

Abort, septischer

- ▶ Bacteroides
- ▶ Chlamydia psittaci

Absidia spp.

- ▶ Mucorales

Abszess

- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydrat-metabolismus
- ▶ Arcanobakterien
- ▶ Bifidobakterien
- ▶ Eubakterien
- ▶ Fusobacterium
- ▶ Hafnia
- ▶ Propionibakterien
- ▶ Staphylococcus aureus

Acanthamöbenkeratitis

- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamöben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Bakterien)

Acanthamoeba spp.

- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamöben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Bakterien)

Acanthamoebiasis, kutane

- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamöben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Bakterien)

Acanthocephala

Erreger

Synonym(e)
Kratzwürmer

Erregerspezies

Macracanthorhynchus hirudinaceus, *Moniliformis moniliformis*

Taxonomie

Acanthocephala gehören zu den Plattwurmartigen (Platyzoa) aus der Stammgruppe der Urmünder (Protostomia). Es gibt ca. 1.150 Spezies.

Historie

Die früheste Beschreibung der Acanthocephala stammt von Francesco Redi (1684). Die Bezeichnung Acanthocephala wurde 1771 durch Koelreuter vorgeschlagen und 1809 durch Rudolphi formal eingeführt.

Morphologie

Die Acanthocephala (= Kratzwürmer) sind getrenntgeschlechtliche Darmhelminthen (Größe: ca. 100–150 mm lang), bestehend aus einem Vorderteil (Praesoma) mit hakenbewehrtem, retraktilem Rüssel (Proboscis) und einem Hinterteil (Metasoma) mit Geschlechtsorganen, aber ohne Darm.

Vermehrung

Die Entwicklung erfolgt in Insekten (Zwischenwirte) und Wirbeltieren (Endwirte). Die Eiausscheidung erfolgt mit dem Stuhl.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Mit *Macracanthorhynchus hirudinaceus* und *Moniliformis moniliformis* wurden bisher zwei Spezies beim Menschen (akzidentielle Infektion) nachgewiesen.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Acanthocephaliasis.

Leitsymptome

Gastrointestinale Schmerzen, Diarrhoe.

Symptome

Infektionen beim Menschen können symptomlos verlaufen oder als gastrointestinale Schmerzen oder Durchfall imponieren.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Stuhl.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnose erfolgt durch den mikroskopischen Nachweis der Eier im Stuhl oder durch die Identifizierung ausgeschiedener adulter Würmer.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Behandlung erfolgt mit Albendazol oder Mebendazol.

Epidemiologie

Wirtsbereich / Reservoir

Wichtige Infektionsquelle sind Reptilien und Amphibien.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt durch orale Aufnahme der Eier (Zwischenwirt) oder der Zwischenwirte (Endwirt). Infektionen beim Menschen sind sehr selten.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht gemäß Infektionsschutzgesetz besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Schlüsselliteratur

1. Crompton DWT, Nickol BB (eds) (1985) Biology of the Acanthocephala. Cambridge University Press
2. Taraschewski H (2000) Host-parasite relationships in the Acanthocephala. A morphological approach. Adv Parasitol 40:1–73

OLIVER LIESENFELD

Acariasis

- Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

Acarodermatitis

- Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

Acinetobacter

Erreger

Erregerspezies

A. baumannii, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. radioresistens*, *A. ursingii*

Taxonomie

Familie Moraxellaceae, Gattung *Acinetobacter*

Innerhalb der Gattung *Acinetobacter* werden derzeit 25 Genomospezies beschrieben, die jedoch nur schwer mittels phänotypischer Differenzierungsmethoden unterschieden werden können. Eine Benennung erfolgte nur für Isolate, die sich sowohl durch genotypische als auch phänotypische Eigenschaften voneinander abgrenzen ließen. Hiernach unterscheidet man die Spezies *A. baumannii*, *A. baylyi*, *A. bouvetii*, *A. calcoaceticus*, *A. gernerii*, *A. grimontii*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. parvus*, *A. radioresistens*, *A. schindleri*, *A. tandoii*, *A. tjernbergiae*, *A. townneri* und *A. ursingii*. Medizinisch wichtig sind jedoch nur die unter der Rubrik „Erregerspezies“ genannten Arten.

Historie

Der Gattungsname *Acinetobacter* wurde 1954 von Brisou und Prévot eingeführt. 1986 beschrieben Bouvet und Grimont die zwölf ersten Genomospezies, von denen jedoch nur sechs einen Namen erhielten. Seitdem werden immer wieder neue Genomospezies identifiziert, die jedoch nur bei auch phänotypisch unterscheidbaren Charakteristika einen Artnamen erhalten.

Morphologie

Unbewegliche, oxidasenegative, strikt aerobe, gram-negative, kokkoide Stäbchenbakterien.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Acinetobacter spp. gelten als weitgehend apathogen für immungesunde Individuen. Bei vorerkrankten, v. a. intensivmedizinisch versorgten sowie bei immunsupprimierten Patienten können sie jedoch zum Teil schwerwiegende Infektionen verursachen. Über die Virulenzfaktoren von *Acinetobacter* spp. ist noch wenig bekannt. Als Adhärenzfaktoren wurden Fimbrien beschrieben, weiterhin spielen Lipopolysaccharid O und kapsuläres Exopolysaccharid (bei ca. 30 % der Stämme vorhanden) eine wichtige Rolle in der Pathogenese.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Die meisten Erkrankungen treten als nosokomiale Infektionen auf. Es handelt sich am häufigsten um (ventilatorassoziierte) Pneumonien, gefolgt von Harnwegsinfekten, Wundinfektionen und Sepsen.

Leitsymptome

Pneumonie, Harnwegsinfekt, Wundinfektion, Sepsis.

Differenzialdiagnose

Nosokomiale Infektionen durch andere krankenhaustypische Erreger.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blutkulturen, respiratorische Materialien, Urin, Wundabstriche.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: In der Gramfärbung häufig sehr kokkoiden Stäbchen, meist in paariger Lagerung, die sich bei der Alkoholbehandlung nur unvollständig entfärben können (Verwechslung mit grampositiven Kokken möglich!).

Kultur: Wachstum der meisten Stämme auf Blut- und MacConkey-Agar bei 37°C unter aeroben Bedingungen.

Identifizierung: Auf Blutagar wachsen *Acinetobacter* spp. als runde, glatte, mäßig erhabene, mehr oder weniger opake, unpigmentierte Kolonien von butterweicher bis schleimiger Konsistenz. Nach 24 h haben die Kolonien eine Größe von ca. 1–2 mm. Charakteristisch ist das Fehlen von Oxidase, Beweglichkeit und Nitratreduktase. Die einzelnen Spezies können anhand weiterer biochemischer Kennzeichen sowie besonderer Wachstumseigenschaften unterschieden werden. Die wichtigsten sind hierbei Säurebildung aus Glucose, Zitratverwertung, optimale Wachstumstemperaturen (30°C, 37°C, 41°C) und Hämolyseverhalten.

Befund / Interpretation

Überwiegendes oder alleiniges Wachstum von *Acinetobacter* spp. in einem klinischen Material kann bei passender Klinik und Grunderkrankung auf eine behandlungsbedürftige Infektion hinweisen. Der Nachweis aus Blutkulturen stellt in jedem Falle eine Therapieindikation dar.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Antibiotische Therapie nach Resistenztestung.

Resistenz

Die meisten Stämme sind empfindlich gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Imipenem-Cilastatin, Ampicillin-Sulbactam, Amoxicillin-Clavulansäure, Piperacillin-Tazobactam, Doxycyclin und Gyrasehemmer. Carbapeneme besitzen die höchste Wirksamkeit, bis zu 11 % nosokomialer Isolate können jedoch eine Carbapenem-Resistenz aufweisen. Auch multiresistente Stämme kommen vor.

Epidemiologie

Wirtsbereich / Reservoir

Acinetobacter spp. sind anspruchslose Umweltbakterien, die auf feuchten oder trockenen Oberflächen überleben können. Ihre Reservoirs stellen unbelebte Umgebung, Pflanzen, Tiere und der Mensch (Vorkommen auf der gesunden Haut möglich) dar.

Risikogruppen

Intensivpatienten, immunsupprimierte Patienten, Patienten unter Antibiotikatherapie.

Transmission / Vektoren

Acinetobacter spp. können über verunreinigte Vernebler-, Inkubator-, Respirator- oder Waschflüssigkeiten auf den Patienten übertragen werden.

Meldepflicht

Keine Meldepflicht nach IfSG.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Keine bekannt.

Web-Adressen

— <http://www.bacterio.cict.fr/>

Schlüsselliteratur

1. Burkhardt F (Hrsg) (1992) Mikrobiologische Diagnostik. Gattung *Acinetobacter*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
2. Joly-Guillou ML (2005) Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. Clin Microbiol Infect 11:868–873
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover MC (eds) (2003) *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other Nonfermentative Gram-Negative Rods. In: Manual of Clinical Microbiology, 8th edn. Amer Soc Microbiology

ISABEL SPÄTH

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)

► Humane Immundefizienzviren (HIV)

Acremonium spp.

► Eumycetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

Actinobacillus

Erreger

Synonym(e)

A. actinomycetemcomitans und *A. ureae* wurden früher als *Bacterium actinomycetem comitans* bzw. *Pasteurella ureae* bezeichnet.

Erregerspezies

A. actinomycetemcomitans ist die wichtigste bei Menschen vorkommende Spezies. Weitere Spezies von humanmedizinischer Bedeutung sind *A. ureae*, *A. hominis*, *A. suis* und *A. lignieresii*. Andere Arten kommen im Tierreich vor.

Taxonomie

Familie Pasteurellaceae, Gattung Actinobacillus. Die taxonomische Gliederung von *A. actinomycetemcomitans* ist jedoch zurzeit unsicher. *A. actinomycetemcomitans* gehört der HACEK-Gruppe an, die sich aus folgenden Erregern zusammensetzt: *Haemophilus aphrophilus/paraphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*. Diese Erreger weisen eine besondere Assoziation mit Endokarditis auf und sind infolge hoher Ansprüche an Kulturbedingungen und langsamen Wachstums schwer anzüchtbar.

Historie

A. actinomycetemcomitans wurde erstmalig 1912 beschrieben. Ursprünglich wurde der Erreger zusammen mit *Actinomyces israelii* in Zusammenhang mit Aktinomykose isoliert.

Morphologie

Kleine, teilweise kokkoide, gramnegative Stäbchen.

Genom

Die partielle Sequenz des 16S rRNA-Gens von *A. actinomycetemcomitans* ist unter der Accession-Nr. U07776 in GenBank hinterlegt.

Vermehrung

A. actinomycetemcomitans wächst unter mikroaerophilen (5–10 % CO₂) oder anaeroben Bedingungen auf Blut- bzw. Kochblutagar. Die Kolonien sind nach 2–3-tägiger Bebrütung auf Agar klein, ohne Hämolyse und haben typischerweise ein sternförmig gerunzeltes Zentrum.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Das Leukotoxin von *A. actinomycetemcomitans* ist ein potenzieller Virulenzfaktor.

Erkrankung 1**Krankheitsbezeichnung**

Begleitkeim bei der Aktinomykose. *A. actinomycetemcomitans* wird häufig in Assoziation mit *Actinomyces israelii* bei der Aktinomykose isoliert.

Synonym(e)

► Aktinomykose.

Inkubationszeit

► Aktinomykose.

Leitsymptome

► Aktinomykose.

Symptome

► Aktinomykose.

Pathophysiologie

► Aktinomykose.

Immunantwort

Keine Daten verfügbar.

Differenzialdiagnose

► Aktinomykose.

Erkrankung 2**Krankheitsbezeichnung**

A. actinomycetemcomitans ist einer der wichtigsten Erreger adulter und juveniler Parodontitis und besonders assoziiert mit der refraktären bzw. aggressiven Form.

Synonym(e)

Periodontitis.

Inkubationszeit

Sehr lang.

Leitsymptome

Zahnfleischrückgang, Zahnlockerung.

Symptome

Chronische Entzündung des Zahnhalteapparates.

Pathophysiologie

Die Parodontitis wird wie Gingivitis durch bakterielle Plaque ausgelöst, einem zäh anhaftenden Biofilm, der zur Entstehung einer chronischen Entzündung führt, die sich in einer weitgehend irreversiblen Zerstörung des Zahnhalteapparates (Parodontium) zeigt. Bei der Parodontitis kommt es zu röntgenologisch nachweisbarem Knochenabbau.

Immunantwort

Lokaler Einstrom von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen. Aktivierung von Osteoklasten.

Differenzialdiagnose

Gingivitis.

Erkrankung 3**Krankheitsbezeichnung**

Endokarditis, Sepsis, Hirnabszess, Meningitis und lokale Wundinfektionen.

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Unterschiedlich, ► jeweilige Erkrankung.

Leitsymptome

Fieber und neu aufgetretenes Herzgeräusch sind die Leitsymptome der Endokarditis.

Symptome

Weitere Symptome der Endokarditis können eine Splenomegalie, Petechien, Hämaturie und andere Zeichen der Embolisierung sowie eine Anämie sein.

Pathophysiologie

► jeweilige Krankheitsbilder.

Immunantwort

► jeweilige Krankheitsbilder.

Differenzialdiagnose

► jeweilige Krankheitsbilder.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Gewebeprobe, Punktat, Eiter bei Aktinomykose und anderen lokalen Infektionen. Blutkultur bei Endokarditis, Sepsis, Osteomyelitis und anderen systemischen Infektionen. Liquor cerebrospinalis und Blutkultur bei Meningitis.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Direkter Nachweis des Erregers im Grampräparat hat bei der Diagnostik der Aktinomykose einen geringen Stellenwert. Kultur stellt das Routineverfahren im mikrobiologischen Labor dar. *A. actinomycetemcomitans* wächst auf Blut- oder Kochblut-, nicht aber auf McConkey-Agar. Der Erreger ist stark katalasepositiv, häufig oxidasepositiv und fermentiert Glucose und Maltose. Molekularbiologische Methoden zum Nachweis und zur Identifizierung der bakteriellen DNA (Nukleinsäureamplifikation, Sequenzierung) können ebenfalls eingesetzt werden.

Befund / Interpretation

Nachweis aus primär sterilen Untersuchungsmaterialien wie Blut, Herzklappe, Abszesspunktat spricht für die kausale Rolle des Erregers, während der Nachweis aus mit Normalflora besiedelten Proben meist eine Kolonisation anzeigt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Zur Behandlung der Endokarditis werden Cephalosporine der 3. Generation (Ceftriaxon, Cefotaxim), z. T. in Kombination mit Aminoglykosiden empfohlen. Bei der Therapie der Parodontitis werden neben zahnmedizinischen Maßnahmen Tetrazykline eingesetzt. Cephalosporine, Carbapeneme, Aminopenicilline in Kombination mit β -Laktamaseinhibitoren und Quinolone sind i. d. R. wirksam.

Resistenz

Manche *A. actinomycetemcomitans*-Stämme sind resistent gegen Penicillin, Erythromycin, Clindamycin und Vancomycin.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

A. actinomycetemcomitans ist Bestandteil der physiologischen Mundflora des Menschen. Weitere Actinomyceten-Spezies kommen im Oropharyngealbereich von Tieren vor.

Risikogruppen

Ein erhöhtes Risiko für Endokarditis besteht bei Verschädigung der Herzklappen, angeborenen oder erworbenen Herzfehlern, bei allen Trägern künstlicher und biologischer Herzklappen und Conduits, nach Shuntanlage sowie nach durchgemachter bakterieller Endokarditis. Risikofaktoren für Parodontitis sind u. a. schlechte Mundhygiene mit Plaque- und Zahnsteinbildung, genetische Prädisposition, Tabakkonsum, Diabetes mellitus, allgemeine Abwehrschwäche.

Transmission / Vektoren

Die Infektionen mit *A. actinomycetemcomitans* sind i. d. R. endogen, d. h. sie gehen von der körpereigenen Normalflora aus.

Prävention / Impfstoffe

Bei vorgeschädigten Herzklappen wird eine antibiotische Endokarditisprophylaxe bei chirurgischen bzw. zahnärztlichen Eingriffen empfohlen. Zur Parodontitis-Prophylaxe tragen Zähneputzen, gute Pflege der Zahnzwischenräume, Entfernung von Belägen und professionelle Zahnreinigung bei.

Ausbruchmanagement

Keine Daten verfügbar.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Keine.

Web-Adressen

- <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/023-024.htm>
- http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2004-10_s2_endokarditis.pdf
- http://www.agz-rnk.de/agz/content/3/3_3/3_3_2/3_3_2_2/index.php
- http://www.dgzmk-service.de/stellung_endokarditisprophylaxe.pdf

Schlüsselliteratur

1. Boltze H-J (1992) Sonstige, überwiegend langsam wachsende gramnegative Stäbchen. In: Burkhardt F. (ed), Mikrobiologische Diagnostik. Thieme Verlag, Stuttgart
2. Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C

- (2000) Virulence factors of *Actinobacillus actinomyces* comitans. *Periodontol* 20:136–167
3. Steinberg JP, Del Rio C (2005) Other gram-negative and Gram-variable bacilli. In: Mandell, Douglas and Bennett's (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th edition. Churchill Livingstone, New York
 4. Von Gravenitz A, Zbinden R, Mitters R (2003) *Actinobacillus*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Kingella*, *Pasteurella*, and other fastidious or rarely encountered gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover HY (eds) 2. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th edn, ASM Press, Washington DC

MARDJAN ARVAND

Actinomyces israelii

► Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus

Actinomyces pyogenes

► Arcanobakterien

Adenoviren

Erreger

Erregerspezies

Humane Adenoviren

Taxonomie

Die humanpathogenen Adenoviren werden in der Familie Adenoviridae dem Genus Mastadenovirus zugeordnet. Gegenwärtig sind 51 Serotypen (HAdV-1 bis HAdV-51) bekannt, welche in die Subgenera A-F eingeteilt werden.

ICTVdB-Virus-Code: 00.001.01.01.

Virus-Accession-Nr.: 001001GE.

Historie

Adenoviren wurden erstmals 1953 durch Rowe und Mitarbeiter aus humanem Tonsillen-Gewebe isoliert und zunächst „adenoid-degenerating (AD)-agent“ genannt. 1956 wurde die Bezeichnung Adenovirus eingeführt. Trentin, Yabe und Taylor konnten 1962 zeigen, dass HAdV-12 in neugeborenen Hamstern Sarkome induziert. Damit rückten Adenoviren als Modellsystem zur Untersuchung der Onkogenese in das Interesse der molekularen Genetik. Eine besondere Rolle kommt ihnen heute als Vektoren in der Gentechnologie zu. Um 1990 begannen die ersten Versuche, adenovirale Vektoren bei der Therapie der Zystischen Fibrose einzusetzen. Heute werden Adenoviren z. B. zur Gentherapie der Duchenne-Muskeldystrophie, bei der Vakzinierung gegen Ebola oder in

der Krebstherapie zur Hemmung des Tumorwachstums eingesetzt.

Morphologie

Das unbehüllte Virion hat einen Durchmesser von 70–90 nm und weist ikosaedrische Symmetrie auf. Das Nukleokapsid besteht aus 240 Hexonkapsomeren sowie 12 Pentonkapsomeren. Die Pentonbasis trägt ein bis zwei Fibern mit terminaler Köpfchenstruktur, deren Länge je nach Serotyp 9–77,5 nm beträgt.

Genom

Adenoviren verfügen über ein lineares doppelsträngiges DNA-Genom, das 30–36 kbp umfasst und dessen GC-Gehalt zwischen 48 % und 61 % variiert. Das Genom besitzt terminal, redundante Sequenzen mit invertierten terminalen Repetitionen (IRT). Am 3'-Terminus gibt es eine konservierte Region von 50–200 Nukleotiden.

An jedem DNA-Strang ist am 5'-Ende ein Virus kodiertes 55k Protein kovalent gebunden. Die beiden terminalen Proteine interagieren über nicht-kovalente Wechselwirkungen, was eine quasizirkuläre Genomstruktur ermöglicht.

Das virale Genom kodiert für 20–30 Struktur- und Nichtstruktur-Proteine. Die Genprodukte der frühen Gene spielen eine Rolle beim Anschalten anderer viraler Gene bzw. beim An- oder Abschalten zellulärer Gene. So wirkt das frühe E1a-Genprodukt transaktivierend auf die Expression der frühen E1b, E2a, E3 und E4 Gene. Die frühen Gene E1a und E1b sind darüber hinaus in die Transformation von Nagerzellen bzw. in die *in-vitro*-Transformation involviert. In der E2-Region lokalisierte Gene sind für die virale Replikation essenziell, während die in der E3-Region kodierten Genprodukte bei der Immunabwehr eine Rolle spielen. Die Gene der E4-Region leiten die Translation der späten Gene ein, die in der Hauptsache für die viralen Strukturproteine kodieren.

Die Nukleinsäuresequenzen einiger wichtiger Vertreter humaner Adenoviren sind unter folgenden Accession-Nummer zugänglich:

HAdV-12 (Subgenus A): X73487

HAdV-3 (Subgenus B): M15952

HAdV-2 (Subgenus C): J01917

HAdV-8 (Subgenus D): X74663

HAdV-4 (Subgenus E): X74508

HAdV-40 (Subgenus F): L19443

Vermehrung

Ort der Vermehrung der humanpathogenen Adenoviren sind die epithelialen Zellen des Auges, die Schleimhäute des respiratorischen Apparates, des Genital- und Gastrointestinaltraktes sowie die dazugehörigen Lymphknoten und die Meningen. Die Vermehrung bleibt in der Regel lokalisiert und nur bei AIDS-Patienten werden Virämien beobachtet.

Das Andocken an die Wirtszelle wird durch Bindung

des viralen Fibernkopfes an spezifische Rezeptoren der Wirtszellmembran initiiert. Als Rezeptoren konnten der CAR-Rezeptor (Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor) und die MHC-1- $\alpha 2$ -Domäne sowie für HAdV-8, HAdV19a und HAdV-37 Sialinsäure identifiziert werden. Die Endozytose wird durch Wechselwirkung der Pentonbasis mit Integrinen der Wirtszellmembran vermittelt. Offenbar spielen hierbei α_v -Integrine der Zelloberfläche eine zentrale Rolle. Zellen, denen dieser Rezeptor fehlt, sind signifikant weniger empfänglich für eine Adenovirus-Infektion.

Transkription, Translation, Replikation sowie Assembly finden im Nukleus statt. 30–40 Stunden nach der Infektion werden unter Wirtszelldegenerierung 10^4 – 10^5 Virionen pro Zelle freigesetzt. Die Wirtszelldegenerierung ist durch vergrößerte Nuklei charakterisiert, die typische basophile nukleäre Einschlusskörperchen beinhalten. Diese sind wahrscheinlich Ort des viralen Assemblys.

Die *in-vitro*-Vermehrung ist auf verschiedenen epithelialen Zelllinien wie HeLa- oder A549-Zellen möglich. Ein charakteristischer CPE stellt sich 3–7 Tage nach der Infektion dar. Bei Vertretern des Subgenus D entwickelt sich ein CPE erst nach 4 Wochen und auch in der Latenzphase ist eine Virusisolierung aus den Tonsillen nur durch Langzeitkultivierung möglich. HAdV-40 und HAdV-41 sind replikationsdefekte Viren und wachsen nur auf Adenovirus transformierten Zellen (e. g. Graham 293-Zellen). Nagerzellen sind nicht permissiv, können jedoch transformiert werden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Von den 51 Serotypen verursacht nur eine geringe Anzahl wirklich Infektionskrankheiten (► Tab. 1). Die meisten Infektionen bleiben subklinisch. Die Schwere der Erkrankung kann vom Infektionsweg abhängen. So führt eine Infektion mit HAdV-7 durch Inhalation zu schweren Erkrankungen des tiefen Res-

pirationstraktes, während die Infektion mit demselben Erreger über die orale Route zu sehr milden Krankheitsbildern führt.

Die Pathogenität der Adenoviren geht mit der Inhibition des Wirts-mRNA-Transportes vom Nukleus ins Cytoplasma durch den viralen E1B-55kd- und E4-34kd-Proteinkomplex einher. Die daraus resultierende Unterbrechung der Wirts-mRNA-Prozessierung führt zur Inhibition der zellulären DNA- und Proteinsynthese und leitet die Wirtszelldegenerierung ein. Parallel zu diesen Prozessen werden zelluläre Immunabwehrmechanismen durch die viralen E3- und E1B-Genprodukte blockiert.

Die Virulenz der Adenoviren ist genetisch determiniert und wahrscheinlich mit den E1-, E3- und E4-Genen verknüpft.

Einige Vertreter der Adenoviren, wie z. B. Ad1, Ad2 und Ad5 persistieren oft über Jahre latent in den peripheren Lymphozyten, Tonsillen, Polypen und Darmfollikeln ohne eine Erkrankung hervorzurufen und ohne Virus freizusetzen. Der Erkennung durch cytotoxische T-Lymphozyten entgehen diese Adenoviren durch Interaktion eines viralen E3-Genproduktes (Gp19KE3) mit den MHC-Klasse-I-Proteinen, wodurch der Transport der MHC-Klasse-I-Proteine an die Zelloberfläche inhibiert und damit die für die Bildung von cytotoxischen T-Lymphozyten notwendige Präsentation von viralen Antigenen unterbunden wird. Andere E3-Genprodukte üben einen Schutzmechanismus gegen die Cytolyse durch aktivierte Makrophagen, natürliche Killerzellen und den Tumornekrosefaktor aus. Die Virusreaktivierung bleibt meistens symptomlos. Sie spielt jedoch eine Rolle bei immunsupprimierten Patienten.

HAdV-12, HAdV-18 und HAdV-31 (stark onkogen), HAdV-3, HAdV-7 und HAdV-11 (schwach onkogen) können in Nagern Tumorstadium hervorrufen. Alle Adenoviren können *in vitro* Nagerzellen transformieren. Hierbei sind die frühen viralen E1A- und E1B-

■ **Tabelle 1**

Adenovirus-assoziierte Krankheitsbilder (modifiziert nach Wadell, 1990)

Organsystem	Erkrankung, Syndrom	Adenovirus	Risikogruppe
Respirationstrakt	Tonsillitis, Pharyngitis, Pneumonie	1, 2, 5, 3, 7	Kleinkinder
	Akutes Respiratorisches Syndrom	4, 7, 21	Militärrekruten
Auge	Pharyngokonjunktivalfieber	3, 7	Schulkinder
	Epidemische Keratokonjunktivitis	8, 19, 37	i. d. R. Erwachsene
	Follikuläre Konjunktivitis	3, 4, 7	alle Altersgruppen
Gastrointestinaltrakt	Gastroenteritis	40, 41	Kleinkinder
	Darminvasion	1, 2, 5	Kleinkinder
Urogenitaltrakt	Hämorrhagische Zystitis	11, 21	Kleinkinder
	Genitale Ulzera	19, 37	Erwachsene
Sonstige	Hepatitis, Nephritis, Enzephalitis	1, 2, 5, 7, 11, 31, 34, 35	Transplantierte, HIV

Genprodukte involviert. In Adenovirus transformierten Zellen bzw. -induzierten Tumoren ist die virale DNA in mehreren Kopien und an unterschiedlichen Stellen in das zelluläre Genom integriert. Beim Menschen konnte kein Zusammenhang zwischen Tumorentstehung und Adenovirusinfektion hergestellt werden.

Erkrankung 1

Krankheitsbezeichnung

Infektionen des Respirationstraktes.

Synonym(e)

Akute fieberhafte Pharyngitis, akutes respiratorisches Syndrom, Pneumonie.

Inkubationszeit

Bei Infektionen des Respirationstraktes beträgt die Inkubationszeit 2–6 Tage. Während der akuten Infektionsphase erfolgt die Virusausscheidung über einen Zeitraum von 1–3 Tagen.

Leitsymptome

Pharyngitis, Tonsillitis, Bronchitis, Pneumonie.

Symptome

Akute fieberhafte Pharyngitis: Wird bei Kleinkindern unter 5 Jahren durch HAdV-1, HAdV-2, HAdV-5 und HAdV-6, gelegentlich auch durch HAdV-3 hervorgerufen. Klinisch imponieren Rhinitis, Katarrh der Nasen- und Rachenschleimhaut, Husten, geschwollene Zervikallymphknoten und gelegentlich Tonsillitis, begleitet von allgemeinem Unwohlsein, Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Kopfschmerzen.

Akutes respiratorisches Syndrom (ARD): Tritt epidemisch bei jungen Militärrekruten gehäuft während der Herbst- und Wintermonate auf, seltener bei der Zivilbevölkerung. ARD beruht auf einer Infektion mit HAdV-4 und HAdV-7, gelegentlich auch mit HAdV-14 und HAdV-21. Förderlich sind Erschöpfungszustände und die Zusammenballung vieler Menschen. Die Erkrankung ist durch Fieber, Pharyngitis, Husten und Lymphadenitis gekennzeichnet. Komplizierend kann eine Pneumonie hinzukommen.

Pneumonie: Bei Säuglingen und Kleinkindern werden 10 % der kindlichen Pneumonien durch HAdV-1, HAdV-2, HAdV-3 oder HAdV-7 induziert. Pneumonien bei Militärrekruten im Zusammenhang mit ARD werden durch HAdV-4 und HAdV-7 hervorgerufen, während HAdV-34 und HAdV-35 bei immunsupprimierten oder immundefizienten Patienten zu Pneumonien führen können. Der Verlauf ist dann häufig schwer.

Pathophysiologie

Betroffen sind die Schleimhautzellen des Respirationstraktes.

Immunantwort

Für die Eliminierung des Virus ist die Erkennung virusinfizierter Zellen durch cytotoxische T-Lymphozyten entscheidend.

Viruspezifische Antikörper werden vor allem gegen die Oberflächenstrukturen der viralen Capside gebildet. Auf dem Hexonprotein befinden sich die genuspezifische α -Determinante und auf dem Pentonbasis die genuspezifische β -Determinante. Darüber hinaus beherbergen Hexon und Fiber die typspezifische ϵ -Determinante (Hexon) und ϵ -Determinante (Fiber). Diese induzieren die Bildung virustypspezifischer neutralisierender Antikörper.

Neutralisierende, Hämagglutinin inhibierende und Komplement bindende Antikörper sind 7 Tage nach Krankheitsmanifestation in Nasensekret und im Serum nachweisbar und erreichen nach 2–3 Wochen maximale Titer. Die Komplement fixierende Antikörper-Konzentration nimmt 2–3 Monate nach der Infektion über einen Zeitraum von 6–12 Monaten langsam wieder ab. Neutralisierende und Hämagglutinin inhibierende Antikörper können 8–10 Jahre persistieren. Der Immunschutz wird von der Mutter auf das Neugeborene übertragen.

Differenzialdiagnose

Adenovirale Infektionen des Respirationstraktes sind klinisch kaum von anderen respiratorischen viralen und bakteriellen Infektionen zu unterscheiden. Weiße Flecken auf den Tonsillen von Kindern unter 3 Jahren sind häufig Indikator einer Adenovirus-Infektion. Bei älteren Kindern oder jungen Erwachsenen muss auch eine Streptokokken-Infektion bzw. eine infektiöse Mononukleose durch Epstein-Barr-Virus erwogen werden.

Erkrankung 2

Krankheitsbezeichnung

Infektionen des Gastrointestinaltraktes.

Synonym(e)

Gastroenteritis.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt bei Gastroenteritiden 7 Tage, während die aktive Virusausscheidung bis zu 10 Tagen anhält.

Leitsymptome

Diarrhoe, Durchfall.

Symptome

Die Gastroenteritis tritt gehäuft als nosokomiale Infektion in Kliniken vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern unter 5 Jahren aufgrund einer HAdV-40 oder HAdV-41 Infektion auf. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch eine wässrige Diarrhoe, häufig mit Erbrechen und abdominalen Schmerzen,

seltener mit Fieber. Die Symptomatik hält 10–11 Tage an. Bei immuninkompetenten Patienten kann es zu längerer und schwererer Symptomatik kommen.

Pathophysiologie

Zielzellen sind die reifen Epithelzellen des Dünndarms.

Immunantwort

Serotypenspezifische Immunität durch Bildung neutralisierender Antikörper.

Differenzialdiagnose

Bei Gastroenteritiden ist nach Ausschluss einer bakteriellen oder anderen viralen Infektion insbesondere dann an HAdV-40 und HAdV-41 zu denken, wenn Hinweise auf eine nosokomiale Infektion vorliegen.

Erkrankung 3

Krankheitsbezeichnung

Augeninfektionen.

Synonym(e)

Keratoconjunctivitis epidemica, Pharyngokonjunktivalfieber, follikuläre Konjunktivitis.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 5–12 Tage. Die Virusausscheidung erfolgt während der akuten Infektion bei Pharyngokonjunktivalfieber 3–5 Tage, bei Keratoconjunctivitis epidemica ca. 2 Wochen.

Leitsymptome

Konjunktivitis.

Symptome

Die Keratoconjunctivitis epidemica ist in allen Altersgruppen häufig als nosokomiale Infektion in Augenkliniken durch HAdV-8, HAdV-19 und HAdV-37 verbreitet. Die Infektion ist hochkontagiös und tritt immer wieder in kleineren oder größeren Epidemien auf. Die Beschwerden setzen plötzlich und meist unilateral mit Rötung, Juckreiz, Tränen und Lichtscheu des Auges auf. Es kommt zu einer ringförmiger Bindehautschwellung bei oberflächiger Trübung der Kornea und hochrot-ödematöser Lidschwellung. Nach einwöchigem Bestehen kann sich unter Beteiligung der Kornea eine Keratoconjunctivitis superficialis punctata mit Epitheldefekten manifestieren. Korneal subepitheliale Infiltrate können folgen. In der Regel wird nach 2–3 Wochen durch Schmierinfektion das zweite Auge befallen. Die Konjunktivitis klingt in der 2.–4. Woche ab. Die Hornhauttrübung bleibt noch längere Zeit bestehen. Es kommt jedoch fast immer zur vollständigen Heilung.

Das Pharyngokonjunktivalfieber ist eine Infektion durch HAdV-3 und HAdV-7 und tritt vor allem bei Vorschul- und Schulkindern auf. Die Klinik ist ge-

kennzeichnet durch Pharyngitis, Rhinitis, zervikale Lymphadenopathie, Fieber und eine mild verlaufende, uni- oder bilateral auftretende follikuläre Konjunktivitis. Komplizierend kann eine Pneumonie hinzukommen.

Die follikuläre Konjunktivitis wird durch HAdV3, HAdV-4 und HAdV-7 übertragen. Der Infektionsverlauf ist sehr mild, und eine vollständige Genesung ist die Regel. Es können sowohl die bulbären als auch die palpebralen Konjunktiven beider Augen involviert sein, einhergehend mit einer signifikanten präaurikulären Lymphadenopathie. Die Infektion tritt häufig während der Sommerperiode sporadisch bis epidemisch bei Kindern und jungen Erwachsenen auf und wird vor allem in Schwimmbädern übertragen.

Pathophysiologie

Es werden die epithelialen Zellen des Auges befallen.

Immunantwort

Es bildet sich eine serotypenspezifische Immunität unter Bildung neutralisierender Antikörper.

Differenzialdiagnose

Die Keratoconjunctivitis epidemica muss differenzialdiagnostisch von der Konjunktivitis bei Pharyngokonjunktivalfieber, der Keratitis superficialis punctata, der Konjunktivitis bei Masern und der durch Chlamydien verursachten Konjunktivitis abgegrenzt werden.

Erkrankung 4

Krankheitsbezeichnung

Infektionen des Urogenitaltraktes.

Synonym(e)

Hämorrhagische Zystitis.

Inkubationszeit

5–10 Tage.

Leitsymptome

Hämaturie, Dysurie.

Symptome

Akute hämorrhagische Zystitis: Ursache kann eine HAdV-11- oder HAdV-21-Infektion sein. Das Krankheitsbild, das fast ausschließlich bei männlichen Säuglingen und Kleinkindern auftritt, ist durch eine üppige Hämaturie und Dysurie charakterisiert. Die Infektion grenzt sich durch fehlenden Bluthochdruck und Fieber von einer Glomerulonephritis ab. Die Nierenfunktion (Exkretion und Konzentration) ist normal.

Pathophysiologie

Zielzellen sind die epithelialen Zellen des Urogenitaltraktes.

Immunantwort

Serotypenspezifische Immunantwort unter Bildung neutralisierender Antikörper.

Differenzialdiagnose

Zystitis durch andere virale oder bakterielle Erreger.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Erkrankungen des Respirationstraktes: Nasal- oder Rachenabstrich, bronchoalveoläre Lavage-Flüssigkeit.

Gastroenteritiden: Stuhl (max. 4 Tage alt).

Keratoconjunktivitis epidemica: Augenabstrich (max. 4 Tage alt).

Diagnostische Verfahren

Ein direkter Virusnachweis erfolgt über die Virusanzucht in der Zellkultur. Die meisten Adenoviren sind auf HeLa, A549 oder Hep2-Zellen anzüchtbar. Eine Ausnahme bilden HAdV-40 und HAdV-41, die nur auf Graham-293-Zellen kultivierbar sind. Die lytische Infektion führt zu einem typischen lichtmikroskopisch verifizierbaren cytopathischen Effekt (CPE), der sich bei HAdV-1 bis HAdV-7 netzförmig erkennbar gibt, während die Vertreter des Subgenus D einen Rundzellen-CPE erzeugen. Die Elektronenmikroskopie erlaubt eine schnelle und eindeutige Identifikation der charakteristischen Virionenmorphologie.

Im Rahmen der Serologie kommen genusspezifische Diagnostiktests wie KBR und ELISA zum Einsatz. Neutralisationstest und Hämagglutinationshemmung dienen dem Nachweis typenspezifischer Determinanten.

Die virale Nukleinsäure wird in der PCR nachgewiesen. Genus-, Subgenus- und typenspezifische Primer erlauben die routinemäßige Serotypenbestimmung für die wichtigsten humanpathogenen Adenovirus-Vertreter.

Befund / Interpretation

Da viele verschiedene Serotypen existieren, ist die serologische Diagnostik wenig zuverlässig. Virusisolierung und DNA-Nachweis sind zum Erregernachweis geeignet.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Die meisten Adenovirus-Infektionen verlaufen sehr mild und bedürfen keiner Behandlung. Da bis heute keine virusspezifische Therapie existiert, müssen schwere Verläufe symptomatisch behandelt werden.

Resistenz

Adenoviren zeichnen sich durch eine hohe Resistenz gegenüber chemischen und physikalischen Einwirkungen aus und tolerieren extreme pH-Werte und

alkoholische Desinfektionsmittel. Sie überstehen Temperaturen bis -70°C . Eine Inaktivierung erfolgt durch Erhitzen auf 56°C für 10 min.

Epidemiologie**Verbreitung**

Humanpathogene Adenoviren sind weltweit verbreitet und hoch speziesspezifisch. Die Infektionen treten sporadisch bis epidemisch auf, korrelierend mit dem viralen Serotyp und dem Alter der betroffenen Population.

Wirtsbereich / Reservoir

Der Wirtsbereich der humanpathogenen Adenoviren beschränkt sich fast ausschließlich auf den Menschen. Nur selten werden meistens asymptomatisch verlaufende Infektionen über die Speziesbarriere hinweg dokumentiert.

Risikogruppen

Als Risikogruppe gelten in erster Linie Säuglinge, Kindergarten- und Schulkinder. Bei den Erwachsenen sind vorwiegend Militärrekruten, Patienten in Augenkliniken und Immunsupprimierte betroffen.

Transmission / Vektoren

Adenoviren werden durch Tröpfchen- und Schmierinfektion übertragen, gelegentlich auch über kontaminiertes Wasser.

Prävention / Impfstoffe

Eine effektive orale Lebendvakzine gegen HAdV-4 und HAdV-7 wurde entwickelt. Sie wird bei den amerikanischen Streitkräften präventiv gegen ARD eingesetzt. Für die Zivilbevölkerung ist der Impfstoff nicht zugelassen.

Generell sollten zur Vermeidung adenoviraler Nosokomialinfektionen allgemeine Hygienemaßnahmen eingehalten werden. Besonders in Augenkliniken ist zur Verhütung von Kontaktinfektionen auf konsequentes Händewaschen, separate Handtücher, Oberflächendesinfektion mit antiviral wirksamen Desinfektionsmitteln, Sterilisierung von Instrumenten (z. B. Tonometer) sowie auf sterile Bedingungen bei der Verwendung von Augenlösungen zu achten. In Schwimmbädern ist die adäquate Chlorierung des Wassers anzuraten.

Ausbruchmanagement

Es sollten umgehend Hygienemaßnahmen eingeleitet werden und sowohl Pflegepersonal als auch im Haushalt lebende Personen über hygienische Verhaltensmaßregeln aufgeklärt werden.

Meldepflicht

Meldepflicht bei Keratoconjunktivitis epidemica nur bei direktem Erregernachweis im Konjunktivalabstrich gemäß §7 (1) IfSG. In einigen Bundesländern

ist die epidemische Keratokonjunktivitis als klinisches Bild meldepflichtig.

Nach § 6 (3) IfSG ist dem Gesundheitsamt unverzüglich das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird, als Ausbruch nichtnamentlich zu melden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Adenoviren:
PD Dr. A. Heim, Institut für Virologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover, Tel.: +49-511-532 4311, Fax: +49-511532 8736, E-Mail: ahei@virologie.mh-hannover

Web-Adressen

- Center of Disease Control:
<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/eadfeat.htm>
- International Committee on Taxonomy of Viruses:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB>
- All the virology on the www:
<http://www.virology.net/garryfavweb11.html>
- The Big Picture Book of Viruses: http://www.virology.net/Big_Virology/BVDNAadeno.html

Schlüsselliteratur

1. Horwitz MS (2001) Adenoviruses. In: Fields BN, Knipe DM (eds) Virology 4th edn. Raven Press, New York, pp 2301–232
2. Schmitz H, Wigand R, Heinrich W (1983). Worldwide epidemiology of human adenoviruses infections. Am J Epidemiol 117:455–466
3. Shenk T (2001) Adenoviridae: The viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM (eds) Virology 4th edn. Raven Press, New York, pp 1053–1079
4. Wadell G (1990) Adenoviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison, JR (eds) Principles and practice of clinical virology. Wiley, Chichester, pp 267–287

MICHAELA HANDERMANN

Adulte T-Zell-Leukämie (ATL)

- Humane T-Zell Leukämieviren (HTLV)

Aedes spp.

- Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Affenpocken

- Affenpockenviren, humanpathogene

Affenpockenviren, humanpathogene

A

Erreger

Affenpockenvirus

Synonym(e)

Affenpockenvirus, *Monkeypox virus*, *Orthopoxvirus simiae*

Erregerspezies

Monkeypox virus

Taxonomie

Gruppe (Baltimore Klassifikation): Gruppe I (dsDNA); Familie: Poxviridae; Unterfamilie: Chordopoxvirinae (Wirbeltierpocken); Genus: *Orthopoxvirus*

Historie

Der Ausbruch einer pockenähnlichen Erkrankung bei Cynomolgus-Affen in einer Tierversuchsanlage in Kopenhagen 1958 führte zur Erstbeschreibung dieser neuen Spezies von Orthopockenviren. Das Affenpockenvirus verursachte in der Folge weitere Ausbrüche bei Cynomolgus-Affen in Gefangenschaft. Im August 1970 entwickelte ein Kind in einer Region Zaires, die seit 6 Monaten pockenfrei war, das klinische Bild einer Variola-Erkrankung. Aus den Hautläsionen dieses Patienten wurde Affenpockenvirus isoliert.

Die meisten neuen Fälle dieser Erkrankung wurden seitdem in west- und zentralafrikanischen Ländern, besonders in geographischer Nähe von Regenwäldern beschrieben. Von 1996–1997 kam es zu einem zweiten Affenpockenausbruch in Zaire. Seit 1996 werden Affenpocken in Zaire intensiv von der WHO überwacht. 2003 wurden Affenpocken nach Wisconsin, USA, importiert. Der Sudan ist seit 2006 ein neuer Ausbruchsfokus.

Morphologie

Das Monkeypoxvirus ist elektronenmikroskopisch ununterscheidbar von Variola- und Vaccinia-Virus.

Genom

Das Affenpockenvirusgenom unterscheidet sich nicht wesentlich von verschiedenen sequenzierten Variola-Virusgenomen. Die genetische Grundlage des unterschiedlichen Wirtsverhaltens wird untersucht.

Virus (Eintrags- datum)	Genom- größe	Referenz- nummer / GenBank- Eintrag	Sequenzier- zentrum
<i>Chordopoxvirinae</i> Orthopoxvirus			
Monkeypox virus Zaire- 96-I-16 (12.12 2001)	196858 bp	NC_003310 AF380138	SRC VB Vector, Department of Molecular Biology of Genomes, Russia

Vermehrung

Als Wirtszellen *in vitro* eignen sich epitheliale Affen-nierenzelllinien, wie CV1, BSC-1, RC37 oder VERO-Zellen sowie humane epitheliale Zelllinien wie HeLa. Orthopockenviren vermehren sich wie alle Pockenviren im Zytoplasma der infizierten Zellen. Embryonierte Hühnereier sind geeignet zur Anzucht von in Zellkultur schlecht angehenden Wildtypisolaten und zur Darstellung der typischen Affenpockenläsionen auf der Hühnerchorionallantoismembran (CAM).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die systemische, generalisierende, exanthematische Infektion mit Affenpockenviren verursacht eine Mortalität von bis zu 10 % (Median 1–5 %). Affenpockenviren sind etwa vierfach weniger kontagiös als Variola-Viren (Kontagionsindex 58 %). Die Antigenvariabilität ist nicht untersucht. Allerdings weist die nachhaltige Immunität nach Impfung auf eine eher geringe Oberflächenantigenvariabilität hin.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Affenpocken.

Synonym(e)

WHO International Statistical Classification of Diseases (ICD): ICD-10
B04 Monkeypox.

Inkubationszeit

12 Tage (7–17 Tage).

Leitsymptome

Fieber, Rückenschmerzen, Pockenexanthem.

Symptome

Einem 4-tägigen Prodrom mit Fieber, Schüttelfrost, Kopf-, Rücken- und Muskelschmerzen, unproduktivem Husten (30 %), Unwohlsein und Müdigkeit folgt nach 1–3 Tagen ein pockenförmiges Exanthem, oft beginnend im Gesicht. Die Knoten klaren auf zu gekammerten Bläschen im hochinfektiösen Stadium vesiculosum und vereitern nach etwa 4 Tagen zu Pus-

teln mit zentraler Delle im Suppurationsstadium. Die Pusteln fließen zusammen zu Borken, die im Falle des Überlebens in 12–14 Tagen abfallen und typische Pockennarben hinterlassen. Im Unterschied zu Variola zeigt die Affenpocken-Infektion eine stärker ausgeprägte Lymphadenopathie im Nacken und im Inguinalbereich.

Bei nicht Pockengeimpften häufig Pharyngitis und Tonsillitis, Konjunktivitis mit Lidödem. Selten Erblindung und entstellende Narben, tödlich verlaufende hämorrhagische Formen sind selten. Vorkommen subklinischer Infektionen.

Pathophysiologie

Viruseintritt und Infektion: Infektion findet vor allem über die Atemwege durch oropharyngeale Sekretionen oder durch Pustelschorf statt. Die Sekrete bestehen hauptsächlich aus isolierten Virionen, der Schorf aus verhärtetem Debris. Die Infektionsrate bei Schorf im Vergleich zu Sekretionen ist vermindert. Die infizierten Zellen der Alveolarschleimhaut werden von Makrophagen eliminiert und Virus wird in regionalen Lymphknoten deponiert. Zwischen dem dritten und vierten Tag post infectionem treten die intrazellulär replizierenden Viren üblicherweise in den Blutstrom über und verursachen eine erste Virämie. Dieses Geschehen hinterlässt keine pathologischen Veränderungen, die Patienten sind nicht infektiös.

Generalisierung: Die primäre Virämie führt zu einer schnellen Ausbreitung der Virusinfektion in sekundäre Gewebe: Milz, Knochenmark, Lymphknoten und Haut. Die Virusvermehrung in diesen Geweben führt zur sekundären Virämie, die mit Fieber und dem Ausbruch eines generalisierten Exanthems einhergeht. Infizierte Makrophagen wandern in die Epidermis ein und erzeugen dort Nekrose und Ödeme, einhergehend mit einem Abheben der Dermis. Polymorphonukleäre Zellen füllen diese Hohlräume und führen zur schnellen Eintrübung der ursprünglich klaren Vesikel.

Immunantwort

Kreuzimmunität mit Vaccinia-/Variolavirus. Bei defizienter Immunantwort erhöht sich die Fallsterblichkeit. Bei fehlender Immunantwort entwickelt sich der hämorrhagische Verlauf mit extensiver Virusreplikation in Milz und Knochenmark. Die Infektion mit Affenpockenvirus hinterlässt eine weniger dauerhafte Immunität als die mit Vaccinia- oder Variola-Virus (3–5 Jahre). Eine natürliche Resistenz gegen die Affenpockeninfektion gibt es nicht.

Differenzialdiagnose

Prodromalstadium: Virusgrippe, Masern, virale hämorrhagische Fieber, Typhus abdominalis, Leptospirose.

Exanthematisches Stadium: Masern, Windpocken-Herpes-zoster (*Herpesvirus varicellae*), Herpes sim-

plex, Vaccinia generalisata, Tierpockeninfektionen (Affenpocken, Tanapocken), generalisiertes Molluscum contagiosum, Scharlach, Syphilis, Scabies, allergisches Exanthem, Dermatitis herpetiformis, Impetigo, Erythema multiforme, Pityriasis, Purpura haemorrhagica.

Wichtige Hilfe bei der initialen klinischen Differenzialdiagnose ist die Art des Exanthems. Entscheidend sind folgende Kriterien:

Stadium – alle Pockenläsionen sind im gleichen Stadium (Pusteln oder Bläschen);

Form – Pockenläsionen sind rund mit weichen Grenzen und ähneln einander;

Tiefe – Pockenläsionen sind tief;

Tastempfindung – Pockenläsionen sind derb.

Das Exanthem der Windpocken ist bunt (Sternhimmel) und nicht zentrifugal.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Pockeninhalt, Pockenschorf, Rachenspülflüssigkeit.

Diagnostische Verfahren

Orientierende Elektronenmikroskopie (EM; 1 Stunde). PCR (1 Tag) ist die wichtigste, allgemein verfügbare und schnellste Methode zur Differenzierung verschiedener Orthopockenviren. Anzucht (2–5 Tage) auf der Hühnerchorionallantoismembran (CAM) sowie in Zellkultur (1–5 Tage). Affenpockenvirus zeigt auf der CAM ein deutlich unterschiedliches Bild zu Variola-Virus. Bei Nachweis von Affenpockenvirus (Risikogruppe 3) in EM oder PCR muss die bestätigende und weiterführende Diagnostik, insbesondere jede Art von Virusvermehrung, an Konsiliarlaboratorien und Referenzzentren mit den entsprechenden Sicherheitseinstufungen abgegeben werden. Der indirekte Virus-Nachweis erfolgt durch Nachweis von viruspezifischen Antikörpern der Klasse IgM, IgG und IgA durch KBR, Immunfluoreszenztest, ELISA-Anti-Variola und Neutralisationstest oder Western-Blot aus dem Serum.

Befund / Interpretation

Nur durch spezialisiertes Personal in Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Symptomatische Pflege und Behandlung von Superinfektionen. Das einzige wirksame Chemotherapeutikum ist Cidofovir™. Gabe von Human-Vaccinia-Immunglobulin 0,6 ml/kg i.m. sofort oder 24 h nach Exposition.

Resistenz

Die Resistenzlage bei Verabreichung von DNA-Poly-

merasehemmstoffen (z. B. Cidofovir™) ist nicht untersucht.

Epidemiologie

Verbreitung

Zoonose, die bis jetzt nur in Afrika, Dänemark und USA beim Menschen aufgetreten ist.

Wirtsbereich / Reservoir

Das *Funisciurus*- und das *Heliosciurus*-Eichhörnchen wurden als das natürliche Reservoir des Virus identifiziert. Affen und Menschen sind wahrscheinlich Fehlwirte (geringe Mensch-zu-Mensch-Sekundärübertragungsrate).

Risikogruppen

Bevölkerung in Endemiegebieten. Reiseerkrankung. Auftreten in außerafrikanischen Ländern durch Einschleppung, besonders beim Verkauf infizierter Nager als Haustiere.

Transmission / Vektoren

Zoonose: Übertragung auf den Menschen durch Kontakt mit infizierten Tieren (Eichhörnchen, Ratten, Primaten) durch Biss, Umgang (als „Haustier“), Kontakt mit tierischem Blut und Sekreten, Nahrungsaufnahme (infiziertes Affenfleisch) und Tröpfcheninfektion. (Primär-)Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch offenbar ansteigend (nachlassender Pockenimpfschutz?) von ursprünglich 30 % bei Einzelfällen bis 1993 auf 73 % der 1997 in der Demokratischen Republik Kongo dokumentierten Fälle; Sekundär-Übertragungsrate: konstant ca. 10 %. Mensch-zu-Mensch-Übertragung durch Kontakt mit Vesikelflüssigkeit und Krusten (Schmierinfektion). Respiratorische Übertragung ist für Affenpocken nicht beschrieben. Lange Ketten von Mensch-zu-Mensch-Übertragung sind bei Affenpocken sehr selten. Die Übertragung über vier Generationen mit fünf Wirten in einem 2-Monatsintervall wurde beschrieben. Das Affenpockenvirus hat einen niedrigen Kontagionsindex: 15 % im Vergleich zu 58 % bei Variola-Virus.

Prävention / Impfstoffe

Variola-Schutzimpfung schützt vor Affenpocken. Variola-Schutzimpfung wird in USA bis zu 14 Tage nach Exposition empfohlen (CDC).

Ausbruchsmanagement

Empfehlungen des Robert-Koch Instituts zum Seuchenschutz: http://www.rki.de/cln_011/nn_230070/DE/Content/Infekt/Biosicherheit/Seuchenalarm/Anhang/anhang__node.html__nnn=true

Meldepflicht

Meldepflicht im Verdachts-, Erkrankungs- und To-

desfall. Krankenhausabsonderungspflicht bei Verdacht und im Krankheitsfall.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Zentrum für Biologische Sicherheit, Robert Koch-Institut, Konsiliarlaboratorium für Pockenviren, Prof. Dr. Georg Pauli, Elektronenmikroskopie: Dr. Norbert Bannert, Nordufer 20, 13353 Berlin, Tel. 030-4547-2549 / 2234, Fax: -2914)
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin BSL 4, Dr. Stephan Günther, 20359 Hamburg
- Institut für Virologie der Universität Marburg BSL 4, Prof. Dr. HD Klenk, 35037 Marburg

Web-Adressen

- National Center for Biology Information, Bethesda, MD, USA: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Viral Bioinformatics Resource Center: <http://www.biovirus.org>
- Poxvirus Bioinformatics Resource Center: <http://www.poxvirus.org/>
- Empfehlungen des Robert-Koch Instituts zum Seuchenschutz: http://www.rki.de/cln_011/nn_230070/DE/Content/Infekt/Biosicherheit/Seuchenalarm/Anhang/anhang_node.html__nnn=true

Schlüsselliteratur

1. Bugert JJ (2006) Pockenviren. In: Burkhardt Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Herausgeber Neumeister, Braun, Kimming, Geiss, Kap 7.4.1, WN 13193
2. Damon IK, Roth CE, Chowdhary V (2006). Discovery of monkeypox in Sudan. *N Engl J Med* 355:962–963
3. Fenner F (1996) Pockenviren. In: Fields N et. al. (eds) *Virology*, 3rd edn. Raven Press, Ltd. New York, vol 2, pp 2673–2702
4. Karem KL, Reynolds M, Braden Z, Lou G, Bernard N, Patton J, Damon IK (2005) Characterization of Acute-Phase Humoral Immunity to Monkeypox: Use of Immunoglobulin M Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of Monkeypox Infection during the 2003 North American Outbreak. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 12:867–872
5. Yvan JF, Hutin R, Williams J, Malfait P, Pebody R, Loparev VN, Ropp SL, Rodriguez M, Knight JC, Tshioko FK, Khan AS, Szczeniowski MV, Esposito JJ (2001) Outbreak of Human Monkeypox, Democratic Republic of Congo, 1996 to 1997. *Emerging infectious diseases*, vol.7, No. 3: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no3/hutin.htm>

JOACHIM J. BUGERT

African Tick-Bite Fever

- ▶ Rickettsien

Afrikanische Histoplasmose

- ▶ *Histoplasma capsulatum*

AIDS

- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)

AIDS-Related Diarrhea

- ▶ *Cyclospora cayetanensis*

Akne vulgaris

- ▶ Propionibakterien

Aktinische Keratosen

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Aktinomykose

- ▶ *Actinobacillus*
- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydrat-metabolismus
- ▶ Propionibakterien

Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus

Erreger

Synonym(e)

Actinomyces georgiae: *Actinomyces* D08

Actinomyces gerencseriae: *Actinomyces israelii* serovar II

Actinomyces israelii: *Proactinomyces israeli*, *Corynebacterium israeli*, *Brevistreptothrix israeli*, *Oospora israeli*, *Nocardia israeli*, *Cohnistreptothrix israeli*, *Actinobacterium israeli*, *Discomyces israeli*, *Streptothrix israeli*

Actinomyces meyeri: *Actinobacterium meyer*

Actinomyces radingae: CDC coryneform group E partial_1

Actinomyces turicensis: CDC coryneform group E partial_2

Actinomyces viscosus: *Odontomyces viscosus*

Erregerspezies

Gattung: *Actinomyces*

Arten: *A. georgiae*, *A. gerencseriae*, *A. israelii*, *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. neuii* ssp. *anitratus*, *A. neuii* ssp. *neuui*, *A. odontolyticus*, *A. radingae*, *A. turicensis* und *A. viscosus*

Taxonomie

Bacteria; Firmicutes; Phylum: Actinobacteria; Subklasse: Actinobacteridae; Order: Actinomycetales; Suborder: Actinomycineae; Familie: Actinomycetaceae; Gattung: Actinomyces. Die Gattung Actinomyces umfasst Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus. Gegenwärtig sind 20 *Actinomyces*-Arten, davon eine mit zwei Subspezies, anerkannt. Humanmedizinische Bedeutung haben *A. georgiae*, *A. gerencseriae*, *A. israelii*, *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. neuii* ssp. *anitratus*, *A. neuii* ssp. *neuii*, *A. odontolyticus*, *A. radingae*, *A. turicensis* und *A. viscosus*, hauptsächlich als Besiedler der menschlichen Schleimhäute oder als Krankheitserreger.

Historie

Beim Menschen wurde die Aktinomykose 1878 von Israel beschrieben und 1891 von Wolff und Israel isoliert und genauer bakteriologisch charakterisiert. Erst 1943 gelang es, die Erreger menschlicher und boviner Aktinomykosen sicher zu unterscheiden und zusätzliche *Actinomyces*-Arten abzugrenzen.

Morphologie

Häufig granuliert, grampositive, gerade oder leicht gebogene, kurze oder längere, 0,2–1,0 mm dicke Fäden mit echten Verzweigungen.

Genom

Accessionnummer: *A. naeslundii* 16S rRNA Gen: AJ234038, X80413 *A. georgiae* 16S rDNA, X80414 *A. gerencseriae* 16S rDNA.

Vermehrung

Keine Inkubationszeit messbar, da Besiedler der normalen Haut und Schleimhaut.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Lokale Invasion möglich bei Kontinuitätstrennung der Haut oder Schleimhaut und negativem Redoxpotential (z. B. durch mangelhafte Blutversorgung und durch reduzierende und nekrotisierende Wirkung gleichzeitig anwesender Begleitbakterien).

Erkrankung 1**Krankheitsbezeichnung**

Aktinomykosen.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Je nach Lokalisation und Größe kann es z. B. zu verdrängenden Prozessen und den daraus folgenden Symptomen kommen.

Symptome

Endogene, subakute bis chronische, granulomatös-

eitrige Prozesse, die zu multipler Abszess- und Fistelbildung neigen; pathognomonische, jedoch nicht immer vorhandene, „Strahlenpilz-Drusen“;

Lokalisation: zervikofazial, seltener pulmonal oder abdominal; mögliche Metastasierung in das ZNS, Muskulatur, Mediastinum und Abdominalorgane.

Ätiologie: synergistische anaerobe oder aerob-anaerobe Mischinfektionen; häufigste Erreger: *A. israelii* und *A. gerencseriae* sowie *Propionibacterium propionicum*, seltener *A. naeslundii*, *A. viscosus* und *A. meyeri*, ausnahmsweise *A. odontolyticus*.

Pathophysiologie

Bei klinisch typischer Aktinomykose ausnahmslos Mischinfektion; die Aktinomyzeten gelten dabei als Leitkeime, da sie den charakteristischen Verlauf und die Spätsymptomatik der Erkrankung bestimmen. Begleitbakterien verstärken anscheinend die relativ geringe Invasionskraft der Aktinomyzeten durch aggressive Enzyme und Toxine. Aktinomyzeten verfügen über Eigenschaften, die Adhärenz und Aggregation fördern.

Eintrittspforten: traumatische oder infektiöse Schleimhautläsionen, Aspiration (Lunge) und (Menschen)-Bisswunden.

Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

Differenzialdiagnose

Jegliche mediastinale, thorakale, zervikale, abdominale Raumforderung wie z. B. Colon Ca, Tuberkulose.

Erkrankung 2**Krankheitsbezeichnung**

Canaliculitis lacrimalis.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Chronisches, unilateral gerötetes Auge oft mit Epiphora.

Symptome

Akute oder subakut-rezidivierende, nicht-invasive Prozesse, häufig mit Konkrementbildung; Erythem und Schwellung des Augenlids, Konjunktivitis

Ätiologie: in erster Linie *Propionibacterium propionicum*, *Actinomyces gerencseriae* und *A. israelii* (oft zwei verschiedene Arten).

Pathophysiologie

► Aktinomykosen.

Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

Differenzialdiagnose

Andere Erreger, wie Fusobakterien, Nocardien, *Candida* und diverse Spezies von *Aspergillus*. Weiterhin ist bei den Patienten unter 20 Jahren oft eine herpetische Infektion zu diagnostizieren.

Fremdkörper; Dacryocystitis.

Erkrankung 3**Krankheitsbezeichnung**

Intrauterine Infektionen.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Schmerzen, Rötung, Schwellung.

Symptome

Klinisch meist wenig auffällige Entzündungen des Cavum uteri und des Zervikalkanals in Zusammenhang mit der Anwendung von Intrauterinpressaren (IUP); Übergang in invasive oder metastasierende Aktinomykosen der Cervix und des parametranen Bindegewebes, des Uterus, der Tuben oder der Ovarien möglich; Ätiologie: *A. israelii* oder *A. gerensceriae*, selten *A. viscosus* und *A. naeslundii* sowie *P. propionicum*, gelegentlich auch mehrere *Actinomyces*-Arten gleichzeitig; regelmäßig typische, synergistische, aktinomykotische Mischflora.

Eintrittspforte: wahrscheinlich entlang des Fadens des IUPs.

Pathophysiologie

► Aktinomykosen.

Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

Differenzialdiagnose

Andere Erreger, die Entzündungen des Cavum uteri verursachen und diverse Tumore.

Erkrankung 4**Krankheitsbezeichnung**

Parodontitis und Karies.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Zahnschmerzen.

Symptome

A. viscosus, *A. naeslundii* und *A. odontolyticus* kommt in der komplexen Kausalkette dieser Erkrankungen eine partielle ätiologische Bedeutung zu.

Pathophysiologie

Nicht ausreichend untersucht.

Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

Erkrankung 5**Krankheitsbezeichnung**

Unspezifische Eiterungen.

Synonym(e)

Pharyngitiden, Otitis, Urethritiden, kutane und subkutane Eiterungen, Abszesse verschiedener Lokalisationen, Dekubitalgeschwüre, Empyeme.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Fieber.

Symptome

Pharyngitiden, Otitis, Urethritiden, kutane und subkutane Eiterungen, Abszesse verschiedener Lokalisationen, Dekubitalgeschwüre, Empyeme können durch *A. pyogenes* (Begleitbakterien nicht obligatorisch), *A. bernardiae*, *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. neuui* ssp. *anitratus*, *A. neuui* ssp. *neuui* (mit anaeroben Begleitkeimen), *A. radingae* (aerobe-anaerobe Mischinfektion) und *A. turicensis* verursacht werden. Diese Aktinomyzeten sind bei hämatogener Streuung auch aus Blutkulturen nachweisbar.

Pathophysiologie

► Aktinomykosen.

Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Abszess-, Empyemeiter, Fistelsekret, Bronchialsekret, Granulationsgewebe, vorzugsweise durch Inzision oder Punktion gewonnen, Sekret oder Konkremene aus Tränenkanälchen, Abstrich aus Zervikalkanal, entfernte IUPs mit Faden, Rachen- oder Harnröhrenabstriche, Blutkulturen; Kontamination mit artengleicher Schleimhautflora vermeiden; möglichst große Materialmengen rasch in reduzierenden Transportmedien (z.B. Port-A-Cul®) zum Labor transportieren (NaCl-Lösung schädigt die Erreger).

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Methylenblau-Deckglaspräparat zur Beurteilung fraglicher Drüsen; Gram-Färbung: häufig granuliert, grampositive, gerade oder leicht gebogene, kurze oder längere 0,2–1,0 mm dicke Fäden mit echten Verzweigungen; nicht säurefest, unbeweglich.

Kultur: nur unter erhöhter CO₂-Spannung; transparente Agarmedien werden bei schwacher Vergrößerung im Durchlichtmikroskop auf fädige Mikro- oder Makrokolonien abgesucht, was beim Fortner-Verfahren ohne Störung der Anaerobiose möglich ist; insbesondere *A. israelii* und *A. gerencseriae* können spinnen- oder spinnwebartige, fädige Mikrokolonien bilden. *A. pyogenes* und *A. meyeri* wachsen fast nie fädig; vollentwickelte Makrokolonien sind 0,5–5 mm groß, rauh, undurchsichtig und bröckelig oder glatt, opak bis durchsichtig und weich, überwiegend weiß bis cremefarben; *A. odontolyticus* kann auf Blutagar dunkelrote Kolonien bilden, *A. pyogenes* wächst auf Blutagar mit ausgeprägter β-Hämolyse.

Differenzierung: Differenzierung bis zur Gattung: alle Arten sind Indol- und meistens katalaseegativ, fermentative Stoffwechselendprodukte sind Essigsäure, Milchsäure und relativ viel Bernsteinsäure; Zellwände enthalten keine Diaminopimelinsäure und Mykolsäuren; Differenzierung bis zur Spezies: Prüfung physiologischer Leistungen in miniaturisierten Verfahren (z. B. Minitek-System® mit einigen methodischen Modifikationen).

Serologische Differenzierung: Zellwandagglutination, Immundiffusion und Immunfluoreszenztest möglich, indirekte und direkte Immunfluoreszenz ausreichend erprobt, erforderliche Antisera sind nicht kommerziell erhältlich.

Serodiagnostik: mittels IF-Technik oder ELISA, bei Aktinomykoseverdacht nicht befriedigend.

Sensibilitätsprüfung: mittels Agardilutionstest mit DST-Agar (Oxoid), Bebrütung in anaerober oder CO₂-angereicherter Atmosphäre bei 36°C, mikroskopische Ablesung nach 2 Tagen, routinemäßige Empfindlichkeitsprüfung nicht erforderlich, da durchgehend sensibel für β-Laktamantibiotika.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Kombination aus chirurgischen und chemotherapeutischen Maßnahmen führt am schnellsten und zuverlässigsten zur Ausheilung; antibakterielle Pharmaka: vorzugsweise Aminopenicilline (10–15 g/d für 2–3 Wochen) in Kombination mit β-Laktamase-Inhibitoren (mit Amoxicillin/Clavulansäure liegen die umfangreichsten Erfahrungen vor), da die synergistische Begleitflora häufig β-Laktamasebildner enthält; zusätzlich unter Berücksichtigung der Begleitkeime und der Lokalisation Clindamycin oder Metronidazol sowie, insbesondere bei abdominalen Aktinomykosen, Aminoglykoside und/oder Cephalosporine der 3. Generation. Zur Behandlung der Canaliculitis lacrimalis reicht häufig die Entfernung der Konkrementen aus, ggf. kann zusätzlich eine Penicillin-Lösung in die Tränenkanälchen instilliert werden.

Resistenz

Keine bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweites Vorkommen der Erreger und – sporadisch – der Erkrankungen. *A. pyogenes*-Infektionen bei Tieren (Mastitis bei Milchkühen, Peritonitis und Pleuritis bei Schweinen) können als einzige *Actinomyces*-Infektionen gehäuft auftreten.

Wirtsbereich / Reservoir

Normalbewohner der menschlichen und tierischen Schleimhäute (Mundhöhle inkl. Tonsillen, Zahnplaques, periodontaler Sulkus, (Scheide), Konjunktiva und/oder Kornea, evtl. transients intestinaler Bewohner. *A. bovis*, *A. denticolens*, *A. hordeovulneris*, *A. howellii*, *A. hyovaginalis*, *A. slackii* und *A. suis* kommen ausschließlich bei Tieren (verschiedene Arten) vor. *A. naeslundii*, *A. pyogenes* und *A. viscosus* werden sowohl beim Menschen als auch beim Tier als Krankheitserreger gefunden. Die übrigen Arten kommen nach heutigem Wissen nur beim Menschen vor.

Risikogruppen

Sporadisches Auftreten; bisher liegen keine Hinweise auf gehäuftes Vorkommen bei iatrogenen, Neoplasie- oder HIV-assoziierten Immunsuppression vor.

Geschlechterverteilung: Männer zu Frauen 2,5:1; Altersgipfel bei Männern zwischen dem zwanzigsten und vierzigsten und bei Frauen zwischen dem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahr.

Transmission / Vektoren

Keine Übertragbarkeit und keine Infektionshäufung bekannt und zu erwarten; endogene Infektionen, bis auf den Ausnahmefall einer Erkrankung nach Menschenbiss.

Prävention / Impfstoffe

Keine spezifische Prävention möglich. Eine gute Zahnpflege und das Wissen um eine mögliche Aktinomykose bei Benutzung eines Intrauterinpressars sind hilfreich.

Ausbruchsmanagement

Nicht möglich.

Meldepflicht

Zu melden ist die Erkrankung sowie der Tod an bakteriellen Meningitiden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Prof. Dr. med. K.P. Schaal, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Institut für Med. Mikrobiologie und Immunologie, Aktinomyzetenlaboratorium, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel. 0228-287-5520, Fax:

0228-287-4480, E-Mail: schaal@mibio3.med.uni-bonn.de

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut: <http://www.rki.de>
- WHO World Health Organization: <http://www.who.org>
- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov>

Schlüsselliteratur

1. Brandis H, Köhler W, Eggers HJ, Pulverer G (Hrsg) (1994) Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie, 7. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
2. Burkhardt F (Hrsg) (1992) Mikrobiologische Diagnostik. Thieme, Stuttgart
3. Raymond A, Smego Jr, Foglia G (1998) Actinomycosis. Clinical Infectious Diseases 26:1255–1263
4. Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG (ed) (1986) Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, vol II. Williams & Wilkins, Baltimore, USA

KLAUS PETER SCHAAL, WILTRUD MARIA MOLL,
überarbeitet von NURITH J. JAKOB

Aktinomyzetom

- Nokardien

Akute epidemische Myalgie

- Coxsackieviren

Akutes Respiratorisches Syndrom (ARD)

- Adenoviren

Alcaligenes/Achromobacter

Erreger

Erregerspezies

Alcaligenes faecalis subsp. *faecalis*, *Achromobacter xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans*, *Achromobacter piechaudii*

Taxonomie

Familie: *Alcaligenaceae*; Gattungen: *Alcaligenes*, *Achromobacter*. Zu der Gattung *Alcaligenes* werden die Spezies *A. faecalis* mit den drei Subspezies *A. faecalis* subsp. *faecalis*, *A. faecalis* subsp. *parafoecalis*, *A. faecalis* subsp. *phenolicus* und *A. aquatilis* gezählt. Die Gattung *Achromobacter* umfasst die Spezies *A. xylosoxidans* subsp. *denitrificans*, *A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans*, *A. piechaudii*, *A. ruhlandii*, *A. insolitus* und *A. spanius*. Humanpathogene Bedeutung haben

jedoch nur die unter der Rubrik „Erreger“ genannten Arten.

Historie

Das Genus *Alcaligenes* wurde erstmals von Castellani und Chalmers 1919 beschrieben. 1984 schlugen Kerseters und DeLey vor, die Gattung *Achromobacter* in die Gattung *Alcaligenes* aufzunehmen. 1998 wurde jedoch von Yabuuchi et al. mittels 16S rRNA-Sequenzierung gezeigt, dass sich diese beiden Gattungen deutlich unterscheiden, beide Gattungsnamen bleiben erhalten. Auch weiterhin wurden innerhalb der Gattung *Alcaligenes* häufig Reklassifizierungen vorgenommen, heute werden viele ehemalige *Alcaligenes*-Arten zu den Gattungen *Deleya*, *Halomonas*, *Wautersia* u. a. gezählt.

Morphologie

Peritrich begeißelte, oxidasepositive, strikt aerobe, gramnegative Stäbchenbakterien.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

A. faecalis subsp. *faecalis* ist die einzige *Alcaligenes*-Art, die eine für Menschen bedeutsame Pathogenität aufweist. Dieser Erreger wird häufig bei Mischinfektionen angetroffen, insbesondere bei infizierten Ulcera der unteren Extremität.

In der Gattung *Achromobacter* spielt vor allem *A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* eine Rolle in der Humanmedizin. Er wird häufig im Rahmen nosokomialer Infektionen wie Kathetersepsen und ventilatorassoziierter Pneumonien isoliert. *A. piechaudii* wurde als seltener Erreger von Ohrinfektionen beschrieben. Die anderen Spezies werden als weitgehend apathogen eingestuft.

Über die Virulenzfaktoren von *Alcaligenes* spp./*Achromobacter* spp. liegen bisher noch keine wissenschaftlichen Erkenntnisse vor.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Wundinfektionen, Ohrinfektionen, nosokomiale Infektionen (Pneumonie, Sepsis).

Leitsymptome

Wundinfektionen, Ohrinfektionen, Pneumonie, Sepsis.

Differenzialdiagnose

Wund- und Ohrinfektionen durch *Pseudomonas* spp., nosokomiale Infektionen durch *Pseudomonas* spp. oder andere krankenhaustypische Erreger.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Wundabstriche, Ohrabstriche, respiratorische Materialien, Blutkulturen.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: In der Gramfärbung feine gramnegative Stäbchen.

Kultur: Wachstum auf Blut- und MacConkey-Agar bei 37°C unter aeroben Bedingungen.

Identifikation: Auf Blutagar bildet *A. faecalis* subsp. *faecalis* uncharakteristische, nicht pigmentierte Kolonien mit leicht vergrünendem Rand. Einige Stämme entwickeln stark vergrünende Kolonien mit fruchtartigem Geruch. *A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* bildet Kolonien, die leicht mit Pseudomonaden verwechselt werden können. Alle *Alcaligenes* spp./*Achromobacter* spp. sind oxidasepositiv. Für die biochemische Differenzierung der einzelnen Spezies ist vor allem die oxidative Säurebildung aus Zuckern und die Reduktion von Nitrat und Nitrit von Bedeutung. Anhand der Fähigkeit zur Zuckerverwertung werden die asaccharolytischen (*A. faecalis* subsp. *faecalis*, *A. piechaudii*) von den saccharolytischen Spezies (*A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans*) unterschieden.

Befund / Interpretation

Die klinische Bedeutung eines kulturellen Nachweises von *Alcaligenes* spp./*Achromobacter* spp. muss für jeden Patienten erneut abgeschätzt werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Antibiotische Therapie nach Resistenztestung.

Resistenz

Alcaligenes-/*Achromobacter*-Stämme zeigen häufig eine Resistenz für Ampicillin und Aminoglykoside. Piperacillin, Imipenem-Cilastatin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol sind in der Regel wirksam. In jedem Fall hat jedoch eine Resistenztestung zu erfolgen.

Epidemiologie

Wirtsbereich / Reservoir

Natürliche Standorte sind feuchter Boden, Wasservorkommen im Freiland und Feuchtbereiche im Krankenhaus.

Transmission / Vektoren

Alcaligenes spp./*Achromobacter* spp. können über verunreinigte Vernebler-, Inkubator-, Respirator- oder Waschflüssigkeiten auf den Patienten übertragen werden.

Meldepflicht

Keine Meldepflicht nach IfSG.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

— Keine bekannt.

Web-Adressen

— <http://www.bacterio.cict.fr/>

Schlüsselliteratur

1. Burkhardt F (Hrsg) (1992) Gattung *Alcaligenes* und verwandte Taxa. In: Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
2. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover MC (eds) (2003) *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other Nonfermentative Gram-Negative Rods. In: Manual of Clinical Microbiology, 8th edn. Amer Soc Microbiology

ISABEL SPÄTH

Alenquer-Virus

► Bunyaviren

Allepobeule

► Leishmania

Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)

► Aspergillus

Alphaviren

Erreger

Erregerspezies

Chikungunya-Virus, *Mayaro-Virus*, *O'nyong-nyong-Virus*, *Ross-River-Virus*, *Sindbis-Virus*, *Ockelbo-Virus*, *Babanki-Virus*, *Barmah-Forest-Virus*, *Semliki-Forest-Virus*, *Venezuelan-Equine-Encephalitis-Virus*, *Everglades-Virus*, *Mucambo-Virus*, *Tonate-Virus*, *Eastern-Equine-Encephalitis-Virus*, *Western-Equine-Encephalitis-Virus*, *Highlands-Virus*

Taxonomie

Das Genus *Alphavirus* ist eines von zwei Genera der Familie *Togaviridae* (weiteres Genus in der Familie: *Rubivirus*). Es enthält mindestens 24 Virusspezies. Ungefähr ein Drittel davon besitzt eine medizinische Relevanz (► Tab. 1). Die durch Arthropoden übertragenen Viren des Genus *Alphavirus* werden epidemiologisch den sogenannten Arboviren zugeordnet.

