

4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

R. Bauerfeind / P. Kimmig / H. G. Schiefer /
T. Schwarz / W. Slenczka / H. Zahner

Zoonosen

Zwischen Tier und Mensch übertragbare
Infektionskrankheiten



Deutscher
Ärzte-Verlag

R. Bauerfeind / P. Kimmig / H.G. Schiefer / T. Schwarz / W. Slenczka / H. Zahner
Zoonosen

**R. Bauerfeind / P. Kimmig / H. G. Schiefer /
T. Schwarz / W. Slenczka / H. Zahner**

Zoonosen

**Zwischen Tier und Mensch übertragbare
Infektionskrankheiten**

4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

Mit 122 Abbildungen und 35 Tabellen

Mit umfangreichem Literaturverzeichnis auf beigefügter
CD-ROM

ISBN (E-Book)
978-3-7691-3616-6

1. Auflage 1986
2. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage 1997
3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2004

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- oder Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Wichtiger Hinweis:

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung entsprechen können.

Die angegebenen Empfehlungen wurden von Verfassern und Verlag mit größtmöglicher Sorgfalt erarbeitet und geprüft. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ausgeschlossen werden.

Der Benutzer ist aufgefordert, zur Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Verfasser und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung für Schäden, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entstehen.

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung in anderen als den gesetzlich zugelassenen Fällen bedarf deshalb der vorherigen schriftlichen Genehmigung des Verlages.

Copyright © 2013 by
Deutscher Ärzte-Verlag GmbH
Dieselstraße 2, 50859 Köln

Umschlagkonzeption: Hans Peter Willberg und
Ursula Steinhoff

Produktmanagement: Annette Affhüppe

Manuskriptbearbeitung: Adrian Loew

Covergestaltung: Bettina Beatrice Kulbe

Titelabbildung: Corbis

Satz: Plaumann, 47807 Krefeld

Druck/Bindung: Warlich-Druck, 53340 Meckenheim

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. med. vet. Rolf Bauerfeind
 Institut für Hygiene und
 Infektionskrankheiten der Tiere
 Justus-Liebig-Universität Gießen
 Frankfurter Straße 85–89
 35392 Gießen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Kimmig
 Fachgebiet Parasitologie
 Universität Hohenheim
 Emil-Wolff-Straße 34
 70593 Stuttgart

Labor Prof. G. Enders u. Koll., MVZ
 70193 Stuttgart

Prof. Dr. med. Hans Gerd Schiefer
 Medizinische Mikrobiologie
 Justus-Liebig-Universität Gießen
 Biomedizinisches Forschungszentrum
 Seltersberg
 Schubertstraße 81
 35392 Gießen

Prof. Dr. med. Tino Schwarz
 Zentrallabor
 Stiftung Juliusspital
 Juliuspromenade 19
 97070 Würzburg

Prof. Dr. med. Werner Slenczka
 Institut für Virologie
 Philipps-Universität Marburg
 Hans-Meerwein-Straße 2
 35043 Marburg/Lahn

Prof. Dr. med. vet. Horst Zahner
 Institut für Parasitologie
 Justus-Liebig-Universität Gießen
 Biomedizinisches Forschungszentrum
 Seltersberg
 Schubertstraße 81
 35392 Gießen

Frühere deutschsprachige Ausgaben

1. Aufl. 1986 begründet von H. Krauss und A. Weber unter Mitarbeit von B. Enders, H.G. Schiefer, W. Slenczka, H. Zahner, O. Zwisler
2. Aufl. 1997 fortgeführt von H. Krauss, A. Weber, B. Enders, H.G. Schiefer, W. Slenczka, H. Zahner
3. Aufl. 2004 von H. Krauss, A. Weber, M. Appel, B. Enders, A. v. Graevenitz, H.D. Isenberg, H.G. Schiefer, W. Slenczka, H. Zahner

Internationale Ausgaben

Arabische Ausgabe 2001
 Englische Ausgabe 2003

Vorwort zur 4. Auflage

Mit der vorliegenden 4. deutschsprachigen Auflage existiert dieses 1986 von Hartmut Krauss und Albert Weber und ihren Mitautoren begründete Werk seit über einem Vierteljahrhundert. Es wurde als Leitfaden für Ärzte, Tierärzte und andere im Gesundheitswesen tätige Personen zur raschen, übersichtlichen Information über Zoonosen konzipiert. Trotz der gebotenen Kürze sollte das Buch aber so umfassend sein, dass es einen fundierten Überblick über epidemiologische und klinische Zusammenhänge sowie notwendige therapeutische und präventive Maßnahmen bei den verschiedenen Erkrankungen vermittelte. Dass unser Buch nun – neben einer arabisch- und einer englischsprachigen Ausgabe – in der 4. deutschsprachigen Auflage vorliegt, unterstreicht die Richtigkeit des Konzepts und war Anreiz für uns Autoren, das Buch unter Beibehaltung der bewährten Grundstruktur zu überarbeiten und zu aktualisieren.

Zoonosen als zwischen Mensch und Wirbeltieren übertragbare Infektionskrankheiten werden zunehmend wissenschaftlich und gesundheitspolitisch beachtet, nachdem völlig neue oder beim Menschen bisher unbekannte („emerging“), offensichtlich zoonotische Erkrankungen, z.B. SARS in Asien, auftraten oder sich im Zuge der globalen Erwärmung Krankheitsüberträger in Europa etablierten, die bisher hier nicht heimisch waren, z.B. der Überträger des Dengue-Virus, die sog. Asiatische Tigermücke *Stegomyia albopicta*. Zudem wurde in den letzten Jahren deutlich, dass auch für längst bekannte Zoonosen erhebliche Kenntnislücken bestehen. So wird erst in jüngster Zeit die Rolle von Geflügelfleisch bei der Übertra-

gung der Toxoplasmose näher analysiert. Außerdem ergaben sich aufgrund molekularbiologischer Untersuchungen für viele Erreger taxonomische Verschiebungen und Neuordnungen.

Die Notwendigkeit intensiver Forschung sowohl an neuen („emerging“) als auch den bekannten Zoonosen wird inzwischen national und international erkannt. In Deutschland wurde 2008 eine staatlich geförderte Nationale Forschungsplattform für Zoonosen (<http://www.zoonosen.net>) gegründet, die die Forschungsaktivitäten in der Human- und Veterinärmedizin auf dem Gebiet der Zoonosen miteinander vernetzen und verstärken soll. Ähnliche Initiativen gibt es in Österreich und der Schweiz. Daten zur aktuellen Situation auf dem Gebiet der Zoonosen in Europa werden im Journal of the European Food Safety Authority (EFSA Journal) veröffentlicht.

Wir haben uns bemüht, die wichtigsten Aspekte zoonotischer Erkrankungen unter Einbeziehung der aktuellen Entwicklungen in dieser Auflage prägnant darzustellen. Wie in den bisherigen Auflagen wurden zur weiteren Information ausgewählte Literaturstellen sowie Lehr- und Handbücher angegeben, deren Verzeichnis in Form einer CD-ROM beigefügt ist.

Wir danken dem Deutschen Ärzte-Verlag, vor allem Frau Annette Affhüppe und Frau Ute Blechschmidt, für die Bereitschaft zur Neuauflage unseres Buchs, und allen, die uns technisch zur Seite standen. Unser besonderer Dank aber gilt unseren Familien für ihre Geduld und stete Unterstützung.

Die Autoren

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1 Durch Viren verursachte Zoonosen	5
1.1 Einführung	9
1.1.1 Einteilungsprinzipien – 9	
1.1.2 Humanpathogene Viren bei Tieren – 9	
1.1.3 Zoonotische Viren – 10	
1.1.3.1 Emergenz neuer Virusarten – 11	
1.1.3.2 Globale Verbreitung zoonotischer Erreger – 11	
1.1.3.3 Severe Acute Respiratory Syndrome – 12	
1.1.3.4 Fledermausviren (bat-borne viruses) – 12	
1.1.3.5 Populationsdynamik bei Reserviertieren – 12	
1.1.3.6 Gefährdungspotenzial durch regional vorkommende Zoonosen – 13	
1.1.3.7 Zoonotische Viren als biologische Kampfstoffe – 13	
1.1.3.8 Diagnostik zoonotischer Virusinfektionen – 13	
1.1.4 Übertragungsketten von Arboviren – 14	
1.1.4.1 Überwintern von Arboviren – 15	
1.1.4.2 Vektorspezifität – 16	
1.2 Alphaviren	17
1.2.1 Ostamerikanische Pferdeenzephalitis – 19	
1.2.2 Westamerikanische Pferdeenzephalitis – 21	
1.2.3 Venezolanische Pferdeenzephalitis – 23	
1.2.4 Semliki-Forest-Virus-Infektion – 25	
1.2.5 Sindbis-Fieber – 26	
1.2.6 Epidemische Polyarthritits – Ross-River- und Barmah-Forest-Virus-Infektion – 27	
1.2.7 Chikungunya-Fieber – 29	
1.2.8 O'nyong-nyong-Fieber – 32	
1.2.9 Mayaro-Fieber – 33	
1.3 Flaviviren	34
1.3.1 Frühsommer-Meningoenzephalitis und Russische Frühjahr-Sommer-Enzephalitis – 39	
1.3.2 Louping ill – 44	
1.3.3 Powassan-Virus-Enzephalitis – 45	
1.3.4 Kyasanur Forest Disease (Indische Waldkrankheit) und Alkhurma Disease – 46	
1.3.5 Omsker Hämorrhagisches Fieber – 47	
1.3.6 Japanische Enzephalitis – 48	

1.3.7	Murray-Valley-Enzephalitis und Kunjin-Fieber	– 51
1.3.8	St. Louis-Enzephalitis	– 52
1.3.9	Rocio-Enzephalitis	– 53
1.3.10	West-Nil-Fieber	– 54
1.3.11	Usutu-Virus	– 56
1.3.12	Wesselsbron-Fieber	– 57
1.3.13	Gelbfieber	– 58
1.3.14	Dengue-Fieber	– 62
1.4	Bunyaviren	66
1.4.1	Einführung	– 66
1.4.2	La Crosse-Enzephalitis (Kalifornische Enzephalitis) und Tahyna-Virus-Infektion	– 68
1.4.3	Oropouche-Fieber	– 70
1.4.4	Krim-Kongo-Hämorrhagisches Fieber	– 71
1.4.5	Rift-Valley-Fieber	– 73
1.4.6	Sandmückenfieber	– 76
1.4.7	Infektionen durch Hantaviren: Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom und Hantavirus-Lungensyndrom	– 78
1.5	Familie Reoviridae: Colti-, Orbi- und Rotaviren	82
1.5.1	Einführung	– 82
1.5.2	Genus Coltivirus	– 83
1.5.2.1	Colorado-Zeckenstich-Fieber	– 83
1.5.3	Genus Orbivirus (Kemerovo-Komplex)	– 84
1.5.4	Genus Rotavirus	– 84
1.6	Arenaviren	87
1.6.1	Lymphozytäre Choriomeningitis	– 89
1.6.2	Lassa-Fieber	– 92
1.6.3	Neuwelt-Arenaviren (Tacaribe-Komplex)	– 95
1.7	Filoviren	98
1.7.1	Marburg-Virus-Krankheit	– 100
1.7.2	Ebola-Virus-Krankheit	– 104
1.8	Rhabdoviren	109
1.8.1	Tollwut	– 110
1.8.2	Vesikuläre Stomatitis	– 119
1.9	Paramyxoviren	122
1.9.1	Newcastle-Krankheit	– 123
1.9.2	Genus Henipavirus	– 125
1.9.2.1	Hendra-Virus-Infektion (früher: Equines-Morbillivirus-Infektion)	– 125
1.9.2.2	Nipah-Virus-Enzephalitis	– 127
1.10	Orthomyxoviren	130
1.10.1	Schweineinfluenza und Geflügelinfluenza	– 132
1.10.1.1	Schweineinfluenza H1N1	– 132
1.10.1.2	Geflügelinfluenza H5N1, H7N7 und H9N2	– 134

1.11 Picornaviren	136
1.11.1 Bläschenkrankheit des Schweins (Vesikuläre Schweinekrankheit) –	137
1.11.2 Maul- und Klauenseuche –	138
1.11.3 Enzephalomyokarditis –	141
1.12 Hepatitis E	142
1.13 Coronaviren	144
1.13.1 SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome –	145
1.14 Retroviren	149
1.14.1 Primaten-T-Zell-lymphotrope-Viren: PTLV 1 und PTLV 2 –	149
1.14.2 Lentiviren: HIV 1 und HIV 2 –	151
1.14.3 Endogene Retroviren –	154
1.15 DNA-Viren: Herpesviren	155
1.15.1 Herpes-B-Virus, Affenherpesinfektion –	155
1.16 Poxviren	159
1.16.1 Orthopoxviren –	161
1.16.1.1 Affenpocken –	163
1.16.1.2 Vakziniavirusinfektion –	165
1.16.1.3 Büffelpocken –	168
1.16.1.4 Kamelpocken –	169
1.16.1.5 Kuhpocken –	169
1.16.1.6 Elefantpocken –	170
1.16.2 Parapockenviren –	170
1.16.2.1 Ansteckender Lippengrind oder Pustular dermatitis der Schafe (Syn. Orf, Ecthyma contagiosum) –	170
1.16.2.2 Melkerknoten (Pseudokuhpocken) –	171
1.16.2.3 Stomatitis papulosa –	172
1.16.3 Tanapocken –	173
1.16.4 Yabapocken-Virus –	173
1.17 Mit Prionen assoziierte Zoonosen	173
1.17.1 Bovine spongiforme Enzephalopathie und New Variant Creutzfeldt-Jakob- Disease –	175
2 Durch Bakterien verursachte Zoonosen	181
2.1 Allgemeines	183
2.2 Bartonelosen	183
2.2.1 Katzenkratzkrankheit –	184
2.2.2 Bartonellenendokarditis –	187
2.2.3 <i>Bartonella</i> -Infektionen bei immungeschwächten Personen –	187
2.3 Borreliosen	188
2.3.1 Lyme-Borreliose –	188
2.3.2 Rückfallfieber –	195

2.4	Brucellosen	198
2.5	Campylobacteriosen	203
2.6	Chlamydiosen (einschließlich Psittakose und Ornithose)	207
2.6.1	Psittakose/Ornithose –	207
2.6.2	Durch Säugetier-Chlamydien verursachte Zoonosen –	210
2.7	Ehrlichiosen/Anaplasrose	211
2.8	Enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i> (EHEC)-Infektionen	216
2.9	Leptospirosen	222
2.10	Listeriose	227
2.11	Malleus (Rotz)	231
2.12	Melioidose (Pseudorotz)	233
2.13	Milzbrand (Anthrax)	236
2.14	Mykobakteriosen	241
2.14.1	Infektionen mit <i>Mycobacterium (M.) tuberculosis (tbc.)</i> -Komplex –	241
2.14.2	Infektionen mit <i>Mycobacterium marinum</i> –	247
2.14.3	Mykobakterieninfektionen, die als Zoonosen diskutiert werden –	248
2.14.3.1	Infektionen mit <i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>avium</i> –	249
2.14.3.2	Infektionen mit <i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>hominissuis</i> –	249
2.14.3.3	Infektionen mit <i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i> –	250
2.14.3.4	Infektionen mit <i>Mycobacterium genavense</i> –	250
2.15	Pasteurellosen	250
2.16	Pest	253
2.17	Q-Fieber	258
2.18	Rattenbisskrankheit	263
2.19	Rickettsiosen	266
2.19.1	Allgemeines –	266
2.19.2	Amerikanisches Zeckenstichfieber (Rocky Mountain Spotted Fever) –	268
2.19.3	Mittelmeerfieber (Fièvre boutonneuse) –	270
2.19.4	Afrikanisches Zeckenstichfieber und andere Spotted-Fever-Erkrankungen –	272
2.19.5	Rickettsiosen in Mitteleuropa –	273
2.19.6	Rickettsienpocken –	274
2.19.7	Epidemisches Fleckfieber –	275
2.19.8	Murines Fleckfieber –	277
2.19.9	Tsutsugamushi-Fieber –	279
2.19.10	Spezielle Angaben zu Rickettsiosen –	281
2.20	Rotlauf (Erysipeloid)	282
2.21	Salmonellosen	285
2.22	Staphylokokkeninfektionen	291

2.23 Streptokokkeninfektionen	293
2.23.1 Allgemeines – 293	
2.23.2 <i>Streptococcus equi</i> -Infektionen (Streptokokken der serologischen Gruppe C) – 294	
2.23.3 <i>Streptococcus suis</i> -Infektionen – 295	
2.23.4 <i>Streptococcus pyogenes</i> -Infektionen – 297	
2.23.5 <i>Streptococcus agalactiae</i> -Infektionen – 297	
2.23.6 Infektionen mit anderen Streptokokkenarten – 297	
2.24 Tularämie	298
2.25 Vibriosen	303
2.25.1 Cholera – 303	
2.25.2 Erkrankungen durch andere <i>Vibrio</i> spp. und nahe verwandte Spezies – 305	
2.26 (Enterale) Yersiniosen (<i>Y. enterocolitica</i>, <i>Y. pseudotuberculosis</i>)	306
2.27 Seltener diagnostizierte und potenzielle bakterielle Zoonose-Erreger	311
2.27.1 <i>Actinobacillus</i> -Infektionen – 311	
2.27.2 <i>Trueperella pyogenes</i> -Infektion – 312	
2.27.3 <i>Arcobacter</i> -Infektionen – 312	
2.27.4 <i>Bordetella bronchiseptica</i> -Infektionen – 313	
2.27.5 <i>Capnocytophaga</i> -Infektionen – 314	
2.27.6 <i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i> -Infektionen – 315	
2.27.7 <i>Corynebacterium ulcerans</i> -Infektionen – 316	
2.27.8 <i>Dermatophilus congolensis</i> -Infektionen – 316	
2.27.9 <i>Helicobacter</i> -Infektionen – 317	
2.27.10 <i>Rhodococcus equi</i> -Infektionen – 318	
3 Durch Pilze verursachte Zoonosen	319
3.1 Allgemeines	321
3.2 Mikrosporie	321
3.3 Trichophytie	324
3.4 Sporotrichose	327
3.5 Pneumozystose (Pneumozystis-Pneumonie)	329
4 Durch Parasiten verursachte Zoonosen	333
4.1 Einführung	337
4.2 Durch Protozoen verursachte Erkrankungen	338
4.2.1 Amöbose – 338	
4.2.2 Babesiose (Babesiosis) – 343	
4.2.3 Balantidiose (Balantidienruhr) – 347	
4.2.4 Chagas-Krankheit (Südamerikanische Trypanosomose) – 349	
4.2.5 Giardiose (Lambliose) – 354	
4.2.6 Kryptosporidiose – 357	

4.2.7	Leishmaniosen – 360	
4.2.7.1	Viszerale Leishmaniose (Kala-Azar) – 363	
4.2.7.2	Kutane Leishmaniosen der Alten Welt – 369	
4.2.7.3	Amerikanische Haut- und Schleimhautleishmaniosen (Espundia und verwandte Formen) – 371	
4.2.8	Malaria (Zoonotische Malaria, Affen-Malaria) – 374	
4.2.9	Mikrosporidiose – 377	
4.2.10	Sarkosporidiose – 381	
4.2.11	Schlafkrankheit (Afrikanische Trypanosomose) – 384	
4.2.12	Toxoplasmose – 389	
4.2.13	Andere Infektionen mit Protozoen – 396	
4.3	Durch Trematoden verursachte Erkrankungen	397
4.3.1	Clonorchose (Clonorchiasis) – 397	
4.3.2	Darmegelbefall (Infektionen mit Kleinen Darmegeln; Echinostomose, Heterophyose, Gymnophalloidose) – 399	
4.3.3	Dikrozöliose (Dikrozölialis, Distomatose) – 400	
4.3.4	Fasziolose (Faszioliasis) – 401	
4.3.5	Fasziolopose (Fasziolopsiasis) – 405	
4.3.6	Opisthorchose (Opisthorchiasis) – 406	
4.3.7	Paragonimose (Paragonimiasis, Lungen-Distomatose) – 407	
4.3.8	Schistosomose (Schistosomiasis, Bilharziose) – 409	
4.3.9	Zerkariendermatitis – 414	
4.3.10	Andere Trematodeninfektionen – 416	
4.4	Durch Zestoden (Bandwürmer) verursachte Erkrankungen	418
4.4.1	Diphyllobothriose (Diphyllobothriasis) – 418	
4.4.2	Dipylidiose (Dipylidiasis) – 420	
4.4.3	Echinokokkose – 421	
4.4.3.1	Alveoläre Echinokokkose – 421	
4.4.3.2	Zystische Echinokokkose (Hydatidose) – 427	
4.4.4	Hymenolepiose (Hymenolepiasis) – 433	
4.4.5	Sparganose – 435	
4.4.6	Taeniose (Taeniasis) saginata und Taeniose asiatica – 436	
4.4.7	Taeniose (Taeniasis) solium und Zystizerkose – 439	
4.4.8	Zönurose – 443	
4.4.9	Andere Zestodeninfektionen – 444	
4.5	Durch Nematoden verursachte Erkrankungen	446
4.5.1	Angiostrongylose – 446	
4.5.1.1	Zerebrale Angiostrongylose (eosinophile Meningoenzephalitis, eosinophile Meningitis) – 446	
4.5.1.2	Intestinale Angiostrongylose – 447	
4.5.2	Anisakiose (Anisakiasis, Heringswurmkrankheit) – 448	
4.5.3	Capillariose (Capillariasis) – 451	
4.5.3.1	Darmcapillariose – 451	
4.5.3.2	Lebercapillariose – 452	
4.5.3.3	Lungencapillariose – 453	

