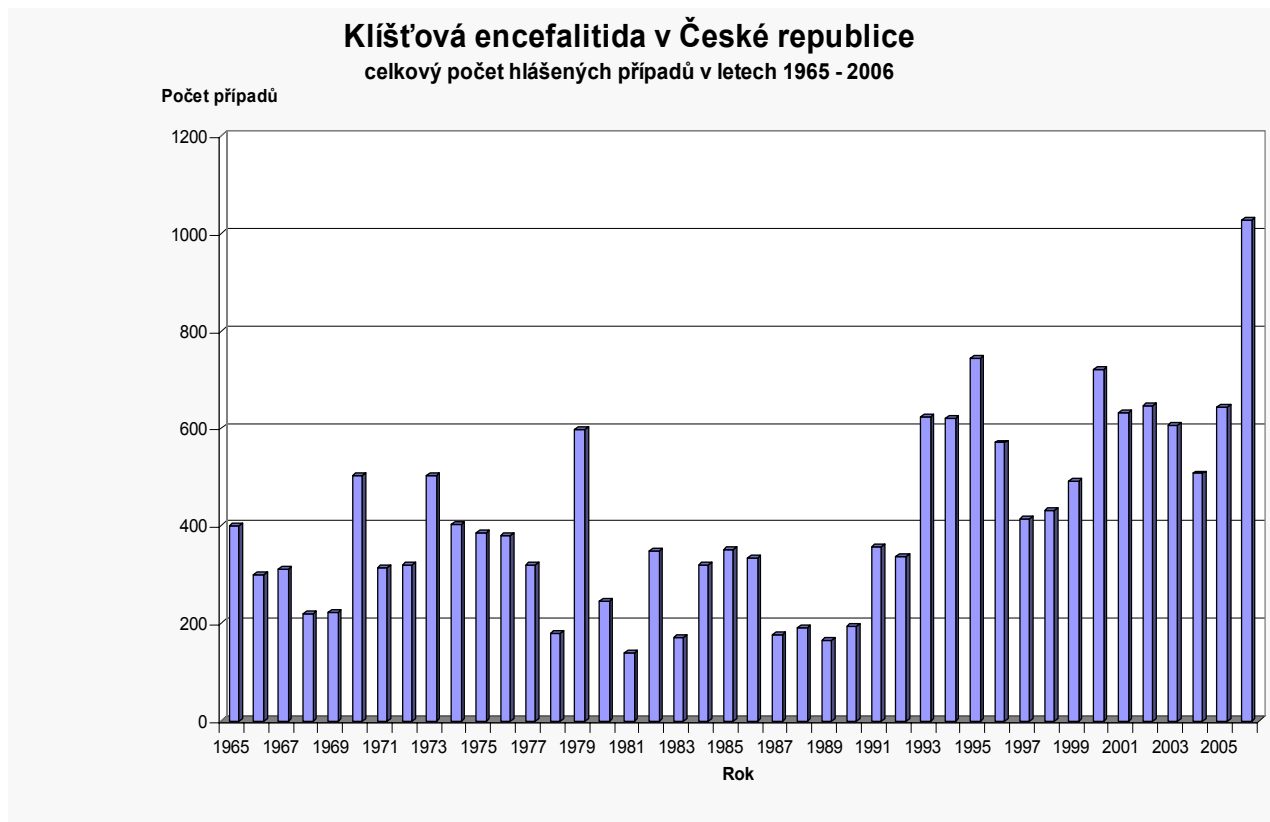
Přirozená ohniska viru KE jsou podmíněná přítomností patogena, vektora a jeho přirozených hostitelů. Rozšíření a množství klíšťat je vnímavé ke změnám klimatu, stejně tak ke struktuře habitatu. Teplejší klima umožňuje delší sezónní aktivitu klíšťat i lidí. V Evropě byl zaznamenán zvýšený výskyt KE nejen ve známých endemických oblastech, ale ohniska KE byla zaznamenána i v nových oblastech (Obr.5) (Bröker, Gniel, 2003, Randolph, 2001, Daniel, Danielová et al., 2003).



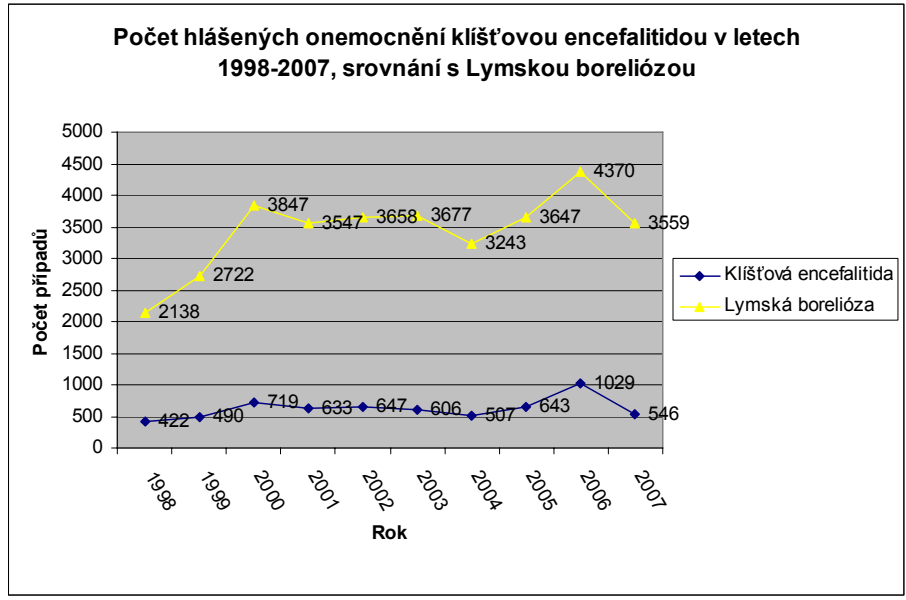
Obr. 5 Mapa endemických oblastí KE v Evropě. Oranžová: méně rizikové oblasti (5 případů za 5 let v dané oblasti nebo stanovení viru v KE v klíšťatech). Červená: vysoce rizikové oblasti (více nebo rovno 25 případů KE za 5 let v dané oblasti). Šipky označují případy zaznamenané mimo známé rizikové oblasti. Nové oblasti výskytu KE: Švédsko, Finsko, Německo, Rakousko, Švýcarsko, Itálie (Broker,2003).