Historie

Als erstes *Alphavirus* wurde 1930 das *Western-Equine-Encephalitis-Virus* in den Vereinigten Staaten isoliert. 1941 trat in den USA eine WEE-Epidemie auf, bei der 300.000 Pferde und über 3.000 Menschen er-

■ **Tabelle 1****Humanpathogene Alphaviren. Spezies sind kursiv dargestellt, Subtypen in Normalschrift**

Virus Subtyp	serol. Gruppe	Fieber	Arthritis/ Arthralgie	Exan- them	Enze- phalitis	Sonstiges	Verbreitung
<i>Chikungunya</i> (CHIK)	SFV	X	X	X		Petechien	Afrika, Südostasien, Indien, Philippinen
<i>Mayaro</i> (MAY)	SFV	X	X	X			trop. Südamerika, Panama, Trinidad
<i>O'nyong-nyong</i> (ONN)	SFV	X	X	X			tropisches Afrika
<i>Ross River</i> (RRV)	SFV		X	X			Australien, Papua Neuguinea, Teile Indonesiens, westpazifische Inseln
<i>Sindbis</i> (SIN) Ockelbo Babanki	WEE	X	X	X			Afrika, Indien, Südostasien, Philippinen, Australien, GUS-Staaten, Europa
Barmah Forest	Barmah Forest		X	X			Australien
<i>Semliki Forest</i> (SFV)	SFV	X	X		X		Afrika
<i>Venezuelan Equine Encephalitis</i> (VEE)	VEE	X			X		Nördl. Südamerika, Zentralamerika,
<i>Everglades</i> (EVE)		X			X		Südflorida
<i>Mucambo</i> (MUC) Tonate		X			X		Brasilien, Trinidad, Panama, Mexiko
<i>Eastern Equine Encephalitis</i> (EEE)	EEE				X		östl. und nördl. Zentralamerika und angrenzende Gebiete Kanadas
<i>Western Equine Encephalitis</i> (WEE)	WEE				X		westl. und zentr. Gebiete der USA, Südamerika
<i>Highlands</i> (HJ) ¹	WEE				X		Östl. USA

kranken. In den Dreißigerjahren wurden auch das Eastern-Equine-Encephalitis-Virus und das Venezuelan-Equine-Encephalitis-Virus isoliert, 1942 folgte die Isolierung des Semliki-Forest-Virus in Uganda, in den Fünfzigerjahren die Entdeckung des Sindbis-Virus in Ägypten und des Ross-River-Virus in Australien. Große VEE-Ausbrüche ereigneten sich in Venezuela und Kolumbien in den Jahren 1962–1963, 1967 und 1995. Insgesamt wurden dabei mehr als 300.000 Menschen infiziert. Vier Prozent erlitten schwere neurologische Schäden, 2.000 starben an der Infektion.

Morphologie

Die sphärischen Virionen haben einen Durchmesser von 70 nm. Die in die Lipidhülle integrierten Spikes bestehen aus zwei viralen Glykoproteinen, die Heterodimere bilden. Die Hülle umschließt ein ca. 40 nm großes Nukleokapsid, das aus dem Nukleokapsidprotein und der viralen linearen Plus-Einzelstrang-RNA besteht. Sowohl die Anordnung der Spikes auf der

Hülle als auch der Aufbau des Nukleokapsids folgen einer ikosaedrischen Symmetrie.

Genom

Die einzelsträngige genomische Plusstrang-RNA ist polyadenyliert mit einem cap am 5'-Ende und dient als mRNA für die Nicht-Strukturproteine des Virus. Das Genomprodukt wird als Polyprotein translatiert und durch eine im nsP2 befindliche Protease in die Proteine nsP1, nsP2, nsP3 und nsP4 prozessiert. Polyproteine, die nsP2 enthalten, wirken dabei als Enzyme. Zur Replikation wird eine Negativstrang-RNA-Kopie produziert. Diese dient als Template bei der Synthese der genomischen RNA sowie einer subgenomischen 26S mRNA, die das 3'-Drittel des viralen Genoms repräsentiert und die Strukturproteine kodiert. Diese RNA wird in ein Polyprotein translatiert, das bei Alphaviren durch das Zusammenwirken einer Autoprotease-Aktivität des Kapsid-Proteins und zellulärer Proteasen in die einzelnen Strukturproteine prozessiert wird. Das Kapsidprotein assoziiert mit der



viralen RNA im Cytoplasma zum Nukleokapsid. Die Glykoproteine werden im endoplasmatischen Retikulum synthetisiert und erreichen über den Golgi-Apparat die Plasmamembran, in die sie integriert werden. Die in Genbanken hinterlegten und veröffentlichten Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von Alphaviren sind auf folgender Internet-Seite abrufbar: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Vermehrung

Alphaviren induzieren *in vitro* in allen Vertebratenzellen cytopathische Effekte. Insektenzellen werden hingegen ohne Cytolyse infiziert. Im Vertebratenwirt findet die Virusvermehrung vornehmlich in den entsprechenden Zielorganen statt. In den Vektoren werden persistierende Infektionen hervorgerufen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die meisten pathologischen Veränderungen kommen durch eine direkte Zellschädigung zustande, erst sekundär durch die inflammatorische Reaktion. Die häufigen Myalgien können durch eine Virusvermehrung im Muskelgewebe oder die Einwirkung von Entzündungsmediatoren erklärt werden. Viruselimination und Immunschutz werden hauptsächlich durch neutralisierende Antikörper vermittelt. Alle Alphaviren sind serologisch miteinander verwandt (► Tab. 1). Die Aminosäuresequenzhomologie beträgt minimal 40 % bei den Struktur- und 60 % bei den Nichtstrukturproteinen. Wichtige antigene Domänen für Neutralisation und Hämagglutination befinden sich auf den Glykoproteinen.

Erkrankung 1

Krankheitsbezeichnung

Fieber, arbovirales.

Synonym(e)

Chikungunya-Fieber, Sindbis-Fieber, Ockelbo-Fieber, Mayaro-Fieber, O'nyong-nyong-Fieber, Barmah-Forest-Infektion.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der natürlichen Infektionen beträgt im Allgemeinen einige Tage, bei der Chikungunya-Infektion ca. 2–3 (1–12) Tage.

Leitsymptome

Fieber, Arthritis, Arthralgie, Petechien, Myalgien.

Symptome

Erreger: Chikungunya-Virus, O'nyong-nyong-Virus, Mayaro-Virus, Sindbis-Virus (► Tab. 1). Es handelt sich um eine Gruppe febriler Erkrankungen, die für gewöhnlich eine Woche oder kürzer dauern und oft Dengue ähnlich verlaufen. Sie beginnen gewöhnlich mit Kopfschmerzen, allgemeinem Krankheitsgefühl, Arthralgien oder Myalgien und gelegentlich mit

Übelkeit und Erbrechen. Konjunktivitis, Photophobie oder Pharynxerythem findet man häufig als Begleitsymptome. Das Fieber verläuft oft biphasisch. Bei Kindern können Fieberkrämpfe auftreten. Exantheme und Arthralgien/Polyarthritiden findet man typischerweise bei Infektionen mit Mayaro-, Sindbis-, Chikungunya- und O'nyong-nyong-Virus. Beim Chikungunya-Fieber treten die Polyarthralgien symmetrisch auf und können die Fingergelenke ebenso betreffen wie die großen Gelenke. Meist wird über eine ausgeprägte Gelenksteifigkeit geklagt. Arthralgien und Polyarthritiden können über mehrere Monate persistieren und auch zu Gelenkdestruktionen führen (Chikungunya-Virus, Sindbis-Virus, Ockelbo-Virus). Etwa 3 Jahre nach der Infektion besteht bei 12 % der Patienten noch ein unterschiedlich schwer ausgeprägtes Beschwerdebild. Milde hämorrhagische Manifestationen (Petechien) wurden bei Infektionen durch Chikungunya -Virus in Südostasien und Indien gefunden.

Pathophysiologie

Das Spektrum der Alphavirus-Infektionen beim Menschen reicht von der asymptomatischen Infektion über unspezifische fieberhafte Erkrankungen bis hin zur fatalen Enzephalitis. Nach der Inokulation des Virus kommt es zur Virämie und zur Beteiligung der Zielorgane. Einige Viren dringen, möglicherweise über eine endotheliale Infektion, ins ZNS ein, wo sie eine neuronale Infektion sowie eine inflammatorische Reaktion hervorrufen. Andere Erreger infizieren die Gelenke und verursachen eine Arthritis.

Immunantwort

Bei allen Alphavirus-Infektionen entwickelt sich eine typische humorale Immunantwort, die die Virämie begrenzt und in den meisten Fällen klinisch zur Genesung führt. Anfangs überwiegen IgM-, später IgG-Antikörper. Das Nukleokapsidprotein ist das Hauptantigen. Es besitzt gruppenreaktive und typspezifische Epitope. Neutralisierende Antikörper richten sich gegen die Glykoproteine E1 und E2 und verleihen Immunschutz. Die Infektion hinterlässt eine dauerhafte Immunität lediglich gegen die infizierende Viruspezies.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind – je nach Leitsymptom – zahlreiche andere Infektionskrankheiten zu berücksichtigen. Die Diagnose von Alphavirus-Infektionen kann wegen der wenig spezifischen Krankheitsbilder, die sie verursachen, nicht allein nach klinischen Kriterien erfolgen, sondern bedarf eines spezifischen labor diagnostischen Nachweises. Richtungsweisend ist neben den Organsymptomen die Expositionsanamnese. Da die Endemiegebiete geographisch determiniert sind, ergibt sich daraus bereits eine Eingrenzung der in Frage kommenden Erreger. Wegen der weiten

Überschneidung der jeweiligen Endemiegebiete ist bei der Chikungunya-Infektion differenzialdiagnostisch in erster Linie an Dengue-Fieber zu denken. Aber auch die weltweit vorkommenden Infektionskrankheiten Influenza, Röteln oder Enterovirus-Infektionen sind als mögliche Krankheitsursachen auszuschließen.

Erkrankung 2

Krankheitsbezeichnung

Epidemische Polyarthrit.

Synonym(e)

Ross-River-Fieber, Ross-River-Infektion, Barmah-Forest-Infektion.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 10–11 (3–21) Tage.

Leitsymptome

Polyarthralgie, Polyarthrit, Exanthem, Fieber.

Symptome

Erreger: Ross-River-Virus, Barmah-Forest-Virus. Es handelt sich um eine selbstlimitierende Erkrankung, in deren Vordergrund schwere Arthralgien oder Arthritiden stehen. In der Mehrzahl der Fälle findet sich im zeitlichen Zusammenhang mit den Gelenksbeschwerden ein makulöses bis papulöses Exanthem, während Allgemeinsymptome nur mild sind oder fehlen. Fieber tritt nur bei einem Drittel bis zur Hälfte der Erkrankten auf, steht also nicht im Vordergrund. Konjunktivitis, Pharyngitis, Parästhesien und Übelkeit kommen als Begleitsymptome seltener vor. Hand-, Sprung-, Knie- und Fingergelenke sind am häufigsten betroffen. Die Beschwerden sind meist nach 1–2 Wochen abgeklungen. Fünf Prozent der Patienten klagen noch 6 Monate nach Erkrankungsbeginn über Gelenksbeschwerden. Von Verläufen mit bis zu einem Jahr persistierenden Arthralgien wurde berichtet. Infektionen durch Ross-River-Virus und Barmah-Forest-Virus sind klinisch nicht unterscheidbar, wenngleich statistisch bei der Ross-River-Virus-Infektion häufiger eine Gelenksymptomatik, bei der Barmah-Forest-Infektion häufiger ein Exanthem beobachtet wird.

Pathophysiologie

Nach primärer Replikation des Ross-River-Virus in Skelettmuskelzellen kommt es zur Virämie, die durch die Bildung von Interferon und Antikörpern geklärt wird. Die Pathogenese der Gelenkmanifestationen ist weitgehend ungeklärt. Vermutlich kommt es durch die Infektion der Synovialfibroblasten durch das Virus zur Einwirkung von Entzündungsmediatoren auf das Gelenk. So produzieren z. B. infizierte Synovialfibroblasten das Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1), das auch bei der Pathogenese anderer vira-

ler Arthritiden und der rheumatoiden Arthritis eine Rolle spielt. Chronische Symptome sind wahrscheinlich durch immunologische Mechanismen bedingt.

Immunantwort

► oben (Fieber, arbovirales).

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind andere virale Infektionen mit Gelenkbeteiligung (z. B. Chikungunya-Fieber, andere Alphavirus-Infektionen, Dengue-Fieber) zu erwägen, wobei die jeweiligen Endemiegebiete zu beachten sind. Ferner ist auch an die Lyme-Borreliose, das akute rheumatische Fieber, die reaktive Arthritis, die rheumatoide Arthritis oder an den Lupus erythematodes zu denken.

Erkrankung 3

Krankheitsbezeichnung

Enzephalitis, arbovirale.

Synonym(e)

Western-Equine-Enzephalitis, Eastern-Equine-Enzephalitis, Venezuelan-Equine-Enzephalitis.

Inkubationszeit

Bei den viralen Enzephalitiden (EEE, WEE, VEE) beträgt die Inkubationszeit 1–6 Tage.

Leitsymptome

Fieber, Meningitis, Enzephalitis.

Symptome

Es handelt sich um akute entzündliche Viruskrankheiten von kurzer Dauer, die Gehirn, Rückenmark und Meningen betreffen können. Die durch die verschiedenen Erreger hervorgerufenen klinischen Manifestationen sind ähnlich, unterscheiden sich aber im Schweregrad. Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch. Blande Infektionen gehen häufig nur mit Kopfschmerzen oder aseptischer Meningitis einher. Schwere Infektionen zeichnen sich gewöhnlich durch einen akuten Beginn mit Kopfschmerzen, hohem Fieber, meningealer Reizung, Stupor, Desorientiertheit, Koma, Tremor, gelegentlich Krampfanfällen und spastischer Lähmung aus. Häufig bleiben neurologische Residuen zurück. Die EEE ist die am schwersten verlaufende arbovirale Enzephalitis mit einer Letalität von 50–75 %. Die WEE hingegen weist nur eine Letalität von 3–7 % bei Enzephalitis-Manifestationen auf, bei der VEE beträgt sie ca. 10 %. Dem Krankheitsbild können febrile Prodromi von bis zu 11 Tagen Dauer vorausgehen. Die Manifestationsindices für die Enzephalitis sind bei der WEE (Kinder 1/50, Erwachsene 1/1000) und VEE (1/100) gering, bei der EEE (Kinder 1/17, Erwachsene 1/40) hingegen hoch.

Pathophysiologie

Die Mehrzahl der Infektionen beim Menschen verlaufen entweder asymptomatisch, als unspezifische febrile Erkrankung oder als aseptische Meningitis. Die histopathologischen Befunde sind denen anderer viraler Enzephalitiden ähnlich und umfassen entzündliche Zellinfiltration und neuronale Degeneration. Alle Regionen des Gehirns können betroffen sein.

Immunantwort

► oben (Fieber, arbovirales).

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind je nach Ausprägung der neurologischen Symptomatik andere Erreger viraler ZNS-Infektionen in Betracht zu ziehen. In Frage kommen primär Herpesviren und Coxsackieviren, aber auch andere Arboviren, wobei zu berücksichtigen ist, welche Erreger in dem jeweiligen Gebiet vorkommen. Ätiologisch klärend ist letztlich der spezifische labordiagnostische Nachweis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Virusnachweis: (Kultur, Versuchstier, PCR): EDTA-Blut, Serum, Hirnbiopsat.

Serologische Verfahren: Vollblut ohne Zusätze oder Serum.

Diagnostische Verfahren

Viruskultur

Alphaviren lassen sich auf verschiedenen animalischen Zelllinien anzüchten. Die Identifizierung erfolgt mithilfe spezifischer monoklonaler oder polyklonaler Antikörper. Die Virusisolierung gelingt aus Seren bzw. Hirnbiopsaten.

Versuchstier: Die intrazerebrale Inokulation von neugeborenen Mäusen mit Serum oder Hirngewebsmaterial ist eine sehr empfindliche Methode der Virusisolierung.

Nukleinsäureamplifikationstests: Eine Reihe spezialisierter Laboratorien besitzt die Fähigkeit, virale RNA von Alphaviren mithilfe von Nukleinsäureamplifikationstests (in der Regel PCR) nachzuweisen.

Serologische Methoden: Antikörpernachweise spielen in der Diagnostik der Alphavirus-Infektionen die wichtigste Rolle. Alle Alphaviren sind serologisch verwandt und reagieren in den immundiagnostischen Techniken wie dem indirekten Immunfluoreszenztest, dem Enzymimmuntest (ELISA), dem Radioimmuntest (RIA) oder der Komplementbindungsreaktion (KBR) kreuz. Spezifischer reagiert der Hämagglutinationsinhibitionstest (HHT), mit dem sich mehrere serologische Gruppen definieren lassen (► Tab. 1). Die Identifikation der ätiologisch relevanten Viruspezies gelingt am besten mit dem Neutralisationstest

(NT). Eine frische oder kurz zurückliegende Infektion wird anhand eines signifikanten Titeranstiegs im Serumpaar nachgewiesen. Mithilfe des sehr empfindlichen IgM(μ)-capture-ELISA kann bereits aus einem einzigen Akutphasenserum die Diagnose gestellt werden.

Befund / Interpretation

Der direkte Virusnachweis ist ebenso wie der Nachweis von spezifischem IgM diagnostisch. Auch ein vierfacher Titeranstieg oder eine Serokonversion in IgG-spezifischen Tests oder in Tests, die nicht zwischen den Immunglobulinklassen differenzieren, beweisen eine frische Infektion. Ansonsten spricht der Antikörpernachweis für eine zurückliegende Infektion. Bei den serologischen Tests sind die beschriebenen Kreuzreaktionen, vor allem innerhalb der serologischen Gruppen, zu beachten. Die infizierende Viruspezies lässt sich aber häufig aus dem serologischen Befund in der Zusammenschau mit Symptomatik und Infektionsort wahrscheinlich machen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Therapie beschränkt sich auf symptomatische und supportive Maßnahmen. Bei Gelenkmanifestationen (Chikungunya Virus, Ross River Virus) sollten Aspirin bzw. nichtsteroidale Antiphlogistika eingesetzt werden. Bei therapierefrakären Chikungunya-Infektionen wurden mit Chloroquinphosphat (250 mg/d) Erfolge erzielt.

Resistenz

Eine Suszeptibilität gegenüber bekannten Virostatika besteht nicht.

Epidemiologie

Verbreitung

Alphaviren, als Genus betrachtet, kommen weltweit vor, wenngleich keine einzelne Viruspezies global verbreitet ist (► Tab. 1). Prinzipiell besitzen sie zwei ökologische Strategien: Bei der ersten (A) sind tierische Vertebraten die hauptsächlichen Amplifikationswirte und der Arthropodenvektor ist eine Stechmückenart mit Affinität zu diesem Wirt (z. B. WEE-*Culex tarsalis*; CHIK-*Aedes africanus*). Bei der zweiten (B) ist der Mensch selbst der bedeutendste virämische Amplifikationswirt und als Vektoren fungieren *Aedes aegypti* oder andere Stechmückenarten mit hoher Affinität zum Menschen (z. B. CHIK-*Aedes aegypti*; RRV-*Aedes polynesiensis*).

Epidemiologische Aspekte spezieller Alphavirusinfektionen

Chikungunya Virus: In Afrika wird CHIK in den tropischen Savannen und Wäldern durch verschiedene *Aedes*-Arten übertragen. Als Reservoirwirte dienen

Cercopithecus-Affen und Paviane. Die Übertragung findet hauptsächlich in der Regenzeit statt. Infektionsfälle beim Menschen treten sporadisch oder in Form kleinerer Epidemien auf. Größere Ausbrüche kommen in urbanen Regionen vor. Hier ist insbesondere *Aedes aegypti* als Vektor beteiligt und der Mensch kann selbst als Amplifikationswirt wirksam werden. In Asien wird die Infektion hauptsächlich durch *Aedes aegypti* von Mensch zu Mensch übertragen. Affen spielen hingegen als Amplifikationswirte kaum eine Rolle. Epidemien traten in der Vergangenheit in verschiedenen Teilen Südasiens, Indiens und Afrikas (vorwiegend Südafrika) auf.

Seit Dezember 2005 ist auf der Insel Réunion und anderen Inseln des Indischen Ozeans eine Chikungunya-Epidemie aktiv. Bis April 2006 erkrankten ca. 255.000 Menschen, das sind 33 % der lokalen Bevölkerung. Seit dem Ende der Regenzeit und nach ausgedehnten Überträgerbekämpfungsmaßnahmen sind die Fallzahlen rückläufig. Über 30 Fälle wurden bisher nach Deutschland importiert, hauptsächlich von der Insel Mauritius.

O'nyong-nyong-Virus: Das Virus trat erstmals 1959 als Erreger einer größeren Epidemie in Ostafrika auf, die bis zu ihrem Ende in den späten 60er Jahren über 2 Millionen Menschen erfasste. Seither ist es im tropischen Afrika endemisch.

Ross-River-Virus: Das Virus tritt endemisch und epidemisch in den tropischen und gemäßigten Klimazonen Australiens, in Papua-Neuguinea sowie Teilen Indonesiens auf und verursacht immer wieder Ausbrüche. Starke Regenfälle können das epidemische Auftreten mit Infektionsraten von bis zu 1/100 bei der betroffenen Bevölkerung induzieren. Die Antikörperprävalenz beträgt in den hyperendemischen Regionen (Murray Valley) bis zu 39 %. Im Südpazifik verursachte das Virus erstmals 1979 eine Epidemie mit über 50.000 klinischen Fällen auf den Fiji-Inseln und trat später auch auf anderen Inseln auf. Der Mensch scheint dabei eine Rolle als Amplifikationswirt gespielt zu haben. Mit einer Ausbreitung von RRV nach Südostasien und Südamerika muss gerechnet werden.

Sindbis-Virus: SIN ist in weiten Teilen Europas, Afrikas und Australiens verbreitet und wird durch *Culex spp.* übertragen. Hauptreservoir sind verschiedene Vogelarten. Hyperendemiegebiete sind das Niltal sowie Südafrika. Die Antikörperprävalenz in der Durchschnittsbevölkerung reicht dort bis zu 30 %. Epidemien mit Hunderten bis Tausenden von Erkrankungsfällen wurden beschrieben. In Europa tritt SIN (Subtyp Ockelbo) zwischen dem 60. und 65. nördlichen Breitengrad auf, vorwiegend in Schweden, Finnland und Karelien. SIN-Infektionen betreffen dort vor allem Erwachsene, die sich beruflich (Holzfäller) oder hobbymäßig (Pilzsammler) häufig in Wäldern aufhalten.

Eastern- und Western-Equine-Encephalitis-Virus:

EEE kommt an der Ostküste der Vereinigten Staaten von Kanada bis zum nördlichen Südamerika vor, wobei die meisten Endemiegebiete von Neu England bis Florida und an der Golfküste lokalisiert sind. Kleinere Ausbrüche kommen nahezu jährlich vor. Vögel fungieren als Amplifikationswirte, während Pferde ebenso wie der Mensch Nebenwirte sind, die zur Verbreitung des Virus kaum beitragen. 1991 wurde das Virus erstmals von *Aedes albopictus* isoliert. Die Einbeziehung dieser für den Menschen sehr aggressiven Stechmücken-Spezies in den Infektionszyklus könnte die Epidemiologie der EEE verändern. Das an der Westküste der USA verbreitete WEE folgt einem analogen Infektionszyklus mit Vögeln als Amplifikations- und Mensch und Pferd als Nebenwirten. 1941 ereignete sich die größte WEE-Epidemie mit über 300.000 Enzephalitis-Fällen bei Pferden und über 3300 beim Menschen.

Venezuelan-Equine-Encephalitis-Virus: Die VEE tritt in einem enzootischen und in einem epizootischen Infektionszyklus auf. Bei Ersterem sind Pferde nicht als Amplifikationswirte beteiligt. Vielmehr unterhält die Infektkette *Culex*-Nager die Naturherde. Der Mensch kann sich in den Endemiegebieten infizieren. Bei der epizootischen Form treten – bevorzugt in der Regenzeit – große Epidemien bei Pferden auf, oft gefolgt von Ausbrüchen beim Menschen. Die Pferde fungieren dabei als effiziente Amplifikationswirte. Bei Epidemien können zwischen 10 und 60 % der Bevölkerung in den entsprechenden Gebieten erkranken. Zahlreiche Stechmücken-Arten können als Überträger fungieren.

Wirtsbereich / Reservoir

Alphaviren können eine große Zahl von Vertebraten- und Arthropoden-Spezies infizieren. Die einzelnen Viruspezies besitzen allerdings unterschiedlich breite Wirtsspektren.

Hauptwirte sind Vögel, Nager und Primaten, wenn gleich Pferde, Kängurus, Fledermäuse und andere Tiere ebenso eine Rolle spielen. Zumeist entwickeln die natürlichen Vertebratenwirte keine Erkrankung. Die Naturherde werden durch einen Arthropoden-Vertebraten-Zyklus unterhalten, in dem Vögel und Kleinnager die wirksamsten Amplifikationswirte darstellen. Die Amplifikationswirte bestimmen sich aus der Fähigkeit des Virus, in ihnen eine übertragungsrelevante Virämie zu induzieren sowie aus den Wirtspräferenzen der übertragenden Stechmücken. Der Mensch ist in der Regel nur Nebenwirt und trägt meist nicht zur Erhaltung des Virus in der Natur bei. Seine Involvierung ergibt sich aus dem Kontakt mit dem jeweiligen Naturherd und hängt von der Wirtsfinität der lokal relevanten Stechmückenarten ab.

Risikogruppen

Bewohner von Endemiegebieten und Reisende in solche Gebiete haben ein erhöhtes Infektionsrisiko. In

Abhängigkeit von Vektor und Klima kann das Risiko saisonal begrenzt sein (s. o.). Die Erreger der VEE, WEE und EEE gelten überdies als potenziell biowaffentauglich. Ihre mögliche Verwendung im Rahmen bioterroristischer Aktionen muss in Betracht gezogen werden.

Transmission / Vektoren

Alle humanpathogenen Alphaviren werden durch Stechmücken übertragen. Die Insekten sind lebenslang infiziert und erkranken selbst nicht. Um das Virus übertragen zu können, müssen sie bei der Blutmahlzeit eine ausreichend große Virusmenge aufnehmen. Die Viren penetrieren dann den Gastrointestinaltrakt der Insekten und erreichen über das Haemocoel die Speicheldrüsen, wo sie eine persistierende Infektion induzieren. Es bestehen die folgenden Virus-Vektor-Assoziationen: CHIK-*Aedes aegypti* und möglicherweise andere; ONN-*Anopheles* spp.; MAY-*Mansonia* und *Haemagogus* spp.; SIN-verschiedene *Culex* spp., insbesondere *Culex univittatus*, ebenso *Culex morsitans* und *Aedes communis*; RRV-*Culex annulirostris*, *Aedes vigilax*, *Aedes polynesiensis* und andere *Aedes* spp.; EEV-*Culiseta melanura* unter Vögeln; *Aedes* spp. und *Coquilletidia* spp. von Vögeln und Vertebraten zum Menschen; WEE-*Culex tarsalis*; VEE-*Culex* spp., *Aedes* spp., *Mansonia* spp., *Psorophora* spp., *Haemagogus* spp., *Sabethes* spp. und *Anopheles* spp.

Prävention / Impfstoffe

Persönliche protektive Maßnahmen in den Endemiegebieten richten sich auf die Vermeidung der Exposition gegenüber den relevanten Vektoren, z. B. durch Anwendung von Repellentien, Bettnetzen u. ä. Wenn gleich keine Vakzinen für die breite Anwendung am Menschen zur Verfügung stehen, gibt es doch Impfstoffe, die sich bei Laborpersonal oder anderen Personen mit hohem Erkrankungsrisiko als protektiv erwiesen haben. Hierzu gehören inaktivierte Virusimpfstoffe gegen EEE, WEE und VEE sowie eine attenuierte Lebendvakzine gegen VEE (TC-83; verfügbar über US Army Medical Research and Materiel Command, Fort Detrick, Frederick, Maryland, USA). Die Schutzrate ist allerdings begrenzt (80 % bei der Lebendvakzine) und bei den Totimpfstoffen nur kurzdauernd. Ähnliche Präparate stehen auch der Veterinärmedizin zur Verfügung. Für RRV gibt es einen Prototyp-Totimpfstoff, der im Tierversuch protektive Wirkung zeigte, aber beim Menschen noch nicht angewandt wurde. Eine attenuierte Lebendvakzine gegen CHIK wurde an Freiwilligen erfolgreich getestet. Die Entwicklung rekombinanter Vakzinen ist noch im experimentellen Stadium.

Ausbruchmanagement

Maßnahmen der Vektorkontrolle umfassen die Vernichtung von Stechmücken-Brutplätzen oder das Residual Spraying in menschlichen Behausungen. Rea-

listische Erfolgsaussichten bestehen allerdings nur bei Vektoren, die eine Rolle im Rahmen des beschriebenen B-Zyklus spielen (z. B. *Aedes aegypti*).

Meldepflicht

Alphaviren sind in §§ 6,7 Infektionsschutzgesetz nicht ausdrücklich benannt. Dennoch könnte – insbesondere im Hinblick auf die mögliche Verwendung der Erreger in Biowaffen – beim Auftreten von alphavirusinduzierten Enzephalitiden die Bestimmung des § 6, Abs.5 IfSG in Frage kommen, wonach jede bedrohliche Krankheit oder Krankheitshäufung zu melden ist, wenn diese auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit hinweist.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum (NRZ) für tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Leitung: Herr Prof. Dr. B. Fleischer, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg, Tel.: 040 428 18-401, Fax: 040 428 18-400
E-Mail: MZD@bni-hamburg.de, Homepage: <http://www.bni-hamburg.de/>

Web-Adressen

- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov>
- All the Virology (mit weiteren Links): <http://www.tulane.edu/~dmsander/garryfavwebindex.html>

Schlüsselliteratur

1. Heymann DL (Hrsg) (2004) Control of communicable diseases Manual. 18. Ausgabe American Public Health Association, Washington
2. Griffin, DE (2001) Alphaviruses. In: Knipe PM et al. (Hrsg) Fields Virology, 4. Ausgabe, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia vol 2, pp 917–962
3. Schlesinger S, Schlesinger MJ (2001) Togaviridae: The Viruses and their replication. In: Knipe PM et al. (Hrsg) Fields Virology, 4. Ausgabe, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia vol 2, pp 895–916
4. Tidona CA, Darai G (eds) (2001) The Springer Index of Viruses. Springer Berlin Heidelberg New York Tokio

LOTHAR ZÖLLER

Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamoeben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Bakterien)

Erreger

Synonym(e)

Limaxamoeben

Erregerspezies

Acanthamoeba spp. (z. B. *A. castellanii*, *A. culbertsoni*, *A. hachetti*, *A. polyphaga*, *A. rhysodes*, *A. griffini*, *A.*

astronyxis, *A. quina*, *A. lugdunensis*, *A. lenticulata*, *A. royreba*), *Naegleria fowleri*, *Balamuthia mandrillaris*. Im Einzelfall wurde *Sappinia diploidea* als Auslöser einer Amöben-assoziierten Enzephalitis beschrieben. Bislang unklar ist, ob *Hartmannella* sp. tatsächlich als pathogener Organismus eine Rolle spielt oder nur als zusätzliche Kontaminante entdeckt werden konnte.

Taxonomie

Stamm: Sarcomastigophora (Rhizopoda); Unterstamm: Sarcodina; Klasse: Lobosea; Ordnung: Amoebida (Centramoebida, Acanthopodida); Familie: Acanthamoebidae; Gattungen: Acanthamoeba und Balamuthia

Ordnung: Schizopyrenida; Familie: Vahlkampfiidae; Gattung: Naegleria

Historie

Die ersten durch Acanthamöben hervorgerufenen Keratitisfälle wurden Anfang der Siebzigerjahre des letzten Jahrhunderts beschrieben (z. B. Nagington, 1974). *Balamuthia mandrillaris* wurde 1990 in einem trächtigen Mandrill nachgewiesen, der im Zoo (Wildlife Park) von San Diego an einer Meningoenzephalitis gestorben war. *B. mandrillaris* wurde ursprünglich als leptomyxide Amöbe (Familie Leptomyxidae) bezeichnet. Molekularbiologische Untersuchungen haben jedoch ihre Verwandtschaft mit Acanthamöben ergeben. Naeglerieninfektionen mit der Folge der primären Amöbenmeningoenzephalitis (PAM bzw. PAME) wurden ab Anfang der Sechzigerjahre des letzten Jahrhunderts beschrieben. *Naegleria fowleri* (auch als *N. aerobia* und *N. invadens* bezeichnet) wurde 1970 durch Fowler als Erreger der PAM bestätigt.

Morphologie

Die FLA besitzen einen charakteristischen großen Kern mit Karyosom. Naeglerien sind ca. 15–30 µm große, zystenbildende Amöben, die sich durch Lobopodienbildung schnell und gerichtet fortbewegen. Bei Kontakt mit einem flüssigen Medium (z. B. Amöbensaline) bilden Naeglerien zwei Flagellen aus („Amöboflagellaten“). Die Zysten sind 7–16 µm groß, rund und besitzen charakteristische Poren. Acanthamöben sind von Naeglerien gut durch die bei Kontakt mit Flüssigmedien ausgebildeten Acanthopodien zu unterscheiden. Die ca. 24–56 µm großen Acanthamöben-Trophozysten bewegen sich langsam vorwärts. Ihre Zysten sind doppelwandig, resistent gegenüber ungünstigen Umweltbedingungen und in der Form variabel. Aufgrund der Zystenmorphologie und Größe können die Acanthamöben in drei Gruppen eingeteilt werden: Gruppe I: sternförmig, Durchmesser > 19 µm; Gruppe II: polygonal, Durchmesser ≤ 18 µm; Gruppe III: rund oder mit abgerundeten Ecken, Durchmesser ≤ 18 µm. Die Acanthamöben werden aufgrund molekularbiologischer Untersuchungen in 12 Sequenztypen (rRNA-Gene), T1–12, differenziert.

Die Balamuthia-Trophozysten sind ca. 12–60 µm groß, deren Zysten ca. 6–30 µm und irregulär rund mit dicker Zystenwand.

Genom

Naeglerien besitzen 16 Chromosomen, Acanthamöben 80. Die in Genbanken hinterlegten und veröffentlichten Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von *Naegleria spec.*, *Balamuthia spec.* und *Acanthamoeba spec.* sind auf folgender Internetseite zu finden: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Vermehrung

FLA vermehren sich durch Zweiteilung im Trophozystenstadium.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die zytopathogenen Mechanismen von *N. fowleri* beinhalten Phagozytose (Trogozytose) sowie die Abgabe von zytolytischen Substanzen (Proteinasen). Die Fähigkeit von Acanthamöben, sich an die Kontaktlinse zu adhären sowie der Immunantwort weitgehend zu entgehen, sind wichtige Faktoren in der Pathogenese einer Acanthamöbenkeratitis. Acanthamöben können IgG- und IgA-Antikörper durch Proteasen degradieren.

FLA wurden auch bei Gesunden im Nasen- und Rachenraum gefunden. Viele Infektionen verlaufen vermutlich inapparent, da bei gesunden Jugendlichen in entsprechenden Endemiegebieten häufig spezifische Antikörpertiter nachgewiesen werden konnten.

Freilebende Amöben (auch Arten ohne humanpathogene Relevanz) können auch als Vehikel für pathogene Mikroorganismen dienen, die sie als Endozytobionten beherbergen. Bakterien, Viren (Mimivirus, „Giant Virus“) und sogar Eukaryonten können als Endozytobionten in Amöben gefunden werden und sind insbesondere in den Amöbenzysten vor ungünstigen Umwelteinflüssen (wie z. B. Desinfektionsmittel, Chlor o. ä.) gut geschützt. Nach der Proliferation in den FLA können sie wieder in die Umwelt gelangen und zum Beispiel nach Desinfektionsmaßnahmen zu einer sehr schnellen Wiederbesiedlung von Leitungssystemen führen.

Legionellen, Salmonellen, Mykobakterien, Chlamydien, Parachlamydien, *Vibrio cholerae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Comamonas acidovorans*, *Burkholderia spec.* sind nur einige Beispiele für in FLA nachgewiesene Endozytobionten, die sich intrazellulär vermehren. Das intrazelluläre Wachstum von Mikroorganismen in zystenbildenden FLA ist oft assoziiert mit einer erhöhten Virulenz der Endozytobionten. Nach einer Passage auf Amöben konnte für *Legionella pneumophila* eine höhere Invasivität für epitheliale Zellen bzw. Makrophagen festgestellt werden.

Erkrankung 1

Krankheitsbezeichnung

Primäre Amöbenmeningoenzephalitis (PAM bzw. PAME), verursacht durch *Naegleria fowleri*.

Synonym(e)

Naeglerieninfektion; Schwimmbadamöbiasis.

Inkubationszeit

Stunden bis Tage, meist 4–7 Tage.

Leitsymptome

Kopfschmerzen, Anorexie; akuter fulminanter Verlauf.

Symptome

Die Naeglerieninfektion ist charakterisiert als eine diffuse Meningoenzephalitis. Die Infektion betrifft meist gesunde junge Menschen, die sich beim Schwimmen in Süßwasser infiziert haben. Der Tod setzt gewöhnlich 72 Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome ein. Der klinische Verlauf ist dramatisch und beginnt mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Fieber, Anorexie. Im weiteren Verlauf kommt es zu Übelkeit, Erbrechen, Geschmacks- und Geruchsdefiziten sowie Nackensteifigkeit. Die Patienten sind verwirrt und ruhelos, bevor sie in ein Koma fallen.

Pathophysiologie

Naeglerien-Trophoziten penetrieren die nasale Mucosa und gelangen über die olfaktorischen Nerven zum Gehirn. Dort rufen sie eine Entzündung sowie eine massive Gewebszerstörung hervor. Die zerebralen Hemisphären sind geschwollen und ödematös. Im Cortex finden sich viele fokale, superfizielle Hämorragien. Die Naeglerien vermehren sich im Frontallhirn, ohne jedoch Zysten zu bilden. Der Liquordruck kann erhöht sein; der Liquor erscheint hämorrhagisch und die Zellzahl ist bei fortgeschrittener Erkrankung deutlich erhöht.

Immunantwort

Infizierte bilden spezifische Antikörper (IgG und IgM) gegen Naeglerien.

Differenzialdiagnose

Insbesondere bei jungen Patienten mit einer Meningoenzephalitis, bei denen anamnestisch das Baden in entsprechenden Süßwassergewässern innerhalb einer Woche vor Krankheitsbeginn eruierbar ist, muss differenzialdiagnostisch an die PAM gedacht werden.

Erkrankung 2

Krankheitsbezeichnung

Granulomatöse Amöbenmeningoenzephalitis (GAE) verursacht durch *Acanthamoeba spec.*

Synonym(e)

Acanthamöbeninfektion.

Inkubationszeit

Circa 10 Tage bis Monate.

Leitsymptome

Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit.

Symptome

Die vorwiegend bei immunkompromittierten Patienten auftretende GAE kann subakut bis chronisch verlaufen und monatelang andauern. Gedächtnisstörungen, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Hemiparesen sind typische Symptome.

Pathophysiologie

Die GAE ist (im Gegensatz zur Naeglerieninfektion) charakterisiert durch fokale, granuläre Gehirnläsionen. Ödembildung ist beschrieben. Im Zuge der Erkrankung kommt es zu Gehirnnekrosen mit hämorrhagischen Foci. Auch Zysten werden im Gehirngewebe gebildet. Proteingehalt und Glucosekonzentration im Liquor sind häufig erhöht. Die Mechanismen, die es den Acanthamöben erlauben, die Blut-Hirnschranke zu überwinden, sind Gegenstand der Forschung. Acanthamöben sind in Nase und Rachen von immunkompetenten wie auch von immunkompromittierten Personen gefunden worden.

Immunantwort

Spezifische Antikörper gegen Acanthamöben wurden im Serum nachgewiesen.

Differenzialdiagnose

Durch andere Erreger hervorgerufene fokale Meningoenzephalitiden bzw. schleichend beginnende andere Enzephalitiden.

Erkrankung 3

Krankheitsbezeichnung

Acanthamöbenkeratitis.

Synonym(e)

Bei entsprechendem Zusammenhang: Kontaktlinsen-assoziierte Acanthamöbenkeratitis.

Inkubationszeit

Tage bis Wochen.

Leitsymptome

Augenschmerzen, Visusverlust.

Symptome

Starke Augenschmerzen, Fremdkörpergefühl im Auge und Beeinträchtigung des Sehvermögens sind die prädominanten Symptome. Typisch ist ein weißliches, entzündliches Ringinfiltrat. Bei Nichtbehandlung

kann es zu einer Konjunktivitis, Skleritis oder Uveitis sowie zum kompletten Verlust des Sehvermögens kommen.

Pathophysiologie

Voraussetzung für eine Invasion der Kornea ist in der Regel eine Verletzung des Epithels.

Der Kontakt erfolgt in kontaminiertem Wasser oder durch nicht suffizient gereinigte (meist weiche) Kontaktlinsen. Die Acanthamöbentrophozoiten dringen in die Kornea, z. B. durch kleinste Läsionen, ein und verursachen eine Keratitis, die sich über Wochen und Monate langsam zur chronisch progressiven ulzerativen Keratitis entwickelt. Das helle Ringfiltrat besteht aus Leukozyten, Makrophagen und Lymphozyten. Die Ulzeration der Kornea kann in fortgeschrittenen Fällen zur Perforation führen.

Immunantwort

Makrophagen und Neutrophile sind im Gewebe um die Zysten gehäuft zu finden. Insbesondere die Makrophagen scheinen eine Rolle beim Schutz gegen Acanthamöben-assoziierte Augeninfektionen zu bieten.

Differenzialdiagnose

Durch andere Erreger, z. B. *Herpes simplex*, *Pseudomonas aeruginosa* oder Pilze hervorgerufene Keratitiden. Initial wird die Acanthamöbenkeratitis häufig verkannt.

Erkrankung 4

Krankheitsbezeichnung

Kutane Acanthamoebiasis.

Synonym(e)

Granulomatöse Hautinfektion durch *Acanthamoeba spec.*

Inkubationszeit

Wochen bis Monate.

Leitsymptome

Hautläsionen.

Symptome

Ulzera, erythematöse Bläschen.

Pathophysiologie

Es handelt sich um eine granulomatöse, entzündliche Hautreaktion. Ausgehend von Hautläsionen ist eine hämatogene Streuung in das ZNS möglich. Betroffen sind nicht nur immunkompromittierte Personen. Ob die Hautläsionen den primären Infektionsfokus darstellen oder das Resultat einer hämatogenen Streuung aus anderen Bereichen (z. B. Respirationstrakt, ZNS) sind, konnte bislang nicht geklärt werden.

Differenzialdiagnose

Durch andere Erreger (Pilze, Viren, Mykobakterien) hervorgerufene Hautläsionen bzw. entzündliche Hautreaktionen nach Eindringen eines Fremdkörpers.

Erkrankung 5

Krankheitsbezeichnung

Granulomatöse Amöbenenzephalitis (GAE), verursacht durch *Balamuthia mandrillaris*.

Synonym(e)

Balamuthia-Infektion, auch als „granulomatöse Balamuthia-Enzephalitis“ bezeichnet.

Inkubationszeit

Wochen bis Monate.

Leitsymptome

Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, subakuter bis chronischer Verlauf.

Symptome

Die Symptomatik gleicht der durch Acanthamöben verursachten GAE (fokale granulomatöse Enzephalitis). Typische Manifestationen einer GAE sind: Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Fieber. Der schleichende Beginn der Symptome sowie der chronische Verlauf bis zum Tod sind charakteristisch. Sowohl immunkompetente als auch immunkompromittierte Menschen werden infiziert.

Pathophysiologie

Nach Aufnahme über den Respirationstrakt oder über Hautverletzungen breitet sich *B. mandrillaris* auf dem Blutweg oder über den Nervus olfactorius aus. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass auch die orale Aufnahme von *B. mandrillaris* zur GAE führen kann. Der Befall anderer Organe wie z. B. der Haut, der Lunge, der Nieren und der Nebennieren ist möglich. Histopathologisch zeigt eine *B. mandrillaris*-Infektion eine chronische Entzündung mit zahlreichen Lymphozyten, Monozyten und Plasmazellen. Trophozoiten und Zysten sind vasotrop und tendieren zur Clusterbildung um die Blutgefäße, was der Grund für die Nekrosen im Gehirn sein könnte.

Differenzialdiagnose

Durch andere Erreger (z. B. Acanthamöben, Naeglerien) hervorgerufene (eher fokale) Meningoenzephalitis, herdförmige Meningoenzephalitiden nicht infektiöser Genese.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Bei Verdacht auf GAE und PAM ist Liquor das Untersuchungsmaterial der Wahl. Die bisher bekannten



Fälle von GAE und PAM wurden meist erst post mortem histologisch erkannt. Bei Verdacht auf Acanthamöbenkeratitis sollten Korneageschabsel, Hornhautabstriche bzw. die getragenen Kontaktlinsen im Behälter eingesandt werden. Die Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) muss dabei vermieden werden.

Die Acanthamöbenkeratitis kann durch histopathologischen Nachweis in Korneabiopsien diagnostiziert werden. Bei Hautläsionen erfolgt der Nachweis in Hautbiopsien. Bei Verdacht auf eine Kontamination von Gewässern, Leitungen, Oberflächen etc. sind Proben des Biofilms Erfolg versprechend. Wasserproben sollten aus dem Uferbereich (Pflanzenbewuchs) entnommen werden.

Diagnostische Verfahren

Methoden zum diagnostischen Nachweis von FLA sind die mikroskopische Untersuchung direkt nach Probenentnahme oder die Kultur auf speziellen Nährmedien bei verschiedenen Temperaturen. Nur durch die kulturelle Diagnostik kann das gesamte Spektrum der FLA erfasst werden. Mögliche Endozytobionten können nur in angezüchteten FLA nachgewiesen werden.

Acanthamöben: Bei Verdacht auf GAE ist der mikroskopische Nachweis der vegetativen Stadien im Liquor (Phasenkontrast) zu führen bzw. der kulturelle Nachweis anzustreben. Mittels GIEMSA- oder WRIGHT-Färbung lassen sich die Amöben deutlich darstellen. Die histologische Untersuchung von infiziertem Korneagewebe erfolgt durch HE-, Masson-Goldner- oder Calcofluor White-Färbung bzw. durch einen direkten Immunfluoreszenznachweis.

Naeglerien sind gegenüber anderen FLA eindeutig durch den Flagellaten-Transformationstest zu unterscheiden, da sie gattungsspezifische begeißelte Stadien ausbilden können. Der Nachweis der beweglichen Amöben im Liquor ist anzustreben.

Die bisher bekannten Fälle von Enzephalitis durch *B. mandrillaris* wurden mittels direktem Immunfluoreszenztest an Gehirnschnitten diagnostiziert. Die kulturelle Anzucht aus post mortem gewonnenem Gehirnmateriel gelang selten, der kulturelle Nachweis ist jedoch prinzipiell möglich. Auch eine Kultivierung auf animalischen Zelllinien (Vero-Zellen) ist möglich.

Die PCR kann zur gezielten Diagnostik sowie zum Nachweis und zur Speziesdifferenzierung eingesetzt werden.

Befund / Interpretation

Die mikroskopisch-morphologische Untersuchung erfordert eine hohe Expertise und ist daher Speziallaboratorien vorbehalten. Die kulturelle Anzucht ist sehr sensitiv, die Speziesdifferenzierung anhand mikroskopisch sichtbarer, morphologischer Merkmale zielführend. Die PCR ist zwar spezifisch, aber nicht sehr sensitiv. Zu beachten ist weiterhin, dass eine tem-

poräre Besiedlung der Nasenschleimhaut mit Acanthamöben auch bei Gesunden vorkommt. Insbesondere beim Nachweis von Endozytobionten (bzw. Endoparasiten) in Amöben, die aus menschlichem Untersuchungsmaterial gewonnen wurden, muss eine Beteiligung der gefundenen Mikroorganismen am Krankheitsgeschehen diskutiert werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Bis auf wenige beschriebene Ausnahmen verlaufen die Fälle von GAE und PAM letal. Zahlreiche Wirkstoffe sind – auch in Kombination – bereits getestet bzw. eingesetzt worden.

Bei der PAM ist eine hochdosierte systemische und intrathekale Gabe von Amphotericin B und Miconazol, kombiniert mit oraler Verabreichung von Rifampicin, beschrieben.

Da bei einer GAE sowohl Trophozoiten als auch Zysten im Gehirn zu finden sind, muss das eingesetzte Medikament neben der amöbiziden auch eine zystizide Wirkung besitzen. *In vitro* zeigen Präparate wie Pentamidin oder Ketoconazol, Miconazol, Paromomycin oder Neomycin Wirksamkeit. Kombinations-therapien werden eingesetzt.

Es gibt Hinweise auf weniger virulente Stämme, die auch nach erfolgtem Erregernachweis im Liquor medikamentös erreicht werden können.

Für die **kutane Acanthamöbeninfektion** sind keine Therapiestrategien fest etabliert. Itraconazol, Ketocanazol oder Pentamidin sind als wirksam beschrieben, ergänzt z. B. durch Amphotericin B.

Bei einer früh erkannten **Acanthamöbenkeratitis** ist eine Kombination von lokal appliziertem Propamidin und Miconazol sowie Ketoconazol wirksam; bei fortgeschrittenen Fällen wird Clotrimazol eingesetzt. In einigen Fällen ist eine Keratoplastik unumgänglich. Auch eine Kryotherapie wird zur Therapie vorgeschlagen.

Bei **Balamuthia-Infektionen** können Trimethoprim-Sulphamethoxazol, Pentamidin, Miconazol, Ketocanazol, Phenothiazin oder Albendazol, kombiniert mit Itraconazol versucht werden.

Epidemiologie

Verbreitung

Frei lebende Amöben werden weltweit in Süßwasser (Flüssen, Seen) und in feuchtem Boden gefunden. Einige Arten leben sogar im Meerwasser. Acanthamöben wurden in Schwimmbädern, Swimmingpools, Klimaanlage, Befeuchtungsanlagen, Trinkwasserleitungsnetzen, Mineralwasserflaschen, Augenwaschstationen, Dentaleinheiten bei Zahnärzten, Dialysemaschinen und Kontaktlinsenbehältern nachgewiesen. Acanthamöben können auch aus der Lunge und aus Haut- und Schleimhautulzera hämatogen in das Gehirn gelangen. Die thermophilen Naeglerien wurden

aus Badegewässern, Schwimmbecken, Industrieabwässern, Kühlwasser und Trinkwasserversorgungsleitungen isoliert. Verbreitungsschwerpunkte (Gewässer) von *Naegleria fowleri* sind die USA und Kanada. Die ökologische Nische von *B. mandrillaris* ist noch relativ unbekannt. Nur wenige Isolierungen aus der Umwelt sind beschrieben, obwohl man davon ausgeht, dass *B. mandrillaris* in Süßwasser und im feuchten Boden ubiquitär vorkommt.

Wirtsbereich / Reservoir

Acanthamöben wurden auch bei Fischen, Reptilien und Säugetieren nachgewiesen. *Balamuthia mandrillaris* wurde außer beim Menschen auch beim Mandrill, beim Gorilla, bei Hunden und Schafen nachgewiesen.

Risikogruppen

Schwimmer in warmen, kontaminierten Seen oder ungenügend gechlorten bzw. desinfizierten Swimmingpools können sich mit Naeglerien infizieren. Immunkompromittierte Personen (z. B. HIV-Infizierte) bzw. Personen nach Behandlung mit Immunsuppressiva und Zytostatika gehören zu den Risikogruppen für eine GAE. Träger unsachgemäß aufbewahrter und insuffizient gereinigter (meist weicher) Kontaktlinsen können eine Acanthamöbenkeratitis akquirieren. Das Tragen der Linsen während des Schwimmens stellt hierbei eine Risikoerhöhung dar.

Transmission / Vektoren

Das invasive Stadium der Naeglerien ist der Trophozoit, der den Menschen intranasal infiziert. Entlang des Nervus olfactorius gelangen die Naeglerien-Trophoziten in das ZNS. Die Acanthamöben-Infektion erfolgt über die Atemwege, Läsionen bzw. Ulzerationen der Haut oder Schleimhaut. Hämatogen gelangen sie ins ZNS. Auch die Lunge wird als potenzielle Eintrittspforte diskutiert. Der Aufnahmeweg von *B. mandrillaris* gleicht dem von *Acanthamoeba spec.*

Im Tierversuch wurde nachgewiesen, dass intranasal applizierte *B. mandrillaris* Trophoziten das Gehirn über den Nervus olfactorius infizieren. Die orale Aufnahme von *B. mandrillaris* kann zur GAE führen.

Prävention / Impfstoffe

Impfstoffe gegen FLA gibt es nicht. Die Expositionsprophylaxe ist daher die einzige Möglichkeit, eine Infektion mit pathogenen FLA zu vermeiden. Insbesondere der Kontakt mit kontaminiertem Wasser kann zu einer Infektion führen. Wegen der Gefahr einer Kontaktlinsen-assoziierten Acanthamöbenkeratitis ist stets eine gründliche Reinigung von Kontaktlinsen mit amöbizid wirkenden Mitteln oder Verfahren notwendig (Kontaktlinsenpflege). Das Schwimmen mit Kontaktlinsen, insbesondere in Seen mit massivem Pflanzenbewuchs, sollte vermieden werden.

Schwimmbäder oder Swimmingpools sollten gut gereinigt und adäquat gechlort sein.

Ausbruchmanagement

Im Falle der Verbreitung von FLA bzw. deren Endozytobionten über Trinkwasserleitungen o. ä. kann eine (evtl. mehrfache) Hochchlorung hilfreich sein.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr, Laborabteilung Medizin, Labor für Medizinische Parasitologie, Andernacher Str. 100, 56070 Koblenz
- Institut für Med. Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin
- Medizinische Universität Wien, Klin. Institut für Hygiene, Abt. für Med. Parasitologie, Kinderspitalgasse 15, 1095 Wien, Österreich

Web-Adressen

- Deutsche Gesellschaft für Parasitologie e.V.: <http://www.dgparasitologie.de>
- CDC (Center for Disease Control and Prevention): <http://www.cdc.gov>
- Identification/Diagnosis: www.dpd.cdc.gov/dpdx
- Atlas of Medical Parasitology: www.cdfound.to.it/HTML/atlas.htm
- California Encephalitis Project (CEP): <http://www.ceip.us/encephalitis.htm>
- Robert Koch Institut: www.rki.de

Schlüsselliteratur

1. Garcia LS (2001) Diagnostic Medical Parasitology, 4th edn. ASM Press, Washington
2. Marciano-Cabral F, Cabral G (2003) Acanthamoeba spp. as Agents of Disease in Humans. Clinical Microbiology REVIEWS, pp 273–307
3. Martinez AJ (1985) Free-living-amebas; natural history, prevention, diagnosis, pathology, and treatment of disease. CRC Press, Boca Raton
4. Mehlhorn H (2001) Encyclopedic Reference of Parasitology, 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
5. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen, 2. Aufl. Fischer-Verlag, Stuttgart
6. Michel R (1997) Freilebende Amöben als Wirte und Vehikel von Mikroorganismen. Mitt. Österr. Ges Tropenmed Parasitol 19:11–20
7. Page FC, Siemensma FJ (1991) Nackte Rhizopoda und Heliozoa. Protozoenfauna Band 2. Gustav Fischer Verlag

PATRICK SCHEID

Amöben-Colitis

- ▶ Entamoeba histolytica

Amöben-Dysenterie

- ▶ Entamoeba histolytica

Amöbenleberabszess

- ▶ Entamoeba histolytica

Amöbenruhr

- ▶ Entamoeba histolytica

Amöbiasis

- ▶ Entamoeba histolytica

Amöbom

- ▶ Entamoeba histolytica

Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN)

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Analkarzinom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Anämie, aplastische

- ▶ Parvovirus

Ancylostoma spp.

- ▶ Hakenwürmer

Andes-Virus

- ▶ Hantaviren

Angina Plaut-Vincent

- ▶ Fusobacterium
- ▶ Treponemen

Angina tonsillaris

- ▶ Streptococcus pyogenes

Angina ulceromembranacea

- ▶ Treponemen

Angioödem

- ▶ Trichophyton interdigitale

Angiostrongyliasis

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Angiostrongylus cantonensis

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Anisakiasis

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Anisakis spp.

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Anogenitales Karzinom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Anopheles spp.

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Anthrax

- ▶ Bacillus anthracis

Apeu-Virus

- ▶ Bunyaviren

Apophysomyces elegans

- Mucorales

Appendizitis

- Bacteroides
- Bilophila
- Escherichia coli

Aquariengranulom

- Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)

Arcanobakterien

Erreger

Synonym(e)

Arcanobacterium haemolyticum: *Arcanibacterium haemolyticum*

Arcanobacterium bernardiae: CDC coryneform group 2, *Arcanibacterium bernardiae*, *Actinomyces bernardiae*

Arcanobacterium pyogenes: *Bacillus pyogenes*, *Arcanibacterium pyogenes*, *Actinomyces pyogenes*, *Corynebacterium pyogenes*

Erregerspezies

Gattung: *Arcanobacterium*

Arten: *Arcanobacterium haemolyticum*, *A. bernardiae* und *A. pyogenes*

Taxonomie

Bacteria; Firmicutes; Phylum: Actinobacteria; Subklasse: Actinobacteridae; Order: Actinomycetales; Suborder: Actinomycineae; Familie: Actinomycetaceae; Gattung: *Arcanobacterium*

Spezies: *A. haemolyticum*, *A. bernardiae* und *A. pyogenes* (früher bei den *Actinomyces*-Arten)

Historie

Bis 1982 der Gattung *Corynebacterium* zugeordnet, seither als *Arcanobacterium haemolyticum* klassifiziert. *A. bernardiae* und *A. pyogenes* war früher bei den *Actinomyces*-Arten klassifiziert.

Morphologie

Schlanke, unregelmäßige, vor allem nach längerer Bebrütung auch kokkoide, häufig diphtheroid gelagerte, grampositive Stäbchen.

Genom

Genetik: Accessionnummer: Nukleotide: AJ234059 Ar-

canobacterium haemolyticum 16S rRNA gene, strain CIP 103370, X79225 *A. pyogenes* (NCTC 5224) 16S rRNA gene. Protein: I39484 phospholipase D (EC 3.1.4.4) – *A. haemolyticum*.

Vermehrung

Nicht ausreichend untersucht.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Nicht ausreichend bekannt.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Entzündungen des Rachenringes mit generalisierten Hautexanthemen, Hauteiterungen, Abszesse, Sinusitiden und Bakteriämien.

Synonym(e)

Keine bekannt.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Fieber, Halsschmerzen, Rötung.

Symptome

Kopfschmerzen bei Sinusitiden.

Pathophysiologie

Nicht ausreichend untersucht.

Immunantwort

Nicht ausreichend bekannt.

Differenzialdiagnose

Andere Erreger, die o. g. Erkrankungen auslösen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

- Gattung *Actinomyces*.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: schlanke, unregelmäßige, vor allem nach längerer Bebrütung auch kokkoide, häufig diphtheroid gelagerte, grampositive Stäbchen.

Kultur: fakultative, kapnophile Anaerobier; Optimaltemperatur 36°C; Mikrokolonien nach 24 h schon recht groß, nicht fädig, mit β -Hämolysen; Makrokolonien rund, leicht erhaben, durchsichtig oder opaleszierend, 1,5–2,5 mm groß.

Differenzierung: Differenzierung bis zur Gattung: katalasenegativ; Zellwände besitzen keine Diaminopimelinsäure und keine Mykolsäuren; fermentative Stoffwechselprodukte: Essigsäure und Milchsäure; Differenzierung bis zur Spezies anhand physiologischer Leistungen: bei uncharakteristischem Ausfall

können Abgrenzungsschwierigkeiten gegenüber *Actinomyces pyogenes* auftreten.

Sensibilitätsprüfung: mittels Agardilutionstest möglich.

Befund / Interpretation

► Aktinomyzeten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Vorzugsweise Erythromycin; *in vitro* gut wirksame β -Laktamantibiotika scheinen *in vivo* nicht ausreichend therapeutisch zu wirken.

Resistenz

Keine bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Wahrscheinlich weltweites Vorkommen der Erreger und der Erkrankungen.

Wirtsbereich / Reservoir

Nicht ausreichend untersucht.

Risikogruppen

Sporadisches Auftreten; Häufigkeitsspitze der durch *A. haemolyticum* bedingten Pharyngitiden im Kindes- und jungen Erwachsenenalter.

Transmission / Vektoren

Keine bekannt.

Prävention / Impfstoffe

Keine spezifischen bekannt.

Ausbruchsmangement

Keine spezifischen bekannt.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Prof. Dr. med. K.P. Schaal, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Institut für Med. Mikrobiologie und Immunologie, Aktinomyzetenlaboratorium, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel.: 0228-287-5520, Fax: 0228-287-4480, E-Mail: schaal@mibio3.med.uni-bonn.de

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut: <http://www.rki.de>
- WHO World Health Organization: <http://www.who.org>
- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov>

Schlüsselliteratur

1. Brandis H, Köhler W, Eggers HJ, Pulverer G (Hrsg)

(1994) Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie, 7. Auf. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

2. Burkhardt F (Hrsg) (1992) Mikrobiologische Diagnostik. Thieme, Stuttgart
3. Raymond A, Smego Jr, Foglia G (1998) Mikrobiologische Diagnostik, Actinomycosis. Clinical Infectious Diseases 26:1255–1263
4. Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG (eds) (1986) Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, vol II. Williams & Wilkins, Baltimore, USA

KLAUS PETER SCHAAL, WILTRUD MARIA MOLL,
ÜBERARBEITET VON NURITH J. JAKOB

A

Arenaviren

Erreger

Lassa-Virus (► eigenes Kapitel), Junin-Virus, Lymphozytäres Choriomeningitis-Virus u. a.

Synonym(e)

Lymphozytäres Choriomeningitis-Virus = LCMV

Erregerspezies

Die Familie der Arenaviridae umfasst 23 Spezies; mindestens fünf davon spielen bei menschlichen Erkrankungen eine Rolle. Fast alle bislang bekannten Arenaviren sind in Nagetieren (Ausnahme Tacaribe-Virus) beheimatet, wo sie zu asymptomatischen Infektionen führen.

Taxonomie

In der Familie der Arenaviridae unterscheidet man grundsätzlich zwischen Altwelt- (LCMV, Lassa-, Mobala-, Mopeia-, Ippy-Virus) und Neuweltarenaviren (Junin-, Machupo-, Guanarito-, Pichinde-, Tacaribe-, Sabia-Virus). Für den Menschen sind besonders das Lassa-Virus, das Junin-Virus und das lymphozytäre Choriomeningitis-Virus bedeutsam.

Historie

Das Junin-Virus (Junin: Ort in der Nähe von Buenos Aires) wurde 1958 als Erreger des Argentinischen Hämorrhagischen Fiebers isoliert, das bereits 1955 detailliert im Rahmen von Epidemien beschrieben worden war. Bereits seit 1934 ist das LCMV bekannt.

Morphologie

Arena-Viruspartikel sind polymorph (80–300 nm) und sehen im EM durch Einlagerung von Ribosomen wie mit Sand (lat. arena) bestreut aus. Das Virion enthält zwei zirkuläre Kapside, welche die ringförmige L = long und S = short RNA umhüllen. Die zwei Kapside sind zusammen von einer Lipidhülle umgeben. Die Kapsomeren beider Strukturen bestehen aus dem Nukleoprotein (NP) (ca. 60 kD). Auf der Hülle befinden sich zwei Glykoproteine G1 (Rezeptorprotein, ca. 44 kD) und G2 (Transmembranprotein, ca. 35 kD).

Genom

Die Arenaviren gehören zu den Negativstrang-Viren und sind entfernt mit Nairoviren (Bunyaviridae) verwandt. Die RNAs des S-Gens (3,4 kb) und des L-Gens (7 kb) haben „Ambisense“-Struktur. Auf dem S-Gen wird das GP-Vorläuferprotein in Positiv-Strang-Richtung und das NP in Negativ-Strang-Richtung abgelesen. Dazwischen befindet sich ein „Stemloop“, eine intergenetische Region. Ähnlich ist das L-Gen aufgebaut, das für die RNA-abhängige RNA-Polymerase und für ein Zinkfingerprotein (Z-Protein) codiert.

Vermehrung

Arenaviren vermehren sich in einer Vielzahl von Säugtierzellen (z. B. Vero E6) und binden mit ihrem GP1 an Alpha-Dystroglycan auf der Zelloberfläche. Nach Aufnahme in die Zelle steuert der Ribonukleoprotein-Komplex die Transkription im Cytoplasma. Das Vorläufer-GP wird durch eine zelluläre Protease in GP1 und GP2 gespalten. Das Z-Protein assoziiert mit der Cytoplasmamembran und kann auch ohne die Glykoproteine der Hülle ein Budding auslösen. Dabei entstehen in großer Zahl nicht infektiöse, virusartige Partikel, die jedoch nach Transfektion eine Infektion auslösen können. In Gewebekultur werden bei hoher Infektionsrate „defekte interferierende“ Partikel gebildet, die teilweise defekte virale Genome enthalten.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

In vivo können im Verlauf der Arenavirus-Infektionen sehr hohe Virustiter erreicht werden. Arenaviren mit geringen Replikationsraten scheinen weniger pathogen zu sein. Bei vielen Arenaviren wie dem Lassa-Virus, dem Junin-Virus und dem LCMV besteht bei Infektion von Menschen ein deutlicher Neurotropismus. Verschiedene Isolate von Arenaviren zeigen eine ausgeprägte Antigenvariabilität sowohl hinsichtlich der B-Zell- wie auch der T-Zell-Immunität.

Erkrankung 1**Krankheitsbezeichnung**

Argentinisches Hämorrhagisches Fieber.

Synonym(e)

Argentinisches Hämorrhagisches Fieber = AHF.

Inkubationszeit

5–14 Tage.

Leitsymptome

Hohes Fieber, Gerinnungsstörungen, erhöhte Leberwerte.

Symptome

Der klinische Verlauf ist dem eines Lassafiebers vergleichbar. Allerdings kommt es im Gegensatz zum

Lassafieber fast immer auch zu einer schweren Enzephalitis. Auch die Mortalität ist höher.

Arenavirus-bedingte hämorrhagische Fieber durch das Machupo-Virus (Bolivianisches Hämorrhagisches Fieber), durch das Sabbia-Virus oder das Guanarito-Virus (Neuwelt-Arenaviren) verlaufen beim Menschen ähnlich wie das AHF, sind aber bislang selten.

Pathophysiologie

► Lassafieber.

Immunantwort

Im weiteren Verlauf der Arenavirus-Infektion kommt es neben der humoralen Immunantwort auch zu einer ausgeprägten T-Zellantwort. Generell spielen für die Kontrolle der Arenavirus-Vermehrung CD8+ Zellen eine entscheidende Rolle, wie vor allem bei Studien am LCMV gezeigt werden konnte. Beim LCMV, aber auch beim Lassa-Virus sind einige CD4+-Zell-epitope stark stammspezifisch, sodass möglicherweise keine komplette Kreuzimmunität nach durchgemachter Infektion mit einem Stamm besteht.

Die Antikörperbildung ist beim Menschen vorwiegend gegen das Nukleokapsid gerichtet. Antikörper gegen die Hülle, also auch neutralisierende Antikörper, werden sehr zögerlich, eventuell erst Monate nach einer frischen Infektion gebildet. Dies wird auf die starke Glykosylierung der Hüllproteine zurückgeführt.

Differenzialdiagnose

Wegen der lokalen Verbreitung der Arenaviren in bestimmten Nagern kommt eine Infektion mit den Neuwelt-Arenaviren vor allem in Südamerika vor. Zur Abgrenzung von anderen tropischen Infektionen:

► Lassa-Virus.

Erkrankung 2**Krankheitsbezeichnung**

Lymphozytäre Meningitis.

Inkubationszeit

3–10 Tage.

Leitsymptome

Kopfschmerz, Fieber, Pneumonie, aseptische Meningitis (Virusenzephalitis ohne Beteiligung des Nervengewebes).

Symptome

Durch das LCMV kommt es, allerdings sehr selten, wenn man die Verbreitung des Virus auf der Nordhalbkugel der Erde in Hausmäusen bedenkt, zu einer lymphozytären Meningitis beim Menschen. Die Krankheit beginnt ähnlich wie das Lassafieber mit hohem Fieber, Muskelschmerzen und Abgeschlagenheit. Auch eine Lungen- oder Leberbeteiligung kann vorkommen. Erst in der zweiten Krankheitswoche

stellen sich neurologische Symptome ein und Virus wird im Liquor nachweisbar. Tödliche Erkrankungen sind selten.

Möglicherweise können die Viren in der Schwangerschaft auch intrauterine Infektionen auslösen. Südamerikanische Weißbüschel-Affen (*Callitrix jachus*) infizierten sich an Mäusen in deutschen Zoos mit LCMV und bekamen eine lebensbedrohliche Hepatitis.

Pathophysiologie

Die LCMV-infizierte Maus dient in einigen Forschungslaboratorien dem Studium immunologischer Phänomene. Bei Arenaviren, insbesondere aber beim LCMV, kann das Phänomen der Immuntoleranz in der Maus beobachtet werden. Bei Infektion der Nager in utero oder bei der Geburt entwickelt sich eine Viruspersistenz ohne schwere klinische Symptome. Die Tiere sind allerdings steril. Dagegen werden bei erwachsenen Mäusen mit kompetentem Immunsystem schwere Krankheitssymptome und eine Elimination des Virus beobachtet. Ein Transfer von Immunzellen (T-Zellen) kann auch beim neonatal infizierten, immuntoleranten Tier zu Krankheit und Viruselimination führen. Für die Kontrolle der Virusinfektion ist die T-Zell-Immunität verantwortlich. Für die endgültige Elimination des Virus scheint aber auch die Bildung neutralisierender Antikörper wichtig zu sein.

Immunantwort

Entscheidend für die Kontrolle von LCMV in Maus und Mensch ist die T-Zell-Immunität. Bei einer akuten Infektion lassen sich sowohl IgG- wie IgM-Antikörper gegen das Nukleokapsid nachweisen. Diese werden meist mit der indirekten Immunfluoreszenz bestimmt. Wie beim Lassa-Virus entwickeln sich neutralisierende Antikörper sehr spät nach Krankheitsbeginn.

Differenzialdiagnose

Hohes Fieber, Pneumonien, Virusenzephalitiden, intrauterine Infektionen.

Diagnostik

Alle Arenaviren: Meist sind die Aminotransferasen früh erhöht, ebenso die LDH, sodass auch an eine Hepatitis A, B, C gedacht werden kann. Bei der lymphozytären Choriomeningitis steht aber die ZNS-Symptomatik im Vordergrund.

Die schnelle Abklärung einer akuten Infektion mit Arenaviren kann nur im Labor mittels einer breit gefächerten PCR-Diagnostik erfolgen. Hierfür ist die Einsendung einer Blut- oder Serumprobe und einige Tage später auch einer Liquorprobe sinnvoll. Die Virusisolierung aus Blut oder später auch aus Liquor ist ebenfalls Erfolg versprechend, dauert allerdings länger. Virusspezifische IgM- und IgG-Antikörper lassen

sich frühestens eine Woche nach Krankheitsbeginn nachweisen.

Untersuchungsmaterial

Citrat-Blut sowohl für Antikörperbestimmung, also auch für die RT-PCR, und für die Virusanzüchtung. Bei zentralnervösen Symptomen ist auch die Untersuchung einer Liquorprobe angezeigt.

Diagnostische Verfahren

Alle Arenaviren können gut in Gewebekultur zum Beispiel auf Verozellen vermehrt werden. Aus dem Plasma/Serum akut Erkrankter lassen sich Lassa- und Junin-Virus innerhalb weniger Tage anzüchten. Die Infektiosität des Virus scheint im Blut sehr stabil zu sein, da häufig auch nach längeren Transportzeiten aus Afrika die Isolierung gelingt. Zur Identifizierung verschiedener Arenaviren stehen monoklonale Antikörper zur Verfügung. Innerhalb weniger Stunden lässt sich das Virus im Serum vom Patienten mit der RT-PCR nachweisen. Inzwischen gibt es RT-PCRs, die fast alle Alt- und Neuwelt-Arenaviren nachweisen können. Der RNA-Nachweis gelingt schon in den ersten Krankheitstagen. Zusätzlich zur PCR sollten aber auch Virusisolierungen angesetzt werden, da Arenaviren hochvariabel sind und bestimmte Virusvarianten nicht mit den bekannten Primern amplifiziert werden können. Die IgG- und IgM-Antikörper sind mit der indirekten Immunfluoreszenz ca. 1 Woche nach Krankheitsbeginn nachweisbar.

Befund / Interpretation

Der positive PCR-Nachweis beweist eine akute Arenavirus-Infektion. Spezifische IgM-Antikörper sind ebenfalls für eine Wochen bis Monate zurückliegende Infektion beweisend. Der Nachweis der IgM-Antikörper ist besonders bei den Spätsymptomen einer Lassa-Infektion (Enzephalitis) hilfreich. Hier ist das Virus im Blut oft nicht mehr nachzuweisen, sondern nur noch im Liquor.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine antivirale Therapie, etwa mit Ribavirin, ist bis auf das Lassafieber nicht systematisch untersucht worden. In Gegensatz zum Lassafieber hilft beim Argentinischen Hämorrhagischen Fieber auch die Infusion von Rekonvaleszenten-Plasma.

Resistenz

Arenaviren besitzen eine Lipidhülle und sind daher sensibel gegenüber Lipid-Lösungsmitteln (Detergentien, Alkoholen, Aceton).

Epidemiologie

Verbreitung

Das Vorkommen von Arenavirus-Erkrankungen ist

eng an die regionale Verbreitung der latent infizierten Nagetiere gekoppelt. In Endemiegebieten weisen bis zu 30 % der untersuchten Menschen Antikörper gegen Lassa-Virus auf. Allerdings verlieren ca. 6 % der Seropositiven pro Jahr ihre Antikörper, sodass mit einer noch höheren Durchseuchung gerechnet werden muss. Circa 5 % der Deutschen weisen Antikörper gegen LCMV auf, ohne dass bei den allermeisten eine zur Infektion passende Klinik zu verzeichnen gewesen wäre.

Wirtsbereich / Reservoir

Verschiedenste Nagetiere in mehreren Erdteilen sind von Arenavirus-Infektionen betroffen. Das Lassa-Virus wird durch verschiedene Subspezies von *Mastomys natalensis* in West-Afrika verbreitet. In Argentinien wird das Junin-Virus durch *Calomys* während der Weizenernte übertragen. Das LCMV kommt vor allem in Hausmäusen, aber manchmal auch in Hamstern vor. Wenn sich weibliche Mäuse an anderen Mäusen infizieren, kann es zu intrauterinen Infektionen kommen. Der infizierte Nachwuchs ist immuntolerant gegenüber der Infektion und scheidet das Virus lebenslang in großen Mengen im Urin aus. Die latent infizierten Tiere sind steril, sodass von diesen kein infizierter Nachwuchs kommen kann. Empfänglich für Arenavirus-Infektionen sind auch verschiedene Primaten, Meerschweinchen und Hamster.

Risikogruppen

Bei Arenaviren besteht ein besonderes Risiko für Menschen, die in engem Kontakt zu den Nagetieren leben (z. B. Erntearbeiter in Argentinien). Bei Arenaviren, die ein hämorrhagisches Fieber auslösen, kommt es zur Infektion der Pflegepersonen (Hospitalismus).

Transmission / Vektoren

Alle bekannten Arenaviren (Ausnahme Tacaribe-Virus) werden von unterschiedlichen lokalen Nagetieren auf den Menschen übertragen. Die Nager sind latent infiziert und können große Mengen Virus im Urin ausscheiden. Wahrscheinlich kommt es zu einer Infektion des Menschen durch Kontakt mit Nagetierexkrementen. Allerdings konnten wir in epidemiologischen Studien zeigen, dass beim Lassa-Virus der Kontakt der afrikanischen Bevölkerung mit dem Blut der Nager (Rattenzubereitung als Proteinquelle) kein besonderes Risiko darstellt. Bei Menschen mit hämorrhagischem Fieber durch Arenaviren kann das Virus auch von Mensch zu Mensch, vor allem bei der Krankenpflege durch Blutkontakt, weitergegeben werden.

Prävention / Impfstoffe

Gegen eine Erkrankung mit Junin-Virus wurde eine Impfung mit einem attenuierten Virus entwickelt, die in Argentinien intensiv eingesetzt wird. Ein wirksa-

mer Impfschutz gegen das Lassa-Virus ist für den Menschen bislang nicht vorhanden. Rekombinante Impfstoffe schützen Affen. Bei Vermeidung eines Kontaktes mit dem Blut und Urin von Nagetieren kann eine Infektion mit Lassa-Virus weitgehend vermieden werden.

Ausbruchsmanagement

Bei Auftreten von viralem hämorrhagischem Fieber sind besondere Maßnahmen für den Personenschutz zu treffen. In Krankenhäusern sind hierfür Hochsicherheitsbereiche (Sicherheitsstufe 4) notwendig.

Meldepflicht

Der Verdacht auf ein hämorrhagisches Fieber mit Arenaviren muss direkt an das Robert-Koch-Institut in Berlin gemeldet werden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Bernhard-Nocht Institut für Tropenmedizin

Web-Adressen

- www.bni-hamburg.de
- www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lassaf.htm
- www.gesundes-reisen.de/hintergrund/krankheiten/Viren/lassa-fieber.htm

Schlüsselliteratur

1. Buchmeyer MS, Bowen MD, Peters CJ (2001) Arenaviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields Virology*, vol 2, 4th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, Philadelphia Baltimore New York, Philadelphia, pp 1635–1668
2. Siehe auch Lassavirus

HERBERT SCHMITZ

Argas reflexus

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Argentinisches Hämorrhagisches Fieber (AHF)

- ▶ Arenaviren

Armillifer armillatus

- ▶ Pentastomida

Arteriosklerose

- ▶ Chlamydia pneumoniae
- ▶ Nanobakterien

Arthritis, reaktive

- ▶ Chlamydia pneumoniae

Ascariasis

- ▶ Ascaris lumbricoides

Ascaris lumbricoides

Erreger

Synonym(e)
Spulwurm

Erregerspezies
Ascaris lumbricoides

Taxonomie
Klasse: Nematoda; Ordnung: Ascaridida; Familie: Ascarididae

Historie
Seit dem Altertum bekannt, von den Römern als *Lumbricus teres* bezeichnet. Beschreibung der Anatomie durch Tyson 1683. Klassifizierung und heute gültige Namensgebung durch Linnaeus 1758. Darstellung des Lebenskreislaufs durch Ransom und Foster 1917. Demonstration des klinischen Verlaufs einer Askariasis 1922 durch Selbstversuche der Brüder Keino.