4.5.4	Diactophymose (Diactophymiasis) – 454	
4.5.5	Drakunkulose (Drakontiasis, Medinawurminfektion) – 454	
4.5.6	Eosinophile Enteritis (<i>Ancylostoma caninum</i> -Infektion) – 456	
4.5.7	Filariose (Filariasis) – 457	
4.5.7.1	Lymphatische Filariose durch <i>Brugia</i> spp. – 458	
4.5.7.2	Dirofilariose (Dirofilariasis) – 460	
4.5.8	Gnathostomose (Gnathostomiasis) – 462	
4.5.9	Gongylonemose (Gongylonemiasis) – 463	
4.5.10	Lagochilascarose (Lagochilascariasis) – 464	
4.5.11	Larva migrans cutanea (Hautmaulwurf, Creeping Eruption) – 465	
4.5.12	Larva migrans visceralis – 467	
4.5.13	Ösophagostomose (Ösophagostomiasis) – 469	
4.5.14	Strongyloidose (Strongyloidiasis) – 471	
4.5.15	Syngamose – 473	
4.5.16	Thelaziose – 474	
4.5.17	Trichinellose (Trichinose) – 475	
4.5.18	Trichostrongylose – 480	
4.5.19	Andere Infektionen mit Nematoden – 481	
4.6	Durch Acanthocephalen (Kratzer) verursachte Erkrankungen	483
4.6.1	Acanthocephalosen – 483	
4.7	Durch Arthropoden verursachte Erkrankungen	485
4.7.1	Erkrankungen durch Zecken – 485	
4.7.1.1	Zeckenstiche – 485	
4.7.1.2	Zeckentoxikosen (Zeckenparalysen) – 490	
4.7.2	Erkrankungen durch Milben – 492	
4.7.3	Erkrankungen durch Diptera (Zweiflügler) – 497	
4.7.3.1	Insektenstiche durch Mücken und Fliegen – 497	
4.7.3.2	Myiasis – 502	
4.7.4	Erkrankungen durch Flöhe (Siphonaptera) – 506	
4.7.4.1	Flohstiche – 506	
4.7.4.2	Tungose (Tungiasis) – 508	
4.7.5	Erkrankungen durch Wanzen (Heteroptera: Bettwanzen, Raubwanzen) – 510	
4.8	Durch Pentastomiden (Zungenwürmer) verursachte Erkrankungen	512
4.8.1	Pentastomosen, Linguatulose (Halzoun, Marrara-Syndrom) – 512	
Anhang		517
A.1	Infektionen durch Tierbisse	519
A.1.1	Bisse durch Hunde und Katzen – 519	
A.1.1.1	Hundebisse – 519	
A.1.1.2	Katzenbisse – 520	
A.1.2	Bisse durch andere Tierarten – 521	
A.1.2.1	Affenbisse – 521	
A.1.2.2	Alligatorbisse – 521	
A.1.2.3	Eichhörnchenbisse – 521	

A.1.2.4	Eidechsenbisse – 521	
A.1.2.5	Fischbisse – 521	
A.1.2.6	Fledermausbisse – 521	
A.1.2.7	Haifischbisse – 522	
A.1.2.8	Hamsterbisse – 522	
A.1.2.9	Kamelbisse – 522	
A.1.2.10	Opossumbisse – 522	
A.1.2.11	Pferdebisse – 522	
A.1.2.12	Ratten- und Mäusebisse – 522	
A.1.2.13	Schafbisse – 522	
A.1.2.14	Schlangenbisse – 522	
A.1.2.15	Schweinebisse – 523	
A.1.2.16	Seehundbisse – 523	
A.1.2.17	Vogelbisse – 523	
A.2	Infektionen und Intoxikationen durch tierische Nahrungsmittel (Foodborne diseases)	525
A.2.1	Bakterien – 525	
A.2.2	Viren – 527	
A.2.3	Protozoen und Helminthen – 528	
A.2.4	Pilze (Mykotoxine) – 530	
A.2.5	Fischvergiftungen – 530	
A.2.6	Muschelvergiftungen – 533	
A.2.7	Durch Fledermäuse übertragene Phytotoxine – 533	
A.3	latrogene Übertragung zoonotischer Erreger	534
A.4	Verzeichnis der durch verschiedene Tierarten auf den Menschen übertragbaren Zoonosen	536
A.4.1	Von Kaniden übertragbare Zoonosen (Auswahl) – 536	
A.4.2	Von Feliden übertragbare Zoonosen (Auswahl) – 538	
A.4.3	Von Einhufern (Pferd, Esel und Maultier, Zebra) übertragbare Zoonosen (Auswahl) – 540	
A.4.4	Vom Rind übertragbare Zoonosen (Auswahl) – 541	
A.4.5	Von Schaf (Ovis spp.) und Ziege (Capra spp.) übertragbare Zoonosen (Auswahl) – 542	
A.4.6	Vom Schwein (Haus- und Wildschwein) übertragbare Zoonosen (Auswahl) – 544	
A.4.7	Von Affen übertragbare Zoonosen (Auswahl) – 546	
A.4.8	Von Nagetieren (Hamster, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte, Maus) übertragbare Zoonosen (Auswahl) – 547	
A.4.9	Von Fledermäusen übertragbare Zoonosen (Auswahl) – 549	
A.4.10	Von Wildtieren (ohne Affen und Vögel) übertragbare Zoonosen (Auswahl) – 550	
A.4.11	Von Vögeln (Nutzgeflügel, Zier-, Stuben-, Zoo- und Wildvögel) übertragbare Zoonosen (Auswahl) – 553	
A.4.12	Von Amphibien, Schildkröten und Schlangen übertragbare Zoonosen (Auswahl) – 554	
A.4.13	Von Fischen und Schalentieren übertragbare Zoonosen (Auswahl) – 554	

A.5	Melde-, Anzeige- und Mitteilungspflichten	555
A.5.1	Meldepflicht von Zoonosen beim Menschen in Deutschland –	555
A.5.2	Melde-, Anzeige- und Mitteilungspflicht von Zoonosen bei Tieren in Deutschland –	557
A.5.2.1	Anzeigepflichtige Zoonosen –	557
A.5.2.2	Meldepflichtige Zoonosen –	558
A.5.2.3	Mitteilungspflichtige Zoonosen –	558
A.5.3	Anzeigepflichtige Zoonosen beim Menschen in Österreich –	559
A.5.4	Anzeigepflichtige Zoonosen (Tierseuchen) bei Tieren in Österreich –	560
A.5.5	Meldepflichtige Zoonosen (Krankheiten) beim Menschen in der Schweiz –	561
A.5.5.1	Personenidentifizierende Meldungen von Zoonosen –	563
A.5.5.2	Erstmeldungen von Zoonosen durch Ärztinnen und Ärzte –	563
A.5.5.3	Labormeldungen von Zoonosen –	563
A.5.5.4	Ergänzungsmeldungen von Zoonosen durch Ärztinnen und Ärzte –	563
A.5.6	Meldepflichtige Zoonosen (Seuchen) bei Tieren in der Schweiz –	563
A.5.6.1	Hochansteckende Zoonosen (Seuchen) –	566
A.5.6.2	Auszurottende Zoonosen (Seuchen) –	566
A.5.6.3	Zu bekämpfende Zoonosen (Seuchen) –	566
A.5.6.4	Zu überwachende Zoonosen (Seuchen) –	566
	Referenz- und Handbücher	567
	Stichwortverzeichnis	569

Abkürzungsverzeichnis

AHF	Argentinisches Hämorrhagisches Fieber
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immunschwächesyndrom)
ARDS	Acute respiratory distress syndrome (akutes Atemnotsyndrom)
ART	Antiretroviral Therapy
BFF	Barmah-Forest-Fieber
BGBI	Bundesgesetzblatt
BHF	Bolivianisches Hämorrhagisches Fieber
bp	Basenpaare
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA
CHIK	Chikungunya-Fieber
CT	Computertomographie
DEN	Dengue-Fieber
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
DHF	Dengue hämorrhagisches Fieber
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSS	Dengue Schocksyndrom
EEE	Ostamerikanische Pferdeenzephalitis
EHEC	Enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i>
EK	Elementarkörperchen
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EM	Enzephalomyelitis
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FEE	Far Eastern Encephalitis
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
GAE	Granulomatöse Amöbenenzephalitis
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HFRS	Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom
HHT	Hämagglutinationshemmtest
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLH	Hämophagozytäre Lymphohistiozytose
HPS	Hantavirus-Lungensyndrom
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
i.A.	im Allgemeinen
i.p.	intrapertoneal
IFAT	Indirekter Fluoreszenz-Antikörpertest
IfSG	Infektionsschutzgesetz

IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IHAT	Indirekter Hämagglutinationstest
IKZ	Inkubationszeit
ITS	Interstitielle telomerische Sequenzen
JE	Japanische Enzephalitis
kb	Kilobasen
kbp	Kilobasenpaare
KBR	Komplementbindungsreaktion
KFD	Kyasanur Forest Disease
KHF	Koreanisches Hämorrhagisches Fieber
LAMP	Loop-mediated isothermal amplification
LCR	Ligase-Kettenreaktion
LEE	Locus of enterocyte effacement
LI	Louping ill
LPS	Lipopolysaccharid
MAY	Mayaro-Fieber
MID	Mindestinfektionsdosis (minimale Infektionsdosis)
MIF	Merthiolate-Jodine-Formaldehyde-Konzentrationsverfahren
MKS	Maul- und Klauenseuche
ml	Milliliter
mM	Millimol
MIRU	Mycobacterial interspersed repetitive units
µm	Mikrometer
MLEE	Multilocus enzyme electrophoresis
MLST	Multilocus sequence typing
MLVA	Multilocus VNTR analysis
MRT	Magnetresonanztomographie
MVE	Murray-Valley-Enzephalitis
NE	Nephropathia epidemica
nm	Nanometer
NT	Neutralisationstest
NTM	Nichttuberkulöse Mykobakterien
o.Ä.	oder Ähnliche(s)
OHF	Omsker Hämorrhagisches Fieber
OLM	Okuläre Larva migrans
ONN	O'nyong-nyong-Fieber
p.o.	per os (peroral)
PCP	<i>Pneumocystis carinii</i> -Pneumonie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PE	Powassan-Virus-Enzephalitis
RE	Rocio-Enzephalitis
RFLP	Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus
RMSF	Rocky Mountain Spotted Fever

RNA	Ribonukleinsäure
rRNA	Ribosomale Ribonukleinsäure
RRF	Ross-River-Fieber
RSSE	Russische Frühjahr-Sommer-Enzephalitis
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
s.c.	subkutan (subcutan)
SAF	Sodium acetate-acetic acid-formalin-Konzentrationsverfahren
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SFF	Semliki-Forest-Fieber
SINF	Sindbis-Fieber
SLE	St. Louis-Enzephalitis
SS-Agar	<i>Salmonella-Shigella</i> -Agar
STIKO	Ständige Impfkommision
SVD	Swine vesicular disease
TBE	Tick-borne encephalitis
TierSG	Tierseuchengesetz
Th1	T-Helfer-1-Zelle
Th2	T-Helfer-2-Zellen
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
u.a.	unter anderem
ULV	Ultra low volume
v.a.	vor allem
V.a.	Verdacht auf
VEE	Venezolanische Pferdeenzephalitis
VHF	Venezolanisches Hämorrhagisches Fieber
VHF	Virales hämorrhagisches Fieber
VLM	Viszerale Larva migrans
VNTR	Variable number of tandem repeats
VSG	Variable Surface Antigen (Trypanosomen)
WD	Wesselsbron Disease
WEE	Westamerikanische Pferdeenzephalitis
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WNF	West-Nil-Fieber
XMRV	Xenotropic murine leukemia virus-related virus
YF	Gelbfieber
Yop	<i>Yersinia</i> outer protein
ZEE	Zentraleuropäische Zeckenzephalitis
ZNS	Zentralnervensystem

Einleitung

Zahlreiche Infektionskrankheiten werden durch Erreger verursacht, die von unterschiedlichen Tierarten direkt oder indirekt auf den Menschen übertragbar sind. Wir kennen heute über 200 Krankheiten, die bei Mensch und Tier vorkommen, wechselseitig übertragen und durch Prionen, Viren, Bakterien, Pilze, Protozoen, Helminthen oder Arthropoden verursacht werden. 1958 definierte ein Expertenkomitee der WHO Zoonosen als „Krankheiten und Infektionen, die auf natürlichem Wege zwischen Wirbeltieren und Menschen übertragen werden“. Diese Definition ist unverändert gültig.

Unter Zoonosen wurden ursprünglich Tierkrankheiten verstanden. Während des vorletzten Jahrhunderts wandelte sich die Bedeutung des Begriffs. So versah R. Virchow 1855 im „Handbuch der Speciellen Pathologie und Therapie“ das Kapitel „Infectionen durch contagiöse Thiergifte“ mit dem Untertitel „Zoonosen“. In dem von W. Probstmayer 1863 herausgegebenen „Etymologischen Wörterbuch der Veterinärmedizin und ihrer Hilfswissenschaften“ erhielt das Wort Zoonosen erstmals eine doppelte Bedeutung: „Zoonosen sind erstens eigentliche Tierkrankheiten, zweitens Krankheiten der Menschen, welche auf dieselben vermittels eines Contagiums von Tieren übertragen werden.“

Beim heutigen Gebrauch des Worts Zoonosen wird kein Unterschied hinsichtlich der Richtung des Übertragungswegs, d.h. von Wirbeltier auf Mensch oder von Mensch auf Wirbeltier, gemacht. Es fehlte aber nicht an Versuchen, durch entsprechende Formulierungen den Infektionsweg darzulegen. Als Zooanthroponosen bezeichnete man Infekti-

onskrankheiten, die von Tier auf Mensch übertragen wurden. Mit dem Begriff Anthroponosen sollte die Richtung der Übertragung von Mensch auf Tier deutlich gemacht werden. Diese Krankheiten spielen im Vergleich zu den Zooanthroponosen zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle.

Aufgrund neuerer epidemiologischer Kenntnisse kann heute in manchen Fällen die traditionelle Zuordnung einer Infektionskrankheit zu den Zoonosen nicht mehr aufrechterhalten werden. Krankheiten, deren Erreger keine Wirbeltiere als Reservoir erfordern, weil sie in Wasser, Boden, auf Pflanzen oder in Nahrungs- und Futtermitteln vorkommen und von dort aus auch Vertebraten infizieren können, werden als Sapronosen, Saprozoonosen oder Geonosen bezeichnet.

Zu den Zoonosen zählen seit Jahrhunderten bekannte, „klassische“ Seuchen, wie Tollwut, Pest und Gelbfieber, die trotz vieler Anstrengungen bis heute nicht bezwungen sind. In den vergangenen Jahren, z.T. erst in jüngster Zeit, wurden „neue“ Erkrankungen als nosologische Einheiten erkannt und abgegrenzt, wie z.B. Lyme-Borreliose, Ehrlichiose, Infektionen mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli*, Kryptosporidiose und Hantavirus-Lungensyndrom.

Die fortdauernde, mancherorts zunehmende Bedrohung des Menschen durch Zoonosen hat mannigfaltige Ursachen, denen von Land zu Land unterschiedliche Bedeutung zukommt:

Überbevölkerung in den Ländern der Dritten Welt, Kriege und Verelendung verursachen Wanderungsbewegungen unzähliger Menschen in die Slums der Großstädte, in

denen Hygiene und öffentliche Gesundheitsfürsorge zusammenbrechen. Die Nähe ihrer Behausungen zu riesigen Müllhalden und Kloaken bringt die Menschen in unmittelbare Nähe zu Nagern, streunenden Tieren und deren Parasiten.

Nahrungsmangel zwingt Millionen Menschen zur Rodung der Wälder und Besiedlung neuer Ländereien, deren Tierpopulationen und Parasiten bisher außerhalb der Reichweite des Menschen lebten. Der Mensch kann dabei störend in unbekanntere Erreger-Wirt-Zyklen eindringen und unvorhergesehenes Glied neuer Infektketten werden. In vielen dieser Fälle ist der Mensch als Fehlwirt schlecht an die neue Erregerart adaptiert, was sich in einer hohen Letalität äußern kann.

Künstliche Bewässerungsanlagen verändern die Ökologie ganzer Länder. Staueisen und Wassertümpel locken von weither Tiere mit ihren Parasiten an und schaffen optimale Brutplätze, insbesondere für Stechmücken.

Mit der globalen Erderwärmung dringen an warme Klimazonen adaptierte Überträger von Krankheitserregern, u.a. Dipteren, Zecken, in Regionen, vor, die bisher frei von ihnen waren.

Der weltweite Tourismus, insbesondere Trekkingtouren in entlegene Gebiete und Abenteuerwochen (Überlebenstraining mit Kampieren im Freien, Verzehr roher oder unzureichend erhitzter Nahrung), bringen den hygienisch unter fast aseptischen Bedingungen aufgewachsenen, immunologisch ungeschützten Menschen der Industrieländer in Kontakt mit Erregern und Vektoren, mit denen er bislang nicht konfrontiert wurde.

Niedrig virulente Zoonose-Erreger können immungeschwächte, insbesondere HIV-infizierte Personen tödlich infizieren.

In einer zunehmend urbanisierten westlichen Welt leben Heim- und Kuscheltiere, insbesondere Hunde und Katzen, oft als Kindersatz, in immer mehr Haushalten in unmittel-

barer Nähe des Menschen. Sie werden nicht selten geherzt und geküsst oder schlafen im Bett der Halter und dürfen Gesicht, auch Wunden lecken. Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten können unschwer übertragen werden.

Grenzüberschreitende Tiertransporte ohne ausreichende seuchenrechtliche Kontrollen und der unregelmäßige Import, z.B. von Hunden aus Endemiegebieten mit Tollwut oder Leishmaniose, sind potenzielle Infektionsquellen.

Durch legalen oder (schlimmer!) illegalen Import exotischer Tiere für zoologische Gärten, zu Forschungszwecken und für private Haltung können Krankheitserreger eingeführt werden.

Isolierte Tierorgane (Xenotransplantate) und Kulturen tierischer Zellen können gefährliche Zoonose-Erreger enthalten.

Verschiedene Zoonose-Erreger, wie z.B. *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Brucella* spp., *Bacillus anthracis*, *Coxiella burnetii* und hämorrhagische Fiebertypen, gelten als potenzielle Biowaffen.

Das Problem der wechselseitigen zwischen Tier und Mensch übertragbaren Krankheiten ist außerordentlich vielfältig, vor allem, wenn man berücksichtigt, dass das Tier entweder als Erregerreservoir oder Zwischenwirt nicht selten klinisch inapparenter Keimträger und/oder -ausscheider sein kann. Sicherlich werden in Zukunft weitere, derzeit noch nicht bekannte Zoonosen auf uns zukommen. Etwa 60% der bekannten und 75% der neu aufgetretenen (emerging) Infektionen des Menschen sind Zoonosen (WHO). Als emerging gelten Erkrankungen durch völlig oder teilweise neue Erreger oder solche, die zwar bekannt waren, aber nunmehr in Regionen oder Arten auftreten, wo die Erkrankung vorher unbekannt war (Meslin). Mit immer mehr derartigen Infektionen ist auch zu rechnen, wenn der Mensch in neue, unbekannte Lebensräume vordringt und dabei bewusst oder unbeabsichtigt Umweltveränderungen verursacht.

Eine möglichst enge Zusammenarbeit von Human- und Veterinärmedizinern ist unerlässlich, um Ätiologie und Epidemiologie, die oft komplizierten Entwicklungs- und Übertragungswege der Erreger und ihrer Vektoren, Krankheitsbilder, Diagnostik und Dif-

ferenzialdiagnose, Therapie und Prophylaxe von Zoonosen aufzuklären. Auf dieser langjährigen Zusammenarbeit, die seit kurzem auch unter dem Begriff „One World – One Health“ postuliert wird, beruht unser Buch.

1 Durch Viren verursachte Zoonosen

1.1 Einführung	9
1.1.1 Einteilungsprinzipien – 9	
1.1.2 Humanpathogene Viren bei Tieren – 9	
1.1.3 Zoonotische Viren – 10	
1.1.3.1 Emergenz neuer Virusarten – 11	
1.1.3.2 Globale Verbreitung zoonotischer Erreger – 11	
1.1.3.3 Severe Acute Respiratory Syndrome – 12	
1.1.3.4 Fledermausviren (bat-borne viruses) – 12	
1.1.3.5 Populationsdynamik bei Reservoirtieren – 12	
1.1.3.6 Gefährdungspotenzial durch regional vorkommende Zoonosen – 13	
1.1.3.7 Zoonotische Viren als biologische Kampfstoffe – 13	
1.1.3.8 Diagnostik zoonotischer Virusinfektionen – 13	
1.1.4 Übertragungsketten von Arboviren – 14	
1.1.4.1 Überwintern von Arboviren – 15	
1.1.4.2 Vektorspezifität – 16	
1.2 Alphaviren	17
1.2.1 Ostamerikanische Pferdeenzephalitis – 19	
1.2.2 Westamerikanische Pferdeenzephalitis – 21	
1.2.3 Venezolanische Pferdeenzephalitis – 23	
1.2.4 Semliki-Forest-Virus-Infektion – 25	
1.2.5 Sindbis-Fieber – 26	
1.2.6 Epidemische Polyarthritits – Ross-River- und Barmah-Forest-Virus-Infektion – 27	
1.2.7 Chikungunya-Fieber – 29	
1.2.8 O'nyong-nyong-Fieber – 32	
1.2.9 Mayaro-Fieber – 33	
1.3 Flaviviren	34
1.3.1 Frühsommer-Meningoenzephalitis und Russische Frühjahr-Sommer-Enzephalitis – 39	
1.3.2 Louping ill – 44	
1.3.3 Powassan-Virus-Enzephalitis – 45	
1.3.4 Kyasanur Forest Disease (Indische Waldkrankheit) und Alkhurma Disease – 46	
1.3.5 Omsker Hämorrhagisches Fieber – 47	
1.3.6 Japanische Enzephalitis – 48	
1.3.7 Murray-Valley-Enzephalitis und Kunjin-Fieber – 51	
1.3.8 St. Louis-Enzephalitis – 52	
1.3.9 Rocio-Enzephalitis – 53	

1.3.10	West-Nil-Fieber – 54	
1.3.11	Usutu-Virus – 56	
1.3.12	Wesselsbron-Fieber – 57	
1.3.13	Gelbfieber – 58	
1.3.14	Dengue-Fieber – 62	
1.4	Bunyaviren	66
1.4.1	Einführung – 66	
1.4.2	La Crosse-Enzephalitis (Kalifornische Enzephalitis) und Tahyna-Virus-Infektion – 68	
1.4.3	Oropouche-Fieber – 70	
1.4.4	Krim-Kongo-Hämorrhagisches Fieber – 71	
1.4.5	Rift-Valley-Fieber – 73	
1.4.6	Sandmückenfieber – 76	
1.4.7	Infektionen durch Hantaviren: Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom und Hantavirus-Lungensyndrom – 78	
1.5	Familie Reoviridae: Colti-, Orbi- und Rotaviren	82
1.5.1	Einführung – 82	
1.5.2	Genus Coltivirus – 83	
1.5.2.1	Colorado-Zeckenstich-Fieber – 83	
1.5.3	Genus Orbivirus (Kemerovo-Komplex) – 84	
1.5.4	Genus Rotavirus – 84	
1.6	Arenaviren	87
1.6.1	Lymphozytäre Choriomeningitis – 89	
1.6.2	Lassa-Fieber – 92	
1.6.3	Neuwelt-Arenaviren (Tacaribe-Komplex) – 95	
1.7	Filoviren	98
1.7.1	Marburg-Virus-Krankheit – 100	
1.7.2	Ebola-Virus-Krankheit – 104	
1.8	Rhabdoviren	109
1.8.1	Tollwut – 110	
1.8.2	Vesikuläre Stomatitis – 119	
1.9	Paramyxoviren	122
1.9.1	Newcastle-Krankheit – 123	
1.9.2	Genus Henipavirus – 125	
1.9.2.1	Hendra-Virus-Infektion (früher: Equines-Morbillivirus-Infektion) – 125	
1.9.2.2	Nipah-Virus-Enzephalitis – 127	
1.10	Orthomyxoviren	130
1.10.1	Schweineinfluenza und Geflügelinfluenza – 132	
1.10.1.1	Schweineinfluenza H1N1 – 132	
1.10.1.2	Geflügelinfluenza H5N1, H7N7 und H9N2 – 134	

1.11 Picornaviren	136
1.11.1 Bläschenkrankheit des Schweins (Vesikuläre Schweinekrankheit) –	137
1.11.2 Maul- und Klauenseuche –	138
1.11.3 Enzephalomyokarditis –	141
1.12 Hepatitis E	142
1.13 Coronaviren	144
1.13.1 SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome –	145
1.14 Retroviren	149
1.14.1 Primaten-T-Zell-lymphotrope-Viren: PTLV 1 und PTLV 2 –	149
1.14.2 Lentiviren: HIV 1 und HIV 2 –	151
1.14.3 Endogene Retroviren –	154
1.15 DNA-Viren: Herpesviren	155
1.15.1 Herpes-B-Virus, Affenherpesinfektion –	155
1.16 Poxviren	159
1.16.1 Orthopoxviren –	161
1.16.1.1 Affenpocken –	163
1.16.1.2 Vakziniavirusinfektion –	165
1.16.1.3 Büffelpocken –	168
1.16.1.4 Kamelpocken –	169
1.16.1.5 Kuhpocken –	169
1.16.1.6 Elefantpocken –	170
1.16.2 Parapockenviren –	170
1.16.2.1 Ansteckender Lippengrind oder Pustular dermatitis der Schafe (Syn. Orf, Ecthyma contagiosum) –	170
1.16.2.2 Melkerknoten (Pseudokuhpocken) –	171
1.16.2.3 Stomatitis papulosa –	172
1.16.3 Tanapocken –	173
1.16.4 Yabapocken-Virus –	173
1.17 Mit Prionen assoziierte Zoonosen	173
1.17.1 Bovine spongiforme Enzephalopathie und New Variant Creutzfeldt-Jakob- Disease –	175

1 Durch Viren verursachte Zoonosen

1.1 Einführung

1.1.1 Einteilungsprinzipien

Viren werden i.d.R. nach ihren Bauprinzipien und strukturellen Besonderheiten eingeteilt. Erreger von Zoonosen kommen in verschiedenen Virusgruppen vor, die Gemeinsamkeiten im Hinblick auf die verursachten Krankheitsbilder oder hinsichtlich der beteiligten Wirtstiere und Vektoren aufweisen können. In der vorliegenden Darstellung wird ein Einteilungsprinzip gewählt, das weitgehend der virologischen Klassifikation folgt. Dieses Vorgehen ermöglicht die Hervorhebung von Gemeinsamkeiten innerhalb der einzelnen Virusgruppen.