### 7.3 Výskyt KE v ČR

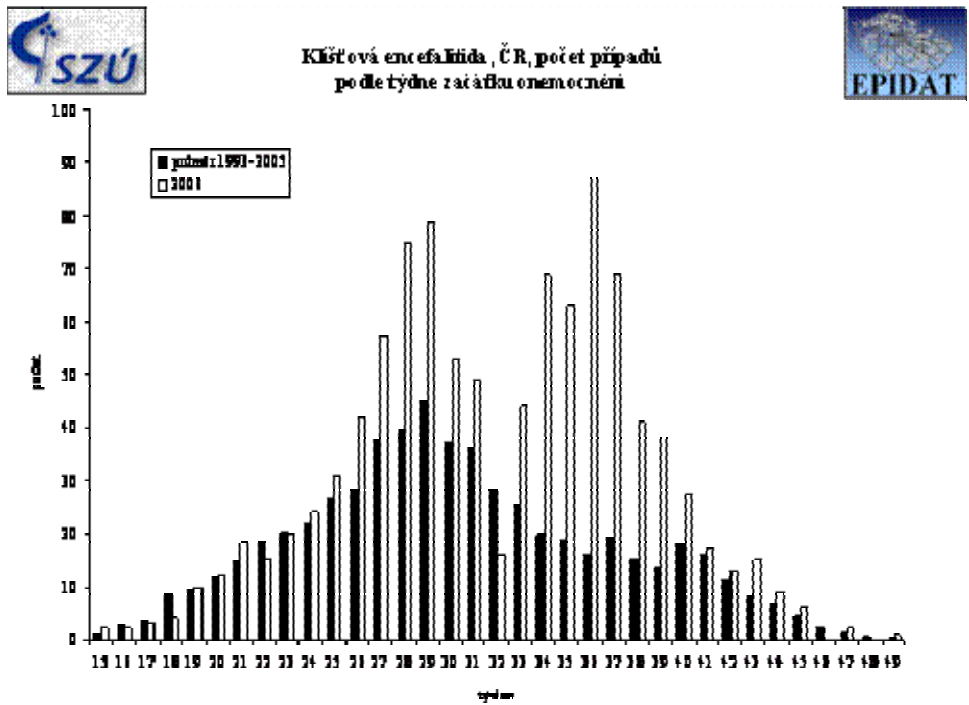
V posledních patnácti letech podstatně vzrostl počet případů KE v ČR. Zvýšený výskyt KE se projevuje vyšším nárůstem počtu případů v endemických oblastech, zaznamenáním KE v oblastech kde se dříve nevyskytovala (nebo jen sporadicky) nebo výskytem KE v nových oblastech (Daniel, Danielová et al., 2003). Onemocnění KE se objevuje od dubna do listopadu, maximální výskyt má pak v červenci. Během posledních let došlo k prodloužení časového období výskytu klíšťat (Kříž, Beneš, 2004).



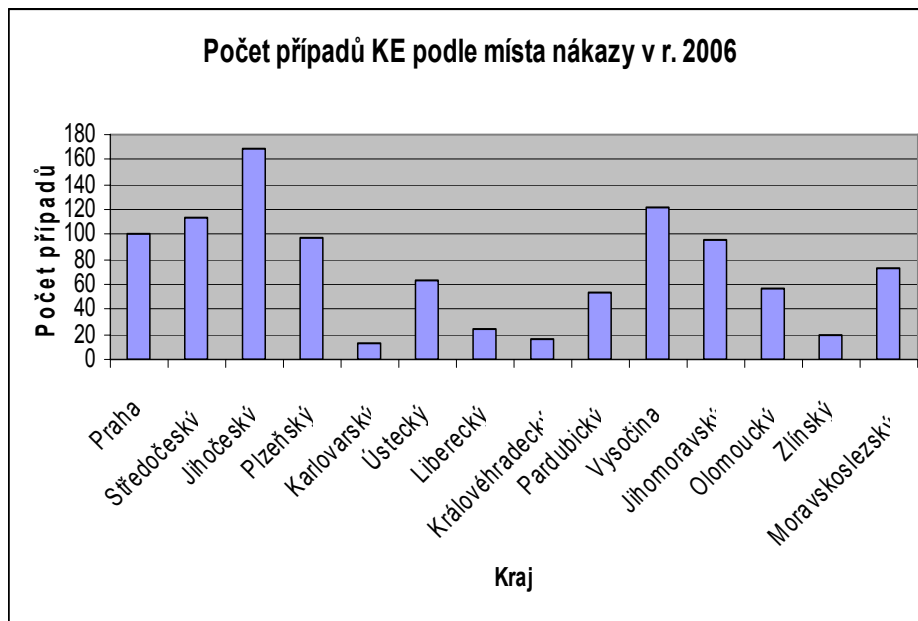
Obr. 6 Daniel et al., 2007.



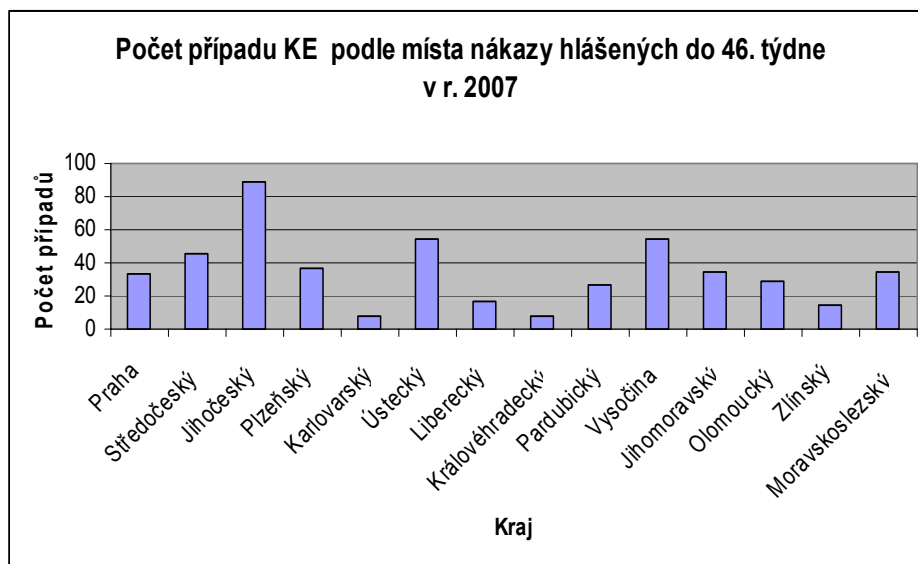
Obr. 7 Zdroj dat: Krajská hygienická stanice v Českých Budějovicích, 2008.



Obr. 8 Kříž, Beneš, 2007.



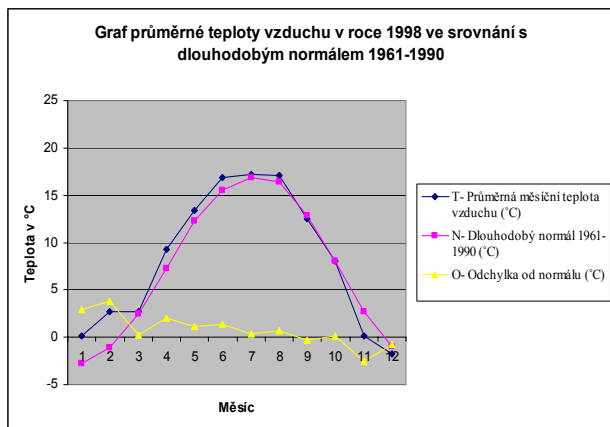
Obr 9. Počet případu KE podle místa nákazy v r. 2006, celkem 1018 případů (Zdroj dat Danielová, 2008).