Morphologie
Zylindrisch geformter, dicker Fadenwurm von auffälliger Größe. Die Weibchen messen 20–49 × 0,3–0,6 cm, die Männchen 15–31 × 0,2–0,4 cm.

Genom
Derzeit liegen Sequenzen von ribosomalen und mitochondrialen Genen sowie von Strukturgenen vor, die für den molekularbiologischen Nachweis verwendet werden können. Jedoch existieren bisher keine Daten bezüglich des Gesamtgenoms.

Vermehrung
Die Adultwürmer leben im Lumen des oberen Dünndarms. Die Weibchen legen bis zu 200.000 Eier/d, ihre Lebenszeit beträgt ca. 1 Jahr. Die Eier gelangen in noch unreifem Zustand mit dem Stuhl ins Freie, wo sie in Abhängigkeit von Temperatur und Feuchtigkeit

innerhalb von 3 Wochen bis mehreren Monaten embryonieren und damit infektiös werden. Beim Verschlucken solcher Eier durch den Menschen schlüpfen die Larven im Dünndarm, wo sie zunächst jedoch nicht verbleiben, sondern als Zweitlarven eine sogenannte Herz-Lungen-Passage durchmachen. Hierbei dringen sie durch die Darmwand in den venösen Blutstrom ein, mit dem sie durch die Leber hindurch in Herz und Lunge verschleppt werden. Nach Erreichen des dritten Larvenstadiums dringen sie hier in die Alveolen ein und gelangen über den Bronchialbaum in den Rachenraum, wo sie abgeschluckt werden, um sich dann endgültig im Lumen des Dünndarms anzusiedeln. Die Gesamtentwicklung vom Ei über den 9–15 Tage dauernden Lungenaufenthalt bis zu den Adultwürmern währt 8–10 Wochen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität
Die wandernden Larven induzieren eosinophile Infiltrationen und granulomatöse Entzündungen, besonders bei vorangehender Sensibilisierung. Schädigungen durch die Adulten sind mechanischer Natur (Obstruktionen).

Erkrankung
Krankheitsbezeichnung
Askariasis.

Synonym(e)
Askaridose, Spulwurm-Infektion.

Inkubationszeit
Die Inkubationszeit lässt sich nicht präzise definieren, da das Entstehen von Krankheitserscheinungen von der Zahl der – in der Regel akkumulativ aufgenommenen – infektiösen Eier und einer möglichen Wanderung der Adultwürmer abhängt. Die Präpatenz beträgt 6 Wochen.

Leitsymptome
Eosinophile Pneumonie, unspezifische gastrointestinale Symptomatik.

Symptome
Die larvale Lungenpassage kann sich in Form von Dyspnoe, Husten, Blut im Sputum und mäßigem Fieber äußern, die intestinale Phase ist – wenn überhaupt – durch unspezifische gastrointestinale Symptome wie abdominelle Schmerzen, Nausea, Erbrechen, Resorptionsstörungen u. a. gekennzeichnet. Obstruktionen äußern sich in ileusartigen Erscheinungen, Gallengangsverschlüsse in plötzlichen Schmerzen im rechten Oberbauch, zum Teil mit galligem Erbrechen.

Pathophysiologie
Als Folge der larvalen Wanderung treten in Leber und Lungen eosinophile Infiltrate und granulomatöse

Entzündungen auf, dazu kommen allergische, wahrscheinlich IgE vermittelte Reaktionen. Erkrankungen treten i. d. R. nur bei schweren und wiederholten Infektionen speziell in der Lunge auf; sie äußern sich in peribronchialen entzündlichen Infiltrationen sowie serösen Exsudationen in die Alveolen, z. T. mit gesteigerter Schleimsekretion und Bronchospasmus (das Lungeninfiltrat mit peripherer Eosinophilie wird als Löffler-Syndrom bezeichnet). Im Darm verursachen hohe Wurmzahlen über mechanische und nutritive Einwirkungen allgemeine Darmstörungen.

Komplikationen kommen vor in Form von Obstruktionen durch verknäuelte Wurm-Konglomerate, in Form von Darmperforationen über wandernde Adulte mit folgender Peritonitis und als Gallengangsverschlüsse mit konsekutiver Cholangitis und Pankreatitis.

Immunantwort

Die durch Spulwürmer hervorgerufene Immunantwort führt weder zur Abtötung der Parasiten noch schützt sie vor Reinfektionen.

Differenzialdiagnose

Ein eosinophiles Lungensyndrom kann auch durch die Larven von *Strongyloides stercoralis* und Hakenwürmer sowie von Schistosomen verursacht werden. Der intestinale Spulwurmbefall ist von anderen intestinalen Helminthosen sowie Protozoosen abzugrenzen, ggf. auch von chronischen bakteriellen Enteritiden. Zu berücksichtigen sind auch nicht infektiöse Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, der Gallenwege und des Pankreas.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Stuhl: *Ascaris*-Eier sind widerstandsfähig, sodass der Stuhl in Stuhlröhrchen versandt werden kann.

Serum: besondere Abnahmebedingungen bestehen nicht.

Sputum: nur in Sonderfällen (während der Herz-Lungen-Passage der Wurmlarven) indiziert.

Diagnostische Verfahren

Wandernde oder absterbende adulte Askariden finden sich häufiger im Stuhl (gelegentlich Erbrechen über Nase und Mund) und sind dann leicht zu identifizieren. In der Regel erfolgt der Nachweis einer Askariden-Infektion über den mikroskopischen Nachweis der Eier, am effektivsten mit einem Anreicherungsverfahren. Die Eier sind oval (Größe ca. $75 \times 50 \mu\text{m}$) oder rund (Durchmesser ca. $60 \mu\text{m}$); die äußerste Eihülle weist eine charakteristische gebuckelte Struktur auf, die gelegentlich fehlt. Eine abweichende Form und Größe (Länge $90 \mu\text{m}$) weisen unbefruchtete Eier auf.

Eine Antikörperbildung kann vergleichsweise ausgeprägt sein, mangels eines speziesspezifischen Anti-

gens ist jedoch nur ganz allgemein der Nachweis von Antikörpern gegen Nematoden möglich.

Befund / Interpretation

Der Nachweis der Eier oder von Adultwürmern ist für einen *Ascaris*-Befall beweisend. Mit der Ausscheidung von Eiern ist jedoch frühestens 6 Wochen nach Infektion (Präpatenz) zu rechnen. Nematodenspezifische Antikörper können ca. 2 Wochen nach Infektion nachweisbar werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine ätiologische Therapie in der migratorischen Phase existiert nicht; zur Behandlung der Adulten gelten Benzimidazolcarbamate wie Albendazol ($1 \times 400 \text{ mg p.o.}$) und Mebendazol ($1 \times 200 \text{ mg p.o.}$) als Mittel der 1. Wahl; Pyrantel ($1 \times 20 \text{ mg/kg p.o.}$) ist ebenfalls wirksam.

Resistenz

Resistenzprobleme treten bei der Behandlung der Askariasis kaum auf.

Epidemiologie

Verbreitung

Ascaris-Infektionen kommen weltweit vor. Sie treten gehäuft jedoch in Entwicklungsländern mit niedrigem Hygienestandard auf, speziell in feucht-warmen Klimabereichen. Wesentliche Ursachen für die Infektionsverbreitung sind die Verwendung menschlicher Fäkalien zur Düngung sowie das wahllose Absetzen von Stuhl. Die Zahl der Infizierten wird weltweit auf über eine Milliarde geschätzt, regional wie in Slumbieten kann die Prävalenz 70–90 % erreichen.

Wirtsbereich / Reservoir

Ascaris lumbricoides ist ein Humanparasit mit ausgeprägter Wirtsspezifität; Kreuzinfektionen mit dem Schweinespulwurm *A. suum* sind jedoch möglich.

Risikogruppen

Durch den Verzehr fäkalkontaminierter Lebensmittel sind vor allem Menschen in den Entwicklungsländern gefährdet, für Kinder besteht eine zusätzliche Infektionsgefahr über kontaminierte Böden.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt oral ohne Einschaltung eines Zwischenwirts. Die infektiösen, reifen Eier werden i. d. R. mit fäkalkontaminierter, roher Nahrung oder über kontaminierte Erde oder Staub aufgenommen, eine unmittelbare Infektion von Mensch zu Mensch ist wegen der langen Eireifungszeit ausgeschlossen.

Prävention / Impfstoffe

Die Prävention besteht generell in der hygienischen

Entsorgung menschlicher Fäkalien in Gruben bzw. in dem Verbot einer Verwendung als Dünger. Individuell sollte man in Endemiegebieten auf den Genuss von rohen Nahrungsmitteln wie Salaten, Gemüse oder Obst verzichten.

Impfstoffe gegen die Askariasis sind derzeit nicht verfügbar und nicht in Entwicklung.

Ausbruchmanagement

Wegen des indirekten Übertragungswegs sind Ausbruchsgeschehen nicht möglich.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) vom 1.1.2001 ist bei einer Askariasis weder die Erkrankung noch der Erregernachweis meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Offizielle Referenzzentren existieren nicht; als fachlich qualifiziert anzusehen sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

- Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Leopoldstr. 5, 80802 München
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg
- Hygiene-Institut, Abteilung Parasitologie, Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg
- Hygiene-Institut, Abteilung Tropenmedizin, Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg
- Institut für Medizinische Parasitologie, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
- Institut für Parasitologie, Rudolf-Buchheim-Str. 2, 35392 Gießen
- Institut für Parasitologie, Bünteweg 17, 30559 Hannover
- Institut für Parasitologie und Tropenveterinärmedizin, Königsweg 65, 14163 Berlin
- Institut für vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie, Leopoldstr. 5, 80802 München
- Institut für Tropenmedizin, Wilhelmstr. 31, 72074 Tübingen
- Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Wiederholdstr. 15, 70174 Stuttgart
- Landesinstitut für Tropenmedizin, Engeldamm 62/64, 10179 Berlin

Web-Adressen

- Deutsche Gesellschaft für Parasitologie: <http://www.dgp.parasitologie.de>
- Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft: <http://www.dvg.net> u. a. Infos zur Fachgruppe „Parasitologie und parasitäre Krankheiten“
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit: - <http://www.dtg.mwn.de>
- British Society for Parasitology: <http://www.abdn.ac.uk/bsp/>
- American Society of Parasitologists: <http://www.museum.unl.edu/asp>
- Universität Berlin: Lehrstuhl für molekulare Parasitologie: <http://www.biologie.hu-berlin.de/molpara>
- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/>
- WHO-World Health Organization: <http://www.who.int/>

Schlüsselliteratur

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) Clinical Parasitology. 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
2. Burkhardt F (Begr), Neumeister B, Geiss K, Braun R, Kimmig P (Hrsg) (2007) Mikroskopische Diagnostik: Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (im Druck)
3. Despommier DD, Gwadz RW, Hotez PJ, Knirsch CA (2005) Parasitic diseases. 5th edn. Springer Verlag, New York
4. Janitschke K, Kimmig P, Seitz HM, Frosch M, Groß U, Hlobil H, Reiter-Owona I (1998) MIQ, Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. 4. Parasitosen. Gustav Fischer, Stuttgart
5. Lang W, Löscher T (Hrsg) (2000): Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 3. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
6. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen, 2. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

PETER KIMMIG

Aspergillom

- ▶ Aspergillus

Aspergillose, invasive

- ▶ Aspergillus

Aspergillose, pulmonale

- ▶ Aspergillus

Aspergillus

Erreger

Synonym(e)

Gießkannenschimmel, *Aspergillus nidulans*, Teleomorph: *Emericella nidulans*

Erregerspezies

A. fumigatus, *A. terreus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*

Dies sind die fünf humanmedizinisch bedeutsamsten Spezies. Die Gattung *Aspergillus* enthält ca. 175 *Aspergillus*-Arten, davon wurden ca. 20 als Infektionserreger in der Humanmedizin beschrieben.

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euscomycetes; Ordnung: Eurotiales; Familie: Trichocomaceae; Gattung: *Aspergillus*

Insgesamt sind ca. 175 Arten beschrieben. Von den fünf häufigsten fakultativ humanpathogenen *Aspergillus*-Arten ist nur von *A. nidulans* die perfekte Form (Teleomorph), *E. nidulans*, bekannt.

Historie

Die Gattung *Aspergillus* wurde 1768 von dem Florentiner Botaniker Micheli beschrieben. Die Namensgebung erfolgte in Anlehnung an das „*Aspergillum*“, eine in der katholischen Kirche zur Weihwasser-Verwendung verwendete, perforierte Metall-Kugel an einem Stab. Die erste humane Aspergillose wurde 1856 von Virchow beschrieben.

Morphologie

Wirtsgewebe: Einheitlich starke, ca. 3–4 µm durchmessende Hyphen, die sich dichotom, spitzwinklig (ca. 30–50°), verzweigen und zentrifugal wachsen. Anfärbarkeit mit Grocott-Gomori-Versilberung oder Perjodsäure-Schiff-Reagenz (PAS). Ohne Immunfärbung (Fluoreszenz oder Peroxidase) ist pathologisch keine Abgrenzung zu Fusariosen und Pseudallescheriosen (Scedosporiosen) möglich.

Kultur: Nach 24 Stunden bei 37°C auf Sabouraud-Glucose-Agar beginnendes Wachstum eines weißen Luftmyzels, das nach weiteren 24–48 Stunden die charakteristischen Nebenfruchtformen (Gießkannen-Köpfchen) aufweist, die dem Thallus die Farbe verleihen.

- *A. fumigatus*: Nach 2–3 Tagen im Zentrum blaugrün, nach 7 Tagen rauchgrau. Das Bläschen (Vesikel) ist im Durchmesser zweimal so stark wie die Traghyph (Konidiophor). Nur die obere Hälfte ist fertil, d. h. sie trägt 1 Reihe flaschenförmiger, konidiogener Zellen (Phialiden oder Sterigmata), die alle nach oben ausgerichtet sind und sehr lange Ketten von Konidiosporen abschnüren. Dadurch entsteht im Stereomikroskop der Eindruck eines säulenförmigen Aufbaus des Köpfchens.
- *A. flavus*: Nach 2–3 Tagen im Zentrum gelb, nach 7 Tagen gelbgrün bis dunkel ockergelb. Das Bläschen (Vesikel) ist im Durchmesser dreimal so stark wie die Traghyph (Konidiophor, rauwandig, farblos). Es ist auf seiner gesamten Oberfläche fertil und trägt 2 Reihen flaschenförmiger, konidiogener Zellen (Phialiden oder Sterigmata), die radiär angeordnet sind und sehr lange Ketten von Konidiosporen abschnüren. Insgesamt entstehen sehr große, bereits makroskopisch gut erkennbare Köpfchen (Konidiosporangien), die zusammen mit der Farbe bereits makroskopisch die Spezies-Diagnose erlauben.
- *A. niger*: Nach 1–2 Tagen im Zentrum gelb, nach einem weiteren Tag braun bis schwarz werdend, nach 7 Tagen braunschwarz. Das Bläschen (Vesikel) ist im Durchmesser vier- bis fünfmal so stark wie die Traghyph (Konidiophor), die bis zu 1 mm lang wird. Es ist auf seiner gesamten Oberfläche

fertil und trägt 2 Reihen flaschenförmiger, konidiogener Zellen (Phialiden oder Sterigmata), die radiär angeordnet sind und sehr lange Ketten von Konidiosporen abschnüren. Insgesamt entstehen sehr große, bereits makroskopisch gut erkennbare Köpfchen (Konidiosporangien), die zusammen mit der Farbe bereits makroskopisch die Spezies-Diagnose erlauben.

- *A. terreus*: Nach 2–3 Tagen im Zentrum hellgelb bis bräunlich, nach 7 Tagen haselnussbraun. Die Mehrzahl der Stämme gibt ein bernsteinfarbenes Exsudat in den Agar ab. Als einzige *Aspergillus*-Spezies weist *A. terreus* Aleuriensporen auf: Dies sind seitlich an den vegetativen Myzelien und auch an den Traghyphen sehr kurzstielig ansitzende, einzellige, runde, glattwandige Mikrokonidien. Der Aufbau des Köpfchens unterscheidet sich nur durch die Farbe von *A. fumigatus*. Das Bläschen (Vesikel) ist im Durchmesser zweimal so stark wie die Traghyph (Konidiophor). Nur die obere Hälfte ist fertil. Sie trägt 1 Reihe flaschenförmiger, konidiogener Zellen (Phialiden oder Sterigmata), die alle nach oben ausgerichtet sind und sehr lange Ketten von Konidiosporen abschnüren.
- *A. nidulans*: Nach 2–3 Tagen im Zentrum hellgelb bis bräunlich, nach 7 Tagen braunrot mit einer fakultativen grünlichen Komponente. Nach 3–6 Wochen werden konzentrisch angeordnete braunrote 1–2 mm große „Tröpfchen“ (Ascomata) sichtbar: Diese Hauptfruchtformen des Teleomorphs von *A. nidulans* (*E. nidulans*) enthalten eine Vielzahl von Asci, die ihrerseits jeweils 8 rote Ascosporen mit einem äquatorialen Ring enthalten. Aufbau der Nebenfruchtformen (Köpfchen): Das Bläschen (Vesikel) ist im Durchmesser zweimal so stark wie die Traghyph (Konidiophor), die eine charakteristische, braune Eigenfarbe aufweist. Nur die obere Hälfte ist fertil. Sie trägt 2 Reihen flaschenförmiger, konidiogener Zellen (Phialiden oder Sterigmata), die alle nach oben ausgerichtet sind und sehr lange Ketten von Konidiosporen abschnüren.

Genom

Im Jahr 2000 lief ein *A. fumigatus*-Genom-Projekt an, das 2005 abgeschlossen und veröffentlicht wurde. Die Größe des Gesamt-Genoms von *A. fumigatus* beträgt 29,4 Megabasen (Mb); 9.926 Gene befinden sich auf acht Chromosomen. Auch von *A. nidulans* ist eine Reihe von Gensequenzen bekannt.

Vermehrung

Die oben genannten fünf fakultativ pathogenen *Aspergillus*-Arten sind bei 37°C besser vermehrungsfähig als bei Raumtemperatur. Diese Eigenschaft kann differenzialdiagnostisch genutzt werden. Kulturen auf festen Nährmedien sollten 5–7 Tage inkubiert werden. Bei hoher Keimzahl zeigt sich meist schon am

ersten Tag makroskopisch sichtbares, weißes Luftmyzel, z. T. schon mit den ersten jungen Aspergillus-Köpfchen, die mikroskopisch dann bereits eine Spezies-Diagnose erlauben können. Bei geringer Keimzahl wachsen Aspergillus-Kolonien jedoch oft erst am zweiten oder dritten Tag langsam an.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Pathogenität: Von den fünf als fakultativ humanpathogen bekannten Aspergillus-Arten verursacht *A. fumigatus* mehr als 90 % der Aspergillosen. Dies ist ein höherer Prozentsatz als der Anteil der *A. fumigatus*-Konidiosporen in der Natur. Es müssen also auf Erregerseite Faktoren gegeben sein, die speziell *A. fumigatus* zur Infektion befähigen. Das Pigment der graugrünen Konidiosporen scheint eine Rolle beim Überleben dieser infektiösen Partikel in der Lunge zu spielen. Doppel-knock-out-Mutanten ohne die Fähigkeit, 1,8-Dihydroxynaphthalin-Melanin zu produzieren, waren im Mausmodell weniger virulent.

Antigenvariabilität: Die oberflächlichen Galactomannan-Epitope der fünf fakultativ humanpathogenen Aspergillus-Arten sind kreuzreaktiv und stabil. Dies erlaubt den effektiven Einsatz monoklonaler Antikörper in der Labordiagnostik.

Erkrankung 1

Krankheitsbezeichnung

Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA).

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der ABPA ist unbekannt.

Leitsymptome

Episodische Bronchialobstruktion (Asthma).

Symptome

Episodische Bronchialobstruktion (Asthma), vorübergehende oder dauernde pulmonale Infiltrate, zentrale Bronchiektasen.

Pathophysiologie

Nach Inhalation von Aspergillus-Sporen entwickeln Patienten mit allergischer Diathese bronchiale, allergische Reaktionen. Bei Mukoviszidose-Patienten findet sich zunächst eine pulmonale Besiedlung mit Aspergillus, bevor ca. 10 % der Patienten allergische Reaktionen entwickeln.

Immunantwort

Kutane Immunreaktion auf Aspergillus-Antigene vom Soforttyp, erhöhtes Serum-Gesamt-IgE, erhöhtes *A. fumigatus* spezifisches Serum-IgE, präzipitierende Anti-Aspergillus-Antikörper im Serum.

Differenzialdiagnose

Andere allergische Asthma-Formen, passagere pulmonale Infiltrate anderer Genese (z. B. Ascarias, Lun-

genödem), zentrale Bronchiektasen anderer Ursachen.

Erkrankung 2

Krankheitsbezeichnung

Aspergillom.

Synonym(e)

Pilzball.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit des Aspergilloms ist unbekannt.

Leitsymptome

Husten mit Hämoptysen. Sinusitis.

Symptome

Pulmonales Aspergillom: Husten mit Hämoptysen; radiologisch: runde Struktur mit halbmondförmiger Luftsichel in präformierter Höhle. Nebenhöhlen-Aspergillom: Sinusitis meist der Kieferhöhle; radiologisch: Verschattung der Nebenhöhle.

Pathophysiologie

Das Aspergillom bildet sich nach Inhalation der Sporen in einer präformierten Höhle in der Lunge oder in einer Nasennebenhöhle (meist Kieferhöhle). Es stellt meist nur eine Pilzbesiedlung dar. Vor allem bei immunsupprimierten Patienten kann sich jedoch daraus eine invasive Aspergillose entwickeln.

Immunantwort

Erhöhtes *A. fumigatus* spezifisches Serum-IgG.

Differenzialdiagnose

Andere infektiöse Sinusitiden, Zygomykose oder Tumoren.

Erkrankung 3

Krankheitsbezeichnung

Invasive Aspergillose (IA).

Synonym(e)

Invasive pulmonale Aspergillose, disseminierte Aspergillose.

Inkubationszeit

Tage bis Wochen.

Leitsymptome

Antibiotikarefraktäres Fieber (FUO) bei granulozytopenischen Patienten, akuter Pleuraschmerz, Husten und Luftnot.

Symptome

Die klinischen Symptome entsprechen weitestgehend denen der invasiven Fusariose: antibiotikarefraktäres Fieber und Pneumonie mit akut einsetzendem Pleu-

raschmerz, Husten und Luftnot, Auskultationsbefund mit Rasselgeräuschen wie bei Pleuropneumonie, seltener Hämoptysen. Erste klinische Hinweise sind oft grobfleckige, unscharf begrenzte Infiltrate im Röntgen-Thorax in den oberen Lungenfeldern. Typische Befunde der Computertomographie (CT) des Thorax sind in fortgeschrittenen Stadien das Halo-Zeichen und die Luftsichel. Nach hämatogener Aussaat können alle Organe betroffen sein. Häufig finden sich singuläre metastatische zerebrale Läsionen.

Pathophysiologie

Die invasive Aspergillose beginnt nach Inhalation der Sporen primär in der Lunge; von dort aus disseminiert der Pilz hämatogen in andere innere Organe und die Haut. Die Schwere des Krankheitsbildes hängt vom Ausmaß der Immunsuppression ab.

Immunantwort

Makrophagen bilden die erste Reihe der Immunabwehr, Granulozyten die zweite. Beide Zelltypen verhindern das Wachstum der Pilzhypen, die Makrophagen unterbinden darüber hinaus das Auskeimen der Pilzsporen. Aspergillus spezifische Antikörper werden von granulozytopenischen Patienten meist erst in der Phase der Rekonvaleszenz gebildet.

Differenzialdiagnose

Invasive pulmonale und disseminierte Fusariose, Scedosporidiose, Zygomycose. Die Klärung der Differenzialdiagnose wird erst bei erfolgreicher Kultur möglich.

Erkrankung 4

Krankheitsbezeichnung

Gehörgangsmycose.

Synonym(e)

Otitis externa.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit ist unbekannt.

Leitsymptome

Ausfluss aus dem Gehörgang, Juckreiz, Schmerzen.

Symptome

Die Patienten leiden unter vermindertem Hörvermögen, Juckreiz, Schmerz oder Ausfluss aus dem Gehörgang. Die Otoskopie zeigt grünliches oder schwärzliches Wachstum auf Cerumen.

Pathophysiologie

Kolonisation des äußeren Gehörgangs zumeist mit *A. niger*.

Immunantwort

Lokal.

Differenzialdiagnose

Andere bakterielle oder mykologische Erreger einer Otitis externa, wie Pseudomonaden oder andere Schimmelpilzspezies.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Bronchoalveoläre Lavage-Flüssigkeit, Bronchialsekret, Trachealsekret, Sputum, Biopsiematerial (z. B. Lunge, Haut, Leber, Hirn), Liquor, Nebenhöhlenaspirat, Gehörgangsabstrich; Serum für Antigen- und Antikörperbestimmung.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Die histologische Untersuchung von Biopsiematerial befallenen Gewebes erlaubt die Diagnose Hyalohyphomykose (z. B. Aspergillose, Fusariose, Scedosporidiose), ► Morphologie. Auch die Calcofluorweiß-Färbung stellt die Hyphen dar.

Kultur: Das Untersuchungsmaterial wird auf Sabouraud-Glucose-Agar-Platten mit antibakteriellen Zusätzen ausgestrichen und 7 Tage bei 28°C und bei 37°C inkubiert. Nach 1–3 Tagen wachsen auch bei 37°C zunächst weißliche, später gefärbte Kolonien mit reichlich Luftmyzel. Die Spezies-Identifizierung erfolgt makro- und mikromorphologisch (► Morphologie) oder molekulargenetisch (in Speziallaboratorien).

Galactomannan-Antigen-Nachweis aus Serum: Für Hochrisikopatienten einer invasiven Aspergillose (s. u.) wird ein Screening ein- bis zweimal wöchentlich empfohlen. Eingesetzt wird ein Enzym-Immuno-Assay mit einer klinischen Sensitivität zwischen 30 und 100 % und einer Spezifität von über 85 %. Möglich sind falsch-positive Reaktionen (z. B. durch Antibiotika wie Piperacillin-Tazobactam, Lipoteichonsäure von Bifidobakterien bei Neugeborenen), daher ist der Titerverlauf entscheidend sowie die Bestätigung eines positiven Ergebnisses durch eine zweite Serumprobe.

Antikörper-Nachweis aus Serum: IgG- und IgE-Nachweise werden zur Diagnostik von Aspergillomen und ABPA eingesetzt. Für invasive Aspergillosen spielen Antikörper-Nachweise eine untergeordnete Rolle; sie konvertieren meist erst in der Rekonvaleszenz nach Rekonstitution der Leukozyten.

Molekulare Diagnostik: Mehrere universelle und Aspergillus spezifische PCR-Assays, geeignet zur Untersuchung pulmonaler Materialien oder auch von Blutproben, wurden beschrieben. Kommerzielle PCR-Tests bedürfen noch der Evaluierung.

Befund / Interpretation

Der mikroskopische Nachweis von Pilzhypen im Originalmaterial erlaubt die Diagnose Hyalohyphomykose. Erst die kulturelle Anzucht bestätigt in diesem Fall eine Aspergillose. Aspergillen treten im mikrobiologischen Labor in der Kultur auch als Kontami-



nanten auf. Daher sind bei der Bewertung der Relevanz eines Isolates der klinische Hintergrund und Ergebnisse weiterer mikrobiologischer Untersuchungen zu berücksichtigen. Die Speziesbestimmung und Sensibilitätstestung hat im Fall einer invasiven Aspergillose therapeutische Konsequenzen, ► Resistenz. Ein positiver Galactomannan-Antigen-Nachweis bei einem neutropenischen Patienten bedarf der sofortigen Kontrolle und hat bei Bestätigung einen hohen positiven Vorhersagewert für das Vorliegen einer invasiven Aspergillose. Die Antikörperbestimmung hat hier eher retrospektiv bestätigenden Charakter.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

- Allergische bronchopulmonale Aspergillose: ähnlich allgemeine Asthmatherapie (Kortikosteroide). Orale Antimykotika, z. B. Itraconazol, Voriconazol.
- Aspergillom: chirurgische Maßnahmen.
- Invasive Aspergillose: Voriconazol, Itraconazol und Amphotericin B sind zur primären Therapie invasiver Aspergillosen zugelassen. Bei Unverträglichkeiten gegenüber diesen Mitteln oder in therapieresistenten Fällen sind in Deutschland auch Caspofungin und Posaconazol zugelassen.
- Otitis externa: sorgfältige Reinigung des Gehörgangs, spülen mit H₂O₂, Applikation lokaler Entzündungshemmer (z. B. Aluminiumacetat).

Resistenz

Fluconazol ist unwirksam gegen Aspergillen. *A. terreus* weist eine erhöhte MHK gegen Amphotericin B auf und wurde als Amphotericin B-resistent beschrieben. Gegen Flucytosin können die einzelnen Aspergillus-Arten unterschiedlich empfindlich sein. Hier empfiehlt sich eine Resistenztestung.

Epidemiologie

Verbreitung

Aspergillen kommen weltweit auf totem organischem Material vor. Die Aspergillose ist weltweit die zweithäufigste invasive, systemische Mykose nach der Candidose. *A. fumigatus* stellt mehr als 80 % der klinischen Isolate. Mit wenigen Prozenten folgen in abnehmender Häufigkeit *A. flavus*, *A. terreus* und *A. nidulans*. *A. niger* findet sich am häufigsten bei der Gehörgangsmykose.

Wirtsbereich / Reservoir

Das größte Reservoir für Aspergillosen stellen *Aspergillus* Sporen in der Luft dar.

Risikogruppen

- Allergische bronchopulmonale Aspergillose: Patienten mit vorbestehendem Asthma bronchiale und vor allem Mucoviszidose-Patienten können

bronchiale, allergische Reaktionen auf inhalede Aspergillus-Konidien entwickeln.

- Aspergillom, Lunge: Patienten mit vorbestehenden Schäden der Lungenarchitektur (Karzinom, Tuberkulose, Histoplasmose, Sarkoidose, rekurrende bakterielle Pneumonien, Vaskulitis, Silikose, Lungenabszess).
Nebenhöhlen: Betroffen sind überwiegend Frauen jenseits des 45. Lebensjahres.
- Invasive pulmonale Aspergillose, disseminierte Aspergillose: immunsupprimierte Patienten mit fehlender oder eingeschränkter Granulozytenfunktion, wie hämatologisch-onkologische Patienten in der Phase der Neutropenie nach zytotoxischer Chemotherapie oder nach Knochenmarkstransplantation, organtransplantierte Patienten, Patienten mit länger dauernder hoch dosierter Steroidtherapie.
- Otitis externa: keine spezifischen Risikogruppen.

Transmission / Vektoren

Aspergillosen werden durch die Inhalation aerogen verbreiteter Konidiosporen erworben. Diese werden von fruchtenden Aspergillen auf organischem Material freigesetzt. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht möglich.

Prävention / Impfstoffe

Zur Vermeidung invasiver Aspergillosen sollten Hochrisikopatienten, z. B. Knochenmarkstransplantierte in der Phase der Neutropenie, die Inhalation von Aspergillus-Konidiosporen vermeiden. Dies ist in Räumen, die mit HEPA-Luftfiltern ausgestattet sind, gewährleistet. Bei unumgänglichem Transport für diagnostische Maßnahmen, muss die Passage durch stark konidienhaltige Luft (wie sie z. B. bei Baumaßnahmen entsteht) vermieden werden, bzw. die Patienten müssen einen Mund-Nasen-Schutz tragen. Zudem besteht die Möglichkeit einer gezielten Chemoprophylaxe für bestimmte Patientengruppen, z. B. mit Itraconazol für die Dauer der Neutropenie.

Ausbruchsmanagement

Die Erkrankung ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar. Bei gehäuft auftretenden nosokomial erworbenen invasiven Aspergillosen sollte nach einer möglichen Quelle für eine erhöhte Konzentration von Aspergillus-Konidiosporen gesucht werden, z. B. Baumaßnahmen ohne Staubschutzwände, Biotonnen.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für die Aspergillus-Infektion in Deutschland keine Meldepflicht. Im Rahmen gehäuft auftretender nosokomialer Infektionen (gleichzeitig in einem Stationsbereich zwei oder mehr invasive Aspergillosen) besteht eine

nicht namentliche Meldepflicht an das zuständige Gesundheitsamt.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Aspergillus, Prof. Dr. med. Reinhard Kappe, Institut für Medizinische Laboratoriumsdiagnostik und Mikrobiologie, Südharzkrankenhaus gGmbH Nordhausen, Robert Koch Str. 39, 99734 Nordhausen, Tel.: 03631-412325, Fax: 03631-412152, E-Mail: reinhard.kappe@shk-ndh.de
- Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen, Prof. Dr. med. Uwe Groß und Dr. med. M. Weig, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätskliniken Göttingen, Kreuzberggring 57, 37075 Göttingen, Tel.: 0551-39 5801/7099, Fax: 0551-39 5861, E-Mail: ugross@gwdg.de, mweig@gwdg.de
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, PO Box 85167, NL-3508 AD Utrecht, The Netherlands. Phone: +31-30-2122600, fax +31-30-2512097, E-Mail: info@cbs.knaw.nl

Web-Adressen

- DoctorFungus Corporation: <http://www.doctorfungus.org>
- National Center of Biotechnology Information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, Niederlande: <http://www.cbs.knaw.nl>
- Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen: <http://www.nrz-mykosen.de/>
- Genomprojekt Aspergillus fumigatus: http://www.sanger.ac.uk/Projects/A_fumigatus
- Aspergillus Website: <http://www.aspergillus.org.uk>

Schlüsselliteratur

1. Brakhage AA, Jahn B, Schmidt A (1999) Contributions to Microbiology. Vol 2 Aspergillus fumigatus. Karger, Basel
2. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, pp 681–705
3. Sigler L, Verweij PE (2003) Aspergillus, Fusarium and other opportunistic moniliaceous fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover JC (eds) Manual of Clinical Microbiology, vol 2, 8th edn. ASM Press, Washington DC, pp 1726–1760

REINHARD KAPPE, DAGMAR RIMEK

Asthma, tropisches eosinophiles

- ▶ *Brugia*

A-Streptokokken

- ▶ *Streptococcus pyogenes*

Astroviren

Erreger

Erregerspezies

Humanes Astrovirus

Taxonomie

Die humanen Astroviren zählen zur Familie Astroviridae im Genus Mamastrovirus mit den Serotypen Humanes Astrovirus 1 bis Humanes Astrovirus 8.

Historie

Die erste elektronenmikroskopische Darstellung humaner Astroviren stammt aus dem Jahr 1975 von Appleton und Higgins aus Stuhlproben durchfallerkrankter Säuglinge und nahezu zeitgleich von Madeley und Cosgrove. Im elektronenmikroskopischen Bild wiesen einige der sphärischen Partikel eine charakteristische sternförmige Oberflächenstruktur auf, weshalb die Bezeichnung Astrovirus, abgeleitet vom griechischen „astron“ für Stern, eingeführt wurde. 1981 gelang Lee und Kurtz die Viruskultivierung in Affennierenzellen. Carter und Willcocks konnten 1996 mittels spezifischer Kaninchen-Antisera acht Serotypen identifizieren.

Morphologie

Das hüllenlose, ikosaedrische Kapsid hat einen Durchmesser von 27–30 nm. Im Elektronenmikroskop ist bei ca. 10 % der viralen Partikel eine sternförmige Oberfläche erkennbar. Die Sterne sind 5–6-strahlig.

Genom

Das virale Genom ist eine einzelsträngige RNA mit positiver Polarität und einer Länge von 6800–7900 kb. Das 3' Ende ist polyadenyliert und der GC-Gehalt beträgt 45–47 %. Die Nukleotidsequenzen aller 8 Serotypen sind bereits entschlüsselt und z. B. für das Humane Astrovirus 1 (HAstV-1) in der GenBank unter der Accession-Nr. Z25771 zugänglich.

Das Genom beherbergt drei sequenzielle, einander überlappende offene Leseraster, welche für die virale Protease (ORF 1a), die RNA abhängige RNA-Polymerase (ORF 1b) und Nichtstrukturproteine (ORF 2) kodieren.

Vermehrung

Die Virusvermehrung erfolgt in den Zellen des Mucosaepithels des Dünndarms.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenitäts- und Virulenzmechanismen der Astroviren sind noch wenig verstanden.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Gastroenteritis.

Synonym(e)

Magen-Darm-Entzündung, Magen-Darm-Katarrh.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 3–4 Tage.

Leitsymptome

Diarrhoe.

Symptome

Die vitale Gastroenteritis zeigt einen akuten Verlauf mit milder, wässriger Diarrhoe über 2–3 Tage, die mit Abdominalschmerzen, Fieber, Nausea, Erbrechen und Anorexie bis zu 4 Tagen einhergeht und zu Dehydratation, selten zu metabolischer Azidose führen kann. Als Komplikation ist eine postenteritische Laktosetoleranz sowie Überempfindlichkeit gegen Milchproteine möglich. Bei immungeschwächten Patienten kann sich die Symptomatik über 12 Tage erstrecken.

Pathophysiologie

Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass Astroviren einen direkt zytopathogenen Effekt auf reife Enterozyten und subepitheliale Makrophagen ausüben, in dessen Folge es zu einer Atrophie der Villi und Hypertrophie der Krypten kommt und schließlich zur Ausscheidung von Stühlen niedriger Konsistenz, was zu Durchfällen führt.

Immunantwort

Neutralisierende Antikörper und auch die zelluläre Immunantwort, insbesondere CD4(+) T-Zellen scheinen eine wichtige Rolle bei der Limitierung der Astrovirus-Infektion zu spielen. Möglicherweise ist auch das innate Immunsystem involviert. Über das Zusammenspiel dieser verschiedenen Faktoren ist jedoch wenig bekannt.

Es gibt Hinweise dafür, dass die gegen Astroviren verleihe Immunität typenspezifisch ist.

Differenzialdiagnose

Die Astrovirus-Gastroenteritis ist differenzialdiagnostisch sehr schwer von einer Rotavirus-Infektion abzugrenzen. Im Allgemeinen verläuft die Astrovirus-Infektion etwas milder bei fehlender signifikanter Dehydrierung. Norwalk-Virus- und Calicivirus-Infektionen müssen ebenso differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Stuhl- und Rektalabstrich.

Diagnostische Verfahren

Die Elektronenmikroskopie war lange Zeit die einzige zur Verfügung stehende Methode. Aufgrund der geringen Größe und der Tatsache, dass nur 10 % der Astroviren die typische sternförmige Morphologie

aufweisen, ist eine eindeutige Identifizierung gegenüber anderen Viren wie Caliciviren und Enteroviren oftmals schwierig.

Der molekularbiologische Nachweis durch RT-PCR erweist sich als sehr sensitiv und spezifisch und ist vor allem in den Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien gängig. Im Gegensatz dazu hat sich der ELISA auf der Basis genusspezifischer poly- und monoklonaler Antikörper als schnelle und kostengünstige Nachweismethode für die Routinediagnostik etabliert.

Befund / Interpretation

Der Antigennachweis im Stuhl beweist die akute Infektion.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Die HÄstV-Gastroenteritis verläuft in der Regel sehr mild, ist selbstlimitierend und bedarf keiner spezifischen Therapie. Bei schweren Verläufen ist eine orale oder intravenöse Rehydratation indiziert.

Resistenz

Die Resistenzmechanismen von Astroviren sind wenig untersucht.

Epidemiologie**Verbreitung**

Die humanen Astroviren sind weltweit verbreitet und zeichnen wahrscheinlich für ca. 20 % der viralen Gastroenteritiden im Säuglings- und Kleinkinderalter verantwortlich.

Wirtsbereich / Reservoir

Der Wirtsbereich der humanen Astroviren beschränkt sich auf den Menschen.

Risikogruppen

Die Risikogruppe umfasst in erster Linie Kleinkinder. Unter Erwachsenen tritt die Infektion bei älteren Patienten im Pflegebereich, auch bei Rekruten und gehäuft bei immunsupprimierten und immungeschwächten Patienten auf.

Transmission / Vektoren

Die Transmission erfolgt primär fäkal-oral von Mensch-zu-Mensch, gelegentlich auch über kontaminierte Nahrungsmittel und Wasser. Die Übertragung über Aerosole wird diskutiert.

Prävention / Impfstoffe

Grundsätzlich gilt es die allgemeinen Hygienemaßnahmen einzuhalten, mit besonderem Augenmerk auf Flächendesinfektion als Präventivmaßnahme zur Vermeidung nosokomialer Infektionen. Auch der Verzehr von Nahrungsmitteln, die mit Astrovirus-

Gastroenteritiden assoziiert werden, sollte sorgfältig überdacht werden.

Eine Vakzine steht bisher nicht zur Verfügung.

Ausbruchmanagement

Zur Unterbrechung der Infektkette sind vor allem in Einrichtungen wie Kindertagesstätten und Kliniken gezielte Hygienemaßnahmen unerlässlich. Da die Virusausscheidung im Fäces auch noch einige Tage nach Ende der Krankheitssymptomatik erfolgt, sollten die Vorsichtsmaßnahmen auch nach der Genesung beibehalten werden.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für elektronenmikroskopische Diagnostik viraler Erreger gastrointestinaler Infektionen: Institut für Medizinische Mikrobiologie, Ansprechpartner: Prof. Dr. J.E. Kühn, Universitätsklinikum Münster, Von-Stauffenberg-Str. 36, 48151 Münster, Tel.: 0251-7793-149, Fax: 0251-7793-206, E-Mail: kuehnj@uni-muenster.de

Web-Adressen

- Internationale Committee on the Taxonomy of Viruses: www.ncbi.nih.gov/ICTVdb/050000000.htm
- All the Virology on the WWW: www.virology.net
- The Astrovirus Homepage of the Institut für Animal Health: www.iah.bbsrc.ac.uk/virus/Astroviridae

Schlüsselliteratur

1. Matusiu SM, Greenberg HB (2000) „Astroviruses“. In: Fields B, Knipe D, Howley P (eds) *Fields Virology*, 4th edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 875–893

MICHAELA HANDERMANN

Atherosklerose

- ▶ Chlamydia pneumoniae
- ▶ Nanobakterien

Atypische Haarzell-Leukämie

- ▶ Humane T-Zell Leukämieviren (HTLV)

Aussatz

- ▶ Mycobacterium leprae

Aviäre Influenza

- ▶ Aviäre Influenzaviren

Aviäre Influenzaviren

Erreger

Synonym(e)

Erreger der Geflügelpest, high pathogen avian influenza (HPAI).

Erregerspezies

Aviäres Influenza A-Virus

Taxonomie

Aviäre Influenzaviren gehören zur Familie der Orthomyxoviridae. Bisher sind 15 Subtypen des Grippevirus identifiziert worden, die Vogelgrippe verursachen können. Taxonomisch unterschieden werden diese Viren, wie andere Vertreter der Influenzaviren auch, durch den Subtyp der Neuraminidase N und des Hämagglutinins HA.

Die gebräuchliche Nomenklatur beschreibt neben dem Virustyp, den Wirt, Isolierungsort und die Kombination der vorhandenen Neuraminidase. Epidemiologisch zurzeit bedeutsam sind die Subtypen H5N1, H9N2, H5N2, H7N7, wobei H5N1 als epidemiologisch besonders bedeutsam angesehen wird.

Historie

Das massenhafte Auftreten von Influenza-Infektionen wurde zum Ende des vorletzten Jahrhunderts beschrieben. Eine Pandemie 1918, ausgelöst durch den Subtypen H1N1 forderte, je nach Erhebung, 20–40 Millionen Opfer. Die Asiatische Grippe, hervorgerufen durch H2N2, trat 1957 weltweit auf. Subtyp H3N2, der die Hongkong-Grippe auslöste, ist seit 1968 nachweisbar. Seit 1977 herrscht wieder eine Variante des Typs H1N1 von geringerer Pathogenität vor. H1N2 und H3N2 sind die zurzeit verbreiteten humanpathogenen Influenza A-Viren.

Der molekulargenetische Abgleich von H1N1, der für die verheerende Influenza-Pandemie nach dem ersten Weltkrieg verantwortlich ist, zeigt gewisse phylogenetische Ähnlichkeiten zum jetzt vorherrschenden aggressiven aviären Subtyp H5N1, folglich war Variante H1N1 wohl aviären Ursprungs. Originäre Isolate von H1N1 ließen sich im Permafrostboden Alaskas bei an Spanischer Grippe Verstorbenen gewinnen und charakterisieren. Der Abgleich der Nukleotidsequenzen scheint zu belegen, dass der Erreger der Spanischen Grippe nicht als Reassortant aus einer Koinfektion eines humanen und eines aviären Influenzavirus entstammt, sondern aus einem aviären Vorläufer nach wenigen Mutationen hervorging und direkt auf den Menschen übersprang.

H5N1: Als Prototyp der klassischen Geflügelpest wird der Subtyp H5N1 angesehen. Minderpathogene Varianten dieses Subtyps LPAI H5N1 wurden seit 1975 immer wieder in den USA detektiert. Der aggressive Subtyp HPAI A (H5N1) (Highly Pathogenic Influen-

ca A Virus, im Gegensatz zu LP: Low Pathogenic) trat in der heutigen Form erstmals 1997 in Hongkong auf, fand aber aufgrund mangelnder Infektionsschutzmaßnahmen vor Ort schnelle lokale Verbreitung, zunächst in der chinesischen Provinz Guangdong, dann in ganz Südostasien. Die weitere Verbreitung erfolgte über Kleinasien nach Afrika und Europa. Im Jahr 2006 trat der Erreger auch erstmals in Mitteleuropa, eingeschleppt durch Zugvögel, auf. Zunächst war Rügen betroffen, wo verendete Schwäne aufgefunden wurden. Später konnten mit H5N1 infizierte Wildvögel in weiteren Landkreisen quer durch die Republik identifiziert werden. Ausgehend von Asien evolvierte das Virus in drei Untertypen, wobei die in Europa auftretende Variante, offenbar leichter in der Lage ist, Säugetiere zu infizieren.

H5N2: Influenza-Subtyp H5N2 ist eine weniger pathogene Variante der Vogelgrippeviren. Das Virus trat 1983 erstmals in größerem Ausmaß in den USA in Erscheinung. Serologisch ist dieser Subtyp mit H5N1 eng verwandt, sodass Isolate davon in China als Impfstämme gegen H5N1 eingesetzt wurden. Eine in Japan 2005 durchgeführte Untersuchung von Personen, die auf japanischen Hühnerfarmen geschäftigt sind, ergab eine recht hohe Seroprävalenz gegenüber H5N2, nachdem das Virus ursprünglich als nicht humanpathogen eingestuft worden war. Der Infekt mit H5N2 verläuft bisher indes subklinisch oder recht mild.

H7Nx: Der Subtyp H7N2 hat seit 2002 in den USA zu beachtlichen wirtschaftlichen Schäden in Geflügelfarmen geführt. Auch dieses Virus kann den Menschen infizieren, die seltenen beschriebenen Fälle zeichnen sich durch einen benignen klinischen Verlauf aus.

Influenza-Subtyp H7N3, 1963 zuerst in Truthahnfarmen Großbritanniens beobachtet, wo auch 2006 der

erste Mensch an einer milden Verlaufsform der Vogelgrippe erkrankte. Das Virus wurde ferner in Kanada und Taiwan, auch bei Zugvögeln nachgewiesen.

Variante H7N7 trat 2003 in Geflügelfarmen der Niederlande auf, 89 klinisch apparente Infektionen beim Menschen wurden beobachtet, ein Mensch verstarb nach der Infektion. Die Seroprävalenz im Umfeld von Personen, die in den Geflügelfarmen arbeiten, war jedoch wesentlich höher. Da auch Personen gegen H7N7 seropositiv waren, die keinen direkten Kontakt zu Geflügel hatten, ist davon auszugehen, dass das Virus auch von Mensch zu Mensch übertragen werden kann.

H9N2, H10N7: In Hongkong wurde 1999 und 2003 die Variante H9N2 beschrieben. Die massenhafte Keulung betroffener Hühnervögel hat eine Ausbreitung über Hongkong und China hinaus verhindert. Menschen sind nach Infektion mit diesem Subtyp bisher ausnahmslos genesen.

Subtyp H10N7 trat zum ersten Mal 1979 in Truthahnfarmen auf. Die erste menschliche Erkrankung mit gutartigem Verlauf wurde 2004 in Ägypten beschrieben.

Morphologie

Viruspartikel der aviären Influenza sind morphologisch nicht von anderen Vertretern dieser Spezies zu unterscheiden. Sphärische oder pleomorphe Partikel sind mit einem Durchmesser von ca. 80–120 nm elektronenmikroskopisch ebenso nachweisbar wie filamentöse Formen. Das Nukleokapsid, das helikal-segmentiert organisiert ist, enthält das segmentierte Virusgenom. Das Virion ist umhüllt von einer Lipidhülle, die mit Glykoproteinspikes durchsetzt ist. Von den 12 Proteinen, die die Struktur des Virus determinie-

■ Tabelle 1

Bitte Überschrift einfügen

Kombination	Auftreten	Hauptsächliches Vorkommen	Bemerkungen
H1N1	1918 Zentralasien	Mensch, Schwein, Geflügel	Pandemie
H2N2	1952 Zentralasien	Mensch, Schwein	Pandemie
H3N2	1968 Hongkong	Mensch, Schwein	Pandemie
H5N1	1975 USA 1997 Hongkong	Geflügel Säuger, Mensch	hochpathogene Form
H5N2	1983 USA 2005 Japan	Geflügel Mensch	
H7N2	2002 USA	Geflügel, Mensch	
H7N3	1963 England	Geflügel, Mensch	
H7N7	2003 Niederlande	Geflügel, Mensch	
H9N2	1999 Hongkong	Geflügel, Mensch	
H10N7	1979 USA 2004 Ägypten	Geflügel Mensch	

ren, sind das Hämagglutinin und die Neuraminidase pathophysiologisch bedeutsam.

Genom

Das Genom besteht aus 8 segmentierten einzelsträngigen RNA-Strängen negativer Polarität und umfasst bei der zurzeit epidemiologisch als besonders wichtig eingeschätzten Variante H5N1 des Vogelgrippevirus 14.000 Nukleotide.

Vermehrung

Aviäre Influenzaviren vermehren sich in epithelialen Zellen des oberen, präferenziell des unteren Respirationstraktes.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Vogelgrippe.

Synonym(e)

Aviäre Influenza.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 2–14 Tage.

Symptome

Die Symptome ähneln in ihrem Verlauf denen einer klinisch apparenten klassischen Influenza. Die Ausprägung der Symptome und der Verlauf der Erkrankung sind abhängig vom Subtyp. Bisweilen sind die Symptome des oberen Respirationstraktes im Vergleich zur klassischen Influenza weniger ausgeprägt. Dagegen überwiegen schwere Symptomaten des unteren Respirationstraktes. Bei Subtyp H5N1 werden sehr häufig schwere Verlaufsformen der Erkrankungen, oft mit letalem Ausgang beobachtet. Zu den Symptomen gehören: Husten, Halsschmerzen, Muskelschmerzen, Konjunktivitis, sehr hohes Fieber, Atemnot. (Hals-, Kopf- und Muskelschmerzen, die typisch für klassische Grippeerkrankungen sind, können aber auch fehlen.)

Diese Symptome werden oft begleitet von Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es häufig zu Lungenentzündungen bis hin zum Lungenversagen. Sind die Nieren beteiligt, führt der Infekt oft zu Nierenversagen. Häufig werden Magen- und Darmbeschwerden beobachtet. Auch Fälle, die mit einer ausgeprägten Darmsymptomatik, ohne respiratorische Symptome, einhergehen und zum Koma führen, wurden vereinzelt beschrieben. Die Letalität nach Infektion mit Subtyp H5N1 beim Menschen beträgt fast 60 %.

Pathophysiologie

Erreger der Aviären Influenza, insbesondere der Subtyp H5N1, binden mittels ihrer Hämagglutinine an 2-3 Sialinsäurerezeptoren – im Gegensatz zu den klassischen humanpathogenen Influenzaviren, die an

2-6 Sialinsäure des nasopharyngealen Epithels binden. Wie bereits erwähnt, befällt das Virus vornehmlich die unteren Atemwege. Es ist daher davon auszugehen, dass neben dem Verzehr unzureichend erhitzten Fleisches und dem Kontakt mit Blut und Ausscheidungen infizierter Tiere die Aspiration virushaltiger Mikrostäube, die in die unteren Atemwege gelangen und eine Pneumonie und andere Symptomaten verursachen können – ohne dabei primär die oberen Atemwege zu befallen – bei der Übertragung des Virus vom Tier zum Menschen eine große Rolle spielt.

Die direkte Infektion der unteren Atemwege geht rasch einher mit Bronchitiden und einer Bronchopneumonie.

Das Blutbild zeigt meist eine Thrombo-, Leuko- und Lymphozytopenie. Leberwerte sind in der Regel erhöht.

Immunantwort

Die Immunantwort im Menschen im Verlaufe einer Infektion mit dem Vogelgrippevirus entspricht in der Kaskade der Aktivierung von Immunzellen der einer klassischen Influenzavirus-Infektion. Dazu gehört die Bildung zytotoxischer T-Lymphozyten und CD8+ Gedächtniszellen. Die Ausschüttung von Interferon Gamma induziert die MHC-Klasse 1 vermittelte Immunabwehr. Immunglobuline der Klassen IgA, IgG und IgM werden infolge des Infekts gebildet. Neutralisierend wirken Antikörper gegen Hämagglutinin, gegen die virale Neuraminidase gerichtete Antikörper hemmen die Virusausbreitung im Organismus. Auffallend ist, dass nach Infektion mit dem Subtyp H5N1 deutlich höhere Spiegel an Tumor Nekrose Faktor und Interleukin 6 nachweisbar sind. Generell findet man bis fünfmal höhere Konzentrationen an Chemokinen der inflammatorischen Kaskade im Vergleich zu Infektionen mit klassischen Virustypen, was in einer erhöhten Gefahr der Ausprägung des toxischen Schocksyndroms infolge H5N1-Infektion resultiert.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind die klassische Influenza, respiratorische Erkrankungen durch humanpathogene Viren, wie RSV, Parainfluenza- und Coronaviren, ferner Enteroviren und Adenoviren sowie bakterielle Infektionen des Respirationstraktes abzuklären.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

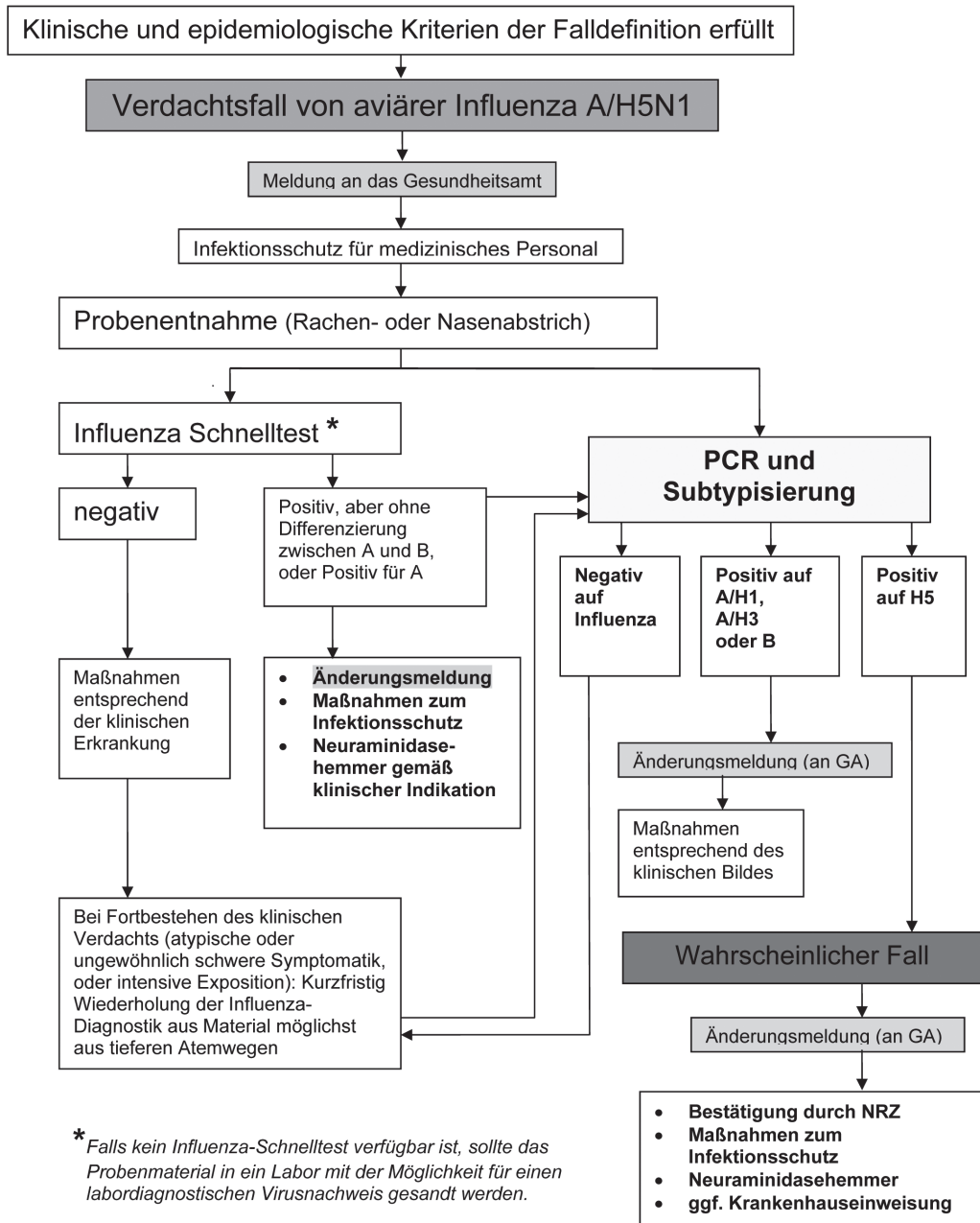
Zum Nachweis der Aviären Influenza des Menschen sind Rachen- und Nasenabstriche sowie auch Nasopharyngealaspirate oder Flüssigkeit aus Bronchoalveolarlavage geeignet. Auch serologisch kann der Nachweis erfolgen.

Solange das Virus nicht von Mensch zu Mensch über-

Flussdiagramm – Vorgehen bei Verdacht auf aviäre Influenza beim Menschen (Influenzavirus A/H5N1)

Stand: 04.07.2007

A



Quelle: Robert Koch-Institut

Abbildung 1

Vorgehen bei Verdacht auf aviäre Influenza beim Menschen (Influenzavirus A/H5N1)

■ **Tabelle 2****Bitte Überschrift einfügen**

Land	Gemeldete Fälle einer Infektion des Menschen mit H5N1												
	2003		2004		2005		2006		2007		Total		
	Z.	F.	Z.	F.	Z.	F.	Z.	F.	Z.	F.	Z.	F.	%
Aserbaidtschan							8	5			8	5	63
Kambodscha					4	4	2	2	1	1	7	7	100
VR China	1	1			8	5	13	8	1	0	23	14	61
Djibuti							1	0			1	0	0
Ägypten							18	10	16	4	34	14	41
Indonesien					19	12	56	46	6	5	81	63	78
Irak							3	2			3	2	67
Laos									2	2	2	2	100
Nigeria									1	1	1	1	100
Thailand			17	12	5	2	3	3			25	17	68
Türkei							12	4			12	4	33
Vietnam	3	3	29	20	61	19					93	42	45
Total	4	4	46	32	97	42	116	80	28	14	291	172	59

Z, Fallzahlen, F, Anzahl fataler Verläufe, %, Letalität (Quelle: WHO)

tragen wird, ist ein Verdacht auf Vogelgrippe zunächst einmal nur gegeben, wenn grippeähnliche Symptome bei Personen im Umfeld eines Gebietes mit Hühnerpest festgestellt werden.

Diagnostische Verfahren

Die Abklärung, ob erhöhte Leberwerte vorliegen, ist bei Verdacht auf Vogelgrippe angezeigt. Die Diagnostik kann über Schnelltest oder PCR erfolgen. PCR ist das Mittel der Wahl, da eine Subtypisierung des Virus möglich ist.

Diagnose und weitere Maßnahmen sind über das Flussdiagramm ersichtlich. Eine schnelle Diagnose ist angezeigt, um zu einem möglichst frühen Zeitpunkt mit antiviraler Therapie beginnen zu können.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Therapie erfolgt symptomatisch. Die Gabe von Tamiflu zur Einnahme oder Zanamivir zur Inhalation, vor allem während der frühen Phase der Infektion ist sinnvoll und reduziert Dauer und Schwere des Verlaufs der Infektion bei einem hohen Prozentsatz der klinisch apparent infizierten Personen. Ferner steht Amantadin für eine Therapie zur Verfügung, ist aber aufgrund seines hohen mutagenen Potenzials nur zweite Wahl.

Resistenz

Resistenzen gegen Amantadin und insbesondere gegen Tamiflu sind beobachtet worden. Aufgrund der hohen Antigenvarianz der Influenzaviren sind Impf-

stoffe, sofern vorhanden, nur zeitlich begrenzt wirksam.

Epidemiologie

Verbreitung

Erreger der Vogelgrippe sind weltweit, vornehmlich in gemäßigten Zonen, verbreitet. Als lokale endemische Infektionsherde sind China und Südostasien anzusehen.

Durch die ständige genetische Veränderung des Genoms entstehen immer wieder Virusvarianten, die für Ausbrüche lokalen oder globalen Ausmaßes sorgen. Wie im Kapitel „Influenza-Virus“ dargelegt, führen Punktmutationen im viralen Genom immer wieder zu genetischen Veränderungen, die als „genetic drift“ bezeichnet werden. Diese Virusvarianten zeichnen für kleinere saisonale Ausbrüche in der kalten Jahreszeit verantwortlich.

Infizieren unterschiedliche Influenza A-Virustypen mit verschiedenen Genen an Hämagglutinin und Neuraminidase ein- und dieselbe Zelle, können Reassortanten mit völlig neuen H- und N-Kombinationen entstehen. Dies erfolgt, statistisch betrachtet, etwa alle zwanzig Jahre und führt in der Regel zum Ausbruch einer Influenza-Pandemie. Nachdem man das Schwein folgerichtig als Sammelbecken für derartige Reassortanten identifiziert hat, kommt den Vögeln in letzter Zeit mehr und mehr Bedeutung zu, da bei Vögeln im Gegensatz zum Schwein eine größere Variationsbreite an Hämagglutinin und Neuraminidase-Subtypen gegeben zu sein scheint. Zu einer neuen Qualität der Beurteilung der Virulenz eines Influen-

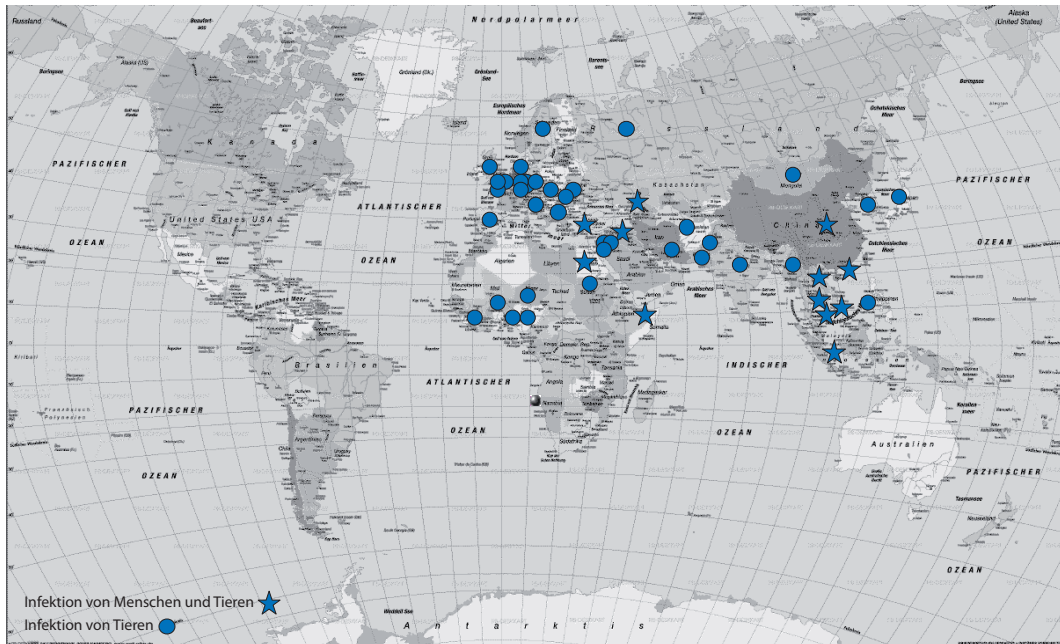


Abbildung 2
Globale Verteilung der Aviären Influenza Subtyp HPAI H5N1

za-Virus führten, wie erwähnt, die Untersuchungen des originären Erregers H1N1 der Spanischen Grippe 1918. Dieses Virus entwickelte infolge weniger Mutationen, also im Rahmen der genetischen Drift, die Befähigung hochpathogen zu sein und effizient von Mensch zu Mensch übertragen zu werden. Bisher war man davon ausgegangen, dass nur Reassortanten aus mehreren verschiedenen Viren (Mechanismus der genetischen Shift) als Verursacher einer Pandemie in Frage kommen können.

Der aggressive Subtyp H5N1 trat zuerst in Hongkong auf, fand aber rasch Verbreitung in China sowie in Vietnam und Indonesien.

Tabelle 2 zeigt die Verteilung der bisher aufgetretenen Aviären Influenza, hervorgerufen durch Variante H5N1 beim Menschen.

Epidemiologische Daten legen nahe, dass das Virus in drei Subvarianten vorkommt, wobei zwei dieser Varianten im Wesentlichen in Zentralasien lokalisiert sind. Die dritte Variante, der sogenannte „EMA Stamm“ (Europe, Middle East, Africa), gelangte über Russland nach Mitteleuropa. Neuere Daten scheinen zu belegen, dass „EMA“ wiederum in drei voneinander unabhängig evolvierten Varianten aus Asien nach Mitteleuropa vorgedrungen ist. Diese Varianten infizieren offenbar Säugetiere effizienter als ihre asiatischen Vorläufer.

Wirtsbereich / Reservoir

Der Wirtsbereich einzelner Vertreter der Vogelgrip-

peviren ist recht breit. Variante H5N1 infiziert vor allem wild lebende Wasservögel, wie Wildenten, Schwäne, Streifengänse und Raubvögel. Bei Geflügel in Massentierhaltung sind Hühnervögel, wie Hühner, Fasanen, Wachteln und Perlhühner sowie Puten besonders betroffen. Hausschweine sind ein wichtiges Reservoir für H5N1 in Zentralasien, ebenso Katzen in Indonesien, von denen bis zu jede fünfte in den betroffenen Gebieten infiziert zu sein scheint. Daneben wurde die Infektion von Hunden, Tigern, Leoparden, Mardern, Pumas, Schleichkatzen, aber auch Pferden beobachtet. Betroffen sind oft Zootiere in Freigehegen. Auch Haustiere wie Katzen und Hunde gehörten bereits zu den Opfern. Experimentell lassen sich auch andere Tierspezies wie Affen, Mäuse, Frettchen infizieren.

Risikogruppen

Gefährdete Personen sind primär die im landwirtschaftlichen Bereich, insbesondere in Geflügelzuchten und -farmen arbeitenden Personen.

Transmission / Vektoren

Infizierte Vögel übertragen das Virus auf andere Vögel oder Säuger über Speichel, nasale Sekrete, Fäces oder Blut. Die Transmission auf den Menschen erfolgt durch Tröpfcheninfektion oder Aspiration virushaltiger Staubpartikel. Ebenso bedeutsam scheint der Kontakt mit infiziertem Gewebe beim Schlachten und unzureichende Hygienemaßnahmen beim Zubereiten und Verzehr von Geflügel zu sein. Die Übertra-

gung des Subtyps H5N1 auf den Menschen in Entwicklungs- und Schwellenländern ist höchstwahrscheinlich bedingt durch völlig unzureichende Hygiene- und Umgangsmaßnahmen im Umfeld infizierter Tierbestände. Das Virus zeigt eine für Influenza-Viren untypische Hitzetoleranz und findet auch in wärmeren Klimaten Verbreitung (► Tab. 2).

Für Influenza-Subtyp H5N1 konnte gezeigt werden, dass das Virus wochenlang im Kot infizierter Tiere infektiös bleibt. Wird die Kühlkette nach Schlachtung der Tiere aufrechterhalten, so ist das Virus ebenfalls über längere Zeiträume hinweg stabil. Zur Inaktivierung des Virus wird das Erhitzen von Geflügelfleisch und sonstigen Geflügelprodukten auf 70°C als hinreichend angesehen. Es ist hervorzuheben, dass bisher offenbar kein einschlägig belastetes Geflügel in Westeuropa gefunden wurde.

Die erwähnte pathophysiologische Eigenschaft des Subtyps H5N2, primär Bereiche des unteren Respirationstraktes zu infizieren, könnte eine Erklärung für die bisher ausgebliebene Übertragung von Mensch zu Mensch sein, da das Virus aus dem unteren Respirationstrakt weniger effizient durch Husten und Niesen verbreitet werden kann. Einzelberichte über eine Übertragung von Mensch zu Mensch in Indonesien müssen ursächlich abgeklärt werden. Unzureichende Isolation der Patienten und mangelnde Hygienemaßnahmen kommen dabei in Betracht.

Prävention / Impfstoffe

Für die Tierhaltung sind bereits entsprechende Impfstoffe etabliert, die im letzten Jahr in den Niederlanden bei Freilandgeflügel Anwendung fanden. Auch China hat massenhaft Impfungen in Geflügelfarmen vorgenommen.

Über den Sinn derartiger Impfungen von Geflügelbeständen, unter anderem mit H5N2-Vakzinen, wird kontrovers diskutiert. Gegner der Massentierimpfung befürchten eine genetische Stabilisierung des Virusstammes H5N1. Die Verbreitung des Stammes H5N1/Asia, der für die meisten Infektionen beim Menschen und bei Tieren in Südostasien verantwortlich ist, wird auf die Durchführung der Impfaktionen zurückgeführt. Die Tatsache, dass geimpfte Tiere nicht mehr ohne Weiteres von infizierten Tieren im Nachweistest unterschieden werden können, spricht zurzeit ebenfalls gegen eine ausgedehnte Impfkampagne.

Die Entwicklung entsprechender Impfstoffe, insbesondere gegen Subtyp H5N1 für den Einsatz in der Humanmedizin wird weltweit mit großem Aufwand betrieben. Ein Prototyp eines Impfstoffes, der in Zellkultur gewonnen wurde, konnte Ende 2006 durch die Firma Baxter an Probanden getestet werden. Es konnte ein Immunisierungsgrad zwischen 75 % und 95 % gegen individuelle Virusisolate erzielt werden. Dieser durchaus erfreuliche Befund weist aber zugleich auf die Problematik der Impfstoffentwicklung bei Influenza hin, da die Impfstoffe an die ständig veränderten

aktuell kursierenden Virusstämme angepasst werden müssen.

Die vorbeugende Gabe von Oseltamivir und Tamiflu bei Risikopersonen, insbesondere Arbeitern in Geflügelfarmen, ist beim Auftreten verschiedener Subtypen durchgeführt worden. Über den Sinn dieser Maßnahme wird teilweise kontrovers diskutiert, insbesondere unter dem Eindruck möglicher psychischer Nebenwirkungen bei Kindern nach Gabe von Oseltamivir.

Ausbruchsmanagement

Nachdem die Geflügelpest, hervorgerufen durch H5N1, jahrelang auf Asien und Vorderasien begrenzt schien, trat das Virus im Winter 2006 erstmals in Mitteleuropa auf. Aufgrund der getroffenen vorbereitenden Maßnahmen schien das Gesundheitssystem in Deutschland und anderswo gut aufgestellt. Es sollte sich jedoch zeigen, dass bedingt durch mangelnde Koordination der Aufgaben zwischen Bund und Ländern, insbesondere von nachgeschalteten Behörden, immer wieder Irritationen der Bevölkerung auftraten. Auch mangelnde Absprachen innerhalb der Staaten der EU erzeugten ein Bild gesundheitspolitischen Vorgehens, das alles andere als geschlossen schien. Insbesondere der Katalog an Verhaltensmaßregeln für die Allgemeinbevölkerung führte leider lokal zu Überreaktionen besorgter Bürger. Auch die getroffenen Maßnahmen der Aufstallungspflicht für Zuchtgeflügel in Landkreisen, bei denen H5N1 in Wildvögeln nachgewiesen werden konnte oder Infektionen in Geflügelfarmen auftraten, wurden von Landkreis zu Landkreis sehr heterogen vermittelt und führten zu Verunsicherung und teilweise Unverständnis innerhalb der Bevölkerung. Für weite Teile der Bevölkerung war zudem wenig nachvollziehbar, in welchem Umfang die einzelnen Bundesländer die Bereitstellung antiviraler Mittel planten. Da dies nicht einheitlich erfolgte, deckten sich Viele privat mit Tamiflu und Relenza ein, mit der Folge dass diese Mittel wochenlang nicht mehr verfügbar waren.

Der Aufruf, dass man tot aufgefundene Tiere bei den lokalen Behörden melden solle, führte zu massenhaftem Auffinden von verendeten Wildvögeln, die großteils an nichts anderem, als an den Witterungsbedingungen eines überdurchschnittlich kalten Winters zugrunde gegangen waren. Dies belastete die beauftragten Referenzlabors über alle Maßen. Mögen individuelle Ratschläge, wie das Einhalten einer vernünftigen Hygiene bei der Zubereitung und der Einnahme von Speisen und so vieles andere sinnvoll gewesen sein: Zumindest aus heutiger Sicht erscheint die Einbeziehung der Allgemeinbevölkerung bei der Suche infizierter Tiere überzogen, einiges wirkte unkoordiniert.

Maßnahmen in der Tierhaltung

Nachdem das Virus im Sommer 2006 in Mitteleuropa



verschwand und eine Wiederkehr des Virus im Winter 2006/2007 ausblieb, hat sich die Lage hierzulande entspannt. In Südostasien, insbesondere in Südkorea, ist eine neue Epidemiewelle in Populationen von Geflügelzuchten beobachtbar. Während in Korea bisher aber keine Fälle humaner Erkrankungen vorliegen, sind zurzeit Ägypten und Indonesien betroffen, allerdings bei insgesamt sinkenden Fallzahlen. Auf der Basis des Tierseuchengesetzes, der Geflügelpestverordnung, der Geflügelpestschutzverordnung, der Wildvogelschutzverordnung und der Verordnung zur Aufstallung des Geflügels bei Auftreten der Geflügelpest wurden Richtlinien für die Aufstallung von Geflügel und das erforderliche Prozedere bei Auffinden infizierter Wild- und Zuchttiere erlassen.

Danach sollten Hühner, Enten, Gänse, Truthühner, Perlhühner, Wachteln, Fasane, Rebhühner bzw. Laufvögel allgemein, in geschlossenen Ställen gehalten werden oder unter einer Abdeckung, die den Eintrag des Virus durch Wildvögel verhindern kann. Hierfür ist auch eine Seitenbegrenzung gegen das Eindringen von Wildvögeln erforderlich. Ausnahmeregelungen sind zulässig, sofern die Tierhaltung nicht in einem Gebiet mit hoher Geflügeldichte erfolgt, die Region nicht als Zuzugs- und Rastgebiet von Zugvögeln anzusehen ist, und wenn der betroffene Geflügelbetrieb nicht innerhalb eines Sperrbezirkes, Beobachtungsgebietes oder einer Kontrollzone liegt.

Bei Ausbrüchen von Aviärer Influenza in der Tierhaltung ist der gesamte Tierbestand des Betriebes zu töten. Die Wahl der Entsorgung der getöteten Tiere muss sicherstellen dass eine Virusausbreitung vermieden wird. Je nach Lagebild können Handelsbeschränkungen, vor allem in ausgewiesenen Bezirken, ausgesprochen werden. Geflügelmärkte und Vogelbörsen werden – wenn überhaupt – nur noch unter Auflagen genehmigt.

Im Mai 2006 wurde durch die UN-Kommission für Landwirtschaft und Ernährung (FAO) ein Maßnahmenkatalog zur Eindämmung der Aviären Influenza erarbeitet.

Maßnahmen bei Wildvögeln

Ein Überwachungsprogramm, in das Naturschutzbehörden, Beringungsstationen und Jäger eingebunden sind, wird vorrangig bei Wildenten und Gänsen durchgeführt. Die Untersuchung von Proben verdächtiger Tiere dieser Spezies erfolgt in Speziallabors. Ferner werden auch verendet aufgefundene Wildschweine und Fleischfresser, wie Fuchs, Dachs und Marder auf das Vorhandensein von aviären Influenzaviren, insbesondere des Subtyps H5N1, untersucht.

Aktionsplan von Bund und Ländern

Eine nationale Pandemiekommission soll in Zusammenarbeit mit der Expertengruppe „Influenza“ des Robert-Koch-Institutes die Weiterentwicklung und

kontinuierliche Aktualisierung des nationalen Pandemieplans gewährleisten.

Diese Kommission erarbeitet neben den rechtlichen Grundlagen für die Durchführung von Maßnahmen, praktische Konzepte hinsichtlich der Anwendung der Richtlinien im Pandemiefall.

Im Vordergrund stehen hier der Aufbau eines effizienten Meldesystems bei niedergelassenen Ärzten, Krankenhäusern und Organen des öffentlichen Gesundheitswesens. Weiterhin gehören dazu die Koordination der Impfstoffentwicklung, Organisation ausreichender Mengen an Impfstoff und die logistische Planung der Durchführung von Masseneimpfungen im Bedarfsfall; weiterhin die ausreichende Bereitstellung antiviraler Medikamente und Organisation der Verteilung. In der Folge werden Handlungskonzepte für Bund, Länder und Gemeinden, zusammen mit einem Krankenhaus-Notfallplan erarbeitet, die unterschiedlichen Szenarien einer Bedrohung (Pandemische Warnperiode, Phase 3–5) durch eine Influenza-Pandemie und auch einer realen Pandemie (Pandemiephase 6) gerecht werden.