1.1.2 Humanpathogene Viren bei Tieren

In dieses Buch wurden Virusinfektionen nicht aufgenommen, die primär beim Menschen vorkommen und von Mensch zu Mensch übertragen werden, aber unter besonderen Umständen auf Tiere übertragen werden können, wie etwa das Herpes-simplex-Virus (HSV) oder das Hepatitis-A-Virus, für die Affen empfänglich sind.

Muscheln sind seit langem für ihre Fähigkeit bekannt, humanpathogene Viren aus Abwasser aufzunehmen und zu konzentrieren. Vor allem Enteroviren, Caliciviren, Reoviren sowie Hepatitis-A-Viren werden in Muscheln nachgewiesen. Das Hepatitis-A-Virus und einige Erreger von Gastroenteritiden, wie das Norwalk agent, haben bei Menschen nach dem Genuss von Muscheln Epidemien

verursacht. Solche Infektionen durch food-borne viruses entsprechen nicht der Definition einer Zoonose und werden in diesem Buch nur im Kontext der durch Lebensmittel übertragbaren Infektionen aufgeführt.

Virusinfektionen, die gelegentlich durch die Milch infizierter Tiere übertragen werden können, wie Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME, engl. tick-borne encephalitis, TBE) und Kyasanur Forest Disease (KFD), sind dagegen als Zoonosen einzuordnen.

In einigen Fällen haben sich zoonotische Viren im menschlichen Wirt so erfolgreich etabliert, dass Epidemien und Epizootien unabhängig voneinander ablaufen können. In solchen Fällen ist die Einordnung als Zoonose gerechtfertigt, wenn ein Wirtswechsel zwischen animalen und humanen Wirten nachweisbar ist. Dies ist der Fall bei den Influenza-A-Viren und bei den Rotaviren. Beide Viren sind in animalen Wirten weit verbreitet und verursachen Epizootien, die nicht notwendigerweise zu epidemischer Verbreitung führen. Influenza-A-Viren und Rotaviren haben segmentierte Genome, die den Genaustausch durch Reassortment ermöglichen. Durch genetische Rekombination entstehen neue Subtypen, die sich hinsichtlich Wirtsspektrum und Verbreitungsfähigkeit von den Ausgangsviren unterscheiden. Auch bei Hepatitis E gibt es diese Koexistenz von epidemischer und epizootischer Verbreitung. In diesem Fall hat sich gezeigt, dass von den mindestens 4 Subtypen des Virus die Typen 1 und 2 Epidemien verursachen, die auf fäko-oralem Weg verbreitet werden. Die Typen 3 und 4 dagegen verursachen zoonotische Infektionen, die nicht epidemisch verbreitet werden.

Die Erreger von AIDS, die HI-Viren, haben sehr schnell epidemische Verbreitung gefunden. Aber auch in diesem Fall ist die zoonotische Herkunft unbestritten, weil die Erreger HIV 1 und HIV 2 enge verwandtschaftliche Beziehungen zu bei Affen vorkommenden Immundefizienzviren aufweisen und weil sporadisch Viren dieser Gruppe von Affen auf den Menschen übertragen werden. HIV 1 ist eng verwandt mit dem Simianen Immundefizienz-Virus (SIVcpz, SIV = simian immunodeficiency virus, cpz = chimpanzee), einem Schimpansenvirus (aus *Pan troglodytes*), HIV 2 stammt wahrscheinlich von einem Virus ab, das bei Mangaben (*Cercocebus torquatus*) vorkommt. Genetische Analysen haben gezeigt, dass HIV 1 bei mindestens 4 verschiedenen Anlässen von Schimpansen oder Gorillas auf den Menschen übertragen wurde.

Auch von anderen humanpathogenen Virusarten gibt es homologe Viren im Tierreich: HTLV 1, Hepatitis-B- sowie Rota- und Paramyxoviren wären u.a. hier zu nennen.

Von einem neu entdeckten, durch Blut übertragbaren Virus, dem TTV (Transfusion Transmitted Virus/Torque teno virus), einem Parvovirus, existieren im Tierreich enge Verwandte. Soweit die menschlichen Infektionen in aller Regel nicht durch Tiere, sondern durch Kontakt mit infizierten Menschen übertragen werden, sprechen wir einstweilen nicht von Zoonosen. Gegen das foamy agent, ein Retrovirus der Affen, und gegen das Bornavirus, ein zu den *Negavirales* gehörendes Pferdevirus, finden sich Antikörper beim Menschen. Gegen Bornavirus sind Antikörper v.a. bei psychiatrischen Patienten gefunden worden. Die Bedeutung ist unklar. Da alle bisher beim Menschen aufgefundenen Virusisolate hinsichtlich der Basensequenz des Genoms mit den Laborstämmen übereinstimmen, gibt es keinen sicheren Beweis dafür, dass diese Viren von Tieren auf den Menschen übertragen worden sind. Neuere Befunde über ein murines Retrovirus,

XMRV (Xenotropic murine leukemia virus-related virus), das angeblich durch Bluttransfusionen übertragen wird, beruhen auf serologischen Nachweisen, die aber von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden.

1.1.3 Zoonotische Viren

Arboviren (Akronym für engl. arthropod-borne viruses), durch Arthropoden übertragene Viren, die klinisch inapparente Infektionen bei Mensch und Tier verursachen können, sind in großer Zahl bekannt, und immer wieder werden neue Virusarten entdeckt. Die Aufzählung dieser Viren, deren Humanpathogenität nicht erwiesen ist, würde den Rahmen dieses Buchs sprengen und wäre trotzdem unvollständig.

In Einzelfällen sind zoonotische Viren durch Impfmaßnahmen auf Menschen übertragen worden, und zwar das Vakziniavirus, das absichtlich zur Immunisierung gegen die Pocken verimpft wurde, sowie das SV40-Virus, das vor 1960 in den frühen Poliomyelitis-Vakzinen enthalten war und so möglicherweise unabsichtlich von Meerkatzen (*Cercopithecus* spp.) in die menschliche Population übertragen wurde. Dieses Virus ist ein Polyomavirus, das in experimentellen Wirtstieren, aber nicht im natürlichen Wirt onkogen ist. Es ist allerdings strittig, ob ein dem SV40 eng verwandtes Virus bereits vor Einführung der Poliomyelitis-Impfung in der menschlichen Population vorhanden gewesen ist. DNA-Sequenzen, die für das große T-Antigen des SV40 codieren, werden in 40% der Non-Hodgkin-Lymphome, aber nicht in anderen menschlichen Tumoren nachgewiesen. Gegenwärtig lässt sich noch nicht entscheiden, ob es sich bei Non-Hodgkin-Lymphomen um eine Art iatrogene Zoonose handelt. Deshalb bestehen gegen die beabsichtigte Einführung der Xenotransplantation, bspw. von Schweineorganen auf den Menschen, Bedenken wegen der potenziell

damit verbundenen Übertragung von Schweineviren auf den Menschen. Die erforderliche immunsuppressive Therapie des Empfängers könnte der Übertragung latenter Schweineviren den Weg bahnen.

1.1.3.1 Emergenz neuer Virusarten

Einige der in diesem Abschnitt behandelten Viren fallen unter das modische Konzept der *emerging* und *re-emerging*, der auftauchenden und wieder auftauchenden Infektionen. Der Begriff schreibt den Viren eine geheimnisvolle, wenn nicht sogar eine aktive Rolle bei ihrem Auftauchen zu. Mutationen und Änderungen des Wirtsspektrums sollen dabei eine Rolle spielen.

Es ist nicht zu leugnen, dass es Beispiele für das überraschende und rätselhafte Auftauchen neuer Krankheiten und Krankheitserreger gibt. Die Rocio-Enzephalitis (RE), die Filoviren, das Hendra-, das Nipah- und das SARS-Virus sind hier u.a. zu nennen. Auch das Auftauchen neuer humanpathogener Influenzaviren ist trotz vieler Einsichten in die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen noch rätselhaft. In aller Regel ist aber nicht das Virus der aktive Teil bei seiner Verbreitung, sondern der Mensch, der seine Umwelt verändert, indem er in Lebensbereiche vordringt, die ihm bisher verschlossen waren. Dafür sind das Oropouche-Virus und das Kyasanur-Forest-Virus klassische Beispiele. In den meisten Fällen, in denen die Umstände für die Verbreitung „neuer“ Viren aufgeklärt wurden, waren Verstöße gegen elementare Grundsätze der Hygiene verantwortlich (z.B. Lassa-Virus und Ebola-Virus).

Die Adjektive *emerging* und *re-emerging* sind geeignet, diese Tatsachen zu verdecken, und dienen deswegen nicht dem Anliegen, die Ausbreitung durch Aufklärung über die Ursachen zu vermeiden. Ein wichtiger ursächlicher Faktor, der in Diskussionen über das spektakuläre Wiederauftreten von Arbovirusinfektionen, wie Dengue und Gelbfieber, oft ignoriert wird, ist die Beendigung des

Einsatzes von DDT (Dichlordiphenyltrichloräthan) als Pestizid. Dieser Effekt wird durch Übervölkerung in endemischen Gebieten, durch Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten und erhöhte öffentliche Aufmerksamkeit verstärkt. Auch der zunehmende internationale Luftverkehr wirkt sich in diesem Sinne aus.

1.1.3.2 Globale Verbreitung zoonotischer Erreger

Eine potenzielle Gefährdung durch zoonotische Krankheiten resultiert aus der willkürlichen oder auch unbeabsichtigten Freisetzung exotischer Tiere sowie dem Import von Tierprodukten aus anderen Regionen. Solche Importe können immer mit dem Risiko der Einführung einer neuen Zoonose verbunden sein und sollten besser kontrolliert werden. Das Virus der Maul- und Klauenseuche (MKS) kann mit tiefgefrorenem Fleisch oder durch den Handel mit latent infizierten Schafen importiert werden. Die Viren des Krim-Kongo-Fiebers und des Rift-Valley-Fiebers (RVF) wurden mit Schlachttieren nach Saudi-Arabien, dem Jemen und in die Vereinigten Emirate eingeschleppt. Waschbären, die aus Florida in den Staat New York verbracht wurden, verbreiten dort die Waschbärtollwut. Durch Import von Marderhunden aus dem Iran wurde in Finnland ein neues Tollwutreservoir installiert. Auch die Importe filovirusinfizierter Affen wären hier zu nennen, obwohl sie nicht zur Freisetzung dieser Viren in freier Wildbahn geführt haben. Die wahrscheinlichste Erklärung für die explosionsartige Verbreitung des West-Nil-Virus (WNV) in Nordamerika ist der Import exotischer Vögel. Das jüngste Beispiel dieser endlosen Reihe ist die Einschleppung des Affenpockenvirus in die USA, wo sich möglicherweise in einer Zoohandlung Präriehunde (*Cynomys* spp.), die als Haustiere gehalten werden, infizierten und zur Infektionsquelle für ihre Besitzer wurden. Die Präriehunde als Nagetiere sollen sich mögli-

cherweise an aus Afrika importierten Ratten mit dem Affenpockenvirus angesteckt haben.

Die Verbreitung von Arboviren ist gebunden an die Verfügbarkeit geeigneter Vektoren, deren Ausbreitung durch den klimatischen Wandel ebenso wie durch den internationalen Reiseverkehr ermöglicht wird. In diesem Zusammenhang ist besonders die Ausbreitung der Tigermücke (*Stegomyia albopicta*) besorgniserregend. Dieser Vektor ist kompetent für die Verbreitung von Dengue, Gelbfieber-, Chikungunya- und möglicherweise auch anderer Arboviren. Eier dieses Moskitos wurden in aus Südostasien nach USA transportierten gebrauchten Autoreifen, in denen sich Regenwasser befand, nachgewiesen. Im Süden der USA und in Südeuropa ist dieser Vektor inzwischen heimisch geworden.

1.1.3.3 Severe Acute Respiratory Syndrome

Die neue Infektionskrankheit Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS, Schweres akutes respiratorisches Syndrom) wurde erstmals 2003 beschrieben. Retrospektiv wurde nachgewiesen, dass Erkrankungen an SARS in der Provinz Guangdong (Südchina) bereits 2002 vorkamen. Erreger ist ein neu entdecktes Coronavirus. Das Auftreten von SARS ist der jüngste Beleg dafür, dass in der Fauna unseres Planeten noch immer unbekannte Viren vorkommen, die eine tödliche Gefahr darstellen, wenn sie über die Fähigkeit verfügen und die Gelegenheit erhalten, Menschen zu infizieren.

1.1.3.4 Fledermausviren (bat-borne viruses)

Neben den durch Arthropoden übertragenen Arboviren und den von Nagetieren auf den Menschen übertragenen Roboviren sind neuerdings Viren in Erscheinung getreten, die von Fledermäusen auf Landtiere bzw. auch auf den Menschen übertragen werden. Es handelt sich dabei einmal um bereits bekannte sowie um neu hinzugekommene

Stämme des Rabies-Virus und zweitens um Paramyxoviren, die durch *Megachiroptera* (flying foxes) auf Pferde (Hendra-Virus) oder auf Schweine (Nipah-Virus) übertragen werden und dann beim Menschen tödliche Infektionen verursachen können. Auch Infektionen mit Filoviren (*Rousettus aegyptiacus*) sowie SARS-Coronavirus (Hufeisennasen) werden in Fledermäusen nachgewiesen. In Analogie zu den tick-borne viruses, den durch Zecken übertragenen Viren, könnte man hier von bat-borne viruses, also durch Fledermäuse übertragenen Viren, reden. Die Übertragung des Hendra-Virus wird durch Gravidität der Fledermäuse begünstigt, und trächtige Stuten sind besonders empfänglich für die Krankheit.

1.1.3.5 Populationsdynamik bei Reservoirtieren

Interessant und weitgehend unverstanden ist der Zusammenhang zwischen der schwankenden Populationsdichte von Reservoirtieren oder Vektoren mancher Viren und der Häufigkeit ihrer Manifestation. Eine Zunahme der Zeckenpopulation lässt sich als Erklärung für die Verbreitung der durch Zecken übertragenen Infektionen zwar leicht auf den Wechsel der klimatischen Bedingungen zurückführen. Gänzlich ungeklärt sind die Zusammenhänge zwischen der schwankenden Populationsdichte einiger Nagetiere, die den Viren (Arena- und Hantaviren) als Reservoir dienen, und der Häufigkeit der Virusinfektionen. Das Wetterphänomen El Niño wird für die Schwankungen der Mauspopulationen verantwortlich gemacht.

Arena- und Hantaviren scheinen die Überlebenschancen ihrer Reservoirtiere nicht zu beeinträchtigen, weil sie für diese nicht pathogen sind. Man kann deswegen erwarten, dass diese Virusarten bessere Verbreitungschancen finden, wenn mehr Wirtstiere vorhanden sind, weil die Lebensbedingungen günstiger sind. Es kann aber beim gegenwärtigen Kenntnisstand auch nicht die

Möglichkeit ausgeschlossen werden, dass die Viren selbst die Populationsdichte der Wirtstiere kontrollieren. Wenn nur ein Teil der Wirtstierpopulation resistent gegen das Virus ist und die anderen Wirtstiere nicht, kann man annehmen, dass das Virus selbst die Populationsdichte beeinflusst, indem es empfindliche Individuen, z.B. Jungtiere und trächtige Weibchen, eliminiert. Im gleichen Sinne könnte sich ein zeitweiliges Auftreten von Virusvarianten mit höherer Virulenz für die Wirtstiere auswirken, wie wir es vom Virus der Venezolanischen Pferdeenzephalitis (VEE) kennen.

1.1.3.6 Gefährdungspotenzial durch regional vorkommende Zoonosen

Für die Beurteilung der Gefährdung durch virusbedingte Zoonosen ist die Frage wichtig, ob eine Person im Endemiegebiet aufgewachsen ist oder nicht. Im Endemiegebiet lebende Kinder machen oft unter dem Schutz mütterlicher Antikörper oder aufgrund einer altersgemäß geringeren Empfindlichkeit subklinische Infektionen durch. Beim Bezug auf serologische Studien wird die relative Häufigkeit klinisch manifester Krankheitsverläufe zwangsläufig unterschätzt. Für Personen, die nicht im Endemiegebiet gelebt haben, kann deswegen die Gefährdung durch eine FSME oder durch die Japanische Enzephalitis (JE) bei entsprechender Exposition sehr viel höher sein als für Einheimische. Dies ist bspw. bei der Impfberatung von Reisenden unbedingt zu berücksichtigen.

1.1.3.7 Zoonotische Viren als biologische Kampfstoffe

In diesem Abschnitt über virusbedingte Zoonosen werden einige der für den Menschen gefährlichsten Krankheitserreger zu besprechen sein. Es erscheint unvermeidlich, dass die Fantasie von Spezialisten für die Produktion oder die Abwehr biologischer Waffen durch die hohe Letalität eines Erregers wie des Ebola-Virus angeregt wird. Die Verbrei-

tungsfähigkeit (Kontagiosität) und die Überlebensfähigkeit (Tenazität) dieser Viren sind allerdings vergleichsweise gering, was ihre Eignung für militärische Zwecke wieder einschränkt. Allerdings ist das Virus der VEE, das auch über Aerosole verbreitet werden kann, bereits als biologische Waffe eingesetzt worden. Die Influenza-A-Viren des Menschen sind wegen ihrer hohen Verbreitungsfähigkeit gefürchtet. Ihrer potenziellen Verwendung als B-Waffe steht aber gerade die hohe Kontagiosität im Weg, weil viele Menschen rasch eine Immunität dagegen erwerben. Aviäre Influenza-A-Viren können für Menschen hochpathogen sein, es fehlt ihnen aber die Verbreitungsfähigkeit in der menschlichen Population. Es ist jedoch nicht zu bestreiten, dass durch genetische Manipulation harmlose Viren eine hohe Pathogenität erlangen können, wie es kürzlich an dem mauspathogenen Ektromelie-Virus, einem Orthopoxvirus, gezeigt wurde. Nach Einführung eines Gens für Interleukin 4 hat dieses Virus eine Änderung seiner Pathogenität und eine erhebliche Steigerung seiner Virulenz erfahren.

1.1.3.8 Diagnostik zoonotischer Virusinfektionen

Diagnostische Verfahren zum Nachweis seltener Virusinfektionen sind anders als bei häufig auftretenden Erregern i.d.R. weniger gut standardisiert. Allgemein besteht die Tendenz, serologische Spezialverfahren durch ELISA und Techniken zum Virusnachweis durch die RT-PCR und die PCR zu ersetzen. Reagenzien für den Nachweis seltener zoonotischer Viren und der gegen sie gerichteten Antikörper sind meist nicht kommerziell erhältlich. Zudem ist die Diagnostik selten auftretender Virusinfektionen für Routinelabors nicht wirtschaftlich, und eine ausreichende Qualität ist nicht gewährleistet, wenn eine Diagnostik nur sehr selten zum Einsatz kommt. Deswegen enthält dieses Buch eine Liste von Labors, die in der

Diagnostik importierter Virusinfektionen über besondere Expertise verfügen. Darauf wird auch in den betreffenden Abschnitten hingewiesen.