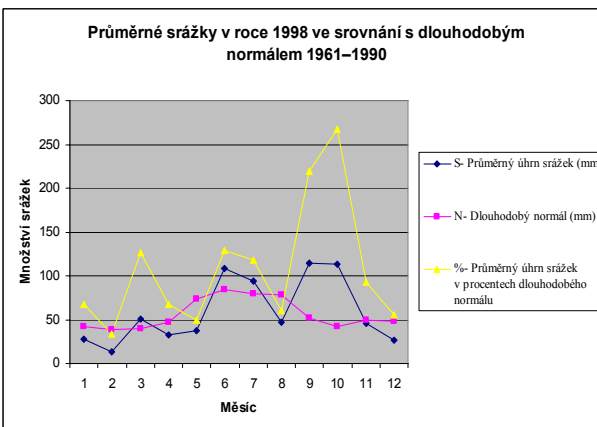
Obr 10. Počet případu KE podle místa nákazy hlášených do 46. týdne v r. 2007, celkem 486 případů (Zdroj dat Danielová, 2008).



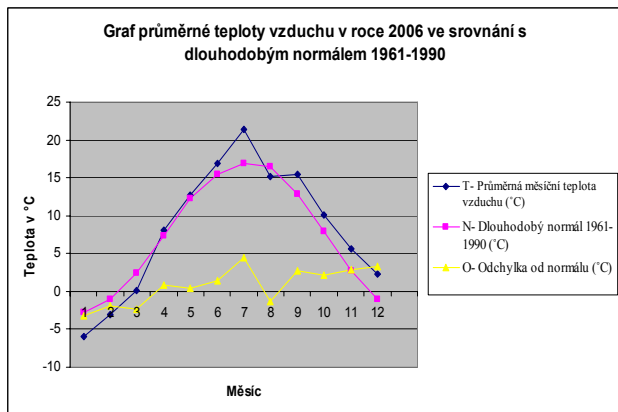
Graf 1.



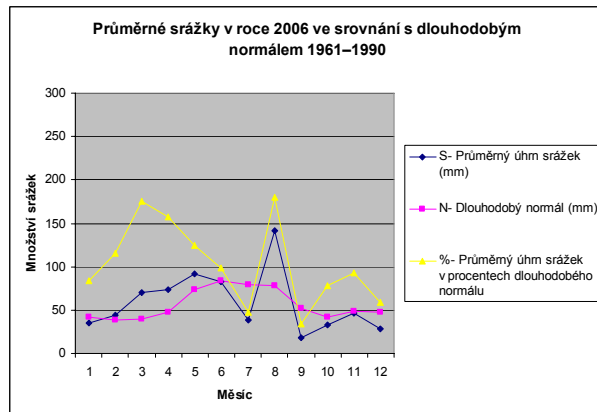
Graf 2.



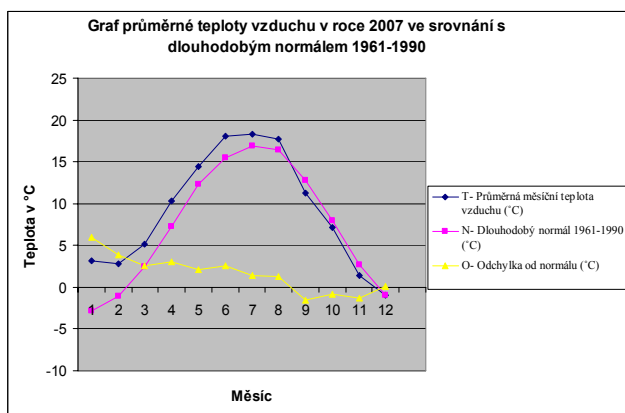
Graf 3.



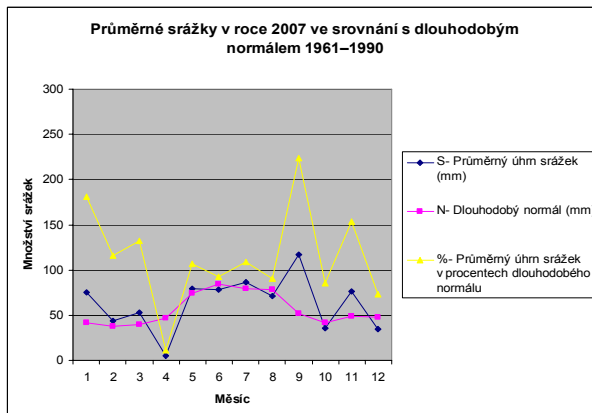
Graf 4.



Graf 5.



Graf 6.



Graf 1.-6. Zdroj dat: Český hydrometeorologický ústav.

## 8 Diskuse

V roce 1971 byly zaznamenány v České republice první laboratorně potvrzené případy KE (Kříž, Beneš et al., 2004). Z grafu na obr. 6 je patrné, že trend výskytu KE je od tohoto roku až do dnešní doby rostoucí. V období 1965-1992 se počet případů KE přiblížil hodnotě 600 jen v roce 1979, ve srovnání s mnohem kratším obdobím 1993-2006, kdy tuto hodnotu kromě 4 let znatelně překročil. Výskyt KE v 70 letech značně převyšoval výskyt v 80. letech, zatímco na počátku 90. let došlo k prudkému nárůstu případů KE. V období 1965-1992 (28 let) byl počet zaznamenaných případů 8690, roční průměr činil 310,1. V letech 1996-2006 byl počet případů 8674 a roční průměr byl 619,6 (Daniel et al., 2007).