Desinfektion

Desinfektionsmaßnahmen in betroffenen Gebieten reichen von der flächendeckenden Desinfektion von Ställen und Fußböden mit üblichen Desinfektionsmitteln, wie Peressigsäure, Formalin oder Desinfektionsmitteln unterschiedlicher Wirkstoffzusammensetzung bis hin zur fachgerechten Entsorgung der Tierkadaver infizierten Geflügels. Ob die konsequente Beseitigung sämtlicher Tierbestände in betroffenen Tierfarmen erforderlich war, ist nach wie vor Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

Hygienemaßnahmen sollten der Tatsache Rechnung tragen, dass das Virus 4–5 Wochen in Kot und Eiern innerhalb der Kühlkette, mehr als drei Monate in Flüssigmist und eine Woche bei Raumtemperatur infektiös bleiben kann. Als Inaktivierungstemperatur werden 70°C als hinreichend angesehen.

Meldepflicht

Es besteht Meldepflicht nach §7 BSG bei begründetem Verdacht oder dem Nachweis einer Infektion mit Influenza.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Robert Koch Institut, Berlin
- Friedrich Löffler Institut, Riems

Web-Adressen

- www.rki.de
- www.cdc.gov
- www.who.int
- Netdoktor.de
- Wikipedia.org

Schlüsselliteratur

1. Lamb RA, Horvath CM (2001) Orthomyxoviridae in: The viruses and Their Replication in: Knipe DM, Howley PM et al. (eds) Fields' Virology, 4. Aufl. Philadelphia
2. Modrow, Falke, Truyen (2003) Molekulare Virologie. Orthomyxoviren, 2. Aufl. Spektrum Verlag, pp 217–231

ROLAND KEHM

B19-B146Virus

► Parvovirus

Babesien

Erreger

Synonym(e)

Keine bekannt.

Erregerspezies

Babesia bovis, *Babesia divergens*, *Babesia microti* und mehr als 100 weitere bei Tieren vorkommende Spezies

Taxonomie

Stamm: Apicomplexa; Klasse: Sporozoa; Ordnung: Piroplasmida; Familie: Babesiidae; Gattung: Babesia

Historie

Die Organismen wurden erstmalig durch den rumänischen Forscher Babès (1888) in Rindern entdeckt und im Jahre 1956 erstmals beim Menschen beschrieben.

Morphologie

Die Erreger der Babesiose sind ei- bis ringförmige Protozoen, ca. 1–3 µm groß, häufig als Paar oder Tetrade in Erythrozyten vorkommend. Sie ähneln Plasmodien, fallen aber durch die große Vielfalt in Form und Größe und das Fehlen von Pigmentbildung auf.

Genom

Die kompletten Genome von *Babesia bigemina* und *Babesia bovis* werden derzeit sequenziert (http://www.sanger.ac.uk/Projects/B_bigemina/). Bei *Babesia bigemina* wird von einer Genomgröße von 10 Mb ausgegangen, die über 4 Chromosome verteilt sind.

Vermehrung

Babesien vermehren sich in der Darmwand der Zücke, wandern in die Speicheldrüse ein und werden bei der Blutmahlzeit als Larven auf den Menschen übertragen. Im Menschen infizieren sie Erythrozyten, aus den asexuell replizierenden Trophozoiten entstehen 2–4 Merozoiten. Nach Ruptur der Erythrozyten werden weitere Erythrozyten infiziert.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Babesiose.

Synonym(e)

Pseudoküstenfieber.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt ca. 1 Woche.

Leitsymptome

Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Muskelschmerzen, hämolytische Anämie und Ikterus.

Symptome

Die seltenen *Babesia-bovis*-Infektionen des Menschen in Europa betreffen vorwiegend splenektomierte Personen, wobei Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Kopfschmerzen sowie hämolytische Anämie das Krankheitsbild bestimmen (meist mit letalem Ausgang). *B. microti* ist ein Nagetierparasit, der für den Menschen weniger pathogen ist; auch bei dieser Art scheint Immundefizienz begünstigend zu sein und zu einem schwereren Krankheitsverlauf zu führen. In der Regel kommt es jedoch eher zu einem latenten und subklinischen Verlauf.

Immunantwort

Die Immunantwort ist durch die Induktion einer T-Helfer-Typ-1-Antwort gekennzeichnet. Neben Stickoxid (NO) ist v. a. IFN-gamma an der Hemmung der Parasitenreplikation beteiligt. B-Zellen werden ebenfalls induziert und produzieren Antikörper; IgG2-Antikörper wirken opsonierend.

Differenzialdiagnose

Malaria, andere schwere akute Infektionen nach Milzexstirpation.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blut, Serum.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie der Giemsa gefärbten Blutaussstriche, Blutbild, Antikörnernachweis.

Befund/Interpretation

Patienten weisen meist eine hämolytische Anämie und normale bis leicht erniedrigte Leukozytenzahlen

auf. Die Diagnose wird durch den Nachweis der typischen Morphologie der Erreger in Erythrozyten in der Giemsa-Färbung gestellt. Vor allem die Bildung von Tetraden („Malteserkreuz“) ist wegweisend. In Speziallaboratorien können Antikörper nachgewiesen bzw. der direkte Erregernachweis per PCR geführt werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Während früher vor allem die Kombination von Chinin (1,5–2 g/d oral) und Clindamycin (3 × 600 mg/d oral oder 1,2 g/d parenteral) für 7–10 Tage angewandt wurde, konnte kürzlich die Kombination von Atovaquon (2100 mg/d) und Azithromycin (500–1000 mg/d) als ebenso wirksam gezeigt werden.

Resistenz

Nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Babesien sind primär Tierparasiten, weltweit verbreitet und werden durch Zecken gelegentlich auf den Menschen übertragen. Während *B. microti* vor allem in den USA verbreitet ist, sind *B. divergens* und *B. bovis* in Europa verbreitet. Ko-Infektionen mit Borrelien und Ehrlichien sind beschrieben.

Wirtsbereich/Reservoir

Reservoir sind vor allem kleine Säuger und Rinder.

Risikogruppen

Transplantierte Patienten.

Transmission/Vektoren

Die Übertragung erfolgt i. d. R. durch Zecken (*Ixodes dammini*, *Ixodes ricinus*), in seltenen Fällen sind Infektionen durch Transfusionen beschrieben. Transplazentare und perinatale Infektionen sind beschrieben.

Prävention/Impfstoffe

Prävention erfolgt vor allem durch das Meiden der Endemiegebiete; dies gilt insbesondere für Immunsupprimierte/Splenektomierte. Die Verwendung von Repellentien wird in Endemiegebieten empfohlen. Das sofortige Entfernen der Zecken (innerhalb von 24 h) verhindert die Übertragung der Babesien. Ein Impfstoff liegt zurzeit nicht vor.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren/Expertenlaboratorien und Web-Adressen

Offizielle Referenzzentren existieren nicht, als fachlich

qualifiziert anzusehen sind parasitologische und tropenmedizinische Institutionen:

- Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Leopoldstr. 5, 80802 München
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg
- Hygiene-Institut, Abteilung Parasitologie, Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg
- Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
- Institut für Parasitologie, Rudolf-Buchheim-Str. 2, 35392 Gießen
- Institut für Parasitologie, Bünteweg 17, 30559 Hannover
- Institut für vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie, Leopoldstr. 5, 80802 München
- Institut für Tropenmedizin, Wilhelmstr. 31, 72074 Tübingen
- Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Wiederholdstr. 15, 70174 Stuttgart
- Landesinstitut für Tropenmedizin, Spandauer Damm 130, 14050 Berlin

Web-Adressen

- Deutsche Gesellschaft für Parasitologie: <http://www.dgparasitologie.de>
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit: <http://www.dtg.mwn.de>
- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/>
- WHO-World Health Organization: <http://www.who.int/>

Schlüsselliteratur

1. Krause PJ, Lepore T, Sikand VK, Gadbaw J Jr, Burke G, Telford SR 3rd, Brassard P, Pearl D, Azlanzadeh J, Christenson D, McGrath D, Spielman A (2000) Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *N Engl J Med* 343:1454–1458
2. Müller HE (1986) Babesiose – Erreger, Klinik, Nachweis und Therapie. *Dtsch Med Wschr* 111:1694–1698
3. Weiss LM (2002) Babesiosis in humans: a treatment review. *Expert Opin Pharmacother* 3:1109–1115

OLIVER LIESENFELD

Babesiose

► Babesien

Bacillus anthracis

Erreger

Synonym(e)

Milzbranderreger

Erregerspezies

Bacillus anthracis

Taxonomie

Familie: Bacillaceae (aerob)

Historie

Pollender und andere wiesen zwischen 1849 und 1855 im Blut von an Milzbrand erkrankten Schafen stäbchenförmige Bakterien nach. Robert Koch beschrieb 1867 die mikroskopischen und kulturellen Eigenschaften des Erregers einschließlich seiner Sporenbildung und erbrachte den Beweis für den Zusammenhang zwischen Bakterien und der Erkrankung des Menschen, wodurch er erstmalig die „Koch-Henleschen Postulate“ erfüllte.

Morphologie

Grampositive, eckige, sehr große Stäbchen (3–10 µm lang, 1–1,5 µm breit), die teilweise in Ketten liegen. Im Präparat vom Patientenmaterial kann ihre Kapsel sichtbar sein. Sie bilden mittelständige Sporen aus. Die Schrumpfung der Stäbchen bei der Fixierung führt zur sogenannten Bambusform. Wenn die Versporung erfolgt ist, bleiben die Sporen durch eine dünne Hülle verbunden, sie bilden eine Sporenkette.

Genom

Die Pathogenitätsfaktoren – Toxine und Kapsel – sind plasmidkodiert.

Vermehrung

Bacillus anthracis ist fakultativ anaerob, er vermehrt sich unter optimalen Bedingungen sehr schnell. Sporen werden nur gebildet, wenn Sauerstoff vorhanden ist.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Hauptpathogenitätsfaktoren sind der Toxinkomplex bestehend aus drei Proteinen: protektives Antigen, Letal- und Ödemfaktor und die Kapsel. Außerdem werden Kollagenase, Lezithinase, Gelatinase und weitere Proteasen gebildet.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Milzbrand.

Synonym(e)

Anthrax; Hautmilzbrand (Pustula maligna, Melkernoten); Lungenmilzbrand (inhalativ erworbener Milzbrand, Hadernkrankheit); Darmmilzbrand.

Inkubationszeit

Beim Haut- und Darmmilzbrand 2–3 Tage, in Ausnahmefällen bis zu 2 Wochen, beim inhalativen Milzbrand 4–6 Tage, in Ausnahmefällen bis zu 6 Wochen.

Leitsymptome

Lungenmilzbrand: Symptome einer atypischen Pneumonie; Hautmilzbrand: rote Papel mit schwarzem Zentrum; Darmmilzbrand: blutiger Durchfall.

Symptome

Der Lungenmilzbrand beginnt plötzlich als atypische

Pneumonie mit hohem Fieber, Müdigkeit und nicht produktivem Husten, bald kommt es zu Dyspnoe, Zyanose, blutigem Auswurf und Desorientiertheit, der Tod tritt nach wenigen Tagen durch Kreislaufzusammenbruch ein.

Hauptlokalisationen des Hautmilzbrandes sind Hände, Unterarme, Gesicht und Hals. Zuerst entsteht eine juckende rote Papel mit schwarzem Zentrum, später eine Pustel mit serös-blutiger Flüssigkeit und nach deren Austrocknung tritt ein schwarzer Schorf auf. Beim gutartigen Verlauf des Hautmilzbrandes bleibt die Infektion lokal, es tritt kein Fieber auf, der Schorf wird abgestoßen. In 20 % der Fälle ist der Verlauf bösartig, die Allgemeinsymptome entsprechen dann denen des Lungenmilzbrandes.

Primäre Symptome des Darmmilzbrandes sind blutiger Durchfall und Erbrechen, die Allgemeinsymptome entsprechen ebenfalls denen des Lungenmilzbrandes.

Typischer Sektionsbefund bei allen Formen ist die vergrößerte, schwarz-rot verfärbte Milz. Die Letalität kann je nach Therapiebeginn bis zu 60 % betragen.

Pathophysiologie

Beim Lungenmilzbrand, der besser als inhalativer Milzbrand bezeichnet wird, werden die Sporen von den Alveolarmakrophagen aufgenommen und zu den Lymphknoten transportiert. Im Makrophagen findet die Umwandlung der Spore zur vegetativen Form statt, die sich vermehrt, durch Zerstörung des Makrophagen frei wird und auch ins Blut gelangt. Da die vegetative Form als einer ihrer Pathogenitätsfaktoren die Kapsel besitzt, ist sie gegen die Phagozytose geschützt und setzt ihre Toxine frei, die Zellen und Gewebe schädigen. Letal- und Ödemfaktor können nur wirken, wenn ihnen das protektive Antigen das Eindringen in die Zellen ermöglicht; diesem kommt somit eine entscheidende Rolle auch für die Entwicklung von Impfstoffen zu.

Immunantwort

Die Immunantwort ist humoral und zellulär.

Differenzialdiagnose

Beim Lungenmilzbrand kommen andere Erreger der „atypischen“ Pneumonie in Frage; das klinische Bild des Hautmilzbrandes wäre für einen erfahrenen Arzt typisch.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Flüssigkeit aus Bläschen um die zentrale Nekrose, Sputum, Stuhl, Blut, Sektionsmaterial von der Milz.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopisch lassen sich u. U. die beschriebenen großen grampositiven Stäbchen nachweisen. Für die

kulturelle Anzüchtung liegt das Temperaturoptimum bei 35°C. In flüssigen Medien entsteht ein schleimig-flockiger Bodensatz, auf Blutagar wachsen grau-weiße, mattglänzende Kolonien mit lockigen Ausläufern („Medusenhaupt“) ohne Hämolyse. Der Beweglichkeitstest kann für die Identifizierung herangezogen werden: *B. anthracis* ist unbeweglich, während die meisten anderen *Bacillus*-Arten beweglich sind. Die genaue Identifizierung erfolgt heute durch den Nachweis spezifischer Gene mittels PCR. Da *B. anthracis* ein Mikroorganismus der Risikostufe 3 ist, erfordern die Arbeiten mit diesem Erreger ein L-III-Labor (Labor der Sicherheitsstufe III), d. h. die Diagnostik kann nur von bestimmten Laboratorien durchgeführt werden.

Befund / Interpretation

Da es sich um einen obligat pathogenen Erreger handelt, beweist sein Nachweis aus Patientenmaterial die Erkrankung und sein Nachweis aus „terroristischen Proben“ die Gefahr.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Penicillin G ist weiterhin Mittel der Wahl, eventuell kommen Ciprofloxacin, Tetracycline oder Erythromycin in Frage. Chirurgisches Vorgehen (beim Hautmilzbrand) wäre kontraindiziert.

Resistenz

Resistenzen gegen die zur Therapie und zur Prophylaxe eingesetzten Antibiotika sind bisher nicht aufgetreten.

Epidemiologie

Verbreitung

In Südosteuropa, Asien und Afrika kommt Milzbrand auch heute noch häufig vor, in den industrialisierten Ländern jedoch sehr selten, da die Tiere seit 1930 gegen Milzbrand geimpft werden.

Wirtsbereich / Reservoir

Alle Säugetiere sind für die Infektion mit dem Milzbranderreger empfänglich, insbesondere Schafe, Rinder, Ziegen und Schweine. Mit den Ausscheidungen der Tiere gelangt das vegetative Bakterium in die Umwelt, wo es versport und so Jahrzehnte (oder länger) in der Umwelt überdauern und zu neuen Infektionen führen kann.

Risikogruppen

Risikogruppen sind Schafscherer, Gerber, Tierärzte, Arbeiter in Pinselfabriken und in der Wollverarbeitung sowie für den Darmmilzbrand Menschen in den armen Ländern, die Fleisch verendeter Tiere schlecht gegart essen.

B. anthracis steht an erster Stelle der Erreger, die für

terroristische bzw. kriegerische Zwecke zum Einsatz kommen können und wurde in dieser Absicht bereits im 1. Weltkrieg gegen die Pferde eingesetzt. In der ehemaligen Sowjetunion bestand eine Fabrik zur Herstellung waffenfähiger Milzbrandsporen, aus der 1979 aufgrund eines Unfalls Sporen austraten und zu Todesfällen in der Bevölkerung führten. Im 2. Weltkrieg liefen groß angelegte Versuche, es kam aber nicht mehr zum Einsatz der Biowaffe. Seit im Jahre 2001 Terroristen in den USA den Erreger einsetzten und dadurch Erkrankungs- und Todesfälle auftraten, gibt es eine berechtigte Angst vor dieser Verwendung des Erregers.

Transmission / Vektoren

Milzbrand ist eine Anthropozoonose. Hautmilzbrand kann nach Kontakt mit erkrankten Tieren oder infizierten Fellen, Tierhaaren oder Häuten entstehen; ausgehend von Fellen und Haaren kann es auch zur aerogenen Übertragung des Erregers kommen. Die aerogene Übertragung ist auch bei der terroristischen/kriegerischen Verwendung vorgesehen. Die orale Aufnahme mit verseuchtem und ungenügend erhitztem Fleisch führt zum Darmmilzbrand.

Prävention / Impfstoffe

Tiere werden bereits seit 1930 in vielen Ländern gegen Milzbrand geimpft. Impfstoffe für die Anwendung beim Menschen gibt es in den USA. Sie haben jedoch keine gute Wirkung und weisen Nebenwirkungen auf; es sind daher neue Impfstoffe in der Entwicklung. In Deutschland gibt es keinen Impfstoff für Menschen. Die Prävention basiert darauf, dass die Tierbestände durch die Impfung von dem Erreger freigehalten werden, und auf arbeitshygienischen Maßnahmen. Vor dem Darmmilzbrand schützt man sich, indem man in den Risikoländern kein schlecht gegartes Fleisch isst. Die Prävention bei der terroristischen/kriegerischen Anwendung besteht in der postexpositionellen Antibiotikagabe, wofür insbesondere Ciprofloxacin verwendet wird.

Ausbruchsmanagement

Das Krisenmanagement im Jahre 2001 war in Deutschland zunächst völlig improvisiert. Die Logistik des Vorgehens zur Untersuchung der vielen Umweltproben, in denen der Erreger vermutet wurde, musste erst etabliert werden. Bei erneutem Auftreten der Problematik wäre jetzt in jedem Bundesland mindestens ein Labor in der Lage, die Untersuchungen durchzuführen.

Meldepflicht

Nach § 6 des Infektionsschutzgesetzes sind Verdacht, Erkrankung und Tod an Milzbrand meldepflichtig, nach § 7 muss der Nachweis des Erregers aus jeglichem Material gemeldet werden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Milzbrand, Friedrich Loeffler Institut, Boddenblick 5a, 17493 Greifswald

Schlüsselliteratur

1. Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H (Hrsg) (2001) Medizinische Mikrobiologie, 8. Aufl. Urban und Fischer, Jena
2. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) (2005) Principles and Practice of Infectious Disease, 6th edn. Churchill Livingstone Inc, London
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover MC (eds) (2003) Manual of Clinical Microbiology 8th edn. ASM Press, Washington

HEIDI SCHÜTT-GEROWITT

Bacillus-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)

Erreger

Synonym(e)

„Heubazillen“

Erregerspezies

Bacillus cereus, *B. subtilis*, *B. atrophaeus*, *B. megaterium*, *B. circulans* und andere

Taxonomie

Familie Bacillaceae, Gattung Bacillus (aerob); aufgrund von 16S rRNA-Vergleichen wurden einige Bacillus-Arten neuen Gattungen (z. B. Geobacillus) zugeordnet; die klinisch relevanten Arten sind weiterhin in der Gattung Bacillus zu finden.

Historie

Die fakultativ pathogenen Bacillus-Arten wurden bereits im 19. Jahrhundert als opportunistische Infektionserreger beschrieben.

Morphologie

Grampositive, große, sporenbildende Stäbchen; die meisten Arten sind beweglich.

Genom

Nicht bekannt.

Vermehrung

Bacillus-Arten vermehren sich in normaler Atmosphäre, da sie als Aerobier Sauerstoff benötigen; sie haben eine sehr kurze Generationszeit.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Pathogenitäts- bzw. Virulenzfaktoren der Bacillus-Arten sind Enzym- und Exotoxinproduktion, z. B.

Hämolysine, Kollagenase, Proteasen, Phospholipase C u. a. sowie die Enterotoxinbildung durch *B. cereus*.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Wundinfektionen, Endophthalmitis, Lebensmittelintoxikationen.

Inkubationszeit

Stunden bis Tage.

Leitsymptome

Nekrotisierende oder gangränöse Wundinfektionen, Endophthalmitis, Lebensmittelvergiftung durch Enterotoxine von *B. cereus*.

Symptome

Durch Bacillus-Arten – überwiegend *B. cereus* – können nekrotisierende oder gangränöse Wundinfektionen nach Trauma oder Verbrennung entstehen, eine Endophthalmitis kann nach Augenverletzungen durch Heugabel oder Stroh auftreten, Meningitis-Fälle nach Pfählungsverletzung sowie Peritonitis bei Peritonealdialyse sind beschrieben. Bei immunsupprimierten Patienten und bei Drogenabhängigen können sie als opportunistische Erreger die Ursache für Sepsis (Kathetersepsis), Endokarditis, Pneumonie, Meningitis oder Osteomyelitis sein. Durch *B. cereus* kann außerdem eine Lebensmittelvergiftung aufgrund der Enterotoxinbildung in Lebensmitteln hervorgerufen werden, die einige Stunden nach der Aufnahme des Lebensmittels auftritt und mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen einhergeht.

Pathophysiologie

Da es sich bei den Bacillus-Arten um weit verbreitete Umweltbakterien handelt, gelangen sie durch Verletzungen in den menschlichen Körper und führen vor allem in Körperbereichen ohne wesentliche Abwehrfunktion – wie z. B. das Innere des Augapfels – oder bei immunkompromittierten Patienten zur Infektion. Die klinische Symptomatik hängt davon ab, wie viele der oben beschriebenen Pathogenitätsfaktoren von dem jeweiligen Erregerstamm gebildet werden. Die Lebensmittelvergiftung durch *B. cereus* ist eine reine Intoxikation: die Bakteriosporen gelangen aus der Umwelt in das Lebensmittel, vermehren sich darin bei optimalen Bedingungen (inadäquate Lagerung) sehr schnell und setzen das Enterotoxin in das Lebensmittel frei. Dabei ist zu bedenken, dass die Sporen durch Kochen nicht abgetötet werden, sodass das Problem auch bei erhitzten Lebensmitteln (z. B. Reisgerichte) auftreten kann.

Immunantwort

Nicht bekannt.

B

Differenzialdiagnose

Die aufgeführten Krankheitssymptome sind uncharakteristisch, sie können auch durch andere Mikroorganismen bedingt sein.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

In Abhängigkeit von der Lokalisation des Prozesses: Wundabstrich bzw. -sekret, Blutkulturen, Liquor, Bronchiallavage.

Diagnostische Verfahren

Diagnostisch werden die Verfahren der konventionellen Mikrobiologie angewandt: Im Grampräparat findet man grampositive große („plumpe“) Stäbchen, die sich mikroskopisch nicht gegen die Gasbranderreger abgrenzen lassen. Die Kulturen auf Blutagar weisen nach kurzer Bebrühtungszeit typisches Wachstum auf: große, graue raue evtl. schleimige Kolonien. Die Abgrenzung gegen den obligat pathogenen *B. anthracis* ist einfach, wenn die Kolonien eine starke β -Hämolyse haben, da *B. anthracis* nie hämolysiert. Zur endgültigen Identifizierung wird neben biochemischen Reaktionen auch die Beweglichkeitsprüfung herangezogen. Die meisten *Bacillus*-Arten sind beweglich, *B. anthracis* jedoch nicht. Auch die Penicillin-Resistenz von *B. cereus* wird als Identifizierungskriterium genutzt.

Befund / Interpretation

Bei der Befundinterpretation ist immer an eine mögliche Kontamination des Untersuchungsmaterials zu denken.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Da *B. cereus* immer penicillinresistent ist, kommen für die antibiotische Therapie septischer Prozesse mit dieser *Bacillus*-Art Vancomycin, Carbapeneme oder Chinolone (insbesondere Ciprofloxacin) in Frage, bei Wundinfektionen können – wenn das Testergebnis vorliegt – auch Makrolide oder Clindamycin eingesetzt werden. Bei Infektionen mit den übrigen *Bacillus*-Arten ist Penicillin das Mittel der Wahl.

Resistenz

Intrinsische Resistenz von *B. cereus* gegen Penicillin, mögliche Resistenzen einzelner Stämme gegen Makrolide oder Clindamycin.

Epidemiologie**Verbreitung**

Fakultativ pathogene *Bacillus*-Arten sind ubiquitär verbreitet.

Wirtsbereich / Reservoir

Die fakultativ pathogenen *Bacillus*-Arten sind nicht Bestandteil der Flora des Menschen oder von Tieren.

Risikogruppen

Landarbeiter (Augenverletzungen), Verbrennungspatienten, Immunsupprimierte, Drogenabhängige.

Transmission / Vektoren

Die Transmission der fakultativ pathogenen *Bacillus*-Arten erfolgt direkt aus der Umwelt.

Prävention / Impfstoffe

Abschirmung immunsupprimierter Patienten gegen Staub und Erde (z. B. keine Topfpflanzen auf Stationen), Lebensmittelhygiene

Ausbruchsmanagement

Bei Lebensmittelintoxikationen Kontrolle der Nahrungsmittel.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht nach IfSG, außer wenn es sich um Lebensmittelintoxikationen bei größeren Personengruppen handelt.

Weiterführende Informationen

- *Bacillus*-Arten werden als Bioindikatoren für Sterilisationsprozesse verwendet: z. B. *Geobacillus stearothermophilus*, dessen Wachstumsoptimum bei 55°C liegt, für die Prüfung von Autoklaven, Plasma- und Formaldehyd-Gas-Sterilisatoren und *B. atrophaeus* für die Prüfung von Heißluft- und Äthylenoxid-Gas-Sterilisatoren.
- Einige *Bacillus*-Arten sind Antibiotika-Produzenten (z. B. Bacitracin, Polymyxin).

Schlüsselliteratur

1. Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H (Hrsg) (2001) Medizinische Mikrobiologie, 8. Aufl. Urban und Fischer, Jena
2. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) (2005) Principles and Practice of Infectious Disease, 6th edn. Churchill Livingstone Inc, London
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds) (2003) Manual of Clinical Microbiology, 8th edn. ASM Press, Washington

HEIDI SCHÜTT-GEROWITT

Bacteroides**Erreger****Synonym(e)**

Bacteroides-fragilis-Gruppe

Erregerspezies

B. caccae, *B. capillosus*, *B. coagulans*, *B. coprocola*, *B. eggerthii*, *B. finegoldii*, *B. fragilis*, *B. galacturonicus*, *B. intestinalis*, *B. massiliensis*, *B. nordii*, *B. ovatus*, *B. pectinophilus*, *B. plebeius*, *B. salyersiae*, *B. stercoris*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. ureolyticus*, *B. vulgatus*, (taxonomische Stellung unklar bei *B. splanchnicus*)

Taxonomie

Phylum: Bacteroidetes; Ordnung: Bacteroidales; Familie: Bacteroidaceae

Historie

B. fragilis, Typspezies der Art Bacteroides wurde erstmals von Veillon und Zuber 1898 als *Bacillus fragilis* beschrieben und 1919 von Castellani und Chalmers in das Genus Bacteroides transferiert. Bis zum heutigen Tag wurden über 300 morphologisch und physiologisch ähnliche Isolate charakterisiert und als phänotypische Varianten von *B. fragilis* klassifiziert. In den Siebzigerjahren wurde auf der Grundlage von chemotaxonomischen (z. B. Porphyrin-Charakterisierung, Multilocus Enzym-Elektrophorese, Lipidanalysen) und genotypischen (z. B. DNA-DNA-Hybridisierung) Studien gezeigt, dass all diese Subspezies z. T. erhebliche genetische Unterschiede aufwiesen, weshalb sie als einzelne Spezies in 2 Gruppen (*B. fragilis*-Gruppe und die schwarz pigmentierte *B. melaninogenicus*-*B. oralis*-Gruppe) unterteilt wurden. 1988 wurde die Spezies der asaccharolytischen *B. melaninogenicus*-Gruppe in *Porphyromonas* umbenannt und schließlich die übrigen *B. melaninogenicus* ähnlichen Spezies von der Gattung Bacteroides in das Genus Prevotella ausgegliedert, sodass die Gattung Bacteroides sensu stricto mit einem GC-Gehalt von 39–48 Mol% derzeit nur noch 20 (humanpathogene) Arten umfasst. Weitere, ursprünglich als Bacteroides beschriebene Spezies sind heute den Gattungen Alistipes, Anaerorhabdus, Campylobacter, Capnocytophaga, Catonella, Dialister, Dichelobacter, Fibrobacter, Johnsonella, Megamonas, Mitsukella, Rikenella, Ruminobacter, Sebadella, Tanerella und Tissierella zugeordnet. 2006 wurden die Arten *B. distasonis*, *B. goldsteinii* und *B. merdae* als Genus Parabacteroides reklassifiziert.

Es ist zudem davon auszugehen, dass diese taxonomischen Umordnungen noch nicht abgeschlossen sind. So weisen *B. capillosus*, *B. coagulans*, und *B. splanchnicus* eine deutliche genetische Distanz zu Bacteroides sensu stricto auf, sodass auch bei diesen Spezies eine neue taxonomische Zuordnung erfolgen wird. Beispielsweise ist für letztgenannte Spezies die Umbenennung in *Odoribacter splanchnicus* vorgeschlagen, aber derzeit noch nicht als valide anerkannt.

Morphologie

Gramnegative, nicht sporenbildende, gekrümmte bis halbmondförmige Stäbchenbakterien. Bei älteren Kulturen kommt es zur Pleomorphie, häufig auch bei Direktpräparaten aus klinischem Material. Die taumelnde Beweglichkeit wird durch ein auf der Konkavseite inserierendes Büschel von Geißeln hervorgerufen. Die Zellgröße liegt bei 0,5–1 × 2–5 µm.

Genom

B. caccae X83951, *B. capillosus* AY136666, *B. coa-*

gulans DQ497990, *B. coprocola* AB200223, *B. eggerthii* L16485, *B. finegoldii* AB222700, *B. fragilis* NC_003228, *B. galacturonicus* DQ497994, *B. intestinalis* AB214329, *B. massiliensis* AB200226, *B. nordii*, *B. ovatus* AY155589, *B. pectinophilus* DQ497993, *B. plebeius* AB200218, *B. salyersiae*, *B. stercoris* AY155593, *B. thetaiotaomicron* AE015928, *B. uniformis* AB247146, *B. ureolyticus* L04321, *B. vulgatus* AB050111

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Als Pathogenitätsfaktoren sind bislang bei *B. fragilis* und *B. thetaiotaomicron* das Vorkommen einer antiphasozytären Schleimkapsel sowie Neuraminidase- und Fibrinolytin-Aktivität beschrieben. Weiterhin besitzt der Lipopolysaccharidanteil der Zellwand wie bei allen gramnegativen Bakterien Endotoxineigenschaften. Von *B. fragilis* wurde zudem ein Enterotoxin beschrieben, das sowohl bei kindlichen Diarrhöen als auch bei Systeminfektionen eine pathogenetische Bedeutung haben könnte.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Infektionen durch Bacteroides spp. haben keine klassische Prädispositionsstelle und sind deshalb bei allen Infektionen mit möglicher Anaerobierbeteiligung in Betracht zu ziehen. Das Krankheitsspektrum umfasst Sepsis, Hirnabszess, chronische Infektionen des HNO-Bereiches, Bisswunden, Aspirationspneumonie, Lungenabszess, Lungenempyem, Peritonitis, Appendizitis, Leberabszess, Cholangitis, Cholezystitis, gynäkologische Infektionen, septischer Abort, Infektionen von Dekubitalulzera oder Ulzera cruris, Osteomyelitis, nekrotisierende Faszitis (Fournier'sche Gangrän) und Hautabszesse. In der Regel handelt es sich um eitrige Mischinfektionen, es sind aber auch Monoinfektionen bei Sepsis oder Endokarditis beschrieben. Vor kurzem wurden bei Durchfallerkrankungen bei Kleinkindern (1–10 Jahre) Enterotoxin bildende *B. fragilis* nachgewiesen. Eine Zuordnung einzelner Spezies zu typischen Infektionen ist nicht möglich, wobei allerdings *B. fragilis* vor *B. thetaiotaomicron* in klinischen Isolaten die beiden am häufigsten nachgewiesenen Arten sind.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Leitsymptome einer Anaerobierinfektion (allerdings nicht nur beschränkt auf Bacteroides-assoziierte Infektionen) sind:

- foetide riechende Wunde oder Eiter,
- Infektlokalisation nahe an Schleimhaut-(Darm-) Oberflächen,
- Gewebnekrose mit Abszessbildung,

- Gasbildung (nicht nur beschränkt auf clostridiale Infektionen!),
- septische Thrombophlebitis,
- Pleomorphie im Grampräparat,
- negative aerobe Kultur.

Pathophysiologie

Unbekannt.

Immunantwort

Unbekannt.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Punktate von Abszessen, Blutkultur.

Diagnostische Verfahren

Bacteroides spp. sind charakterisiert durch folgende Kriterien:

- saccharolytisch mit Acetat und Succinat als metabolische Endprodukte,
- enthalten Enzyme des Hexose-Monophosphat- und Pentose-Phosphat-Weges wie Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, 6-Phosphogluconat-Dehydrogenase, Malatdehydrogenase und Glutamatdehydrogenase,
- besitzen Sphingolipide sowie eine Mischung von langkettigen Fettsäuren mit Überwiegen von geradkettigen gesättigten, Anteiso-Methyl verzweigten und Iso-Methyl verzweigten Säuren,
- wachsen in Gegenwart von 20 % Galle (*B. uniformis* schwach positiv),
- Esculin-positiv (Ausnahme: *B. vulgatus*),
- Nitratreduktion negativ.

Die Anzucht und Isolierung aus menschlichem Material erfolgt unter strikt anaeroben Bedingungen auf nährstoffreichen Vollmedien (Brucella-Agar supplementiert mit Vitamin K und Hämin, Wilkens-Chalgren-Agar, Schädler-Agar) oder Selektivmedien (Kanamycin-Vancomycin-Agar, *Bacteroides*-Galle-Eskulin-Agar). Mit Glukose, Proteosepepton, NaCl (0,5 %), Cystein, Häm und Vitamin K angereicherte Flüssigmedien erlauben die problemlose Anzucht von *Bacteroides* spp. Die Differenzierung der einzelnen Spezies erfolgt durch Kombination biochemischer und chemischer Tests (Gaschromatographie der Säuremetaboliten). Eine ausreichend gute Speziesidentifizierung kann mit kommerziellen miniaturisierten Testsystemen erfolgen.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von *Bacteroides* ist bei entsprechender klinischer Fragestellung als relevant zu bewerten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Neben der chirurgischen Therapie ist immer eine Be-

handlung mit anaerobierwirksamen Antibiotika indiziert.

Resistenz

Die nach wie vor am breitesten wirksame Substanz ist Metronidazol, aber auch die Peneme, Piperazillin/Tazobactam, Gruppe IV-Chinolone (z. B. Gatifloxacin, Moxifloxacin) besitzen eine vergleichbar hohe Aktivität gegen die *Bacteroides*-Gruppe. Innerhalb der *Bacteroides*-Gruppe ist *B. fragilis* in der Regel die empfindlichste Spezies, während *B. distasonis* und *B. uniformis* sowie mit Einschränkung *B. thetaiotaomicron* die Arten mit der höchsten Resistenz darstellen.

Primär resistent sind Aminoglykoside, aufgrund der hohen Rate an Stämmen mit Betalaktamasebildung sind die meisten Penicilline unwirksam. In den letzten Jahren wurde zudem in unterschiedlichem Umfang eine Zunahme der Resistenz gegen eine Vielzahl von Substanzen beobachtet (Clindamycin, Tetracycline, Cephalosporine), sodass für diese Substanzen eine Resistenztestung als Grundlage für eine zielgerichtete Therapie unbedingt angezeigt ist.

Epidemiologie

Verbreitung

Im Gastrointestinaltrakt von Warmblütlern, in Abwasser (Kläranlagen).

Wirtsbereich / Reservoir

Bacteroides spp. besiedeln den unteren Gastrointestinaltrakt des Menschen. Normaler Stuhl enthält bis zu 10^{11} *Bacteroides* spp. per Gramm im Vergleich zu ca. 10^8 Keimen aus der Gruppe der fakultativen Anaerobier (v. a. Enterobakterien). Die häufigste nachzuweisende Art ist dabei *B. thetaiotaomicron*, wobei die Zusammensetzung auch sehr stark von der Art der Ernährung abhängig ist.

Obwohl *Bacteroides* spp. zur normalen Darmflora des Menschen zählt, sind sie die wichtigsten Erreger von Anaerobierinfektionen. Diese Keimgruppe ist in 15–54 % aller Abdominalinfektionen, in 32–64 % aller perirektalen Abszesse und 25–50 % aller Dekubitalulzera nachzuweisen. Bei Anaerobier-Septikämien steht *B. fragilis* mit 78 % an der Spitze der verursachenden Erreger, an zweiter Stelle steht *B. thetaiotaomicron* mit rund 14 %.

Risikogruppen

Es sind keine speziellen Risikogruppen bekannt.

Transmission / Vektoren

Meist endogene Infektion.

Prävention / Impfstoffe

Nicht bekannt.

Ausbruchsmanagement

Nicht indiziert.

Meldepflicht
Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für anaerobe gramnegative Stäbchen, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Hygieneinstitut Universität Tübingen, Silcherstr. 7, 72076 Tübingen (Herr Prof. Dr. I. B. Authenrieth, Frau Priv. Doz. Dr. med. Schumacher)

Schlüsselliteratur

1. Hecht DW, Lederer L, Osmolski JR (1995) Susceptibility results for the *Bacteroides fragilis* group: Comparison of the broth microdilution and agar dilution methods. Clin Infect Dis 20:342–345
2. Shah HN (1991) The genus *Bacteroides* and related taxa. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer KH (Hrsg) The Prokaryotes, 2. Aufl. Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg

HEINRICH K. GEISS

Badedermatitis

- ▶ Schistosoma
- ▶ Zerkarien

Balamuthia

- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamoeben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Bakterien)

Balanitis

- ▶ Candida

Balantidien-Ruhr

- ▶ Balantidium coli

Balantidium coli

Erreger

Synonym(e)

Früher: *Paramecium coli* (Malmsten, 1857) bzw. *Leukophya coli* sowie *Holophya coli*

Erregerspezies

Balantidium coli

Taxonomie

System: Protozoa; Stamm Ciliophora (Ciliata); Ord-

nung: Trichostomatida; Familie: Balantidiidae; Gattung: Balantidium

Historie

Bereits 1858 wurden Vertreter der Gattung Balantidium von Claparède und Lachmann in Fröschen nachgewiesen. 1857 wurde *Balantidium coli* von Malmsten als humanpathogener Parasit unter der Speziesbezeichnung *Paramecium coli* beschrieben. 1861 folgten belegte Beobachtungen von R. Leuckart sowie 1862 von Stein, der den Einzeller der Gattung Balantidium zuordnete. 1863 erfolgte die komplette Umbenennung in *Balantidium coli*.

Morphologie

Balantidium coli ist der einzige Parasit des Menschen, der zu den Ziliaten gehört. Der holotrich bewimperte Trophozoit von *Balantidium coli* ist bei unregelmäßig ovaler Form 30–200 µm lang und 25–120 µm breit. Er besitzt ein schlitzförmiges Peristom und ist durch Kerndualismus ausgezeichnet. Neben dem bohnenförmigen Makronukleus, der die Zellaktivitäten reguliert, ist ein kleinerer, kugelig Mikronukleus vorhanden, der bei der Konjugation eine Rolle spielt. Das Zytoplasma beherbergt mehrere Nahrungsvakuolen. Die runden derbwandigen Zysten haben einen Durchmesser von 40–70 µm.

Genom

Die in Genbanken hinterlegten und veröffentlichten Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von *Balantidium coli* sind auf folgender Internetseite zu finden: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Vermehrung

Balantidium coli besitzt einen einwirtigen Entwicklungszyklus. Die Trophozoiten befinden sich im Dickdarmepithel, wo sie sich in der Mucosa und Submucosa vermehren und sich auch einzystieren. Nach der Ausscheidung mit dem Stuhl erfolgt die orale Aufnahme der infektiösen Zysten durch den neuen Wirt, wobei sich die Balantidien erneut im Dickdarm ansiedeln.

Die Vermehrung erfolgt durch eine quer verlaufende (transverse) Zweiteilung. Die sonst für Ziliophoren typische Konjugation durch Kernaustausch zweier Individuen ist eher ungewöhnlich, wurde aber im Menschen ebenfalls beobachtet.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Virulenz des jeweiligen *B. coli*-Stammes ist mit ausschlaggebend für die Entwicklung einer symptomatischen Balantidiose, wobei die meisten symptomatisch verlaufenden Infektionen mit Unterernährung, Alkoholismus, zeitgleichen Helminthosen und Immundefiziten assoziiert sind. Die pathogenetischen Auswirkungen beruhen meist nicht auf der unmittelbaren Zerstörung von Wirtszellen, sondern auf Se-

kundärinfektionen mit Bakterien. Die Darmflora des Wirts scheint also eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese des Erregers zu spielen, ebenso wie die Virulenz des Stammes und die Empfänglichkeit des Wirtes.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Balantidiose.

Synonym(e)

Balantidium-Befall, Balantidien-Ruhr.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit hängt von der Infektionsdosis und der Disposition des Patienten ab. Sie beträgt durchschnittlich 4–14 Tage, bei schwerem Befall 4 Tage, im Ausnahmefall bis zu mehreren Wochen.

Leitsymptome

Durchfall und Übelkeit gehören ebenso wie Obstipation zu den Leitsymptomen.

Symptome

Die Balantidiose kann bei Resistenzminderung zu einer ruhrartigen Erkrankung führen. Bei einer entsprechenden Prädisposition der Schleimhäute kann es bei schwerem Befall zu einer Symptomatik kommen, die der durch *Entamoeba histolytica* hervorgerufenen Amöbenruhr ähnelt. Diarrhoe mit Abgabe von blutigem, schleimigem Stuhl bzw. Dysenterie, begleitet von Koliken, Spasmen, Tenesmen, Schwindelgefühl, Übelkeit und Erbrechen sind die häufigsten Symptome. Ulzerationen entstehen sekundär und können zu hämorrhagischen Läsionen, Perforation und Peritonitis führen. Fieber tritt erst in einem späteren Stadium auf.

Bei Übergang zum chronischen Verlauf der Erkrankung wechseln Phasen der Diarrhoe mit Phasen der Obstipation. Insgesamt gilt *Balantidium coli* als eher harmloser Parasit im Caecum und Colon des Menschen, dessen Infektion oft unbemerkt (asymptomatisch) bleibt.

Pathophysiologie

Meist lebt *Balantidium coli* als harmloser Parasit im Darmlumen, kann aber auch in die Darmwand im Bereich des Caecum, Colon und Rektum eindringen. Nach der Aufnahme infektiöser Zysten penetrieren die Trophozoiten durch das Darmepithel. Hier erfolgt auch die Vermehrung. Dieser Befall führt zu Ulzerationen, die sich bis zur Muscularis propria ausdehnen und Ansatzstellen für bakterielle Sekundärinfektionen bieten. Es kommt zu Nekrosen und Abszessen, selten zur Darmperforation. Die Ziliaten befinden sich in den Randbereichen von Ulzerationen; ihre Verdriftung via Blut oder Lymphe in andere Organe (Lunge, Leber: Leberabszess) wurde in wenigen Fäl-

len beobachtet. Selten wurde auch eine extraintestinale Manifestation nachgewiesen (Peritonitis, Harntrakt, entzündliche Vaginitis). Letale Verlaufsformen kommen bei Kindern mit unbehandelter Infektion vor.

Immunantwort

Die Immunantwort führt nicht zum Schutz vor Reinfektion.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist die Balantidiose von Darmerkrankungen anderer Genese (z. B. Shigellen- oder Salmonelleninfektion) mit entsprechenden Symptomen zu unterscheiden, bei Organmanifestationen z. B. von einer *Entamoeba histolytica*-Infektion.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Bei Verdacht auf Balantidiose ist nativer (unfixierter) oder fixierter Stuhl in geeigneten Transportgefäßen einzusenden. Eine Frischstuhlabgabe (Untersuchung des nativen Stuhls innerhalb einer halben Stunde) erlaubt den Nachweis durch die mikroskopisch sichtbaren, beweglichen, großen Ziliaten. Bei fixiertem oder älterem nativem Stuhl werden i. d. R. die Zysten nach Anreicherung gefunden. Bei der Endoskopie gewonnenes Gewebsmaterial kann ebenfalls zur mikroskopischen Diagnostik genutzt werden.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Diagnostik:

- Bei Verdacht auf Balantidiose ist der direkte Nachweis der Trophozoiten und Zysten durch mikroskopische Verfahren (Sedimentationsverfahren, MIFC, SAF und Katzo-Katz-Methode) anzustreben. Eine dreifache Stuhluntersuchung erhöht die Sensitivität maßgeblich.
- Insbesondere die Frischstuhluntersuchung zum Nachweis des typischen Wimpernschlags des Ziliaten sollte durchgeführt werden.
- Zur Therapiekontrolle werden obige Nachweisverfahren im Anschluss an die Therapie vorgeschlagen.
- Bei Biopsaten erfolgt die histologische Routineuntersuchung.

Befund / Interpretation

Der mikroskopische Nachweis ist diagnostisch und stellt eine Therapieindikation dar.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Tetracycline oder Nitroimidazol, insbesondere Metronidazol sind für die Therapie von *Balantidium coli* geeignet. Auch bestätigte asymptotische Träger sollten therapiert werden.

Resistenz

Eine Resistenz gegen die genannten Substanzen ist nicht bekannt.

Epidemiologie**Verbreitung**

Balantidium coli gilt als weltweit verbreitet, mit höherer Prävalenz in tropischen und gemäßigten Klimazonen. Endemische Gebiete sind hauptsächlich die Philippinen, Indonesien, Japan, die Südseeinseln, Panama, China, Kuba und Peru. 1978 ereignete sich eine Epidemie in Ecuador.

Wirtsbereich / Reservoir

Außer dem Menschen sind Schweine (symptomlose Infektion) und Affen als Reservoir von *Balantidium coli* beschrieben. Auch in Hunden und Ratten konnte *B. coli* bereits nachgewiesen werden.

Risikogruppen

In der Schweinezucht tätige Personen, Tierpfleger, Metzger und Landwirte gehören zu den besonders gefährdeten Berufsgruppen.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt durch die fäkal-orale Aufnahme von *Balantidium coli*-Zysten, i. d. R. über kontaminierte Nahrungsmittel (z. B. Salat) oder (Trink-) Wasser. Als taktile (mechanische) Überträger kommen fliegende und kriechende Arthropoden in Betracht. Besonders gefährdete Berufsgruppen können sich beim Umgang mit Schweinedärmen infizieren. Selten ist eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung beschrieben worden. Bei Epidemien erfolgte die Erregerübertragung i. d. R. durch kontaminiertes Wasser.

Prävention / Impfstoffe

Allgemeine Hygienemaßnahmen, insbesondere bei der Stuhlhygiene, sowie die Beseitigung von Schweinefäzes wirken einer Übertragung auf den Menschen entgegen. Desinfektion von Stallungen bzw. die Vermeidung des Kontaktes mit Schweinedärmen stellen Prophylaxemaßnahmen für die Risikogruppen dar. Schweinemist sollte nicht zur Düngung verwandt werden.

Ausbruchsmangement

Aufgrund der recht selten auftretenden Balantidiose des Menschen existieren neben den allgemeinen Richtlinien keine speziellen Strategien zur Krankheitsvorbeugung und -kontrolle oder zum Ausbruchsmangement. Aufklärung, insbesondere bei Risikogruppen, sowie allgemeine Hygienemaßnahmen zur Infektkettenunterbrechung sind die Eckpfeiler einer Ausbruchsvermeidung. Sobald mehrere Fälle in einem Gebiet auftreten, sollte schnellstmöglich ein Ausbruchsmangement implementiert werden.

Meldepflicht

Die Balantidiose gehört nicht zu den in §6 IfSG ausdrücklich genannten meldepflichtigen Krankheiten. Auch ist der Nachweis von *B. coli* nach §7 IfSG nicht meldepflichtig. Im Ausbruchsfall könnte sich allerdings indirekt eine Meldepflicht nach §6 Abs. 5 IfSG ergeben.

Netzwerke wie TropNetEurop, SIMPID oder ProMED können als Plattform für Informationen über ein aktuelles Krankheitsgeschehen dienen.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

Als fachlich qualifizierte Ansprechstellen gelten praktisch alle parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen, z. B.

- Tropeninstitut Berlin; Spandauer Damm 130, 14050 Berlin
- Institut für Med. Parasitologie; Universitätsklinikum Bonn; Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin; Bernhard-Nocht-Str. 74; 20359 Hamburg
- Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität; Leopoldstr. 5, 80802 München
- Abteilung Tropenhygiene und Öffentliches Gesundheitswesen sowie Abteilung Parasitologie; Universitätsklinik Heidelberg; Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg
- Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr; Laborabteilung I (Medizin), Labor für Med. Parasitologie; Andernacher Straße 100, 56070 Koblenz

Web-Adressen

- Deutsche Gesellschaft für Parasitologie e.V.: <http://www.dgparasitologie.de> (hier auch interessante Links!)
- CDC (Center for Disease Control and Prevention): <http://www.cdc.gov>
- Identification/Diagnose: www.dpd.cdc.gov/dpdx
- Atlas of Medical Parasitology: www.cdfound.to.it/HTML/atlas.htm

Schlüsselliteratur

1. Acha PN, Szyfres B (2003) Zoonoses and Communicable Diseases common to Man and Animals; 3rd edn. vol III; Parasitoses; Pan American Health Organisation
2. Garcia LS (2001) Diagnostic Medical Parasitology, 4th edn. ASM Press, Washington
3. Janitschke K et al. (2001) Qualitätsstandards in der mikrobiologischen Diagnostik: Parasitosen. MiQ 4. Fischer-Verlag, Stuttgart
4. Krauss H, Weber A, Enders B, Schiefer HG, Slenczka W, Zahner H (1997) Zoonosen. Von Tier zu Mensch übertragbare Infektionskrankheiten, 2. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
5. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen, 2. Aufl. Fischer-Verlag, Stuttgart
6. Mehlhorn H (2001) Encyclopedic Reference of Parasitology, 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg

PATRICK SCHEID

Balkan-Grippe

- Coxiellen

Bancroft-Filarie

- Wuchereria

Bang'sche Krankheit

- Brucella

Bangui-Virus

- Bunyaviren

Barmah-Forest-Infektion

- Alphaviren

Bartholinischer Abszess

- Eubakterien

Bartholinitis

- Bilophila

Bartonella

Erreger

Synonym(e)

B. henselae und *B. quintana* wurden früher als *Rochalimaea henselae* und *Rochalimaea* bzw. *Rickettsia quintana* bezeichnet; einige *Bartonella*-Spezies als *Grahamella*-Spezies.

Erregerspezies

B. bacilliformis, *B. henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii*, *B. clarridgeiae* etc.

Taxonomie

Familie: Bartonellaceae; einziger Genus Bartonella; zurzeit 19 Spezies.

Historie

Bartonella bacilliformis und *B. quintana* wurden erstmalig in 1909 bzw. 1917 entdeckt bzw. beschrieben. Die meisten anderen *Bartonella*-Spezies wurden jedoch nach 1990 durch Einsatz molekularbiologischer

Methoden entdeckt. *B. henselae* ist das erste Bakterium, das durch Einsatz von Nukleinsäureamplifikation isoliert wurde.

Morphologie

Kleine und schlanke gramnegative Stäbchen, teilweise leicht gebogen. *B. bacilliformis* und *B. clarridgeiae* besitzen Flagellen und sind beweglich, *B. henselae* und *B. quintana* besitzen Pili und zeigen gleitende (taumelnde) Beweglichkeit.

Genom

Die kompletten Genomsequenzen von *B. henselae* und *B. quintana* stehen in GenBank unter Accession-Nr. NC_005956 und NC_005955 zur Verfügung. Die 16S rRNA-Gensequenz von anderen *Bartonella*-Spezies ist in GenBank hinterlegt.

Vermehrung

Bartonellen sind besonders anspruchsvolle Erreger. Sie wachsen sehr langsam auf Blut- oder Kochblutagar unter mikroaerophilen (5–10 % CO₂) Bedingungen. Bei der Primärisolierung werden Kolonien von *B. henselae* oder *B. quintana* i. d. R. erst nach 10–14 Tagen sichtbar. Die Kolonien sind klein, ohne Hämolyse und graben sich teilweise in den Agar ein.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die wichtigsten human-pathogenen Erreger aus der Gattung Bartonella sind *B. henselae*, *B. quintana* und *B. bacilliformis*. *B. elizabethae*, *B. vinsonii*, *B. grahamii* sind vereinzelt als Erreger von Endokarditis bzw. Neuroretinitis beim Menschen isoliert worden. *B. vinsonii* ist ein Erreger der Endokarditis beim Hund. Zu den Virulenzfaktoren von *B. henselae* und *B. quintana* zählt der TypIV-Sekretionssystem. Bei *B. henselae* ist das Adhäsins BadA ein potenzieller Virulenzfaktor.

Erkrankung 1

Krankheitsbezeichnung

Katzenkratzkrankheit.

Inkubationszeit

In der Regel 1–3 Wochen.

Leitsymptome

Chronische, regionale Lymphadenitis.

Symptome

Lymphknotenschwellung, Fieber, Abgeschlagenheit, Exanthem. In einigen Fällen treten Komplikationen wie Neuroretinitis, Meningitis, Osteomyelitis, chronisches Fieber, Mikroabszesse in Leber und Milz etc. auf.

Pathophysiologie

B. henselae ist der Erreger der Katzenkratzkrankheit,

die überwiegend bei immunkompetenten Individuen auftritt. Der Erreger gelangt durch eine Katzenkratz- oder Bissverletzung in die Haut. Es entsteht eine Primärläsion an der Eintrittspforte. In der Folge entwickelt sich eine abszedierende oder granulomatöse Entzündung der drainierenden Lymphknoten.

Immunantwort

Humoral und T Zell vermittelt.

Differenzialdiagnose

Andere infektiöse und nicht infektiöse Ursachen der Lymphadenitis.

Erkrankung 2

Krankheitsbezeichnung

Bazilläre Angiomatose, bazilläre Peliosis hepatis, rezidivierende Bakteriämie.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Bazilläre Angiomatose ist charakterisiert durch hämangiomartige Tumore in der Haut, in Subkutis bzw. inneren Organen. Leitsymptom der Peliosis hepatis sind blutgefüllte Hohlräume (Zysten) in der Leber.

Symptome

Hautläsionen, Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsabnahme.

Pathophysiologie

Bazilläre Angiomatose und Peliosis hepatis sind die Manifestation der Infektion von immunsupprimierten Personen mit *B. henselae* oder *B. quintana*. Die Erreger infizieren Endothelzellen, die in der Folge proliferieren und zur unkontrollierten Gefäßneubildung in der Haut und anderen Organen führen. Rezidivierende Bakteriämien und Fieber treten häufig im Verlauf auf.

Immunantwort

Bazilläre Angiomatose und Peliose sind opportunistische Infektionen bei Patienten mit stark geschwächter zellulärer Immunabwehr, z. B. HIV-Infizierte im AIDS-Stadium. Bei diesen Personen ist das Immunsystem i.d.R. nicht in der Lage, die Infektion zu kontrollieren.

Differenzialdiagnose

Kaposi-Sarkom, Infektionen mit atypischen Mykobakterien, CMV und andere Erreger.

Erkrankung 3

Krankheitsbezeichnung

Endokarditis.

Synonym(e)

Sogenannte kulturnegative Endokarditis, da routinemäßig durchgeführte Kulturen i.d.R. keinen Erregernachweis erbringen.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Fieber und neu aufgetretenes Herzgeräusch.

Symptome

Splenomegalie, Petechien, Hämaturie und andere Zeichen der Embolisierung, Anämie.

Pathophysiologie

► Endokarditis.

Immunantwort

► Endokarditis.

Differenzialdiagnose

Andere Erreger der kulturnegativen Endokarditis.

Erkrankung 4

Krankheitsbezeichnung

Schützengrabenfieber.

Synonym(e)

Fünftagefieber, Wolhynisches Fieber.

Inkubationszeit

3–38 Tage.

Leitsymptome

Rezidivierende Fieberschübe von ca. 5 Tage Dauer.

Symptome

Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit, Exanthem.

Pathophysiologie

Der Erreger ist *B. quintana* und wird über Insektenstich (Kleiderlaus) übertragen. Nach der initialen Vermehrung kommt es zu rezidivierenden bakteriämischen Phasen, die ca. 5 Tage andauern und mit Fieber einhergehen.

Immunantwort

Keine Daten verfügbar.

Differenzialdiagnose

Rickettsiosen, Malaria, Dengue-Fieber, Grippe, Rückfallfieber, Typhus etc.

Erkrankung 5

Krankheitsbezeichnung

Oroya Fieber und Verruga peruana.

Synonym(e)

Bartonellose, Morbus Carrión.

Inkubationszeit

Circa 3–12 Wochen.

Leitsymptome

Fieber, Anämie, Hautläsionen.

Symptome

Oroya Fieber ist das akute Stadium der Infektion, das mit hohem Fieber und hämolytischer Anämie einhergeht. Nach einer Latenzzeit von einigen Wochen bis Monaten kann sich das chronische Stadium, Verruga peruana, entwickeln, das durch pleomorphe Hautläsionen (Papel, Eruptionen, hämangiomartige Tumore) charakterisiert wird.

Pathophysiologie

Der Erreger der Bartonellose ist *B. bacilliformis*. Er gelangt durch einen Insektenstich in die Haut. Nach lokaler Vermehrung kommt es zur hämatogenen Ausbreitung mit Befall der Erythrozyten. Es entsteht eine akute, z. T. schwere hämolytische Anämie. Nach einer Latenzzeit von einigen Wochen bis Monaten kommt es zur Ausbildung von tumorartigen Gefäßneubildungen in der Haut bzw. in Subkutis durch Endothelzellproliferation.

Immunantwort

Humoral und möglicherweise T Zelle vermittelt.

Differenzialdiagnose

Andere Ursachen einer hämolytischen Anämie, Hämatom, Kaposi-Sarkom etc.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Bei Katzenkratzkrankheit Lymphknotenpunktat bzw. -biopsat und Serum. Bei bazillärer Angiomatose Blutkultur und Gewebeprobe von Haut, Leber, Milz etc. Bei chronischem und rezidivierendem Fieber und Endokarditis Blutkulturen und Serum. Bei Oroya Fieber Blutausschlag und -kultur.

Diagnostische Verfahren

Der direkte Erregernachweis im Blutausschlag ist ein Routineverfahren zur Diagnostik von Oroya Fieber. Mikroskopischer Nachweis von anderen *Bartonella*-Spezies in Gewebeproben ist nach einer Versilberungsfärbung möglich, die Sensitivität ist jedoch gering. Der kulturelle Nachweis von Bartonellen ist zeitaufwändig und z. T. wenig sensitiv. Der Nachweis von *Bartonella*-DNA mittels Nukleinsäureamplifikation aus Gewebeproben (Lymphknoten, Haut, Herzklappengewebe etc.) ist i. d. R. sensitiver und wird bevorzugt in der Diagnostik eingesetzt. Für die serologische Untersuchung steht ein Immunfluoreszenztest zum

Nachweis von Antikörper gegen *Bartonella*-Spezies zur Verfügung.

Befund / Interpretation

Der kulturelle oder molekularbiologische Nachweis von *Bartonella*-Spezies in einer Patientenprobe spricht i. d. R. für die kausale Rolle des Erregers, da Bartonellen nicht zur Standortflora des Menschen gehören.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Bartonellen sind *in vitro* empfindlich gegen viele Antibiotika-Klassen. Für die Behandlung von Infektionen mit *B. henselae* oder *B. quintana* bei HIV-infizierten Patienten werden in erster Linie Makrolide (Erythromycin) oder Tetrazykline empfohlen. Die unkomplizierte Katzenkratzkrankheit gilt als nicht therapiebedürftig. Bei Komplikationen können Makrolide, Tetrazykline, Rifampicin, Cotrimoxazol, Aminoglykoside oder Fluorochinolone eingesetzt werden. Das Oroya Fieber wurde in Vergangenheit mit Chloramphenicol behandelt. Heute wird es i. d. R. mit Tetrazyklinen, Fluorochinolon, Cotrimoxazol oder Rifampicin behandelt.

Resistenz

Trotz der guten *in-vitro*-Empfindlichkeit von *Bartonella*-Spezies ist anzunehmen, dass einige Antibiotika-Klassen, z. B. Penicilline, *in vivo* nicht wirksam sind.

Epidemiologie**Verbreitung**

Bartonella bacilliformis kommt in den Andenregionen von Peru, Ecuador und Kolumbien vor. Das Verbreitungsgebiet entspricht dem des Vektors. *B. henselae* und *B. quintana* kommen vermutlich weltweit vor.

Wirtsbereich / Reservoir

Der Mensch ist der einzige Wirt für *B. bacilliformis* und *B. quintana*. Die Hauskatze ist der natürliche Wirt für *B. henselae*. Andere *Bartonella*-Spezies sind im Tierreich verbreitet und haben unterschiedliche Reservoirs, z. B. Nagetiere, Vögel, Dammwild, Hunde etc.

Risikogruppen

Personen mit intensivem Kontakt zu Katzen haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen durch *B. henselae*. Immunsupprimierte Personen (HIV-Infizierte, Transplantierte, Malignompatienten) sind prädestiniert für bazilläre Angiomatose, Perlsis Hepatitis und Mikroabszessbildung in Leber oder Milz. Bewohner bestimmter Andenregionen haben ein erhöhtes Risiko für eine Infektion durch *B. bacilliformis*.

Transmission / Vektoren

B. henselae wird durch Katzenkratz- oder Bissverletzungen auf Menschen übertragen. Die Übertragung zwischen Katzen erfolgt über den Katzenfloh. *B. bacilliformis* wird durch Stechmücken der Gattung Lutzomyia und *B. quintana* durch die Kleiderlaus übertragen. Andere *Bartonella*-Spezies können auch durch Zecken übertragen werden.

Prävention / Impfstoffe

Kein Umgang mit infizierten bzw. potenziell infizierten Tieren (Katzen) bei abwehrgeschwächten Patienten. Bekämpfung des Flohbefalls bei Katzen (*B. henselae*). Verbesserung der hygienischen und sozialen Bedingungen zur Bekämpfung des Lausbefalls (*B. quintana*). Expositionsprophylaxe für Mückenstiche in Ländern, in denen *B. bacilliformis* endemisch ist.

Ausbruchsmanagement

Keine Daten verfügbar.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Konsiliarlabor für Bartonellen: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Tübingen, Elfriede-Aulhorn-Str. 6, 72076 Tübingen

Web-Adressen

- <http://www.cdc.gov/healthypets/diseases/catscratch.htm>
- <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/023-024.htm>

Schlüsselliteratur

1. Arvand M (2005) Bartonella. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg), Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, 5. Aufl. Springer-Verlag, Heidelberg
2. Welch DF, Slater LN (2003) Bartonella and Afipia. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover HY (eds), Manual of Clinical Microbiology, 8th edn. ASM Press, Washington DC
3. Welch DF, Slater LN (2005) Bartonella, including cat scratch disease. In: Mandell, Douglas and Bennett's (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edn. Churchill Livingstone, New York

MARDJAN ARVAND

Basidiobolomykose

- Basidiobolus ranarum

Basidiobolus ranarum**Erreger****Erregerspezies**

Basidiobolus ranarum

Taxonomie

Abteilung: Zygomycota; Klasse: Zygomycetes; Ordnung: Entomophthorales; Familie: Basidiobolaceae; Gattung: Basidiobolus

Historie

Die Basidiobolomykose wurde erstmals 1956 von Lie-Kian-Joe bei drei indonesischen Kindern beschrieben. Die Kinder hatten flache, nicht verschiebliche, subkutane Granulome im Gesäßbereich.

Morphologie

Wirtsgewebe: Unseptiertes oder sehr selten septiertes Myzel, umgeben von eosinophilem hyalinem Material innerhalb subkutaner Granulome (wie Conidiobolomykose). Die Hyphen sind im Allgemeinen kurz und haben einen Durchmesser von 3,5–10 µm. Verzweigungen kommen selten vor und sind rechtwinklig. Im Gegensatz zu den Mucorales hat Basidiobolus keine Affinität zu Gefäßwänden; Infarzierungen und Nekrosen treten daher nicht auf.

Kultur: Gutes Wachstum bei 25–30°C, schwächeres bei 37°C. Nach 2–5 Tagen Ausbildung gelblicher bis grauer, dünner, flacher, glabrer und wachsartiger Kolonien mit zahlreichen radiären Furchen.

Mikroskopisch: Die Hyphen sind großkalibrig, 8–20 µm, mit gelegentlichen Septen in jungen Kulturen und häufiger werdender Septierung bei fortschreitender Sporulation. Nach 10 Tagen Ausbildung von kugeligen Zygosporien, 20–50 µm, mit glatten, leicht wellenförmigen Zellwänden. Die konidiogenen Zellen unterscheiden sich nicht von den vegetativen Hyphen. Sie haben ein basales Septum und produzieren apikal Konidien. Die Konidien sind sphärisch bis birnenförmig und werden aktiv in Richtung von Lichtquellen abgestoßen.

Genom

B. ranarum ist ein eukaryonten Organismus, über dessen Genomgröße und Chromosomenzahl noch keine Daten vorliegen. Es sind bisher nur Teile des Genoms sequenziert. Für die taxonomische Einordnung wichtige Sequenzen sind die des 18S ribosomalen RNA-Gens und des 28S rRNA-Gens.

Vermehrung

B. ranarum ist homothallisch.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Eingeordnet in Risikogruppe 2. Aufgrund der geringen Fallzahl an Erkrankungen weltweit wird eine niedrige Virulenz des Erregers angenommen. Die Thermotoleranz mit Wachstum bei 37°C könnte einen Virulenzfaktor darstellen. Es besteht eine Antigengemeinschaft mit Conidiobolus spp.

Erkrankung**Krankheitsbezeichnung**

Basidiobolomykose.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der humanen Basidiobolomykose ist unbekannt.

Leitsymptome

Harter subkutaner Knoten am Oberschenkel oder Gesäß.

Symptome

Beginn der Erkrankung zumeist mit einem singulären, scharf umschriebenen, schmerzlosen, induriierten, subkutanen, chronisch persistierenden Knoten, der sich im Verlauf der Erkrankung lokal ausbreitet. Prädispositionsstellen: Oberschenkel, Gesäß, Perineum. Der Knochen ist niemals mitbetroffen (im Unterschied zum Eumyzetom), die Haut über der Läsion kann im Krankheitsverlauf ulzerieren. Selten wurden Fälle gastrointestinaler Infektionen beschrieben.

Pathophysiologie

Sporen von *B. ranarum* gelangen traumatisch in die Haut und führen zu lokaler Infektion mit Granulombildung.

Immunantwort

Lokale Ausbildung eines Granuloms, das viele eosinophile Leukozyten enthält.

Differenzialdiagnose

Conidiobolomykose, Eumyzetom, Sporotrichose, Filariose, Onchozerkose, Tuberkulose.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Subkutane Gewebebiopsie.

Diagnostische Verfahren

Direktmikroskopie: Im KOH- oder Calcofluorweiß-KOH-Präparat einer Biopsie sind breite, nicht oder spärlich septierte Hyphen mit lichtbrechenden Wänden und granulären Einschlüssen zu sehen.

Kultur: Auf Sabouraud-Glucose-Agar wachsen bei 25–30°C nach 2–5 Tagen wachsartige bis pulverige, cremefarbene bis leicht graue Kolonien mit radiären Furchen. Diese werden mikromorphologisch identifiziert (► Morphologie).

Serologie: Ein Immundiffusionstest zur Antikörper-Diagnostik wurde entwickelt, ist aber nicht kommerziell verfügbar.

Befund / Interpretation

Eine Biopsie des Granuloms mit Kultur und Histopathologie ist diagnostisch. Der mikroskopische Nachweis großer, nicht oder spärlich septierter, kurzer Hyphen, umgeben von hyalinem eosinophilem Material in subkutanen Granulomen ist sehr charakteristisch, muss aber durch den kulturellen Erregernachweis bestätigt werden.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Es gibt keine Standardtherapie, einige Infektionen heilen spontan. Chirurgische Maßnahmen sind umstritten aufgrund der Gefahr der Erregerausbreitung. Erfolgreich eingesetzte Medikamente sind Kaliumjodid, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Amphotericin B, orale Azole und Kaliumjodid kombiniert mit oralen Azolen. Die Therapiedauer beträgt 3–6 Monate. Die Behandlung ist schwierig und nicht immer erfolgreich.

Resistenz

In vitro-Daten sind sehr begrenzt. Eine generelle *in vitro*-Resistenz besteht für Flucytosin, gegen Amphotericin B sind 50 % der Isolate resistent.

Epidemiologie**Verbreitung**

Bis heute wurden weltweit über dreihundert Fälle von Basidiobolomykose beschrieben. Die größten Serien stammen aus Uganda. Hauptverbreitungsgebiete des Erregers sind Uganda und Indien sowie andere Gebiete im tropischen Afrika und Asien.

Wirtsbereich / Reservoir

B. ranarum wurde weltweit, vor allem aber in feuchten tropischen Regionen, in abgestorbener Vegetation und im Erdboden gefunden. Zudem kommt er im Gastrointestinaltrakt und Kot von Reptilien, Amphibien und Fledermäusen vor. Erkrankungen wurden auch bei Pferden und Hunden beschrieben.

Risikogruppen

Betroffen sind gesunde Personen im tropischen Afrika und in Südostasien, vornehmlich Jungen unter 10 Jahren. Es sind keine prädisponierenden Faktoren bekannt.

Transmission / Vektoren

Es wird angenommen, dass Sporen von *B. ranarum* durch Mikrotraumata und Insektenstiche in subkutanes Gewebe gelangen. Eine direkte Inokulation in das Perineum kann durch die Verwendung kontaminierter Pflanzenblätter als Toilettenpapier-Ersatz erfolgen.

Prävention / Impfstoffe

Hygienische Pflege von Mikrotraumata und Insektenstichen. Tragen von Kleidung, die Rumpf sowie Extremitäten bedeckt. Keine Verwendung von Pflanzenblättern als Ersatz für Toilettenpapier.

Ausbruchsmanagement

Die Erkrankung ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar. Ausbrüche kommen nicht vor.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für die *B. ranarum*-Infektion in Deutschland keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Expertenlaboratorium für Zygomyceten: Prof. Dr. R. Rüchel, Zentrum für Hygiene und Humangenetik, Abteilung Mykologie, Georg-August-Universität, Kreuzberggring 57, 37075 Göttingen.
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, PO Box 85167, NL-3508 AD Utrecht, The Netherlands. Tel.: +31-30-2122600, Fax: +31-30-2512097, E-Mail: info@cbs.knaw.nl

Web-Adressen

- DoctorFungus Corporation: <http://www.doctorfungus.org>
- National Center of Biotechnology Information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, Niederlande: <http://www.cbs.knaw.nl>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, Basidiobolus, pp 115–117
2. Gugnani HC (1999) A review of zygomycosis due to *Basidiobolus ranarum*. Eur J Epidemiol 15:923–929
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, Lea & Febiger, Philadelphia, London. Chapter 17: Entomophthoromycosis, pp 447–463
4. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ (2000) Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev 13: 236–301
5. Richardson MD, Koukila-Kähkölä P, Shankland GS (2003) Rhizopus, Rhizomucor, Absidia, and other agents of systemic and subcutaneous zygomycoses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds) Manual of Clinical Microbiology, vol 2, 8th edn. ASM Press, Washington DC, pp 1761–1780

REINHARD KAPPE, DAGMAR RIMEK

Batai-Virus

- ▶ Bunyaviren

Bayou-Virus

- ▶ Hantaviren

Bazilläre Angiomatose

- ▶ Bartonella

Bejel

- ▶ Treponemen

Bergfieber

- ▶ Coltivirus

Bettwanzen

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Beulenpest

- ▶ Yersinien

Bhanja-Virus

- ▶ Bunyaviren

Bifidobakterien**Erreger****Synonym(e)**

Bifidobacterium breve: *Bifidobacterium parvulum*, *Bifidobacterium dentium*, *Actinomyces eriksonii*

Erregerspezies

Gattung: *Bifidobacterium*; Arten: z. B. *B. dentium*, *B. longum* und *B. breve*

Taxonomie

Bacteria; Firmicutes; Phylum: Actinobacteria; Subklasse: Actinobacteridae; Order: Bifidobacteriales; Familie: Bifidobacteriaceae; Gattung: *Bifidobacterium*. Zurzeit sind 41 Spezies und 1 Subspezies bekannt.

Historie

Im Jahre 1900 wurden Bifidobakterien als charakteristischer und vorherrschender Bestandteil der Darmflora muttermilchernährter Säuglinge entdeckt und von Tissier zunächst als „*Bacillus bifidus communis*“ bezeichnet.

Morphologie

Kurze, gleichmäßig geformte, gerade oder gebogene, unregelmäßig angefarbte, grampositive Stäbchen oder elongierte oder fädige Zellen mit aufgetriebenen Enden und deutlichen oder angedeuteten Verzweigungen.

Genom

Genetik: *Bifidobacterium dentium*: M58735 16S ribosomal RNA; Protein: AAF43457, heat shock protein 60.

Vermehrung

Nicht ausreichend untersucht.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Nicht ausreichend bekannt; protektive Eigenschaften bei der Entstehung des Colonkarzinoms und Wirkung als Immunmodulatoren werden diskutiert.

Erkrankung**Krankheitsbezeichnung**

Isolierung aus kariösen Zahnläsionen und Abszessen, meist in Mischkulturen mit anderen Anaerobiern; gelegentlich Isolierung von *B. longum* und *B. breve* aus Eiter und Sekreten.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Zahnschmerzen, Fieber.

Symptome

Zahnschmerzen, Fieber, Schwellung.

Pathophysiologie

B. dentium hat als einzige Spezies eindeutige human-pathogene Eigenschaften („*Actinomyces eriksonii*“)

Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

► Gattung Actinomyces.

Mikroskopie: Gram-Präparat: kurze, gleichmäßig geformte, gerade oder gebogene, unregelmäßig angefarbte, grampositive Stäbchen oder elongierte oder fädige Zellen mit aufgetriebenen Enden und deutlichen oder angedeuteten Verzweigungen; nicht säurefest, unbeweglich.

Kultur: ► Gattung Actinomyces (Bifidobakterien sind aber deutlich strengere Anaerobier als Actinobakterien); glatte, leicht gewölbte, runde, weißliche bis cremefarbene Kolonien weicher Konsistenz.

Differenzierung: Differenzierung bis zur Gattung: üblicherweise katalase-, nitratreduktase- und indolnegativ; Ganzzellextrakte enthalten weder DAP noch Mykolsäuren; fermentative Stoffwechselendprodukte: Essigsäure und Milchsäure (Milchsäure < Essigsäure); Differenzierung bis zur Spezies anhand physiologischer Leistungen.

Sensibilitätsprüfung: ► Gattung Actinomyces.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

► Gattung Actinomyces.

Resistenz

Keine bekannt.

Epidemiologie**Verbreitung**

Weltweites Vorkommen.

Wirtsbereich / Reservoir

Darmflora muttermilchernährter Säuglinge, Dickdarmflora aller Menschen (ca. 45 % der Dickdarmbakterien), (Probiotika), ggf. Scheidenflora.

Risikogruppen

Sporadisches Auftreten.

Prävention / Impfstoffe

Regelmäßige Zahnpflege.

Ausbruchsmanagement

Regelmäßige Zahnpflege und Zahnarztbesuche.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Prof. Dr. med. K.P. Schaal, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Institut für Med. Mikrobiologie und Immunologie, Aktinomyzetenlaboratorium, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel. 0228-287-5520, Fax: 0228-287-4480, E-Mail: schaal@mibio3.med.uni-bonn.de

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut: <http://www.rki.de>
- WHO World Health Organization: <http://www.who.org>
- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov>

Schlüsselliteratur

1. Brandis H, Köhler W, Eggers HJ, Pulverer G (Hrsg) (1994) Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie, 7. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
2. Burkhardt F (Hrsg) (1998) Mikrobiologische Diagnostik. Thieme, Stuttgart
3. Raymond A, Smego Jr, Foglia G (1998) Actinomycosis. Clinical Infectious Diseases 26:1255–1263
4. Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG (eds) (1986) Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, vol II. Williams & Wilkins, Baltimore, USA

KLAUS PETER SCHAAL, WILTRUD MARIA MOLL,
ÜBERARBEITET VON NURITH J. JAKOB

Bilharziose

► Schistosoma

Bilophila

Erreger

Erregerspezies

B. wadsworthia

Taxonomie

Phylum: Proteobacteria; Klasse: Deltaproteobacteria; Ordnung: Desulfovibrionales; Familie: Desulfovibrionaceae; Genus: Bilophila

Historie

Erstmalige Beschreibung 1989 durch Baron und Kollegen, die aus Kulturen von perforierten und gangränösen Appendices sowie aus Peritonealexsudat und -eiter ein bislang unbenanntes Bakterium isolieren konnten. 2005 wurde durch Kuever *Bilophila wadsworthia* als einzige Spezies der Gattung Bilophila zusammen mit den Gattungen Desulfovibrio und Lawsonia der neuen Familie Desulfovibrionaceae zugeordnet.

Morphologie

Gramnegative, strikt anaerobe, unbewegliche, nicht sporenbildende, pleomorphe Stäbchenbakterien mit geschwollenen Enden, vakuolenähnlichen schlecht anfärbbaren Bereichen. Die variabel anfärbbaren Zellen haben eine Größe von 0,7–1,1 × 1–10 µm.

Genom

L35148 (rRNA Gen).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Schwache Endotoxinbildung, bislang unbekannte Adhäsionsfaktoren.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

B. wadsworthia ist das dritthäufigste anaerobe Isolat, das bei gangränöser und perforierter Appendizitis isoliert wurde. Weiterhin sind Isolate meist in aerob/anaeroben Mischkultur beschrieben aus Blutkulturen von Patienten mit Leberabszessen, Galle von Patienten mit akuter oder chronischer Cholezystitis, Eiter von tiefen Abszesswunden bei Bartholinitis, nekrotisierender Faszitis (Fournier'sches Gangrän), Leberabszess, Ulzera bei Diabetes und tiefen Hautabszessen. Nachweis auch aus extraintestinalen Abszessmaterialien (Otitis media, Hirnabszess, Osteomyelitis). Aufgrund der langwierigen Anzucht ist das pathogene Spektrum von *B. wadsworthia* noch nicht abschließend abzuschätzen.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Pathophysiologie

Unbekannt.