1.1.4 Übertragungsketten von Arboviren

Arboviren existieren in Erhaltungszyklen zwischen Wirbeltierwirten und primären Vektoren. Culiciden (Moskitos) sind die wichtigsten Vektoren, daneben spielen Zecken, Sandmücken (Phlebotomen) und Gnitzen (*Culicoides* spp.) die Rolle des Vektors für bestimmte Arboviren. Die Bindung des Virus an den Vektor ist eng, es können aber unterschiedliche Mosquitoarten bei unterschiedlichen geographischen oder ökologischen Gegebenheiten und bei unterschiedlichen Vertebraten die Rolle des Vektors für das gleiche Virus spielen. Der Mensch ist – von einigen Ausnahmen abgesehen – üblicherweise Endwirt, nicht Zwischenwirt in diesen Erhaltungszyklen. Infektionen des Menschen ohne Mitwirkung von Vektoren (z.B. durch Aerosole) sind v.a. unter Laboratoriumsbedingungen oder als nosokomiale Infektionen durchaus möglich, wenn das Vi-

rus eine ausreichende Virämie erzeugt. Man unterscheidet 3 Typen von Verbreitungszyklen, die epidemiologisch bedeutsam sind:

Typ A (s. Abb. 1.1a): Urbane Infektionszyklen, bei denen der Mensch die Quelle für die Infektion der Moskitos darstellt, sind nur dann möglich, wenn eine Virämie in ausreichender Höhe für längere Zeit besteht und wenn der Vektor in Stadtnähe günstige Brutbedingungen findet. Typ A ist nachgewiesen für Gelbfieber, Dengue, St. Louis-Enzephalitis (SLE), VEE und Chikungunya-Fieber (CHIK). Auch bei West-Nil-, Ross-River-, O'nyong-nyong-, Mayaro-, Oropouche-, Rift-Valley- und Wesselsbron-Fieber wird das Vorkommen urbaner Übertragungsketten für möglich gehalten.

Typ B (s. Abb. 1.1b): Beim ruralen Übertragungstyp ist der Mensch Fehlwirt bzw. Endwirt, weil die Virämie für die Infektion von Vektoren nicht ausreicht. Die Ostamerikanische Pferdeenzephalitis (Eastern Equine Encephalitis, EEE) und die Westamerikanische Pferdeenzephalitis (WEE), die Rocio-Enzephalitis und das Sindbis-Fieber (SINF) gehören in diese Kategorie.

Typ C (s. Abb. 1.1.c): Ein vertikaler Übertragungsmechanismus (transovariell und

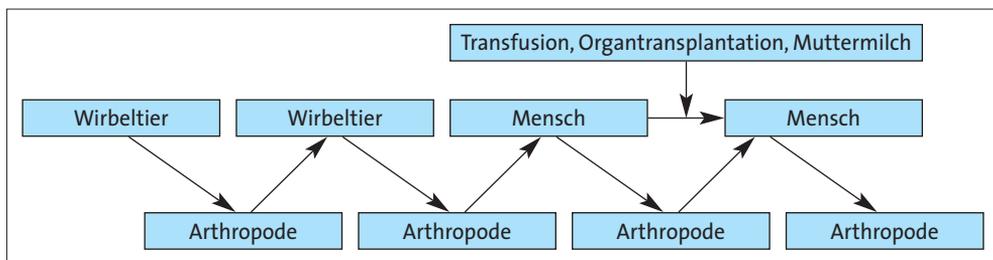


Abb. 1.1a: Urbane Infektionszyklen, bei denen der infizierte Mensch als Infektionsquelle für Moskitos dient, sind möglich, wenn geeignete Vektoren vorhanden sind und der Titer der Virämie eine ausreichende Höhe erreicht (s. Text).

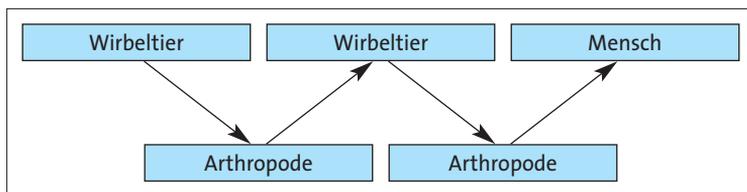


Abb. 1.1b: Beim sylvatischen Übertragungszyklus ist der Mensch ein Endwirt in der Übertragungskette, weil eine Virämie in ausreichender Höhe nicht vor kommt (s. Text).

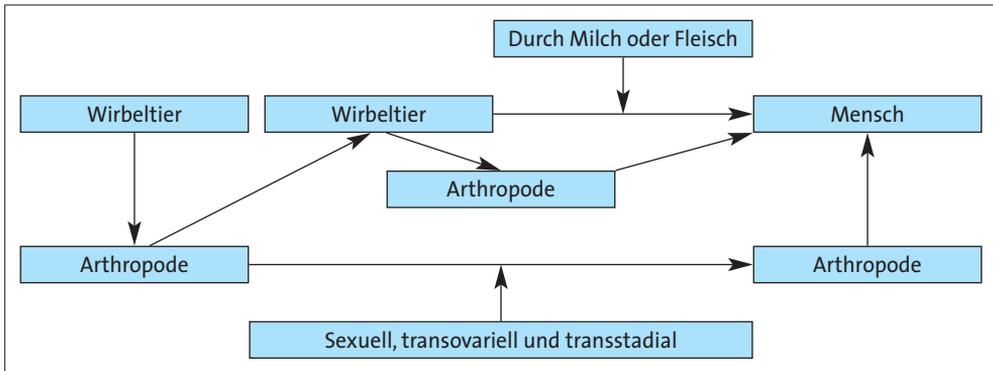


Abb. 1.1c: Manche Viren können bei Arthropoden vertikal (transovariell und transstadial) von einer Generation auf die nächste übertragen werden. Auch sexuelle Übertragung kommt vor. In diesen Fällen können Arthropoden neben der Rolle des Vektors noch die Rolle des Erregerreservoirs übernehmen (s. Text).

transstadial) ist in den Arthropoden vorhanden und hat epidemiologische Bedeutung. Zusätzlich können einige Viren auch auf sexuellem Weg zwischen den Arthropoden übertragen werden. Übertragungszyklen vom Typ C sind v.a. bei den durch Zecken übertragenen Flavivirusinfektionen (TBE) anzutreffen. Aber auch in Moskitos können Flaviviren und auch Bunyaviren durch transovarielle und transstadiale Übertragungsmechanismen vertikal übertragen werden.

1.1.4.1 Überwintern von Arboviren

Die Epidemiologie der Arbovirusinfektionen wird durch einige voneinander unabhängige Faktoren reguliert. Dazu zählen Anzahl und Immunstatus der Wirbeltiere, die das Erregerreservoir darstellen, und die klimatischen bzw. alimentären Bedingungen, unter denen sich die Vektorpopulation mit wechselnder Effizienz reproduzieren kann. An komplexen Erhaltungszyklen mit mehrfachem Wirtswechsel sind häufig auch unterschiedliche Arten von Moskitos mit unterschiedlicher Wirtsspezifität beteiligt. Die saisonale Häufung der entsprechenden Virusinfektionen wird durch die Brutbedingungen und Überlebenszeit der Vektoren bestimmt.

Bei Arbovirusinfektionen, die in gemäßigten Klimazonen auftreten, muss die Frage der Überwinterung oder ggf. der Wiederein-

wanderung des Erregers geklärt sein. Wichtig ist die Frage, ob der Vektor durch transovarielle und transstadiale Virusübertragung die Rolle des Reservoirs spielen kann.

Das La Crosse-Virus, der wichtigste unter den Erregern der Kalifornischen Enzephalitis, wird in seinem Hauptvektor, *Aedes triseriatus*, nicht nur transovariell und transstadial, sondern auch sexuell übertragen. Bei Bunyaviren besteht ähnlich wie bei Influzaviren eine direkte Abhängigkeit der viralen Genexpression von der metabolischen Aktivität des Wirts. Die Steuerung erfolgt durch eine Transnukleotidase, die das 5'-Cap der zellulären Boten-RNA auf die viralen Messenger überträgt (5'-cap-scavenging). Blutmahlzeiten aktivieren die zelluläre Genaktivität in den Ovarien der Mücken und stimulieren damit gleichzeitig die Virusreplikation. Zwei verschiedene Cap-Sequenzen, CS1 und CS2, stehen für die Aktivierung viraler Messenger zur Verfügung. Während des Überwinterns der Eier (Diapause) ist virale Genexpression nachweisbar, es werden aber fast ausschließlich 5'-Cap-Strukturen mit CS2-Sequenzen als Primer für virale mRNA verwendet. Nach Beendigung der Diapause werden zu 100% CS1-tragende virale Messenger verwendet.

Bei Infektion einer Eizelle mit 2 verschiedenen Bunyaviren erleichtert die besondere

Art der viralen Genexpression durch Neuverteilung der Genomsegmente die genetische Rekombination mit intermolekularem Reassortment. Diese Besonderheit könnte zur genetischen Vielfalt der Bunyaviren beigetragen haben.

Für Viren, die durch Zecken als Vektoren übertragen werden, ist zu beachten, dass die Entwicklung der Zecken vom Ei über die Stadien Larve, Nymphe, Adulte in den gemäßigten Klimazonen mindestens 2 Jahre dauert. In jedem Stadium benötigt die Zecke eine Blutmahlzeit, während der eine Erregerübertragung erfolgen kann. Die Populationsdichte der Zecken wird nicht nur von den Lebensbedingungen im laufenden Jahr, sondern auch vom Klima früherer Jahre beeinflusst.

1.1.4.2 Vektorspezifität

Es gibt Fälle, in denen der gleiche Erhaltungszyklus zwischen Virusreservoir und Vektor von ganz unterschiedlichen Viren benutzt wird. Dies kann eine enge epidemiologische Verknüpfung zur Folge haben. So wird der Erreger der Westamerikanischen Pferdeenzephalitis, ein Alphavirus, im gleichen Erhaltungszyklus zwischen Wildvögeln und der Moskitoart *Culex tarsalis* verbreitet wie das Virus der St. Louis-Enzephalitis, ein Flavivirus. Tatsächlich treten beide Krankheiten nicht selten zur gleichen Zeit gehäuft auf. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht in Afrika und im Vorderen Orient zwischen dem Erreger des Sindbis-Fiebers, einem Alphavirus, und dem West-Nil-Virus, einem Flavivirus, die beide einen Erhaltungszyklus zwischen Vögeln und Culexarten (*Culex univittatus*) benutzen. In Australien ist *Culex annulirostris* der Hauptvektor für den Erreger der Murray-Valley-Enzephalitis (MVE), ein Flavivirus, und verbreitet außerdem das Ross-River-Virus (RRV), ein Alphavirus. Die urbanen Zyklen von Gelbfieber, Dengue- und Chikungunya-Fieber sind abhängig von der Vektoraktivität und -kompetenz von *Stygomyia (Aedes) aegypti*.

Auch nichtvirale Erreger von Zoonosen können zusammen mit Viren im gleichen Vektor vorkommen. Der Vektor des O'nyong-nyong-Fiebers (ONN), *Anopheles gambiae*, ist ein wichtiger Malariavektor. Durch die gleichen Sandmückenspezies (*Phlebotomus pappatasi*, *Ph. perniciosus* und *Ph. perfilieri*), die Phlebotomenviren verbreiten, werden auch Leishmanien übertragen. Befunde aus China deuten darauf hin, dass der Vektor von *Orientia tsutsugamushi*, die Milbe *Leptobromidium scutellare*, auch das Hantaan-Virus übertragen könnte.

Kemerovo-Virus, ein Orbivirus, wird ebenso wie der Erreger der Russischen Frühjahr-Sommer-Meningoenzephalitis (RSSE, Russian Spring Summer Encephalitis) durch *Ixodes persulcatus* verbreitet. Ein anderer Vertreter aus dem Kemerovo-Komplex, Lipovnik-Virus, wurde in *Ixodes ricinus* gefunden, der Zeckenart, die außerdem den Erreger der zentraleuropäischen FSME, ein Flavivirus, und *Borrelia burgdorferi*, Erreger der Lyme-Borreliose, verbreitet. *Dermacentor marginatus* ist ein Vektor für *Coxiella burnetii* und kann auch FSME/RSSE übertragen. Einige dieser Zeckenarten sind außerdem Überträger von Ehrlichiose.

Die gleichzeitige Anwesenheit von Bakterien und Viren im gleichen Insekt kann aber auch die Viren benachteiligen und bietet damit eine Möglichkeit zur Vektorkontrolle. So konnte gezeigt werden, dass Moskitos der Spezies *Aedes aegypti* die Vektorkompetenz für Dengue-Virus verlieren, wenn sie mit Wolbachien, intrazellulären Bakterien (Stamm wMel von *Drosophila melanogaster*), infiziert sind.

Neu aufgenommen wurden die Arboviruskrankungen Dengue-, Dengue-Hämorrhagisches Fieber (DHF) und Pappataci-Fieber. In beiden Fällen sind in neuerer Zeit Erhaltungszyklen zwischen Moskitos und niederen Wirbeltieren identifiziert worden, die als sylvatischer Zyklus zum urbanen Infektionszyklus (Insekt-Mensch-Insekt-

Mensch) parallel verlaufen. Bei diesen Infektionen gewinnt der urbane Übertragungszyklus ein hohes Maß an Selbständigkeit wegen der lang anhaltenden und hochtitrigen Virämie beim Menschen. Es ist aber denkbar, dass der Urwaldzyklus als Reservoir erforderlich ist.

Beim Rift-Valley-Fieber ist ein Urwaldzyklus offensichtlich nicht vorhanden und jedenfalls für das Überleben in der moskitofreien Zeit nicht erforderlich. Verschiedene *Aedes* spp. (sog. floodwater *Aedes*) können das Virus vertikal und transstadial übertragen. Die Eier werden in Überschwemmungsgebieten abgelegt, wo sie lange Trockenperioden überstehen können. Nach Flutungen können die Larven schlüpfen, und damit sind die Voraussetzungen für eine neue Epizootie (Virusamplifikation in Schafen, Ziegen, Rindern) und Epidemie gegeben.

Bemerkenswert ist die Verbreitung von Arbovirusinfektionen über Kontinente hinweg. Aktuelle Beispiele für diese Wandlungsfähigkeit ist das Auftreten von West-Nil-Virus im Staat New York und das Auftreten des Rift-Valley-Fiebers in Saudi-Arabien. Das Haften des importierten West-Nil-Virus im Osten der USA scheint durch das dort endemische St. Louis-Enzephalitis-Virus in keiner Weise beeinträchtigt zu werden. Dagegen wird die Verbreitung des Erregers der JE in Australien möglicherweise dadurch verhindert, dass Wildschweine dort sehr häufig neutralisierende Antikörper gegen eng verwandte Flaviviren, das MVE-Virus und das Kunjin-Virus, besitzen.

1.2 Alphaviren

Zu dieser Gruppe zählen durch Arboviren verursachte Enzephalitiden und fieberhafte Erkrankungen, bei denen eine Arthropathie im Vordergrund des Beschwerdebilds stehen kann.

Erreger

Dem Genus *Alphavirus* der Familie *Togaviridae* gehören ca. 25 Arten an. Alphaviren haben Durchmesser von 45–75 nm. Sie besitzen kubische Nukleokapside und eine Hülle, die 3 virale Glykoproteine, E1 und E2 und 6K, enthält. E2 ist das Rezeptorbindende Glykoprotein. Die Wirtsspezifität umfasst ein weites Spektrum von Vertebraten- und Invertebratenzellen. Das Genom ist einsträngige RNA mit Plusstrangpolarität. Das 5'-Ende trägt die Information für 4 Nichtstrukturproteine, die direkt vom Genom translatiert und sofort proteolytisch prozessiert werden. Die Gene für die Strukturproteine, das Kapsidprotein und die 3 Membranproteine, befinden sich am 3'-Ende des Genoms und werden von einer postreplikativ transkribierten subgenomischen, polyzistronischen mRNA (26S RNA) translatiert. Wenn das Kapsidprotein und das für die Insertion im endoplasmatischen Retikulum (ER) erforderliche Signalpeptid translatiert sind, wird das Erstere proteolytisch abgespalten. Die Translation der Glykoproteine erfolgt dann in Verbindung mit dem ER. Die Virusreifung erfolgt durch Sprossung an der Zytoplasmamembran.

Folgende Krankheitsbilder werden durch Alphaviren verursacht:

- ▲ Ostamerikanische Pferdeenzephalitis in Nord-, Mittel- und Südamerika (s. Abschn. 1.2.1)
- ▲ Westamerikanische Pferdeenzephalitis in Nord- und Südamerika (s. Abschn. 1.2.2)
- ▲ Venezolanische Pferdeenzephalitis in Zentral- und Südamerika sowie im Süden der USA (s. Abschn. 1.2.3)
- ▲ Semliki-Forest-Fieber (SFF) in Afrika und möglicherweise in Europa (s. Abschn. 1.2.4)
- ▲ Sindbis-Fieber in Afrika, Europa, Asien und Australien mit jeweils eigenen Subtypen (s. Abschn. 1.2.5)
- ▲ Ross-River-Fieber (RRF) in Australien und Ozeanien (s. Abschn. 1.2.6)

- ▲ Barmah-Forest-Fieber (BFF) in Australien und Ozeanien (s. Abschn. 1.2.6)
- ▲ Chikungunya-Fieber in Afrika südlich der Sahara, im Indischen Ozean sowie in Südasien und Südostasien (s. Abschn. 1.2.7)
- ▲ O'nyong-nyong-Fieber in Afrika (s. Abschn. 1.2.8)
- ▲ Mayo-Fieber (MAY) in Südamerika (s. Abschn. 1.2.9)

Übertragung

Alle klinisch relevanten Alphaviren werden durch Moskitos verbreitet. Soweit Alphaviren in den gemäßigten Klimaten der nördlichen Hemisphäre vorkommen, besteht das Problem der Überwinterung. Der Vogelflug spielt eine wichtige Rolle beim jährlichen Import der Alphaviren in Länder der nördlichen Hemisphäre. Am Verbreitungszyklus sind üblicherweise mehr als eine Moskitospezies beteiligt. Beim CHIK kommen urbane Infektionszyklen mit Mensch-zu-Mensch-Übertragung durch *Stygomya (Aedes) aegypti* vor, bei der VEE, beim RRF sowie beim Mayo- und O'nyong-nyong-Fieber wird die urbane Verbreitung für möglich gehalten, weil kompetente Vektoren im Stadtgebiet leben und die Virämie beim Menschen hohe Titer erreicht.

Die Erhaltung von Alphaviren in einer Region erfordert grundsätzlich die Anwesenheit geeigneter Vektoren (Moskitos) und von Wirbeltieren, in denen die Viren virämische Infektionen bei geringer Pathogenität verursachen. Wichtige Amplifikationswirte sind Vögel (EEE, WEE, SIN, SFF), Nagetiere (RRF, VEE, BFF) und Affen (CHIK, MAY, ONN?*).

Vorkommen und Verbreitung

Das Vorkommen der durch Alphaviren verursachten Krankheitsbilder ist geographisch vorwiegend auf die südliche Hemisphäre beschränkt. Einschleppungen in Länder der nördlichen Hemisphäre werden z.T. mit dem Vogelflug erklärt. Allerdings werden von den

Viren der EEE und der WEE in Süd- und Nordamerika unterschiedliche Varianten gefunden. Auch bei RRF gibt es Hinweise auf vertikale Transmission bei Moskitos. Antikörperbefunde in Europa und Asien werden im Sinne einer nahezu weltweiten Verbreitung von Alphaviren (z.B. der EEE und der WEE) interpretiert. Sindbis-Viren, die in Skandinavien isoliert wurden, unterscheiden sich von Stämmen, die im Süden Europas oder in Afrika gefunden werden.

Krankheitsbild

Das Spektrum der durch Alphaviren verursachten Krankheitsbilder umfasst die Gruppe der Erreger amerikanischer Pferdeenzephalitiden (EEEV, WEEV und VEEV) und der afrikanischen Pferdeenzephalitis (SFV). Bei diesen Infektionen folgt die Enzephalitis nach einem fieberhaften, uncharakteristischen Prodromalstadium. Exantheme gehören nicht zur Symptomatik. Die Krankheitsbilder der 2. Gruppe der Alphaviren (RRV, BFV, SINV, CHIKV, ONNV und MAYV) sind durch schwere bis schwerste Arthropathien und makulopapulöse Exantheme gekennzeichnet. Bei RRF, SINV und CHIKV werden gelegentlich auch Verläufe mit Enzephalitis beobachtet. Alle Alphavirusinfektionen können auch subklinisch verlaufen. Hinweise auf das Vorkommen pränataler Infektionen gibt es nicht.

Diagnose

Bei sporadisch auftretenden Fällen gelingt die Diagnose oft nicht. Die hohe Letalität bei Pferden kann frühe Hinweise auf eine Epidemie mit Enzephalitisviren geben.

Der Virusnachweis wird bei EEE und WEE erschwert, weil der Erreger nur vor Beginn der Enzephalitis vorübergehend und mit niedrigen Titern im Blut vorhanden ist. Der Erregernachweis mit Kultur, Tierversuch, Im-

* Beim O'nyon-nyong-Virus ist der Urwaldzyklus bisher nicht identifiziert.

munhistologie und RT-PCR wird deswegen beim Patienten überwiegend erst postmortal im Gehirn geführt. Das Semliki-Forest-Virus (SFV) kann aus Liquor cerebrospinalis isoliert werden. Das Virus der VEE kann aus Blut, Rachenspülwasser, Gewebeproben und Liquor isoliert werden. Bei RRF, CHIK, SINF, MAYF und ONNF lässt sich das Virus während der Fieberperiode im Blut nachweisen, es verschwindet mit Entfieberung und Beginn der Serokonversion.

Für die Isolierung von Alphaviren werden neugeborene Mäuse (2.–4. Tag), Babyhamster-Nierenzellen (BHK21), Verozellen, LLC-MK, primäre Hühner- oder Entenembryozellen und Moskitozellkulturen (C6/36 oder AP 61) empfohlen. Die Alphaviren verursachen zytopathische Effekte in primären und permanenten Kulturen von Vertebraten. Moskitozellen sind für Alphaviren empfänglich, die Infektion verläuft aber ohne zytopathischen Effekt und führt zur Viruspersistenz. Alphavirusinfektionen gehen mit ausgeprägter Autointerferenz einher. Bei hohen Virustitern im Ausgangsmaterial können deswegen falsch-negative Resultate auftreten, die sich vermeiden lassen, wenn ein kleineres oder verdünntes Inokulum eingesetzt wird.

Der direkte Virusnachweis kann durch den Hämagglutinationstest unter Verwendung von Küken- oder Gänse-Erythrozyten, durch Antigen-Capture-ELISA mit monoklonalen Antikörpern oder durch die RT-PCR geführt werden. Die serologischen Techniken zum Nachweis von Antikörpern gegen Alphaviren und zur Identifizierung von Isolaten haben grundsätzlich den Nachteil, dass kreuzreagierende Antikörper vorhanden sind. In Regionen, in denen mehr als eine Alphavirusinfektion vorkommt, müssen deswegen alle infrage kommenden Alphaviren bei serologischen Untersuchungen in den Test einbezogen werden. In der Praxis sind heute für die Serodiagnose akuter Alphavirusinfektionen der μ -Capture-ELISA und für die Über-

prüfung des Immunstatus der IgG-ELISA bei allen Alphavirusinfektionen eingeführt.