V posledním desetiletí byl nejmenší počet případů zaznamenán v roce 1998, nejvyšší počet případů se vyskytl v roce 2006 (obr. 6, 7). V tomto roce postihlo onemocnění KE 1029 osob, což je nejvyšší počet od prvního výskytu KE na našem území. Příčiny zvýšeného výskytu KE jsou kombinací mnoha faktorů. Podstatným faktorem je charakter klimatu, které má vliv na vektora viru KE. Aktivitu klíštěte ovlivňuje především vlhkost a teplota. Klíšťata se stávají aktivní když teplota půdy vzroste na 5-7°C, optimální teplota pro ně je 18-25°C a optimální vlhkost se pohybuje mezi 86-96%. Onemocnění KE má sezónní charakter. Sezónnost závisí na aktivitě klíšťat (maximum květen-červen a srpen-září) a pobytu lidí v přírodě. Porovnáním těchto faktorů s výskytem KE v období 1998-2007 zjistíme příčiny velkého nárůstu případů KE v roce 2006 (graf 1.-6.). Byl způsoben mírnou zimou 2005-2006 a příznivým počasím v roce 2006 (tab. 5,6), které ovlivnily přežití a vývoj klíšťat. Počasí v roce 2006 bylo provázáno vysokými teplotami a dostatečnými srážkami v období, kdy dosahuje aktivita klíšťat maxima. V roce 1998 byly teploty ve srovnání s rokem 2006 nižší, počátek roku 1998 byl sice teplotně nadprůměrný (odchylka od dlouhodobého normálu v lednu 2,9 °C a únoru 3,8 °C), ale ve zbytku roku nedošlo k větším odchylkám. V roce 2006 byly nejvyšší teploty zaznamenány v červenci s odchylkou od dlouhodobého normálu 4,5°C a po zbytek roku klesla pod 2 °C jen v srpnu. Srpen byl chladný a bohatý na srážky, a to způsobilo větší aktivitu klíšťat. Toto počasí mělo vliv na úspěšnou houbařskou sezónu, která vyvolala vyšší návštěvnost lesů. V důsledku těchto faktorů došlo v tomto roce k mimořádnému výskytu případů KE, kdy byl počet případů KE v roce 2006 více než dvojnásobný ve srovnání s rokem 1998. Oproti průměru z let 1993-2005 došlo k prodloužení výskytu KE v jarních a podzimních měsících (obr. 8). Na zvýšení počtu případů KE měly vliv větší rekreační aktivity v důsledku toho, že rok 2006 byl mimořádně teplý. V roce 2007 bylo zaznamenáno snížení počtu případů z 1029 v roce 2006 na 546. Začátek roku 2007 byl mimořádně teplý (odchylka od dlouhodobého normálu v lednu 6°C), ale druhá polovina roku byla chladnější ve srovnání s rokem 2006. V dubnu došlo k výraznému snížení množství srážek. V důsledku toho nedosáhlo množství případů KE takových rozměrů jako v roce 2006. (tab. 5,6).

Z porovnání dat od prvního výskytu KE na našem území až do dnešní doby je prokazatelný rostoucí trend v počtu případů tohoto onemocnění. Přičemž nejzřetelnější nárůst je za posledních deset let.

Došlo k rozšíření přirozených ohnisek, ale i k vytvoření zcela nových. Příčin tohoto vzestupu je několik a je obtížné je analyzovat. Protože změna výskytu KE je podmíněna nejen biologickými a ekologickými faktory, ale uplatňují se i socio-ekonomické faktory, které zahrnují dostupnost serologických testů, užívání a kvalitu diagnostických nástrojů. Přesto, že výskyt KE je závislý řadě faktorů, dopad oteplování klimatu je prokazatelný (Zeman, Bene, 2004).

KE je onemocnění vyznačující se tvorbou přírodních ohnisek. V České republice mezi tyto oblasti patří jižní Čechy, podhůří Šumavy, okolí Prahy, Brna, Ústí nad Labem, dále pak Plzeňsko, Opavsko, Podyjí (obr. 3). Často se ale nepodaří zjistit původní oblast nákazy člověka. Z toho vyplývají rozdílné údaje v počtu hlášených případů KE (rok 2006: 1029 a 1018). To může ovlivňovat počet případů KE v jednotlivých oblastech, např. lidé z velkých měst se mohou nakazit i ve vzdálených ohniscích. Díky cizincům, kteří navštěvují přirozená ohniska a nejsou očkovaní, se KE může dostat do oblastí, kde se přirozeně nevyskytuje. V důsledku klimatických změn došlo k posunu klíšťat do výše položených oblastí a tím k rozšíření rizikových oblastí.

Ze srovnání na obr. 7 vyplývá, že průběh výskytu KE a Lymeské boreliózy (LB) v roce 1998-2007 je velmi podobný. Což je dáno tím, že společným vektorem obou je u nás klíště *Ixodes ricinus*. Podobná je i incidence, výskyt v jednotlivých lokalitách a i sezónnost LB. Lymeská borelióza se však neprojevuje ohniskovostí jako KE. Obě tato onemocnění jsou přenášena klíšťaty a jejich rizikovost je proto spojena s jejich výskytem a množením, které je ovlivňováno klimatickými podmínkami, ale i dostupností jejich obratlovčích hostitelů. Protože inkubační doba LB je delší než KE, a protože u řady pacientů se projeví až pozdní příznaky onemocnění, nové případy jsou diagnostikovány prakticky po celý rok.

KE je onemocněním volného času a člověk je klíštětem napadán pohybuje-li se přírodním ohnisku. Proto je výskyt KE ovlivněn i změnami aktivity lidí v přírodě a jejich přístupem k tomuto onemocnění. I přesto, že je dostupná účinná vakcína proti KE, lidé se nechávají očkovat jen sporadicky. Příkladem je srovnání České republiky s Rakouskem, kde byla v roce 1981 zahájena kampaň na podporu očkování proti KE. Výsledkem bylo, že se množství očkovaných osob z původních 6% v roce 1980 zvýšilo na 86% v roce 2001. V současné době je v Rakousku očkováno asi 80% obyvatel. Naproti tomu u nás i přes upozorňování na nebezpečí KE prostřednictvím médií, je proočkovanost nízká, dosahuje jen 11%. V ohniskových oblastech jako jsou jižní Čechy 20%. Z toho převážnou část očkovaných tvoří děti. Průběh nemoci a její následky jsou však významnější svým průběhem i následky právě u dospělých než u dětí. Možným řešením této situací by byl aktivní přístup státu k očkování, protože to je doposud nejúčinnější způsob prevence.

## 9 Přehled literatury

**Allison S.L., Tao Y.J., O'Riordain G., Mandl C.W., Harrison S.C., Heinz F.X. 2003:** Two distinct size classes of immature and mature subviral particles from tick-borne encephalitis virus. *J. Virol.* 77: 11357-11366.

**Atrasheuskaya A.V., Fredeking T.M., Ignatyev G.M. 2003:** Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis. *Clin. Exp. Immunol.* 131: 148-154.

**Anderson J.F. 2002:** The natural history of ticks. *Med. Clin. North. Am.* 86: 205-218.

**Bröker M., Gniel D. 2003:** New foci tick-borne encephalitis virus in Europe: consequences for travellers from abroad. *Travel Med. Infect. Dis.* 1: 181-184.

**Bröker M., Kollaritsch H. 2008:** After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about post-exposure treatment. *Vaccine* 26: 863-868.

**Brossard M., Wikel S.K. 2004:** Tick immunobiology. *Parasitology* 129: 161-176.

**Baumgarth N., Herman O.C., Jager G.C., Brown L.E., Herzenberg L.A., Chen J. 2000:** B-1 and B-2 cell-derived immunoglobulin M antibodies are nonredundant components of the protective response to influenza virus infection. *J. Exp. Med.* 192: 271-280.

**Byrne S.N., Halliday G.M., Johnston L.J., King N.J. 2001:** Interleukin-1beta but not tumor necrosis factor is involved in West Nile virus-induced Langerhans cell migration from the skin in C57BL/6 mice. *J. Invest. Dermatol.* 117: 702-709.