Immunantwort

Unbekannt.

Differenzialdiagnose

Appendizitis, intraabdominale Abszesse, Cholezystitis, Sepsis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Abszessmaterial, Blutkultur.

Diagnostische Verfahren

Sichtbares Wachstum auf Brucella-Agar frühestens nach 48 h Bebrütung bei 35°C mit einer Koloniegroße von 0,6–0,8 mm. Die Kolonien sind rund, manchmal irregulär, erhaben, durchscheinend und grau. Die Anzucht erfolgt am besten auf Brucella-Blut- oder Bacteroides-Galle-Eskulin-Agar, wobei sich auf letzterem charakteristische Kolonien mit einem schwarzen Zentrum ausbilden. Das Wachstum wird durch Zusatz von 20 % Galle und 1 % Pyruvat stark gefördert (Bilophila = galleliebend). Auffälligstes biochemisches Merkmal ist die sehr starke Katalase-Reaktion. Nitrat wird zu Nitrit und z. T. zu N₂ reduziert, H₂S-positiv, negative Stärke- und Eskulinhydrolyse, oxidase-, lecithinase-, lipase- und gelatinasenegativ. *B. wadsworthia* ist asaccharolytisch, Hauptfermentationsprodukte in Pepton-Hefe-Bouillon sind Acetat und unterschiedliche Mengen Succinat und Laktat.

Befund / Interpretation

Nachweis aus klinisch relevanten Materialien ist als pathologisch zu bewerten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Insgesamt ist *B. wadsworthia* sehr empfindlich gegen eine Vielzahl von Antibiotika, wie Metronidazol, Chinolone, Cephalosporine, Clindamycin, Peneme und β-Laktam/β-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen.

Resistenz

Bildung einer β-Laktamase.

Epidemiologie

Verbreitung

Offensichtlich bei Warmblütlern regelhaft nachzuweisen.

Wirtsbereich / Reservoir

B. wadsworthia stellt einen relativ konstanten, wenn auch zahlenmäßig geringen (ca. 105 Zellen/g Stuhl bei einer Gesamtzahl von 1011 Zellen/g Stuhl) Anteil der menschlichen Darmflora dar. Weiterhin ließ sich

in einer Untersuchung *B. wadsworthii* in 4 von 100 Speichelproben und 3 von 100 Vaginalsekreten gesunder Probanden und in Zahntaschenproben von Hunden nachweisen, ohne dass bislang Erkenntnisse über die Rolle als Bestandteil der physiologischen Flora vorliegen.

Transmission / Vektoren

Endogene Infektion.

Prävention / Impfstoffe

Keine bekannt.

Ausbruchmanagement

Nicht indiziert.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für anaerobe gramnegative Stäbchen, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Hygieneinstitut Universität Tübingen, Silcherstr. 7, 72076 Tübingen (Herr Prof. Dr. I. B. Authenrieth, Frau Priv. Doz. Dr. med. Schumacher)

Schlüsselliteratur

1. Baron EJ, Summanen P, Downes J, Roberts MC, Wexler H, Finegold SM (1989) *Bilophila wadsworthii*, gen. nov. and sp. nov., a unique Gram-negative anaerobic rod recovered from appendicitis specimens and human faeces. J Gen Microbiol 135:3405–3411
2. Bennion RS, Baron EJ, Thompson J, Downes J, Summanen P, Finegold SM (1990) The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis – revisited. Ann Surg 211:165–171
3. Claros MC, Schuller A, Laue H, Schumacher U, Jacob M, Adler B, Hunt Gerardo S, Goldstein EJC, Rodloff A (2000) Charakterisierung von Stämmen der Spezies *Bilophila wadsworthii*. Mikrobiologie 10:163–168
4. Finegold SM, Summanen P, Gerardo SH, Baron EJ (1992) Clinical importance of *Bilophila wadsworthii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 11:1058–1063
5. Summanen P, Wexler H, Finegold SM (1992) Antimicrobial susceptibility testing of *Bilophila wadsworthii* by using triphenyltetrazolium chloride to facilitate endpoint determination. Antimicrob Agents Chemother 36:1658–1664

HEINRICH K. GEISS

Bioterrorismus, infektiologische Aspekte

„Alles, was sich als Waffe nutzen lässt, wird auch als Waffe verwendet.“

Stanislaw Lem 1921

Infektionskrankheiten sind ständige Begleiter und gefürchtete Geißeln der Menschheit. Pest und Pocken versetzen als todbringende Seuchen die Menschen nicht erst seit dem Altertum in Schrecken (lat.: terror). Archaische Ängste und eine hohe Medienaufmerksamkeit sorgen mitunter bis in die Gegenwart noch für Panik und irrationale Reaktionen, wie die Massenflucht während eines ungewöhnlichen Lungenpestausbruchs in Surat im Herbst 1994 und daraus resultierende drastische Flug- und Handelsbeschränkungen mit Indien beweisen.

Epidemien haben in der Vergangenheit viele Kriege entscheidend beeinflusst und nicht selten die Eroberung und Besiedlung neuer Territorien begünstigt. So soll im Jahre 1346 ein Pestausbuch in dem von Tartaren belagerten Kaffa auf der Halbinsel Krim die Verteidiger zur Übergabe ihrer Stadt gezwungen haben. Pizarro konnte das Inkareich vermutlich nur deshalb erobern, weil eingeschleppte Infektionskrankheiten auf eine immunologisch naive Bevölkerung trafen und diese so dezimierten, dass kein nennenswerter Widerstand mehr möglich war.

Die biologische Bedrohung

Nur wenige Jahrzehnte nach ihrer Entdeckung wurde das militärische Potenzial von Mikroorganismen erkannt. In einigen europäischen Ländern, den USA und Japan begann man nach dem 1. Weltkrieg, verschiedene Mikroorganismen und Toxine systematisch auf ihre militärische Nutzbarkeit hin zu untersuchen. Nach dem Ende des 2. Weltkriegs wurde bekannt, dass Angehörige der japanischen Unit 731 in der besetzten Mandschurei die Wirkung verschiedener Krankheitserreger (u. a. Pest-, Typhus-, Rotz- und Cholerabakterien) an Menschen getestet und durch Luftangriffe mit infizierten Flöhen Pestepidemien unter der chinesischen Zivilbevölkerung verursacht hatten. Als Ergebnis ihrer geheimen B-Waffenprogramme haben nach 1945 einige Staaten im Verlaufe des Kalten Krieges unterschiedliche Arten biologischer (B-) Kampfstoffe produziert und als biologische (B-) Waffen (syn.: B-Kampfmittel) munitioniert. Bis zum Anfang der Siebzigerjahre war eine heute als „dirty dozen“ bekannte Palette von Toxinen und Krankheitserregern identifiziert worden, die aufgrund von Labor- und Freilandversuchen als B-Kampfstoffe für Aerosoleinsätze gegen operativ-taktische und strategische Ziele geeignet erschienen

(► Tab. 1). Welche medizinischen Folgen ein großflächiger B-Aerosol-Luftangriff mit 50 kg Milzbrandsporen auf ein Ballungszentrum gehabt hätte, wurde durch eine Expertenkommission der WHO 1970 mathematisch modelliert. Danach wären in einer Großstadt mit 500.000 ungeschützten Einwohnern bis zu 125.000 Personen erkrankt und 95.000 der Patienten verstorben. Seitdem betrachtet man biologische Waffen auch als Massenvernichtungsmittel. Um sie zu bannen, wurde 1974 das Übereinkommen zum Verbot der Entwicklung, Herstellung und Lagerung biologischer und Toxinwaffen sowie ihre Vernichtung (=B-Waffen-Übereinkommen) abgeschlossen.

Leider verhinderte es in der Folgezeit nicht, dass diese Kampfmittel insgeheim entwickelt und hergestellt wurden, wie die Offenlegung des irakischen B-Waffenpotenzials Anfang der Neunzigerjahre beweist. Seitdem wuchs die Sorge, dass nicht nur Regierungen, sondern auch staatlich unterstützte oder unabhängig agierende Terroristen, Gruppen der organisierten Kriminalität und Einzeltäter in den Besitz von B-Kampfmitteln gelangen könnten. Experten nehmen an, dass bei ausreichendem naturwissenschaftlichem, medizinischem und biotechnischem Sachverstand biologische Kampfstoffe relativ billig, einfach und ohne Aufsehen mit derzeit verfügbaren „dualen“ Technologien hergestellt und mit handelsüblicher Technik auf unterschiedliche Weise ausgebracht werden könnten. Für eine biologische Kriegsführung oder bioterroristische Anschläge potenziell nutzbare Krankheitserreger und Toxine, sogenannte „kritische“ oder „biologische (B-) Agenzien“, sind durchaus verfügbar, da sie in vielen Ländern natürlich vorkommen.

Spätestens seit den Terrorakten vom 11. September 2001 und den Anschlägen mit Anthraxsporen kontaminierten Briefen in den USA sowie durch die Milzbrandfehlalarme in Deutschland werden biologische Bedrohungen auch hierzulande stärker wahrgenommen. Dazu trugen nicht zuletzt Medienkampagnen bei, die eine stark verunsicherte Öffentlichkeit über mögliche biologische Risiken und Gefährdungen aufzuklären suchten. Aufgefordert durch die Europäische Kommission und die WHO wurde der Schutz der Bevölkerung vor biologischen Gefahren verstärkt, indem u. a. das Zentrum für biologische Sicherheit am Robert-Koch-Institut und entsprechende regionale Kompetenzzentren eingerichtet und ein nationaler Pockenalarmplan erarbeitet wurden. Spezielle Aus- und Fortbildungsangebote dienen dazu, Rettungs- und Ordnungskräfte, Angehörige des öffentlichen Gesundheitsdienstes und das ambulant und stationär tätige medizinische Personal auf mögliche biologische

Schadensszenarien vorzubereiten, die Folge von biologischem (Bio- oder B-) Terrorismus sind.

Gewöhnlich wird als Bioterrorismus eine Drohung mit oder der Einsatz von biologischen Kampfmitteln, biologischen Kampfstoffen und vergleichbaren Substanzen durch Staaten, Gruppen oder Einzelpersonen aus politischen, militärischen, religiösen, ökonomischen oder anderen Beweggründen bezeichnet. Angedrohte oder tatsächlich erfolgte bioterroristische Anschläge zielen darauf ab, physische und psychische Schäden auszulösen, Bevölkerungsgruppen in Angst und Panik zu versetzen und zu demoralisieren, eine Gesellschaft wirtschaftlich zu schwächen, politisch zu destabilisieren oder sogar zu paralysieren.

Die größte Gefährdung würde dabei von einer Anwendung biologischer Waffen ausgehen, d. h. von Kombinationen aus biologischen (B-) Kampfstoffen und speziellen technischen Einsatzmitteln, die für militärische Ziele bestimmt sind.

Biologische Kampfstoffe

Biologische Kampfstoffe sind zu nicht friedlichen Zwecken produzierte vermehrungsfähige Organismen und physiologisch aktive Stoffe, die den Tod, eine vorübergehende Handlungsunfähigkeit oder eine dauerhafte Schädigung des Menschen verursachen können.

Über 30 Arten und Typen von Krankheitserregern und Toxinen gelten nach Ansicht internationaler Expertengremien und der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta als potenzielle B-Kampfstoffe. Einige der Agenzien sind aus bisher offengelegten B-Waffen-Programmen bekannt, wurden schon einmal waffenfähig gemacht oder bei terroristischen bzw. kriminellen Aktionen eingesetzt. Es handelt sich dabei um besonders wirksame mikrobielle, pflanzliche oder tierische Toxine und hoch virulente Stämme einiger natürlich vorkommender, human- und tierpathogener Bakterien-, Viren- und Pilzarten. Diese können relativ leicht vermehrt und stabilisiert („munitioniert“) werden, sind besonders umweltresistent und bleiben dadurch in Aerosolform in der Luft für mehrere Stunden biologisch aktiv (► Tab. 1).

Die Mehrzahl der hier aufgeführten Mikroorganismen gehört der Risikogruppe 3 oder 4 an. Es sind Erreger gefährlicher, d. h. lebensbedrohender und/oder von Mensch zu Mensch übertragbarer Zoonosen, die in Deutschland normalerweise nicht oder sehr selten auftreten. Infektionen mit den meisten dieser Krankheitserreger verlaufen überwiegend klinisch manifest und weisen unbehandelt eine schlechte Prognose und hohe Letalität auf. Da es kaum ausreichend effiziente standardisierte Nachweisverfahren bzw. zertifizierte kommerzielle Tests

Tabelle 1

Spektrum möglicher übertragbarer B-Agenzien entsprechend internationaler Bedrohungsanalysen und der Kategorisierung der Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, USA

B-Agens	Krankheitsbild	Früherer B-Kampfstoff ²	Gelistetes Agens	CDC- Kategorie	Exposi- tionsform	Mensch-Mensch- Übertragbarkeit
<i>Bacillus anthracis</i> (Sporen) ^{***}	Anthrax*	+	+	A	Ae, K	wenig wahrscheinlich
<i>Clostridium botulinum</i> -Neurotoxine ^{***} (Botulinumtoxine)	Botulismus*	+	+	A	Ae, K	nein
<i>Yersinia pestis</i> ^{***}	Pest*	+	+	A	Ae, K, V	Lungenpest: hoch
Variola major Virus	Pocken*	+	+	A	Ae, (K)	hoch
<i>Francisella tularensis</i> ssp. <i>tularensis</i>	Tularämie**	+	+	A	Ae, K	nein
Filoviren (Ebola- und Marburg-Virus)	hämorrhagisches Fieber*	+	+	A	Ae	mäßig
Arenaviren (Lassa-, Machupo-, Junin und Sabiavirus)	hämorrhagisches Fieber*		+	A	Ae, K	mäßig
<i>Brucella</i> -Spezies (<i>melitensis</i> , <i>suis</i> , <i>abortus</i>)	Brucellose**	+	+	B	Ae, K	nein
<i>Burkholderia mallei</i>	Rotz*	+	+	B	Ae, K	gering
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Melioidose*		+	B	Ae, K	wenig wahrscheinlich
<i>Chlamydia psittaci</i>	Ornithose**		+	B	Ae, K	wenig wahrscheinlich
<i>Coxiella burnetii</i>	Q-Fieber**	+	+	B	Ae, K	wenig wahrscheinlich
<i>Rickettsia prowazekii</i>	epidemisches Fleckfieber*		+	B	Ae, K, T	nein
<i>Rickettsia rickettsii</i>	Felsengebirgs-fieber**		+		Ae, V, T	nein
<i>Rickettsia typhi</i>	Murines Fleckfieber**		+		Ae, V	nein
<i>Orientia tsutsugamusi</i>	Tsutsugamusi-Fieber**		+		Ae	nein
<i>Salmonella</i> spp., ^{***} <i>Shigella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> O157	Salmonellose**, Typhus abdominalis**, Paratyphus**, Shigellose**, Gastroenteritis**		+	B	K	mäßig
<i>Vibrio cholerae</i> <i>Vibrio El Tor</i>	Cholera**	+	+	B	K	mäßig

Tabelle 1
Fortsetzung

B-Agens	Krankheitsbild	Früherer B-Kampfstoff ²	Gelistetes Agens	CDC-Kategorie	Expositionform	Mensch-Mensch-Übertragbarkeit
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Cryptosporidiose**			B	K	gering
Alphaviren (VEE, WEE-, EEE- Virus)	Venezolanische, Westliche, Östliche Pferdenzephalitiden**	+	+	B	Ae, V	nein
Bunyaviren (Hantaviren, Krim-Kongo-Hämorrhagisches Fieber-, Rift-Tal-Fieber-Virus)	hämorrhagisches Fieber*, epidemische Nephropathie**, Hanta-Pulmonal-Syndrom*		+	C	Ae	hämorrhagisches Fieber: gering
Flaviviren (Zeckenenzephalitis-viren, Gelbfieber-, Dengue-Fieber-, Japanische Enzephalitis-, Omsker Hämorrhagisches Fieber-, Kyasanur Waldkrankheit-Virus)	Gelbfieber*, Denguefieber**, Japanische B- Enzephalitis*, hämorrhagisches Fieber*		+	C	Ae, K, T	wenig wahrscheinlich
<i>Francisella tularensis</i> ssp. <i>holarctica</i>	Tularämie**	+	+		Ae, K	nein
Nipah-Virus, Hendra-Virus	Enzephalomyelitis*			C	Ae	hoch
Influenza A-Viren	Influenza A**		+		Ae	nein
<i>Coccidioides immitis</i>	Coccidioidose**		+		Ae	nein
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Blastomykose*		+		Ae	nein
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmose*		+		Ae	nein
SARS-Coronavirus	Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*		+		Ae, K	hoch
<i>Legionella</i> Spp.	Legionellose**				Ae	nein
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	Pseudotuberkulose**		+		Ae, K	nein

² Erreger oder Toxin wurde bereits einmal als „professioneller“ B-Kampfstoff entwickelt, produziert, munitioniert und/oder eingesetzt

Ae: aerogene Exposition als Kampfstoff-Aerosol

K: alimentäre oder kontaktive Exposition gegen infizierte Gewebe und Körperflüssigkeiten, kontaminierte Lebensmittel, Trinkwasser oder Gebrauchsgegenstände

T: transmissive Übertragung durch infizierte Vektoren

n. d.: nicht dokumentiert bzw. keine Angaben verfügbar

* hohe Letalität, wenn zu spät oder nicht behandelt

** geringe bis mittlere Letalität

gibt, ist eine Diagnostik nur in wenigen spezialisierten Referenz-, Konsiliar- und Expertenlaboratorien der Schutzstufen 3 oder 4 möglich. Wirksame Mittel zur kausalen Therapie und zur Immunsowie Chemoprophylaxe sind entweder nicht oder nur begrenzt verfügbar. Außerdem könnten sie, wie im Pockenfall, erst bei Eintreten eines biologischen Schadensereignisses freigegeben werden. Aufgrund des hohen epidemischen Potenzials und der fehlenden oder mangelhaften Immunität der gefährdeten Bevölkerung sind schwerwiegende Auswirkungen auf Leben und Gesundheit sowie auf das soziale Gefüge (Panik, Kollaps des öffentlichen Gesundheitswesens) zu befürchten.

Außer den in ► Tab. 1 aufgelisteten Agenzien sind in Zukunft auch neu auftauchende Krankheitserreger (z. B. Hantavirus, Hendra-Virus, Nipah-Virus, hoch pathogene aviäre Influenza A-Viren, SARS-Coronaviren), gentechnisch veränderte Toxine und Organismen mit modifiziertem Phänotyp, gesteigerter Virulenz, Multiresistenz und Tenazität sowie Bioregulatoren einzukalkulieren. Geeignete Erreger könnten entweder aus den natürlichen Verbreitungsgebieten der jeweiligen Infektionskrankheiten oder aus mikrobiologischen Laboratorien beschafft werden.

B-Kampfstoffe können grundsätzlich nativ oder entsprechend stabilisiert (z. B. mikroverkapselt) als Flüssigkeit (Suspension) oder Trockensubstanz (Lyophilisat) in eingesetzt werden. Als militärische Einsatzmittel kommen u. a. Raketen, Bomben und Granaten, Sprühtanks und Aerosol-Generatoren auf Luft-, Land- oder Wasserfahrzeugen in Betracht. Darüber hinaus gibt es in Medizin, Landwirtschaft, Fahrzeugtechnik oder Haushalten genügend geeignete Geräte, mit denen sich B-Kampfstoffe oder vergleichbare Biostoffe als lungengängige Aerosole (infektiöse Partikel oder Tröpfchen $< 5 \mu\text{m}$) oder in Form feinsten Tröpfchen in der Luft ausbringen ließen. Dazu gehören u. a. tragbare und mobile Sprüh- und Vernebelungsvorrichtungen sowie handelsübliche Zerstäuber. Diese Geräte könnten auch bei terroristischen Angriffen verwendet werden, wie die Erkenntnisse über die Aktivitäten der japanischen Aum Shinrikyo-Sekte 1995 andeuten. Außerdem lassen sich B-Agenzien über Trinkwassersysteme, Getränke, Lebens- und Genussmittel, Postsendungen, kontaminierte Bedarfsgegenstände, selbstkonstruierte Sprengsätze und infizierte Haus- und Nutztiere sowie deren Vektoren verbreiten. Im Zusammenhang mit der Pockenbedrohung Anfang 2003 wurde auch die Möglichkeit von Pockenausbrüchen durch Selbstmordattentate pockenkranker oder mit Pockenvirus kontaminierter Terroristen diskutiert.

Obwohl die meisten B-Agenzien als Aerosol hoch

infektiös sind (aerogene Infektionsdosis: $< 10\text{--}100$ Organismen), werden nur wenige der resultierenden Krankheiten (u. a. Pocken, bestimmte virale hämorrhagische Fieber und Lungenpest) von Mensch zu Mensch durch Aerosol-, Tröpfchen- oder Kontaktinfektion übertragen. Im Falle bestimmter Erreger (u. a. Pest, epidemisches Fleckfieber) bestünde aber auch die Gefahr der sekundären transmissiven Übertragung durch infizierte Ektoparasiten.

Alle bisher bekannt gewordenen biologischen Drohungen und Anschläge mit terroristischem oder kriminellen Hintergrund zeigen, dass es nahezu unmöglich ist rechtzeitig festzustellen, wer biologische Kampfstoffe besitzt oder anzuwenden gedenkt. Und selbst wenn man unmittelbar vor einer wahrscheinlichen biologischen Bedrohung stünde, ist nicht exakt vorauszusagen, von wem, gegen wen, wann und wo welches B-Agens in welcher Konzentration und auf welche Weise eingesetzt werden würde.

In geschlossenen Räumen können hohe Konzentrationen der Agenzien mit stationären Ausbringungssystemen (Aerosolgeneratoren, Zerstäuber) erreicht werden. Im Freien haben meteorologische und geografische Gegebenheiten großen Einfluss auf die Verbreitung des Aerosols und dessen jeweilige Konzentration. Stärkerer Wind ($> 30 \text{ km/h}$) und Strömungseffekte im Bereich großer Gebäude können zu Wirbelbildung und damit inhomogener Verteilung der Partikel führen. Dadurch dürfte die Menge des B-Agens im gleichen Gebiet stark schwanken und zu unterschiedlich schweren Verläufen führen.

Aus infektiologischer und epidemiologischer Sicht sind folgende Aspekte beachtenswert: Biologische Anschläge werden höchstwahrscheinlich unangekündigt und verdeckt erfolgen und, solange es kein automatisches Monitoring mit einem zuverlässigen Echtzeit-Nachweis von B-Agenzien gibt, bis zum Auftreten signifikanter medizinischer Folgeschäden weitgehend unbemerkt bleiben. Einmal ausgebracht, wären selbst extrem hohe Erregerkonzentrationen mit den menschlichen Sinnen nicht erfassbar. Ein Einsatz infektiöser B-Agenzien über Aerosole oder die Nahrungskette würde somit eine nicht gewarnte und folglich ungeschützte Zielpopulation sehr wirksam infizieren. Sofern „professionelle“ B-Kampfstoffe oder in Deutschland nicht natürlich vorhandene Erreger als B-Agenzien ausgebracht würden, träfen sie auf eine hoch empfindliche, d. h. „immunnaive“ Population, in der dann ein erheblicher Anteil der Exponierten erkranken dürfte. Nach Ablauf der minimalen Inkubationszeit würden sich ein oder mehrere Ausbrüche bzw. Epi-

demien mit variierender Intensität entwickeln, der weitere Epidemiewellen folgen könnten.

Im Falle von Erregern gefährlicher Infektionskrankheiten dürften nicht nur Infektionen durch Inhalation von B-Agenzien fulminant verlaufen, sondern auch nach oraler Aufnahme von massiv kontaminierten Nahrungsmitteln oder Trinkwasser. Ähnliche Ausbruchsgeschehen wären zu erwarten, wenn Erreger einheimischer Infektionskrankheiten (z. B. Salmonellosen, Shigellosen) freigesetzt würden und keine oder nur eine partielle Immunität bestünde.

So haben Anhänger der Rajneshee-Sekte in The Dallas (US-Staat Ohio) im Jahre 1984 in einigen Restaurants der Stadt heimlich Salatbuffets mit *Salmonella typhimurium* kontaminiert, um eine Gemeindewahl zu beeinflussen. Dadurch kam es zu mehreren Salmonellose-Ausbrüchen. Insgesamt 751 Personen erkrankten, von denen 45 stationär behandelt werden mussten. 1995 verursachte ein Mitarbeiter eines Medizinischen Zentrums in Texas (USA) durch Gebäck, das er zuvor mit *Shigella dysenteriae* Typ 2 „beimpft“ hatte, bei zwölf seiner Kollegen eine Shiga-Ruhr. In beiden Fällen stammten die Bakterien übrigens aus den Laboren, in denen die Täter beschäftigt waren.

Biologische Szenarien

Durch die Vielzahl potenzieller B-Agenzien und Ausbringungsmöglichkeiten einerseits und die Heterogenität (Alter, Geschlecht, Immunität, Disposition) der gefährdeten Population andererseits ist das Spektrum der biologischen Szenarien und der zu erwartenden Krankheiten sowie ihrer klinischen Verlaufsformen außerordentlich groß (► Tab. 2). Bei einer simultanen Infizierung größerer Personengruppen würden daher nicht alle Exponierten in gleichem Maße geschädigt werden. Je nachdem, wann und wie oft biologische Agenzien eingesetzt werden, kann eine variierende Zahl von Menschen entweder gleichzeitig oder zeitlich versetzt an demselben oder an unterschiedlichen Orten betroffen sein.

Bei biologischen Anschlägen kann das zu erwartende Schadensausmaß nur sehr schwer abgeschätzt werden. Ohne rechtzeitige Hinweise auf eine Bedrohung oder einen erfolgten Angriff sind biologische Agenzien in der Umwelt erst mit erheblicher Verzögerung festzustellen, wobei Chancen für einen erfolgreichen Nachweis aufgrund der biologischen und physikalischen Alterung vegetativer Bakterienformen und Viren unmittelbar nach einem Anschlag bzw. im Falle von Anthraxsporen auch noch Wochen später bestünden. Ein biologischer Wirkungsherd lässt sich daher anfangs kaum exakt lokalisieren und der Umfang der Kontamina-

Tabelle 2

Klinische Erscheinungsbilder von Erkrankungen durch ausgewählte biologische Agenzien

Gastrointestinales Syndrom	Cholera Virale hämorrhagische Fieber Shigellen-Ruhr Anthrax Typhus abdominalis Botulismus
Meningoenzephalitis und Enzephalopathie	Virale hämorrhagische Fieber Venezuelanische, Westliche, Östliche Equine Enzephalitis (VEE, WEE, EEE) Pocken Pest, Anthrax Q-Fieber, Brucellose, Tularämie
Sepsis	Anthrax Brucellose Pest Pocken Rotz, Melioidose Tularämie Virale hämorrhagische Fieber
Grippeartig	Alle B-Agenzien außer Botulinumtoxine
Fieber und Exantheme	Pest Pocken Virale hämorrhagische Fieber Q-Fieber Epidemisches Fleckfieber
Pharyngitis	Anthrax Botulismus Pest Pocken Tularämie Virale hämorrhagische Fieber
Pneumonie	Anthrax Botulismus Influenza Virale hämorrhagische Fieber Pest Q-Fieber Ornithose Tularämie
Fieber und Lymphadenopathie	Pest Tularämie Rotz Melioidose

tion nur mit enormem technischem und zeitlichem Aufwand bestimmen. Daraus resultiert die Gefahr, dass äußerlich kontaminierte oder schon infizierte Exponierte den Wirkungsherd ohne vorherige Dekontamination verlassen. Dabei könnten sie den Kampfstoff mit ihrer Kleidung weiter verbreiten

und sekundäre Infektionen an anderen Orten auslösen.

Ein Einsatz von B-Kampfstoffaerosolen ist oft dadurch charakterisiert, dass die Erkrankungen gehäuft in der Windrichtung lokalisiert sein werden, die zum Zeitpunkt des Angriffs vorherrschte. Dies traf z. B. für einen ungewöhnlichen Milzbrandausbruch zu, der Anfang April 1979 durch einen havariebedingten Austritt von Anthraxsporen aus einer sowjetischen militärischen Forschungsstätte in Sverdlovsk (heutiges Jekatarinenburg) bedingt war. Ein Aerosol mit Sporen von *Bacillus anthracis* wurde damals offenbar mit dem Wind ca. 70 km weit bis in die Vororte der Stadt getragen. Hier erkrankten überwiegend Personen, die unmittelbar in der Nähe der Einrichtung arbeiteten bzw. in dem von der Aerosolwolke kontaminierten Stadtgebiet wohnten und dort besonders hohen Sporenmenge ausgesetzt waren. Aufgrund der Mobilität der Exponierten traten jedoch einige der Fälle auch in anderen Stadtteilen auf und in einigen benachbarten Dörfern wurden Anthraxausbrüche bei Nutztieren registriert. Somit muss die biologische Anschlagzone nicht unbedingt mit dem Ort eines Schadensereignisses identisch sein. Dadurch besteht allerdings die Gefahr, dass Krankheiten oder Epidemien regional oder überregional weiter verbreitet werden.

Im Falle einer gleichzeitigen Infizierung einer größeren Personengruppe durch B-Kampfstoff-Aerosole wären erste Erkrankte nach Ablauf der für das jeweilige Agens typischen minimalen Inkubationszeit zu erwarten. Darauf würde die Zahl der Krankheitsverdächtigen in Analogie zu trinkwasserbedingten Ausbrüchen exponentiell in Form einer Explosivepidemie ansteigen. Hierbei kann es sowohl primär durch die unmittelbare B-Exposition als auch sekundär durch Kontakt mit ansteckungsfähigen Patienten oder kontaminierten Objekten zu Krankheitsausbrüchen kommen. Die Inkubationszeit der jeweiligen Krankheiten hängt wesentlich von der Art, Virulenz, Menge und Ausbringung des Agens und dem Grad der Empfänglichkeit der bedrohten Population ab. Sie könnte bei einer Exposition gegen hoch virulente Stämme (z. B. *Y. pestis*, *B. anthracis*, *F. tularensis*) oder gegen massive Mengen eines Erregers und einer besonderen Disposition der Opfer stark verkürzt sein. Dadurch würden erste Symptome schon innerhalb von wenigen Stunden, statt wie gewöhnlich bei natürlicher Infektion, erst nach einigen Tagen einsetzen. In diesem Falle kann der weitere Krankheitsverlauf so schwer oder foudroyant sein, dass jegliche Hilfe zu spät kommen dürfte. Bei einer Sichtung der Geschädigten unmittelbar nach einem Anschlag hätten somit scheinbar leicht erkrankte Exponierte die

schlechteste Prognose. Für einen Teil dieser Krankheitsverdächtigen wären daher noch im biologischen Wirkungsherd eine Notfallversorgung und ein rascher Abtransport zur stationären oder ambulanten Behandlung mit eventueller Isolierung erforderlich.

Im Gegensatz zu Bombenattentaten oder Anschlägen mit chemischen Agenzien und bestimmten Toxinen dürften allerdings die meisten Kranken und noch „gesunde“ Exponierte nach biologischen Angriffen nicht mehr im Wirkungsherd anzutreffen sein. Des Weiteren ist es möglich, dass die freigesetzten B-Agenzien gleichzeitig auf verschiedene Weise übertragen werden und sowohl bekannte als auch atypische klinische Manifestations- und Verlaufsformen bewirken können. So sind mehrere Formen einer Krankheit (z. B. Haut-, Darm- und Lungenmilzbrand oder Milzbrandseptikämie; pulmonale, typhöse, ulzero-glanduläre und oro-pharyngeale Tularämie) bei ein- und demselben Patienten nicht auszuschließen, wenn zum Beispiel in Aerosolform verbreitete B-Agenzien inhaliert, verschluckt oder über Wunden in den Organismus gelangten.

Wie ein biologisches Szenarium ablaufen könnte, veranschaulicht der schon erwähnte Anthraxausbruch in Sverdlovsk. Innerhalb von wenigen Wochen erkrankten 87 Personen an systemischem Milzbrand. Davon starben 68 Patienten an einer Kombination von akutem Atemnotsyndrom, Multiorganversagen und infektiös-toxischem Schock, die meisten schon innerhalb von 24–72 Stunden nach Auftreten erster influenzaähnlicher Symptome. Differenzialdiagnostisch wurde anfänglich an Lungenpest und Tularämie, später aber auch an Anthrax gedacht. Führende Spezialisten für gefährliche Infektionskrankheiten wurden sofort hinzugezogen, um die Ursachen des Geschehens aufzuklären. Wegen der ungewöhnlichen Klinik und Intensität des Ausbruchs wurde eigens ein Krankenhaus evakuiert und nur für Patienten mit entsprechendem Krankheitsverdacht reserviert. Da primär eine Lungenpest nicht auszuschließen war, nutzte man Isolierstationen und entsprechende Barrieremaßnahmen. Fahrzeuge und Fahrer wurden ausschließlich für diese Patientengruppe bereit gehalten. Alle Ärzte der Region wurden informiert und angewiesen, jeden Patienten mit entsprechender Symptomatik nur in diese spezielle Klinik einzuweisen. Für die Verstorbenen wurde ein eigener Friedhof bestimmt. Nach einigen Tagen war *Bacillus anthracis* als Krankheitserreger durch nationale Expertenteams identifiziert und eine gezielte Therapie und Prophylaxe (aktive Impfungen, Penicillingabe) konnten begonnen werden. Durch die Zusammenführung aller Krankheitsverdächtigen und

Kranken in einem Behandlungszentrum konnte ein guter Überblick über die mikrobiologischen, klinischen und epidemiologischen Besonderheiten dieses Milzbrandausbruchs, die Wirksamkeit der Antibiotika- und Serumtherapie bei den Patienten und der Immunprophylaxe sowie des persönlichen Infektionsschutzes beim medizinischen Personal gewonnen werden.

Erkennung biologischer Schadenereignisse

Es ist wenig wahrscheinlich, dass biologische Anschläge rechtzeitig als solche erkannt werden. In der Praxis wird man erst durch ungewöhnliche Krankheitsausbrüche und Epidemien in der Bevölkerung oder auch in Tierbeständen aufmerksam werden. Ein Ausbruch stellt ein gehäuftes Auftreten von zwei und mehr Erkrankungs- oder Todesfällen in engem epidemiologischem Zusammenhang dar. Nicht selten bilden Ausbrüche die Anfangsphase von Epidemien. Ungewöhnlich sind Ausbrüche dann, wenn sie in ihren ökologischen, epidemiologischen, infektiologischen, pathophysiologischen und mikrobiologischen Merkmalen von der „Norm“ abweichen. Als „Norm“ gilt dabei das typische Auftreten einer Infektionskrankheit entsprechend dem bekannten saisonalen, geografischen und demografischen Verteilungsmuster und klinischen Erscheinungsbild. Den Verdacht auf den Einsatz von B-Agenzien bzw. einen ungewöhnlichen Ausbruch sollte man haben, wenn der Erreger nicht endemisch ist, keine Exposition in einem Endemiegebiet im Ausland stattgefunden haben kann, atypische, bei natürlicher Infizierung übliche, Krankheitsverläufe (z. B. Inhalationsmilzbrand, primäre Pestpneumonie) und auffällig hohe Manifestations- und Letalitätsraten beobachtet werden. Für eine nicht natürliche Ursache können auch extrem kurze Inkubationszeiten oder der Nachweis „exotischer“ Erreger oder einer sonst nicht beobachteten Multiresistenz bei einer endemischen Erregerart sprechen. Wichtige Kriterien für die Aufklärung der Ursachen können zusätzlich nachrichtendienstliche oder kriminalpolizeiliche Hinweise auf biologische Bedrohungen bilden. Die Erkennung eines nicht natürlich verursachten Krankheitsgeschehens würde zusätzlich erschwert, wenn man bisher unbekannte bzw. gentechnisch manipulierte Agenzien oder endemisch vorkommende Erreger ausbrächte. Im letzteren Falle würden, analog zu den beiden o. a. Anschlägen mit Salmonellen und Shigellen, „natürliche“ Seuchengeschehen vorgegaukelt. Eine kontinuierliche epidemiologische Überwachung sowie umfangreiche Datenbanken zu relevanten Mikroben sind deshalb unabdingbar, um eine absichtliche Ausbringung von Mikroben

oder Toxinen frühzeitig von natürlichen Ausbrüchen abgrenzen zu können. Außerdem müssten behandelnde Ärzte und konsultierte Laboratorien die Wahrscheinlichkeit bioterroristischer Anschläge und das Vorliegen von Infektionen mit B-Agenzien grundsätzlich in Betracht ziehen. Es bedarf generell intensiver epidemiologischer, labortechnischer und forensischer Untersuchungen durch spezialisierte Einrichtungen und Expertengruppen, um die kausalen Beziehungen zu einer gemeinsamen Infektionsquelle und eine mögliche artifizielle Ursache aufzudecken.

In Bezug auf die Diagnostik von Krankheiten, die durch „professionelle“ biologische Kampfstoffe induziert würden, trifft das folgende Zitat zu:

„Eine schwere Krankheit lässt sich anfangs leicht heilen, aber schwer erkennen. Wenn sie sich jedoch verstärkt, kann man sie leicht erkennen, aber nur schwer heilen.“ (Nicolo Macchiavelli, 1449–1527)

Die frühzeitige Erkennung und dadurch mögliche post-expositionelle Prophylaxe und Therapie werden bei einem bioterroristischen Schadensereignis überlebenswichtig für die betroffenen Personen. Dies verdeutlichen auch die Anthraxanschläge im Jahre 2001 in den USA: Nachdem der Verdacht auf Lungenmilzbrand bei den ersten Opfern bestätigt war, gelang es mithilfe modernster labordiagnostischer Verfahren (u. a. PCR) und der apparativen Diagnostik (u. a. CT), weitere Fälle relativ rasch zu identifizieren. Dank der daraufhin eingeleiteten komplexen Antibiotika- und Intensivtherapie wurden sechs der elf Patienten mit Lungenmilzbrand geheilt und die Letalität im Vergleich zum Sverdlovsker Ausbruch (ca. 80 %) reduziert.

Die Geschädigten dürften anfangs eine relativ unspezifische, zumeist influenzaähnliche Symptomatik oder Syndrome anderer endemischer Infektionskrankheiten zeigen, was die rechtzeitige Erkennung eines B-Angriffs erheblich erschwert. Hinzu kommt, dass Krankheitsfälle bei der gegenwärtig hohen Mobilität (Ausnahme: Zielgruppen in geschlossenen Einrichtungen) an unterschiedlichen Orten und zeitlich versetzt auftreten können. Die Schnelligkeit, mit der die richtige Diagnose gestellt wird und eine geeignete Therapie sowie präventive Maßnahmen eingeleitet werden, entscheidet sowohl über das weitere Schicksal der primären Opfer als auch der potenziell Exponierten und Kontakte, insbesondere wenn es sich um gefährliche Infektionskrankheiten handelt. Nach einem verdeckt ausgeführten biologischen Anschlag dürften nicht die ABC-Abwehrkräfte, Polizei, Feuerwehr, THW oder Rettungsdienste als erste mit den Folgen konfrontiert werden. Die zu erwartenden ungewöhnlichen Krankheitsausbrüche und plötzlichen Todesfälle werden vor allem niedergelassene

Allgemein- und Notärzte, Internisten, Tropenmediziner, Laborärzte, Mikrobiologen sowie Pathologen und das ärztliche und pflegerische Personal in Ambulanzen, Notaufnahmen, Infektions-, Sonderisoler- oder Intensivstationen von Krankenhäusern, die Amtsärzte und Epidemiologen der Gesundheitsämter oder Apotheker (z. B. im Falle einer plötzlich erhöhten Zahl an Antibiotikaverordnungen) alarmieren. Bei Seuchengeschehen in Tierbeständen, die ebenfalls Ziel eines biologischen Anschlags sein könnten, würden zuerst niedergelassene Tierärzte und Amtstierärzte sowie Tierhalter mit Zoonose-Erregern als B-Kampfstoffe konfrontiert werden und sich eventuell anstecken.

Insbesondere durch einen verdeckten Einsatz von Erregern gefährlicher Infektionskrankheiten ist das medizinische Personal, das in den Transport und die Notfallversorgung bzw. Intensivbehandlung der ersten Erkrankten eingebunden wird, außerordentlich infektionsgefährdet. Es weiß zu diesem Zeitpunkt gewöhnlich noch nicht um die Ansteckungsfähigkeit der Patienten, hat aber intensiven Kontakt ohne ausreichenden persönlichen Schutz. Dies wird auch durch die Erfahrungen mit importierten Pocken Ende der Sechzigerjahre, viralem hämorrhagischen Fieber und SARS bestätigt. Nicht immer ist damit zu rechnen, dass sich Infektionen mit einem bestimmten B-Agens in allen Alters-, Berufs- oder Geschlechtsgruppen gleichermaßen klinisch manifestieren bzw. gleich schwer verlaufen. Andererseits müssen u. a. Alter, bestimmte Grundleiden oder Schwangerschaft, ähnlich wie im Falle von Pocken oder Influenzapandemien, bei der Auswahl der Chemoprophylaxe und -therapie oder bei Impfungen berücksichtigt werden. Dabei sollte man auch das Risiko, an der Krankheit zu sterben, gegen mögliche Nebenwirkungen der Arzneimittel abwägen.

Jeder als potenzielles B-Agens in Frage kommende Erreger bewirkt ein anderes Krankheitsbild, das aber leider nur wenige agensspezifische pathognomonische Symptome aufweist. Auch kommt es nach der Infektion durch einen bestimmten Erreger nicht nur zu unterschiedlichen Krankheitsformen (z. B. Pestseptikämie, Beulen-, Haut- oder Lungenpest), sondern innerhalb einer Form auch zu divergierenden Verläufen. In Abhängigkeit von der Virulenz und Infektionsdosis des Erregers, dem Infektionsweg und der Disposition des Patienten, kann das Verhältnis subklinisch und klinisch manifester Verläufe erheblich schwanken. Organmanifestationen können in der akuten und in der späten Krankheitsphase zudem völlig unterschiedlich sein. So können Coxiellen anfangs leichte grippale Infekte und später eine atypische Pneumonie oder

Hepatitis, seltener auch eine schwere Endokarditis verursachen.

Wie bei natürlicher Übertragung wird sich die betreffende Infektion auch nach absichtlicher Erregerausbringung in ihren typischen Krankheitsstadien entwickeln (z. B. Pocken: Prodromalphase, Ausbildung eines makulopapulösen Exanthems, Entwicklung von Bläschen und Pusteln, Krustenbildung). Sofern sehr große Mengen eines hoch virulenten Erregers auf einem für die natürliche Infektion unüblichen Wege (z. B. aerogen) aufgenommen wurden, kann jedoch der Krankheitsablauf abnorm verkürzt sein und, wie im Falle von Lungenpest oder -milzbrand, frühzeitig letal enden. Außerdem sind atypische Manifestationsformen zu erwarten. Besondere differenzialdiagnostische Schwierigkeiten resultieren allein schon aus der Tatsache, dass die meisten der als biologische Agenzien in Frage kommenden Erreger nach einer aerogenen Exposition im Initialstadium ein uncharakteristisches Krankheitsbild auslösen, das weitgehend mit der sogenannten influenza like infection (ILI) identisch sein kann.

Obwohl im Idealfall für bestimmte Agenzien ein Leitsymptom bzw. ein pathognomonisches Muster von Symptomen definiert werden kann (z. B. im Falle des Botulismus), ist es selbst für den infektiologisch ausgebildeten Arzt schwierig, im „Rauschen“ individuell ausgeprägter Krankheitszeichen ein solches „Signal“ zu erkennen. Von Bedeutung ist dabei natürlich auch, dass die Mehrzahl der von potenziellen B-Kampfstoffen verursachten Krankheiten in Deutschland entweder nicht oder nur sehr selten auftritt und ihre klinischen Bilder nur wenigen Ärzten vertraut sind. So dürften jüngere Internisten keine Erfahrungen mehr mit der Erkennung und Bekämpfung der Pocken haben. Dabei waren selbst in der Pockeneradikationsära Fehldiagnosen, z. B. im Falle von modifizierten Pocken (Variolois) bei Pockengeimpften, nichts Ungewöhnliches. Daher dürfte der Unsicherheitsfaktor in Bezug auf eine richtige Diagnose dieser Krankheit heute noch höher sein. Ähnlich würde auch bei Pestausbrüchen eine zuverlässige Diagnose oft zu spät zu erwarten sein. Selbst in bekannten Pestendemiegebieten, z. B. auf Madagaskar oder im Südwesten der USA, werden insbesondere pulmonale und septikämische Formen aufgrund der uncharakteristischen Frühsymptome oft nicht rechtzeitig erkannt und enden, da zu spät oder inadäquat behandelt, zu einem hohen Prozentsatz tödlich.

Selbst wenn der Erstuntersucher die klinischen Merkmale aller potenziellen B-Agenzien und die dazu gehörenden Differenzialdiagnosen kennt, limitiert der Mangel an ad hoc verfügbaren Labormethoden die prompte Erkennung eines bioterror-

ristischen Ereignisses. Folglich ließe sich eine Verdachtsdiagnose erst mit zeitlicher Verzögerung durch spezialisierte Konsiliar- oder Referenzlaboren bestätigen. Ungewöhnliche Ausbrüche werden daher vermutlich nur syndromorientiert zu erfassen sein. Mögliche Syndrome wären u. a. akute Atemnot mit und ohne Fieber, grippeähnliche Krankheit mit schwerem Krankheitsgefühl, akutes fieberhaftes Exanthem mit ungewöhnlichen Hautveränderungen (Flecken, Bläschen, Pusteln), Fieber mit hämorrhagischen Erscheinungen, ungewöhnliche neurologische Symptomatik mit und ohne Fieber, Fieber mit auffälliger Lymphadenopathie (z. B. Bubonen), Fieber mit gastrointestinaler Symptomatik oder infektiös-toxisches Schocksyndrom bzw. Septikämie (► Tab. 2).

Der Erstuntersucher kann in solchen Fällen nur den Verdacht auf ein außergewöhnliches Geschehen äußern und muss dann weitere labordiagnostische und ggf. epidemiologische Untersuchungen veranlassen, um die spezifische Ätiologie aufklären und unnatürliche Ursachen ausschließen zu können. Bei Aufnahme der Patienten sollte eine Blutabnahme noch vor Therapiebeginn erfolgen (Blutkulturflaschen beimpfen, Serumröhrchen (Toxinachweis), EDTA-Blut (PCR), Gerinnungsstatus, Leber- und Nierenfunktionsparameter, C-reaktives Protein, Elektrolyte, evtl. dicker Tropfen und Blutausstrich zum Malariaausschluss). Nasenabstriche sind für die rasche Isolation und Identifizierung des Erregers nach aerogener Exposition bei allen Krankheitsverdächtigen zu gewinnen. Für die mikrobiologische Diagnostik eignen sich je nach Symptomatik außerdem Rachenspülflüssigkeit, broncho-alveoläre Lavagen, Punkate und Biopsiematerial, z. B. Lymphknoten (► Tab. 4). Im Harn und Liquor können Metabolite von Toxinen und mikrobielle Antigene nachgewiesen werden. Der Versand von Proben hat entsprechend den einschlägigen Transportbestimmungen zu erfolgen und sollte dem empfangenden Labor rechtzeitig telefonisch angekündigt werden. Die konventionelle mikrobiologische Diagnostik mit Anzüchtung, biochemischer, immunologischer und molekularbiologischer Identifizierung und Typisierung sowie die Antibiotikaresistenz-Bestimmung können mehrere Tage erfordern und würden bei fulminantem Krankheitsverlauf zu lange dauern. Molekularbiologische und immunologische Techniken zur schnellen Identifizierung von Krankheitserregern können relativ frühzeitig zu einer vorläufigen Diagnose führen. Da die Labordiagnostik eines Großteils der potenziellen B-Agenzien nicht routinemäßig und jederzeit abrufbar etabliert ist, sondern auf wenige spezialisierte Referenzlabore beschränkt ist, sollten diese rechtzeitig eingebunden werden.

Prophylaxe und Therapie von Infektionen durch biologische Agenzien

Sofern es keinerlei Drohungen oder Hinweise bezüglich eines bevorstehenden oder stattgefundenen biologischen Anschlags gibt, wird es bei einzelnen Erkrankungsfällen oder einer Häufung von Krankheitsfällen am Anfang kaum zu einem Verdacht auf einen B-Anschlag und demzufolge auch zu keinen Schutzvorkehrungen kommen. Somit wird in einem biologischen Wirkungsherd gerade das mit der Erstuntersuchung und dem Transport von Kranken betraute medizinische Personal unvorbereitet und ungeschützt als Kontaktpersonen besonders infektionsgefährdet sein. Unter diesen „First Respondern“ kann es nach Ablauf der jeweiligen Inkubationszeiten ebenfalls zu Erkrankungen kommen.

Erst durch die gemäß IfSG vorgeschriebene Meldung des Verdachtes einer plötzlichen Häufung von bisher unbekannten oder schweren Erkrankungs- oder Todesfällen können die zuständigen Gesundheitsbehörden alarmiert und auf einen ungewöhnlichen Krankheitsausbruch aufmerksam werden. Hierbei ist zunächst rasch zu klären, ob es sich um eine Infektionskrankheit oder Intoxikation handelt. In letzterem Falle würde die notfallmedizinische Versorgung wie bei chemischen Schadstoffen erfolgen. Bei Verdacht auf eine gefährliche Infektionskrankheit sind die Erkrankten umgehend stationär aufzunehmen und zu isolieren und unter Barrierebedingungen entweder behelfsmäßig oder in Sonderisoliereinheiten von Kompetenz- und Behandlungszentren zu versorgen. Auch Quarantänemaßnahmen oder Beobachtung sowie die postexpositionelle Chemoprophylaxe und ggf. auch Impfungen der Exponierten und Kontaktpersonen unter Berücksichtigung der mikrobiologischen Befunde sind in Betracht zu ziehen. Personal, das mit der Aufnahme, Sichtung, Dekontamination, Behandlung und dem Transport krankheitsverdächtiger B-Exponierter beauftragt wird, sollte umgehend mit geeigneter persönlicher Schutzausrüstung (z. B. Infektionsschutzset) und Prophylaxe versehen und als Kontaktpersonen beobachtet werden (► Tab. 4).

Eine kalkulierte prä- oder post-expositionelle Prophylaxe (PEP) durch Breitbandantibiotika und deren Kombinationen und/oder Impfungen sind bei einigen B-Agenzien möglich und sollten für alle potenziellen B-Exponierten (= Ansteckungsverdächtigen) in einem biologischen Wirkungsherd sowie bei Kontaktpersonen zu Krankheitsverdächtigen grundsätzlich vorgesehen werden. Zugelassene Impfungen gibt es in der Regel nicht (► Tab. 3). Manche Impfstoffe sind als sogenannte „investigational new drugs“ nur in den USA erhältlich und

Tabelle 3
Charakteristik von Krankheiten nach Einsatz potenzieller biologischer Agenzien (nach verschiedenen Quellen)

Krankheit Erreger Manifestation	Inkubationszeit a) Mittelwert b) Variation	Erkrankungs- dauer	Letalität a) unbehandelt b) behandelt	Ansteckungs- fähigkeit*	Übertragungsvorgang natürlich artifizell	Infektionsschutz- und Hygienemaßnahmen Prophylaxe
Anthrax <i>Bacillus anthracis</i> (Sporen) (Lungenmilzbrand Milzbrandsepsis, Haut- und Darmmilzbrand)	a) 1–6 Tage b) <1 ² –13 (60) Tage	mehrere Wochen	a) 80–100 % b) ca. 50–80 %	gering	Kontakt aerogen alimentär	Ggf. Dekontamination, stationäre Behandlung und Absonderung, Standardhygiene LD**, SD***, SB**** Impfung begrenzt möglich, Chemoprophylaxe
Pest <i>Yersinia pestis</i> (Lungenpest Pestseptikämie Haut-/ Beulenpest)	a) 2–4 Tage b) wenige Stunden–10 Tage	1–2 Wochen	a) bis 100 % b) > 50 %	hoch	transmissiv aerogen Kontakt	Isolierung, Barriere regime, LD, SD SB (Flöhe, Nager), bakteriologische Kontrollen (Sputum) Quarantäne (B-Exponierte, Kontaktpersonen): 7 Tage kein Impfstoff Chemoprophylaxe
Rotz <i>Burkholderia mallei</i> (pulmonale und ulzerös-abs- zedierende Form, Sepsis)	a) 4–8 Tage b) < 1–21 Tage	Wochen– Monate	a) > 90 % b) < 50 %	gering	Kontakt aerogen	Isolierung, Barriere regime LD, SD kein Impfstoff Chemoprophylaxe
Tularämie <i>Francisella tularensis</i> (pulmonale, typhöse, ulzero- glanduläre, oro-pharyngeale Form)	a) 3–5 Tage b) < 1 ² –21 Tage	2–4 Wochen	a) 30–60 % b) < 1 %	keine	alimentär Kontakt aerogen transmissiv	stationäre Behandlung, Standardhygiene LD, SB (Nager, Vektoren) Trinkwasserhygiene kein Impfstoff Chemoprophylaxe
Brucellose <i>Brucella melitensis</i> <i>B. suis</i> <i>B. abortus</i> (undulierendes Fieber multiforme Symptomatik)	a) 11–21 Tage b) 3 ² –60 Tage je nach Spezies u. Eintrittspforte	a) Monate bis Jahre b) 1–4 Monate Rezidive möglich	a) 2–10 % b) < 2 %	keine	alimentär Kontakt aerogen	Standardhygiene LD Lebensmittelhygiene kein Impfstoff Chemoprophylaxe

Tabelle 3
Fortsetzung

Krankheit Erreger Manifestation	Inkubationszeit a) Mittelwert b) Variation	Erkrankungs- dauer	Letalität a) unbehandelt b) behandelt	Ansteckungs- fähigkeit*	Übertragungsvorgang natürlich artifizell	Infektionsschutz- und Hygienemaßnahmen Prophylaxe
Q-Fieber <i>Coxiella burnetii</i> (atypische Pneumonie Hepatitis)	a) 4–20 Tage b) <2 ² –40 Tage	1–3 Wochen	a) 1–4 % b) < 1 %	keine	aerogen alimentär > Kontakt	Standardhygiene LD kein Impfstoff Chemoprophylaxe
Legionellose <i>Legionella spp.</i> (Pontiac Fieber, Legionellen- Pneumonie)	a) 2–6 Tage b) 1–10 Tage	1–2 Wochen	a) < 1 % Pontiac Fieber 5–15 % Pneumonie b) < 1 %	keine	aerogen	Standardhygiene LD kein Impfstoff
Ornithose <i>Chlamydia psittaci</i> (atypische Pneumonie, typhöse Form, Enzephalitis)	a) 5–14 Tage b) <4 ² –28 Tage	1 Woche–2 Monate	a) 10–20 % b) < 2 %	selten	aerogen alimentär Kontakt	Standardhygiene, ggf. Atenschutz LD, SD kein Impfstoff
Typhus abdominalis Paratyphus A/B <i>Salmonella typhi</i> <i>S. paratyphi</i> A, B	a) 8–12 Tage b) 3–23 Tage	3–6 Wochen	a) 10–30 % b) < 1 %	mäßig (Daueraus- scheider, Träger)	fäkal-oral alimentär Kontakt	Absonderung Standardhygiene, LD Bakteriologische Kontrollen: (Stuhl, Urin, Gallensaft) Trinkwasser- und Lebensmittelhygiene Impfstoffe verfügbar
Shigellose (Shiga-Ruhr) <i>Shigella dysenteriae</i> 1	a) 2–3 Tage b) 6 Stunden–7 Tage	1–3 Wochen	a) 5–25 % b) < 1 %	hoch	fäkal-oral alimentär Kontakt	Absonderung, Standardhygiene, LD, SB Bakteriologische Kontrollen Trinkwasser- und Lebensmittelhygiene kein Impfstoff

Tabelle 3
Fortsetzung

Krankheit Erreger Manifestation	Inkubationszeit a) Mittelwert b) Variation	Erkrankungs- dauer	Letalität a) unbehandelt b) behandelt	Ansteckungs- fähigkeit*	Übertragungsvorgang natürlich artifizell	Infektionsschutz- und Hygienemaßnahmen Prophylaxe
Cholera <i>Vibrio cholerae</i> V. El Tor	a) 2–3 Tage b) 4 h–8 Tage	1–4 Wochen	a) 10–80 % b) 5–30 %	mäßig	alimentär fäkal-oral Kontakt	Absonderung, Standardhygiene, LD SD, SB (Fliegen!) Bakteriologische Kontrollen Trinkwasserhygiene Impfstoffe verfügbar
Epidemisches Fleckfieber <i>Rickettsia prowazekii</i>	4–23 Tage	a) 2–5 Wochen Tod in 11–12 Tagen b) ca. 3 Wochen	a) 20–40 % b) < 5 %	keine	transmissiv aerogen	Standardhygiene SB (Läuse) kein Impfstoff Chemoprophylaxe
Felsengebirgsfieber <i>R. rickettsii</i>	a) 6–7 Tage b) 2–14 Tage	1–3 Wochen	a) 5–20 % b) < 5 %	keine	transmissiv aerogen	Standardhygiene SB (Zecken) kein Impfstoff Chemoprophylaxe
Menschenpocken (Variola vera Variola maligna Modifizierte Pocken) Variola major Virus	a) 7–17 Tage b) < 3 ² –22 Tage	a) 2–6 Wochen Tod in 7–10 Tagen	a) 25–50 % b) < 5 %	hoch	aerogen Kontakt	Isolierung, Barriereregime LD, SD, Quarantäne (B-Exponierten, Kontaktpersonen): 17 Tage ggf. Inkubationsimpfung Impfstoffe verfügbar
Krim-Kongo Hämorrhagisches Fieber <i>Crimaeo Congo Hemorrhagic Fever Virus</i>	a) 2–7 Tage b) 1–14 Tage	2–5 Wochen	a) 15–50 %	gering	transmissiv Kontakt	Isolierung, Barriereregime LD, SD, SB Quarantäne (B-Exponierte, Kontaktpersonen): 28 Tage kein Impfstoff
Venezolanische Pferde- enzephalitis <i>Venezuelan Equine Encephalitis Virus</i>	a) 2–6 Tage b) 1 ² –10 Tage	3–14 Tage	a) < 1 % ggf. hoch bei Inhalation	gering	transmissiv Kontakt?	Absonderung Standardhygiene, ggf. Atemschutz LD, Vektorkontrolle (Mücken) kein Impfstoff

Tabelle 3
Fortsetzung

Krankheit Erreger Manifestation	Inkubationszeit a) Mittelwert b) Variation	Erkrankungs- dauer	Letalität a) unbehandelt b) behandelt	Ansteckungs- fähigkeit*	Übertragungsvorgang natürlich artifizell	Infektionsschutz- und Hygienemaßnahmen Prophylaxe
Japanische B Enzephalitis <i>Japan Encephalitis Virus</i>	a) 7–14 Tage b) 5–21 Tage	3 Wochen– Monate	a) 35–60 % b)	keine	transmissiv aerogen transmissiv	Standardhygiene SB (Mücken) Impfstoff verfügbar
Kyasanur-Wald Krankheit <i>Kyasanur Forest Diseases Virus</i> (Hämorrhagisches Fieber)	2–9 Tage	1–3 Wochen	A) < 10 %	gering	aerogen Kontakt transmissiv	Isolierung, Barriereregime LD, SD, Quarantäne (B-Exponierte, Kontaktpersonen) kein Impfstoff
Rift-Tal-Fieber <i>Rift Valley Fever Virus</i> (Enzephalitis Hämorrhagisches Fieber)	4–6 Tage	1–2 Wochen	a) < 1 %	gering	transmissiv aerogen	Isolierung, Barriereregime, LD, SD, SB Quarantäne (B-Exponierte, Kontaktpersonen) kein Impfstoff
Zeckenenzephalitis <i>Tick borne –Encephalitis Viren</i>	3–20 Tage	1–6 Wochen	a) bis 30 %	keine	transmissiv alimentär	Standardhygiene, Vektorkontrolle (Zecken) Impfstoff verfügbar
Botulismus <i>Clostridium botulinum</i> (<i>C. botulinum-Neurotoxine</i>)	a) 18–36 h b) 2 h–7 Tage und länger	mehrere Wo- chen (lange Rekonvales- zenz)	a) 60–70 % b) 10–15 %	keine	aerogen alimentär Kontakt	Standardhygiene kein Impfstoff

* Übertragbarkeit bei Mensch-zu-Mensch-Kontakt

** LD: laufende Desinfektion

*** SD: Schlusdesinfektion

**** SB: Schädlingsbekämpfung (Vektorkontrolle)

2 nach Inhalation des biologischen Agens als Kampfstoffaerosol

Tabelle 4

Diagnostik, Prophylaxe und Therapie bei ausgewählten potenziellen B-Gesundheitsstörungen

Krankheit	Probengewinnung für die Diagnostik*	Chemoprophylaxe	Therapie
Anthrax	Atemwegssekrete, Pleurapunktat, Blut, Liquor, Abstriche, Stuhl	Alternativ für 60 Tage (sofern keine Impfung möglich): – Ciprofloxacin – Levofloxacin – Ofloxacin – Doxycyclin – Amoxicillin	Alternativ für 60 Tage – Ciprofloxacin – Doxycyclin – Penicillin G – Kombinationen von Doxycyclin oder Gyrasehemmer mit anderen Antibiotika
Brucellose	Blut, Knochenmark, Urin, Liquor	Über 3 Wochen: – Doxycyclin + Rifampicin	Alternativ für 6 Wochen: – Doxycyclin + Rifampicin – Doxycyclin + Streptomycin oder Gentamicin – Ofloxacin + Rifampicin
Pest	Blut, Atemwegssekrete, Liquor, Bubonenpunktate, Urin, Abstriche	Alternativ über 7 Tage: – Tetracyclin, – Doxycyclin, – Ciprofloxacin	Über mindestens 10 Tage alternativ: – Streptomycin – Gentamicin – Doxycyclin plus Chloramphenicol (bei Meningitis) – Ciprofloxacin
Q-Fieber	Blut, Atemwegssekrete, Liquor	Für 5–7 Tage (8–12 Tage nach mutmaßlicher Exposition) alternativ: – Tetracyclin – Doxycyclin	Alternativ : – Tetracyclin – Doxycyclin – Erythromycin + Rifampicin – Tetracyclin oder Doxycyclin + Rifampicin (bei Endokarditis) – (Chloroquin)
Rotz	Blut, Atemwegssekrete, Liquor, Punktate, Abstriche, Urin	Alternativ für 7 Tage: – Doxycyclin – TMP-SMX – Ciprofloxacin	Alternativ – Tetracyclin – Doxycyclin – Ceftazidim + Gentamicin (bis 4 Wochen) – Imipenem
Tularämie	Blut, Atemwegssekrete, Liquor, Punktate, Urin, Abstriche	Alternativ über 14 Tage: – Doxycyclin – Tetracyclin – Ciprofloxacin	Alternativ über 10–14 Tage: – Streptomycin – Gentamicin – Tetracyclin – Ciprofloxacin
Botulismus	Nasen-Rachen-Sekret, Magen-Darm-Inhalt, Blut		Intensivtherapie: – Beatmung – ggf. Antibiose sofern verfügbar: – typenspezifische Antitoxine
Pocken	Blut, Atemwegssekrete, Hautmaterial		Nicht zugelassen: – Cidofovir + Probenecid
Virale hämorrhagische Fieber (VHF)	Blut, Atemwegssekrete, Liquor, Hautmaterial, Urin, Magen-Darm-Inhalt	Ribavirin bei CCHF/ Arenaviren	Ribavirin (CCHF/Arenaviren)

* bei Verstorbenen: Autopsiematerial (i. d. R. Blut, Leber, Milz, Lunge, Niere, auffällige Lymphknoten, Punktate (Abszesse, Pleura, Liquor) Darmteile

z. T. von der Food and Drug Administration zugelassen, aber in Deutschland nicht ohne weiteres verfügbar. Wenn keinerlei Informationen über den möglichen Erreger vorliegen, muss die Prophylaxe empirisch begonnen werden. Bei Erwachsenen mit mutmaßlichem Expositionsrisiko wird eine PEP mit Doxycyclin ($2 \times 100 \text{ mg/d p.o.}$) und/oder Gyrasehemmern (z. B. Ciprofloxacin $2 \times 500 \text{ mg/d p.o.}$) empfohlen. Bei Kindern könnten Ciprofloxacin $20\text{--}30 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht oder Doxycyclin 5 mg/kg Körpergewicht gegeben werden. Auf für Kinder weniger problematische Antibiotika kann übergegangen werden, wenn Empfindlichkeitsprüfungen deren Wirksamkeit belegt haben.

Die Isolierung und Identifizierung des Erregers und das Erstellen eines Antibiogramms sind daher äußerst wichtig für die nachfolgende kausale Therapie bei einer trotz PEP eingetretenen Erkrankung und zur forensischen Aufklärung des Geschehens. Dazu sind entsprechende Probenmaterialien (► Tab. 4) so früh wie möglich zu entnehmen und der Untersuchungseinrichtung umgehend unter Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften per Kurier zuzustellen.

Im Falle des Verdachts auf einen unmittelbar erfolgten Bioterror-Anschlag sollte nach Möglichkeit eine behelfsmäßige Dekontamination der Exponierten (Wechsel der Kleidung, Duschen) entweder sofort am Ort des vermuteten Anschlags oder möglichst innerhalb von 24 Stunden zu Hause erfolgen. Krankheitsverdächtige, die innerhalb von 24 Stunden nach einer vermuteten B-Exposition in ambulanten oder stationären Behandlungseinrichtungen eintreffen, sollten ebenfalls behelfsmäßig dekontaminiert werden, um eine weitere Verschleppung von B-Agenzien zu verhindern.

Bei einem Massenanfall von B-Geschädigten kann eine rasche Dekontamination einer großen Zahl von Menschen, die entweder stationär im Krankenhaus oder in Schutzräumen unterzubringen sind, notwendig werden. Diese ist nur möglich, wenn Krankenhäuser im Rahmen ihrer Seuchenalarmplanung Dekontaminationsbereiche vorgesehen haben. Gleichzeitig ist eine Sichtung sinnvoll, da man nicht das Schadensausmaß voraussehen kann und bei begrenzten Ressourcen möglichst vielen Opfern helfen sollte. Dabei gilt es, schnell diejenigen Patienten zu identifizieren, die einer sofortigen Isolierung und/oder dringenden Intensivbehandlung mit Beatmung bedürfen.

Die Sichtungskriterien sind der Lage angepasst vom leitenden Notarzt festzulegen. Hier sollten auch Kinderärzte eingebunden werden, da sich sowohl die Pathophysiologie als auch das Erleben eines solchen Schadensereignisses bei Kindern wesentlich von dem der Erwachsenen unterscheidet.

Baldmöglichst ist eine Falldefinition zu erstellen, um Ersthelfern und Ärzten das Erkennen der B-Gesundheitsstörung und die Differenzialdiagnostik zu erleichtern. Da im schlimmsten Fall verschiedene B-Agenzien gleichzeitig oder zeitlich versetzt und auf unterschiedliche Weise (aerogen, alimentär) ausgebracht werden könnten, muss die Sichtung auch auf verschiedene Syndrome ausgerichtet sein (► Tab. 2).

Die prozentualen Anteile der Erkrankten in den einzelnen Schweregradgruppen können in Abhängigkeit vom Ausmaß der B-Exposition erheblich variieren. Letzteres wird u. a. von der Art des Agens, der Ausbreitungskinetik einer B-Aerosolwolke, dem Dosisgradienten von der Aerosolquelle zu den Exponierten, durch einen möglichen physikalischen Schutz durch Aufenthalt in geschlossenen Räumen, die körperliche Aktivität (variiere Dosisaufnahme je nach Atemminutenvolumen), und die individuelle Empfänglichkeit beeinflusst.

Antiepidemische Maßnahmen bei biologischen Schadenereignissen

Prinzipiell kommt es nach einem B-Anschlag darauf an, alle „noch gesunden“ B-Exponierten und Kontaktpersonen zu eventuell schon Erkrankten zu registrieren, zu dekontaminieren und mit einer postexpositionellen Prophylaxe (soweit verfügbar) zu versorgen. Diese potenziell Ansteckungsverdächtigen sind bis zum Ausschluss einer gefährlichen Infektionskrankheit möglichst außerhalb des B-Wirkungsherdes unter Quarantäne abzusondern, täglich medizinisch zu überwachen (mindestens zweimal täglich Temperaturmessung und Inspektion), um sie bei Erkrankung frühzeitig isolieren und behandeln zu können.

Alle Krankheitsverdächtigen (= B-Verwundete) sollten je nach je nach Syndrom in Kohorten zusammengefasst und solange der Verdacht auf eine gefährliche übertragbare Krankheit besteht, räumlich isoliert und unter einem festgelegten Barriere-, Therapie- und Desinfektionsregime behandelt werden (► Tab. 3).

Sobald die Diagnose feststeht, richtet sich die weitere Unterbringung der Patienten im Krankenhaus primär nach ihrer Ansteckungsfähigkeit und dem Schweregrad der Erkrankung (► Tab. 3). Handelt es sich um eine reine Intoxikation, sind nach der Dekontamination keine Sekundärfälle zu erwarten und für das Personal besteht keine Infektionsgefahr mehr. Patienten mit nicht oder wenig ansteckenden Erkrankungen können grundsätzlich in normalen Abteilungen mit Standardhygienemaßnahmen behandelt werden.

Einzelne Kranke und Ansteckungsverdächtige mit Pocken, Lungenpest und hämorrhagischem Fieber

können in den Sonderisoliereinheiten der regionalen Kompetenz- und Behandlungszentren untergebracht werden. Um eine Ausbreitung der Erreger über infektiöse Aerosole zu unterbinden, erfolgt hier eine Barrierebehandlung in Räumen, die mit Unterdruck, Luftfiltration und Schleusen ausgerüstet sind.

Sofern diese überlastet sind, kann auch auf den üblichen Infektionsstationen ein provisorisches Barrieremanagement in einem räumlich abgetrennten Bereich mit strenger Zugangsbeschränkung und Behelfsschleusen eingerichtet werden. In jedem Falle erfordert die Betreuung solcher Patienten ein inneres Team für die Behandlung, Pflege, Diagnostik und Desinfektion, das mit einer speziellen Schutzbekleidung ausgestattet ist, und ein externes Team zur Ver- und Entsorgung. Als Schutzkleidung wird bei der Pflege und Behandlung von Patienten mit gefährlichen, d. h. hoch ansteckenden lebensbedrohlichen, Krankheiten folgende Ausrüstung empfohlen: filtrierende Halbmasken (Schutzstufe FFP3S), Schutzbrillen (oder Gesichtsschirm), OP-Kopfhauben, flüssigkeitsdichte Einweg-Plastikschrützen, OP-Kittel (besser: flüssigkeitsdichter Einweg-Overall), Einmal-Plastiküberschuhe und zwei Paar OP-Handschuhe. Die Handschuhe, Halbmaske und Brille sind mit dem Overall durch Klebeband dicht zu verbinden.

Bei akuten lebensbedrohlichen Infektionsgeschehen mit Hinweisen auf eine bakterielle Infektion (insbesondere Pest, Anthrax, Rotz) muss frühzeitig mit einer kalkulierten Chemotherapie begonnen werden. Die Erregerdiagnostik und Resistenzbestimmung sind zwar wichtig für die kausale Therapie, dürfen aber nicht abgewartet werden, um die Prognose nicht noch zusätzlich zu verschlechtern. Unter der Kontrolle des Krankenhaushygienikers sollten die laufende und Schlussdesinfektion kontaminierter Gegenstände (Instrumente, Textilien, Mobiliar, Fußboden etc.) mit den jeweils erforderlichen Desinfektionsmitteln (► RKI- und DGHM-Liste) durchgeführt werden. Abfälle und Patientenausscheidungen müssen anschließend durch Autoklavieren entsorgt werden. Dabei sind die nationalen Richtlinien für Krankenhaushygiene konsequent umzusetzen, um die Infektionsgefährdung des Personals zu reduzieren und Risiken für die Bevölkerung auszuschließen.

Wie die Anthrax-Anschläge in den USA 2001 zeigten, ist die frühzeitige Einbeziehung von Psychologen notwendig, da nach einem mutmaßlichen biologischen Anschlag ein hoher Anteil von vermeintlich Geschädigten mit psychosomatischen Symptomen medizinische Hilfe suchen wird. Psychologen sind aber auch für die Betreuung der Patienten, Angehörigen und beunruhigten Gesunden sowie des

Personals sehr wichtig. Um Panik bei der Bevölkerung zu vermeiden, sollten klare Handlungsabläufe für die Bevölkerung über die Medien vermittelt werden. Die Kompetenzzentren können in Kooperation mit den Gesundheitsämtern und dem Robert-Koch Institut die Koordination der antiepidemischen Maßnahmen und die Information der Bevölkerung übernehmen.

Das entsprechend der Meldepflicht informierte Gesundheitsamt übernimmt primär die Koordination weiterer Maßnahmen. Der Amtsarzt verständigt das Robert-Koch Institut und kann Sachverständige eines der regionalen Kompetenz- und Behandlungszentren hinzuziehen, die über Sonderisoliereinheiten zur Behandlung einzelner Patienten mit gefährlichen Infektionskrankheiten verfügen. Die Kompetenzzentren unterstützen außerdem bei der Koordination antiepidemischer Maßnahmen, helfen bei Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, beraten bei Fragen betreffend Therapie und Diagnostik, Transportfähigkeit von Patienten und organisieren Spezialtransporte. Auf EU-Ebene bestehen zwei Frühwarnsysteme, das „Early Warning“-System für Infektionskrankheiten und das BICHAT-System (= Biological, Chemical and Atomic Threats) über welche alle Mitgliedsstaaten per E-Mail unverzüglich über besondere Ereignisse informiert werden.

Das Vorgehen bei Pocken ist in der Europäischen Union durch den „Pockenalarmstufenplan“ genau geregelt und kann als grundlegendes Muster für die Bekämpfung vieler anderer Seuchen dienen. Die meisten Länder folgen dabei der WHO-Strategie „search and contain“. Dabei untersuchen speziell ausgerüstete und geschulte Infektionsteams die Pockenverdachtsfälle und organisieren die aktive Suche nach Kontaktpersonen. Riegelungsimpfungen mit verfügbarem Pockenimpfstoff würden vom öffentlichen Gesundheitswesen organisiert werden. Sollte allerdings diese Strategie versagen, muss in letzter Konsequenz die Durchimpfung der gesamten Bevölkerung durchgeführt werden.

Eine Epidemie kann nur effizient bekämpft werden, wenn die Logistik für die Zufuhr von Reserven für Prophylaxe und Dekontamination gesichert ist und Lebensmittel- und Trinkwasserhygiene sowie Schädlingsbekämpfung und Vektorkontrolle konsequent durchgeführt werden. Ergänzend dazu müssen die laufende und Schlussdesinfektion durchgeführt und die Wirksamkeit der therapeutischen, prophylaktischen und hygienisch-antiepidemischen Maßnahmen durch mikrobiologische Statuskontrollen, z. B. in Bezug auf Sporenkontamination, Dauerausscheider oder Antibiotikaresistenz, überwacht werden (Tab 3). Erst nachdem die Sanierung biologischer Wirkungs- und Epidemieherde erfolgreich abgeschlossen ist, können etwaige

Absonderungsmaßnahmen und Zutrittsbeschränkungen wieder aufgehoben werden.

Hinweise auf die Entwicklung und Verbreitung ungewöhnlicher Krankheitsfälle oder Seuchengeschehen bieten neben den Meldesystemen nach dem IfSG auch nationale und internationale Programme, Laborsentinelns und Netzwerke zur Überwachung (Surveillance) ausgewählter Infektionskrankheiten, z. B. Influenza, invasive Pneumokokken-Infektionen oder Gastroenteritiden. Diese ermöglichen es, nicht nur ungewöhnliche Anstiege in der Morbidität oder Mortalität, Abweichungen in der normalen demografischen, geografischen und saisonalen Verbreitung, sondern auch lokale oder regionale Häufungen (Cluster) und geno- oder phänotypische Besonderheiten endemischer, neu auftretender oder absichtlich freigesetzter Erreger zu erfassen.

Zusammenfassung

Bioterrorismus stellt eine ernst zu nehmende Gefährdung dar, insbesondere wenn hoch pathogene Erreger oder Toxine als Aerosol ausgebracht würden und Massenfälle an Geschädigten zu befürchten wären. Die Folgen eines bioterroristischen Angriffs können je nach Art, Menge und Ausbringungsmodus des biologischen Agens und der Anfälligkeit der Exponierten innerhalb von Stunden, Tagen oder Wochen einsetzen. Die meisten B-Agenzien lösen Krankheiten aus, die nicht oder selten von Mensch zu Mensch übertragen werden. Jedoch ist der Einsatz von Erregern gefährlicher Infektionskrankheiten – z. B. Lungenpest, einige virale hämorrhagische Fieber und Pocken – nicht auszuschließen. Daher gelten unmittelbar nach einem Anschlag grundsätzlich alle potenziell Exponierten bis zum Nachweis des Gegenteils als Ansteckungsverdächtige. Sie sind abzusondern, medizinisch zu beobachten und mit einer kalkulierten postexpositionellen Chemoprophylaxe zu versorgen. Jeder Krankheitsverdächtige sollte bis zum Ausschluss einer gefährlichen Infektionskrankheit als hoch ansteckungsfähig betrachtet, umgehend isoliert und unter Barrierebedingungen behandelt werden. Bei einem biologischen Schadensereignis besteht für ungeschützte Ersthelfer ein besonderes Infektionsrisiko, das nicht nur von Krankheitsverdächtigen und „noch gesunden“ kontaminierten B-Exponierten, sondern auch von kontaminierten Umweltobjekten ausgeht. Deshalb sind rechtzeitig persönliche Schutzausstattungen zu nutzen und entsprechende Dekontaminationsmaßnahmen vorzusehen, um gefahrlos mit Patienten und Exponierten umgehen, die weitere Verschleppung biologischer Agenzien verhindern und biologische Herde sanieren zu können.

Prophylaxe- und Therapieschemata sollten sich an-

fänglich nach der Verdachtsdiagnose richten, da akute Verläufe keinen Aufschub der Therapie erlauben.

Eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit den Gesundheitsbehörden trägt dazu bei, dass antiepidemische Maßnahmen rasch und koordiniert durchgeführt werden. Nur durch eine rechtzeitige adäquate Erkennung, effiziente Behandlung und Prophylaxe sowie geeignete Hygienemaßnahmen ist es möglich, die Morbidität und Mortalität zu senken und eine weitere Ausbreitung übertragbarer Krankheiten zu verhüten. Dies ist stets bei der Planung der Prävention, des Managements und der Kontrolle bioterroristischer Schadensereignisse zu berücksichtigen.

Weiterführende Literatur

1. Abramova FA, Grinberg LM, Yampolskaya IV, Walker DH (1993) Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak of 1979. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:2291–2294
2. Anonymus (2003) Entscheidung der Kommission zur Änderung der Entscheidung 2119/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates und der Entscheidung 2000/96/EG hinsichtlich der in dieser Entscheidungen aufgeführten übertragbaren Krankheiten und zur Änderung der Entscheidung 2002/253/EG hinsichtlich der Festlegung von Falldefinitionen für übertragbare Krankheiten. K(2003)2302
3. Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe (2005) Biologische Gefahren. Beiträge zum Bevölkerungsschutz. 2. Auflage, Bonn
4. Bossi P, Van Look F, Tegnell A, Gouvras G (2004) Bichat clinical guidelines for bioterrorist agents. *Euro Surveill*; 9(12):E1–E2
5. Bryan JL, Fields HF (1999) An ounce of prevention is worth a pound of cure – shoring up the public health infrastructure to respond to bioterrorist attacks. *Am J Infect Control* 27:465–467
6. Centers for Disease Control and Prevention (1988) Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *MMWR* 37(suppl 3):1–16
7. Centers for Disease Control and Prevention (2000) Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response. Recommendations of the CDC Planning Workgroup. *MMWR* 49(RR-4):1–14
8. Crook LD, Tempest B (1992) Plague: a clinical review of 27 cases. *Arch. Int. Med.* 152:1253–1256
9. Dove A (2001) Is investment in bioterrorism research warranted? *Nature* 1:9
10. Fidler DP (1999) Facing the global challenges posed by biological weapons. *Microbes and Infection* 1:1059–1066
11. Fock R et al. (1999) Management und Kontrolle lebensbedrohender hochkontagiöser Infektionskrankheiten. *Bundesgesundheitsblatt* 5:389–401
12. Fock R, Koch U, Finke E-J, Niedrig M, Wirtz A, Peters M, Scholz D, Fell G, Bußmann H, Bergmann H, Grünewald T, Fleischer K, Ruf B (2000) Schutz vor lebensbedrohenden importierten Infektionskrankheiten.

- Strukturelle Erfordernisse bei der Behandlung von Patienten und antiepidemische Maßnahmen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 43:891–899
13. Fock R, Koch U, Wirtz A, Peters M, Ruf B, Grünewald T (2001) Erste medizinische und antiepidemische Maßnahmen bei Verdacht auf virales hämorrhagisches Fieber. Med Welt 52:126–132
 14. Franz DR. et al. (1997) Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA 278:399–411
 15. Garner JS et al. (1996) Guideline for isolation precautions in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 17:76885–76905
 16. Henderson DA (1999) The looming threat of bioterrorism. Science 283:1279–1282
 17. Kaufmann AF, Meltzer MI, Schmid GP (1997) The economic impact of a bioterrorist attack: are prevention and postattack intervention programs justifiable? Emerg Infect Dis 3:83–94
 18. Keim M, Kaufman AF (1999) Principles for emergency response to bioterrorism. Ann Emerg Med 34:183–190
 19. Macintyre AG, Christopher GW, Eitzen E, Gum R, Weir S, DeAtley C, Tonat K, Barbera JA (2000) Weapons of mass destruction events with contaminated casualties. JAMA 283(2):242–249
 20. Rose G (1999) It could happen here: facing the new terrorism. For Affairs 78:131–137
 21. Rotz LD, Khan AS, Lillibridge SR, Ostroff SM, Hughes JM (2002) Public Health assessment of potential biological terrorism agents. Emerging Infectious Diseases 8(2):225–229
 22. Sefrin P, Weidinger JW, Weiss W (2003) Katastrophenmedizin. Sichtungskategorien und deren Dokumentation. Einigung von Experten aus Deutschland sowie einigen europäischen Staaten. Deutsches Ärzteblatt Jg. 100 (31–32):1615–1616
 23. Sewell DA (2003) Laboratory safety practices associated with potential agents of biocrime or bioterrorism. J Clin Microbiol 41(7):2801–2809
 24. Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR (1997) Medical aspects of chemical and biological warfare. Part I. Textbook of Military Medicine. Washington DC: Office of The Surgeon General, Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center; United States Army
 25. Snyder JW (2003) Role of the hospital-based microbiology laboratory in preparation for and response to a bioterrorism event. J Clin Microbiol 41:1–4
 26. Sohns T (2000) Die Proliferation von Massenvernichtungswaffen: Herausforderungen für Entscheidungsträger. Notfallvorsorge 2:1–15
 27. Tomaso H, Al Dahouk S, Fock RRE, Treu TM, Schlögel R, Strauss R, Finke E-J (2003) Management in der Behandlung von Patienten nach Einsatz biologischer Agenten. Notfall & Rettungsmedizin 8:603–614
 28. USAMRIID's (2001) Medical Management of Biological Casualties Handbook, 4th edn. United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Frederick, Md.
 29. Weinstein RS, Alibek K (2003) Biological and Chemical Terrorism. A Guide for Healthcare Providers and First Responders. Thieme New York, Stuttgart

30. Walker DH, Yampolska L, Grinberg LM (1994) Death at Sverdlovsk: What have we learned? Am J Pathol 144:1135–1141
31. World Health Organization (1970) Health aspects of chemical and biological weapons: Report of a WHO group of consultants. Geneva, Switzerland Zilinskas RA (1983) Anthrax in Sverdlovsk? Bull At Sci Jun/Jul:24–27

E.-J FINKE, D FRANGOULIDIS, H. TOMASO

BK-Virus (BKV)

► Polyomaviren

Black-Creek-Canal-Virus

► Hantaviren

Blasenbilharziose

► Schistosoma

Blastocystis hominis

Erreger

Erregerspezies

Blastocystis hominis

Taxonomie

Lange Zeit galt *B. hominis* als apathogener Pilz. Untersuchungen von Zierdt (1983) deuteten hingegen darauf hin, dass es sich eher um einen Einzeller handeln könnte. Elektronenmikroskopische Untersuchungen von MEHLHORN (1988) zeigten allerdings wieder Pilzmerkmale. Die Analyse der kleinen rRNA-Untereinheiten-Sequenz hat ergeben, dass *B. hominis* mit den Stramenopiles (dazu gehören auch die Braunalgen) verwandt ist. Am nächsten verwandt scheint dieser Organismus mit *Proteromonas lacertae*, einem Reptilienparasiten, zu sein. Jiang und He schlugen bereits 1993 für *B. hominis* einen eigenen Protozoenunterstamm vor: Blastocysta (Familie Blastocystae).

Historie

B. hominis wurde bereits 1911 von Alexeieff und 1912 von Brumpt beschrieben. Nach den Arbeiten von Zierdt (1983, 1991) wird *B. hominis* zu den Protozoen gestellt, nachdem der Parasit bis dato taxonomisch den Pilzen zugeordnet worden war. Lediglich die Morphologie, weniger die Biologie wurden in der Folge näher untersucht. So bleiben zahlreiche Fragen zum Lebenszyklus, zur Pathogenität, ebenso zu

Wachstumscharakteristika, biochemischen Vorgängen und Taxonomie bis heute bestehen.

Morphologie

B. hominis ist ein sehr variabler, 5–150 µm großer, polymorpher, meist kugelliger Organismus, wobei die vakuoläre Form (Bläschenform, Zyste) und die amöboide Form (irreguläres amöboides Aussehen) die häufigsten sind. Meist weist *B. hominis* im Inneren eine große sphärische, zentrale Vakuole auf, mit einem dünnen, peripheren Zytoplasma-Ring. Granula in diesem Zytoplasma-Ring sind typisch für die Morphologie von *B. hominis*.

Genom

B. hominis besitzt eine hohe genetische Diversität und wird in 4 Serogruppen unterteilt, wobei menschliche Isolate hauptsächlich zu den Serogruppen I und II gehören. *B. hominis* ist ein typischer Eukaryont mit ITS1- und ITS2-Regionen. Neuere Studien bezüglich der Sequenz des SSUrRNA-Gens führten letztlich zur Eingruppierung von *B. hominis* in die Gruppe der Stramenopiles.

Vermehrung

Die Vermehrung erfolgt durch einen Abschnürungsprozess, wobei 1–2 Tochterorganismen abgeschnürt werden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Bis in die 1970er Jahre galt *B. hominis* als apathogen. Seit dieser Zeit gibt es Publikationen, die von einer möglichen humanpathogenen Relevanz ausgehen. Für die humanpathogene Relevanz scheint z. B. zu sprechen, dass sich *B. hominis* insbesondere bei Auslandsrückkehrern mit gastroenteritischer Symptomatik signifikant häufiger nachweisen lässt als bei beschwerdefreien Rückkehrern. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass insbesondere das Auftreten der amöboiden Form des Erregers ein Indikator für die Pathogenität von *B. hominis* sein könnte. Virulenzfaktoren sind bislang noch unbekannt. Studien haben aber Hinweise darauf gegeben, dass *B. hominis* eine hohe Proteaseaktivität besitzt, die wichtig für die Pathogenese ist. Die Cysteinproteasen scheinen das menschliche sekretorische Immunglobulin A zu degradieren, vermutlich um die Adhäsion des Erregers an der Mucosa zu erleichtern.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Darminfektion durch *B. hominis*.

Synonym(e)

Blastozystose.

Inkubationszeit

Beim Menschen sehr variabel; bei Tieren 2–3 Tage.

Leitsymptome

Diarrhoe; chronische Diarrhoe.

Symptome

Die klinischen Erscheinungen sind sehr variabel; meist verläuft eine Infektion asymptomatisch. Wässrige Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Krämpfe, Erbrechen und Flatulenz, Urtikaria (Beteiligung von *B. hominis* bei Neurodermitis eher fraglich), Völlegefühl und Appetitlosigkeit sowie perianaler Pruritus sind Symptome, die insbesondere bei immunkompromittierten Personen (z. B. AIDS-Patienten) mit einer Blastocystis-Infektion assoziiert wurden. Selbst fieberhafte Verläufe mit Arthralgien sind beschrieben. Auch die Reizdarmsymptomatik ist mit *B. hominis* ätiologisch in Verbindung gebracht worden.

Pathophysiologie

Beschrieben ist, dass *B. hominis* Zerstörungen an der Darmwand anrichtet. Die intestinale Permeabilität war bei Patienten mit einer *B. hominis*-Infektion erhöht. Ulzerationen wurden nach Adhärenz von *B. hominis* an der intestinalen Mucosa beobachtet.

Immunantwort

Offenbar bildet ein Teil der mit *B. hominis* infizierten Personen Antikörper gegen Oberflächenantigene des Parasiten.

Differenzialdiagnose

Die Ursachen gastrointestinaler Beschwerden umfassen eine Vielzahl internistischer Differenzialdiagnosen. Neben den infektiösen gibt es auch viele nicht infektiöse Erkrankungen, wie z. B. Colitis ulcerosa/Morbus Crohn, Malabsorptionssyndrome oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die eine Diarrhoe hervorrufen und je nach Anamnese und Klinik erwogen werden sollten.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Zur Untersuchung auf *B. hominis* eignet sich Frischstuhl (Zeit bis zur Untersuchung maximal 30 min), nativer oder fixierter Stuhl in geeigneten Transportbehältnissen bzw. speziellen Transportsystemen.

Diagnostische Verfahren

Bei Verdacht auf *B. hominis* ist der direkte Nachweis der Eier durch mikroskopische Verfahren (Sedimentationsverfahren, MIFC, SAF und Katzo-Katz-Methode) anzustreben. Eine dreifache Stuhluntersuchung erhöht die Sensitivität maßgeblich. ELISA- und IFT-Verfahren wurden bislang in der Routinediagnostik selten eingesetzt.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von *B. hominis* ist ein relativ häufiger

Befund im Rahmen einer parasitologischen Stuhluntersuchung. Angesichts der umstrittenen pathogenen Relevanz von *B. hominis* ist dies allerdings im Hinblick auf einen ätiologischen Zusammenhang mit dem zugrunde liegenden Krankheitsbild sehr zurückhaltend zu bewerten. Meist dürfte es sich, vor allem beim Immungesunden, um eine Kolonisation ohne Krankheitswert handeln. Eine enge Zusammenschau mit den klinischen Symptomen sowie den übrigen Untersuchungsergebnissen ist daher immer erforderlich. Eine Therapieindikation ergibt sich nur dann, wenn bei bestehenden Beschwerden außer dem Nachweis von *B. hominis* keine plausible Ursache eruierbar ist. Manche Laboratorien machen Angaben zur Anzahl der nachgewiesenen Parasiten pro Gesichtsfeld, wobei der Nachweis von < 5 vegetativen Formen/Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung eher für eine asymptomatische Kolonisation spricht.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Therapieindikation ist zurückhaltend zu stellen (► Befundinterpretation). Entscheidet man sich zur Behandlung, wird Metronidazol als Mittel der Wahl empfohlen (verschiedene Therapieansätze sind beschrieben, z. B. 3 × 750 mg oder 4 × 500 mg täglich über 5–7 Tage). Iodoquinol, Imidazol-Derivate, Cotrimoxazol sowie Tetracycline sollen ebenfalls wirksam sein. Auch Trimethoprim/Sulfmethoxazol wird als Therapeutikum diskutiert.

Resistenz

Über Resistenzen gibt es kaum Berichte; Beobachtungen deuten jedoch darauf hin, dass sich in einigen Fällen die Blastocystis-Populationen nach der Gabe von Metronidazol rasch wieder erholen.

Epidemiologie

Verbreitung

B. hominis kommt weltweit vor und wird in den Tropen und in Entwicklungsländern häufiger gefunden (Prävalenzen bis zu 50 %), bevorzugt bei Kindern. Studien an Urlaubsrückkehrern aus tropischen Ländern zeigten eine Häufung bei Indienurlaubern.

Wirtsbereich / Reservoir

B. hominis wurde bereits aus Menschen und anderen Säugetieren (Rinder), Fischen, Reptilien, Amphibien, Schlangen und Vögeln isoliert. Übertragungen vom Tier auf den Menschen sowie vom Menschen zum Tier werden diskutiert.

Risikogruppen

Aufgrund der oft schlechteren hygienischen Verhältnisse besteht insbesondere bei Reisen in Entwicklungsländer oder Länder mit niedrigen hygienischen Standards und unzureichenden sanitären Anlagen

eine erhöhtes Infektionsrisiko. Hierbei sind insbesondere Kinder betroffen. Bei immunkompromittierten Patienten (z. B. AIDS-Patienten) können die Verläufe einer *B. hominis*-Infektion fulminant sein.

Transmission / Vektoren

Die infektiösen Stadien (Zysten) werden in der Regel durch Wasser oder Nahrung übertragen. Die Aufnahme erfolgt fakal-oral. Die orale Aufnahme konnte bei einigen Tieren bereits nachgewiesen werden.

Prävention / Impfstoffe

Einen Impfstoff gegen eine oder mehrere Arten gibt es nicht. Die Prävention besteht in der persönlichen Hygiene zur wirksamen Unterbrechung der Infektkette. Insbesondere die strikte Einhaltung der Maßnahmen zur Nahrungshygiene bietet in Ländern mit niedrigem Hygienestandard einen gewissen Schutz. Insbesondere AIDS-Patienten sollten den Kontakt mit Human- und Tierfäzes meiden.

Ausbruchmanagement

Es gibt es keine speziellen Strategien zur Krankheitsvorbeugung und -kontrolle oder zum Ausbruchmanagement. Lediglich die persönlichen Hygienemaßnahmen dienen zur Prävention und zur Vermeidung der Erregerweitergabe.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach dem IfSG besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Als fachlich qualifizierte Ansprechstellen gelten praktisch alle parasitologischen Institutionen.

Web-Adressen

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Blastocystis.htm>
- Deutsche Gesellschaft für Parasitologie e.V.: <http://www.dgparasitologie.de> (hier auch interessante Links)
- Identification/Diagnose: www.dpd.cdc.gov/dpdx
- Atlas of Medical Parasitology: www.cdfound.to.it/HTML/atlas.htm

Schlüsselliteratur

1. Garcia LS (2001) Diagnostic Medical Parasitology, 4th edn. ASM Press, Washington
2. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen, 2. Aufl. Fischer-Verlag, Stuttgart
3. Mehlhorn H (2001) Encyclopedic Reference of Parasitology, 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg

PATRICK SCHEID

Blastomyces dermatitidis

Erreger

Synonym(e)

Blastomycoides dermatitidis, *Oidium dermatitidis*, *Cryptococcus dermatitis*, *Cryptococcus gilchristi*, *Endomyces dermatitidis*, *Zymonema dermatitidis*, *Zymonema gilchristi* u. a.

Erregerspezies

B. dermatitidis ist die einzige Spezies der Gattung *Blastomyces*.

Taxonomie

Klasse: Euscomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Onygenaceae; Gattung: *Blastomyces*, Teleomorph: *Ajellomyces dermatitidis*

Historie

Die Blastomykose wurde erstmals im Jahre 1876 von Philippe E. L. Van Tieghem, einem französischen Botaniker, beschrieben. Zwanzig Jahre später publizierten T. C. Gilchrist und W. R. Stokes im „Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, Baltimore“ die erste Fallbeschreibung eines „*Peudolupus vulgaris*“ und stellten die Verbindung zwischen dem Erreger (*Oidium*) und der Hauterkrankung her. Die erste Beschreibung der Erkrankung als Systemmykose erfolgte danach durch Walker und Montgomery im Jahre 1902.

Morphologie

B. dermatitidis ist ein dimorpher Pilz, der abhängig von der Temperatur und anderen Umweltfaktoren entweder als Hefe oder als Hyphomyzet existiert. Bei 37°C wächst der Pilz als eine runde dickwandige Hefezelle von 8–15 µm Durchmesser, wobei die Tochterzelle der Mutterzelle breitbasig aufsitzt. Bei 24°C bildet der Pilz Hyphenzellen sowie ovale 2–10 µm große Konidien, die aus kurzen Stielzellen lateral oder terminal an der Hyphe hervorgehen.

Genom

A. dermatitidis hat ein Genom, welches aus 25 Millionen DNA-Paaren besteht. Die geschätzte Genomgröße beträgt 28 Mb. *A. dermatitidis* ist haploid mit zwei Geschlechtsformen.

Ajellomyces dermatitidis Hefephase spezifisches Protein 1 (bys1) Gen: AF277090, *Blastomyces dermatitidis*, Gene für 18S rRNA: X59420,

Ajellomyces dermatitidis WI-1 Adhesin Gen: U37772, *Ajellomyces dermatitidis* 5.8S rRNA, ITS1 und ITS2: U18364,

Blastomyces dermatitidis 18S rRNA: M63096, *Blastomyces dermatitidis* kleine UE rRNA: M55624, *Blastomyces dermatitidis* Chitin Synthase (bdchs1 u.2) Gen: M82942 u. M82943.

Vermehrung

Von *B. dermatitidis* ist ein sexueller Vermehrungszyklus bekannt, weshalb die Zuordnung zu den Ascomyceten erfolgte.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Nach Inhalation erfolgt eine Transformation der Konidien in Hefezellen (temperatur- und nährstoffabhängiger Dimorphismus). Die Hefezellen werden von Alveolarmakrophagen phagozytiert und können intrazellulär persistieren und sich sogar vermehren. BAD-1 (*Blastomyces adhesin*1), ein 120 kDa Protein wird für die Fähigkeit im Makrophagen zu überleben, verantwortlich gemacht. BAD-1 supprimiert die Makrophagenaktivität und versorgt den Erreger mit Calcium.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Blastomykose.

Synonym(e)

Gilchrist-Rixford-Krankheit, Gilchrist's Disease, Maladie de Chicago, Zymonematose.

Inkubationszeit

3 Wochen bis ca. 100 Tage.

Leitsymptome

Fieber, Pneumonie, blutiger Auswurf, ulzerierende Hautläsionen, Gewichtsverlust, seltener Osteomyelitis.

Symptome

Die primäre Lokalisation der Blastomykose findet sich entweder in der Lunge oder in der Haut.

- Primäre pulmonale Form: grippeähnliche Infektion der Atemwege mit Fieber, trockenem Husten, Glieder- und Thoraxschmerzen. Diese Symptomatik kann entweder nach wenigen Wochen rückläufig sein oder sich zu einer Pneumonie mit blutigem Auswurf und Pleuraerguss entwickeln.
- Primäre kutane Form: nach Hautinokulation entzündlicher, ulzerierender Primäraffekt mit regionaler Lymphadenitis. Unabhängig von der Ausprägung der primären Symptomatik kann eine hämatogene Aussaat meist vom pulmonalen Primärherd ausgehend erfolgen.
- Disseminierte Form: Die Streuung erfolgt in die Haut, seltener in andere Organe wie ZNS, Prostata, Nebenhoden, Nieren und Knochen. Die Hautläsionen manifestieren sich bevorzugt an Gesicht, Armen und Händen. Aus erythematösen Papeln entwickeln sich eitrige Granulome mit randständigen Mikroabszessen und Fisteln. Die Patienten erleiden einen Gewichtsverlust, haben subfebrile Temperaturen und ein allgemeines Schwächegefühl. Aus den pulmonalen Infiltraten können sich

ähnlich wie bei einer Tuberkulose Kavernen bilden. Die disseminierte Blastomykose verläuft unbehandelt letal.

Pathophysiologie

Nach Inhalation keimen die Konidien in den Lungenalveolen zu Hefezellen aus. Sie persistieren in phagozytischen Zellen und können sich darin sogar solange vermehren, bis die zelluläre Abwehr greift. Bei Insuffizienz zellulärer Immunmechanismen, insbesondere bei erniedrigten T-Helferzellzahlen und dadurch beeinträchtigter Makrophagenaktivität, kommt es zur Dissemination der Pilze aus der Lunge in andere Organsysteme, wobei besonders Haut und Knochen befallen werden.

Immunantwort

Die zelluläre Abwehr ist entscheidend. Die Konidien werden von Alveolarmakrophagen phagozytiert, aber nicht abgetötet. Dazu müssen T-Helferlymphozyten die Makrophagen erst aktivieren. Targetantigen für T-Lymphozyten ist vermutlich das Adhäsin BAD-1. Eine humorale Immunantwort wird induziert, schützt jedoch nicht vor einer Reinfektion.

Differenzialdiagnose

Pulmonale Form: Tuberkulose, Infektion mit anderen dimorphen Pilzen (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides*), Infektionen mit anderen Erregern einer Pneumonie, Sarkoidose.

Kutane Form: Tuberkulose, Chromomykose, *Coccidioidomykose*, Sporotrichose, Syphilis, Granuloma venereum.

Disseminierte Form: Tuberkulose, Syphilis, Neoplasmen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Sputum, Bronchialsekret, BAL, Biopsate, Punktate.

Diagnostische Verfahren

- **Kultur:** Anzucht des Erregers auf Spezialnährmedien (z. B. Hirn-Herz-Agar); bei 24°C Wachstum von Kolonien mit weißem, filzigem Myzel; bei 37°C ledrige, stark gefurchte Hefekolonien.
- **Histologie:** runde, dickwandige Hefezellen in PAS gefärbten Gewebeschnitten, granulomatöse Veränderungen mit Riesenzellen.
- PCR aus Direktmaterial.
- Tests für Antikörnernachweis nicht kommerziell verfügbar.

Befund / Interpretation

Der histologische, kulturelle oder genetische Nachweis des Pilzes aus Biopsiematerial und Körperflüssigkeiten ist pathognomonisch. Der Nachweis von Antikörpern bei Bewohnern von Endemiegebieten zeigt eine Durchseuchung an, keine Infektion. Bei Pa-

tienten außerhalb der Endemiegebiete ist ein Antikörpertiter aussagekräftiger, aber nicht beweisend für eine Blastomykose.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Mittel der Wahl ist Itraconazol, bei disseminierter Blastomykose entweder Voriconazol oder initial Amphotericin B, dann Itraconazol.

Resistenz

Unbekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

USA: Mississippibecken, Ost- und Nordstaaten, Kanada, Mittelamerika, Afrika, Indien, Israel, Saudi-Arabien.

Wirtsbereich / Reservoir

Mensch, Hund, Katze und andere Wirbeltiere. Der Pilz wurde isoliert aus sandigem, mit organischem Material angereichertem Boden in Nähe von Wasser.

Risikogruppen

Farmer, Waldarbeiter, Touristen in Endemiegebieten, Immunsupprimierte.

Transmission / Vektoren

Sporen von *B. dermatitidis* werden mit dem Staub verbreitet. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt bei Inhalation des kontaminierten Staubes, durch direkte Inokulation in die Haut bei Hautverletzungen oder durch kontaminierte Gegenstände und Pflanzenbestandteile, z. B. Dornen, Holzspäne. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist wenig wahrscheinlich.

Prävention / Impfstoffe

Eine spezifische Prophylaxe ist nicht möglich. Immunsupprimierte sind besonders anfällig eine disseminierte Blastomykose zu entwickeln, weshalb Reisen in Endemiegebiete gemieden werden sollten.

Ausbruchmanagement

Nationale Surveillance-Programme erfassen Infektionen in Endemiegebieten.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlabor: Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, D-13353 Berlin
- National Centers for Disease Control, Mycotic Diseases Branch, Atlanta, GA 30333, USA

Web-Adressen

– <http://www.cdc.gov>

Schlüsselliteratur

1. Baumgardner DJ, Paretsky DP (1999) The in vitro isolation of *Blastomyces dermatitidis* from a woodpile in North central Wisconsin, USA. *Med Mycol* 37:163–168
2. De Groote MA, Bjerke R, Smith H, Rhodes IL (2000) Expanding Epidemiology of Blastomycosis: Clinical Features and Investigation of 2 Cases in Colorado. *Clin Infect Dis* 30:582–584
3. Farr RC, Gardner G, Acker JD, Brint JM, Haglund LF, Land M, Schweitzer JB, West BC (1992) Blastomycotic cranial osteomyelitis. *Am J Otol* 13:582–586
4. Klein BS, Aizenstein BD, Hogan LH (1997) African strains of *Blastomyces dermatitidis* that do not express surface adhesin WI-1. *Infect Immun* 65:1505–1509
5. Larone DH (1995) *Medically Important Fungi - A Guide to Identification*, 3rd edn. ASM Press, Washington, D.C
6. Li RK, Ciblak MA, Nordoff N, Pasarell L, Warnock DW, McGinnis MR (2000) In vitro activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* and *Histoplasma capsulatum*. *Antimicrob Agents Chemother* 44:1734–1736
7. McCullough MJ, DiSalvo AF, Clemons KV, Park P, Stevens DA (2000) Molecular epidemiology of *Blastomyces dermatitidis*. *Clin Infect Dis* 30:328–335
8. Pappas PG, Pottage JC, Powderly WG, Fraser VJ, Stratton CW, McKenzie S, Tapper ML, Chmel H, Bonebrake FC, Blum R et al. (1992) Blastomycosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 116:847–853

MARIANNE KRETSCHMAR

Blastomykose

- *Blastomyces dermatitidis*

Blastomykose, brasilianische

- *Paracoccidioides brasiliensis*

Blastomykose, europäische

- *Cryptococcus neoformans*

Blastomykose, südamerikanische

- *Paracoccidioides brasiliensis*

Blastozystose

- *Blastocystis hominis*

Body Cavity-Based Lymphoma (BCBL)

- Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

B

Bordetella**Erreger**

Bordetella pertussis, *B. parapertussis*, *B. ansorpii*, *B. avium*, *B. bronchiseptica*, *B. hinzii*, *B. holmesii*, *B. petrii*, *B. trematum*

Erregerspezies

B. pertussis, *B. parapertussis*

Taxonomie

Genus: *Bordetella*-Alcaligenes; Spezies: *B. pertussis*, *B. parapertussis*

Historie

Der Keuchhusten ist ein lange bekanntes eigenständiges Krankheitsbild, die Erstbeschreibung erfolgte 1518 durch Guillaume de Baillou. Die infektiöse Genese als „contagium animatum“ wurde im 18. Jahrhundert von Rosen von Rosenstein aufgegriffen. Bordet und Gengou gelang 1906 mithilfe eines speziellen Nährmediums die Anzucht der Bakterien, die zunächst *Haemophilus pertussis* hießen. Zu Ehren Jules Bordets wurden die Bakterien 1940 in ein eigenes Genus *Bordetella* eingeordnet. Ein ähnliches Bakterium wurde 1953 als *B. parapertussis* klassifiziert.

Morphologie

B. pertussis ist ein kleines, bekapseltes gramnegatives Stäbchen, das keine Sporen bildet.

Genom

Die Genome von *B. pertussis* mit einer Länge von 4,09 Mio. nt, wie auch von *B. parapertussis* (4,77 Mio. nt) und *B. bronchiseptica* (5,34 Mio. nt) sowie von *B. avium* (3,73 Mio. nt) sind vollständig sequenziert und in Genomdatenbanken zugänglich. *B. pertussis* und *B. parapertussis* sind weitgehend DNA-homolog. Weitere Informationen: <http://www.genedb.org>.

Vermehrung

Bordetella wächst nur unter aeroben Bedingungen. Die Bakterien zeigen ein langsames Wachstum und sind empfindlich gegen Umweltfaktoren wie Kälte, Fettsäuren und Magnesiumionen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

B. pertussis zeichnet sich durch eine Vielzahl mehr oder minder gut charakterisierter Virulenzfaktoren aus: Die Fimbrien vom Typ 2 und Typ 3 dienen als Adhäsine, wie auch das Filamenthämagglutinin

(FHA) und das Pertactin. FHA wird von den Bakterien sezerniert und kann somit nicht nur für *B. pertussis*, sondern auch für andere Bakterien (Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*) als Adhäsion fungieren. Ein für die Symptomatik des Keuchhustens wesentlicher Virulenzfaktor ist Pertussis-Toxin (PT) (Synonyme: Lymphozytose produzierender Faktor, Histamin sensibilisierender Faktor, Inselzell aktivierendes Protein), das nach dem A-B-Modell bakterieller Toxine aufgebaut ist; die A-Untereinheit besitzt enzymatische Aktivitäten einer ADP-Ribosyltransferase für G-Proteine.

Adenylatcyclasetoxin hemmt phagozytierende Effektorzellen des Wirtsorganismus. Trachea-Cytotoxin, ein dem Peptidoglykan der Zellwand ähnlicher kleinemolekularer Virulenzfaktor, führt zur Nekrose von zilienträgenden Epithelzellen.

Die Bedeutung weiterer Virulenzfaktoren (hitzelabiles Toxin, BrkA u. a.) bei der Pathogenese des Keuchhustens ist Gegenstand aktueller Forschung.

Polymorphismen im Genom und entsprechend in den Virulenzfaktoren kommen im Vergleich zu anderen bakteriellen Spezies eher selten vor, sind aber wegen des möglichen Einflusses auf die Wirksamkeit von Impfstoffen von Bedeutung.

Erkrankungen

Krankheitsbezeichnung

B. pertussis und *B. parapertussis* sind die Erreger des Keuchhustens beim Menschen.

B. bronchiseptica verursacht respiratorische Symptome bei Tieren und selten beim Menschen.

B. avium wird bei respiratorischen Erkrankungen von Geflügel gefunden.

Nur sehr selten wurden andere Spezies, wie *B. ansorpii*, *B. hinzii*, *B. holmesii* und *B. trematum* aus Untersuchungsmaterialien von immunsupprimierten Patienten isoliert.

Inkubationszeit

Circa 10 Tage (6–28).

Leitsymptome

Länger dauernder Husten, anfallsartiger Husten mit Würgen oder Erbrechen, inspiratorischer Stridor, Apnoe bei Säuglingen, paroxysmale Hustenattacken.

Symptome

Die Krankheit verläuft beim Ungeimpften in drei Phasen:

1. Katarrhalstadium, Dauer etwa 1 Woche mit charakteristischen Symptomen einer Rhinitis und Tracheitis.
2. Konvulsivstadium drei bis sechs (maximal 40) Wochen mit charakteristischen paroxysmalen Hustenattacken.
3. Rekonvaleszenzstadium, ein bis mehrere Wochen

mit langsamem Rückgang von Frequenz und Intensität der Hustenattacken.

Der Verlauf ist bei ungeimpften Säuglingen häufig atypisch mit Apnoen. Ältere (geimpfte) Kinder, Adoleszente und Erwachsene zeigen als klinische Symptomatik häufig nur länger dauernden Husten.

Komplikationen: Pneumonie, Enzephalopathie, Otitis media, Bahnung von Superinfektionen, Komplikationen aufgrund der mechanischen Beanspruchung durch die Hustenattacken (z. B. Rippenbrüche, Leistenhernien).

Pathophysiologie

► Pathogenese.

Immunantwort

Nach Infektionskrankheit ca. 10 Jahre.

Differenzialdiagnose

Infektionen durch Adenoviren, Respiratory-syncytial Virus, Rhinoviren und andere Erreger akuter respiratorischer Infektionen sind bei Jugendlichen und Erwachsenen häufig von Keuchhusten nicht zu unterscheiden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Nasopharyngealabstrich.

Diagnostische Verfahren

Direktnachweis: Die Kultur von *B. pertussis* und *B. parapertussis* ist aus Nasopharyngealabstrichen oder -sekreten möglich. Die Abstrichtupfer (Material: Calciumalginate oder Dacron) müssen in geeigneten Transportmedien (z. B. REGAN-LOWE-Medium) verschickt werden. Die Anzucht erfolgt auf speziellen Medien (Holzkohle-Blut-Agar) mit einer Bebrütungsdauer von sieben Tagen bei 37°C. Eine Differenzierung erfolgt nach Morphologie, Gram-Verhalten, Oxidase-Reaktion (positiv bei *B. pertussis*, negativ bei *B. parapertussis*) sowie durch Reaktion mit spezifischen Antisera. Der kulturelle Nachweis ist lediglich bei Säuglingen und Ungeimpften im Frühstadium hinreichend sensitiv.

Andere *Bordetella* spp. werden auf üblichen Medien angezüchtet und wie gramnegative nicht fermentierende Stäbchen differenziert.

B. pertussis und *B. parapertussis* können aus Nasopharyngealabstrichen (Dacron-Tupfer ohne Transportmedium) oder -sekreten mittels verschiedener PCR-Formate nachgewiesen werden; die Methode ist vor allem bei Geimpften, Adoleszenten und Erwachsenen empfindlicher als der kulturelle Nachweis. Der Nachweis der Bakterien mittels direkter Immunfluoreszenz ist obsolet.

Serologische Diagnostik: Nach etwa 2–4 Wochen Symptomatik können mithilfe von ELISA IgG- und

IgA-Antikörper gegen PT, FHA und andere Antigene nachgewiesen werden. Ein Titeranstieg zwischen Akut- und Rekonvaleszenzserum sichert die Diagnose. Ein einzelner über der altersentsprechenden Referenz (meist 100–125 EU/ml bezogen auf ein Referenzpräparat der FDA) liegender IgG-Antikörperspiegel gegen PT kann die Infektion mit ~ 80 % Sensitivität und 95 % Spezifität wahrscheinlich machen. Für 1–3 Jahre nach einer Impfung mit azellulären Impfstoffen ist der Antikörperrückweis diagnostisch nicht zu verwerten.

Befund/Interpretation

Definitionen: CDC- bzw. WHO-Definition: 14 bzw. 21 oder mehr Tage dauernder paroxysmaler Husten, jeweils mit einer Bestätigung durch Nachweis des Erregers, Titeranstieg spezifischer Antikörper oder Kontakt (innerhalb 28 Tagen) zu einem kulturell bestätigten Fall.

RKI-Definition: Klinisches Bild vereinbar mit Keuchhusten mit anfallsartigem Husten und/oder inspiratorischem Stridor und/oder Erbrechen nach Anfall für ≥ 14 Tage. Klinisches Bild mit Apnoen bei Säuglingen. Laborbestätigung durch Kultur, PCR, Serologie oder Kontakt zu einem bestätigten Fall.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Behandlung erfolgt mit Erythromycin (7 Tage) bei Säuglingen und Kleinkindern oder mit anderen Makroliden (Azithromycin, Clarithromycin) bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Die Therapie reduziert die Infektiosität, beeinflusst jedoch die Symptomatik nicht oder nur wenig. Ungeimpfte Kontaktpersonen, insbesondere Säuglinge, sollten eine Makrolid-Prophylaxe (Erythromycin bei Säuglingen; Azithromycin, Clarithromycin bei anderen Kontaktpersonen) erhalten.

Wegen der geringen Wirksamkeit der antibiotischen Therapie auf die Symptomatik gewinnt die Prophylaxe durch aktive Schutzimpfung (► unten) besondere Bedeutung.

In Gemeinschaftseinrichtungen für Kinder ist bei Fällen von Pertussis eine Wiederzulassung nach fünfjähriger antibiotischer Therapie möglich.

Resistenz

Keine Resistenzentwicklung gegenüber Makrolidantibiotika.

Epidemiologie

Verbreitung

Der Keuchhusten ist bei Ungeimpften eine typische Kinderkrankheit mit einem Altersgipfel um vier Jahre. Etwa 10 % der Kinder erkranken als Säuglinge, während etwa 5–10 % der Patienten Erwachsene sind. In impfenden Ländern zeigt sich eine Konzentration

von bis zu 50 % der Fälle im ersten Lebensjahr, die anderen Fälle treten bei älteren Kindern, Jugendlichen und im Erwachsenenalter auf. Mädchen und Jungen erkranken gleich häufig.

Die Inzidenz der gemeldeten Keuchhustenfälle in den neuen Bundesländern schwankt zwischen 10–25/100.000 und Jahr. In Studien zeigte sich eine Inzidenz bei Erwachsenen zwischen 150–500/100.000 und Jahr.

Wirtsbereich / Reservoir

B. pertussis ist bisher nur beim Menschen gefunden worden, *B. parapertussis* neben dem Menschen auch bei Schafen.

B. bronchiseptica hat große veterinärmedizinische Bedeutung für eine Vielzahl von Spezies. *B. avium* und *B. hinzii* kommen vor allem bei Geflügel vor.

Die Ökologie von *B. ansorpii*, *B. holmesii*, *B. petrii* und *B. trematum* ist nicht genau bekannt.

Risikogruppen

Die Empfänglichkeit ist universell, ein Nestschutz existiert nicht oder nur sehr begrenzt. Komplikationen und Letalität sind in den ersten sechs Lebensmonaten am größten. Etwa 5–20 Jahre nach durchgemachtem Keuchhusten besteht erneut eine Empfänglichkeit. Die Schutzdauer einer aktiven Schutzimpfung ist gleichfalls begrenzt, für die azellulären Impfstoffe wird eine Schutzdauer von 5–8 Jahren angenommen.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt durch bakterienhaltige ausgehustete Tröpfchen, wobei bereits mit etwa 100 Bakterien ein Keuchhusten zu erzeugen ist. Völlig asymptomatische Träger spielen keine Rolle. Geimpfte ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene scheinen das Hauptreservoir des Erregers in impfenden Ländern darzustellen.

Prävention / Impfstoffe

Die aktive Schutzimpfung im Säuglingsalter (ab 3. Lebensmonat) mit azellulären Impfstoffen zählt in Kombination mit anderen Antigenen (Diphtherie- und Tetanustoxoid, Hib-PRP, HBs-Antigen, Polioviren) zu den empfohlenen Säuglingsimpfungen. Azelluläre Impfstoffe (Pa) sind gleich wirksam wie die früher verwendeten Ganzzellimpfstoffe, haben jedoch weniger Nebenwirkungen. Kombinationsimpfstoffe mit reduziertem Antigengehalt (Tdap) werden zur Auffrischimpfung im Vorschulalter, und bei Jugendlichen zwischen 11 und 18 Jahren von der STIKO empfohlen. Mitarbeiter in Kinderkliniken, KITAs und Kindergärten sollten gleichfalls durch Impfung gegen Pertussis geschützt werden. In verschiedenen Ländern (USA, Kanada) wird die universelle Impfung aller Erwachsenen empfohlen.

Ausbruchmanagement

Nicht erforderlich.

Meldepflicht

Keine Meldepflicht nach InfSG.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Konsiliarlabor: Prof Dr. CH Wirsing von König, Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Krefeld, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld; www.klinikum-krefeld.de/Hygiene/index.html

Webadressen

- Impfeempfehlungen der STIKO: [www.rki.de/GESUND/IMPFE/IMPFE.HTM](http://www.rki.de/GESUND/IMPFE/IMPFE/IMPFE.HTM)
- US-Impfeempfehlungen des ACIP: www.cdc.gov/nip/publications/ACIP-list.htm

Schlüsselliteratur

1. Edwards KM, Decker MD (2004) Pertussis Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds) Vaccines, 4th edn. WB Saunders, Philadelphia, pp 471–528
2. Loeffelholz M (2003) Bordetella. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover JC, Tenover FC (eds) Manual of Clinical Microbiology, 8th edn. ASM, Washington, pp 780–788

CARL HEINZ WIRSING VON KÖNIG,

MARION RIFFELMANN,

überarbeitet von HANS-GÜNTHER SONNTAG

Borna-Virus**Erreger****Synonym(e)**

Bornavirus

Erregerspezies

Borna disease virus (BDV)

Taxonomie

BDV gehört zur Familie *Bornaviridae* in der Ordnung *Mononegavirales*. BDV ist dadurch charakterisiert, dass es eine einzelsträngige, unsegmentierte RNA negativer Polarität aus 8910 Nukleotiden aufweist und sechs ORFs besitzt. Die Replikation im Kern und ein ORF (X-Protein) sind nur bei der Familie *Bornaviridae* zu finden. Die Hauptproteine stellen das N- und das P-Protein dar, die während der Replikation im Überschuss produziert werden.

Sie repräsentieren das sog. S (soluble)-Antigen. Wie die anderen *Mononegavirales* besitzt BDV eine L-Polymerase und ein klassisches Glykoprotein (G-Protein). Ungewöhnlich ist, dass auch das M-Protein mit Zuckeranteil vorkommt, jedoch strukturell kein Glykoprotein zu sein scheint. Das RNA-Genom enthält

drei Introns. Die Replikation zeichnet sich durch komplizierte Splicing-Mechanismen aus. Sie findet im Gegensatz zu allen anderen *Mononegavirales* im Kern statt. Aufgrund der bei Tier und Mensch ungewöhnlich stark konservierten Genomstruktur muss BDV als ein evolutionär sehr altes Virus angesehen werden. Detailbeschreibungen zur Taxonomie finden sich in der Schlüsselliteratur oder bei: de la Torre JC, Bode L, Carbone KM, Dietzschold B, Ikuta K, Lipkin WI, Ludwig H, Richt JA, Staeheli P, Stitz L (2000) Family Bornaviridae. In: Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL (eds) Virus Taxonomy, pp 531–538. Academic Press, London.

Historie

Die Borna-Krankheit, ursprünglich beim Pferd und Schaf beschrieben, wird seit 100 Jahren nach der Amtshauptmannschaft Borna (bei Leipzig) benannt. Dort kam es gehäuft zu seuchenhaftem Pferdesterben. Unterdeuten sind weltweit natürliche Infektionen bei Rind, Katze, Hund und auch beim Strauß beschrieben worden. Große Bedeutung hat die Infektion erlangt, als serologische Befunde erste Hinweise auf menschliche Infektionen ergeben hatten, dann Virusantigen (Kernproteine N und P) und Nukleinsäure in peripheren weißen Blutzellen psychiatrischer Patienten nachgewiesen werden konnten [1] und schließlich Humanisolate gewonnen wurden. Inzwischen gibt es sechs Isolate von erkrankten Menschen, davon vier von unserer Berliner Gruppe charakterisiert: zwei Patienten mit manisch-depressiver Erkrankung (engl.: Bipolar Disorder), ein Patient mit einer chronischen Zwangserkrankung (engl.: Obsessive Compulsive Disorder; OCD), ein depressiver Patient mit dem chronischen Müdigkeitssyndrom (engl.: Chronic Fatigue Syndrome; CFS), ein Isolat aus Blutzellen eines Tübinger Patienten – dies hat sich als Rattenvirus-Kontaminante herausgestellt – und ein Gehirnisolat aus Autopsiematerial eines Schizophrenie-Patienten (japanische Gruppe). Kürzlich wurden entscheidende neue Laborparameter, wie zirkulierende Immunkomplexe und Plasma-Antigen als Infektionsmarker entdeckt [3]. Mit diesen ließen sich Zusammenhänge einer aktivierten BDV-Infektion mit bestimmten Erkrankungsbildern (vor allem psychiatrischer Art) aufzeigen [3, 4, 5]. Kontroversen zur Spezifität neuerer Bluttests [6] können eindeutig aufgeklärt und widerlegt werden [7]. Die persistente BDV-Infektion des Menschen gibt Anlass für einen Paradigmenwechsel in der Psychiatrie.

Morphologie

Borna-Virus wird zu den *Mononegavirales* gruppiert (Verwandschaft z. B. zu Tollwut- und Masern-Virus). BDV repräsentiert den Prototyp der Familie *Bornaviridae*. Es repliziert sich als einziges nicht segmentiertes, einzel- und negativ-strängiges, eingehülltes RNA-Virus im Zellkern. Freigesetzte infektiöse Partikel

banden bei $1,22 \text{ g ml}^{-1}$ in CsCl. EM-Aufnahmen zeigen nicht nur 90 nm große eingehüllte Viren, sondern auch erhebliche Mengen an 60 nm großen ikosaedrischen Partikeln, die Nukleokapside oder defekte Virusstrukturen darstellen. Überzeugende Bilder, dass es sich bei BDV um ein ikosaedrisches eingehülltes Virus handelt, wurden auch von einer japanischen Gruppe publiziert.

Genom

Das BDV-Genom ist zuerst aus gereinigten Virionen (animaler Referenzstamm: Stamm V) als nicht segmentierte, einzelsträngige RNA mit negativer Polarität, bestehend aus 8910 Nukleotiden, charakterisiert worden. Auf dem Genom liegen sechs Leserahmen (Gene) für die Proteine p40, 24, 10, 16, 56 und 190 (N-, P-, X-, M-, G-Protein und L-Polymerase), in die 3 Introns eingestreut sind. Neben dem G-Protein gibt es Hinweise, dass auch das M-Protein ähnlich wie ein Glykoprotein zu funktionieren scheint, jedoch mit strukturellen Unterschieden (Stoyloff, Bode, Ludwig et al., 2005, unpublizierte Daten).

Das G-Protein besitzt in glykosylierter Form ein Molekulargewicht von 94 kDa und hat eine dominante Furinspaltstelle. Es wird als wichtiges Hüllprotein in vergleichsweise geringen Mengen produziert, mit dem Ergebnis fehlender neutralisierender Antikörper. Die Hauptgenprodukte stellen das N- und P-Protein dar. Diese werden während der Replikation im Überschuss produziert.

Diese Translationsprodukte repräsentieren das sog. s-Antigen. BDV besitzt ein ungewöhnlich hoch konserviertes Genom mit $> 95 \%$ Sequenzhomologie – ein Hinweis auf ein evolutionär sehr altes Virus. Die Teilsequenzen der Humanisolate sind untereinander und ebenfalls mit Referenzstamm V eng verwandt, weisen allerdings individuelle Mutationen auf, die bisher nicht bei Tierstämmen gefunden wurden. Unterdesen existieren zahlreiche Teilsequenzen der BDV-RNA menschlichen und tierischen Ursprungs mit z. T. deutlichen Unterschieden (ORF II, P-Gen), z. B. aus australischen Menschen und Katzen gewonnen (Kamhieh & Flower, 2006, *Microbes and Infection* 8:1419–1420), die aus der Genbank abgerufen werden können.

Hinweise auf eine Clusterung von BDV-Stämmen beruhen auf Fehlinterpretationen. Diesen aus *quasi-species*-RNA gewonnenen Sequenzen stehen die vollständig sequenzierten Laborstämme und die einzelnen Menschenvirus-Gensequenzen gegenüber, die aus echten Isolaten gewonnen wurden. Sie bestätigen allesamt die einzigartig enge Verwandtschaft, aber auch die durch wenige ungewöhnliche Punktmutationen gekennzeichneten Unterschiede der Menschenviren gegenüber den Viren tierischer Provenienz in den bisher definierten Stamm-Genomen.

Vermehrung

Beim Menschen kann in Analogie zur tierischen Infektion angenommen werden, dass sich BDV auch im Gehirn und möglicherweise im limbischen System (Hippocampus, Amygdala, Hypothalamus, limbischer Cortex etc.) vermehrt. Virale RNA konnte von der Lipkin-Gruppe in den USA durch RT-PCR in Hirnautopsie-Proben Verstorbener mit psychiatrischen Vorerkrankungen amplifiziert werden. Virusantigene im Liquor cerebrospinalis konnten bisher als Ausdruck einer zumindest transienten Virusvermehrung im Gehirn nur bei Patienten mit rezidivierender Major Depression, nicht bei anderen psychiatrischen Störungen nachgewiesen werden.

In Zellkulturen verschiedener Spezies lässt sich BDV als persistente Infektion ohne CPE halten. Je nach Adaptation des Stammes beträgt die Inkubationszeit ca. 24 h. Die Vermehrung des Virus findet im Gegensatz zu allen anderen Mononegavirales im Kern statt und zeichnet sich durch komplizierte Splicing-Mechanismen aus.

Die im Kern zusammengebauten RNPs werden vermutlich an oder unter der Plasmamembran eingehüllt. Generell wird nur wenig Virus freigesetzt, durch Behandlung mit entsprechenden Salzlösungen können allerdings zellfreie Viruspräparationen erhalten werden. Eine Messung von infektiösem Virus über den sogenannten Fluoreszenz-Fokus-Test ergibt höchstens eine oder wenige infektiöse Einheiten pro Zelle. Die Hauptantigene (N- und P-Protein) werden allerdings in großer Menge nicht nur in Zellkultur, sondern auch im infizierten Organismus hergestellt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität von BDV wird bei Mensch und Tier durch Eigenschaften des Virusstammes, aber mindestens ebenso durch die individuelle Resistenz/Vulnerabilität des entsprechenden Wirts bestimmt. Asymptomatische Infektionen können beim erwachsenen Menschen, gemessen an der Seroprävalenz BDV-spezifischer Immunkomplexe, mit einer Häufigkeit von 30 % vorkommen (bei Pferden in Mitteleuropa mit durchschnittlich 60 % doppelt so häufig). Mindestens 5 % (Pferde 10 %) bezogen auf die Gesamtbevölkerung haben aufgrund häufiger und/oder stärkerer Antigenämiephasen ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko oder sind bereits manifest erkrankt. Das klinische Spektrum – am besten bekannt beim Pferd [2]) – reicht von meist episodischen Verhaltens-, Bewegungs- und Fressstörungen (Apathie, Panikattacken, Lern- und Leistungsschwäche, Zwangsbewegungen, Gangunsicherheit, Appetitlosigkeit u. a.) bis zu fatalen neurologischen Verläufen (letztere selten). Beim Menschen wird angenommen, dass eine genetische Veranlagung die Entwicklung von Affektstörungen begünstigt sowie individuelle Stressfaktoren und/oder eine immunsupprimierend wirkende geminder-

te Stressresistenz die Aktivierung latenter BDV-Infektionen fördern und damit zu dem komplexen Szenario mutmaßlicher multifaktorieller Pathogenese-Effekte von Wirts- und Virusseite beitragen [5].

Das Morbiditätsrisiko durch eine BDV-Infektion ist bei prädisponierten Personen wahrscheinlich als hoch, bei nicht vorbelasteten Personen dagegen eher als gering einzuschätzen. Diagnostisch sind häufige und/oder längere Antigenämiephasen mit erhöhten Werten als Infektionsphasen zu werten, die mit erhöhten Erkrankungsrisiken verbunden sind. Die Virusmarker (Plasmaantigen plus BDV-Immunkomplexe) sind als Aktivierungszustände (engl.: „state marker“) interpretierbar, die ein gegenüber dem „latent“ Zustand (serologisch nur Antikörper) gestiegenes individuelles Gefährdungspotenzial signalisieren. Auch infizierte Personen mit fehlendem genetischen Risikoprofil für Affektstörungen können solche Infektionsphasen entwickeln, z. B. durch Immunsuppression als notwendige Maßnahme in der Transplantationsmedizin und damit ihr potenzielles Krankheitsrisiko für eine Depression oder andere mentale Störungen steigern.

Obgleich bisher keine gesicherten Studien vorliegen, misst unsere Arbeitsgruppe den verschiedensten BDV-Stämmen sehr wohl unterschiedliche Virulenz zu. So sind z. B. die Kaninchen-adaptierten Stämme, wie Stamm V oder der von unserer Gruppe bearbeitete ostdeutsche Impfstamm „Dessau“ deutlich virulenter für diese Spezies als die Humanisolate. Außerdem wird auch in der Literatur bei der Infektion des Pferdes von unterschiedlich virulenten BDV-Stämmen ausgegangen.

Über die Kontagiosität des humanen Virus ist bisher nichts bekannt. Natürliche BDV-Infektionen sind in der Regel persistente Infektionen mit latenten und aktivierten Phasen.

Von einer Arbeitsgruppe wird die Infektion des Menschen mit Borna-Virus als nicht existent angesehen, wobei mit nicht überzeugenden Untersuchungsmethoden und auf der Basis von 4 Plasmaproben argumentiert wurde, für die kein ELISA-unabhängiger Nachweis von BDV-Antigen bzw. Immunkomplexen erbracht werden konnte (Wolff et al., 2006). Dieser Auffassung stehen über 150 internationale Publikationen gegenüber, in denen die Menscheninfektion mit verschiedenen Methoden belegt worden ist (hierzu und zum aktuellen inzwischen politischen Konflikt in der Frage der Gesundheitsrisiken durch Borna-Virus ► auch: www.vdw-ev.de).

Bisher ist nicht unterscheidbar, ob und in welchem Umfang Virusaktivitätsphasen auf Reaktivierungen bereits bestehender Infektionen beruhen oder auf Neuinfektionen mit einem virulenteren oder Antigen veränderten Stamm zurückzuführen sind.

Eine Impfprophylaxe gibt es bisher nicht. Vielmehr sollten die bereits existierenden vielversprechenden

Ansätze einer gut verträglichen antiviralen Therapie (Amantadin-Behandlungsoption) für Symptomträger ausgebaut werden, die *in vitro* die Titer humaner und equiner Wildviren (jedoch nicht Laborviren) signifikant und dosisabhängig abgesenkt und *in vivo* zu einer klinischen Besserung sowie Reduktion der antigenbezogenen Marker bei etwa 70 % der Patienten geführt hat.

Zur Antigenvariabilität liegen ebenfalls keine publizierten Daten vor. Aufgrund des sehr konservierten BDV-Genoms lässt sich bei den Borna-Virus-Stämmen nur eine äußerst geringe Antigenvariabilität vermuten. Die zum Antigennachweis eingesetzten monoklonalen Antikörper erkennen spezieübergreifend N- bzw. P-Protein des Borna-Virus [3]. Für eine geringe Variabilität spricht auch, dass Plasma-Antigene aus infizierten Pferden von Seren infizierter depressiver Humanpatienten gebunden werden können und vice versa.

Erkrankung 1

Die Borna'sche Krankheit (für das Pferd bekannt und gut definiert) ist für den Menschen bisher nicht als medizinischer Begriff eingeführt. Vielmehr wird von Borna-Virus-Infektionen mit Risikopotenzial für die mentale Gesundheit gesprochen. Ein Risiko ist grundsätzlich bei Virusaktivierungen gegeben. Es steigt mit der Häufigkeit und Stärke der Antigenämiephasen. Nach dem neuesten Kenntnisstand können aktivierte BDV-Infektionen zu primären psychiatrischen Störungen beitragen, aber auch zu sekundären psychiatrischen Erkrankungen, die bei einer bestehenden organischen Krankheit diagnostiziert werden. Gemeinsam ist, dass die Aktivierung der BDV-Infektion initial oder im Verlauf begünstigt und aufrechterhalten wird [5]. Sie sollen hier als Erkrankungen 1 und 2 aufgeführt werden, ohne dass bisher genügend Informationen über die ätiopathogenetischen Zusammenhänge bestehen. Als Erkrankung 3 wären virusbedingte Entwicklungsstörungen im Kindesalter zu nennen.

Krankheitsbezeichnungen

Major Depressionen und Bipolare Störungen, Zwangserkrankungen.

Synonym(e)

Major Depressive Disorder and Bipolar Typ I and II Disorders (DSM IV No. 296.xx) and OCD (DSM IV No. 300.3) (► Schlüssel-Literatur [5] für Hinweise zu Diagnosenummern).

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beim Menschen lässt sich in gleicher Weise wie beim natürlich infizierten Tier bisher nicht eingrenzen. Beim experimentell (mit letaler Dosis) infizierten Tier treten Krankheitssymptome nach ca. zwei Wochen auf (Kaninchen). Bei am Tag 1 nach

der Geburt infizierten kleinen Nagern wie Ratte und Maus, die dann eine tolerante Infektion ausprägen, können keine Angaben zur Inkubationszeit gemacht werden, da keine Klinik, sondern nur Verhaltensänderungen und Lernstörungen zu beobachten sind.

Leitsymptome

Manische und depressive Symptomatik, i. d. R. ohne psychotische Anteile, kognitive Defizite und lang anhaltende Minderung der intellektuellen Leistungsfähigkeit häufig bei infizierten Patienten. Verlauf zu Beginn episodenhaft mit symptomfreien Intervallen, später mit zunehmender Tendenz zur Chronifizierung.

Zwangshandlungen und Zwangsgedanken, einzeln oder kombiniert, mit frühzeitiger Chronifizierung und erheblicher Behinderung und Einbußen der Lebensqualität.

Symptome

Die BDV-Infektion persistiert in der Regel lebenslang. In jeder Wirtsspezies gibt es symptomlose Verläufe. Zum besseren Verständnis der Symptomatik beim Menschen soll kurz auf Symptomenkomplexe beim Tier eingegangen werden, da hier eine direkte Beziehung der Virusaktivität zur Klinik besteht und erhebliche Analogien zu den Symptomen beim Menschen auffallen. Beim infizierten tierischen Wirt stehen phasenhaft auftretende Verhaltensstörungen im Vordergrund, die mit kognitiven Defiziten sowie Störungen im Sozialverhalten assoziiert sind (Ratte, Tupaia, aber auch Pferd).

Bei Pferden sind rezidivierende Phasen von Apathie und Somnolenz, die oft kombiniert mit Störungen der Motorik und/oder des Verdauungstrakts auftreten, inzwischen ätiologisch der BDV-Infektion zugeordnet worden. Spontanremissionen sind häufig. Bei progredienten Infektionsverläufen kommt es neben komplexen Verhaltensstörungen zu akuter neurologischer Symptomatik, vermutlich bedingt durch die massive Entzündung im Gehirn und eine der Wirtskontrolle entglittene Virusreplikation mit hoher Antigenexpression, die sich auch durch Antigennachweis im Liquor cerebrospinalis manifestieren kann, aber nicht muss.

Mortalität kommt entgegen früheren Annahmen jedoch nur sporadisch bei Pferd, Schaf, Rind und Katze vor. Beim Menschen ist eine Koinzidenz von aktivierter Virusinfektion mit akuten psychiatrischen Krankheitsbildern dokumentiert. Vor allem für rekurren- de „endogene“ Depressionen (Major Depression, unipolar und bipolar) konnte eine Parallelität von aktivierter BDV-Infektion und akuter depressiver Episode gezeigt werden. Gleiches wurde kürzlich auch für die klinisch diagnostizierte Manie beobachtet (Dietrich, Bode, Auer, unpubliziert). In der Remission geht auch die Virusaktivität zurück bzw. ist nicht mehr nachweisbar. Es gibt neuere Daten, wonach ein bedeuten-

der Prozentsatz der Zwangserkrankungen mit chronischer Virusaktivierung zusammenhängt. Hier konnte kürzlich sogar eine signifikante Korrelation der BDV-Immunkomplexe im Blut mit elektrophysiologisch messbaren krankheitsbezogenen Abweichungen von Gehirnpotenzialen demonstriert werden (Dietrich et al. 2005, Mol. Psychiatry 10, 515).

Auch bei dem heterogenen chronischen Müdigkeitssyndrom (CFS) konnte bei einem bestimmten Prozentsatz der Patienten ein deutlich erhöhter BDV-Antigentiter gemessen werden, während andere CFS-Patienten mit ähnlicher Klinik keine Infektionsparameter aufwiesen. Wegen der Behandlungsoption mit Amantadin für infizierte Patienten macht es Sinn, bei CFS differenzialdiagnostisch auf Borna-Virus zu untersuchen. Es ergeben sich immer mehr Hinweise, dass die (aktivierte) BDV-Infektion einen wichtigen Ko-Faktor darstellt, der – zusammen mit genetischer Prädisposition und das Immunsystem beeinflussenden Stressfaktoren (vulnerable HPA-Achse) – das klinische Bild rekurrender Gemütsstörungen beeinflusst [5].

Nach der DSM IV-Klassifikation (American Psychiatric Association) sollten insbesondere klinisch diagnostizierte psychiatrische Störungen der Diagnose-Nummern 296.xx und 300.3 sowie zusätzlich 311, 300.4 und 295.70 differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden. Von unserer Arbeitsgruppe sind in den letzten Jahren mehr und mehr Hinweise gesammelt worden, dass eine aktivierte BDV-Infektion auch mit anderen Krankheitsbildern, die auf eine funktionelle Fehlsteuerung im limbischen System hinweisen, einhergehen kann. Darunter fällt z. B. das Krankheitsbild ADHS (engl.: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Syndrom; DSM IV No. 314.9), das zukünftig intensiver diesbezüglich untersucht werden sollte. Andererseits bleibt festzuhalten, dass BDV-Infektionen für viele Menschen und Tiere offenbar kein Gesundheitsrisiko darstellen.

Pathophysiologie

Beim Menschen (wie beim Tier) ist BDV in peripheren weißen Blutzellen gefunden und aus diesen erstmalig isoliert worden, d. h. BDV hat Zielzellen auch außerhalb des Gehirns. Beim Menschen kann in Analogie zur tierischen Infektion angenommen werden, dass BDV auch im Gehirn und möglicherweise im limbischen System (Hippocampus, Amygdala, Hypothalamus, limbischer Cortex etc.) aktiv ist. Virale RNA konnte durch RT-PCR in Hirnautopsie-Proben Verstorbener mit psychiatrischen Vorerkrankungen amplifiziert werden. Virusantigene im Liquor cerebrospinalis konnten bisher als Ausdruck einer zumindest transienten Virusaktivität im Gehirn nur bei Patienten mit Major Depression, nicht bei anderen psychiatrischen Störungen nachgewiesen werden.

Immunantwort

Als Folge der BDV-Aktivierungsphasen sind Antikörper im Serum/Plasma nachweisbar, allerdings (methodenabhängig) nicht zu jedem Zeitpunkt der persistenten Infektion. Dies kann jetzt mit der Bildung von Immunkomplexen erklärt werden, die im Blut zirkulieren und als Folge von Antigenschüben entstehen. Die Antikörper sind bei Mensch und Tier vor allem gegen das N-Protein (p40) und das P-Protein (p24) (beides Proteine im Viruskern) gerichtet und haben keine protektive Wirkung. Neutralisierende Antikörper (bisher nur bei Tieren nachgewiesen) sind erheblich seltener. Sie erkennen vor allem das G-Protein, teilweise allerdings auch das M-Protein. Die zelluläre Immunantwort ist bisher nur gründlich im experimentellen Tiermodell (Ratte) untersucht. Danach gibt es Hinweise auf immunpathologische Mechanismen, deren Anteil am Krankheitsgeschehen bei natürlichen Infektionen noch der Klärung bedarf. Es muss davon ausgegangen werden, dass immunpathologische Ereignisse gegenüber den ätiopathogenetisch bedeutsamen Balancestörungen der Neurotransmitter in den Hintergrund treten oder, wie auch im Versuchstier anzunehmen ist, keine initiale Rolle für die Verhaltensänderungen spielen.

Differenzialdiagnose

Hier sind psychiatrische und andere Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems zu nennen, bei denen durch die verschiedensten BDV-spezifischen Laborparameter eine Infektion ausgeschlossen werden kann und bei denen andere Grunderkrankungen/Infektionen als Ursache der Funktionsstörung im Gehirn anzunehmen sind. Dazu gehören Enzephalitiden viraler Genese sowie die Frühstadien von nvCJD und möglicherweise auch die Frühsymptomatik der Alzheimer'schen Krankheit. Die Borreliose-Infektion sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden, obgleich hier vor allem bei der Neuroborreliose ein heterogenes Symptombild angenommen wird, das sich wenig mit der Ausprägung einer (BDV-spezifischen) Dysfunktion im limbischen System deckt.

Erkrankung 2

Krankheitsbezeichnung

Sekundär bedingte psychiatrische Störungen, in Folge von organischen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Veränderung des Immunsystems einhergehen (Autoimmunerkrankheiten, onkologische Erkrankungen, HIV-Infektion/AIDS u. a.) oder für deren Behandlung medikamentöse Immunsuppression erforderlich ist (Transplantationsmedizin, MS-Behandlung u. a.).

Synonym(e)

Kognitive Spätfolgen bei Kindern mit ausgeheilter Leukämie nach Knochenmarktransplantation, De-

pressionen bei Tumorpatienten, Depressionen bei MS-Patienten (anti-zyklisch).

Inkubationszeit

► Erkrankung 1.

Leitsymptome

Auffälligkeiten im Verhalten, Aufmerksamkeits- und Lernstörungen (Kinder), Depressionen bei Patienten mit soliden Tumormetastasen, Depressionen bei Patienten mit multipler Sklerose (MS) nach Behandlung eines akuten Schubs.

Symptome

Basierend auf Langzeituntersuchungen bei Kindern, die erfolgreich von Leukämien geheilt worden waren und später Auffälligkeiten im Verhalten oder Aufmerksamkeits- und Lernstörungen in der Schule zeigten, wurden in einer Pilotstudie fast 300 Plasmen von 18 Kindern mit Leukämie vor und nach der Transplantation auf BDV untersucht, mit dem Ergebnis, dass mehr als die Hälfte kurz nach Transplantation starke, viele Wochen dauernde Antigenämiephasen durchliefen und damit ein signifikant erhöhtes Risiko für die potenzielle Entwicklung einer Lernstörung entwickelt hatten. Prospektive Langzeitstudien sind zur weiteren Abklärung dringend geboten (Greil, Bode, Niethammer, noch unpubliziert). In einer weiteren Studie mit erwachsenen onkologischen Patienten (N=55), die sich in einem fortgeschrittenen Stadium (IV) mit soliden Tumormetastasen befanden, zeigten Patienten, die eine Major Depression entwickelt hatten (N=26), einen signifikanten Anstieg von BDV-Antigen und Antikörpern im Plasma im Vergleich zu nicht depressiven Tumorpatienten (Jehn, Pfeiffer, Bode, Possinger et al., noch unpubliziert). Auch hier sind weitere Untersuchungen geboten.

Pathophysiologie

Starke Antigenämie im Plasma nach medikamentöser Immunsuppression (Leukämiekinder), veränderte HPA-Achse bei Depressionspatienten mit BDV-Infektion.

Immunantwort

► Erkrankung 1.

Differenzialdiagnose

Jegliche anderen ätiopathogenetisch denkbaren Ursachen für die Ausprägung dieser klinischen Bilder.

Erkrankung 3

Krankheitsbezeichnung

BDV-assoziierte Entwicklungsstörungen.

Synonym(e)

Nicht organische Gedeihstörung (engl.: Non-Organic Failure to Thrive; NOFT) und sonstige Verhaltensauf-

fälligkeiten insbesondere beim Kleinkind (bis 3 Jahre).

Inkubationszeit

► Erkrankung 1.

Leitsymptome

Nahrungsverweigerung, oft kombiniert mit Schreikrämpfen, Gewichtsentwicklung unterhalb der altersgemäßen Perzentile, auffällige Abweichungen vom Normalverhalten.

Symptome

Die Kleinkinder zeigen zunehmende Abneigung gegenüber dem Essen, müssen mit der Magenschlundsonde ernährt werden, nehmen nicht oder in unphysiologischen Mengen zu und drohen zu verhungern (immer Hospitalisierung). Im Alterssegment der Ein- bis Dreijährigen waren Nahrungsverweigerung und NOFT hochsignifikant mit BDV-Antigenämie, Immunkomplexen und Antikörpern korreliert. Erfolgreich behandelt werden konnten die als bisher unbehandelbar geltenden Störungen mit Amantadin-Gaben (Scholbach, Bode, Ludwig et al., unpubliziert).

Ein bestimmter Prozentsatz von Kindern mit einem Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und Virusbelastung deutet auf ähnliche Zusammenhänge hin.

Pathophysiologie

Im Laufe des NOFT-Syndroms stellen sich gravierende Entwicklungsstörungen, vor allem des Gehirns ein. Beim im fortgeschrittenen Kindesalter beobachteten Hyperaktivitätssyndrom wird vermutet, dass ähnliche, die Entwicklung des Gehirns störende Einflüsse, durch verstärkte BDV-Aktivität mit beeinflusst werden könnten. Diese Annahmen werden gestützt durch experimentelle Infektionen von kleinen Nagern, bei denen, wie japanische Forscher zeigen konnten, die Synapsenausprossung und die Funktion des „nerve outgrowth factors“ durch BDV-Infektion inhibiert werden konnten.

Immunantwort

► Erkrankung 1.

Differenzialdiagnose

Sonstige Agens bedingte oder Umwelt-verursachte Noxen, die die Entwicklung des Gehirns beeinflussen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Citratblutproben (ca.10 ml) sind optimal geeignet, vor allem im Plasma, aber auch in Leukozyten, Infektionsparameter zu überwachen. Beim Tier kommt post mortem Gehirnmateriale des limbischen Systems hinzu.

Diagnostische Verfahren

Die Labor-Diagnostik der BDV-Infektion, die (beim Tier ab 1956, beim Menschen ab 1976 bis Mitte der 1990er Jahre) überwiegend auf Antikörpertesten im Serum und ab 1995 zusätzlich auf dem Nukleinsäurenachweis in weißen Blutzellen basierte [1], ist seit 2001 durch neu entdeckte Laborparameter auf eine gesicherte Basis gestellt worden [3]: Benötigt werden eine oder mehrere Citratblut-Proben (10 ml), möglichst während akuter Krankheitsepisoden entnommen, aus denen Plasma und weiße Blutzellen getrennt gewonnen werden. Im Plasma werden mit speziellen ELISA-Techniken [3] nicht nur Antikörper bestimmt, sondern die Menge an zirkulierenden BDV-spezifischen Immunkomplexen (CICs) sowie an viralen Proteinen (Plasma-Antigen) gemessen. BDV-CICs sind die am häufigsten nachweisbaren Infektionsmarker und eignen sich optimal für Such-Tests zur differenzialdiagnostischen Abklärung einer BDV-Infektion. In den Blutzellen können zeitweise ebenfalls Virusproteine (intrazelluläres Antigen) sowie Virusnukleinsäure (mit nested RT-PCR) gefunden werden. Bei schweren psychiatrischen Erkrankungen, aber auch bei normalen Blut-(Spender)Proben mit hohen Antigenwerten bei gleichzeitiger CIC-Präsenz kann der BDV-spezifische Nukleinsäurenachweis direkt aus Plasma (Serum) gelingen.

Die Diagnostik der humanen BDV-Infektion wird gegenwärtig nur von wenigen spezialisierten Forschungslaboratorien, eine aussagekräftige Serologie unter Einschluss von Antigen und CICs, nur von unserer Gruppe in Berlin (► Referenzzentrum) angeboten. Die Spezifität der obigen Diagnostik-Verfahren bzw. der in diesen verwendeten monoklonalen Antikörper wurde kürzlich in Frage gestellt, mit insensitiven Versuchen ohne Beweiskraft [6]. Dies ist widerlegt worden durch den Vergleich des von uns verwendeten monoklonalen Antikörpers (anti-N Protein) mit einem von anderen Gruppen als spezifisch erachteten Antikörper, die beide identische Fähigkeiten zum BDV-Antigen und CIC-Nachweis in Human-, Pferde- und Kaninchenplasma zeigten [7]. Ein klärender Ringversuch wird von den Zweiflern bislang abgelehnt. Die Borna-Diagnostik ist (hoffentlich nur vorübergehend) zu einem Opfer politischer Erwägungen geworden (► www.vdw-ev.de).

Befund / Interpretation

Der Laborbefund einer BDV-Infektion kann allein schon auf Basis des CIC-Nachweises gestellt werden. Für Studienzwecke und Feinanalyse eines akuten klinischen Geschehens kann ein zusätzlicher BDV-Antigentest hilfreich sein. Das gilt auch für die präventive Abklärung erhöhter Gesundheitsrisiken bei bislang symptomfrei infizierten Personen, die sich in einer Phase geschwächter Immunabwehr befinden. Die Antikörpertesting spielt unter dem Aspekt obiger

neuerer Diagnostik-Methoden eine unwesentliche Rolle. Sie bleibt ohne Aussagewert für Prophylaxe, Prognose und Therapie BDV-assoziiierter Krankheitsprozesse. Allerdings erlauben die drei labor diagnostisch erhobenen Parameter zusammengefasst eine gewisse Prognostik für die Krankheit.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Nach tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten hat BDV vermutlich einen kompetitiv-inhibierenden oder modulatorischen Effekt auf das Neurotransmitter-Netzwerk im limbischen System. Antidepressiva, wie z. B. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und die klassischen trizyklischen Antidepressiva sind hochwirksame Psychopharmaka zur Bekämpfung der akuten depressiven Symptomatik. Als Phasenprophylaxe (anti-manisch/anti-depressiv) haben sich sog. „mood-stabilizer“ wie Lithium, Carbamazepin und Valproat bewährt, die aber mit Nebenwirkungen belastet sind. Es ist nicht wahrscheinlich, dass diese Therapeutika auch die Aktivität von BDV beeinflussen, weil aktivierte Infektionen in ihrer Gegenwart nachweisbar sind. Die von uns kürzlich entdeckte antivirale (virostatische) Wirksamkeit von Amantadinsulfat (2–4 mg/kg KG/d oral, Einnahmezeit durchschnittlich 12 Wochen), wurde bisher durch zwei offene klinische Studien, sowie eine Placebo kontrollierte Doppelblindstudie an Humanpatienten gestützt. Die erfolgreiche Behandlung zahlreicher Pferde mit typischen Symptomen einer BDV-Infektion unterstreicht diese These (mindestens N = 300 mit kontrolliertem Verlauf).

Eine beachtliche, über die Behandlungsdauer hinaus anhaltende antidepressive Wirksamkeit (ca. 70 % Responder) konnte bei BDV-infizierten Patienten mit Major Depression beobachtet werden, die gegenüber konventioneller Medikation bereits weitgehend therapieresistent waren. Erste Ergebnisse zur erfolgreichen Behandlung der Manie mit Rückgang der Laborparameter unterstreichen nicht nur die antivirale Wirksamkeit von Amantadin, sondern bestärken auch die Hypothese, dass hier gleiche (Virus geschädigte) neurophysiologische Regelmechanismen angesprochen werden (Ohlmeier et al. IANP, in press). Die antivirale Wirkung von Amantadinsulfat gegen BDV konnte auch *in vitro* an den verschiedenen Human- und Pferde-Isolaten erfolgreich nachgewiesen werden. BDV-Laborstämme zeigten sich dagegen überraschenderweise als mehrheitlich insensitiv.

Resistenz

BDV kann durch UV, Hitze und die üblichen fettlösenden Mittel zerstört werden. Als eingehülltes Virus weist es gegen die üblichen Desinfektionsmittel keine besondere Resistenz auf und verhält sich in diesem Punkt wie die anderen Mononegavirales. Gegen die einzige bisher als spezifisch erkannte antivirale Subs-

tanz, Amantadin, sind die Wildstämme empfindlich, was jedoch nicht für Laborstämme zutrifft, die über Tier- und Zellkultur-Passagen adaptiert wurden. Resistenzen gegen Amantadin (wie bei Influenza-Viren bekannt) sind bisher bei dem hoch konservierten BDV nicht aufgefallen.

Epidemiologie

Verbreitung

BDV ist beim Menschen wahrscheinlich weltweit verbreitet (► www.vdw-ev.de, wo über 150 Publikationen zur humanen BDV-Infektion gelistet sind). Die equine Virusinfektion ist in vielen Ländern Europas und Asiens endemisch, nicht jedoch in Australien (Prävalenz von < 1 %). Die Mehrzahl der Untersuchungen weltweit basiert nach wie vor auf Antikörperdaten. Danach steht einer 2 %-igen Seroprävalenz (1 Probe/Proband) in der Normalbevölkerung (Deutschland, USA, Japan) eine 10–15 %ige Seroprävalenz bei Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen gegenüber. In Verlaufsuntersuchungen (3 Proben während Akuterkrankung) konnten Serokonversionen und eine 30 %ige Antikörper-Prävalenz bei „endogen“ depressiven Patienten nachgewiesen werden.

Neuere publizierte Daten korrigieren die Infektionsprävalenz bei gesunden Menschen (d. h. auch Blutspendern) um das Zehnfache, auf 20–30 %, gegenüber einer Prävalenz von über 90 % bei Akutpatienten mit Major Depression, beides basierend auf dem Nachweis von BDV-CICs. Nicht nur klinische Studien, sondern auch epidemiologische Untersuchungen gesunder Bevölkerungsgruppen (und gesunder Tierbestände) werden durch ein „BDV-CIC“-Screening zukünftig wesentlich erleichtert werden.

Wirtsbereich / Reservoir

Das ungemein breite Wirtsspektrum umfasst Pferd, Schaf, Rind, Katze, Straußenvögel sowie den Menschen. BDV kann experimentell auf zahlreiche Tierarten übertragen sowie an deren Zellen in Kultur adaptiert werden. In Bezug auf einen Organotropismus *in vivo* muss die Lokalisation im limbischen System (Gehirn) als Prädispositionsstelle hervorgehoben werden. Bei allen Spezies gibt es aber auch Zielzellen (z. B. weiße Blutzellen, u. a. Monozyten) in der Peripherie des Körpers. Das Zusammenspiel von Gehirn- und Blutzell-Virus ist bisher nicht bekannt. Spekulationen zu Reservoiren in der Natur basieren auf mangelnder Kenntnis der Epidemiologie und sind obsolet. Bei einer 30 %igen Durchseuchung der Menschen und 60 %igen der Pferde Mitteleuropas müssen beide Spezies als natürliche Reservoire angesehen werden.