Therapie und Prophylaxe

Eine spezifische antivirale Therapie gegen Alphaviren gibt es nicht. Die Behandlung ist rein symptomatisch. Wirksame inaktivierte Impfstoffe, teilweise auch attenuierte Lebendvakzinen, sind gegen eine Reihe von Alphaviren entwickelt, aber noch nicht ausreichend in Feldversuchen getestet worden. Dies hängt nicht zuletzt mit der schwer vorhersagbaren Epidemiologie zusammen. Modifizierte Semliki-Forest-Viren wurden mit den Techniken der reversen Genetik hergestellt und können Protektogene (Protektion induzierende Proteine) anderer Virusarten tragen. Sie sind unter experimentellen Bedingungen nicht pathogen. Diese Alphavirusvektoren werden auf ihre Eignung als Genfähern in der Tumortherapie erprobt.

In Epidemiezeiten, z.B. bei einer Epidemie von Chikungunya-Virus (CHIKV) oder Ross-River-Virus, empfiehlt sich die Verwendung von Repellentien und Moskitonetzen, um urbane Infektionszyklen zu verhindern.

Eine sinnvolle prophylaktische Maßnahme kann darin bestehen, Haus- und Nutztiere zu impfen, damit sie nicht als Amplifikationswirte für die Viren in der Nähe menschlicher Behausungen wirksam werden können.

1.2.1 Ostamerikanische Pferdeenzephalitis

Die Ostamerikanische Pferdeenzephalomyelitis ist eine durch Moskitos übertragene Infektion von Wildvögeln, die akute Erkrankungen des ZNS bei Menschen und Pferden hervorruft.

Die EEE unterscheidet sich von der WEE und VEE, 2 Zoonosen mit ganz ähnlichen Krankheitsbildern und ähnlicher Epidemiologie.

Ätiologie

Der Erreger ist das EEE-Virus, ein Togavirus aus dem Genus *Alphavirus*. Eine serologisch unterscheidbare Variante des EEE-Virus kommt in Mittelamerika und Teilen Südamerikas vor; sie verursacht aber nur selten neurologische Krankheiten beim Menschen.

Vorkommen

Das Vorkommen der EEE ist beschränkt auf die Küstenregionen im Osten der USA und Kanadas. Eine für den Menschen harmlosere Variante des EEE-Virus kommt in Mexiko und Südamerika vor. Indirekte Hinweise auf das Vorkommen des EEE-Virus gibt es in Tschechien, Polen, Russland, Thailand und auf den Philippinen. In den USA werden jährlich landesweit nur wenige humane Erkrankungen an EEE gemeldet. Die Mortalität wird mit 30% angegeben. In seltenen Fällen ist das EEE-Virus auch von reisemedizinischer Bedeutung.

Für die Virusinfektionszyklen zwischen *Culiseta melanura* und Wildvögeln spielen Frischwassersümpfe in waldreichen Küstengebieten der Ostküste der USA eine wesentliche Rolle. In jedem Frühjahr kommt es im Zusammenhang mit der Süd-Nord-Wanderung der Wildvögel zu einer Wanderung der EEE vom Süden der USA in den Norden Kanadas. Die Infektion ist immer zuerst bei den Wildvögeln, danach bei den Fasanen und dann bei Pferd und Mensch nachweisbar. Die Frage, auf welche Weise das Virus überwintert, ist ungeklärt.

Übertragung

Das EEE-Virus persistiert in Nordamerika in einem natürlichen Infektionszyklus zwischen *Culiseta melanura* und einer großen Anzahl verschiedener Wildvögel. Weitere Wirte sind Fasanen, Reptilien, Fledermäuse, Nagetiere und Pferde. Den inapparenten Infektionszyklen in wild lebenden Vögeln folgen Ausbrüche der Erkrankung bei Fasanen, die dann ihrerseits zur Infektionsquelle für

Pferde und Menschen werden. Bei Fasanen ist die direkte Virusübertragung ohne Zwischenschaltung eines Vektors nachgewiesen. Bei Infektion von Pferden und Menschen dienen nicht *Culiseta melanura*, sondern *Stegomyia sollicitans* und *vexans* als Vektor. Auch durch *Stegomyia albopicta* ist eine Virusübertragung möglich.

Krankheitsbild

Enzephalitische Krankheitsverläufe sind selten. In den letzten 40 Jahren wurden nur knapp 200 Krankheitsfälle in den USA diagnostiziert, $\frac{1}{3}$ in Florida. Nur in Texas, Indiana, Wisconsin und Michigan treten sowohl die EEE als auch die WEE auf.

Man schätzt, dass die EEE-Infektion des Menschen in ca. 50% der Fälle zu einer klinisch manifesten Erkrankung führt. Bei hospitalisierten Patienten liegt die Letalität bei 50% und höher. Viele Überlebende haben unabhängig vom Lebensalter bleibende neurologische Ausfälle oder Funktionsstörungen.

Die Krankheit beginnt nach einer Inkubationszeit von 7–10 Tagen mit plötzlichem Fieberanstieg, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, Übelkeit und Erbrechen. Das Krankheitsbild schreitet besonders bei Erwachsenen rasch von Benommenheit zu Delirium und Koma fort. Die Patienten zeigen Nackensteifigkeit, Übererregbarkeit; zeitweilig ist das Kernig'sche Zeichen positiv, die Reflexe können fehlen oder hyperaktiv sein, die Muskeln der Extremitäten sind spastisch. Die Patienten sind, sofern sie bei Bewusstsein sind, unfähig zu sprechen oder zu schlucken; exzessiver Speichelfluss ist häufig. Die Krankheit endet innerhalb von 2 Wo. tödlich, oft schon innerhalb der ersten 7 Tage. Bei Überlebenden pflegen die Zeichen einer ZNS-Beteiligung mit wechselnder Symptomatik noch über mehrere Wochen anzuhalten, ehe die Patienten allmählich das Bewusstsein wiedererlangen. Im Verlauf der Rekonvaleszenz zeigt sich dann, welche Zentren und In-

nervationsgebiete bleibende Schäden erlitten haben. Bei Kindern findet sich oft ein biphasischer Krankheitsverlauf. Unter den Laborbefunden ist eine polymorphkernige Leukozytose bis zu 50 000/µl charakteristisch; der Liquordruck ist erhöht, die Zellen können bis auf 1000/µl vermehrt sein.

Bei Pferden verläuft die Infektion in der Hälfte der Fälle mit klinischen Manifestationen. Die Sterblichkeit kann bis zu 90% betragen. Auch Fasanen und Enten erkranken, andere Vögel nicht.

Diagnose

Der Virusnachweis in Blut oder Liquor gelingt nur in Ausnahmefällen. Dagegen lässt sich das Virus bei der Autopsie leicht aus Gehirngewebe isolieren. In infizierten Zellkulturen und auch direkt in autoptischem Material kann das Virus durch direkte IF oder RT-PCR nachgewiesen werden.

In den meisten Fällen wird die Diagnose serologisch durch Nachweis virusspezifischer IgM-Antikörper oder eines signifikanten Titeranstiegs gestellt. Der Reiterquotient erlaubt den Nachweis einer intrathekalen Antikörperproduktion. Wegen der engen serologischen Verwandtschaft zwischen EEE, WEE u.a. Alphaviren ist es wichtig, andere Alphaviren als Kontrollantigene in Enzymimmunoassays mitzuführen.

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose wird bei gegebener epidemiologischer Situation (Todesfälle bei Fasanen und Pferden in feuchtheißem Sommer und in der Nachbarschaft von Frischwassersümpfen) und in schwer verlaufenden Fällen keine besonderen Schwierigkeiten bereiten. Sporadisch auftretende Fälle mit leichten Verlaufsformen werden meist nicht diagnostiziert oder müssen gegen andere Meningoenzephalitiden, wie West-Nil-Virus-Enzephalitis oder Tollwut, abgegrenzt werden. Letale Verläufe betreffen fast ausschließlich alte Menschen.

Therapie

Es gibt keine spezifische Therapie. Der Krankheitsverlauf nach Ausbruch der Symptome wird durch passiv übertragene Antikörper nicht beeinflusst. Die Behandlung ist symptomatisch und beschränkt sich auf die Erhaltung der Lebensfunktionen. In der Rekonvaleszenz sind passive und aktive Bewegungsübungen wichtig.

Prophylaxe

Für exponiertes Laborpersonal u.a. Personen mit hohem Infektionsrisiko besteht in den USA die Möglichkeit einer Impfung mit einer formalininaktivierten Vakzine. Ein ähnliches Vakzin steht auch für Pferde zur Verfügung.

Prophylaktische Maßnahmen beschränken sich v.a. auf die Bekämpfung der Moskitos in Brutgebieten. Durch Aufklärung wird die Bevölkerung auf die Möglichkeiten zur Vermeidung von Moskitostichen hingewiesen.

1.2.2 Westamerikanische Pferdeenzephalitis

Die Westamerikanische Pferdeenzephalomyelitis, auch als Westliche Enzephalitis (WE) bezeichnet, ist eine Arbovirusinfektion, an der vorwiegend Pferde und Menschen erkranken.

Ätiologie

Erreger ist das WEE-Virus, ein Togavirus aus dem Genus *Alphavirus*, das serologische Kreuzreaktivität mit anderen, durch Moskitos übertragenen Alphaviren aufweist. Fünf Subtypen (WEE, Buggy Creek, Fort Morgan, Highlands J in Nordamerika sowie Aura, die südamerikanische Variante) gehören zum WEE-Komplex. Das Sindbis-Virus (SIN) mit seinen 4 Subtypen, die in Afrika, Asien, Australien und Europa gefunden werden, wird ebenfalls als Mitglied des WEE-Komplexes betrachtet.

Vorkommen

Das Verbreitungsgebiet des WEE-Virus erstreckt sich auf weite Teile Nord- und Südamerikas. In den tropischen Regionen Mittelamerikas kommt es nicht vor.

Größere Epidemien sind beim Menschen bisher nur im Gebiet zwischen dem Mississippibecken und den Rocky Mountains und in Brasilien aufgetreten. Unter der Bevölkerung in Colorado sind 10,9%, in Nord-Utah 8,6% Träger von Antikörpern gegen WEE-Virus.

Obwohl das Virus für Pferde und Menschen besonders hohe Virulenz besitzt, kommt diesen Spezies keine Bedeutung bei der Verbreitung des Erregers zu, weil die Höhe der Virämie nicht ausreicht, um eine Infektion von Moskitos zu ermöglichen. Hausgeflügel, Schweine, Rinder und wild lebende Nager werden infiziert, erkranken aber nicht und haben ebenfalls keine Bedeutung als Erregerreservoir. Die wichtigsten Amplifikationswirte scheinen Wildvögel, besonders Jungvögel, zu sein. Bei Umgebungsuntersuchungen waren Wildvögel (z.B. nistende Hausschwalben) die ergiebigste Quelle für die Virusisolierung.

Der Überwinterungsmechanismus des WEE-Virus in den gemäßigten Regionen ist unbekannt.

Das WEE-Virus ist bereits im Juni/Juli in Naturherden nachweisbar, Erkrankungen von Pferden und Menschen treten aber erst im August auf.

Die meisten WEE-Epidemien treten unter Bedingungen auf, bei denen die Juni-Isotherme höher als 21,1 °C ist. Starke Regenfälle im Sommer begünstigen das Auftreten der Seuche, weil sie größere Vektorpopulationen zur Folge haben. Seit 1994 sind in den USA keine Erkrankungsfälle mehr aufgetreten. Der Rückgang der Fallzahlen könnte auf den Gebrauch von Insektiziden und Repellentien sowie auf die verbreitete Nutzung von Klimaanlagen (air conditioning) zurückzuführen sein, denn in Zentral- und Südamerika kommen Fälle von WEE noch immer vor.

Übertragung

Zahlreiche Moskitospezies, andere Insekten und Milben können unter natürlichen Bedingungen mit WEE-Virus infiziert sein. Der wichtigste Vektor der WEE ist die Moskitoart *Culex tarsalis*. Der Erreger der St. Louis-Enzephalitis, ein Flavivirus, wird vom gleichen Vektor verbreitet. Beide Krankheiten treten unter gleichartigen epidemiologischen Bedingungen auf.

Krankheitsbild

Die Virulenz des WEE-Virus ist altersabhängig und besonders für Kinder hoch. Die Rate klinisch manifester Infektionen beträgt bei Kindern 1:58 und bei Erwachsenen 1:1150. In einzelnen Epidemien wurden 30% der klinisch manifesten Infektionen bei Kindern < 1 Jahr registriert.

Die Krankheit beginnt nach einem uncharakteristischen Prodromalstadium mit Fieber und Myalgien, bei Erwachsenen oft ohne Prodrome. Bei der Erkrankung der Kinder stehen Krämpfe, pathologische Reflexe, schlaffe und spastische Lähmungen im Vordergrund. Dauerschäden mit geistiger Retardierung, emotionaler Labilität und spastischen Lähmungen kommen bei 50% der erkrankten Kinder vor. Mit zunehmendem Lebensalter verschiebt sich die Symptomatik: Krämpfe und Lähmungen treten nur selten auf, stattdessen werden v.a. Benommenheit, Lethargie, Koma, Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Sehstörungen und Photophobie beobachtet. Bei den Erkrankungen der Erwachsenen sind Dauerschäden selten. Die Letalität der WEE-Infektionen beträgt 7–20%.

WEE-Virus ist für Pferde weniger virulent als das Virus der EEE. Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Wo. Die Symptomatik umfasst Fieber, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Erregbarkeit, Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen, Schluckbeschwerden, Lähmung der Lippen und Unfähigkeit zu stehen. Die Letalität beträgt 20–30%, bei einzelnen Epizootien bis 50%.

Diagnose

Vorausgegangene (bis zu 3 Wo.) oder gleichzeitige Enzephalitisfälle bei Pferden können einen epidemiologischen Hinweis auf WEE geben. Das Virus kann aus Hirngewebe von Verstorbenen in Zellkulturen isoliert werden. Ein genusspezifischer Antigen-Capture-ELISA wurde für den Virusnachweis entwickelt. Die RT-PCR hat sich für die Typisierung von Virusisolaten bewährt.

Die Diagnose wird am häufigsten durch Nachweis spezifischer IgM-Antikörper in Liquor und Serum mittels ELISA gestellt. Wegen der serologischen Verwandtschaft mit VEE-, EEE- u.a. Alphaviren müssen heterologe Alphaviren als Kontrolle mitgeführt werden, um Kreuzreaktionen auszuschließen.

Differenzialdiagnose

Aufgrund des klinischen Bilds müssen andere Erreger von Meningitiden und Enzephalitiden, v.a. die St. Louis-Enzephalitis sowie die West-Nil-Virus-Enzephalitis differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden. Auch die saisonal bedingten Enterovirusinfektionen ähneln der WEE-Infektion. West-Nil-Virus, ein Flavivirus, ist in den USA der wichtigste, differenzialdiagnostisch zu berücksichtigende Erreger.

Therapie

Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Die Behandlung ist symptomatisch. Wasser- und Elektrolythaushalt müssen überwacht werden. Zur Fiebersenkung sollten physikalische Mittel bevorzugt werden, weil Antipyretika die Interferonproduktion einschränken.

Prophylaxe

Zum Schutz von Personen mit hohem Risiko wurde eine experimentelle formalininaktivierte Vakzine entwickelt. Bei Epidemien und Epizootien ist es besonders wichtig, Kleinkinder und Schwangere mit Moskitonetzen, Repellentien und Insektiziden vor Moskitostichen zu schützen.

Für die Anwendung bei Pferden steht eine formalininaktivierte Vakzine zur Verfügung.

1.2.3 Venezolanische Pferdeenzephalitis

Die Venezolanische Pferdeenzephalomyelitis ist eine durch Moskitos übertragene Infektionskrankheit der Pferde und Menschen. Bei der VEE werden 2 Formen unterschieden, eine epizootische, bei der Pferde, und eine enzootische oder sylvatische Variante, bei der Nagetiere die Wirte sind.

Menschen und Pferde werden durch die enzootische VEE nur akzidentell betroffen, ein direkter Zusammenhang mit der epizootischen VEE besteht nicht.

Ätiologie

Erreger der VEE ist das VEE-Virus, ein Alphavirus aus der Familie der *Togaviridae*.

Vier Subtypen (VEE original, Florida, Mucambo und Pixuna) bilden den VEE-Komplex. Der Subtyp VEE original tritt in epizootischen und sylvatischen Varianten auf. Zwischen VEE und EEE besteht eine partielle Kreuzimmunität.

Vorkommen

Das VEE-Virus kommt in Zentral- und Südamerika sowie Teilen Nordamerikas vor. In den Regionen, in denen die enzootische Form auftritt, kommt es durch VEE zu sporadischen Epizootien; die epizootischen Varianten des Virus sind jedoch in den Perioden zwischen den Epizootien nie isoliert worden.

Die enzootische VEE persistiert in Erhaltungszyklen, an denen je nach geographischer Region und Virussubtyp eine große Anzahl verschiedener Kleinnager beteiligt ist. Als Vektoren fungieren in den Zyklen *Culex*-Arten.

Übertragung

Bei der epizootischen VEE spielen Pferde als Amplifikatoren die Hauptrolle; aber auch

Mensch, Hund, Schweine, Katzen, Rinder, Ziegen, Fledermäuse und Vögel werden während der Epizootien infiziert und entwickeln eine ausreichende Virämie, um wiederum zur Infektionsquelle für Moskitos zu werden. Bei der Verbreitung epizootischer VEE-Varianten über Distanzen von mehreren Tausend Kilometern sollen zahlreiche Moskitosarten und Vögel, besonders Reiher, eine Rolle spielen. Ungeklärt ist die Frage des Erregerreservoirs der epizootischen Variante in den interepidemischen Phasen.

Bei Pferden kommt die Übertragung von VEE-Infektionen durch direkten Kontakt vor, dies scheint epizootisch jedoch bedeutungslos zu sein. Auch diaplazentare VEE-Infektionen sind bei Pferden beobachtet worden. Im September 1995 kam es nach einer ungewöhnlich langen Regenzeit im Norden Venezuelas, übergreifend auf Kolumbien (Halbinsel La Guajira), zu einer VEE-Epidemie, von der schätzungsweise 13 000 Personen betroffen waren. Konvulsionen traten bei 4% der Erkrankten auf, die Letalität betrug 0,7%.

Infektionen des Menschen durch Aerosole kamen als Laborinfektionen durch undichte Zentrifugenröhrchen vor; eine direkte Mensch-zu-Mensch-Übertragung ist nicht bekannt. Ein Stamm mit erhöhter Virulenz wurde zu einer biologischen Waffe entwickelt, die durch Aerosole verbreitet werden kann.

Krankheitsbild

Die Inkubationszeit beträgt nach dem Stich eines infizierten Moskitos 2–3 Tage, kann aber nach Infektionen durch hochtitrige Aerosole nur 24 h betragen.

Die Krankheit verläuft meist unter dem Bild einer milden bis schweren Erkrankung der Atemwege mit heftigen frontalen Kopfschmerzen, Myalgien und hohem Fieber. Der Krankheitsverlauf der VEE ist bei Erwachsenen milder als bei Kindern. Von den relativ seltenen enzephalitischen Verläufen sind fast nur Kinder betroffen: 0,4% der Erkran-

kungen bei Erwachsenen und 4% bei Kindern gehen mit einer Enzephalitis einher. Bei enzephalitischem Verlauf ist die Fieberkurve meist biphasisch, die Enzephalitis tritt beim 2. Fieberanstieg auf. Ihre Symptome sind Reflexanomalien, spastische Paralyse, Krämpfe und Koma. Die Liquorbefunde sind meist unauffällig mit einer geringen Pleozytose. In seltenen Fällen kann es auch zu Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts kommen. Bleibende Schäden (Paralyse, Epilepsie, Tremor, emotionale Instabilität) kommen bei Kindern und Erwachsenen vor. Die Enzephalitis hat eine Letalität von 20%, bei Kindern < 5 Jahren von 35%.

Unter natürlichen Bedingungen können ca. 150 Tierspezies mit dem VEE-Virus infiziert sein. Bei den meisten Haustierarten verläuft die Infektion subklinisch. Hunde und Schweine können manifest erkranken; bei Hunden kann die Erkrankung besonders nach Infektion mit den epizootischen VEE-Stämmen tödlich verlaufen.

Am stärksten sind Pferde von der VEE-Infektion betroffen. Die Schwere des Krankheitsbilds ist variabel. Subklinische und milde Verläufe kommen vor. Meist jedoch verläuft die Krankheit fulminant unter dem Bild einer Allgemeininfektion oder einer Enzephalitis mit letalem Ausgang oder Defektheilung. Die Hälfte aller Erkrankungen bei Pferden geht mit einer Enzephalitis einher, letale Verläufe sind auch ohne enzephalitische Erscheinungen möglich.

Diagnose

Da beim Menschen 97% aller VEE-Erkrankungen nur mit milden, uncharakteristischen Symptomen einhergehen, wird die Diagnose oft nicht gestellt, wenn nicht andere Umstände (Aufenthalt in einem Epizootie- oder Enzootiegebiet, Enzephalitis bei Pferden) den V.a. eine VEE-Infektion lenken.

Der kulturelle Virusnachweis gelingt leicht aus Blut, Rachenspülwasser, Gewebeproben und Liquor. Der Erreger nachweis er-

folgt durch die RT-PCR. Auch wird die RT-PCR zur Typisierung der Virusisolate eingesetzt.

Unter den serologischen Reaktionen ist der Neutralisationstest typspezifisch. Für serologische Routineuntersuchungen werden neben dem Hämagglutinationshemmtest auch Enzymimmunoassays verwendet. Bei der Interpretation von Antikörperbefunden sind mögliche Kreuzreaktionen zu zahlreichen anderen Alphaviren zu berücksichtigen.

Differenzialdiagnose

Bei enzephalitischen Verläufen sind zahlreiche Virusenzephalitiden, insbesondere durch Entero-, Mumps-, Masern-, Varizellen- und Arboviren, differenzialdiagnostisch auszuschließen. Seit 1999 ist zudem differenzialdiagnostisch an die Möglichkeit einer West-Nil-Virus-Infektion zu denken.

Therapie

Der Verlauf ist oft gutartig. Eine spezielle Therapie gibt es nicht. Enzephalitische Verläufe werden wie andere Formen der Virusenzephalitis symptomatisch und supportiv behandelt.

Prophylaxe

Für die prophylaktische Anwendung beim Menschen gibt es eine experimentelle formalinaktivierte Vakzine, die aber keine allgemeine Bedeutung erlangt hat, sondern nur zum Schutz hochgradig gefährdeter Laborpersonals mit gutem Erfolg eingesetzt wird.