**Barrett P.N., Schober-Bendixen S., Ehrlich H. 2003:** History of TBE vaccine. *Vaccine* pp. 41-49.

**Crill W.D., Roehrig J.T. 2001:** Monoclonal antibodies that bind domain III of dengue virus E glycoprotein are the most efficient blockers of virus adsorption to Vero cells. *J. Virol.* 75: 7769-7773.

**Cortinas M.R., Guerra M.A., Jones C.J., Kitron U. 2002:** Detection, characterization, and prediction of tick-borne disease foci. *Int. J. Med. Microbiol.* 291:11-20.

**Cizman M., Rakar R., Zakotnik B., Pokorn M., Arnez M. 1999:** Severe forms of tick-borne encephalitis in children. *Wien. Klin. Wochenschr.* 111:484-487.

Český hydrometeorologický ústav. <http://www.chmi.cz/meteo/ok/infklim.html>

**Daniel M., Černý V., Albrecht V., Honzáková E. 1988:** The microclimate at different altitudes of the Krkonose Mountains and its effect on the existence of the tick *Ixodes ricinus* (L.). *Opera Corcontica* 25: 76-110.

**Daniel M., Danielová V., Kříž B., Jirsa A., Nožička J. 2003:** Shift of the Tick *Ixodes ricinus* Tick-Borne Encephalitis to Higher Altitudes in Central Europe. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 22: 327-328.

**Daniel M., Danielová V., Kriz B., Kott I. 2004:** An attempt to elucidate the increased incidence of tick-borne encephalitis and its spread to higher altitudes in Czech Republic. *Int. J. Med. Microbiol.* 293: 55-62.

**Daniel M., Kříž B., Danielová V., Materna J., Rudenko N., Holubová J., Schwarzová L., Golovčenko M. 2004:** Výskyt viru klíšťové encefalitidy a klíšťat infikovaných borreliemi v horách. Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 13: 517-519.

**Daniel M. 2007:** Nové poznatky o klíšťatech a jimi přenášených nálezích. Kurz 294014. Škola veřejného zdravotnictví IPVZ, Praha.

**Daniel M., Danielová V., Kříž B. 2007:** Vývoj současné epidemiologické situace nálezích přenášených klíšťaty v jihočeském regionu v závislosti na přírodních a klimatických podmínkách. České Budějovice.

**Daniel M., Kříž B., Zitek K., Danielová V., Holubová J., Valter J., Vrablím T., Kott I. 2008 :** Předpověď stupně rizika napadení klíštětem. <http://www.szu.cz/tema/prevence/predpoved-stupne-rizika-napadeni-klisetem>

**Danielová V., Rudenko N., Daniel M., Holubová J., Materna J., Golovčenko M., Schwarzová L. 2006:** Extension of *Ixodes ricinus* ticks and agents of tick-borne disease to mountain areas in the Czech republic. Int. J. Med. Microbiol. 296: 48-53.

**Danielová V. 2007:** Arboviry přenášené klíšťaty v Evropě, klíšťová encefalitida. Kurz 294014. Škola veřejného zdravotnictví IPVZ, Praha.

**Danielová V. 2008.** Osobní sdělení.

**Diamond M.S., Harris E. 2001:** Interferon inhibits dengue virus infection by preventing translation of viral RNA through a PKR-independent mechanism. Virology 289: 297-311.

**Dizij A., Kurtenbach K. 1995:** *Clethrionomys glareolus*, but not *Apodemus flavicollis*, acquires resistance to *Ixodes ricinus* L., the main European vector of *Borrelia burgdorferi*. Parasite Immunol. 17: 177-183.

**Douglas M.W., Kesson A.M., King N.J. 1994:** CTL recognition of west Nile virus-infected fibroblast is cell cycle dependent and is associated with virus-induced increases in class I MHC antigen expression. Immunology 82: 561-70.

**Dumpis U., Crook D., Oksi J. 1999:** Tick-borne encephalitis. Clin. Infect. Dis. 28: 882-90.

**Gallia F., Rampas J., Hollender L. 1949:** Laboratorní infekce encefalitickým virem. Čas. Lék. Čes. 88: 224-229.

**Gaunt M.W., Sall A.A., Lamballerie X., Falconar A.K.I., Dzhivanian T.I., Gould E.A. 2001:** Phylogenetic relationships of flaviviruses correlate with their epidemiology, disease association and biogeography. J. Gen. Virol. 82: 1867-1876.

**Gerth H.J., Grimshandl D., Stage B., Döller G., Kunz C. 1995:** Roe deer as sentinels for endemicity of tick-borne encephalitis virus. Epidemiol. Infect. 115: 355-65.

**Girgsdies O.E., Rosenkranz G. 1996:** Tick-borne encephalitis: development of a paediatric vaccine. A controlled, randomized, double-blind and multicentre study. Vaccine 14: 1421-1428.

**Gollins S.W., Porterfield J.S. 1984:** Flavivirus infection enhancement in macrophages: radioactive and biological studies on the effect of antibody on viral fate. *J. Gen. Virol.* 65: 1261-72.

**Gritsun T.S., Frolova T.V., Pogodina V.V., Lashkevich V.A., Venugopal K., Gould E.A. 1993:** Nucleotide and deduced amino acid sequence of the envelope gene of the Vasilchenko strain of TBE virus; comparison with other flaviviruses. *Virus. Res.* 27: 201-209.

**Günther G., Haglund M., Lindquist L., Forsgren M., Sköldenberg B. 1997:** Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. *J. Neurol.* 244: 230-238.

**Günther G., Haglund M. 2005:** Tick-borne encephalopathies: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. *CNS Drugs.* 19: 1009-1032.

**Gustafson R. 1994:** Epidemiological studies of Lyme Borreliosis and Tick-borne encephalitis. Stockholm, 92: 1-63.

**Hayasaka D., Ivanov L., Leonova G.N., Goto A., Yoshii K., Mizutani T., Kariwa H., Takashima I. 2001:** Distribution and characterization of tick-borne encephalitis viruses from Siberia and far-eastern Asia. *J. Gen. Virol.* 82: 1319-1328.

**Haglund M., Günther G. 2003:** Tick-borne encephalitis- pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 21: 11-18.

**Heinz F.X., Kunz C., Fauma H. 1980:** Preparation of highly purified vaccine against tick-borne encephalitis by continuous flow zonal ultracentrifugation. *J. Med. Virol.* 6: 213-221.

**Heinz F.X., Tuma W., Kunz C. 1981:** Antigenic and immunogenic properties of defined physical forms of tick-borne encephalitis virus structural proteins. *Infect. Immun.* 33: 250-257.

**Heinz F.X., Tuma W., Guirakhoo F., Berger R., Kunz C. 1984:** Immunogenicity of tick-borne encephalitis virus glycoprotein fragments: epitope-specific analysis of the antibody response. *J. Gen. Virol.* 65: 1921-1929.