Risikogruppen

Bezüglich der Verbreitung von BDV ist keine Prävalenz für bestimmte ethnische Gruppen bekannt. Das

Risiko häufiger Virusaktivitätsschübe besteht nach dem heutigen Wissensstand bei „endogenen“ Affekterkrankungen (mit und ohne genetische Prädisposition) und wird durch zusätzliche Stressoren (besondere persönliche Belastungen) als Einwirkung auf die HPA-Achse und herabgesetzte immunologische Resistenz deutlich verstärkt. Eine auffallende Parallelität von BDV-Aktivität und klinischer Symptomatik konnte bisher vor allem bei akuten rekurrenden „endogenen“ Depressionen gezeigt werden. Neue Aspekte haben sich bei Kindern ergeben, die ohnehin stärker mit BDV-Aktivierungen belastet sind. Besondere Risiken haben sich für Entwicklungsstörungen gezeigt in der Altersgruppe der Ein- bis Dreijährigen. Für Kinder und erwachsene onkologische Patienten gibt es erhöhte Risiken sekundärer psychiatrischer Störungen, vor allem unter immunsuppressiven Bedingungen.

Als risikogefährdet sollten Empfänger von Blutplasma eingestuft werden, da bei 1 % der Spender mit einer (zeitweise) hohen Belastung mit BDV-Strukturkomponenten gerechnet werden muss (► unten).

Transmission / Vektoren

Über die natürlichen Übertragungswege von BDV ist wenig bekannt. Ebenso konnte bisher noch nicht geklärt werden, ob infizierte Tiere ein relevantes Ansteckungsrisiko für den Menschen darstellen. Allerdings muss von der zoonotischen Potenz des Virus ausgegangen werden. Eine mögliche Eintrittspforte stellen die Nasenschleimhäute dar. Ob dies der Hauptweg ist, muss noch offen bleiben.

Virusausscheidung findet vermutlich während längerer Virusaktivierungsphasen (Antigenämie) statt. Es ist andererseits bekannt, dass die Hauptantigene im Überschuss gebildet werden. Das heißt, dass Antigenämie nicht mit der Präsenz infektiöser Partikel gleichzusetzen ist. Ein positiver Antikörperstatus oder geringe Konzentrationen von CICs im Blut sind vermutlich selten mit Ausscheidung verbunden. Diesbezügliche Untersuchungen stehen noch aus. Eine kongenitale oder perinatale Übertragung von BDV ist wahrscheinlich. Systematische Untersuchungen zur Übertragungseffizienz stehen noch aus. Eine Übertragung des Borna-Virus mittels Vektoren kann dagegen ausgeschlossen werden.

Es muss allerdings auf neuere brisante Untersuchungen hingewiesen werden, die auf die Gefahr einer iatrogenen Transmission durch Blutspenden (Plasma) hindeuten: In Deutschland wie in Australien sind bei normalen Blutspenden 1 % mit hoher Antigen- und CIC-Belastung gefunden worden, wobei auch Nukleinsäure nachweisbar war (Kamhieh, Flower, Bode, Ludwig, unpubliziert). Außerdem wurde in Australien bei multitransfundierte Patienten ein erhöhtes Maß an BDV-Markern mit Korrelation zur Art der Blutspende gemessen. Die Abklärung dieses Gefähr-

dungspotenzials erscheint von hoher gesundheitspolitischer Dringlichkeit, wird aber von den Verantwortlichen bisher anders bewertet.

Prävention / Impfstoffe

In erster Linie besteht diagnostischer Bedarf zur Abklärung einer BDV-Infektion in den oben bezeichneten Risikogruppen. Mit einer einzigen Blutprobe (10 ml Citratblut) können BDV-Immunkomplexe (CICs), Antikörper, Antigen im Plasma sowie Antigen und Nukleinsäure in Leukozyten bestimmt werden. Für einen sicheren Nachweis/Ausschluss einer BDV-Infektion sind die Untersuchungen mehrerer Parameter während akuter Krankheitsphasen unbedingt empfehlenswert sowie mindestens zwei Untersuchungen im Krankheitsverlauf. Mit der BDV-Infektion belastete Patienten können vermutlich von den zusätzlichen therapeutischen Interventionsmöglichkeiten durch Amantadin Präparate, die die Virusaktivität wirksam und langfristig reduzieren können, profitieren. Eine bereits bestehende Therapie mit Antidepressiva kann parallel zur antiviralen Behandlung beibehalten werden. Monatliche Blutuntersuchungen sollten die virologische Behandlungseffizienz kontrollieren.

Die Impfung hat sich beim Tier nicht bewährt (Ausbreitung des Virus durch Lebendimpfstoff!) und steht beim Menschen auch wegen der relativ hohen Durchseuchung (20–30 %) als Präventivmaßnahme in nächster Zukunft nicht in Aussicht.

Ausbruchmanagement

Gute hygienische Maßnahmen stellen eine angemessene Vorbeugung dar. Neben der Diagnose klinisch Erkrankter in den genannten Indikationsbereichen sind epidemiologische Untersuchungen zur Erfassung gesunder Träger bei Familienmitgliedern und in bestimmten Populationsgruppen sowie in Tierbeständen erstrebenswert. Hierdurch können sowohl genaue Verbreitungsdaten erhalten und zukünftig Infektketten aufgeklärt werden als auch individuell erhöhte Risiken bei symptomfrei Infizierten rechtzeitig erkannt werden. Die neuen diagnostischen Verfahren bieten hierzu erstmalig die Voraussetzungen.

Als konventionelles eingehülltes Virus ist BDV mit den üblichen Desinfektionsmitteln inaktivierbar.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutz (IfSG) gibt es keine Meldepflicht für humane BDV-Infektionen. Nach einer tierseuchenrechtlichen Verordnung von 2004, die im Zusammenhang mit dem Tierseuchengesetz (TierSG) zu sehen ist, sind die Borna'sche Krankheit (post mortem) sowie der Nachweis des Erregers bzw. von Erregerbestandteilen (intra vitam) beim Tier meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Da bisher kein offizielles nationales oder internationales Referenzzentrum existiert, wurden entsprechende Aufgaben, humane und tierische Borna-Virus-Infektionen betreffend, bis Ende 2005 von der Arbeitsgruppe am Robert Koch-Institut (PD Dr. Liv Bode) und am Institut für Virologie der Freien Universität Berlin (Prof. Dr. H. Ludwig) wahrgenommen. Auch international war die Berliner Arbeitsgruppe, vor allem im Hinblick auf die umfangreiche Proben- und Datensammlung, als Konsiliarlabor bzw. Referenzzentrum einzustufen. Am Institut für Laboratoriumsmedizin Berlin (IFLB), Windscheidstr. 18, 10627 Berlin (Ansprechpartner: Univ.-Prof. Dr. H. Ludwig, Dr. G. Czech-Schmidt) wird die BDV-Diagnostik und ein Konsiliarlabor weitergeführt.

Web-Adressen

- ICTV: <http://www.danforthcenter.org/iltab/ICTVnet/asp/MainPage.asp>
- Habilitationsschrift Bode: http://www.diss.fu-berlin.de/2002/205/bode_habil.pdf
- VDW: <http://www.vdw-ev.de>
- IFLB: <http://iflb.de>

Schlüsselliteratur

1. Bode L, Zimmermann W, Ferszt R, Steinbach F, Ludwig H (1995) Borna disease virus genome transcribed and expressed in psychiatric patients. *Nature Med* 1 (3):232–236
2. Ludwig H, Bode L (2000) Borna disease virus: new aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology. *Rev sci tech Off int Epiz* 19 (1):259–288
3. Bode L, Reckwald P, Severus E W, Stoyloff R, Ferszt R, Dietrich D E, Ludwig H (2001) Borna disease virus – specific circulating immune complexes, antigenemia, and free antibodies – the key marker triplet determining infection and prevailing in severe mood disorders. *Mol Psychiatry* 6:481–491
4. Bode L, Ludwig H (2003) Borna disease virus infection, a human mental-health risk. *Clin Microbiol Rev* 16 (3), 534–545
5. Bode L, Dietrich D E, Ludwig H (2005) Borna disease virus – impact on mood and cognition. In: Licinio J, Wong M-L (eds) *Biology of depression: towards a novel understanding and therapeutic strategies*. Wiley-VCH, Weinheim
6. Wolff T, Heins G, Burger R, Kurth R (2006) Failure to detect Borna disease virus antigen and RNA in human blood. *J Clin Virol* 36:309–311
7. Flower R, Ludwig H (2006) Presence of Borna disease virus-specific structural components in human blood plasma. *J Clin Virol* 36:312–313

HANNS LUDWIG, LIV BODE*

* Zum Thema Borna-Virus vertritt die Autorin eine von der Leitung des Robert Koch-Instituts abweichende Auffassung.

Bornholm-Krankheit

- Coxsackieviren

Borrelien

Erreger

Erregerspezies

Borrelia recurrentis, *B. duttonii*, *B. hispanica*, *B. crocidurae*, *B. persica*, *B. caucasica*, *B. latyschewii*, *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parkeri*, *B. mazzottii*, *B. graingeri*, *B. venezuelensis*, *B. burgdorferi sensu lato*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. lonestari*, *B. anserina*

Taxonomie

Ordnung: Spirochaetales; Familie: Spirochaetaceae; Genus: *Borrelia* (weitere Genera in der Familie: *Treponema*, *Spirochaeta*, *Serpulina*, *Cristispira*, *Brachyspira*, *Brevinema*). Prototypspezies des Genus *Borrelia* ist *B. anserina*, Erreger der Borreliose bei Vögeln. Das Genus umfasst die folgenden humanpathogenen Spezies (► Tab. 1): (1) *B. recurrentis*: Erreger des Läuse-rückfallfiebers, (2) *B. duttonii* und weitere *Borrelia* spp.: Erreger des Zeckenrückfallfiebers, (3) *B. burgdorferi sensu lato*: Erreger der Lyme-Borreliose. *B. burgdorferi* s.l. wird heute in mindestens 11 verschiedene Genospezies unterteilt. Davon sind mindestens fünf gesichert humanpathogen (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmani*, *B. lusitaniae*), wobei die drei erstgenannten mit Abstand die häufigsten Infektionen beim Menschen verursachen. *B. valaisiana* und *B. bissettii* sind wahrscheinlich ebenfalls humanpathogen, worauf positive PCR-Befunde aus menschlichen Untersuchungsmaterialien hinweisen.

Die taxonomische Zuordnung der aus der Schildzeckenart *Amblyomma americanum* isolierten Spezies *B. lonestari*, die das im Süden der USA auftretende, als STARI (Southern Tick Associated Rash Illness) bezeichnete Krankheitsbild auslöst, ist noch nicht sicher geklärt. Daneben gehören zum Genus *Borrelia* einige tierpathogene *Borrelia* spp. (*B. anserina*, *B. coriaceae*).

Historie

Die erste gut dokumentierte Läuse-rückfallfieberepidemie trat 1739 in Irland auf. Während des ersten Weltkriegs wurden zahlreiche Ausbrüche in Militär- und Gefangenenlagern beobachtet. Das Zeckenrückfallfieber wurde erstmals 1857 beschrieben. Die Lyme-Borreliose wurde 1975 durch Allan Steere als nosologische Entität definiert, nachdem er eine ungewöhnliche Häufung juveniler Arthritiden in Lyme (Connecticut, USA) epidemiologisch untersucht hatte. Das Erythema migrans war allerdings schon 1909

Tabelle 1

Charakteristika der humanpathogenen *Borrelia* spp.

B. sp.	Überträger	Hauptreservoir	Verbreitung
1. Erreger des Läuserückfallfiebers			
<i>B. recurrentis</i>	<i>Pediculus humanus</i> ¹	Mensch	geographisch begrenzte Herde in Ostafrika (Äthiopien, Sudan), Nord- u. Zentralafrika, Asien, Südamerika; potenziell weltweit
2. Erreger des Zeckenrückfallfiebers			
<i>B. duttonii</i>	<i>Ornithodoros</i> ² <i>moubata</i>	Mensch	Afrika (Zentral-, Ost-, Süd-)
<i>B. hispanica</i>	<i>Ornithodoros erraticus</i>	Nager	Spanien, Portugal, Marokko, Algerien, Tunesien
<i>B. crocidurae</i>	<i>Ornithodoros erraticus</i>	Nager	Marokko, Libyen, Ägypten, Iran, Türkei, Senegal, Kenia
<i>B. persica</i>	<i>Ornithodoros tholozani</i>	Nager	westl. China und Kaschmir bis zum Irak und Ägypten, GUS-Staaten, Indien
<i>B. caucasica</i>	<i>Ornithodoros verrucosus</i>	Nager	Kaukasus bis zum Irak
<i>B. latyschewii</i>	<i>Ornithodoros tartakowskyi</i>	Nager	Iran, Zentralasien
<i>B. hermsii</i>	<i>Ornithodoros hermsii</i>	Nager	westl. USA
<i>B. turicatae</i>	<i>Ornithodoros turicata</i>	Nager	südwestl. USA
<i>B. parkeri</i>	<i>Ornithodoros parkeri</i>	Nager	westl. USA
<i>B. mazzottii</i>	<i>Ornithodoros talaje</i>	Nager	südl. USA, Mexiko, Zentral- und Südamerika
<i>B. graingeri</i>	<i>Ornithodoros graingeri</i>	Nager	Ostafrika
<i>B. venezuelensis</i>	<i>Ornithodoros rudis</i>	Nager	Zentral- u. Südamerika
3. Erreger der Lyme-Borreliose			
<i>B. burgdorferi</i> (sensu lato)	<i>Ixodes</i> ³ spp.	Nager, Rehwild, andere Säugetiere	
<i>B. burgdorferi</i> sensu stricto			USA, Europa
<i>B. garinii</i>			Europa, Asien
<i>B. afzelii</i>			Europa, Asien
<i>B. lusitaniae</i>			(Südwest)-Europa
<i>B. spielmani</i>			Europa
(<i>B. valaisiana</i>)			Europa, Asien
(<i>B. bissettii</i>)			USA, Europa
4. Erreger der STARI			
<i>B. lonestari</i>	<i>Amblyomma</i> spp. 3		USA

¹Kleiderlaus; ²Lederzecken; ³Schildzecken

durch Afzelius beschrieben worden, der auch bereits den ätiologischen Zusammenhang mit Zeckenstichen erkannt hatte. *B. burgdorferi* wurde erst 1983 durch Willy Burgdorfer im Darm von Schildzecken entdeckt. Der Zusammenhang zwischen Erreger und Krankheitsbild wurde erst serologisch und später durch kulturellen Nachweis der Spirochäten aus Material von Borreliose-Patienten gesichert.

Morphologie

Schraubenförmige, bewegliche Bakterien, 5–25 µm lang, 0,2–0,5 µm breit. Der Zellwandaufbau entspricht

im Prinzip dem gramnegativer Bakterien. In einer Tasche der äußeren Membran befindet sich ein axiales Flagellenbündel. Jeweils 7–30 Flagellen sind an den Enden des Zelleibs in „basal knobs“ verankert, überlappen in der Mitte und verleihen den Spirochäten ihre charakteristische Beweglichkeit. Die Zellen sind nach Giemsa anfärbbar und ungefärbt im Dunkel-feldmikroskop darstellbar.

Genom

B. burgdorferi besitzt 853 Gene. Zahlreiche Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von *Borrelia* spp. sind

in den einschlägigen Genbanken niedergelegt und auf folgender Internetseite abrufbar: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Vermehrung

Borrelien vermehren sich durch transversale binäre Zellteilung. Die Generationszeit der Borrelien ist lang und beträgt im artifiziiellen Medium (z. B. Barbour-Stoenner-Kelly (BSK)-Medium) 8–24 h. Die optimale Inkubationstemperatur beträgt 33°C. Auf halbfesten Medien lassen sich nach langer Inkubationszeit sogar Mikrokolonien beobachten.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die äußeren Membranproteine von Borrelien (für *B. burgdorferi*: Outer surface proteins, Osp, und Variable major protein-like sequence, expressed, VlsE; für Rückfallfieber-Borrelien: Variable major proteins, Vmp) besitzen eine hohe Variabilität. Für *B. burgdorferi sensu lato* wurden dementsprechend über die Definition der verschiedenen Spezies hinaus für die drei in Europa vorkommenden humanpathogenen Spezies sieben verschiedene OspA-Typen beschrieben. Für Rückfallfieber-Borrelien (*B. hermsii*) wurde gezeigt, dass sich die äußeren Membranproteine (Vmp) während der Infektion im Wirtsorganismus fortlaufend ändern. Offenbar ist dafür ein Gen-Switch verantwortlich, bei dem präexistente *vmp*-Gene von linearen Plasmiden auf ein Expressionsplasmid transferiert werden. Pro Zelle wird nur ein *vmp*-Gen transkribiert. Bis zu 30 verschiedene Serotypen wurden aber als Nachkommenschaft eines einzelnen Organismus beobachtet. Diese Antigene werden in zwei Familien unterteilt, die man als „Variable large proteins (Vlp, 36 kDa)“ bzw. „Variable small proteins (Vsp, 20 kDa)“ bezeichnet. Sie determinieren nicht nur die Immunantwort (► unten) gegen die Spirochäten, sondern auch deren Organotropismus. In ganz ähnlicher Weise spielt das VlsE eine Schlüsselrolle in der Überlebensstrategie von *B. burgdorferi* im Wirt. Das Protein unterteilt sich in mehrere Abschnitte: konservierte Bereiche, die als Transmembran-Domänen das VlsE in der Borrelienmembran verankern, sowie variable und invariable Regionen. Die variablen Regionen des VlsE weisen nach außen und werden durch Rekombination ständig variiert, wodurch das angreifende Immunsystem immer wieder veränderte Antigenepitope antrifft. Die invariablen Regionen werden durch die variablen Regionen verdeckt und sind bei lebenden Borrelien dem direkten Zugriff des Immunsystems entzogen.

Die verschiedenen Genospezies von *B. burgdorferi* haben offenbar einen etwas unterschiedlichen Organotropismus. Während *B. burgdorferi sensu stricto* vornehmlich mit Arthritiden assoziiert ist, verursacht *B. afzelii* häufiger Hautsymptome. *B. garinii* wird gehäuft bei neurologischen Symptomen gefunden.

Erkrankung 1

Krankheitsbezeichnung

Rückfallfieber, Läuse Rückfallfieber, Zecken Rückfallfieber.

Inkubationszeit

5–15 (im Mittel 8) Tage.

Leitsymptome

Intermittierendes Fieber, Hepatomegalie, Splenomegalie, Purpura.

Symptome

Nach Ablauf der Inkubationszeit kommt es zu Fieberperioden von 2–9 Tagen Dauer, die sich mit afebrilen Phasen von 2–4 Tagen Dauer abwechseln. Die Zahl der Rückfälle beträgt in der Regel zwischen 1 und 10. Das Läuse Rückfallfieber dauert meist zwischen 13 und 16 Tagen, das Zecken Rückfallfieber hält länger an und verläuft schwerer. 5–10 Tage nach der Infektion beginnen die Manifestationen plötzlich mit schwerem Schüttelfrost und Kopfschmerzen. In mehr als der Hälfte der Fälle treten Photophobie, Gelenkschmerzen und Husten auf, bei einem Viertel der Patienten findet man Blutungskomplikationen in Form von Epistaxis oder Purpura. Beim Läuse Rückfallfieber wird eine ZNS-Beteiligung in 30 %, beim Zecken Rückfallfieber in 9 % der Fälle beobachtet. Während der Fieberphasen werden Temperaturen bis 40°C entwickelt. Meist finden sich Spleno- und Hepatomegalie sowie die klinischen Zeichen einer hepatozellulären Nekrose. Die Fieberphase endet mit einer Krise, die sich gelegentlich durch ein makulopapulöses Exanthem ankündigt. Ein schwerer Erschöpfungszustand kennzeichnet die Intervallphase zwischen den Fieberschüben. Todesfälle sind beim sporadischen Rückfallfieber selten, aber bei epidemischen Ausbrüchen und entsprechender Disposition der betroffenen Bevölkerung können Mortalitätsraten von bis zu 30 % erreicht werden. Als seltenere Komplikationen der Rückfallfieber wurden Milzruptur, gastrointestinale Blutungen, Iritis und Iridocyclitis, Hirnnerven- und periphere Lähmungen sowie Myokarditis beschrieben.

Pathophysiologie

Nach der Transmission kommt es zu einer massiven Spirochätämie. Die Borrelien invadieren das Gefäßendothel, was zu einer disseminierten intravaskulären Gerinnung und zur Thrombozytopenie führen kann. Einige der Symptome werden durch komplexvermittelte Lyse und durch die Freisetzung von Endotoxinen hervorgerufen.

Immunantwort

Die durch die *vmp*-Gene kodierten Lipoproteine werden in großer Menge produziert und in der äußeren Membran verankert. Die Immunantwort richtet sich

jeweils gegen den dominierenden Serotyp. Durch die Antikörperproduktion kommt es dann zum Verschwinden dieses Serotyps aus dem Blut. Indem sich dann ein anderer Serotyp durchsetzt, kommt es zum Wiederauftreten der klinischen Symptomatik.

Differenzialdiagnose

Läuse- und Zeckenrückfallfieber sind klinisch nicht voneinander zu unterscheiden. In der epidemischen Situation ist die Diagnose des Läuserückfallfiebers recht eindeutig. Bei der Differenzialdiagnose des Zeckenrückfallfiebers ist in erster Linie an die Malaria und durch Zecken übertragene Rickettsiosen, aber auch an Hepatitis, Leptospirose oder Dengue-Fieber zu denken.

Erkrankung 2

Krankheitsbezeichnung

Lyme-Borreliose.

Synonym(e)

Borreliose, Zeckenborreliose, Lyme-Krankheit.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt bei der Lyme-Borreliose 5–48 Tage für das Stadium I, 2–10 Wochen für das Stadium II und Monate bis Jahre für das Stadium III.

Leitsymptome

Erythema migrans, Neuroborreliose, Fazialisparese, Meningitis, Meningopolyneuroradikulitis, M. Bannwarth, lymphozytäre Pleozytose, Oligoarthritis, Lyme-Arthritis, Akrodermatitis chronica atrophicans, Lymphadenosis cutis benigna, AV-Block.

Symptome

► Tabelle 2 gibt die heute allgemein akzeptierte Stadieneinteilung der Lyme-Borreliose wieder. Das Stadium I, das bei ca. 80 % der Infizierten Tage bis Wochen nach der Inokulation des Erregers auftritt, ist typischerweise gekennzeichnet durch das Erythema migrans, eine schmerzlose, zentral ablassende, peripher wandernde Hautrötung, die spontan abheilt. Es wird häufig von unspezifischen Allgemeinerscheinungen wie Fieber, Konjunktivitis, Kopfschmerzen oder Lymphknotenschwellungen begleitet. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (ca. 90 %) heilt die Borrelia-Infektion im Stadium I spontan aus. Circa 20 % aller Infizierten erreichen das Disseminationsstadium (II), das Wochen bis Monate nach Beginn der Infektion auftritt. Symptome vonseiten des Zentralnervensystems, der Gelenke oder des Herzens stehen dabei im Vordergrund. Das Vollbild der ZNS-Manifestationen wird als Meningopolyneuroradikulitis (M. Bannwarth) bezeichnet. Häufig finden sich aber nur Fragmente, wie z. B. eine isolierte Hirnnervenschwäche (am häufigsten Fazialisparese) oder eine periphere Mononeuritis. Bei ca. 80 % der Fälle mit ZNS-

Manifestationen findet man im Liquor eine lymphozytäre Pleozytose. Die Gelenkbeteiligung ist im Gegensatz zu den Gelenkmanifestationen des Stadiums III passager. Meist handelt es sich um Arthralgien, gelegentlich um akute Mono- oder Oligoarthritis. Relativ selten ist die Myokardbeteiligung, die sich in der Regel als akutes AV-Blockbild manifestiert. Die Stadien I und II werden wegen der Ähnlichkeit der in ihrem Verlauf zu beobachtenden Immunantwort als Frühstadien, das Stadium III als Spätstadium bezeichnet. Die Erreger erreichen trotz Antikörperbildung verschiedene Organe und können dort persistieren. Das Stadium der persistierenden Infektion (III), das Monate bis Jahre nach Infektionsbeginn auftreten kann, wird allerdings nur von einem kleinen Teil der Infizierten ausgebildet (2–3 %). Es ist gekennzeichnet durch chronische Manifestationen an der Haut (Akrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer), an den Gelenken (Lyme-Arthritis) oder – selten – im Bereich des ZNS (progressive Borrelienzephalomyelitis). Die Arthritiden verlaufen progredient und führen, ähnlich der primär chronischen Polyarthritis (PCP), zur Gelenkdestruktion. Die Lymphadenosis cutis benigna kann in allen Stadien auftreten. Es handelt sich um eine gutartige Proliferation des dermalen lymphoretikulären Gewebes, die sich am häufigsten als blaurote, tumorartige, erhabene Infiltration am Ohrfläppchen, in der Perimamillar- oder Genitalregion manifestiert. Die Lyme-Borreliose kann in jedem Krankheitsstadium spontan ausheilen. Jedes klinische Stadium kann im Krankheitsverlauf übersprungen werden, sodass z. B. das Auftreten einer Stadium III-Manifestation nicht notwendigerweise ein vorangegangenes Erythema migrans oder ein Stadium-II-Symptom voraussetzt. Die Häufigkeit der einzelnen Manifestationen bezogen auf die Gesamtzahl der Erkrankten ist daher unterschiedlich und hängt außer-

■ Tabelle 2

Stadieneinteilung der Lyme-Borreliose

Stadien	Manifestationen
frühe I. lokalisierte Infektion	Erythema migrans, unspez. Allgemeinsymptome, Lymphadenosis cutis benigna (LABC)
II. disseminierte Infektion	Meningopolyneuroradikulitis (M. Bannwarth), Fazialisparese, periphere Mononeuritis, Arthritis/Arthralgie (akut), Karditis, LABC
späte III. persistierende Infektion	Akrodermatitis chronica atrophicans (ACA), Arthritis (chronisch), Encephalomyelitis, LABC

dem von der Prädominanz verschiedener Genotypen in unterschiedlichen geographischen Regionen ab (Erythema migrans: 65–75 %; Lymphadenitis cutis benigna: 1–3 %; Akrodermatitis chronica atrophicans: 1–2 %; Neuroborreliose: 10–12 %; Lyme-Arthritis: Europa 8 %, USA 30 %; Karditis: 0,2–4 %). Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl uncharakteristischer Manifestationen, die ebenso wie ein Teil der Hauptsymptome nach klinischen Kriterien nur schwer von anderen Erkrankungen abzugrenzen sind.

Pathophysiologie

Bei der Lyme-Borreliose reagieren die durch den Zeckenstich inokulierten Borrelien mit zahlreichen Wirtsfaktoren. Sie adhären an das Bindegewebe und lösen durch die Interaktion mit Makrophagen und die dadurch bedingte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-1 β eine starke entzündliche Reaktion aus. Durch die entzündungsbedingte Erhöhung der vaskulären Permeabilität gelangen die Erreger ins Gefäßlumen und disseminieren. Über die Mechanismen ihrer Gefäßinvasion und des Organotropismus gibt es augenblicklich noch keine Erkenntnisse.

Immunantwort

Bei der Lyme-Borreliose tritt ungefähr ab der dritten Woche nach Infektionsbeginn eine systemische IgM-Immunantwort auf, gefolgt von der IgG-Antikörperbildung etwa ab der sechsten Woche. Im zweiten Stadium sind meist auch IgG-Antikörper vorhanden. Im Stadium III findet man fast immer hohe IgG-Antikörpertiter. IgM-Antikörper lassen sich dann nur noch selten nachweisen. *B. burgdorferi* besitzt zahlreiche immunologisch relevante Antigene. Die nach ca. 3 Wochen einsetzende Antikörperbildung richtet sich in der Regel zuerst gegen das Flagellenprotein (Flagellin, Molekulargewicht [MW] 41.000) und das mit der äußeren Membran assoziierte OspA (MW 21.000). Im Stadium II der Erkrankung werden allmählich auch gegen weitere Proteine Antikörper gebildet. Im Stadium III findet man dann meist Antikörper gegen ein breites Spektrum verschiedener Proteine. Sehr charakteristisch und spezifisch für die späte Immunantwort ist die Reaktion gegen das p83-100. Nicht alle Immunreaktionen sind speziesspezifisch. Verschiedene Borrelia-Proteine weisen Antigenverwandtschaften mit Proteinen anderer Spirochäten oder sogar anderer Bakterienfamilien auf. Zu den kreuzreagierenden Proteinen gehören z. B. das Flagellin und die Hitzeschockproteine im Molekulargewichtsbereich 60–75 kDa. Eine Borrelia-Infektion kann eine lang anhaltende Immunität hinterlassen, die jedoch nicht sicher vor Reinfektionen schützt. Eine Reinfektion kann z. B. durch einen anderen Genotyp von *B. burgdorferi* oder im Fall der Rückfallfieberborreliosen durch eine andere Spezies erfolgen.

Differenzialdiagnose

Die Lyme-Borreliose ist aufgrund ihrer mannigfaltigen Symptome von zahlreichen anderen Erkrankungsbildern abzugrenzen. So ist das Erythema migrans nicht selten von einer allergischen Reaktion auf den Zeckenspeichel zu unterscheiden. In letzterem Fall liegt starker Juckreiz vor, die zentrale Abblässung fehlt und der Umfang der Läsion bleibt meist unter 5 cm.

Insbesondere bei der Lyme-Arthritis ist die Differenzialdiagnose zu Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises oft nicht einfach, da ein positiver Antikörnernachweis eine zwar notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für die Diagnose darstellt. Wichtig ist es daher, die Ausschlussdiagnostik für klinisch ähnliche Krankheitsbilder wie die reaktive Arthritis sorgfältig durchzuführen.

Die Diagnose einer Lyme-Borreliose ist letztlich klinisch unter Beachtung der veröffentlichten (z. B. MIQ, ► unten) Falldefinitions-kriterien, die klinische und labordiagnostische Befunde einschließen, zu stellen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Rückfallfieberborreliosen

Direktnachweis: EDTA-Blut oder Ausstrich auf Objektträger.

Serologie: Vollblut ohne Zusätze oder Serum.

Lyme-Borreliose

Kultureller Erregernachweis und PCR: geeignete Untersuchungsmaterialien sind Liquor sowie Haut-, Gelenk- oder Synovia-Biopsate.

Serologie: Vollblut ohne Zusätze oder Serum.

Diagnostische Verfahren

Rückfallfieberborreliosen

Direktnachweis im Blut: Methode der Wahl; in der febrilen Phase lassen sich in gefärbten (Giemsa, May-Grünwald, Wright) Blutausstrichen oder dunkelfeldmikroskopisch in Nativpräparaten Borrelien nachweisen, ggf. nach Anreicherung durch Zentrifugation.

Kultur: Borrelien lassen sich *in vivo* (Nager) oder *in vitro* (Barbour-Stoenner-Kelly (BSK)-Medium) anzüchten. Nachteil der diagnostischen Kultivierung ist die lange Generationszeit der Keime, die eine Bebrütung über mehrere Wochen erforderlich macht.

Antikörnernachweis: Antikörper gegen Rückfallfieber-Borrelien lassen sich am zuverlässigsten mit dem Indirekten Immunfluoreszenztest nachweisen. Da aber nicht von allen *Borrelia* spp. Antigene zur Verfügung stehen, sind die Tests nicht sehr empfindlich. Eine akute Infektion wird anhand eines IgG-Titeranstiegs oder hilfsweise eines über einen definierten

Grenzwert hinaus erhöhten Einzeltiters diagnostiziert.

Lyme-Borreliose

Mikroskopische Verfahren: Die dunkelfeldmikroskopische Untersuchung von Nativmaterial eignet sich zum Nachweis von Borrelien im Zeckendarm. In Gewebematerial können die Erreger durch immunhistologische Färbung mit monoklonalen Antikörpern oder mithilfe der Silberfärbung dargestellt werden. Die Methoden besitzen aber nur eine sehr geringe Sensitivität. Sie sind Speziallaboratorien vorbehalten und für die Routinediagnostik ungeeignet.

Kultur: Zwar können Borrelien *in vitro* (modifiziertes Kelly-Medium) angezüchtet werden, doch ist die Empfindlichkeit der Kultur bei Anzucht aus Patientenmaterial nur gering. Häufig lassen sich die Erreger erst nach mehrwöchiger Bebrütung und mehrfacher Blindpassage nachweisen. Die besten Ergebnisse erhält man, wenn das Untersuchungsmaterial (z. B. Liquor) sofort nach der Entnahme in das Medium verimpft wird. Als Routineverfahren ist die Kultur wenig geeignet.

PCR: Die Polymerasekettenreaktion ist im Hinblick auf die Sensitivität etwa der Kultur äquivalent, aber der Serologie unterlegen. Deutliche Sensitivitätsvorteile gegenüber der Kultur weist die PCR lediglich bei der Untersuchung von Gelenk- bzw. Synovia-Biopsaten auf. Diagnostisch ist sie nur bei speziellen Indikationen anzuwenden. So kann ein positiver IgG-Antikörper-Nachweis durch eine positive PCR aus einem Gelenk- oder Synovia-Biopsat mit der klinischen Diagnose einer Lyme-Arthritis assoziiert werden.

Nachweis von Borrelia-Antigenen im Urin: Entsprechende Verfahren unter Verwendung monoklonaler und polyklonaler Antikörper wurden beschrieben, konnten sich aber nicht durchsetzen.

Serologie/Antikörper-Nachweis: Die Labordiagnostik der Infektion durch *B. burgdorferi* beruht im Wesentlichen auf dem Nachweis spezifischer Antikörper. Als Testmethoden werden der Indirekte Immunfluoreszenztest (IFT), verschiedene Formate von Enzymimmuntests (ELISA), der Indirekte (Passive) Hämagglutinationstest (IHA), der Immunblot u. a. eingesetzt. Das μ -capture-ELISA-Format hat sich für den sensitiven IgM-Nachweis bewährt. Tests der ersten Generation verwenden Gesamtantigene von Borrelia spp. und besitzen wegen der Kreuzreaktivität verschiedener Antigene eine eingeschränkte Spezifität. Sie eignen sich als Screeningtests.

Tests der zweiten Generation verwenden selektive Borrelia-Antigene, z. B. Detergenzien-Extrakte oder mit anderen biophysikalischen Methoden aufgereinigte Proteine. Dazu gehören z. B. die Flagellum-ELISAs. Im Vergleich zu den Verfahren der ersten Generation besitzen sie eine höhere Spezifität und Sensitivität, wobei sie je nach Infektionsstadium unter-

schiedliche Eigenschaften aufweisen. Tests der dritten Generation verwenden gentechnisch hergestellte Proteine oder Oligopeptide. Sie sind je nach Antigen-design als allgemeine Screeningtests mit erhöhter Spezifität oder für spezielle Fragestellungen (z. B. Nachweis der Frühstadium-Borreliose) konzipiert. Zum Nachweis der Neuroborreliose werden Liquor-/Serum-Paare mit den oben genannten Methoden untersucht, um eine intrathekale Antikörperproduktion gegen *B. burgdorferi* nachzuweisen. Zum Ausschluss einer Kreuzreaktion durch luesspezifische Antikörper soll bei positiven Ergebnissen der oben aufgeführten Tests ein TPHA durchgeführt werden. Der Immunblot hat sich als Bestätigungstest durchgesetzt. Es werden sowohl Gesamtantigene als auch rekombinante Proteine verwendet. Die Spezifität des Immunblots hängt von der Interpretation der Bandenmuster ab und bedarf entsprechender Erfahrung.

Befund / Interpretation

Die Borreliose-Serodiagnostik wird als Stufendiagnostik durchgeführt, bei der zunächst ein Screeningtest und bei positivem Ergebnis ein Bestätigungstest eingesetzt wird. Das Gesamtergebnis hat bei Einhaltung dieser Vorgehensweise und bei optimaler Testeinstellung einen hohen prädiktiven Wert. Ein positiver Antikörpernachweis ist aber nicht gleichbedeutend mit der klinischen Diagnose einer Lyme-Borreliose. Da IgG- wie auch IgM-Antikörper nach zurückliegender – ausreichend behandelter oder spontan ausgeheilte Infektion – langfristig persistieren können, kann eine Assoziation mit der beim Patienten bestehenden Symptomatik nur nach klinischen Kriterien erfolgen. Expertengruppen haben dazu Empfehlungen in Form von Falldefinitions-kriterien veröffentlicht (Eucalb Homepage und [1]).

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Rückfallfieberborreliosen

Trotz einer breiten *in-vitro*-Sensibilität gegenüber zahlreichen Antibiotika sind Tetrazykline Mittel der Wahl für die antibiotische Behandlung (z. B. Tetrazyklin 4 $\times$ 500 mg p.o. über 7–10 Tage). Dabei kann es zu schweren Jarisch-Herxheimer-Reaktionen kommen.

Lyme-Borreliose

B. burgdorferi ist *in vitro* gegenüber einer Reihe von Antibiotika hochempfindlich. Bei Therapiestudien wiesen jedoch für die verschiedenen Stadien der Borreliose unterschiedliche Regime die jeweils beste Wirksamkeit auf. Mittel der Wahl für die Behandlung der Borreliose im frühen Stadium sind augenblicklich Doxycyclin in einer Dosierung von 200 mg/d oder Amoxycillin (3 $\times$ 500 mg/d oder 2 $\times$ 1000 mg/d), jeweils über 14–21 Tage. Alternativen sind Penicillin V

(3 × 1000 mg/d) oder Cefuroximaxetil (2 × 500 mg/d). Bei Kindern unter 8 Jahren wird Amoxicillin (50 mg/kg KG über 14–30 Tage) gegeben. Bei Penicillinallergie oder Tetrazyklinunverträglichkeit kann auch auf Roxithromycin oder Azithromycin ausgewichen werden. Spätere Stadien (II, III) werden mit Cephalosporinen der dritten Generation (z. B. Ceftriaxon 1 × 2 g/d oder Cefotaxim 3 × 2 g/d über 14–21 Tage), alternativ mit Doxycyclin (200 mg/d über 21–28 Tage) oder Amoxicillin (4 × 500 mg/d oder 2 × 1000 mg/d über 21–28 Tage) behandelt.

Das Auftreten Herxheimer ähnlicher Reaktionen im Initialstadium der intravenösen Therapie mit Cephalosporinen ist beschrieben.

Resistenz

Borrelien sind primär resistent gegen Aminoglykoside, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Chinolone. *In vitro* sind Makrolide und Drittgenerations-Cephalosporine, gefolgt von Doxycyclin und Amoxicillin am effektivsten.

Epidemiologie

Verbreitung

Die durch Läuse übertragene Rückfallfieberborreliose tritt epidemisch auf, meist im Zusammenhang mit dem engen Zusammenleben von Menschen unter schlechten hygienischen Bedingungen (z. B. Flüchtlingslager), während das endemische Vorkommen charakteristisch ist für die durch Zecken übertragenen Borreliosen. Das Läuserückfallfieber kommt nur noch in begrenzten geografischen Regionen der Erde vor. Demgegenüber sind die durch Zecken übertragenen Borreliosen weit verbreitet (► Tab. 1). Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Erkrankung in der nördlichen Hemisphäre. In den USA ist nur *B. burgdorferi* s.s. endemisch, während in Europa die Spezies *B. burgdorferi* s.s., *B. garinii* und *B. afzelii* vorkommen.

Wirtsbereich / Reservoir

Läuserückfallfieber

Der Mensch ist durch die strikte Wirtsspezifität des Vektors (*Pediculus humanus*) einziger Wirt.

Zeckenrückfallfieber und Lyme-Borreliose

Die Erreger haben einen großen Wirtsbereich unter wild lebenden Tieren, insbesondere Nagern. Ausnahme ist *B. duttonii*. Für diese Spezies scheinen Mensch und Zecke die einzigen Wirte zu sein. Zecken und tierische Reservoirwirte unterhalten den Infektionszyklus der Borrelien und damit die Naturherde. Die Zecken selbst sind dabei ebenfalls als Reservoir wirksam, da die Keime transstadiell und transovariell weitergegeben werden. In Endemiegebieten sind bis zu 40 % der Zecken mit *B. burgdorferi* infiziert.

Risikogruppen

Läuserückfallfieber

Menschen in Lagern.

Zeckenrückfallfieber, Lyme-Borreliose

Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko entsteht durch eine besondere Exposition gegenüber Zecken in den Endemiegebieten. Daraus lassen sich auch berufliche Risikogruppen ableiten (z. B. Waldarbeiter).

Transmission / Vektoren

Zeckenrückfallfieber

Die Blutmahlzeit dauert bei Weichzecken nur kurze Zeit und die Borrelien werden (im Gegensatz zu *B. burgdorferi*) nach dem Stich innerhalb von Minuten auf den Wirt übertragen. Die Übertragungsmöglichkeit durch Bluttransfusion ist nachgewiesen.

Läuserückfallfieber

Die Übertragung erfolgt durch Kontamination der Stichwunde beim Zerquetschen der infizierten Laus (z. B. beim Kratzen). Da sich die Spirochäten in der Hämolymphe befinden, erfolgt die Übertragung nicht direkt beim Stich der Laus.

Lyme-Borreliose

B. burgdorferi wird durch den Zeckenstich übertragen, allerdings erst Stunden nach Beginn des Saugaktes der Zecke. Durch den Kontakt mit dem aufgenommenen Blut kommt es bei den im Mitteldarm der Zecke befindlichen Borrelien zu einem Switch der Osp-Produktion von OspA, das die Adhärenz an das Darmepithel vermittelt, zu OspC. Dadurch gelingt es den Spirochäten, aus dem Darm aus- und über die Hämolymphe in die Speicheldrüse einzuwandern. Über den Speichel der Zecke gelangen die Erreger dann in die Stichwunde. Selten erfolgt die Übertragung vermutlich auch durch den Stich von Fliegen, Mücken, Flöhen.

Prävention / Impfstoffe

Für *B. burgdorferi* wurde gezeigt, dass Antikörper gegen das OspA vor einer Infektion schützen können. Die hohe Osp-Variabilität stellt allerdings ein Problem für die Impfstoffentwicklung dar. Ein Impfstoff gegen *B. burgdorferi* auf der Basis des gentechnisch hergestellten OspA der Spezies *B.b. sensu stricto* war in den USA unter dem Handelsnamen Lymerix® zugelassen, wurde aber 2003 vom Hersteller zurückgezogen. Aufgrund umstrittener Nebenwirkungen war der Impfstoff kaum noch angewendet worden. Insbesondere für Europa, wo die Borrelia-Stämme überdies eine starke OspA-Heterogenität aufweisen, ist derzeit kein Impfstoff in Sicht. Als einzige Präventionsmaßnahme verbleibt daher die Expositionsprophylaxe. Die Gefahr, Zecken zu akquirieren, besteht bei Freilandaufenthalt mit Kontakt zu bodennahen Pflan-

zen (hohes Gras, Kraut, Farne, Strauchwerk). Das Tragen geschlossener Kleidung und die Anwendung von Repellentien kann das Risiko deutlich mindern. Nach entsprechender Exposition sollte der Körper sorgfältig nach Zecken abgesucht werden. Bei Zeckenbefall muss die Zecke umgehend entfernt und die Wunde desinfiziert werden.

Ausbruchmanagement

Läuserückfallfieber

Entlausung, Imprägnierung der Kleidung Gefährdeter mit Insektiziden, Verbesserung der Lebensbedingungen.

Zeckenrückfallfieber, Lyme-Borreliose

Vermeidung der Zeckenexposition in Naturherden, Tragen geschlossener Kleidung in Zeckenhabitaten, Anwendung von Zeckenrepellentien auf der Basis von DEET.

Meldepflicht

Der Nachweis von *B. recurrentis* ist nach § 7 Infektionsschutzgesetz meldepflichtig.

Für die Lyme-Borreliose besteht nach dem Infektionsschutzgesetz keine Meldepflicht. Allerdings haben einige Bundesländer eine eigene Meldepflicht eingeführt.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Borrelien (Leitung: Frau Prof. Dr. B. Wilske)
Ansprechpartner: Prof. Dr. B. Wilske, Dr. V. Fingerle, Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Lehrstuhl für Bakteriologie, LMU München, Pettenkoferstr. 9a, 80336 München, Tel.: 089-5160 5242, Fax: 089 / 5160-4757, E-Mail: reinicke@m3401.mpk.med.uni-muenchen.de

Web-Adressen

- EUCALB Home Page (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis): <http://www.oeghmp.at/eucalb/>
- MiQ 12/2000: Quality Standards for the Microbiological Diagnosis of Infectious Diseases: <http://pollux.mpk.med.uni-muenchen.de/alpha1/nrz-B./miq-lyme/>
- NRZ B.: <http://pollux.mpk.med.uni-muenchen.de/alpha1/nrz-B./>

Schlüsselliteratur

1. Cunha BA (Hrsg) (2000) Tickborne Infectious Diseases. Diagnosis and Management. Marcel Dekker, New York
2. Johnson RCB (1998) In: Collier L, Balows A, Sussmann M (Hrsg) Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, vol 2, 9th edn. Arnold, London, pp 1277–1286
3. Oschmann P, Kraicy P, Halperin J, Brade V (Hrsg) (1999) Lyme-Borreliosis and Tick-borne Encephalitis. Uni-Med Verlag, Bremen
4. Wilske B, Zöller L, Brade V, Eiffert U, Göbel UB, Stanek

G (2000) Lyme-Borreliose. In: Mauch H, Lütticken R (Hrsg), MIQ (Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik) 12. Urban & Fischer, München

LOTHAR ZÖLLER

B

Borreliose

- Borrelien

Botulismus

- Clostridium botulinum

Branhamella catarrhalis

- Moraxella catarrhalis

Brasilian Purpuric Fever (BPF)

- Haemophilus aegyptius

Brasilianisches Fleckfieber

- Rickettsien

Breakbone Fever

- Dengueviren

Brucella

Erreger

Synonym(e)

Erreger des Malta-, Gibraltar-, Mittelmeer-Fiebers oder undulierenden Fiebers für *Brucella melitensis* sowie Erreger der Bang'schen Krankheit oder des Morbus Bang für *Br. abortus*

Erregerspezies

Offiziell anerkannte Spezies sind *Br. melitensis* (Hauptwirt Schaf und Ziege), *Br. abortus* (Hauptwirt Rind), *Br. suis* (Hauptwirt Schwein), *Br. ovis* (Hauptwirt Schaf), *Br. neotomae* (Hauptwirt Wüstenratte) und *Br. canis* (Hauptwirt Hund). Für *Br. maris*, erstmals 1994 bei Delphinen nachgewiesen, steht die offizielle Anerkennung als Brucella-Spezies noch aus.

Taxonomie

Derzeit ist die Gattung Brucella taxonomisch noch

keiner Familie zugeordnet. Aufgrund von DNA-Hybridisierungen wird neuerdings vorgeschlagen in der Gattung nur noch die Spezies *Br. melitensis* aufzuführen, während die bisher bekannten Spezies, inkl. Biotypen, als deren Biovare gelten sollen.

Historie

Der britische Militärarzt D. Bruce isolierte 1897 auf Malta aus der Milz eines an den Symptomen von Malta-Fieber verstorbenen Soldaten Bakterien, die als „*Micrococcus melitensis*“ bezeichnet wurden. 1897 gelang in Dänemark dem Veterinärpathologen B. Bang aus Untersuchungsmaterial von abortierten Rinderfeten die Anzüchtung von Bakterien, die als „*Bacillus abortus infectiosus*“ bezeichnet wurden. Beide Erreger erwiesen sich in Vergleichsuntersuchungen des amerikanischen Bakteriologen A. Evans (1918) als nahezu identisch und daher erfolgte ihre Umbenennung in *Brucella melitensis* und *Br. abortus* sowie deren Einordnung in die Gattung *Brucella*. Eine Erweiterung der Gattung erfolgte durch *Br. suis*, erstmals 1914 in den USA von J. Traum aus abortierten Schweinefeten isoliert und 1970 durch *Br. neotomae*, bislang nur bei amerikanischen Wüstenratten gefunden. Sowie durch *Br. ovis* (einziges Erregerreservoir Schaf) und seit 1978 *Br. canis* (Hauptwirt Hund) als weitere offiziell anerkannte eigenständige *Brucella*-Spezies.

Morphologie

Brucellen sind gramnegative, unbewegliche, kokkoide oder kurze Stäbchen (Größe: $0,5\text{--}0,7 \times 0,6\text{--}1,5 \mu\text{m}$) ohne Kapsel und Sporen, die einzeln sowie gelegentlich paarweise oder in kurzen Ketten bzw. in kleinen Anhäufungen vorliegen.

Genom

Der Prozentsatz Guanin und Cytosin (GC %) beträgt bei Brucellen 57,9 % und das Molekulargewicht des DNA-Genoms $2,61 \times 10^9$. Zur Nukleinsäuresequenz wie auch zu Proteinsequenzen liegen keine Angaben vor.

Vermehrung

Die Vermehrung von *Brucella*-Spezies erfolgt intrazellulär.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung

Brucellosen.

Synonym(e)

Malta-Fieber, Mittelmeer-Fieber, Bang'sche Krankheit, Morbus Bang.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Wochen; nach Infektionen mit *Br. melitensis* u. U. bis zu 3 Monaten.

Leitsymptome

Undulierendes Fieber (morgens subfebril, abends $> 39^\circ\text{C}$).

Symptome

Die klinischen Erscheinungsbilder der durch die verschiedenen *Brucella*-Spezies verursachten Brucellosen sind beim Menschen weitgehend ähnlich, obwohl sie sich sehr vielgestaltig darstellen können. Den schwersten Krankheitsverlauf zeigen Infektionen mit *Br. melitensis* (syn. Malta-Fieber, Mittelmeer-Fieber). Etwas milder gehen Infektionen mit *Br. suis* einher, dann folgen in der Schwere *Br. abortus*-Infektionen (syn. Bang'sche Krankheit, Morbus Bang) und deutlich milder *Br. canis*. *Br. neotomae*, *Br. ovis* und *Br. maris* sind beim Menschen als Krankheitserreger noch nicht nachgewiesen worden.

Prodromalerscheinungen äußern sich in Form von Appetitlosigkeit, Übelkeit, Müdigkeitsgefühl, Fieber, Nachtschweiß, Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen oder gastrointestinalen Beschwerden. Schwellungen der Leber, Milz oder tastbare Lymphknoten können auftreten. Für den weiteren Krankheitsverlauf ist eine normale oder subfebrile Morgentemperatur charakteristisch, die sich mit hohen Abendtemperaturen (39°C und höher), verbunden mit Schüttelfrost, abwechselt. Dieses undulierende Fieber, das einen wellenförmigen Verlauf von 7–21 Tagen Dauer, unterbrochen von 2–5-tägigen fieberfreien Intervallen, zeigt, ist bei Infektionen mit *Br. melitensis* besonders ausgeprägt. Etwa 5 % der Brucellose-Patienten erleiden einen Rückfall, der noch 2 Jahre nach stattgefundener Erkrankung auftreten kann.

Bei einer Krankheitsdauer von mehr als 1 Jahr (chronische Brucellose) kommt es zu Organmanifestationen, die mit uncharakteristischen Symptomen, aber i. d. R. mit pathologischen Veränderungen einhergehen: Hepatitis, Orchitis, Pyelonephritis sowie Arthritiden, insbesondere Spondylarthritis. Auch chronische Bronchopneumonie, Endokarditis oder Meningoenzephalitis (Neurobrucellose) sind möglich. Alle diese Krankheitserscheinungen sind häufig begleitet von Depressionen und/oder Schlafstörungen.

Pathophysiologie

Nur die S-Formen von Brucellen (*Br. abortus*, *Br. melitensis*, *Br. suis*) besitzen ein Lipid A, das in seiner endotoxischen Wirkung dem der Enterobacteriaceae entspricht. Ferner liegen in der Zellwand von Brucellen antileukozytär wirkende Faktoren vor. Diese stellen einen Schutz gegen intrazelluläre Bakterizide dar und ermöglichen das Überleben und die Vermehrung von Brucellen in Leukozyten und Makrophagen.

Immunantwort

Nach Infektion kommt es zur Ausbildung sowohl einer humoralen als auch zellulären Immunität. Der IgM-Antikörperspiegel kann längere Zeit bestehen

bleiben. Nach antibiotischer Behandlung verschwinden die IgG-Antikörper rasch, allerdings ist deren Nachweis ein Hinweis für das Vorliegen einer aktiven Infektion.

Differenzialdiagnose

Im akuten Stadium sind grippaler Infekt, Ornithose, Q-Fieber, Typhus, Paratyphus, Malaria, Miliartuberkulose, Kala-Azar und infektiöse Mononukleose differenzialdiagnostisch auszuschließen. Im chronischen Stadium ist differenzialdiagnostisch u. a. an Virusmeningoenzephalitis, rheumatisches Fieber, Endokarditis lenta, Kollagenose, Lymphogranulomatose, Morbus Marie-Strümpell-Bechterew, Wirbelsäulen-Tuberkulose, Spondylose oder Hepatitis zu denken.

Diagnose

Untersuchungsmaterial

Citratblut, Gelenk-, Leberpunktat.

Diagnostische Verfahren

Wichtige diagnostische Hinweise geben vor allem Antworten auf die Fragen nach beruflichem oder akzidentiellem Kontakt vorwiegend mit landwirtschaftlichen Nutztieren (Rind, Schaf, Ziege, Schwein) sowie nach Genuss von Rohmilch oder daraus hergestellten Produkten (z. B. Schaf-, Ziegenkäse), insbesondere bei Aufenthalt im Ausland (► Epidemiologie).

Kultur: Im akuten Stadium mit Citratblut (angebracht mehrfache Probenentnahmen während eines Fieberanfalls oder einer Fieberperiode, BACTEC 9240-System), ferner Sternal-, Gelenkspunktat, exzidierte Lymphknoten sowie Biopsiematerial von Leber, Milz oder Knochenmark. Im chronischen Krankheitsstadium erweist sich der kulturelle Erregernachweis als ziemlich aussichtslos. Die Anzüchtung von Brucellen erfolgt unter Verwendung von flüssigen Nährböden (Anreicherung), wie z. B. Brain-Heart-Infusion-, Tryptose- oder Albimi-Bouillon sowie von festen Nährböden, wie z. B. Tryptose-Blut-, Tryptose-Soya- oder Albimi-Agar. Die Anreicherungen werden bis zu 4 Wochen bei 37°C in 5–10 %iger CO₂-Atmosphäre sowie aerob bebrütet, in regelmäßigen Abständen auf feste Nährböden ausgestrichen und diese bis zu 8 Tage (in 5–10 %iger CO₂-Atmosphäre bei 37°C sowie aerob) bebrütet. Brucellen-PCR aus Blut.

Identifizierung: Langsam wachsende Kolonien (3–5 Tage), die eine positive Oxydase- sowie rasche Urease-Reaktion (Ausnahme *Br. ovis*), eine negative Fermentation von Glucose und Laktose zeigen, sowie in der Objektträgeragglutination mit Brucella-Antiserum positiv reagieren, gelten als verdächtig für Brucellen. Deren endgültige Spezies-Differenzierung bleibt i. d. R. entsprechend eingerichteten Laboratorien vorbehalten, ebenso die Bestimmung der Biovare, die von epidemiologischem Interesse ist.

Antikörpernachweis: Für die Brucellen-Serodiagnos-

tik stehen mehrere Untersuchungsverfahren zur Verfügung. In der Routine wird am häufigsten die Langsamagglutination (Widal-Reaktion) im Röhrchen oder das Mikrotiterverfahren eingesetzt. Ein Agglutinationstiter von 1:160 oder höher bzw. ein 4-facher Titeranstieg in Wiederholungsuntersuchungen, jeweils im Abstand von 10–14 Tagen, erlaubt eine diagnostische Aussage. Bei chronischen Organbrucellosen oder latenten Infektionen sind Agglutinationstiter von 1:80 bis herunter zu 1:10 oder sogar ein negativer Ausfall der Langsamagglutination möglich.

Die Komplementbindungsreaktion führt ab der 3.–4. Krankheitswoche zu positiven Resultaten und wird bei rechtzeitig begonnener Therapie früher negativ als die Langsamagglutination. Liegt eine chronische Brucellose vor, so fällt die Komplementbindungsreaktion positiv aus, obwohl in solchen Fällen die Langsamagglutination zu negativen Ergebnissen führt.

Zunehmend wird auch die ELISA-Technik in der Serodiagnostik der Brucellose eingesetzt. Mit dieser Untersuchungsmethode ist die Erfassung von IgM- (frische Infektion) und IgG-Antikörpern (länger zurückliegende bzw. chronische Infektion) möglich. Bei der klinischen Auswertung der mit *Br. abortus*-, *Br. melitensis* oder *Br. suis*-Antigenen erhaltenen serologischen Befunde muss berücksichtigt werden, dass diese drei Brucella-Arten Antigengemeinschaften, vor allem mit *Yersinia enterocolitica* O:9 aufweisen, die mit den serologischen Untersuchungsverfahren zu nahezu homologen und heterologen Titern führen. Ferner bestehen Antigengemeinschaften mit *Francisella tularensis*, *Escherichia coli* O 157 : H7, Salmonellen der Serogruppe O:30 (z. B. *Salmonella godesberg*) sowie *Vibrio cholerae*, die ebenfalls zu serologischen Kreuzreaktionen führen.

Die serologische Erfassung von *Br. canis*-Infektionen bedarf eines eigens hergestellten *Br. canis*-Antigens, das in manchen veterinärmedizinischen Untersuchungslaboratorien zur Verfügung steht.

Befund / Interpretation

Vor dem Erregernachweis steht die serologische Diagnostik in Kombination mit der klinischen Symptomatik im Vordergrund.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Von der WHO wird nach wie vor die Verabreichung einer Kombination von Tetrazyklin (täglich 2 g per os, 4 Wochen lang) – zur Verhinderung des Auftretens einer Herxheimer-Reaktion wird in den ersten Tagen nur die halbe Dosis gegeben – und Streptomycin (täglich 1 g i.m., 1–2 Wochen lang) empfohlen. Trotzdem ist mit Therapieversagern zu rechnen. Alternativ kann in einer Langzeittherapie Doxycyclin (täglich 0,2 g per os, 6 Wochen lang; Kinder täglich 4 mg/kg KG) in Kombination mit Gentamicin (täglich

lich 5 mg/kg KG, 3 Wochen lang) oder Rifampicin (täglich 0,6–0,9 g, 6 Wochen lang) verabreicht werden.

Resistenz

Brucellen weisen in der Umwelt sowie in Lebensmitteln eine relativ hohe Widerstandsfähigkeit auf. Sie bleiben z. B. in Heu länger als 5 Monate, in Kot bis zu 75 Tagen, in eingepökeltem Schweinefleisch bis zu 2 Monate, in Butter bis zu 4 Monate sowie in frischem Schaf- und Ziegenkäse sogar bis zu 6 Monate lebensfähig. Brucellen werden in der Milch durch Pasteurisierung sicher abgetötet.

Epidemiologie

Verbreitung

Das Auftreten der Brucellose beim Menschen ist eng mit dem Vorkommen und der Verbreitung der Erreger bei Tieren, insbesondere bei landwirtschaftlichen Nutztieren, verbunden. In Europa kommen Tierbrucellosen in westeuropäischen und mediterranen Ländern (z. B. Irland, Frankreich, Portugal, Spanien, Malta, Griechenland, Türkei) noch gehäuft vor, ferner in Osteuropa sowie in Ländern Afrikas, Asiens und Lateinamerikas (hier insbesondere Brasilien und Mexiko).

Wirtsbereich / Reservoir

Brucellen können außerhalb des Menschen bei zahlreichen Tierarten, insbesondere bei landwirtschaftlichen Nutztieren (Rind, Schaf, Ziege, Schwein), aber auch bei Haustieren (*Br. canis* beim Hund) sowie bei Jagd- und Wildtieren (Hase, Wildschwein u. a.) vorkommen.

Risikogruppen

Besonders gefährdet sind Tierärzte, Landwirte, Tierpfleger, Melker, Schäfer, Schlachthofpersonal, Abdecker, Laboratoriumspersonal sowie Touristen, Gastarbeiter oder Entwicklungshelfer in Ländern (► Epidemiologie) mit Tierbrucellosen.

Transmission / Vektoren

Brucellen-Infektionen des Menschen nehmen ihren Ausgang stets von infizierten Tieren oder tierischen Lebensmittelpunkten (Zoonose). Durch direkten Kontakt mit Ausscheidungen (z. B. Nachgeburt, Abortmaterial) infizierter Tiere können Brucellen über kleinste Hautläsionen oder über Konjunktiven in den Organismus gelangen. Auch ist der orale Infektionsweg, z. B. Genuss von Rohmilch und daraus hergestellten Lebensmittelpunkten (z. B. Schaf-, Ziegenkäse) möglich. Auch über Aerosole (z. B. im Schlachthof) können Brucellen in den Organismus gelangen.

Virulenz / Antigenvariabilität

Br. abortus und *Br. melitensis* weisen die charakteristischen Oberflächenantigene „A“ und „M“ auf. Diese

sind in unterschiedlicher Menge in allen S-Formen von Brucellen vorhanden. Raue Brucellen-Spezies, wie *Br. ovis* und *Br. canis* sowie die R-Formen von *Br. abortus*, *Br. melitensis* und *Br. suis* besitzen keine „A“- und „M“-Antigene, sondern enthalten andere Antigene auf LPS-Basis.

Prävention / Impfstoffe

Beruflich exponierte Personen (► Risikogruppen) sollten sich beim Umgang mit infizierten Tieren oder deren Ausscheidungen durch Tragen von Schutzhandschuhen, insbesondere bei Vorliegen auch von kleinsten Hautläsionen, sowie durch Gesicht- und Mundschutz vor Kontakt und Schmierinfektionen schützen. Im Ausland (► Epidemiologie) kein Genuss von Rohmilch und daraus hergestellten Produkten (z. B. Schaf-, Ziegenkäse). Auch im Labor erfordert der Umgang mit Brucellen oder verdächtigem Untersuchungsmaterial besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Laborinfektionen (meist über Schmier- oder Tröpfcheninfektion) zu vermeiden. Keine Impfstoffe vorhanden.

Ausmerzen brucelloseinfizierter Tiere aufgrund veterinärpolizeilicher Bestimmungen; keine Therapie erlaubt.

Ausbruchsmanagement

Staatliche Maßnahmen zur Bekämpfung und Überwachung der Brucellose bei landwirtschaftlichen Nutztieren (Rind, Schaf, Ziege und Schwein). In diese Überwachung sollten auch Wildtiere (Schwarzwild, Hase) mit einbezogen werden. Bei Verdacht einer menschlichen Ansteckung sind regelmäßig serologische Kontrollen durchzuführen (Titerverlaufskontrollen).

Meldepflicht

In Deutschland sind nach §7 des seit 01.01.2001 gültigen Infektionsschutzgesetzes Brucellen nach direktem oder indirektem Nachweis beim Menschen namentlich zu melden, soweit ein entsprechender Nachweis auf eine akute Infektion hinweist.

Nach dem Tierseuchengesetz unterliegt in Deutschland die Brucellose der Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine der Anzeigepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentrum / Expertenlaboratorium:

- Nationales veterinärmedizinisches Referenzlabor für Brucellose, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin, Tel.: 01888/412-2053, Fax: 01888/412-2000, E-Mail: k.noekler@bvgv.de

Web-Adressen

- http://yellow-fever.rki.de/INFEKT/STECKBRF/STBR_B/BRUCEL.HTM

- http://yellow-fever.rki.de/GESUND/MBL/MBL_PR1.HTM
- http://www.bgvv.de/presse/1996/pr_96_11.htm
- <http://netdoktor.at/Krankheiten/Fakta/brucellose.htm>

Schlüsselliteratur

1. Corbel MJ (1997) Brucellosis an overview. *Emerg Infect Dis* 3:213–221
2. Shapiro DS, Wong JD (1999) Brucella. In: Murray PR (ed) *Manual of Clinical Microbiology*, 7th edn. ASM Press, Washington, pp 625–631
3. Young EJ (1995) An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 21:283–290
4. Plommet M, Diaz R, Verger JM. (1998) Brucellosis. In: Palmer SR, Soulsby L, Simpson DIH *Zoonoses*. Oxford University Press, pp 23–36
5. Solera J, Lozano E, Martinez-Alfaro E., Espinosa A, Castillejos MJ, Abad L (1999) Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey 29:1440–1449

ALBERT WEBER,

überarbeitet von HANS-GÜNTHER SONNTAG

Brucellose

► Brucella

Brugia

Erreger

Synonym(e)

Filaria malayi, Brug-Filarie (beide nicht gebräuchlich)

Erregerspezies

Brugia malayi, *Brugia timori*

Taxonomie

Klasse: Nematoda; Ordnung: Spirurida; Familie: Onchocercidae

Historie

Mikrofilarien von *B. malayi* wurden erstmals von Lichtenstein auf Sumatra beobachtet und 1927 als zu einer neuen Filarienart gehörend von Brug beschrieben. Erst 1940 gelang Rao und Maplestone der Nachweis von adulten Würmern dieser Spezies. 1965 fanden David und Edeson bei Bewohnern der Insel Timor einen anderen Mikrofilariientyp, für den erst 1970 Partono und Mitarbeiter durch Infektionsexperimente anhand der dabei gewonnenen Adulten den Art-status als *B. timori* sichern konnten.

Morphologie

Weißliche, fadenförmige Würmer (Filarien). Männchen 13–25 mm lang und bis zu 0,09 mm dick, Weibchen 40–60 mm lang und 0,13–0,19 mm dick. Die

Weibchen gebären sogenannte Mikrofilarien, die von einer Scheide (ursprüngliche Eihülle) umgeben sind. Mikrofilarien von *B. malayi* sind 220 µm (200–280 µm) lang und ca. 6 µm dick. Mikrofilarien von *B. timori* sind länger (310 µm).

Genom

Das „Filarial Genome Project“ wurde im Jahre 1994 durch die WHO und das „United Nations/World Bank/ WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) in Angriff genommen. *B. malayi* wurde als der Modellorganismus ausgewählt, da dieser Erreger sowohl humanpathogen ist als auch in Labornagetieren angezüchtet und damit in größerer Menge in allen Stadien (Adulte, Mikrofilarien) produziert werden kann. Das Genom ist unter Federführung der Firma TIGR mittlerweile fast durchsequenziert und wird derzeit annotiert (► Web-Adresse). Es besteht aus ca. 100 MBp und ist damit dem Genom des frei lebenden Nematoden *C. elegans* vergleichbar. Es enthält, ähnlich *C. elegans*, ca. 19.000 Protein kodierende Gene.

Vermehrung

Die beiden *Brugia*-Arten sind Helminthen mit einem zweiwirtigen Entwicklungszyklus. Die einzige Vermehrungsphase ist dabei die geschlechtliche Vermehrung im Endwirt (Mensch Affe, Katze, ► oben). Die Weibchen produzieren während ihres ca. 5 Jahre währenden Lebens mehrere Millionen von Mikrofilarien, die lebend geboren werden. Die Mikrofilarien treten periodisch oder subperiodisch im peripheren Blut des Endwirts auf und werden durch den Zwischenwirt bzw. Überträger (vor allem Stechmücken der Gattung *Mansonia*) beim Saugakt aufgenommen. Dort penetrieren sie die Magenwand und wandern in die Thoraxmuskulatur der Mücke ein. Nach zweimaliger Häutung innerhalb von 10 Tagen wachsen sie zur 1,4 mm langen Infektionslarve (L3) heran und wandern in die Rüsselscheide ein. Beim nachfolgenden Saugakt der Mücke wandern die L3 auf die Haut des Endwirts und dringen aktiv durch den Stichkanal ein. Im Endwirt wandern sie in die Lymphgefäße, dort erfolgt über mehrere Monate die Häutung und das Heranwachsen zu Adultwürmern. Das erste Auftreten von Mikrofilarien im peripheren Blut (Präpatenz) geschieht nach 70–120 Tagen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität wird hauptsächlich durch das adulte Stadium hervorgerufen. Beim Absterben von adulten Würmern kommt es zu einer plötzlichen Freisetzung von großen Mengen von Antigen. Dies führt zu einer fieberhaften Lymphangitis und Lymphadenitis „Filarienfieber“).

Neben den Wurmantigenen, die eine klassische Eosinophilenreaktion mit nachfolgender Makrophagenantwort hervorrufen, scheinen auch die mit den

Filarien in Symbiose lebenden *Wolbachia*-Endobakterien eine pathogenetische Rolle zu spielen; Letztere induzieren die Freisetzung u. a. von TNF aus Makrophagen. Dies hat wiederum die Ausschüttung von Angiogenese- und Lymphangiogenesefaktoren (VEGF, „vascular endothelial growth factor“) zur Folge, wodurch es zu einer proliferativen Veränderung des Lymphendothels kommt.

Mikrofilarien enthalten eine Gamma-Glutamyl-Transpeptidase; Homologe dieses Proteins sind als Immunogene bzw. Allergene bekannt. Hyperreaktivität gegen dieses Protein scheint eine Immunantwort hervorzurufen, die erfolgreich Mikrofilarien abtöten kann; solchermaßen angegriffene Mikrofilarien können aber im Kapillarbett der Lunge die Tropische Pulmonale Eosinophilie (TPE) auslösen.

Erkrankung 1

Krankheitsbezeichnung

Lymphangitis /Lymphadenitis.

Synonym(e)

Filarienfieber.

Inkubationszeit

Einige Jahre (Absterben der adulten Würmer, mittlere Lebenszeit 5 Jahre).

Leitsymptome

Lymphknotenschwellung, Fieber, Schmerzen im betroffenen Bereich (meist Arm oder Bein, einseitig).

Symptome

Akut auftretendes Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, verbunden mit Schmerzen und Überwärmung bevorzugt im Bereich der vergrößerten Lymphknoten, Rötung der Lymphbahnen. Insbesondere der femorale Lymphknoten kann dabei abszedieren und nach außen durchbrechen. Typisch sind bleibende große Narben. Die Fieberattacken können mehrmals pro Jahr auftreten und dauern mehrere Tage, meist aber nicht länger als eine Woche.

Bei *Brugia*-Infektionen verweilen die Adulten im Gegensatz zur Lymphatischen Filariose durch *Wuchereria bancrofti* (► entsprechendes Kapitel) nicht in der Genitalregion, entsprechend beschränken sich Lymphadenitis und Lymphangitis auf die Region der Extremitäten (gelegentlich sind die Mammae betroffen).

Pathophysiologie

Die Symptome entstehen durch das (natürliche oder durch Medikamente induzierte) Absterben von adulten Würmern. Der lokal in den Lymphbahnen auftretende Entzündungsreiz führt zur Entzündung der Lymphgefäße (Lymphangitis) wie auch der zugehörigen Lymphknoten (Lymphadenitis).

Immunantwort

Das Absterben der Würmer führt zu einer Freisetzung sowohl von „klassischen“ Wurmantigenen, welche eine Antikörper abhängige zelluläre Zytotoxizitätsantwort (ADCC) mit Beteiligung von Eosinophilen und Makrophagen induzieren, als auch von Antigenen der *Wolbachia*-Endobakterien, die eine typische Sofortreaktion (Toll-like-Rezeptor-vermittelt) gegen Bakterien wie bei einer Sepsis hervorrufen. Wichtige Mediatoren sind hier TNF, IL-6, IL-1, und IL-8.

Differenzialdiagnose

Lymphangitis und Lymphadenitis bakterieller Genese, z. B. durch Streptokokken bzw. *Chlamydia trachomatis*. Da Bakteriennachweise (zumal in den abgelegenen Gebieten in den Tropen) schwierig sind, wird die Diagnose zum einen klinisch unter Berücksichtigung der Endemizität, zum anderen parasitologisch zum Beweis einer Infektion mit *Brugia* spp. (► unten) gestellt. Allerdings schließt ein negatives parasitologisches Ergebnis (keine Mikrofilarien im Blut) die Diagnose Brugiasis nicht aus.

Erkrankung 2

Krankheitsbezeichnung

Elefantiasis.

Synonym(e)

Filarienbedingtes Lymphödem.

Inkubationszeit

5–20 Jahre, vereinzelt länger.

Leitsymptome

Lymphödem.

Symptome

Ödematöse Schwellung der Gliedmaßen, meist der Beine. Im Gegensatz zur Filariose durch *W. bancrofti* keine Ödeme des Genitales, da sich *Brugia* spp. dort nicht aufhalten.

Pathophysiologie

Durch die wiederkehrenden Entzündungsantworten in den Lymphbahnen kommt es bei genetisch prädisponierten Infizierten (familiäre Häufung!) zu einer entzündlichen Proliferation des Lymphendothels mit Erweiterung der Lymphgefäße, deren Klappen durch die Erweiterung insuffizient werden, sodass der Lymphfluss gestört ist, d. h. er erfolgt nicht mehr in Richtung des Herzens, sondern entsprechend der Schwerkraft retrograd. Langsam entwickelt sich ein (wegen des hydrostatischen Druckes beinbetontes) Lymphödem.

Wie bei Lymphödemen anderer Genese, so gilt auch hier, dass bei einer Vorschädigung des Lymphsystems andere, exogene infektiöse Erreger, die durch kleinste

Hautverletzungen eindringen, ebenfalls zu Fiebertacken mit weiterer Entzündung führen können, sodass sich das Geschehen auch ohne den ursprünglichen Erreger verselbstständigt und progredient verläuft.

Immunantwort

Die Freisetzung von Antigenen des Wurms und der *Wolbachia*-Endobakterien in den Lymphbahnen geschieht nicht nur akut beim Absterben von Adulten, sondern wohl auch chronisch durch Freisetzung degenerierter Mikrofilarien (ca. 30 % der produzierten Mikrofilarien), die von Eosinophilen und Makrophagen abgeräumt werden. Dies führt zu einer chronischen Induktion von inflammatorischen Zytokinen (TNF etc. ► oben, Immunantwort der Lymphangitis) und in der Folge von Wachstumsfaktoren für Angiogenese und Lymphangiogenese (VEGF).

Es wird diskutiert, ob die beobachteten familiären Häufungen ihre Ursache in allelischen Varianten der VEGFs haben, die eine stärkere Lymphproliferation induzieren würden. Auch eine genetisch fixierte stärkere Immunabwehr gegenüber heranwachsenden Würmern wird diskutiert, da Lymphödem-Patienten nicht selten Würmer kontrollieren und keine Infektionszeichen außer einer Serumnarbe mehr haben.

Differenzialdiagnose

Lymphödeme anderer (nicht infektiöser) Genese (Verletzungen, iatrogen); in Gegenden mit vulkanischem Boden kann es durch Aufnahme von Silikaten zur sogenannten Podokoniose kommen. Die Lymphödeme sind klinisch kaum von den Filarien induzierten zu unterscheiden. Hier muss die Diagnose wiederum unter Zuhilfenahme des Labors gestellt werden. Hierbei steht allerdings die serologische Diagnose (Serumnarbe) im Vordergrund, da die stärkere Immunabwehr (► oben) dieser Patienten die Parasiten meist unter die Nachweisgrenze drückt oder neue Infektionen sogar ganz verhindert. Nicht selten haben Patienten, die ein Lymphödem ursächlich durch *Brugia* bekommen haben, bei oder kurz nach der klinischen Manifestation keine Parasiten mehr.

Erkrankung 3

Krankheitsbezeichnung

Tropische Pulmonale Eosinophilie, TPE.

Synonym(e)

Okkulte Filariose, Tropisches eosinophiles Asthma, Weingartner-Syndrom.

Inkubationszeit

Monate bis Jahre nach Infektion.

Leitsymptome

Asthmoide Bronchitis.

Symptome

Asthmoide Bronchitis, Husten, Störung des Allgemeinbefindens, radiologisch Lungeninfiltrate mit vergrößerten Lymphknoten, laborchemisch hochgradige Eosinophilie (i. d. R. > 20 % und mehr). Bei langem Verlauf kommt es zur Lungenfibrose.

B

Pathophysiologie

Es handelt sich um eine Hypersensitivitätsreaktion gegen Mikrofilarien, die bei nur wenigen genetisch prädisponierten Personen auftritt. Eine starke Antikörper-vermittelte Abwehrreaktion gegenüber Mikrofilarien lässt diese wahrscheinlich schon im peripheren Blut bzw. im Lymphsystem degenerieren oder abtöten. Solchermaßen veränderte Mikrofilarien werden im Kapillarbett der Lunge festgehalten und abgebaut. Dadurch werden zwar die Mikrofilarienlasten deutlich reduziert und können sogar negativ werden, es kommt aber zu einer weiteren Verstärkung der Immunantwort und des gesamten Hypersensitivitäts-Prozesses.

Immunantwort

Es handelt sich um eine genetisch mitbedingte, starke Immunreaktion auf Mikrofilarien. Hauptantigen ist dabei die Gamma-Glutamyl-Transpeptidase, eine Protein mit Homologie zu bekannten Allergenen. Es entwickelt sich eine sehr starke Th2-Antwort gegen Mikrofilarien, mit hohem IgE (bzw. allgemein Ig-Titern) und Eosinophilie. Durch ADCC (► oben) werden Mikrofilarien abgetötet, was zu einer weiteren Antigen-Freisetzung und Immunstimulation führt.