Zur Anwendung bei Pferden gibt es seit 30 Jahren formalinaktivierte Vakzinen. Heute werden meist attenuierte Lebendvakzinen verwendet, durch die Pferde lebenslang geschützt werden.

Weitere Maßnahmen zur Begrenzung und Eindämmung von Epizootien bestehen in Transportbeschränkungen für Pferde, Impfung von Pferden und Moskitobekämpfung. Da infizierte Pferde und auch der infi-

zierte Mensch während der Virämie zur Infektionsquelle für Moskitos werden können, ist es wichtig, Moskitos von infizierten Menschen und Tieren fern zu halten.

1.2.4 Semliki-Forest-Virus-Infektion

Es handelt sich um eine Arbovirusinfektion, die meist asymptomatisch verläuft, beim Menschen aber unter ungünstigen Umständen zur Erkrankung führen kann.

Ätiologie

Semliki-Forest-Virus ist ein Alphavirus aus der Familie der Togaviridae.

Virusvarianten des SFV finden derzeit als Vektorsystem für eukaryote Expression und für Gentherapie eine breite Anwendung in der Forschung und bei der Entwicklung von neuen Vakzinen. Auch dient das Virus als Modellinfektion für Untersuchungen zur Pathogenese von Enzephalitiden.

Vorkommen und Verbreitung

SFV wurde 1942 von *Aedes abnormalis*-Moskitos in Uganda, später in verschiedenen afrikanischen Ländern aus zahlreichen anderen Mosquitoarten und von wild lebenden Vögeln isoliert. Virusspezifische Antikörper wurden bei wild lebenden Nagern, bei Haustieren und bei der Bevölkerung in zahlreichen afrikanischen und asiatischen Ländern wie auch auf dem Balkan gefunden. Seropositive Befunde konnten auch bei Laborpersonal, das mit SFV arbeitete, nachgewiesen werden. In 3 Fällen von Laborinfektionen wurde der Erreger vom Menschen isoliert.

1990 wurde erstmals ein Ausbruch in der Zentralafrikanischen Republik mit über 20 klinischen Fällen beschrieben. Die wenigen Berichte über humane Infektionen weisen allerdings auf eine nur geringe humanpathogene Bedeutung des Virus hin.

Übertragung

Die Übertragung erfolgt durch Moskitostiche, aber auch durch Kontakt mit kontaminiertem Material bzw. durch Aerosole (Laborinfektionen).

Krankheitsbild

Die Patienten in der Zentralafrikanischen Republik hatten Fieber, Kopfschmerzen, Arthralgien und Myalgien, einige hatten Diarrhöen, Bauchschmerzen und Konjunktivitis. Einige Fälle von Laborinfektionen wurden beschrieben. In einem Fall kam es zu einer tödlichen Enzephalitis.

Diagnose

Die Isolierung des Virus gelingt in Zellkulturen (Hühnerembryo-Fibroblasten) und erfolgte in dem erwähnten Erkrankungsfall mit tödlichem Ausgang aus dem Liquor cerebrospinalis. Eine gruppenspezifische RT-PCR (semi-nested PCR) wurde zur Erkennung von Alphaviren beschrieben. In seroepidemiologischen Untersuchungen erfolgte früher der Nachweis einer SFV-Infektion mit dem Hämagglutinationshemmtest. Heute stehen Enzymimmunoassays zur Verfügung.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch müssen andere Arbovirusinfektionen erwogen werden. Epidemisch auftretende Enzephalitiden bei Pferden können den V.a. eine SFV-Infektion begründen.

Therapie

Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Die Behandlung ist symptomatisch.

Prophylaxe

Bei Laborarbeiten auch mit als apathogen geltenden Arboviren ist stets mit der Möglichkeit einer zur Erkrankung führenden Infektion zu rechnen. Schutz- und Hygienevorschriften sind streng zu beachten.

1.2.5 Sindbis-Fieber

Sindbis-Fieber ist eine beim Menschen auftretende, mild verlaufende fieberhafte Erkrankung, begleitet von einem vesikulären Exanthem. Aufgrund serologischer Befunde wird angenommen, dass beim Menschen vielfach klinisch inapparente Infektionen vorkommen.

Ätiologie

Der Erreger ist ein Alphavirus aus der Familie der Togaviridae, das aufgrund genetischer und immunologischer Verwandtschaft dem Komplex des WEE-Virus zugeordnet wird. Subtypen des Sindbis-Virus kommen in Afrika (Babanki-Virus), in Asien (Kyzylgach-Virus), in Europa (Ockelbo- und Pogosta-Virus) und in Australien (Wataroa-Virus) vor.

Vorkommen

Das Virus wurde zuerst 1955 aus *Culex*-Mokitos in Sindbis (Ägypten) isoliert. Seither wurde es durch serologische Befunde und Virusisolate in vielen Ländern Afrikas und Asiens, in Australien und in Europa (Tschechien, Schweden und Finnland) nachgewiesen. Wildvögel sind das Erregerreservoir. Paarhufer machen eine inapparente Infektion durch. Vögel können mit verschiedenen Subtypen des Sindbis-Virus latent infiziert sein, das Virus findet sich in ZNS, Blut und Leber.

In manchen Gegenden (z.B. im Niltal und in anderen Teilen Afrikas) findet man bei einem hohen Prozentsatz der Bevölkerung und der Haustiere Antikörper gegen Sindbis-Virus.

Krankheiten, die durch SIV verursacht werden, werden in mehr als 20 Ländern in Afrika, Asien, Europa und Australien beobachtet.

In Skandinavien wurden Sindbis-Virus-Infektionen unter verschiedenen Namen als Ockelbo-Krankheit in Schweden und als Pogosta-Krankheit oder Karelisches Fieber in

Finnland beschrieben. Die Erreger dieser Krankheiten sind nicht mit Sindbis-Virus identisch, aber sehr nahe verwandt. Eine Verbindung dieser Infektionen mit dem Auftreten rheumatoider Arthritiden wird angenommen.

Übertragung

Das Virus wird durch zahlreiche ornithophile Moskitoarten (*Anopheles* spp., *Mansonia* spp., *Aedes* spp. und *Culex* spp.) übertragen. *Culex univittatus* ist eine ornithophile Moskitospezies, die in Südafrika als Hauptvektor identifiziert wurde. Diese Moskitos attackieren nach explosionsartiger Vermehrung in Feuchtperioden auch Menschen. Durch die Existenz eines gemeinsamen Erhaltungszyklus zwischen Wildvögeln und *Culex*-Arten besteht eine enge epidemiologische Beziehung des SIV mit dem West-Nil-Virus, einem Flavivirus. Epidemien beider Viren treten gleichzeitig auf. In Israel wurden Antikörper gegen West-Nil-Virus signifikant häufiger in Seren mit Sindbis-Antikörpern als in Normalseren gefunden. Infektionen des Menschen erfolgen nur tangential zum natürlichen Infektionszyklus und spielen epidemiologisch keine Rolle.

Krankheitsbild

Die Inkubationszeit beträgt bei SINF < 1 Wo. Die Krankheit beginnt mit mäßigem Fieber, Kopf- und Gelenkschmerzen. An Rumpf und Gliedern entwickelt sich ein zunächst makulopapulöses, später vesikuläres Exanthem. Gelegentlich wird eine leichte Rachenentzündung beobachtet. Die akute Krankheit dauert bis zu 10 Tagen; bis zur vollkommenen Genesung können mehrere Wochen vergehen. In Schweden wurden anhaltende Gelenksbeschwerden bis zu 2 Jahren nach Krankheitsbeginn beobachtet.

Diagnose

Die Diagnose wird durch Virusisolation aus dem Blut des Patienten und häufiger aus

Bläscheninhalt oder durch serologische Untersuchung mittels Enzymimmunoassay gestellt. Für den Virusnachweis steht eine RT-PCR zur Verfügung.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch müssen West-Nil-Fieber (WNF), Chikungunya- und O'nyongnyong-Fieber sowie in Australien und Ozeanien RRF berücksichtigt werden. Röteln und Erythema infectiosum (Parvovirus B19) führen zu Fehldiagnosen.

Therapie

Die Behandlung erfolgt symptomatisch. Bei Arthritiden sollten Kortikosteroide und Azetylsalizylat vermieden werden. Nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Diclofenac) sind wirksam.

Prophylaxe

Prophylaktisch Moskitonetze verwenden und Repellentien einsetzen.

1.2.6 Epidemische Polyarthrititis – Ross-River- und Barmah-Forest-Virus-Infektion

Die epidemische Polyarthrititis oder Ross-River-Virus-Infektion ist eine in Australien vorkommende Arbovirusinfektion, die durch ein generalisiertes Exanthem und Polyarthrititis charakterisiert ist.

Klinisch und serologisch bestehen enge Beziehungen zum Chikungunya-, O'nyongnyong- und Mayaro-Fieber.

Ätiologie

Erreger ist das Ross-River-Virus, ein Alphavirus aus der Familie der Togaviren. Das Barmah-Forest-Virus, ein eng verwandtes Virus, wurde 1989 in Westaustralien aus Moskitos isoliert. Es verursacht beim Menschen ein der Ross-River-Virus-Infektion ähnliches Krankheitsbild.

Vorkommen und Verbreitung

Erkrankungsfälle werden in jedem Jahr zwischen Januar und Mai in Queensland (Australien), in Neusüd Wales und Victoria registriert. Meteorologische Daten (Regenfall und Temperatur) erlauben die Voraussage von Epidemien mit Ross-River- und Barmah-Forest-Virus. Die Ross-River-Virus-Infektion ist heute die häufigste vektorübertragene Virusinfektion in Australien. Antikörperträger wurden auch in Neuguinea, auf den Fidschi-Inseln und auf Samoa gefunden. Auf den Fidschi-Inseln gab es 1979 eine Epidemie mit 30 000–40 000 Erkrankten. Ein erneuter Ausbruch wurde 2003 registriert.

Zahlreiche wild lebende und domestizierte Säuger in Australien, insbesondere Rinder, Schafe, Pferde, Schweine, Kängurus u.a. Beuteltiere, Nagetiere und Hunde können unter natürlichen Bedingungen mit Ross-River-Virus inapparent infiziert sein. Auch bei Wildvögeln wurde das Virus nachgewiesen.

Es ist anzunehmen, dass der Erreger in einem Erhaltungszyklus zwischen Moskitos und Säugetieren persistiert. Ungeklärt ist, wie das Ross-River-Virus in der moskitofreien Zeit überwintert.

Übertragung

Aedes vigilax und *Culex annulirostris* sind die wichtigsten Vektoren. Eine vertikale Übertragung des Virus wird bei Moskitos angenommen. Ähnlich wie bei Dengue, CHIK, Gelbfieber und VEE wird auch beim Ross-River-Virus eine durch Arthropoden vermittelte Übertragung von Mensch zu Mensch (urbaner Infektionszyklus) für möglich gehalten.

Krankheitsbild

Die Manifestationsrate beträgt 20–30%. Die Infektion von Makrophagen ist für die Pathogenese der epidemischen Polyarthritits wichtig. Die Makrophagen können entweder über den normalen Virusrezeptor oder in Gegenwart von Antikörpern über den Fc-Rezep-

tor infiziert werden. Im letzteren Fall unterdrückt das Virus die Expression der Gene für wichtige antivirale Mechanismen, den Tumornekrosefaktor (TNF) und die induzierbare NO-Synthase.

Die epidemische Polyarthritits ist eine gutartige Krankheit mit geringgradigen Fieberanstiegen. Die Patienten klagen über Halsschmerzen und Arthralgien, besonders in den kleinen Gelenken der Hände und Füße. Die Gelenke können leicht geschwollen sein. 75% der Patienten klagen über Gelenksbeschwerden, aber nur bei $\frac{1}{3}$ liegt eine echte Arthritits vor. Die Gelenksbeschwerden klingen innerhalb von 1–3 Monaten ab, können aber in einzelnen Fällen bis zu 3 Jahren bestehen. MHC-Antigene vom Typ DR7 und B12, aber nicht B27, sind unter den Arthrititspatienten überrepräsentiert. Ein Übergang der Gelenkaffektion in eine chronische Polyarthritits wurde nicht beobachtet.

Bei vielen Patienten entwickelt sich ein generalisiertes makulopapulöses, gelegentlich auch vesikuläres Exanthem, besonders an dem Stamm und den Extremitäten. Auch Enantheme und Petechien kommen vor. Lymphknotenschwellungen, Schmerzhaftigkeit der Fußsohlen und Handflächen sowie Parästhesien wurden beobachtet. Die akute Krankheit dauert höchstens 2 Wo. Ähnlich wie bei Chikungunya- und Mayaro-Fieber können rekurrende Erkrankungen Beschwerden verursachen.

Bei Tieren sind Erkrankungen durch Ross-River-Virus unbekannt. Es gibt allerdings serologische Hinweise, dass Fälle von Enzephalitis und Polyarthritits bei Pferden auf das Ross-River-Virus zurückzuführen sein könnten.

Ein der epidemischen Polyarthritits (Ross-River) ähnliches Krankheitsbild mit Polyarthritits, Arthralgien, Myalgien, Fieber, Exanthem und Somnolenz wird durch ein weiteres Alphavirus, das Barmah-Forest-Virus, verursacht. Das Virus wurde 1989 im Westen Australiens aus Moskitos (*Culex annulirostris*)

isoliert, durch die es auch übertragen wird. Erkrankungen des Menschen treten oft nach Epidemien mit dem Ross-River-Virus auf. Die Rate klinisch inapparenter Infektionen ist beim Barmah-Forest-Virus höher als beim Ross-River-Virus. Beide Viren benutzen die gleichen Vektoren. Als Vertebratenwirt des Barmah-Forest-Virus kommen Beuteltiere in Frage.

Diagnose

Der Virusnachweis aus Serum gelingt nur, solange Antikörper noch nicht vorhanden sind. Wegen der anfänglich geringen Beschwerden kommen die meisten Patienten erst spät in ärztliche Behandlung. Virusisolierungen aus Gelenkflüssigkeit gelangen bisher nicht, Virusantigen wurde allerdings gefunden. Die beste Methode zur Virusisolierung ist die Verimpfung auf C6/36-Zellen, eine Moskitozelllinie.

Eine speziesspezifische RT-PCR wurde für RRV etabliert und wird zum Virusnachweis in Blut und Synovialflüssigkeit sowie zur Identifizierung von Zellkulturisolaten eingesetzt.

Die Krankheit wird meist aufgrund serologischer Befunde diagnostiziert. Hierzu stehen Enzymimmunoassays für den Nachweis von RRV-spezifischem IgM und IgG zur Verfügung. Die serologischen Kreuzreaktionen mit Chikungunya-, O'nyong-nyong- und Mayaro-Virus (MAYV) haben wegen der unterschiedlichen geographischen Verbreitung dieser Viren keine große Bedeutung.

Differenzialdiagnose

Voll ausgeprägte Krankheitsfälle mit Exanthem und Polyarthritiden bereiten besonders bei epidemischem Auftreten keine diagnostischen Schwierigkeiten. Bei sporadisch und abortiv verlaufenden Krankheitsfällen wird die Diagnose häufig übersehen. Differenzialdiagnostisch sind v.a. akute Arthritiden anderer Ursachen, z.B. nach Röteln, Ringelröteln oder Lyme-Borreliose, CHIK, Arzneimittel-

telunverträglichkeit und rheumatisches Fieber zu berücksichtigen. Dengue-Fieber (DEN) verursacht Muskelschmerzen ohne Gelenkbeteiligung. Bei vesikulären Exanthenen müssen Varizellen und SINF ausgeschlossen werden. In den Fällen mit ZNS-Beteiligung müssen differenzialdiagnostisch die Murray-Valley-Enzephalitis u.a. Erreger von Enzephalitiden berücksichtigt werden.

Therapie

Eine spezifische Therapie ist nicht verfügbar und nicht notwendig. Bei starken Gelenksbeschwerden können nichtsteroidale Antiphlogistika, wie z.B. Diclofenac, zur Schmerzlinderung und raschen Wiederherstellung der Beweglichkeit eingesetzt werden. Vor der Verwendung von Steroiden wird gewarnt.

Prophylaxe

Ein aktiver Impfstoff steht nicht zur Verfügung. Beim Aufenthalt in endemischen Regionen ist auf konsequenten Schutz vor Mückenstichen durch Tragen körperbedeckender Kleidung und Anwendung von Repellentien zu achten.

1.2.7 Chikungunya-Fieber

Es handelt sich um eine durch Moskitos übertragene, in Afrika, auf den Inseln des Indischen Ozeans, in Südasien und Südostasien vorkommende Alphavirusinfektion, die beim Menschen klinisch durch heftige Polyarthralgien und ein makulopapulöses Exanthem gekennzeichnet ist. Bei Affen verläuft die Infektion mit diesem Virus ähnlich wie Dengue-Fieber, bei Vögeln dagegen inapparent.

Der Name Chikungunya stammt aus der Suaheli-Sprache und bedeutet: das, was beugt.

Ätiologie

Der Erreger ist ein Togavirus aus dem Genus *Alphavirus*.

Dieses Virus weist serologisch eine enge Verwandtschaft mit O'nyong-nyong-, Mayo-, Ross-River- und Semliki-Forest-Virus auf, nicht dagegen mit anderen Alphaviren.

Vorkommen und Verbreitung

Virusisolierungen und Antikörperrnachweise sind aus Afrika, von den Inseln des Indischen Ozeans, aus Süd- und Südostasien sowie nach Einschleppung des Virus auch aus Norditalien bekannt. Man darf annehmen, dass Chikungunya-Virus in allen afrikanischen Ländern südlich der Sahara vorkommt. Epidemien traten auch in zahlreichen Ländern des Indischen Ozeans, Süd- und Südasiens auf. Von besonderer Bedeutung war die massive Epidemie im Indischen Ozean, die 2004 in Kenia begann und sich 2005 über die Komoren nach Reunion ausdehnte und in der Folge nahezu alle Anrainerstaaten betraf. Über Reunion wurde das Virus durch Reisende nach Europa eingeschleppt, wo die Epidemie durch die autochthone Weiterverbreitung 2007 in Italien ihren Höhepunkt erreichte.

Erregerreservoirs scheinen in Afrika vorwiegend wild lebende Primaten, möglicherweise auch Fledermäuse, Buschbabies (Galagidae), Vögel und einige andere Tierarten zu sein. Antikörper wurden bei afrikanischen Grünen Meerkatzen, Orang-Utans und Schimpansen nachgewiesen.

Möglicherweise besteht ähnlich wie beim Gelbfieber ein ruraler oder Urwaldinfektionszyklus neben einem urbanen Zyklus.

Ähnlich wie die Flaviviren, Gelbfieber- und Dengue-Virus hatte Chikungunya-Virus im Vektor *Stegomyia (Aedes) aegypti* die Neue Welt erreicht, wo es jetzt allerdings nicht mehr vorkommt. Im Gegensatz zum Gelbfieber, aber in Übereinstimmung mit Dengue hat das Chikungunya-Virus weite Verbreitung im südostasiatischen Raum gefunden. Simultaninfektionen mit Dengue-Viren kommen vor. Wie der Ausbruch von Chikungunya 2007 in Italien eindrücklich gezeigt,

ist auch *Aedes albopictus* von zunehmender Bedeutung bei der Weiterverbreitung von Chikungunya. Hierdurch besteht auch die Gefahr der zukünftigen Weiterverbreitung nach Australien, Neuseeland und auf die Inseln Ozeaniens.

Übertragung

Bei Epidemien in asiatischen Großstädten wurde vorwiegend *Aedes aegypti* als Vektor nachgewiesen. Es ist anzunehmen, dass der Mensch bei diesen Epidemien nicht Nebenvirt, sondern Hauptwirt und Infektionsquelle für die Moskitos war. Eine vertikale Virusübertragung findet bei den Moskitos nicht statt.

Bei afrikanischen Epidemien treten neben *Aedes aegypti* noch *Culex pipiens fatigans*, *Aedes africanus*, *Aedes furcifer taylori* und *Mansonia*-Arten als Vektoren auf. *Aedes furcifer taylori* und *Aedes africanus* frequentieren den Urwald und bevorzugen wilde Primaten als Wirte. Bei der Weiterverbreitung gewinnt *Aedes albopictus* zunehmende Bedeutung.

Während einer Epidemie kann es potenziell auch zur Übertragung von Chikungunya-Virus über Blutkonserven und Plasma durch virämische Spender kommen.

Krankheitsbild

Die Inkubationszeit wird mit 6–10 Tagen angegeben. Bei 2 Laborinfektionen durch Moskitostiche wurden Inkubationszeiten von 22 und 80 h beobachtet.

Die Krankheit beginnt plötzlich mit Fieberanstieg und heftigsten Gelenkschmerzen, die den Patienten sofort bewegungsunfähig machen. Rücken- und Gliederschmerzen können sehr ausgeprägt sein. Daneben treten Myalgien, Brechreiz, Erbrechen, Kopfschmerz, Schnupfen, Konjunktivitis, Retrobulbärschmerz, Photophobie und Lymphadenopathie auf. Das Fieber dauert 3–10 Tage und verläuft oft biphasisch. Um den 2.–5. Tag entwickelt sich ein makulopapulöses Exanthem, das hämorrhagisch sein kann.

Hämorrhagische Verläufe wurden bei afrikanischen Epidemien nicht beschrieben; in Asien werden sie mit einer Frequenz von 5–7% beobachtet. Die Letalität wird mit durchschnittlich 0,4%, bei Kindern mit 2,8%, bei älteren Menschen mit 1,6% angegeben; subklinisch verlaufende Fälle sind dabei nicht berücksichtigt.

Den Arthralgien liegt oft eine klinisch nachweisbare Arthritis mit Rötung, Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke zugrunde. Auch periartikuläre Knötchen wie bei einer rheumatoiden Arthritis sollen vorkommen. Arthralgien und Ödeme können noch wochenlang nach einer Erkrankung Beschwerden verursachen. Bleibende Schäden kommen nicht vor.

Eine Infektion in der Schwangerschaft führt nach den Beobachtungen während der Epidemie auf Reunion nicht zu einer konnatalen Schädigung.

Diagnose

Bis zu 6 Tagen nach Krankheitsbeginn kann das Virus aus dem Patientenblut (über Tierversuch, Zellkulturen) isoliert werden. Allerdings können bei der Virustypisierung Kreuzreaktionen mit O'nyong-nyong-Virus (ONNV), Mayaro- und Ross-River-Virus Schwierigkeiten bereiten. Der Virusnachweis erfolgt mittels RT-PCR.