**Heinz F.X. 2003:** Molecular aspects of TBE virus research. *Vaccine* 21: 3-10.

**Heinz F.X., Holzmann H., Essl A., Kundi M 2007:** Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 25: 7559-7567.

**Heinz F.X. 2007:** Etiology.

[http://www.tbe-info.com/upload/medialibrary/Monograph\\_TBE.pdf](http://www.tbe-info.com/upload/medialibrary/Monograph_TBE.pdf)

**Hofmann H., Kunz C., Heinz F.X., Dippe H. 1983:** Detectability of IgM antibodies against TBE virus after natural infection and after vaccination. *Infection* 11: 164-6.

**Holzmann H. 2003:** Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 21: 36-40.

**Chambers T.J., Diamond M.S. 2003:** Pathogenesis of flavivirus encephalitis. *Advances in virus research* 60: 273-342.

**Chmelík V. 2007:** Klíšťová meningoencefalitida aktuální situace v ČR, onemocnění a očkování. *Remedia* 17: 75-81.

**Jereb M., Karner P., Muzlovic I., Jurca T. 2006:** Severe tick-borne encephalitis in Slovenia in the years 2001-2005: time for a mass vaccination campaign? *Wien. Klin. Wochenschr.* 118: 765-768.

**Johnston L.J., Halliday G.M., King N.J.C. 2000:** Langerhans cells migrate to local lymph nodes following iutaneous infection witch an arbovirus. *J. Invest. Dermatol.* 114: 560-568.

**Jones L.D., Davies C.R., Steele G.M., Nuttall P.A. 1987:** A novel mode of arbovirus transmission involving a nonviremic host. *Science* 237: 775-777.

**Jones L.D., Nuttall P.A. 1989:** The effect of virus-immune host on Thogoto virus infection of the tick, *Rhipicephalus appendiculatus*. *Virus Res.* 14: 129-139.

**Jones L.D., Hodgson E., Williams T., Higgs S., Nuttall P.A. 1992:** Saliva activated transmission (SAT) of Thogoto virus: relationship with vector potential of different haematophagous arthropods. *Med. Vet. Entomol.* 6: 261-265.

**Kaiser R. 1999:** The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patiens. *Brain.* 122: 2067-2078.

**Kaiser R. 2002:** Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany and clinical course of the disease. *Int. J. Med. Microbiol.* 291: 58-61.

**Kaiser R. 2007:** Clinical description.

[http://www.tbe-info.com/upload/medialibrary/Monograph\\_TBE.pdf](http://www.tbe-info.com/upload/medialibrary/Monograph_TBE.pdf)

**Kocianová E., Kozuch O., Bakoss P., Reháček J. 1993:** 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.* 34: 283-290.

**Koník P., Slavíková V., Salát J., Rezníčková J., Dvorožnáková E., Kopecký J. 2006:** Anti-tumor necrosis factor-alpha activity in *Ixodes ricinus* saliva. *Parasite Immunol.* 28: 649-656.

**Kopecký J., Tomková E., Vlček M. 1991:** Immune response of the long-tailed field mouse (*Apodemus sylvaticus*) to tick-borne encephalitis virus infection. *Folia Parasitologica* 38: 275-282.

**Krejčí J. 1949:** Epidemie virusových meningoencefalitid na Vyškovsku. *Časopis lékařských spolků a ŽUP moravskoslezských* 4: 73-75.

**Kříž B., Beneš C. 2007:** Klíšťová encefalitida- epidemiologická data. <http://www.szu.cz/tema/prevence/klistova-encefalitida-epidemiologicka-data>

- Kulkarni A.B., Müllbacher A., Blanden R.V. 1991:** Functional analysis of macrophages, B cells and splenic dendritic cells as antigen-presenting cells in West Nile virus-specific murine T lymphocyte proliferation. *Immunol. Cell. Biol.* 69: 71-80.
- Kunz C., Hofmann H. 1971:** Early diagnosis of tick-borne encephalitis in the hemagglutination-inhibition test by treatment of serum with 2-mercapto-ethanol. *Zentralbl. Bakteriol.* 218: 273–279.
- Kunz C., Hofmann H., Stary A. 1976:** Field studies with a new tick-borne encephalitis (TBE) vaccine. *Zentralbl. Bakteriol.* 234: 141-144.
- Kunz C., Hofmann H., Heinz F.X., Dippe H. 1980:** Efficacy of Vaccination Against Tick-Borne Encephalitis. *Wien. Klin. Wochenschr.* 92: 809-813.
- Kunz C., Heinz F.X. 2003:** Tick-borne encephalitis. *Vaccine* 21: 1-2.
- Kunz C. 2003:** TBE vaccination and Austrian experience. *Vaccine* 21: 50-55.
- Kunze U, Asokliene L., Bektimirov T., Busse A., Chmelík V., Heinz F.X., Hingst V., Kadar F., Kaiser R., Kimming P., Kraigher A., Krech T., Linquist L., Lucenko I., Rosenfeldt V., Ruscio M., Sandell B. Salzer H., Strle F., Süß J., Zilmer K., Mutz I. 2004:** Tick-borne encephalitis in childhood. *Consensus 2004. Wien. Med. Wochenschr.* 154: 242-245.
- Kunze U., Baumhackl U., Bretschneider R., Chmelík V., Grubeck-Loebenstein B., Haglund M., Heinz F.X., Kaiser R., Kimming P., Kunz c., Kunze M., Mickiene A., Misic-Majerus L., Randolph S., Rieke B., Stefanoff P., Süß J., Wimmer R. 2005:** International scientific working group on tick-borne encephalitis. The Golden Agers and Tick-borne encephalitis. Conference report and position paper of the International scientific working group on tick-borne encephalitis. *Wien. Med. Wochenschr.* 155: 289-294.
- Kýčková K., Kopecký J. 2006:** Effect of tick saliva on mechanism of innate immune response against *Borrelia afzelii*. *J. Med. Entomol.* 43: 1208-1214.
- Labuda M., Jones L.D., Williams T., Danielová V., Nuttall P.A. 1993:** Efficient transmission of tick-borne encephalitis virus between cofeeding ticks. *J. Med. Entomol.* 30: 259-259.
- Labuda M., Austyn J.M., Zuffová E., Kozuch O., Fuchsberger N., Lysy J., Nuttall P.A. 1996:** Importance of localized skin infection in tick-borne encephalitis virus transmission. *Virology* 219: 357-366.
- Labuda M., Nuttall P.A. 2004:** Tick-borne viruses. *Parasitology* 129: 221-245.
- Leonovich S.A. 1989:** Ethology of the taiga tick *Ixodes persulcatus* during its spring activity. *Parazitologija.* 23: 11-19.
- Lin Y.L., huang Y.L., Ma S.H., Yeh C.T., Chiou S.Y., Chen L.K., Liao C.L. 1997:** Inhibition of Japanese encephalitis virus infection by nitric oxide: antiviral effect of nitric oxide on RNA virus replication. *J. Virol.* 71: 5227-5235.