Differenzialdiagnose

Lungenerkrankungen anderer Genese, infektiöse (Tbc) wie nicht infektiöse (Tumoren). Hinweisgebend ist die hohe Eosinophilie sowie IgE-Titer auf Filarien-antigene.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Eine sichere Diagnose der Brugiasis ist nur durch den Direktnachweis der Mikrofilarien im Blut mittels Mikroskopie oder PCR möglich. Anti-koagulierte Blut (bei PCR nicht heparinisiert, sondern EDTA-Blut!) ist deshalb auch das Material der Wahl. Die Blutentnahme zum Mikrofilariennachweis muss je nach Endemiegebiet und Periodizität der Mikrofilarien erfolgen. Bei der weitaus häufigsten „Microfilaremia nocturna“ schwärmen die Mikrofilarien nachts in das periphere Blut aus, verschwinden dagegen während des Tages fast völlig und sind dann nur bei sehr hohem Befall (>1000 MF/ml) nachweisbar. Die günstigste Zeit für die Blutentnahme liegt zwischen 21 und 2 Uhr (bei Übertragung durch *Aedes* dagegen zwischen 15 und 17 Uhr). Durch eine Provokation mittels einer oralen Gabe von 100 mg Diäthylcarbamazin-Citrat erhöht

sich die Mikrofilariämie nach 30–60 min. Die Blutentnahme für die Serologie kann jederzeit erfolgen. Zur Anreicherung für Mikrofilarien eignen sich 3 Verfahren:

- **Mikrohämatokritverfahren:** Hämatokritröhrchen werden zentrifugiert, die Mikrofilarien sind unter dem Mikroskop in der „Buffy-Coat“-Schicht (an der Blut-Plasma-Grenze) durch ihre Bewegungsaktivität zu erkennen. Dieses Verfahren verbindet Screening und Anreicherung; keine Speziesdiagnostik möglich.
- **Anreicherung durch Lyse von Erythrozyten:** Anti-koaguliertes Blut wird mit 10 ml einer Lösung (Gemisch aus 9,5 ml einer 5 %igen wässrigen Lösung von Formalin mit 0,5 ml Eisessig und 0,2 ml einer 4 %igen alkoholischen Gentianaviolett-Lösung) versetzt, welche die Erythrozyten lysiert und die Mikrofilarien färbt und gleichzeitig fixiert. Nach 5 min Zentrifugation bei 400 U/min, Waschen mit Aqua dest und erneuter Zentrifugation kann das Sediment bei 10-facher Vergrößerung mikroskopiert werden. Im positiven Fall findet man tote, violett gefärbte Mikrofilarien und Leukozyten.
- **Anreicherung durch Filter:** Je nach erwarteter Mikrofilariendichte werden 1–10 ml anti-koaguliertes Blut durch einen Polycarbonatfilter (z. B. Nucleopore®) von 3–5 µm Porendurchmesser gedrückt. Dieser lässt Blutzellen weitgehend passieren, hält aber die Mikrofilarien zurück. Anschließend Färbung durch ein übliches Verfahren, z. B. Giemsa.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Diagnostik

- **Nativpräparat mit Citratblut:** eine einfache Nachweismöglichkeit. Mikrofilarien sind durch ihre Beweglichkeit schon bei schwacher Vergrößerung als ca. 170–250 µm lange Rundwürmer zu erkennen; keine Speziesdiagnostik möglich.
- **Dicker Tropfen; Methode ▶ im Kapitel „Plasmodium“.**
- **Die Delafeld'sche Färbung** anstelle der Giemsa-Färbung erlaubt oft eine bessere Visualisierung der Kerne im Schwanzbereich der Mikrofilarien, was für die Differenzialdiagnose wichtig ist. *Brugia*-Mikrofilarien lassen sich von den Mikrofilarien anderer Filarienarten durch die sie umgebende Scheide, das lange fast kernfreie Schwanzende und jeweils einen auffallenden Kern an der Schwanzspitze unterscheiden. Die Scheide von *B. malayi* nimmt bei Färbung des Blutaustriebs nach Giemsa eine rosa Farbe an, während sich diejenige von *B. timori* nicht anfärbt. Die beiden am Schwanzende befindlichen Kerne sind bei *B. malayi* als auffallende Ausbeulung des sehr dünnen Schwanzes deutlich erkennbar.

PCR

Die PCR wird zunehmend verwendet, da sie bei sachgerechter Durchführung eine Speziesdifferenzierung auch für den in der Mikroskopie nicht geübten Untersucher erlaubt. Dutzende von „In-house-Tests“ sind beschrieben. Die PCR ist aber nicht unbedingt sensibler als die Mikroskopie, da auch für die PCR theoretisch mindestens eine Mikrofilarie im Untersuchungsmaterial vorhanden sein muss und man durch die Anreicherungsverfahren die Sensitivität der Mikroskopie um den Faktor 100 und mehr steigern kann.

Serologische Diagnostik

Mittels Immunfluoreszenz-Test (IFT; Gefrierschnitte von adulten Filarien als Antigen, es können auch tierische Filarien verwendet werden) oder ELISA.

Weitere Diagnostik

Die Untersuchung auf sich bewegende Würmer in Lymphbahnen mittels Ultraschall des männlichen Skrotalbereiches, der bei *Wuchereria bancrofti* bei Männern regelhaft positive Ergebnisse bringt, ist bei *Brugia*-Infektionen nicht verlässlich.

Befund / Interpretation

Das klinische Bild in Zusammenhang mit der Herkunft des Patienten lässt eine Verdachtsdiagnose zu. Klinisch liefern rekurrierende Lymphangitiden und Lymphadenitiden unter Berücksichtigung der Herkunft des Patienten weitere wichtige Verdachtshinweise auf eine *Brugia*-Infektion, ebenso eine Elephantiasis bei Patienten aus Endemiegebieten.

Beweisend für eine *Brugia*-Infektion ist der Nachweis von Mikrofilarien in der Mikroskopie oder durch PCR, da es keine Möglichkeit zum Nachweis von zirkulierendem Antigen gibt, welches bei *Wuchereria* aber doppelt so viele Infektionen nachweist wie die Bestimmung der Mikrofilarien.

Die Resultate beider serologischer Verfahren sind filarien-, jedoch nicht artspezifisch und somit geeignet zur Abgrenzung von Infektionen mit anderen Würmern. Da man nach neuen Befunden ähnlich wie bei der *Wuchereria bancrofti*-Infektion auch bei *Brugiasis* von vielen Infektionen ohne Mikrofilariämie ausgehen muss, kommt der Serologie für den Nachweis von okkulten *Brugia*-Infektionen eine besondere Bedeutung zu.

Bei der Elephantiasis ist der Mikrofilarien-Befund in der Regel, bei der TPE meistens negativ. Immunologische Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine inverse Relation besteht zwischen der Menge der Mikrofilarien und dem Ausmaß an inflammatorischer immunologischer Reaktivität bzw. dem Auftreten von Pathologie und Krankheitszeichen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Diäthylcarbamazin (DEC) gilt als Mittel der Wahl. Es

ist gegen Mikrofilarien als auch partiell gegen Adultwürmer wirksam, wobei aber keine 100 %ige Eliminierung der Parasiten gelingt. Folgendes Behandlungsschema wird empfohlen: 1. Tag 1 × 50 mg; 2. Tag 3 × 50 mg; 3. Tag 3 × 100 mg; ab dem 4. Tag 3 × 150 mg. In der Regel wird eine Gesamtdosis von 36 mg/kg KG als ausreichend betrachtet. Die Häufigkeit des Auftretens von Lymphangitiden und Lymphadenitiden geht nach DEC-Gabe deutlich zurück. Ebenso bessert sich nach Behandlung mit DEC das klinische und hämatologische Bild bei Patienten mit Tropischer Pulmonaler Eosinophilie. Als weitgehend unwirksam erweist sich DEC beim Lymphödem; dies ist auch nicht anders zu erwarten, da diese Patienten meistens keine Wurminfektion mehr haben (► oben).

Neue Daten zeigen, dass – ähnlich wie bei der *Wuchereria bancrofti*-Infektion – eine Depletion der *Wolbachia*-Endobakterien zur Unfruchtbarkeit der weiblichen Würmer führt, sodass entsprechend behandelte Patienten, wenn sie nicht Neu-Infektionen erwerben, mikrofilarienfrei bleiben. Da es keinen sicheren Nachweis einer okkulten Infektion nur durch erwachsene Würmer gibt, kann – anders als bei *W. bancrofti* – keine Aussage zu einer makrofilariziden Wirkung von Doxycyclin bei *Brugia*-Infektionen des Menschen getroffen werden. Doxycyclin ist aber makrofilarizid in Tiermodellen mit *Brugia malayi*.

Gegen Lymphödem sind supportive Maßnahmen (Fuß hochlagern, Fußhygiene, Vermeidung des Eindringens von Erregern durch Hautläsionen) indiziert. Es ist nicht untersucht, ob Antibiotika, insbesondere Doxycyclin, die Progredienz des Lymphödems aufhalten.

Resistenz

Es gibt derzeit keine Hinweise auf Resistenz gegen DEC.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Endemiegebiete von *B. malayi* liegen in Süd-, Südost- und Ostasien (östliches Indien, äußerster Süden Thailands, Malaysia, Indonesien außer Sumatra und Java) sowie im westlichen pazifischen Raum; das Verbreitungsareal von *B. timori* ist auf die kleinen Sunda-Inseln wie z. B. Timor, Alor und Flores beschränkt.

Wirtsbereich / Reservoir

Die Brugiasis ist eine Anthropozoonose und tritt außer beim Menschen auch bei Affen und Carnivoren (z. B. Hauskatzen) auf.

Risikogruppen

Voraussetzung für den Erwerb einer *Brugi*-Infektion ist der Aufenthalt in einem Endemiegebiet mit zusätz-

licher Mückenexposition. Besonders gefährdet ist die ländliche, in Gewässernähe lebende Bevölkerung der Endemiegebiete, da die Larven- und Puppen-Entwicklung der Überträger an das Wasser gebunden ist. In gewässernahen Gebieten ist die Überträgerdichte besonders hoch, was die Voraussetzung für die Transmission von *Brugia* ist. Sind *Mansonia*-Arten die Überträger, dann setzt dies eine reiche Wasservegetation voraus. *Mansonia*-Larven und -Puppen sind auf Wasserpflanzen als Sauerstoffquelle angewiesen.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung von *Brugia* erfolgt ausschließlich durch Stechmücken, in erster Linie der Gattung *Mansonia* (*B. malayi*) bzw. *Anopheles* (*B. timori*), deren Aktivitätsphasen weitgehend mit dem rhythmischen Auftreten der Mikrofilarien im peripheren Blut zusammenfallen. Periodische oder sub- bzw. semiperiodische Präsenz sind vom Endemiegebiet und den jeweiligen Überträgern abhängig. Bei ausgeprägter Periodizität treten Mikrofilarien ausschließlich nachts oder in den späten Abendstunden im Blut auf, bei Subperiodizität auch tagsüber.

Prävention / Impfstoffe

Insgesamt gilt, dass die Übertragung von Filariosen mit weitaus weniger Effizienz verläuft als z. B. die Übertragung von Plasmodien. Dies ist einer der Gründe, warum Filariosen von normalen Reisenden selten importiert werden. Schutz vor Mückenstichen durch Anwendung von Repellentien und Moskitonetzen sowie geeignete Kleidung kann die Übertragung von infektiösen Larven verhindern. Es ist außerdem aus verschiedenen Tiermodellen bekannt, dass die Chemotherapeutika Ivermectin und Doxycyclin die Reifung von infektiösen Larven zu adulten Würmern verhindern können. Eine Malariaprophylaxe mit Doxycyclin verhindert also mit ziemlicher Sicherheit auch eine Infektion mit *B. malayi*.

Ausbruchsmanagement

Plötzliche Ausbrüche kommen nicht vor und bedürfen deshalb auch keines speziellen Managements. Generell wird versucht, die Transmission von Filariosen durch Massenchemotherapie mit mikrofilariziden Substanzen (hier: DEC) zu verhindern. Die „Global Alliance for the Elimination of Lymphatic Filariasis“ bezieht sich allerdings explizit nur auf die lymphatische Filariose durch *W. bancrofti*, da nur diese eine reine Anthroponose darstellt.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg ist Referenzzentrum der Dt. Gesellschaft f. Hygiene u.

Mikrobiologie (DGHM) für alle tropischen Erreger; als fachlich qualifiziert anzusehen sind aber sämtliche parasitologische und tropenmedizinische Institutionen, wie z. B.:

- Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Leopoldstr. 5, 80802 München
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg
- Hygiene-Institut, Abteilung Öffentl. Gesundheit, Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg
- Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
- Institut für Parasitologie, Rudolf-Buchheim-Str. 2, 35392 Gießen
- Institut für Parasitologie, Bünteweg 17, 30559 Hannover
- Institut für Parasitologie und Tropenveterinärmedizin, Königsweg 65, 14163 Berlin
- Institut für Tropenmedizin, Wilhelmstr. 31, 72074 Tübingen
- Landesinstitut für Tropenmedizin, Engeldamm 62/64, 10179 Berlin

Web-Adressen

- Deutsche Gesellschaft für Parasitologie: <http://www.dgp.parasitologie.de>
- Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft: <http://www.dvg.net>
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit: <http://www.dtg.org>
- Österreichische Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie: <http://www.vu-wien.ac.at/i116/OeGTPverst.htm#1>
- Schweizerische Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie SGTP: <http://www.sstmp.ch/>
- Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin: <http://www.bni-hamburg.de>
- Institut für Med. Mikrobiologie und Parasitologie der Universität Bonn: www.meb.uni-bonn.de/parasitologie
- Institute für Tropenhygiene und Parasitologie der Universität Heidelberg: <http://www.hyg.uni-heidelberg.de/ithoeg/Services/leistungskatalog/>
- The Institute for Genomic Research: <http://www.tigr.org/>
- Nematoden-Genomseite der Universität Edinburgh: www.nematodes.org/
- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/>
- WHO-World Health Organization: <http://www.who.int/topics/filariasis/en/>

Schlüsselliteratur

1. Anderson RC (1992) Nematode parasites of vertebrates. Their development and transmission. CAB International, Wallingford
2. Lang W, Löscher T (Hrsg) (2000) Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 3. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
3. Nutman TB (ed) (2000) Lymphatic filariasis. Tropical Medicine: Science and Practice, Vol. 1. Imperial College Press, London
4. WHO Expert Committee on Filariasis (1992) Lymphatic filariasis: the disease and its control. Fifth report of the WHO Expert Committee on Filariasis. WHO Tech Rep Ser 821
5. WHO Model Prescribing Information (1990) Drugs used

in parasitic diseases. World Health Organization, Geneva

6. Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf A (2005) Wolbachia bacterial endosymbionts of filarial nematodes. Adv Parasitol 60:245–284

ACHIM HÖRAUF

B-Streptokokken

- ▶ Streptococcus agalactiae

Bubonenpest

- ▶ Yersinien

Bunyamwera-Virus

- ▶ Bunyaviren

Bunyaviren

Erreger

Erregerspezies

Tacaiuma-Virus, Apeu-Virus, Caraparu-Virus, Itaquí-Virus, Madrid-Virus, Marituba-Virus, Murutucu-Virus, Nepuyo-Virus, Oriboca-Virus, Ossa-Virus, Restan-Virus, Batai-Virus, Fort-Sherman-Virus, Bunyamwera-Virus, Germiston-Virus, Ilesha-Virus, Shokwe-Virus, Tucunduba-Virus, Tensaw-Virus, Wyeomyia-Virus, Xingu-Virus, Bwamba-Virus, Pongola-Virus, California-Enzephalitis-Virus, Guaroa-Virus, Inkoo-Virus, Jamestown-Canyon-Virus, Snowshoe-hare-Virus, LaCrosse-Virus, Tahyna-Virus, Trivittatus-Virus, Catu-Virus, Guama-Virus, Gan Gan-Virus, Trubanaman-Virus, Oropouche-Virus, Shuni-Virus, Sandfliegenfieber-Virus Neapel-Typ, Sandfliegenfieber-Virus Sizilien-Typ, Toscana-Virus, Punta-Toro-Virus, Rift-Valley-Virus, Alenquer-Virus, Candiru-Virus, Chagres-Virus, Nairobi-Schafkrankheit-Virus, Dugbe-Virus, Krim-Kongo-Virus, Bangui-Virus, Bhanja-Virus, Issk-Kul-Virus, Kasokero-Virus, Nyando-Virus, Tamdy-Virus, Tataguine-Virus, Wanowrie-Virus

Taxonomie

In der Familie Bunyaviridae sind fünf Genera beschrieben: Bunyavirus, Hantavirus, Nairovirus, Phlebovirus, Tospovirus. Unterhalb der Gensebene erfolgt die Einteilung in Serotypen (genetische Gruppen) und Subtypen. Es handelt sich um die größte Familie von RNA-Viren. Sie enthält mehr als dreihundert serologisch und molekulargenetisch unterscheidbare Viren, von denen über 60 Erkrankungen beim

■ **Tabelle 1**

Taxonomie der medizinisch relevanten Vertreter der Familie Bunyaviridae

Genus/Serogruppe/Virus	Überträger	Krankheit beim Menschen	Verbreitungsgebiet
Bunyavirus			
Anopheles A Gruppe			
<i>Tacaiuma-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
Gruppe C			
<i>Apeu-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Caraparu-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Itaqui-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Madrid-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Panama
<i>Marituba-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Murutucu-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Nepuyo-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Süd- u. Mittelamerika
<i>Oriboca-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Ossa-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Panama
<i>Restan-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Trinidad
Bunyamwera Gruppe			
<i>Batai-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Europa, Asien
<i>Fort-Sherman-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Mittelamerika
<i>Bunyamwera-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Afrika
<i>Germiston-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Afrika
<i>Ilesha-Virus</i>	Unbekannt	Fieber, Exanthem	Afrika
<i>Shokwe-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Afrika
<i>Tucunduba-Virus</i>	Stechmücken	Enzephalitis	Brasilien
<i>Tensaw-Virus</i>	Stechmücken	Enzephalitis	Nordamerika
<i>Wyeomyia-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika, Panama
<i>Xingu-Virus</i>	Unbekannt	Fieber, Hepatitis	Brasilien
Bwamba Gruppe			
<i>Bwamba-Virus</i>	Stechmücken	Fieber, Exanthem	Afrika
<i>Pongola-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Afrika
California Gruppe			
<i>California-Enzephalitis-Virus</i>	Stechmücken	Enzephalitis	USA
<i>Guaroa-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika, Panama
<i>Inkoo-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Skandinavien
<i>Jamestown-Canyon-Virus</i>	Stechmücken	Enzephalitis	USA, Kanada
<i>Snowshoe-hare-Virus</i>	Stechmücken	Enzephalitis	USA, Kanada, China, Russland
<i>LaCrosse-Virus</i>	Stechmücken	Enzephalitis	USA (Norden, Osten), Kanada
<i>Tahyna-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Europa, Afrika
<i>Trivittatus-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Nordamerika
Guama Gruppe			
<i>Catu-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Guama-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
Mapputta Gruppe			
<i>GanGan-Virus</i>	Stechmücken	Fieber, Arthritis	Australien
<i>Trubanaman-Virus</i>	Stechmücken	Fieber, Arthritis	Australien

■ **Tabelle 1**

Fortsetzung

Genus/Serogruppe/Virus	Überträger	Krankheit beim Menschen	Verbreitungsgebiet
Simbu Gruppe			
<i>Oropouche-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Brasilien, Trinidad, Peru, Panama
<i>Shuni-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Afrika, Asien
Phlebovirus			
Phlebotomus-Fieber-Gruppe			
<i>Sandfliegenfieber-Virus Neapel-Typ</i>	Phlebotomen	Fieber	Südeuropa, Afrika, Mittlerer Osten, Pakistan
<i>Sandfliegenfieber-Virus Sizilien-Typ</i>	Phlebotomen	Fieber	Südeuropa, Afrika, Mittlerer Osten, Pakistan
<i>Toscana-Virus</i>	Phlebotomen	Meningitis	Norditalien
<i>Punta-Toro-Virus</i>	Phlebotomen	Fieber	Panama
<i>Rift-Valley-Virus</i>	Stechmücken	Fieber, Hämorrhagien, Enzephalitis, Retinitis	Afrika
<i>Alenquer-Virus</i>	Unbekannt	Fieber	Südamerika
<i>Candiru-Virus</i>	Unbekannt	Fieber	Südamerika
<i>Chagres-Virus</i>	Phlebotomen	Fieber	Mittelamerika
Nairovirus			
<i>Nairobi-Schafkrankheit-Virus</i>	Zecken	Fieber	Afrika, Indien
<i>Dugbe-Virus</i>	Zecken	Fieber	Afrika
<i>Krim-Kongo-Virus</i>	Zecken	Hämorrhagisches Fieber	Europa, Afrika, Zentralasien, Mittlerer Osten
Hantavirus*			
Tospovirus	Keine humanmedizinisch relevanten Vertreter		
Unklassifizierte Viren			
<i>Bangui-Virus</i>	Unbekannt	Fieber, Exanthem	Afrika
<i>Bhanja-Virus</i>	Zecken	Fieber, Enzephalitis	Afrika, Europa, Asien
<i>Issk-Kul-Virus</i>	Zecken	Fieber	Asien
<i>Kasokero-Virus</i>	Unbekannt	Fieber	Afrika
<i>Nyando-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Afrika
<i>Tamdy-Virus</i>	Zecken	Fieber	Russland
<i>Tataguine-Virus</i>	Stechmücken	Fieber, Exanthem	Afrika
<i>Wanowrie-Virus</i>	Zecken	Fieber, Hämorrhagien	Mittlerer Osten, Asien

* Hantaviren ► gesondertes Kapitel

Menschen verursachen. Die durch Arthropoden übertragenen Viren der Familie Bunyaviridae werden epidemiologisch den Arboviren zugeordnet. Die medizinisch relevanten Viren der Familie Bunyaviridae mit Ausnahme der Hantaviren (► gesondertes Kapitel) sind in ► Tab. 1 zusammengestellt.

Historie

Das Prototypvirus des Genus Nairovirus (Nairobi-

Schafkrankheit-Virus) wurde 1911 durch E. Montgomery in Material eines erkrankten Schafes identifiziert. Das Hantaan-Virus (Prototypstamm des Genus Hantavirus) wurde 1976 durch Ho Wang Lee aus *Aodemus agrarius* (Brandmaus) isoliert. 1930 wurde das Rift-Valley-Virus gefunden, das eine Epidemie bei Mutterschafen und Lämmern ausgelöst hatte. Im Epidemiegebiet erkrankten auch Menschen an einem akuten Influenza-ähnlichen Krankheitsbild. Ausbrü-

che unter Schafen und Rindern wurden ab 1950 aus vielen Ländern südlich der Sahara berichtet. 1977/78 trat das Virus erstmals in Ägypten auf. Im bislang größten Ausbruch erkrankten 200.000 Menschen, wovon 600 starben. Seit 1981 ist das Rift-Valley-Virus in Ägypten nicht mehr aufgetreten, wenngleich es regelmäßig in den südlich der Sahara gelegenen Ländern Ausbrüche hervorruft. Das Sandfliegenfieber war bereits während der napoleonischen Kriege unter der Bezeichnung Mittelmeerfieber beschrieben worden. In Italien war es als Pappataci-Fieber bekannt. 1905 wurde gezeigt, dass die Infektion durch Phlebotomen übertragen wird. Epidemien von Sandfliegenfieber traten 1943/44 während des Zweiten Weltkriegs bei den alliierten Truppen in Italien auf.

Morphologie

Es handelt sich um sphärische, behüllte Virionen mit einem Durchmesser von ca. 80–120 nm, meist im Bereich von 90–100 nm. Die Viruspartikel enthalten drei separate Nukleokapside, die aus dem viralen Nukleokapsidprotein, jeweils einem Segment des RNA-Genoms sowie einer RNA-Polymerase bestehen. In die aus einem Lipidbilayer bestehende Hülle sind zwei Glykoproteine (G1, G2) integriert, die typspezifische antigene Determinanten tragen. Im Gegensatz zu den anderen Minus-Einzelstrang-RNA-Virusfamilien (Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae) fehlt ein internes Matrixprotein. Jeweils charakteristische Oberflächenstrukturen wurden für repräsentative Viren der verschiedenen Genera beschrieben. Phleboviren besitzen 10 nm große Glykoprotein-Spikes. Eher fransenähnliche Oberflächenstrukturen findet man hingegen bei den Nairoviren. Während bei Hantaviren elektronenmikroskopisch eine regelmäßige Netzstruktur erkennbar wird, scheinen Virionen des Genus Bunyavirus eine aus knopf-

ähnlichen Untereinheiten aufgebaute Hülle zu besitzen.

Genom

Bunyaviren besitzen ein Minus-Einzelstrang-RNA-Genom, das aus drei Segmenten besteht (L- [= Large], M- [= Medium] und S- [= Small] Segment). Diese bilden mit dem durch das S-Segment kodierten Nukleokapsidprotein (N) separate Nukleokapsidstrukturen. Alle drei RNA-Spezies haben eine Genus homologe gemeinsame Konsensus-Sequenz am 3'-Ende und eine komplementäre Sequenz am 5'-Ende, die es ihnen erlaubt, stabile ringförmige Sekundärstrukturen zu bilden. Das L-Segment kodiert für eine virale Polymerase, die das Negativstrang-Genom in Plusstrang-Messenger-RNA transkribiert. Das M-Segment kodiert für zwei Hüllglykoproteine (G1, G2) in einem einzigen offenen Leserahmen, dessen Genomprodukt als Polyprotein translatiert und beim Membrandurchtritt in die einzelnen Komponenten prozessiert wird. Neben den Strukturproteinen und der viralen Polymerase, die bei den verschiedenen Genera unterschiedliche Molekulargewichte aufweisen, werden von einigen Genera, nicht jedoch von Hantaviren, kleinere Nichtstrukturproteine mit unterschiedlichen Kodierungsstrategien exprimiert. Phleboviren benutzen eine sogenannte „Ambisense-Strategie“, bei der ein Nichtstrukturprotein auf dem S-Segment entgegen der Leserichtung des viralen Genomstranges kodiert wird. Bei Viren des Genus Bunyavirus kodiert der virale S-Segment-Strang ein Nichtstrukturprotein, wobei der offene Leserahmen den des N-Proteins überlappt. Die verschiedenen Genera kodieren auch für unterschiedliche Nichtstrukturproteine auf den M-Segmenten. Bei den Bunyaviridae wurde die Fähigkeit zum Austausch von Genomsegmenten zwischen serologisch eng verwandten Virusstämmen

B

■ Tabelle 2
Ökologische Charakteristika der Bunyaviridae

Genus/Virus	Überträger	Reservoirwirt	Übertragungsmechanismus
Bunyavirus			
LaCrosse-Virus	<i>Aedes triseriatus</i> (t.o.*)	Nager (akut)	Insektenstich
Bunyamwera-Virus	<i>Aedes</i> spp.	Nager (akut)	Insektenstich
Phlebovirus			
Rift-Valley-Fieber-Virus	Stechmücken (versch. Genera, <i>Aedes</i> spp., <i>Culex</i> spp., t.o.*)	Schafe, Ziegen, zahlreiche Haus- u. Nutztiere (akut)	Insektenstich, infizierte Gewebe, Blut
Sandfliegenfieber-Virus	<i>Phlebotomus</i> spp. (t.o.*)	Unbekannt	Insektenstich
Hantavirus	keine	Nager (persistierend)	aerosolisierte Exkretionen
Nairovirus			
Krim-Kongo-Virus	<i>Ixodes</i> , <i>Hyalomma</i> spp.	Herbivoren (akut), Vögel, Nager, Haustiere	Zeckenstich, infizierte Gewebe, Blut

* t.o. = transvarielle Übertragung

(Reassortantenbildung) nachgewiesen. Die in Genbanken hinterlegten und veröffentlichten Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von Bunyaviren sind auf folgender Internet-Seite abrufbar: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Vermehrung

Die meisten Bunyaviren lassen sich in Zellkulturen (z. B. Vero E6, BHK 21) vermehren. Die virale Proteinsynthese findet im rauen endoplasmatischen Retikulum statt, die Morphogenese erfolgt durch Knospung (Budding) in die Zisternen des Golgi-Apparates (Golgi-Targeting) der Wirtszelle. Im Vertebratenwirt findet die Virusvermehrung vornehmlich in den entsprechenden Zielorganen statt. In den Invertebratenwirten werden zum Teil persistierende Infektionen hervorgerufen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Mit Ausnahme der Hantaviren verursachen Bunyaviren in ihrem Vertebraten-Wirt zytolytische Infektionen, hingegen kaum oder keine zytopathologischen Effekte in den als Überträger fungierenden Invertebraten. Primäre Replikationsorte beim Menschen können das vaskuläre Endothel, die Haut oder regionale Lymphknoten sein. Nach einer Inkubationszeit von einigen Tagen kommt es zur Virämie, die nach Eintreten einer humoralen Immunreaktion sistiert. Die Infektion verläuft oft inapparent. Einige Infizierte entwickeln jedoch Fieber. Organmanifestationen leiten sich aus den direkten Effekten des Virus auf die Zielorgane (z. B. Leber, Gehirn, Lunge, Gefäßendothel) ab. Bei den Hantavirus-Infektionen ist die Pathogenese vermutlich immunvermittelt.

Erkrankung 1

Krankheitsbezeichnung

Fieber, arbovirales.

Synonym(e)

Rift-Valley-Fieber, Oropouche-Fieber, Wanowrie-Fieber, Sandfliegenfieber, Nairobi-Schaffkrankheit.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt mehrere Tage, beim Rift-Valley-Fieber und bei den Sandfliegenfiebern sind es 2–6 Tage.

Leitsymptome

Fieber, Exanthem, Meningoenzephalitis, Hämorrhagien.

Symptome

Stechmücken übertragene Fieber

Erreger: Bunyamwera-Virus, Bwamba-Virus, Rift-Valley-Virus, Gruppe-C-Viren, Oropouche-Virus, Guama-Viren und andere (► Tab. 1). Eine Gruppe

fieberhafter viraler Erkrankungen, die in der Regel einige Tage bis eine Woche dauern und häufig dengueartig und durchaus schwer verlaufen können. Die Krankheitsbilder beginnen gewöhnlich mit Kopfschmerzen, allgemeinem Krankheitsgefühl, Arthralgien oder Myalgien, gelegentlich Übelkeit und Erbrechen. Häufig treten Konjunktivitis und Photophobie auf. Das Fieber kann biphasisch verlaufen. Bei einigen Erregern kann ein Exanthem hinzutreten (► Tab. 1). Die Infektion durch das Oropouche-Virus kann durch eine Meningoenzephalitis kompliziert werden. Beim Rift-Valley-Fieber können sich eine Enzephalitis, eine Hepatitis, Hämorrhagien oder eine Retinitis entwickeln.

Phlebotomen übertragene Fieber

Erreger: hauptsächlich Sandfliegenfieber-Virus, aber auch andere Bunyavirus-Arten (► Tab. 1). Es handelt sich um grippeartige Krankheitsbilder mit einer Fieberperiode von 3–4 Tagen, häufig einhergehend mit allgemeinem Krankheitsgefühl, retrobulbären Schmerzen, Injektion der Skleren, Glieder- und Rückenschmerzen. Nicht selten ist die Symptomatik alarmierend, Todesfälle kommen aber nicht vor. Nach einer Infektion durch Toscana-Virus kann sich eine Enzephalitis entwickeln. Gelegentlich ist die Rekonvaleszenz verzögert.

Zecken übertragene Fieber

Erreger: Nairobi-Schaffkrankheit-Virus, Bhanja-Virus, Dugbe-Virus und andere (► Tab. 1). Akute, dengueartige, oft biphasisch verlaufende, in der Regel leichte bis mittelschwere Krankheitsbilder. Bei Bhanja-Virus-Infektionen können schwere neurologische Komplikationen und Todesfälle auftreten, bei Infektionen durch Wanowrie-Virus wurden Hämorrhagien beobachtet.

Pathophysiologie

Die Organmanifestationen ergeben sich aus den Zielorganen des jeweiligen Virus. Eine disseminierte intravasale Koagulopathie kann bei schweren Erkrankungen mit hämorrhagischen Manifestationen (Rift-Valley-Fieber, Wanowrie-Fieber) vorkommen.

Immunantwort

Die initiale Antwort des Körpers auf eine Bunyavirus-Infektion ist die Produktion von Interferon, das die Infektion bereits wirksam bekämpfen kann. Bei allen Bunyavirus-Infektionen entwickelt sich sodann eine typische humorale Immunantwort, die die Virämie begrenzt und in den meisten Fällen klinisch zur Genesung führt. Anfangs überwiegen IgM-, später IgG-Antikörper. Die zelluläre Immunantwort und die Rolle der Zytokine ist wenig erforscht. Die Antikörperantwort richtet sich hauptsächlich gegen die Strukturproteine N, G1 und G2. Gewöhnlich ist das Nukleokapsidprotein (N) das immundominante An-

tigen. Die Hüllglykoproteine G1 und G2 sind die neutralisationsrelevanten Antigene, die bei der Ausbildung einer Immunität von Bedeutung sind.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind – je nach Leitsymptom – zahlreiche andere Infektionskrankheiten, z. B. die Influenza, zu berücksichtigen. Die Diagnose von Bunyavirus-Infektionen kann wegen der wenig spezifischen Krankheitsbilder, die sie verursachen, nicht allein nach klinischen Kriterien erfolgen, sondern bedarf eines spezifischen labordiagnostischen Nachweises. Richtungsweisend ist neben den Organsymptomen die Expositionsanamnese. Da die Endemiegebiete geographisch determiniert sind, ergibt sich daraus bereits eine Eingrenzung der in Frage kommenden Erreger.

Erkrankung 2

Krankheitsbezeichnung

Hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt beim Hämorrhagischen Krim-Kongo-Fieber ca. 3–12 Tage nach dem Zeckenstich.

Leitsymptome

Fieber, Hämorrhagien, Thrombozytopenie.

Symptome

Die Erkrankung beginnt plötzlich mit Fieber, allgemeinem Krankheitsgefühl, Reizbarkeit, Kopf-, Glieder- und Lendenschmerzen sowie Appetitlosigkeit. Gelegentlich kommt es zu Erbrechen, abdominellen Schmerzen und Diarrhoe. Früh entwickeln sich ein Erythem im Gesicht und auf der Brust sowie eine konjunktivale Injektion. Meist findet man ein hämorrhagisches Enanthem der Mund- und Pharynxschleimhäute sowie ein feines petechiales Exanthem, das sich ausgehend von Brust und Bauch über den Körper ausbreitet. Blutungen unterschiedlichen Ausmaßes können Zahnfleisch, Nasenschleimhäute, Lungen, Uterus und Darm betreffen. Oft sind sie assoziiert mit einer schweren Begleithepatitis. Hämaturie und Albuminurie sind häufig, aber gewöhnlich nicht sehr ausgeprägt. Das Fieber bleibt für 5–12 Tage konstant erhöht oder verläuft biphasisch. Häufig findet man eine Leukopenie, Lymphozytopenie und Thrombozytopenie. Die Letalität beträgt zwischen 2 und 50 %. Schätzungsweise kommt es in jedem fünften Infektionsfall zu hämorrhagischen Manifestationen.

Pathophysiologie

Die Infektion des Gefäßendothels führt zu Hämorrhagien und zur disseminierten intravasalen Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie.

Immunantwort

► oben (Fieber, virale).

Differenzialdiagnose

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Endemiegebietes ist das Hämorrhagische Krim-Kongo-Fieber von anderen hämorrhagischen Fiebern (Gelbfieber, Hämorrhagisches Fieber mit Renalem Syndrom durch Hantaviren, Ebola- und Marburg-Fieber) abzugrenzen. Überdies sind differenzialdiagnostisch zu beachten: bakterielle Septitiden (insbesondere Meningokokken-Sepsis), die Leptospirose und – in entsprechenden Verbreitungsgebieten – Malaria und Rickettsiosen.

Erkrankung 3

Krankheitsbezeichnung

Enzephalitis, arbovirale.

Synonym(e)

LaCrosse-Enzephalitis, Jamestown-Canyon-Enzephalitis, California-Enzephalitis.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit bei der LaCrosse-Enzephalitis beträgt ca. 7 Tage.

Leitsymptome

Fieber, Meningoenzephalitis.

Symptome

Erreger: LaCrosse-Virus, Jamestown-Canyon-Virus, California-Enzephalitis-Virus, Snowshoe-hare-Virus u. a. Es handelt sich um akute, kurz andauernde Virusinfektionen mit entzündlicher Beteiligung des ZNS, des Rückenmarks und der Meningen. Die Symptome der verschiedenen Krankheitsbilder sind ähnlich, Schwere und Verlauf jedoch unterschiedlich. Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch oder mit blanda klinischen Symptomen (Kopfschmerzen, aseptische Meningitis). Schwere Infektionen beginnen in der Regel plötzlich und können im Verlauf zu Desorientiertheit, Stupor, Koma, spastischen Paresen und gelegentlich zu Krampfanfällen führen. LaCrosse-Virus-Infektionen treten bevorzugt bei Kindern unter 15 Jahren auf und können epileptische Anfälle auslösen.

Pathophysiologie

Meist findet man bei diesen Erkrankungen eine leichte Leukozytose. Im Liquor findet man in der Regel eine lymphozytäre Pleozytose mit 50–500/3 Zellen.

Immunantwort

► oben (Fieber, virale).

Differenzialdiagnose

Bunyavirus-Meningoenzephalitiden sind klinisch von

anderen viralen Meningoenzephalitiden nicht zu unterscheiden. In Frage kommen differenzialdiagnostisch primär Infektionen durch Herpesviren und Coxsackieviren, aber auch durch andere Arboviren, die im jeweiligen Gebiet vorkommen. Ätiologisch klärend ist letztlich der spezifische labordiagnostischen Erregernachweis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Die Diagnostik der Bunyaviridae-Infektionen ist weitgehend auf Speziallaboratorien beschränkt. Geeignete Untersuchungsmaterialien sind: Virusnachweis mittels Zellkultur, PCR, Elektronenmikroskopie oder serologischem Antigen-Nachweis: EDTA-Blut, Hirnbiopsat, Liquor. Antikörpernachweis: Vollblut ohne Zusätze.

Diagnostische Verfahren

Virusanzucht

Bei den meisten Infektionen entsteht lediglich eine kurz andauernde Virämie-Phase mit niedriger Viruslast, sodass die Virusanzucht aus Blut in der Regel nicht gelingt. Andererseits ist z. B. bei den Stechmücken übertragenen Infektionen durch Oropouche-Virus, Sandfliegenfieber-Viren oder Rift-Valley-Virus die Virämiephase ausreichend lang und die Viruskonzentration im Blut so hoch, dass der Mensch als Reservoirwirt für die epidemische Ausbreitung fungieren kann. Beim Zecken übertragenen Hämorrhagischen Krim-Kongo-Fieber ist ebenso wie beim Rift-Valley-Fieber durch hohe Viruskonzentrationen im Blut und Gewebe eine Direktübertragung durch Kontakt mit diesen Materialien möglich. In diesen Fällen kann die Virusisolierung aus Blut oder Gewebe mittels Babymaus oder Zellkultur auch diagnostisch genutzt werden. Für die direkte Virusanzucht eignen sich bei Patienten mit ZNS-Infektionen auch Hirnbiopsate. Gelegentlich kann Virus auch im Liquor nachgewiesen werden.

Serologische und elektronenmikroskopische Direktnachweismethoden

Neben der Virusanzucht sind als direkte Nachweismethoden die Elektronenmikroskopie sowie serologische (Antigen-capture-Enzymimmuntests) und immunhistologische Methoden gebräuchlich.

Nukleinsäureamplifikationstests

Für einige Erreger (z. B. Dugbe-Virus, Krim-Kongo-Virus, Hantaviren) wurden PCR-Methoden für den Direktnachweis aus Blut oder Gewebe etabliert.

Antikörpernachweis

Die Diagnostik beruht hauptsächlich auf den serologischen Verfahren. Zum IgM-Nachweis wurden für verschiedene Erreger (z. B. Hantaviren, Krim-Kongo-

Virus) sensitive μ -capture-ELISAs beschrieben. Daneben werden Enzymimmuntests zum Nachweis von IgG-Antikörpern sowie Hämagglutinationsinhibitionstests, indirekte Immunfluoreszenztests, die Komplementbindungsreaktion und der Neutralisationstest eingesetzt.

Befund / Interpretation

Diagnostisch ist der direkte Virusnachweis, der Nachweis von IgM-Antikörpern oder ein vierfacher Titeranstieg in IgG-spezifischen oder nicht Immunglobulinlinklassen differenzierenden Tests. Kreuzreaktionen innerhalb der serologischen Gruppen (z. B. Sandfliegenfieber-Virus, Rift-Valley-Virus) sind zu beachten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Da eine kausale Therapie nicht existiert, stehen symptomorientierte Maßnahmen im Vordergrund der Behandlung. Bei Hantavirus-Infektionen kann eine frühzeitig einsetzende Therapie mit Ribavirin Schweregrad und Dauer der Manifestationen günstig beeinflussen. Auch beim Rift-Valley-Fieber und beim Hämorrhagischen Krim-Kongo-Fieber kann eine Ribavirin-Therapie Erfolg versprechend sein. Bei schweren Verläufen sollte daher ein entsprechender Therapieversuch unternommen werden. Auch die Behandlung mit Rekonvaleszentenplasma, das einen hohen Titer an neutralisierenden Antikörpern aufweist, wurde beim Hämorrhagischen Krim-Kongo-Fieber als nützlich beschrieben.

Resistenz

Bei verschiedenen Bunyaviren ist eine *in-vitro*- und *in-vivo*-Empfindlichkeit gegenüber Ribavirin nachgewiesen. Klinisch nützlich ist die Anwendung einer entsprechenden antiviralen Therapie bei Infektionen durch Hantaviren, Krim-Kongo-Virus und Rift-Valley-Virus.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Verbreitungsgebiete sind ► Tab. 1 zu entnehmen. Die meisten Bunyaviridae verursachen in definierten geographischen Regionen endemische, d. h. sporadisch auftretende Infektionen. Rift-Valley-Virus und Krim-Kongo-Virus besitzen wegen der direkten Übertragungsmöglichkeit durch infizierte Gewebe oder Blut außerdem ein epidemisches Potenzial. Auch Erreger, die ausgeprägte Virämien hervorrufen, wie das Oropouche-Virus oder die Sandfliegenfieber-Viren, können Ausbrüche mit mehreren Tausend Fällen verursachen. Im Jahr 2000 sind erstmals Ausbrüche von Rift-Valley-Fieber außerhalb Afrikas auf der arabischen Halbinsel aufgetreten. Insgesamt wurden 857 Erkrankungen und 119 Todesfälle aus Saudi-Arabien gemeldet. Auch zahlreiche Tiere (Schafe, Ziegen, Ka-

mele) erkrankten. Gleichzeitig trat im benachbarten Jemen ein Ausbruch auf: 1.087 Erkrankungsfälle und 121 Todesfälle wurden beobachtet. Die Letalität betrug somit bei diesen Ausbrüchen durchschnittlich etwa 11 %. Die bedeutendste Bunyavirus-Infektion in den Vereinigten Staaten ist die LaCrosse-Enzephalitis. Man findet sie in Kanada sowie im Norden und Osten der USA. Seit 1960 sind mehr als 1.000 Fälle aufgetreten. Überwiegend sind Kinder unter 15 Jahren betroffen.

Wirtsbereich / Reservoir

Die verschiedenen Viren besitzen unterschiedlich breite Wirtsspektren. Rift-Valley-Virus infiziert zahlreiche Arthropodenspezies und viele Haus- und Nutztierarten. Als natürliche Reservoir (► Tab. 2) fungieren Vertebraten, überwiegend Nager (Hantaviren, Bunyaviren), aber auch Schafe und andere Haustiere (Rift-Valley-Virus, Krim-Kongo-Virus) sowie Vögel (LaCrosse-Virus, Krim-Kongo-Virus). Die Viren können in den Reservoirwirten persistierende (Hantaviren) oder akute (alle anderen Genera) Infektionen hervorrufen. Beim Sandfliegenfieber-Virus ist ein tierisches Wirtsreservoir bisher nicht identifiziert. Hauptreservoir scheint vielmehr die Infektkette Mensch-Phlebotomus zu sein.

Risikogruppen

Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko ergibt sich aus einer besonderen Exposition gegenüber den übertragenden Arthropoden, im Falle der Hantaviren gegenüber den Reservoirwirten bzw. durch Exposition gegenüber virushaltigem Gewebematerial oder Blut beim Rift-Valley-Virus und beim Krim-Kongo-Virus. Durch Zecken übertragene Virusinfektionen haben ihre höchste Inzidenz in Gebieten, in denen der Mensch mit zahlreichen infizierten Zecken in Kontakt kommt, nämlich im Allgemeinen in ländlichen oder bewaldeten Regionen. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit hängt auch von einer eventuell bereits bestehenden (Durchseuchungs-)Immunität ab. So tritt z. B. das Sandfliegenfieber bevorzugt bei militärischen Truppen und bei Reisenden aus Nichtendemiegebieten auf. Ausgesprochen berufliche Risikogruppen ergeben sich beim Rift-Valley-Fieber durch die Exposition gegenüber infiziertem Gewebematerial bei Metzgerinnen sowie bei medizinischem Personal. Beim hämorrhagischen Krim-Kongo-Fieber sind bevorzugt Viehzüchter (Übertragung durch Zecken) und medizinisches Personal (nosokomiale Übertragung durch Blut und Gewebe) betroffen. Zu Risikogruppen für Hantavirus-Infektionen ► Kapitel Hantaviren. Das Krim-Kongo-Virus und Hantaviren zählen überdies zu den als potenziell biowaffentauglich angesehenen Erregern. Ihre mögliche Verwendung im Rahmen bioterroristischer Aktionen muss in Betracht gezogen werden.

Transmission / Vektoren

Mit Ausnahme der Hantaviren erfolgt die Übertragung der Bunyaviridae durch Arthropoden (Stechmücken – vorwiegend Aedes-Arten –, Phlebotomen, Zecken, ► Tab. 1). In den Überträgern findet man in der Regel eine transstadielle und transovarische Übertragung (► Tab. 2). So nimmt man beispielsweise an, dass LaCrosse-Virus hauptsächlich in Aedes-Eiern überwintert. Hantaviren werden durch aerosolisierte Exkretionen der Nagerwirte übertragen (► Hantaviren). Rift-Valley-Virus kann auch durch Kontakt mit Gewebematerial von infizierten Tieren (z. B. beim Schlachten) übertragen werden, ebenso durch Blut Infizierter. Darüber hinaus scheint eine mechanische Übertragung durch hämatophage Fliegen sowie durch Aerosole möglich. Eine Kontaktübertragung durch Blut oder infiziertes Gewebe ist auch beim hämorrhagischen Krim-Kongo-Fieber möglich, was die epidemische Ausbreitung begünstigt.

Prävention / Impfstoffe

Zum Schutz vor dem Rift-Valley-Fieber wurde eine Vakzine aus formalinaktivierten, auf foetalen diploiden Rhesusaffenlungenzellen angezüchteten Viren beschrieben. Sie ist nicht allgemein zugelassen, kann aber bei Laborpersonal, Tierärzten, Entwicklungshelfern und militärischem Personal, das in Endemiegebieten eingesetzt werden soll, angewandt werden. Studien belegen die hohe Immunogenität und gute Verträglichkeit der Vakzine. Allerdings wurde die Produktion durch den Hersteller jüngst eingestellt, sodass nur noch Restbestände zur Verfügung stehen. Eine attenuierte Lebendvakzine befindet sich in der Entwicklung.

Im Übrigen richten sich persönliche protektive Maßnahmen in Endemiegebieten auf die Vermeidung der Exposition gegenüber den relevanten Vektoren (z. B. durch die Anwendung von Repellentien, Bettnetzen u. ä.), den Reservoirwirten (Hantaviren) bzw. Blut oder Gewebe infizierter Tiere oder Menschen (Rift-Valley-Virus, Krim-Kongo-Virus).

Ausbruchmanagement

Maßnahmen der Vektorkontrolle umfassen die Vernichtung von Stechmücken-Brutplätzen oder das „Residual Spraying“ in menschlichen Behausungen. Wegen der Möglichkeit der Virusübertragung durch Blut (Krim-Kongo-Virus, Rift-Valley-Virus) sind im Krankenhausbereich besondere Schutzmaßnahmen zu ergreifen. Dazu gehört die Desinfektion von Blut oder blutigen Ausscheidungen, das Tragen von Schutzkleidung, Handschuhen, Mundschutz etc. Das Krankenhaus- und Laborpersonal muss über die Ansteckungsgefahr informiert werden.

Meldepflicht

Der direkte oder indirekte Nachweis von Hantaviren oder von Erregern virusbedingter hämorrhagischer

Fieber im Zusammenhang mit einer akuten Infektion ist nach § 7, der Krankheitsverdacht, die Erkrankung oder der Tod an einem virusbedingten hämorrhagischen Fieber nach § 6 Infektionsschutzgesetz (IFSG) meldepflichtig. Darüber hinaus ist nach § 6 IFSG jede bedrohliche Krankheit oder Krankheitshäufung zu melden, wenn dies auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit hinweist.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger (NRZ) am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Leitung: Herr Prof. Dr. B. Fleischer, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg, Tel.: 040 428 18-401, Fax: 040 428 18-400, E-Mail: MZD@bni-hamburg.de, Homepage: <http://www.bni-hamburg.de/>

Web-Adressen

- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov>
- All the Virology (mit weiteren Link: <http://www.tulane.edu/~dmsander/garryfavwebindex.html>)

Schlüsselliteratur

1. Heyman DL (2004) (Hrsg) Control of Communicable Diseases Manual, 18. Ausgabe. American Public Health Association, Washington
2. Nichol ST, Bunyaviruses. In: Knipe PM et al. (Hrsg), Fields Virology, Philadelphia 4. Ausgabe, vol 2. Lippincott-Raven Publishers, pp 1603–1634
3. Schmaljohn CS, Hooper J, (2001) Bunyaviridae: The Viruses and their Replication. In: Knipe PM et al. (Hrsg), Fields Virology, Philadelphia 4. Ausgabe, vol 2. Lippincott-Raven Publishers, pp 1581–1602
4. Tidona CA, Darai G (eds) (2001) The Springer Index of Viruses. Springer Berlin, Heidelberg, New York, Tokio

LOTHAR ZÖLLER

Burkholderia, Ralstonia

Erreger

Erregerspezies

Burkholderia cepacia-Komplex, *B. gladioli*, *B. mallei*, *B. pseudomallei*, *Ralstonia pickettii*

Taxonomie

Die Gattung *Burkholderia* spp. enthält insgesamt mehr als 20 Spezies, von denen jedoch nur die unter der Rubrik „Erregerspezies“ Genannten humanpathogene Bedeutung haben. Der Begriff „*B. cepacia*-Komplex“ fasst eine Gruppe von genomisch definierten Spezies (auch Genomovare genannt) zusammen, wobei Genomovar I den Namen *B. cepacia* trägt, die anderen Genomovare hingegen eigene Speziesnamen besitzen: Genomovar II = *B. multivorans*, Genomovar III = *B. cenocepacia*, Genomovar IV = *B. stabilis*, Ge-

nomovar V = *B. vietnamensis*, Genomovar VI = *B. dolosa*, Genomovar VII = *B. ambifaria*, Genomovar VIII = *B. anthina*, Genomovar IX = *B. pyrrocinia*.

Die Gattung *Ralstonia* umfasst derzeit die 5 Spezies *R. pickettii*, *R. insidiosa*, *R. mannitolilytica*, *R. solanacearum* und *R. syzygii*; medizinisch gesehen spielt jedoch nur *R. pickettii* eine Rolle.

Historie

B. cepacia wurde erstmals 1950 von W.H. Burkholder als pflanzenpathogenes Bakterium beschrieben. Humane Isolate wurden als EO-1, *Pseudomonas multivorans* und bis zu ihrer Einordnung in die Gattung *Burkholderia* 1992 als *Pseudomonas cepacia* klassifiziert. *B. gladioli* wurde erstmals von Severini 1913 beschrieben und ebenfalls 1992 als *Burkholderia* klassifiziert.

B. mallei wurde 1882 von F. Loeffler entdeckt und unter den Namen *Bacillus*, *Pfeifferella*, *Mallomyces*, *Loefflerella*, *Actinobacillus*, *Acinetobacter* und schließlich *Pseudomonas mallei* klassifiziert. *B. pseudomallei* wurde erstmals 1912 von A. Whitmore als Erreger der Melioidose beschrieben, und zwar als *Bacillus pseudomallei*. Spätere Nomina waren *Pfeifferella*, *Malleomyces*, *Loefflerella* und schließlich *Pseudomonas pseudomallei*. Beide Erreger wurden 1992 in die Gattung *Burkholderia* eingeordnet. *R. pickettii* wurde erstmals von E. King als CDC Gruppe VA-1 und 1973 als *Pseudomonas pickettii* beschrieben. 1992 wurde der Transfer zum Genus *Burkholderia* und 1995 der Transfer zu einem neuen Genus, *Ralstonia*, vorgeschlagen.

Morphologie

Bewegliche (Ausnahme *B. mallei*), aerobe, gramnegative Stäbchen.

Genom

Für viele *Burkholderia*-Spezies liegen teilweise oder vollständige Sequenzen des Genoms vor.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Erforschung der Virulenzfaktoren von *Burkholderia* spp., insbesondere von *B. cepacia*-Komplex, aber auch von *B. pseudomallei* und *B. mallei*, ist von großem wissenschaftlichen Interesse. Zur Zeit liegen erste Erkenntnisse vor allem über die Spezies *B. cenocepacia* (Genomovar III) vor, hier wurden ein Quorum-sensing-System, eine Biofilmbildung sowie die Struktur und die Funktion von Zellkomponenten wie dem Exopolysaccharid und dem Lipopolysaccharid als Virulenzfaktoren identifiziert. Für die Virulenz von *B. pseudomallei* und *B. mallei* scheint ein kapsuläres Polysaccharid mit antiphagozytärer Wirkung von Bedeutung zu sein.

Erkrankung 1

Krankheitsbezeichnung

Lungeninfektion bei Cystische Fibrose (CF)-Patienten hervorgerufen durch *B. cepacia* Komplex.

Leitsymptome

Pneumonie, Lungenversagen.

Symptome

Eine Infektion mit *B. cepacia*-Komplex führt bei CF-Patienten in den meisten Fällen zu einer chronischen Lungenerkrankung mit Verschlechterung der Gesamtprognose. Bei ca. 20 % der Patienten tritt das sog. „Cepacia-Syndrom“ auf, das durch einen septischen Verlauf und ein rapides Lungenversagen gekennzeichnet ist, und eine sehr hohe Mortalität aufweist.

Eine besondere Rolle spielt die Infektion mit *B. cepacia*-Komplex auch bei CF-Patienten, die eine Lungentransplantation erhalten. Hier wurde über ein schlechteres Outcome post transplantationem als bei nicht mit *B. cepacia*-Komplex-Infizierten berichtet, da die Infektion in der Phase der medikamentösen Immunsuppression besonders schnell voranschreitet.

Pathophysiologie

Es hat sich gezeigt, dass ca. 80 % der *B. cepacia*-Komplex-Infektionen bei CF-Patienten durch die Genomovare II (*B. multivorans*) und III (*B. cenocepacia*) hervorgerufen werden. Das „Cepacia-Syndrom“ ist am häufigsten mit Genomovar III assoziiert und auch für einen ungünstigen Verlauf nach Lungentransplantation wird vor allem Genomovar III verantwortlich gemacht. Die bislang bei *B. cenocepacia* identifizierten Virulenzfaktoren (► oben) scheinen jedoch nicht die besondere Pathogenität dieser Spezies erklären zu können.

Differenzialdiagnose

Lungeninfektionen durch andere Erreger, insbesondere durch *Pseudomonas aeruginosa*.

Erkrankung 2**Krankheitsbezeichnung**

Nosokomiale Infektionen bei Nicht-CF-Patienten, hervorgerufen durch *B. cepacia*-Komplex und *B. gladioli* (Pneumonie, Harnwegsinfekt, Kathetersepsis, Peritonitis) und hervorgerufen durch *R. pickettii* (Meningitis, Endokarditis, Osteomyelitis, Kathetersepsis).

Leitsymptome

Pneumonie, Harnwegsinfekt, Kathetersepsis, Peritonitis, Meningitis, Endokarditis, Osteomyelitis.

Differenzialdiagnose

Nosokomiale Infektionen durch andere Krankenhauserreger.

Erkrankung 3**Krankheitsbezeichnung**

Melioidose hervorgerufen durch *B. pseudomallei*.

Inkubationszeit

Tage bis Monate.

Leitsymptome

Pneumonie, Hautinfektion, Wundinfektion, Sepsis.

Symptome

Am häufigsten manifestiert sich die Melioidose im Respirationstrakt, wobei die Symptomatik von einer milden Bronchitis bis zu einer schweren nekrotisierenden Pneumonie reichen kann. Fieber, produktiver Husten und eine ausgeprägte Tachypnoe zeigen die Infektion an.

Akute, lokalisierte, eitrige Hautinfektionen mit knotiger Lymphangitis und Lymphadenitis treten nach Infektion über kleine Hautverletzungen oder Wunden auf.

Sowohl die Lungen- als auch die Hautmanifestation können zu einer septischen Verlaufsform führen, die in den meisten Fällen rasch progredient verläuft und schnell zum Tod führt.

In manchen Fällen kann die Melioidose auch einen chronischen Verlauf nehmen, wobei sie dann klinisch einer Lungentuberkulose ähnelt.

Immunantwort

B. pseudomallei kann in Phagozyten überleben und ruft eine Granulombildung hervor.

Differenzialdiagnose

Lungentuberkulose bei chronischem Verlauf.

Erkrankung 4**Krankheitsbezeichnung**

Rotz hervorgerufen durch *B. mallei*.

Inkubationszeit

1–5 Tage bei Hautinfektionen, 10–14 Tage bei Lungeninfektionen.

Leitsymptome

Haut- und Schleimhautinfektion, Pneumonie, Sepsis.

Symptome

Der Rotz ist primär eine Erkrankung, die bei Einhufern (Pferden, Eseln und Maultieren) vorkommt. Er kann bei engem Tierkontakt auf den Menschen übertragen werden. Auch Laborinfektionen wurden beschrieben. Hauptmanifestationen sind Haut- und Schleimhautinfektionen, Pneumonie und Sepsis.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Respiratorische Materialien, Blutkulturen, Liquor, Urin, Aszites, Wundabstriche.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: In der Gramfärbung stellen sich *Burk-*

holderia spp. und *Ralstonia pickettii* als kleine ($0,5\text{--}1 \times 1\text{--}5 \mu\text{m}$), gerade oder leicht gekrümmte, gramnegative Stäbchen dar.

Kultur: Wachstum auf Blut- und MacConkey-Agar bei 37°C unter aeroben Bedingungen. Einige Spezies wachsen bei 30°C besser als bei 37°C . *B. mallei* wächst nicht immer auf MacConkey-Agar. Für die Isolierung von *B. cepacia*-Komplex und *B. pseudomallei* können Selektivnährmedien, die z. B. Penicillin bzw. Ticarcillin und Polymyxin B enthalten, verwendet werden.

Identifizierung: *B. cepacia*-Komplex wächst auf Blutagar in Kolonien von butterartiger Konsistenz, die meist keine Pigmentierung zeigen. Gelegentlich verbreiten sie einen süßlichen Geruch. Auf MacConkey-Agar erscheinen meist erst nach 2–3 Tagen winzige, punktförmige Kolonien, die bei längerer Inkubation (4–7 Tage) eine tief violette Färbung annehmen. *B. mallei* wächst langsam unter Bildung glatter, weißlicher bis cremefarbener Kolonien. Typisch ist bei dieser Spezies die Unbeweglichkeit der einzelnen Bakterien. *B. pseudomallei* bildet nach einigen Tagen hellorange- bis cremefarbene Kolonien, die meist eine Radiärfaltung aufweisen und daher mit Kolonien der Spezies *Pseudomonas stutzeri* verwechselt werden können. Meist entwickelt die Kultur einen starken, erdigen Geruch. *R. pickettii*-Kolonien wachsen langsam und unpigmentiert auf Blutagar. Die Kolonien sind häufig erst nach 3–4 Tagen sichtbar.

Die meisten Isolate der genannten Spezies sind oxidasepositiv. Für die biochemische Identifizierung werden u. a. die oxidative Säurebildung aus Zuckern, die Reduktion von Nitrat, die Harnstoffhydrolyse und die Gelatinasebildung herangezogen. Da eine exakte Differenzierung jedoch schwierig sein kann, sollte die Identifizierung klinisch wichtiger Isolate molekularbiologisch abgesichert werden.

Serologie: Es kann versucht werden, die Diagnose einer *B. pseudomallei*-Infektion mittels Antikörpernachweis zu bestätigen. Hohe Hintergrundtiter bei gesunden Personen in endemischen Gebieten sowie verschiedene Kreuzreaktionen erschweren jedoch die Interpretation der Befunde.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von *B. cepacia*-Komplex bei CF-Patienten ist in jedem Fall von großer Bedeutung, hier sind eine exakte Identifizierung und auch eine Genotypisierung besonders wichtig. *Ralstonia pickettii* hingegen scheint keine besondere Pathogenität für CF-Patienten zu besitzen. Werden Burkholderia-Arten oder *R. pickettii* bei nicht CF-Patienten nachgewiesen, muss die klinische Relevanz von Fall zu Fall abgewogen werden.

Der in Europa sehr seltene Nachweis von *B. mallei* bzw. *B. pseudomallei* ist immer sehr ernst zu nehmen, da beide Spezies schwerste Erkrankungen hervorrufen können (► oben).

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Für klinisch relevante Infektionen mit *B. cepacia*-Komplex, *B. gladioli* oder *R. pickettii* erfolgt eine antibiotische Therapie nach Resistenztestung. Mit *B. cepacia*-Komplex infizierte CF-Patienten müssen häufig eine Kombinationstherapie erhalten.

Das Standardtherapieregime zur Behandlung der Melioidose umfasst derzeit Cefazidim oder ein Carba-penem in Kombination mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Amoxicillin/Clavulansäure. Hierbei wird im Anschluss an die Akuttherapie eines der beiden letzteren als orale Erhaltungstherapie über einige Monate verabreicht.

Resistenz

B. cepacia Komplex-Isolate weisen eine breit gefächerte Resistenz auf. Die einzigen, üblicherweise noch wirksamen Substanzen sind Piperacillin, Cefazidim, Chloramphenicol und Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Typisch ist die Resistenz für Colistin.

Die *in-vitro*-Testung von *B. pseudomallei* zeigt häufig die Wirksamkeit einer ganzen Reihe von Substanzen, therapeutisch sollte jedoch nach oben genanntem Standardregime verfahren werden.

Epidemiologie

Verbreitung

B. mallei und *B. pseudomallei* sind in Südostasien (insbesondere in Nord-Thailand) und Nordaustralien heimisch. Die anderen Burkholderia-Arten sowie *R. pickettii* kommen weltweit vor.

Wirtsbereich / Reservoir

Bei den genannten Spezies handelt es sich um Umweltkeime, die ihr Reservoir in Erde, Oberflächengewässern sowie auf Pflanzen haben.

Risikogruppen

CF-Patienten für *B. cepacia*-Komplex.

Transmission / Vektoren

B. cepacia-Komplex kann durch den Genuss von nicht pasteurisierten Milchprodukten und selten von Rohkost übertragen werden. Außerdem stellt der enge körperliche Kontakt zu besiedelten oder infizierten Personen ein erhebliches Übertragungsrisiko dar.

Alle Burkholderia-Arten sowie *R. pickettii* können im Krankenhaus über verunreinigte Vernebler-, Inkubator-, Respirator- oder Waschflüssigkeiten auf Patienten übertragen werden.

B. mallei wird durch engen Tierkontakt (Pferde, Esel) auf den Menschen übertragen, meist über kleine Hautverletzungen oder Wunden.

Die Übertragung von *B. pseudomallei* findet meistens über den Kontakt mit kontaminiertem Oberflächen-

wasser statt, wenn dieses in kleine Hautverletzungen gelangt oder eingeatmet wird.

Meldepflicht

Keine Meldepflicht nach IfSG.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Mukoviszidose Bakteriologie
- Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der LMU München, Pettenkoferstr. 9a, 80336 München, Tel.: 089/5160-5201
- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover, 30623 Hannover, Tel.: 0511/5326769

Web-Adressen

- <http://go.to/cepacia>

Schlüsselliteratur

1. Burkhardt F (Hrsg) (1992) Gattung *Pseudomonas* und verwandte Taxa. In: Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
2. LiPuma JJ (2005) Update on the Burkholderia cepacia complex. *Curr Opin Pulm Med* 11(6):528–353
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover JC (eds) (2003) *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Delftia*, *Pandorea*, and *Acidovorax*. In: *Manual of Clinical Microbiology*, 8th edn. Amer Soc Microbiology

ISABEL SPÄTH

Burkitt-Lymphom

- Epstein-Barr-Virus

Buschfieber

- Rickettsien

Buschke-Löwenstein-Tumor

- Humane Papillomviren (HPV)

Busse-Buschke'sche Krankheit

- *Cryptococcus neoformans*

B-Virus

Erreger

Synonym(e)

Cercopithecine herpesvirus 1, CeHV-1, Herpesvirus B, monkey B virus, herpes simiae

Erregerspezies

Cercopithecine herpesvirus 1, B-Virus

Taxonomie

Das B-Virus ist der Familie der Herpesviridae, der Subfamilie Alphaherpesvirinae und dem Genus Simplex-Virus zugeordnet.

Historie

Die erste dokumentierte B-Virusinfektion eines Menschen ereignete sich 1932, als ein Forscher (Patient W.B.) von einem klinisch unauffälligen Affen der Gattung *Macaca mulatta* (Rhesusaffe) gebissen wurde. Er entwickelte eine progressive Enzephalitis und starb nach 15 Tagen. Gay und Holden (1933) sowie Sabin und Wright (1934) konnten nach Inokulation von Gehirnmateriale des Patienten in Kaninchen eine Enzephalitis auslösen und den Erreger als Herpesvirus charakterisieren. Der Patient W.B. war namensgebend für das Virus.

Morphologie

Das B-Virus stellt ein 120–180 nm großes behülltes DNA-Virus dar. Das ikosaedrische Kapsid besteht aus 162 Kapsomeren und ist von einem Tegument und einer doppelschichtigen äußeren Lipidmembran mit Oberflächenprojektionen umgeben.

Genom

Das Virusgenom ist linear, doppelsträngig, 156.789 bp groß und hat mit 74,5 % einen sehr hohen G+C-Gehalt. Es ist wie HSV-1 und -2 strukturiert (E-Typ-Genom) und weist eine 31 %ige Homologie zu HSV-1 auf. Das Virusgenom des Stammes E2490 ist komplett sequenziert (Accession-Nr. AF533768). Das Genom beinhaltet 6 Replikationsursprünge und 74 Gene. Im Vergleich zu HSV gibt es Aminosäureidentitäten je nach Gen von 26,6–87,7 %.

Vermehrung

Wie bei HSV findet die akute Virusvermehrung in der Haut oder Schleimhaut des Respirations- und Genitaltraktes statt. Nach Replikation in Epithelzellen wird das Virus durch Zelllyse freigesetzt und infiziert weitere Zellen oder dringt in die lokalen Nervenendigungen ein. Das Virus kann Neuronen auch direkt infizieren ohne vorherige Replikation. Aus experimentell infizierten Mäusen ist bekannt, dass das B-Virus intraxonale und transsynaptische Wege zu den Nervenzellen sensorischer Ganglien, wie dem Trigeminaleganglion, Spinalganglion oder Sacralganglion gelangt, wo es in Latenz gehen kann. *In vitro* lässt sich das B-Virus u. a. auf HeLa Zellen, Kaninchennierenzellen oder Affennierenzellen vermehren. Nach 1–2 Tagen zeigt sich ein zytopathischer Effekt mit Polykaryozytenbildung, Abrundung und/oder ballonartigen Vergrößerungen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Das B-Virus verhält sich im Makaken wie HSV im Menschen. Für den Menschen und nicht menschliche Primaten (außer Makaken) ist das B-Virus pathogen. Das Gen ICP34,5 (Neurovirulenzfaktor bei HSV) fehlt im Genom des B-Virus. B-Virusisolate aus verschiedenen Makakenarten weisen genetische und antigenetische Unterschiede auf, über mögliche Pathogenitätsunterschiede ist nichts bekannt.

Erkrankung**Krankheitsbezeichnung**

Herpes Simiae Enzephalitis.

Inkubationszeit

Nach Biss- oder Kratzverletzung beim Menschen vermehrt sich das B-Virus am Ort der Infektion. Der zeitliche und klinische Verlauf der Krankheit hängt stark von Art und Lokalisation der Infektionsstelle und Virusmenge ab. Die Erkrankung beginnt nach etwa 3–5 Tagen häufig mit grippeähnlichen Symptomen. Neurologische Symptome können innerhalb eines Monats auftreten.

Leitsymptome

Enzephalomyelitis.

Symptome

Im natürlichen Wirt (Altweltaffen und hier die asiatische Makakenarten) verläuft die primäre B-Virusinfektion in der Regel asymptomatisch oder führt zu einer Gingivostomatitis. Bei latenten Virusträgern kommt es gelegentlich meist unter Stress und Immunsuppression zu rekurrenten Infektionen mit Bläschenbildung an den oralen, selten genitalen Schleimhäuten. Bei Rhesusaffen ist das Krankheitsbild dem der HSV-Infektion des Menschen sehr ähnlich und geht mit Bläschen und Ulzerationen an den Lippen, der Mundhöhle, Zunge sowie Konjunktiven einher. Fatal endende Infektionen kommen selten vor und dann bei jungen Tieren. Bei anderen Affenarten (Neuweltaffen wie Mantelaffe, Kapuzineraffe, Krallenaffe) und dem Menschen endet die B-Virusinfektion meist tödlich. Beim Menschen kommt es zunächst zu lokaler Entzündung mit grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Kopfweh und Muskelschmerzen. Läsionen an den Verletzungsstellen können, müssen aber nicht auftreten. Charakteristisch ist der Befall des Gehirns (Enzephalitis) und der Meningen (Meningitis), selten auch des Rückenmarks (Myelitis).

Pathophysiologie

Beim Menschen kommt es nach einer B-Virusinfektion zu einer schweren aufsteigenden nekrotisierenden Myeloenzephalitis mit Einschlusskörperchen in den Nerven- und Gliazellen. Der Befall des Gesamthirns mit hämorrhagischen Nekrosen ist ein differenzialdi-

agnostisch wichtiger Befund im Vergleich zur HSV-Enzephalitis.

Immunantwort

Obwohl HSV-spezifische Serumantikörper das B-Virus *in vitro* neutralisieren, bieten HSV-Antikörpertiter keinen protektiven Schutz gegen eine B-Virusexposition oder -infektion des Menschen. Aufgrund der starken serologischen Kreuzreaktion beider Viren und der hohen Seroprävalenz von HSV beim Menschen lässt sich eine menschliche B-Virusinfektion serologisch nur schwer diagnostizieren.

Differenzialdiagnose

Im natürlichen Wirt sind andere Herpesvirusinfektionen der Altweltaffen, wie SA8, Herpesvirus papio 2 oder Rhesus Cytomegalovirus, serologisch bzw. molekularbiologisch auszuschließen. Beim Menschen muss eine schnelle Abgrenzung zu HSV-1, HSV-2 oder anderen neurotrophen Virusinfektionen erfolgen.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Bei Infektionsverdacht des Menschen, insbesondere bei Biss- oder Kratzwunden durch Makaken ist das verursachende Tier auf Virusausscheidung zu untersuchen. Ein Problem für den diagnostischen Nachweis des B-Virus im natürlichen Wirt ist die Tatsache, dass das B-Virus in neuralen Ganglien latent vorliegt und nur in unregelmäßigen Abständen, meist unmerklich, ausgeschieden wird. Ein eindeutiger Virusnachweis ist daher häufig erst postmortal möglich. Mit der PCR steht aber ein sensitiver und spezifischer molekularbiologischer Test zur Verfügung, mit dem neben Ganglien, Gehirn-, Rückenmark- und Liquorproben auch Speichel- oder Bläschenflüssigkeit auf Virusgenombestandteile untersucht werden können. In Serumproben können Antikörpertiter gegen das B-Virus ermittelt werden, wobei eine serologische Kreuzreaktion mit nahverwandten Vertretern der Simplex-Viren wie HSV oder SA8 berücksichtigt werden muss.

Der Umgang mit B-Virus-haltigem Proben- und Untersuchungsmaterial ist nur in entsprechend ausgerüsteten Laboratorien der Sicherheitsstufe 3 zulässig.

Diagnostische Verfahren

Die PCR ist die Methode der Wahl, da sie in Sekreten, Exkreten oder Organmaterial sehr schnell, spezifisch und sensitiv das Virusgenom nachweisen kann. Eine Aussage über die Infektiosität des Erregers ist damit nicht möglich.

Eine serologische Testung von Einzeltieren oder Primatenkolonien mittels Antikörper-ELISA hilft Virus-träger zu identifizieren.

Befund / Interpretation

Die serologische Kreuzreaktion von B-Virus, SA8, HSV-1, HSV-2 und anderen nahverwandten Simplex-Viren erschwert die Interpretation von Serumantikörpertitern.

Selbst bei einem negativen ELISA- oder auch PCR-Befund kann nicht mit hundertprozentiger Sicherheit von einer Virusfreiheit eines Tieres ausgegangen werden. Es sollte daher auch bei negativem Testergebnis grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass Makaken Virusträger sein und Virus ausscheiden können. Entsprechend sollten verschiedene Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit den Tieren berücksichtigt werden (Schutzkleidung, räumliche Trennung von Makaken und anderen Primatenspezies, Notfallplan).

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Zu den wichtigsten Sofortmaßnahmen nach Exposition gehört die intensive Wundreinigung und unverzügliche und ausreichend lange antivirale Therapie z. B. mit Aciclovir, um die Infektion und Latenzetablierung zu verhindern (► HSV-Enzephalitis).

Resistenz

Aciclovirresistente Stämme sind nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Das B-Virus ist weit verbreitet bei Altweltaffen und hier vorrangig bei asiatischen Makaken wie Rhesusaffen und Javaneraffen. Untersuchungen an in Gefangenschaft gehaltenen Makaken zeigten, dass 70–100 % der adulten Tiere seropositiv sind und damit latente Virusträger darstellen.

Wirtsbereich / Reservoir

B-Virusinfektionen sind enzootisch bei verschiedenen frei und in Gefangenschaft lebenden asiatischen Makakenarten, z. B. Rhesusaffen und Javaneraffen, die häufig in der biomedizinischen Forschung eingesetzt werden. Wie das HSV geht das B-Virus in sensorischen Ganglien in Latenz. Nach Reaktivierung kann das Virus zu Rezidiven führen, aber auch ohne klinische Symptome über verschiedene Körpersekrete unbemerkt ausgeschieden werden. B-Virusisolate aus verschiedenen Affenspezies können sich in ihren Glykoproteinen antigenetisch unterscheiden.

Für den Menschen und nicht menschliche Primaten (mit Ausnahme der Makaken) ist eine B-Virusinfektion fast immer tödlich. *In vitro* zeigt das B-Virus ein breites Wirtsspektrum. So sind neben Affen- und Menschenzelllinien auch Kaninchen- und Mäusezellen permissiv.

Das Kaninchen dient als Modellsystem und entwi-

ckelt nach Infektion über verschiedene Infektionsrouten eine tödlich endende Enzephalitis.

Risikogruppen

Tierhändler, Tierärzte, Tierpfleger, Forscher, Laborpersonal, das mit Zellkulturen und Blutprodukten von Makaken umgeht.

Transmission / Vektoren

Die B-Virusinfektion kann zwischen Tieren durch direkten Kontakt, Biss-, Kratzwunden und Geschlechtsverkehr übertragen werden. Das B-Virus muss zu den Zoonoseerregern gezählt werden, da Kontaktinfektionen von Menschen durch infizierte Affen, wenn auch verhältnismäßig selten (ca. 40 registrierte Fälle), beschrieben sind. Die bisher beim Menschen bekannten B-Virusinfektionen gingen in den meisten Fällen von klinisch unauffälligen Rhesus-Makaken aus. Eine Übertragung durch Affenbiss (Speichel), Kratzwunden, Nadelstiche, Verletzungen an kontaminierten Gegenständen (Käfiggitterstäbe) und sogar durch Direktübertragung von Mensch zu Mensch ist bekannt. In etwa der Hälfte der bekannten Fälle haben sich Personen, die mit Affenzellkulturen oder Blutbestandteilen gearbeitet haben, infiziert. In Europa sind bisher keine B-Virusinfektionen des Menschen bekannt.

Prävention / Impfstoffe

Wünschenswert wäre ein europäisches Referenzlabor, die Erstellung eines einheitlichen Maßnahmenkatalogs und die Etablierung von B-Virusfreien Affenkolonien. Eine Vakzine liegt nicht vor.

Ausbruchmanagement

Maßnahmenkatalog zur Prävention und für den Notfall (Holmes et al., 1995).

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- In Deutschland keine.
- David Brown, Virus Reference Division, Central Public Health Laboratory, 61 Colindale Avenue, London NW9 5HAT, UK
- Julia Hilliard, NIH B Virus Resource Laboratory, Georgia State University, POB 4118, Atlanta, GA 30302-4118, USA

Web-Adressen

- Epidemiologie: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000920.htm>
- Prävention: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00015936.htm>
- Prävention und Behandlung: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00035805.htm>

Schlüsselliteratur

1. Gay FP, Holden M (1933) The herpes encephalitis problem. *J Infect Dis* 53:287–303
2. Hilliard JK, Munoz RM, Lipper SL, Eberle R (1986) Rapid identification of herpesvirus simiae (B virus) DNA from clinical isolates in nonhuman primate colonies. *J Virol Meth* 13:55–62
3. Guidelines for the prevention and treatment of B-virus infections in exposed persons: the B virus working group. *Clin Infect Dis* 20:421–439
4. Holmes GP, Chapman LE, Steward JA, Straus SE, Hilliard JK, Davenport DS (1995)
5. Huff JL, Barry PA (2003) B-virus (Cercopithecine herpesvirus 1) infection in humans and macaques: potential zoonotic disease. *Emerging Infectious Diseases* 9, 246–250
6. Ludwig H, Pauli G, Gelderblom HR, Darai G, Koch RM, Flugel B, Norrild B, Daniel MD (1983) B virus (Herpesvirus simiae). In: Roizman B (ed) *The herpesviruses*, Plenum Press, New York, vol 2, pp 385–428
7. Miranda MB, Handermann M, Darai G (2005) DNA polymerase gene locus of Cercopithecine herpesvirus 1 is a suitable target for specific and rapid identification of viral infection by PCR technology. *Virus Genes* 30:307–322
8. Pereyagina I, Zhu L, Zurkuhlen H, Mills R, Borodovsky M, Hilliard J (2003) Complete sequence and comparative analysis of the genome of Herpes B virus (Cercopithecine Herpesvirus 1) from a Rhesus monkey. *J Virol* 77:6167–6177
9. Sabin AB, Wright WM (1934) Acute ascending myelitis following a monkey bite, with the isolation of a virus capable of reproducing the disease. *J Exp Med* 59:115–136
10. Slomka, MJ, Brown DW, Clewley JP, Bennet AM, Harrington L, Kelly DC (1993) Polymerase chain reaction for detection of herpesvirus simiae (B virus) in clinical specimens. *Arch Virol* 131:89–99

KERSTIN BORCHERS

Bwamba-Virus

► Bunyaviren

Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen

Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe

(Eds.) G. Darai; M. Handermann; H.-G. Sonntag; C. Tidona;

L. Zöller

2008, Etwa 870 S. 35 Abb. Mit CD-ROM., Hardcover

ISBN: 978-3-540-39005-3