Die serologische Diagnostik ist bei Chikungunya-Virus-Infektionen unzuverlässig, weil – jedenfalls in afrikanischen Seren – eine sichere Differenzierung gegenüber O'nyong-nyong-Infektionen nicht möglich ist. Das Gleiche gilt für Mayaro- und Ross-River-Virus-Infektionen, deren Verbreitungsgebiet sich allerdings nicht mit Chikungunya überschneidet. Bei der Diagnostik von erkrankten Reiserückkehrern dürfte die serologische Diagnostik allerdings wegen des Fehlens anderer kreuzreagierender Alphavirusantikörper zielführend sein.

Differenzialdiagnose

Ähnliche klinische Symptome werden durch verwandte Alphaviren, O'nyong-nyong-, Mayaro-, Ross-River- und Sindbis-Virus verursacht. Auch das Rötelnvirus, ein Togavirus aus dem Genus *Rubivirus*, ist ein Arthritisreger. Dengue-Infektionen können differenzialdiagnostisch Schwierigkeiten bereiten, wenn die Myalgien für Arthritiden gehalten werden. Dengue-Fieber verursacht nie Arthritiden, aber im Gegensatz zu Chikungunya häufig hämorrhagische Manifestationen. Außerdem sind O'nyong-nyong-, Sindbis- und West-Nil-Fieber differenzialdiagnostisch zu erwägen.

Therapie

Die Behandlung ist symptomatisch. Die heftigen Gelenkschmerzen können die Gabe starker Analgetika erforderlich machen. Nichtsteroidale Antiphlogistika können zur Schmerzlinderung und raschen Wiederherstellung der Beweglichkeit eingesetzt werden. Vor der Verwendung von Steroiden ist dringend zu warnen.

Prophylaxe

Eine kommerziell hergestellte, beim Menschen anwendbare Vakzine gibt es nicht. Eine experimentelle attenuierte Lebendvakzine steht für Laborpersonal mit hoher Exposition zur Verfügung. Wichtig ist der Schutz gegen Moskitos. Maßnahmen zur Malaria-Kontrolle können die Epidemiologie von Chikungunya beeinflussen. Wegen der Möglichkeit, dass *Aedes aegypti* einen urbanen Infektionszyklus etabliert, muss verhindert werden, dass virämische Patienten durch Moskitos gestochen werden. Zur Vorbeugung gegen Epidemien ist die Bekämpfung gegen Epidemien ist die Bekämpfung von *Aedes aegypti* in stadtnahen Habitaten erforderlich.

1.2.8 O'nyong-nyong-Fieber

Ursache dieser Erkrankung ist eine in Ostafrika vorkommende Arbovirusinfektion. Sie geht beim Menschen mit Fieber, Arthralgien, Exanthem und Lymphadenitis einher. Der Name entstammt der Acholi-Sprache und bedeutet: sehr schmerzhaft und schwach. In Westafrika wurde Igbo-Virus, ein mit dem O'nyong-nyong-Virus identisches Virus, identifiziert.

Ätiologie

Der Erreger ist ein Alphavirus, serologisch eng mit Chikungunya-, Semliki-Forest-, Mayaro- und Ross-River-Virus verwandt. Das Virus kann als Subtyp des Chikungunya-Virus aufgefasst werden.

Vorkommen und Verbreitung

Eine größere Epidemie, die auf Kenia, Tansania und Malawi übergriff, wurde 1959 in Uganda registriert. Auch in den folgenden Jahren wurden in diesen Ländern Fälle von ONN festgestellt. In mehreren Ländern Westafrikas wurden Ausbrüche, wie zuletzt 2003 in der Elfenbeinküste, beobachtet. In unregelmäßigen Intervallen kommt es zu kleineren Epidemien.

Das natürliche Erregerreservoir ist bisher nicht bekannt. In einem infizierten Gebiet kommt es zu schneller Verbreitung mit hohen Befallsraten. Dies zeigt, dass ein wirksamer Amplifikationswirt vorhanden sein muss.

Übertragung

O'nyong-nyong wird durch *Anopheles gambiae* und *Anopheles funestus* übertragen. Das O'nyong-nyong-Virus ist das einzige Arbovirus, das durch *Anopheles*-Spezies übertragen wird.

Krankheitsbild

Die Inkubationszeit wird mit 8 Tagen angegeben. Die Krankheit beginnt abrupt mit Fie-

ber, Schüttelfrost und Nasenbluten. Weitere Symptome sind Polyarthralgien, Kopf- und Augenschmerzen, ein vom Gesicht zum Stamm wanderndes, juckendes Exanthem und eine ausgeprägte Lymphadenopathie, besonders der zervikalen Lymphknoten. Das Fieber dauert 4–5 Tage. Der Verlauf ist immer gutartig.

Während einer Epidemie 1996 und 1997 in Uganda wurden Befallsraten von 40–70% der Bevölkerung beobachtet. Die Dauer der Gelenksbeschwerden betrug zwischen 1–14 Tagen, im Mittel 4 Tage. Betroffen waren v.a. die Knie- und Fußgelenke.

Unter experimentellen Bedingungen ist das Virus nur bei intrazerebraler Injektion in Saugmäuse pathogen.

Diagnose

Klinisch ist O'nyong-nyong- kaum vom Chikungunya-Fieber zu unterscheiden. Bei Letzterem fehlt i.d.R. die Lymphadenopathie. Wie Chikungunya-Virus kann der Erreger in der Fieberphase aus dem Blut über Zellkulturen isoliert werden. Die RT-PCR steht zum Nachweis des O'nyong-nyong-Virus zur Verfügung. Serologische Tests zum Nachweis spezifischer Antikörper wurden etabliert. Allerdings ist mit einer hohen Kreuzreaktivität mit anderen Alphaviren zu rechnen.

Differenzialdiagnose

Alle fieberhaften Infektionen sind differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen, insbesondere, wenn sie mit Arthralgien oder Arthritis einhergehen. Aus geographischen Gründen ist neben Röteln und SINF v.a. an CHIK zu denken.

Therapie

Die Therapie ist symptomatisch. Diclofenac kann zur Schmerzlinderung und raschen Wiederherstellung der Beweglichkeit eingesetzt werden.

Prophylaxe

Zur Prophylaxe ist der Schutz gegen Moskitos wichtig (Repellentien, Mückenbekämpfung).

1.2.9 Mayaro-Fieber

Mayaro-Fieber ist eine gutartige, bisher nur in den tropischen Regionen Südamerikas vorkommende Arbovirusinfektion, die durch Fieber, Arthralgien und Exanthem gekennzeichnet ist.

Ätiologie

Erreger des Mayaro-Fiebers ist ein Alphavirus, das enge serologische Verwandtschaft mit Chikungunya-, Ross-River- und O'nyong-nyong-Virus aufweist.

Vorkommen und Verbreitung

Das Virus wurde von erkrankten Menschen in Brasilien, Trinidad, Bolivien, Guyana und Surinam isoliert. Serologisch ist das Vorkommen von Mayaro-Virus in Guyana, Kolumbien, Peru und Panama belegt. Epidemien wurden in Peru, Brasilien und Bolivien bei Menschen, die in Urwaldregionen leben, beobachtet.

Verschiedene südamerikanische Affenarten besitzen zu einem hohen Prozentsatz Antikörper gegen Mayaro-Virus und gelten als Erregerreservoir. Daneben gibt es serologische Hinweise auf Infektionen bei Wildvögeln.

Die Kenntnis des Mayaro-Fiebers basiert auf Beobachtungen von 3 Epidemien mit weniger als 100 Fällen, bei denen ausschließlich Menschen mit engem Kontakt zum Wald erkrankten. Epidemien wurden in neuerer Zeit in ländlichen Regionen Südamerikas mehrfach beobachtet. Gelegentlich kann Mayaro-Fieber als reisemedizinische Erkrankung nachgewiesen werden.

Übertragung

Von verschiedenen Mosquitoarten (*Haemagogus* spp., *Culex* spp. u.a.) wurde das Mayaro-Virus isoliert. Die Übertragbarkeit durch Moskitos ist experimentell nachgewiesen. *Haemagogus janthinomys* erscheint als ein Hauptvektor für Gelbfieber- und Mayaro-Virus in Brasilien. Marmosets (*Calithrix argentata*) sind vermutlich der Amplifikationswirt für Mayaro-Virus im Regenwald.

Krankheitsbild

Die Inkubationszeit beim Menschen beträgt ca. 6 Tage.

Die Erkrankung manifestiert sich mit Fieber, Kopfschmerzen, Schmerzen im Epigastrium, Rückenschmerzen, Arthralgien, Schüttelfrost, Brechreiz, Photophobie, Exanthem und Lymphadenopathie. Die Arthralgien betreffen vorwiegend die Hand- und Fußgelenke, Finger und Zehen, sie werden von allen Erkrankten angegeben; nur in 20% der Fälle finden sich Gelenkschwellungen. Die Arthralgien können über Wochen und Monate bestehen oder rekurren. Das makulopapulöse Exanthem ist an Oberkörper und den Extremitäten besonders ausgeprägt, oft auch generalisiert. Exantheme wurden in $\frac{2}{3}$ aller bestätigten Fälle gefunden, bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen. Arthralgien bestanden bei allen Patienten und führten vorübergehend zu erheblichen Beeinträchtigungen, die manchmal 2 Monate und länger anhielten. Thrombopenie und Leukopenie bestanden in den meisten Fällen.

Bei Tieren verläuft die Infektion asymptomatisch.

Diagnose

Das Virus kann durch Verimpfung von Blutplasma auf Verozellen oder Moskitozellkulturen zu Krankheitsbeginn isoliert werden. Für die Diagnostik steht die RT-PCR zur Verfügung. Bei der Virustypisierung sind die Kreuzreaktionen mit Chikungunya-, O'nyong-nyong-, Ross-River- und Semliki-For-

Virus zu berücksichtigen. Aufgrund der unterschiedlichen geographischen Verbreitung dieser Viren werden Kreuzreaktionen kaum Schwierigkeiten bereiten. Der Nachweis von Antikörpern erfolgt mittels Enzymimmunoassay.

Differenzialdiagnose

Mayaro-Fieber ähnelt klinisch dem Chikungunya-, O'nyong-nyong- und Ross-River-Fieber, ist aber die einzige unter diesen Krankheiten, die in Mittel- und Südamerika anzutreffen ist.

Neben Röteln, Ringelröteln, Lyme-Borreliose müssen Arzneimittelexantheme und chronische Polyarthritiden differenzialdiagnostisch erwogen werden.

Therapie

Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt und wegen des gutartigen Krankheitsverlaufs auch nicht erforderlich. Nichtsteroidale Antiphlogistika können zur Schmerzlinderung und raschen Wiederherstellung der Beweglichkeit eingesetzt werden.

Prophylaxe

Als Prophylaxe vor Moskitos empfiehlt sich die Anwendung von Moskitonetzen und Repellentien.

1.3 Flaviviren

Zur Familie Flaviviridae, Genus *Flavivirus* (früher Gruppe B der Arboviren), zählen humanpathogene Viren, die durch Moskitos, und solche, die durch Zecken verbreitet werden. Prototyp dieser Familie ist das Gelbfiebervirus.

Erreger

Flaviviren sind wie Alphaviren umhüllte Viren mit kubischem Nukleokapsid und einsträngiger RNA von Plusstrangpolarität als Genom. Die Partikel haben Durchmesser

von 37–50 nm. Sie bestehen aus 3 Strukturproteinen, dem Kapsidprotein, dem M-Protein und dem E-Protein. Die beiden Letzteren sind glykosilierte Membranproteine, das E-Protein ist das Rezeptorbindende Protein. Im Unterschied zu den Alphaviren befinden sich die Gene für die Strukturproteine am 5'-Ende des Genoms, am 3'-Ende findet sich die Information für insgesamt 7 Nichtstrukturproteine. Das gesamte Genom bildet einen polyzistronischen Messenger und dient zur Translation eines Polypeptids, das in statu nascendi proteolytisch gespalten werden muss. Es wird also keine subgenomische Messenger-RNA gebildet. Die Sprossung erfolgt bei den Flaviviren nicht an der Zytoplasmamembran, sondern an den Membranen zytoplasmatischer Vesikel. Das Virus wird durch Lyse der Zellen freigesetzt.

Die Flaviviren von klinischer Bedeutung fallen in 3 Antigenkomplexe, die hinsichtlich Vektorgebrauch und Pathogenität Ähnlichkeiten aufweisen. Wie bei anderen Virusfamilien ist die genuspezifische Immunreaktivität mit dem Kapsidprotein verbunden. Flaviviren haben nur ein Glykoprotein, das gruppen-, komplex- und subtypspezifische Antigen determinanten besitzt. Dabei sind die gruppenspezifische Reaktivität mit der Domäne A, die komplexspezifische mit der Domäne B und die subtypspezifische mit der Domäne C assoziiert. Diese Reaktivitäten sind jedoch nicht streng voneinander getrennt. Deswegen resultiert aus jeder Flavivirusinfektion ein breites Spektrum heterotyper Reaktionen. Die frühe Immunantwort gegen ein bestimmtes Virus kann protektive Immunität gegen verwandte Viren induzieren. Einige Wochen später überwiegen die subtypspezifischen neutralisierenden Antikörper, aber die gruppenspezifische Reaktivität ist nicht verschwunden, und anamnestiche Reaktionen können durch jede zusätzlich auftretende Flavivirusinfektion erzeugt werden. Diese heterotypische Immunantwort gegen ein 2. Flavivirus wird

für die gesteigerte Virulenz und geänderte Pathogenität verantwortlich gemacht. Gruppenspezifische Antikörper führen zu einer Steigerung der Virusreplikation. Eine durch Antikörper vermittelte Infektion der Makrophagen ist bei primärer Infektion mit einem Dengue-Virus nicht nachweisbar, kommt aber bei Infektion mit einem anderen Dengue-Virus-Serotyp vor. In früheren Zeiten hat eine wirksame geographische Trennung ein Überlappen verschiedener Flaviviren in einem Gebiet weitgehend verhindert. Durch den internationalen Reiseverkehr wurde diese Trennung aufgehoben, und Globalisierung führte zu gesteigerter Virulenz, weil die Wahrscheinlichkeit, nacheinander mit 2 verwandten Flaviviren infiziert zu werden, größer geworden ist. Die komplizierte Antigenstruktur ist für die Familie der Flaviviren einzigartig. Sie verursacht Probleme durch veränderte Pathogenität und erschwert die Produktion sicherer Vakzinen.

Die typischen, durch Flaviviren verursachten Krankheitsbilder reichen von Enzephalitiden bis zu hämorrhagischen Fiebern. Man kennt 66 Virustypen und unterscheidet mindestens 8 verschiedene Viruskomplexe innerhalb des Genus *Flavivirus*, die durch serologische, ökologische und genetische Verwandtschaft gekennzeichnet sind. Es werden nur die Viruskomplexe erwähnt, die wichtige humanpathogene Erreger enthalten:

- ▲ Der durch Zecken übertragene (TBE-) Komplex:
 - FSME in Europa und RSSE in Russland und Ostasien (s. Abschn. 1.3.1)
 - Louping ill (LI) in England und Negeshi-Virus-Enzephalitis in Japan (s. Abschn. 1.3.2)
 - Powassan-Virus-Enzephalitis (PE) und Modoc-Virus-Enzephalitis in Nordamerika (s. Abschn. 1.3.3)
 - Kyasanur Forest Disease in Indien (Indische Waldkrankheit und Alkhurma-Virus (ALKV) im Vorderen Orient; s. Abschn. 1.3.4)

- Omsker Hämorrhagisches Fieber (OHF) in Sibirien (s. Abschn. 1.3.5)
- ▲ Der durch Moskitos übertragene Komplex des Virus der JE und verwandter Enzephalitisviren:
 - Japanische Enzephalitis in Südostasien (s. Abschn. 1.3.6)
 - Murray-Valley-Enzephalitis in Australien und Neuguinea (s. Abschn. 1.3.7)
 - St. Louis-Enzephalitis in Nord- und Südamerika (s. Abschn. 1.3.8)
 - Rocio-Enzephalitis in Südamerika (s. Abschn. 1.3.9)
 - West-Nil-Fieber in Afrika, Europa, Asien und Nordamerika (s. Abschn. 1.3.10) und Usutu-Virus (s. Abschn. 1.3.11)
- ▲ Erreger von Gelbfieber und Dengue, die 2 eng verwandte Antigenkomplexe bilden:
 - Wesselsbron Disease (WD) in Afrika (s. Abschn. 1.3.12)
 - Gelbfieber (YF) in Äquatorialafrika und Südamerika (s. Abschn. 1.3.13)
 - Dengue-Fieber Typ 1–4 in Asien, Afrika, Mittel- und Südamerika (s. Abschn. 1.3.14)

Vorkommen und Verbreitung

Flaviviren sind weltweit verbreitet. Zwischen ihren Verbreitungsgebieten gibt es wenig Überschneidung. Dies wird darauf zurückgeführt, dass neutralisierende Antikörper auch andere Flaviviren, nicht nur den homologen Virustyp, neutralisieren können. So scheint die Verbreitung der JE in Australien dadurch behindert zu werden, dass Wildschweine Antikörper gegen die autochthonen Flaviviren, das Murray-Valley-Virus und das Kunjin-Virus, haben. Diese Antikörper sind in der Lage, auch das JE-Virus zu neutralisieren.

Im Vergleich zu den Alphaviren entfalten die meisten Flaviviren eine erheblich größere Dynamik in ihrem epidemiologischen Verhalten. Dengue bspw. war in den 1960er und 1970er Jahren in Mittelamerika völlig eradiert, in Afrika war es selten, und nur in Süd-

ostasien kam noch eine begrenzte Anzahl von Fällen vor. Die Zunahme von 1000 gemeldeten Fällen (1959) auf mehr als 500 000 Fälle pro Jahr (1998) reflektiert auch verbesserte diagnostische Möglichkeiten und verstärkte Aufmerksamkeit, aber dies ist sicher nicht der einzige Grund. Inzwischen hat Dengue die alten Verbreitungsgebiete in Süd- und Mittelamerika wieder zurückerobert. Dengue folgt in dieser Hinsicht dem Wiederauftauchen der Malaria mit 1–2 Dekaden Verzögerung. Für diese Entwicklung und in gleicher Weise für die verstärkte Aktivität von Gelbfieber wird gemeinhin die globale Erwärmung verantwortlich gemacht. Tatsache ist jedoch, dass *Aedes aegypti*, der Hauptvektor von Dengue- und Gelbfieber, ähnlich wie *Anopheles* spp., die Malariaüberträger, durch verbreitete Anwendung von DDT in Asien, Afrika und Südamerika weitgehend eliminiert wurde und nach dem Verbot der DDT-Verwendung nun wieder auftaucht. Da urbane Epidemien von Gelbfieber, Dengue und Chikungunya-Virus durch den gleichen Vektor, *Aedes aegypti*, verbreitet werden, hat man eine Inkompatibilität von Dengue- und Gelbfieber für das Fehlen des Gelbfiebers in Asien verantwortlich gemacht. Auf welcher Stufe des Transmissionszyklus eine solche Inkompatibilität wirksam werden könnte, ist unklar.

Beispiel für die starke epidemiologische Dynamik als Folge ökologischer Eingriffe ist auch die JE. Das Virus benötigt Schweine als Amplifikationswirte, deswegen kommt die JE in muslimischen seltener als in nichtmuslimischen Ländern vor. Hauptvektor für das JE-Virus ist die in Reisfeldern brütende *Culex tritaeniorhynchus*. In mit Stickstoff gedüngten Reisfeldern wachsen Moskitolarven erheblich rascher und zahlreicher heran als in ungedüngten. Dieses Phänomen erklärt die zunehmende Ausbreitung von JE in Indien und Hinterindien.

Die JE ist im gesamten Fernen Osten verbreitet. An der Westküste Indiens über-

schneidet sich das Verbreitungsgebiet mit einem anderen Flavivirus der gleichen Antigengruppe, dem West-Nil-Virus, das im Vorderen Orient, in Südeuropa, Afrika, Nord- und Südamerika vorherrscht. In Nord- und Südamerika sind die St. Louis- und in Südamerika außerdem die Rocio-Enzephalitis als Vertreter dieser Virusgruppe verbreitet. Seit der Einschleppung des West-Nil-Virus 1999 an die amerikanische Ostküste und anschließenden raschen Ausbreitung über Nordamerika überschneidet sich das Verbreitungsgebiet des Virus nicht nur mit dem der JE, sondern auch mit dem der SLE.

Übertragung

Alle humanpathogenen Vertreter des Genus *Flavivirus* sind Arboviren und werden durch Zecken (TBE-Komplex) oder Moskitos verbreitet. In Zecken und Moskitos können die Viren vertikal, d.h. transovariell und transstadial übertragen werden. Zum Erhaltungszyklus gehört auch die Infektion von Wirbeltieren, die z.T. trotz hoher Virämie nicht erkranken und als Amplifikationswirte der Viren dienen, an denen sich Zecken oder Moskitos infizieren können.

Virusübertragung durch direkten Kontakt kommt bei Flavivirusinfektionen nicht vor. Virusübertragung durch Bluttransfusionen, Blutprodukte, Organtransplantate und Muttermilch wurde bei West-Nil-Virus-Infektionen beschrieben. Dengue-Virus kann ebenfalls durch Bluttransfusionen übertragen werden. Dabei befindet sich der Spender meist in der präklinischen Infektionsphase. Wegen der Größe des übertragenen Blutvolumens und der beim Empfänger bestehenden Grundkrankheit haben diese Fälle oftmals eine schlechte Prognose.

Krankheitsbilder

Krankheitsverläufe bei *Flavivirus*infektionen sind oft durch zweigipflige Fieberkurven mit einem von der Hauptkrankheit zeitlich abgehobenen Prodromalstadium gekennzeichnet.

net. Bei den durch Zecken übertragenen Viren (FSME, RSSE, LIV und PDV) und bei den durch Moskitos übertragenen Enzephalitisviren sind Erkrankungen des ZNS das Leitsymptom. Bei Gelbfieber und bei der durch Zecken übertragenen Kyasanur-Forest-Krankheit stehen Zeichen der Allgemeininfektion, der Hepatitis und des hämorrhagischen Fiebers im Vordergrund der Symptomatik, Enzephalitiden sind jedoch keineswegs selten. Bei Dengue sind Myalgien das Leitsymptom und können differenzialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber den durch Alphaviren verursachten Arthropathien bereiten. Eine sorgfältige klinische Untersuchung ist hier wichtig. Doppelinfektionen mit Chikungunya-Virus und Dengue-Viren wurden beschrieben. Auch Doppelinfektionen mit Ross-River-Virus und dem Murray-Valley-Virus sowie mit Sindbis- und West-Nil-Virus kommen vor.