- Lindgren E., Tälleklint L., Polfeldt 2000:** Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick *Ixodes ricinus*. *Environ. Health Perspect.* 108: 119-123.
- Libraty D.H., Pichyangkul S., Ajariyakhajor Ch., Endy T.P., Ennis F.A. 2001:** Human dendritic cells are activated by dengue virus infection: enhancement by gamma interferon and implications for disease pathogenesis. *J. Virol.* 75: 3501-3508.
- Lindenbach B.D., Rice C.M. 2003:** Molecular biology of flaviviruses. *Advances in virus research*, Vol 59, New York.
- Lotric-Furlan S., Avsic-Zupanc T., Strle F. 2002:** An abortive form of tick-borne encephalitis (TBE): a rare clinical manifestation of infection with TBE virus. *Wien. Klin. Wochenschr.* 114: 627-629.
- Luňáčková J., Chmelík V., Šípová I., Žampachová E., Bečvářová J. 2003:** Epidemiologické sledování klíšťové encefalitidy v jižních Čechách Lokalita Římov Poměr manifestních a inaparentních forem infekce, stanovení protilátkové odezvy ve sledovaném souboru. Snaha zvýšit intervencí stupeň imunity mimořádným očkováním u osob s nízkými či negativními titry v lokalitě Římov v období přelomu roku 2001/2002. *Epidemiol. Microbiol. Imunol.* 52: 51-58.
- Mandl C.W., Guirakhoo F., Holzmann H., Heinz F.X., Kunz C. 1989:** Antigenic structure of the flavivirus envelope protein E at the molecular level, using tick-borne encephalitis virus as a model. *J. Virol.* p. 564-571.
- Mandl C.W. 2005:** Steps of the tick-borne encephalitis virus replication cycle that affect neuropathogenesis. *Virus Research* 111: 161-174.
- Mickiene A., Laiskonis A., Günther G., Vene S., Lundkvist A., Lindquist L. 2002:** Tickborne encephalitis in area of high endemicity in lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin. Infect. Dis.* 35: 650-658.
- Mutz I. 2004:** ISW-TBE 2004. [http://www.tbe-info.com/upload/medialibrary/Monograph\\_TBE.pdf](http://www.tbe-info.com/upload/medialibrary/Monograph_TBE.pdf)
- Nuttall P.A. 1990:** Pathogen-tick-host interactions: *Borrelia burgdorferi* and TBE virus. *Zentralbl. Bakteriol.* 289: 492-505.
- Nuttall P.A., Jones L.D., Labuda M., Kaufman W.R. 1994:** Adaptations of arboviruses to ticks. *J. Med. Entomol.* 31: 1-9.
- Nuttall P.A., Labuda M. 2003:** Dynamics of infection in tick vectors and at the tick-host interface. *Adv. Virus Res.* 60: 233-272.
- Nuttall P.A., Labuda M. (2004):** Tick-host interactions: saliva-activated transmission. *Parasitology* 129: 177-189.
- Oehme R., Hartelt K., Backe H., Brockmann S., Kimmig P. 2002:** Foci of tick-borne disease in southwest Germany. *Int. J. Med. Microbiol.* 291:22-29.

**Ochsenbein A.F., Fehr T., Lutz C., Suter M., Brombacher F., Hengartner H., Zinkernagel R.M. 1999:** Control of early viral and bacterial distribution and disease by natural antibodies. *Science*. 286: 2156-2159.

**Ochsenbein A.F., Zinkernagel R.M. 2000:** Natural antibodies and complement link innate and acquired immunity. *Immunol Today*. 21: 624-630.

**Orange J.S., Fassett M.S., Koopman L.A., Boyson J.E., Strominger J.L. 2002:** Viral evasion of natural killer cells. *Nature Immunology* 3: 1006-1012.

**Pavlovskii E.N. 1939:** On natural focality of infectious and parasitic disease. *Vestn. Akad. Nauk. SSR* 10: 98-108.

**Philippe M., Steffan A., Royer C., Drouet M., Jaeck D., Kirn A., Deubel V. 1999:** Infection of primary cultures of human Kupffer cells by dengue virus: no viral progeny synthesis, but cytokine production is evident. *J. Virol.* 73: 5201-5206.

**Proutsky V., Gaunt M.W., Gould E.A., Holmes E.C. 1997:** Secondary structure of the 3'-untranslated region of yellow fever virus: implications for virulence, attenuation and vaccine development. *J. Gen. Virol.* 78: 1543-1549.

**Randolph S.E. 2000:** Ticks and tick-borne disease systems in space and from space. *Adv. Parasitol.* 47: 217-243.

**Randolph S.E. 2001:** The shifting landscape of tick-borne zoonoses: tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in Europe. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 356: 1045-1046.

**Randolph S.E. 2002a:** Quantitative ecology of ticks as a basis for transmission models of tick-borne pathogens. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2: 209-215.

**Randolph S.E. 2002b:** Predicting the risk of tick-borne disease. *Int. J. Med. Microbiol.* 291: 6-10.

**Randolph S.E. 2004:** Evidence that climate change has caused 'emergence' of tick-borne disease in Europe? *Int. J. Med. Microbiol.* 293: 5-15.

**Ramelov C., Süß J., Berndt D., Roggendorf M., Schreier E. 1993:** Detection of tick-borne encephalitis virus RNA in ticks (*Ixodes ricinus*) by the polymerase chain reaction. *J. Virol. Methods.* 45: 115-119.

**Raska K. et al. 1954:** [Epidemiology of Rožnava encephalitis]. In: Blasskovic D ed. [*The epidemic of encephalitis in Rožnava natural focus of infection*]. Bratislava: Slovak Academy of Sciences p. 314.

**Rauscher S., Flamm C., Mandl C.W., Heinz F.X., Stadler P.F. 1997:** Secondary structure of the 3'-noncoding region of flavivirus genomes: comparative analysis of base pairing probabilities. *RNA* 3: 779-791.

**Rendi-Wagner P., Paulke-Korinek M., Kundi M., Wiedermann U., Laaber B., Kollaritsch H. 2007:** Antibody persistence following booster vaccination against tick-borne encephalitis: 3-year post-booster follow-up. *Vaccine* 25: 5097-5101.

- Rey F.A., Heinz F.X., Mandl C., Kunz C., Harrison S.C. 1995:** The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2 Å resolution. *Nature* 375: 291-298.
- Rieger M.A., Nübling M., Kaiser R., Miller F.W., Hofmann F. 1998:** Tick-borne encephalitis transmitted by raw milk: what is the significance of this route of infection? Studies in the epidemic region of South-West Germany. *Gesundheitswesen* 60: 348-356.
- Rosenkranz G. 1997:** Can we reduce the dose of a vaccine? *Control Clin. Trials*. 18: 43-53.
- Ručenko N., Golovchenko M., Cihlářová V., Grubhoffer L. 2004:** Tick-borne encephalitis virus-specific RT-PCR--a rapid test for detection of the pathogen without viral RNA purification. *Acta. Virol.* 48: 167-171.
- Růžek D., Šťastná H., Kopecký J., Golovljova I., Grubhoffer L. 2007:** Rapid subtyping of tick-borne encephalitis virus isolates using multiplex RT-PCR. *J. Virol. Methods*. 144: 133-137.
- Saxena S.K., Singh A., Mathur A. 2000:** Antiviral effect of nitric oxide during Japanese encephalitis virus infection. *Int. J. Exp. Pathol.* 81: 165-172.
- Schöndorf I., Beran J., Cizkova D., Lesna V., Banzhoff A., Zent O. 2007:** Tick-borne vaccination: applying the most suitable vaccination schedule. *Vaccine* 25: 1470-1475.
- Scöndorf I., Terna G., Oroszlán G., Nicolay U., Banzhoff U., Zent O. 2007:** Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in children: advantage of rapid immunization schedule (i.e., days 0, 7, 21). *Hum. Vaccine* 3: 42-47.
- Schneider H. 1931:** Über epidemische akute „Meningitis serosa“. *Wien. Klin. Wochenschrift*. 44: 350-352.
- Schwantes U., Dautel H., Jung G. 2008:** Prevention of infectious tick-borne disease in humans: Comparative studies of the repellency of different dodecanoic acid-formulations against *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodidae). *Parasit. Vectors* 1: 8.
- Silber L.A. 1939:** Spring-summer tick-borne encephalitis (Russian). *Archiv. Biol. Nauk*. 56: 255-261.
- Slonim D., Hloubal L. 1959:** Bildung und Überdauern der komplementbindenden und virusneutralisierenden Antikörper bei der Zeckenenzephalitis. *Zbl. Bakt. I. Orig.* 175: 55-59.
- Sobolev S.G., Shestopalova N.M. 1978:** Neural pathway of Powassan virus spread in the central nervous system of white mice. *Arkh. Patol.* 40: 20-26.
- Spielman A., Pollack R.J., Kiszewski A.E., Telford S.R. 2001:** Issues in public health entomology. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 1: 3-19.
- Stadler K., Allison S.L., Schalich J., Heinz F.X. 1997:** Proteolytic activation of tick-borne encephalitis virus by furin. *J. Virol.* 71: 8475-8481.

**Steffens S., Thiel H., Behrens S. 1999:** The RNA-dependent RNA polymerase of different members of the family Flaviviridae exhibit similar properties in vitro. *J. Gen. Virol.* 80: 2583-2590.

**Stiasny K., Allison S.L., Schlich J., Heinz F.X. 2002:** Membrane interactions of the tick-borne encephalitis virus fusion protein E at low pH. *J. Virol.* 76: 3784-3790.

**Stiasny K., Heinz F.X. 2006:** Flavivirus membrane fusion. *J. Gen. Virol.* 87: 2755-2766.

**Stiasny K., Kössl C., Lepault J., Rey F.A., Heinz F.X. 2007:** Characterization of a structural intermediate of flavivirus membrane fusion. *PLoS. Pathog.* 3: 20.

**Süss J. 2003:** Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine* 21: 19-35.

**Süss J., Schrader C., Falk U., Wohanka N. 2004:** Tick-borne encephalitis (TBE) in German: epidemiological data, development of risk areas and virus prevalence in field-collected ticks and in ticks removed from humans. *Int. J. Med. Microbiol.* 293: 69-79.

**Süss J. 2005:** Epidemiology.  
[http://www.tbe-info.com/upload/medialibrary/Monograph\\_TBE.pdf](http://www.tbe-info.com/upload/medialibrary/Monograph_TBE.pdf)

**Süss J., Klaus C., Miller R., Schrader C., Wohanka N., Abel U. 2006:** TBE incidence versus virus prevalence and increased prevalence of the TBE virus in *Ixodes ricinus* removed from human. *Int. J. Med. Microbiol.* 296: 63-68.

**Takada K., Masaki H., Konishi E., Takahashi M., Kurane I. 2000:** Definition of an epitope on Japanese encephalitis virus (JEV) envelope protein recognized by JEV-specific murine CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes. *Arch. Virol.* 145: 523-534.

**Tälleklint L., Lindgren E. 1998:** Increasing geographical distribution and density of *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in central and northern Sweden. *J. Med. Entomol.* 35: 521-526.

**Vorob'eva M.S., Rasshchepkina M.N., Ladyzhenskaia I.P. 2007:** Vaccine, immunoglobulins, and test systems for the prevention and diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vopr. Virusol.* 52: 30-36.

**Wallner G., Mandl C.W., Kunz C., Heinz F.X. 1995:** The flavivirus 3'-noncoding region: extensive size heterogeneity independent of evolutionary relationships among strains of tick-borne encephalitis virus. *Virology* 213: 169-178.

**Zent O., Broker M. 2005:** Tick-borne encephalitis vaccine: past and present. *Expert. Rev. Vaccines* 4: 747-755.

**Zeman P., Januska J., Orolinova M., Stuen S., Struhar V., Jebavy L. 2004:** High seroprevalence of granulocytic ehrlichiosis distinguishes sheep that were the source of an alimentary epidemic of tick-borne encephalitis. *Wien. Klin. Wochenschr.* 116: 614-616.

**Zeman P., Bene C. 2004:** 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.* 293: 48-54.

## 9 Seznam zkratek

CD	cluster of differentiation, označení povrchových znaků buněk
CEE	Central european encephalitis (Středoevropská encefalitida)
CCHF	Crimean Congo hemorrhagic fever (Krymsko-konžská hemoragická horečka)
CNS	centrální nervová soustava
ČHMÚ	Český hydrometeorologický ústav
DDT	dichlordifenyiltrichlorethan
DEET	diethyltoluamid, repelent
DenV	Dengue virus (virus Dengue)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay, serologická metoda
GIS	geographic information system (geografický informační systém)
ICR	imprinting control region (oblast řídící imprinting)
IgG, M	imunoglobulin G, M
IL	interleukin
INF	interferon
JEV	Japanese encephalitis virus (virus Japonské encefalidity)
mRNA	messengerRNA (informační RNA)
NCR	noncoding region (nekódující oblast)
NK	natural killer (přirozený zabíječ)
ORF	open reading frame (otevřený čtecí rámeček)
PCR	polymerase chain reaction (polymerázová řetězová reakce)
RSSE	Russian spring-summer encephalitis (Ruská jaro-letní encefalitida)
RT-PCR	real-time polymerase chain reaction (reverzní transkriptázová polymerázová řetězová reakce)
SAT	saliva-activated transmission (slinami-aktivovaný přenos)
SGE	salivary gland extract (extraktu slinných žláz)
SZU	Státní zdravotní ústav
TBEV	Tick-borne encephalitis virus (virus Klíšťové encefalidity)
TGN	trans-Golgi network (trans-Golgiho síť)
TNF	tumor necrosis factor
WNV	West Nile virus (virus Západního Nilu)