Für die Pathogenese von Flavivirusinfektionen ist wichtig, dass aus vorausgehenden Infektionen resultierende kreuzreaktive Flavivirusantikörper mit Antigenen des aktuell infizierenden Virus reagieren können, ohne eine Neutralisation oder eine komplementinduzierte Lyse des Virus zu bewirken. Über den Fc-Rezeptor werden mononukleäre Leukozyten durch die infektiösen Immunkomplexe infiziert. In den infizierten Makrophagen ist die NO-Synthetase gehemmt, sodass die Inaktivierung des aufgenommenen Virus unterbleibt. Folge ist nicht nur die Freisetzung von Zytokinen, sondern auch eine Steigerung des Virustiters um 2–3 Zehnerpotenzen (Immun-Enhancement). Die lebensgefährlichen Komplikationen, die im Verlauf von Dengue-Infektionen auftreten, das Dengue-Schock-Syndrom (DSS) und das DHE, treten gehäuft auf, wenn durch eine vorausgehende Dengue-Infektion mit einem anderen Virustyp kreuzreaktiv bindende, aber nicht neutralisierende Antikörper gegen das aktuelle Virus vorhanden sind. DSS kann bei Säuglingen auftreten, die mütterliche Anti-

körper gegen einen Subtyp des Dengue-Virus besitzen, wenn sie mit einem anderen Subtyp infiziert werden.

Embryopathien als Folge pränataler Infektionen sind bei Flavivirusinfektionen mit Ausnahme des West-Nil-Virus nicht bekannt. Eine Infektion der Schwangeren mit West-Nil-Virus kann beim Fetus zu einer Chorioretinitis führen.

In der Regel verlaufen Flavivirusinfektionen bei Kindern gutartiger als bei Erwachsenen. Dies könnte u.a. auf die noch nicht vorhandene immunologische Erfahrung mit anderen Flaviviren zurückzuführen sein.

Flavivirusinfektionen der Tiere

Die Frage, ob ein Tier durch ein Arbovirus infiziert wird, scheint in erster Linie durch das Wirtsspektrum und die Vektorkompetenz des Arthropoden bestimmt zu sein. Tiere, bei denen es zur Virämie kommt, können als Amplifikationswirte für das Virus dienen, nichtvirämische Wirtstiere sind dazu jedoch nicht geeignet. Antikörper gegen die endemischen Flaviviren finden sich üblicherweise auch in den verschiedenen Haustierarten, die aber oft subklinische Infektionen durchmachen. Berichte über symptomatische Infektionen bei Pferden, Schweinen und Hunden können widersprüchlich sein. In den USA zeigte West-Nil-Virus eine besonders hohe Virulenz für Krähen und Alligatoren.

Diagnose

Sporadisch auftretende Infektionen mit Flaviviren können erhebliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Virusnachweise gelangen i.d.R. nur in der 1. Krankheitswoche, wenn klinische Leitsymptome oft noch nicht erkennbar sind. Dies gilt insbesondere für die Enzephalitiden. In einigen Fällen können Todesfälle bei Tieren (Affen, Pferden oder Vögeln) frühe Hinweise auf einen Ausbruch geben.

Für die Virusisolierung eignen sich Säugmäuse (2–4 Tage alt) und Zellkulturen von

Wirbeltieren, z.B. Vero, BHK21, LLC-MK, primäre Hühner- oder Entenembryo-Fibroblasten sowie Moskitozelllinien (C6/36 oder AP 6/1). Die Moskitozellen gelten als hoch empfindlich, zeigen aber im Gegensatz zu den Wirbeltierzellen keine zytopathischen Effekte. Durch Autointerferenz oder durch Antikörper können bei Isolierungsversuchen Prozoneneffekte auftreten, die ein negatives Ergebnis vortäuschen, obwohl das Virus bei höherer Verdünnung des Inokulums durchaus isoliert werden kann.

Für den direkten Virusnachweis in klinischen Proben (Blut, Gewebe, Liquor) wurden Methoden entwickelt, die sich auch für die Identifizierung von Isolaten eignen. Hämagglutinationstests werden kaum noch durchgeführt. Immunfluoreszenz- und Antigen-Capture-Methoden unter Verwendung monoklonaler Antikörper stehen zur Verfügung, werden heute aber zunehmend durch die RT-PCR ersetzt. Die RT-PCR erlaubt den typenspezifischen Genomnachweis des jeweiligen Flavivirus. Für den diagnostischen Direktnachweis eignet sich die RT-PCR nur bei den Infektionen, die beim Menschen virämisch verlaufen, also nicht bei den Enzephalitiden, wohl aber bei Dengue, Gelbfieber und West-Nil-Fieber.

Angesichts der nicht einfach zu bewältigenden Probleme, die mit dem Erregernachweis verbunden sind, verwundert es nicht, dass der Nachweis spezifischer Antikörper noch immer einen hohen Stellenwert für die Diagnostik akuter Krankheitsfälle hat. Wegen der ausgedehnten Kreuzreaktionen unter Flaviviren liefern die meisten serologischen Tests nur Wahrscheinlichkeitsdiagnosen, bei denen alle epidemiologisch und geographisch relevanten Antigene mit einbezogen werden müssen. Unter den klassischen serologischen Techniken hat der Neutralisationstest noch eine gewisse Bedeutung, weil er besonders spezifisch ist und auch die protektive Immunität nach einer Impfung am besten erfasst. Wenn zytopathi-

sche Effekte fehlen oder nicht verwertbar sind, kann man die Neutralisation mit einem Hemmtest, dem Fluorescent Focus Inhibition Test (FFIT), auswerten. Bei der Diagnose akuter Infektionen ist der Nachweis von IgM-Antikörpern mit dem μ -Capture-ELISA am wichtigsten. Allerdings gilt auch hier, dass verwandte Antigene in den Test einbezogen werden sollten. Die diagnostische Beweislage ist am besten, wenn im weiteren Verlauf ein Switch zu IgG-Antikörpern oder ein signifikanter Titeranstieg zu registrieren sind.

Therapie

Eine wirksame antivirale Therapie gegen Flaviviren gibt es nicht, die Behandlung ist symptomatisch und muss v.a. die Homöostase aufrechterhalten. Teilweise befinden sich die Patienten in lebensbedrohlichem Zustand. In manchen Fällen sind die Patienten mit enzephalitischem oder hämorrhagischem Verlauf nicht transportfähig. Nutzen oder Schaden von Hyperimmunglobulinpräparaten wird immer wieder diskutiert. Kontrollierte klinische Studien gibt es dazu nicht. Bei postexpositioneller Gabe von menschlichem FSME-Hyperimmunglobulin (FSME-Bulin) wurden gehäuft schwere enzephalitische Verläufe beobachtet, sodass diese Behandlung zur prä- oder postexpositionellen Prophylaxe bei Exposition durch Zeckenstiche im Endemiegebiet nicht mehr empfohlen wird.

Prophylaxe

Inaktivierte Vakzinen für eine Reihe von Flaviviren finden v.a. zur Vorbeugung gegen FSME, RSSE, JE und KFD Verwendung. Die Einführung der Impfung gegen West-Nil-Virus wie auch gegen Dengue dürfte in den nächsten Jahren erfolgen.

Eine Impfung gegen Gelbfieber gilt wegen der Gefahr einer Virusübertragung schon immer als befristete Kontraindikation gegen eine Blutspende. Die Übertragung von WNV oder Dengue durch Bluttransfusionen

und Organtransplantationen stellt die Diagnostik in den Endemiegebieten im Zusammenhang mit Blutspenden vor ganz neue Probleme.

Laborinfektionen durch Flaviviren sind immer wieder vorgekommen und müssen durch aktive, präexpositionelle Immunisierung oder passive Schutzmaßnahmen verhindert werden. Dagegen sind nosokomiale Infektionen durch Flaviviren nicht bekannt. Eine Isolierung der Patienten ist allenfalls bei Gelbfieber und bei Dengue erforderlich, wenn geeignete Vektoren (*Aedes aegypti* u.a.) den Patienten stechen und eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung (urbaner Zyklus) ermöglichen können.

Zur Prophylaxe wird die Verwendung von Repellentien und Moskitonetzen empfohlen, zumal Impfstoffe nicht gegen alle Arboviren verfügbar sind. Menschen, die in Äquatorialafrika neuerdings wieder dem Gelbfieber ausgesetzt sind, haben meist weder Moskitonetze noch eine Vakzine zur Verfügung.

Bei einigen Flavivirusinfektionen könnte die Immunisierung der Amplifikationswirte das Ausbrechen von Epidemien beeinflussen. Die Immunisierung von Schweinen gegen die JE könnte die Frequenz menschlicher Infektionen reduzieren.

Impfungen gegen Flavivirusinfektionen und das Problem des Immun-Enhancement

Gegen Gelbfieber hat sich seit über 60 Jahren die prophylaktische Immunisierung mit dem attenuierten 17D-Stamm von Theiler bewährt. Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Gelbfieberimpfung sind seit ihrer Einführung bekannt. In sehr seltenen Fällen kann es nach der Impfung zu letal verlaufenden Infektionen mit dem Impfvirus kommen. Dabei treten bei den Geimpften die vakzineassoziierte viszerotrope Erkrankung, die mit Multiorganversagen einhergeht, sowie die vakzineassoziierte neurotrope Erkrankung auf.

Neuentwicklungen von Lebendimpfstoffen gegen JE und gegen Dengue wurden als rekombinante Impfviren auf der Basis des 17D-Stamms entwickelt und sind in späten Phasen der klinischen Prüfung.

Eine durch Flavivirusantikörper verstärkte Immunpathogenität wird als Ursache des DSS und des DHF angenommen, das bei Personen auftritt, wenn sie nach einer vorangehenden Dengue-Infektion mit einem 2. Dengue-Virus in Kontakt kommen. In diesem Fall können Makrophagen infiziert werden. Statt das Virus zu inaktivieren, reproduzieren die Makrophagen das Virus und werden lysiert. Das gleiche Phänomen kann auch durch den 17D-Stamm des Gelbfiebertvirus induziert werden. Es ist derzeit ungeklärt, wie das individuelle Risiko einer durch Antikörper vermittelten Infektion der Makrophagen bei Flavivirusinfektionen ermittelt werden könnte.

1.3.1 Frühsommer-Meningoenzephalitis und Russische Frühjahr-Sommer-Enzephalitis

Synonyme: tick-borne encephalitis, Zentral-europäische Zeckenzephalitis (ZEE). Die FSME oder ZEE ist die humanpathologisch wichtigste der in Mitteleuropa vorkommenden Arbovirusinfektionen. Sie wird durch Zeckenstich übertragen und tritt in klinisch voll ausgeprägten Fällen unter dem Bild einer Meningoenzephalitis mit biphasischem Krankheitsverlauf auf.

Eng verwandt mit der FSME ist die RSSE, auch Far Eastern Encephalitis (FEE) genannt, die durch eine andere Zeckenart übertragen wird und schwerere neurologische Krankheitsbilder verursacht als die FSME.

Ätiologie

Die Erreger von FSME und RSSE sind Flaviviren (Familie Flaviviridae, Genus *Flavivirus*) und bilden mit einigen anderen durch Ze-

ckenstich übertragenen Flaviviren eine eigene Untergruppe, den TBE-Komplex.

Eng verwandt mit dem FSME- und RSSE-Virus sind die folgenden durch Zecken übertragenen Erreger: Louping ill, Kyasanur-Waldkrankheit- (KFD), Alkhurma-Fieber und Omsker Hämorrhagisches Fieber-Virus. In Nordamerika kommt das Powassan-Virus vor, das aber nur selten Enzephalitiden verursacht.

Vorkommen und Verbreitung

Das Verbreitungsgebiet der FSME/RSSE umfasst Europa und weite Teile Asiens einschließlich China und Teile Japans. Die Verbreitung der FSME umfasst nahezu alle europäischen Länder östlich von Deutschland, Finnland, Schweden, Dänemark, Frankreich

(Vogesen), Griechenland, Italien, Schweiz und die Länder des Balkans (vgl. Abb. 1.2).

In Osteuropa geht das Verbreitungsgebiet der FSME in das der RSSE über. Da die RSSE bereits 1937 in Russland beschrieben und als Gesundheitsproblem erkannt wurde, während die FSME erst 1948 in Tschechien und danach auch in Österreich festgestellt wurde, gibt es eine Theorie, die eine Westwanderung der Zeckenzephalitis annimmt.

Igel, Spitzmäuse und Maulwürfe werden als wichtige Reservoirwirte der FSME und der RSSE angesehen. In Igel kann das Virus während des Winterschlafs persistieren. Daneben wurden Wasservogel und Fledermäuse als Wirtstiere identifiziert. Unter den Haustieren ist die Infektion v.a. bei Weidetieren



Abb. 1.2: Definierte FSME-Risikogebiete (rot) [Robert Koch-Institut 2009]

(Rindern, Ziegen und Schafen) nachweisbar, auch Hunde können infiziert werden und im Gegensatz zu den zuvor genannten Wirten an einer Meningoenzephalitis erkranken.

Arboviren aus dem Genus *Orbivirus* (Keimovo-Virus) haben die gleiche geographische Verbreitung und benutzen die gleichen Vektoren wie die Erreger von FSME und RSSE. Zwischen diesen Viren besteht eine enge epidemiologische und in manchen Fällen möglicherweise auch pathogenetische Beziehung.

Übertragung

FSME wird in erster Linie durch die Zeckenart *Ixodes ricinus*, RSSE durch *I. persulcatus* übertragen. Daneben können aber auch *Dermacentor marginatus* und *D. silvarum* sowie einige hämophysale Arten als Vektoren eine Rolle spielen. Die Zecken dienen nicht nur als Vektoren, sondern spielen auch als Erregerreservoir eine Rolle, da vertikale Infektionen mit transovarierlicher und transstadialer Viruspassage vom Ei über Larve, Nymphe und Adulte zum Ei nachgewiesen wurden (s. Abb. 1.1c).

Die Rolle der Zecken als Vektoren erklärt einige epidemiologische Besonderheiten. Die involvierten Zecken benötigen an ihren Standplätzen eine Umgebungstemperatur von 15 °C für eine Zeit, die für ihre Entwicklung ausreicht, und hohe Luftfeuchtigkeit. Die Stichaktivität der Zecken ist auf Perioden beschränkt, in denen die wöchentliche Durchschnittstemperatur zwischen 7 °C und 15 °C liegt. Aus den lokalen klimatischen Gründen erfolgen Infektionen mit RSSE nur im Mai und Juni, während die FSME einen charakteristischen Frühjahrs- und Herbstgipfel aufweist. Schon im März und noch im November können Bedingungen bestehen, die eine Übertragung der FSME ermöglichen.

Der Mensch wird durch Stich einer infizierten Zecke infiziert (s. Abb. 1.3). Infizierte Zecken kommen nur in bestimmten Naturherden vor (dort kann bei 0,1–1%, mit PCR bis zu 5% der Zecken, die Virusinfektion nachgewiesen werden), d.h. Zeckenstiche sind hinsichtlich FSME nur dann gefährlich, wenn sie innerhalb dieser Region erfolgten.

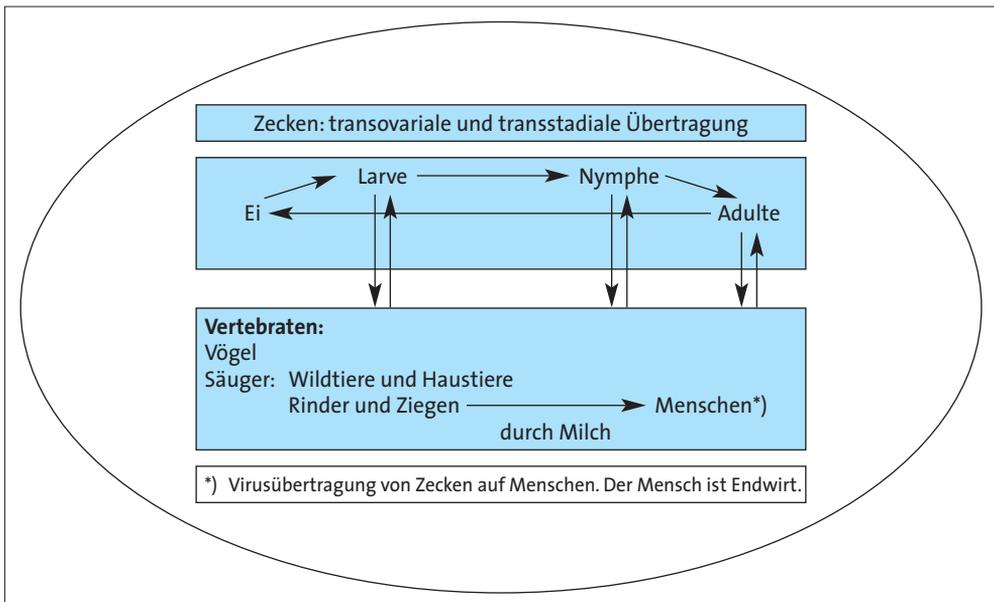


Abb. 1.3: Infektionszyklus der FSME. Der Mensch kann durch Zecken und alimentär über Milch infiziert werden. Er ist Endwirt der Infektion.

FSME-Virus kann nicht nur durch Zeckenstich, sondern auch durch frische Milch und nicht pasteurisierte Milchprodukte auf den Menschen übertragen werden (s. Abb. 1.3). Infizierte Rinder, Ziegen und Schafe, bei denen die Infektion immer subklinisch verläuft, scheiden das Virus mit der Milch aus und werden so zur Infektionsquelle. Mehrere Laborinfektionen sind vorgekommen, bei denen die Virusübertragung durch direkten Kontakt, Stichverletzungen oder Aerosole erfolgte.

Krankheitsbild

Die Inkubationszeit beträgt im Mittel 8 (4–28) Tage. Die Infektion führt bei ca. 10–30% der Fälle zur klinischen Manifestation, sodass im Endemiegebiet bei 0,01–0,3% der Zeckenstiche mit einer FSME zu rechnen ist.

Der typische Krankheitsverlauf ist biphasisch mit einem Prodromalstadium von 1–6 Tagen Dauer, das in 71% aller klinisch manifesten Infektionen der Erkrankung vorausgeht und in $\frac{2}{3}$ aller Fälle die einzige Krankheitsmanifestation darstellt. Die Symptomatik des Prodromalstadiums ist uncharakteristisch, grippeartig mit katarrhalischen Erscheinungen, Fieberanstieg bis 39°C, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen und gastrointestinales Störungen. Meist besteht eine Leukopenie, gelegentlich ist Meningismus nachweisbar. In typischen Fällen folgt der 1. Krankheitsphase nach beschwerdefreiem Intervall von 7–10 Tagen die meningoenzephalitische Phase mit einem neuen Fieberanstieg.

Die 2. Phase beginnt mit Fieberanstieg auf 40°C und höher und schwerstem Krankheitsgefühl. Sie verläuft unter dem Bild einer Meningitis ohne (47%) oder mit (42%) nachweisbare(r) enzephalitische(r) Symptomatik. Nach 2–14 Tagen kann es zur Restitutio ad integrum kommen. Es kann sich aber auch eine Phase mit gesteigerter vegetativer Labilität und Neigung zu heftigen Kopfschmerzen anschließen (23% innerhalb von 1–5 Jahren).

Schwere Fälle verlaufen unter dem Bild einer Enzephalomyelitis mit Paresen und Pa-

ralysen oder als Meningoenzephalomyelitis (11%). Auch diese Fälle können zur vollständigen Heilung führen, oft bleiben aber spinale Lähmungen zurück, und nicht selten stirbt der Patient unter dem Bild einer Bulbärparalyse. Die Letalität enzephalomyelitischer Verlaufsformen wird bei der FSME mit 1–2% und bei der RSSE mit bis zu 20% angegeben. Das Vorkommen einer Myoperikarditis ist bei FSME beschrieben.

Doppelinfectionen mit FSME und Borrelien (*B. burgdorferi*, *B. afzelii* oder *B. garinii*) kommen vor und erfordern besondere diagnostische und therapeutische Maßnahmen.

Bei Kindern ohne konstitutionelle Belastungen sind schwere Verläufe der FSME mit Enzephalomyelitis und bleibenden Schäden oder letalem Ausgang seltener als bei Erwachsenen.

Diagnose

Entscheidend für die klinische Verdachtsdiagnose ist die Anamnese eines Zeckenstichs oder der vorausgehende Aufenthalt in einem Endemiegebiet (s. Abb. 1.2). Der Zeckenstich kann bis zu 4 Wo. zurückliegen. Auch der Genuss roher Schaf- oder Ziegenmilch kann einen anamnestischen Hinweis geben. Im Liquor findet man Eiweißserhöhung und eine mononukleäre Pleozytose.

Der direkte Virusnachweis kann durch Isolierung, Antigennachweis oder RT-PCR geführt werden. In der Peripherie ist das Virus allenfalls während des Prodromalstadiums nachweisbar.

Für die Früh- und Schnell diagnose ist der Nachweis virusspezifischer IgM-Antikörper mittels ELISA geeignet. Wegen der geringen Erfolgsaussichten eines Virusnachweises im Stadium der ZNS-Krankheit beschränkt man sich in der praktischen Diagnostik auf die Serodiagnose mit dem Nachweis virusspezifischer IgM-Antikörper.

Der Nachweis protektiver Antikörper, z.B. nach Impfung, erfolgt mittels eines Neutralisationstests.

Die Aussagekraft konventioneller serologischer Untersuchungen wird durch die erhebliche Kreuzreaktivität der Flaviviren insgesamt und nicht nur innerhalb des TBE-Komplexes eingeschränkt. Da in Zentraleuropa andere Flavivirusinfektionen nicht vorkommen, ist hier in erster Linie die Gelbfieberimpfung als Ursache kreuzreagierender Antikörper zu berücksichtigen. Antikörper sind nach durchgemachter FSME oder RSSE im Serum und intrathekal nachweisbar.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommen im Prodromalstadium alle influenzaartigen Krankheitsbilder in Betracht. Im meningoenzephalitischen Stadium engt sich das Spektrum auf die Erreger einer serösen Meningitis und einer Enzephalitis ein, z.B. Mumps und viele Enteroviren, aber auch und besonders nach Zeckenstichanamnese die Meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth. Das Vorkommen von Doppelinfectionen mit *Borrelia burgdorferi* und FSME-Virus muss in Endemiegebieten diagnostisch berücksichtigt werden. Im 1. Krankheitsstadium ist insbesondere bei Zeckenstichanamnese an die selten vorkommende humane granulozytäre Ehrlichiose zu denken.

Bei fehlendem Hinweis auf eine Infektion ist eine Zeckenlähmung oder Zeckenparalyse zu erwägen.

Therapie

Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Die Behandlung ist symptomatisch und supportiv. Wichtig ist Bettruhe von ausreichender Dauer, um die vegetativen Folge-Erscheinungen zu mildern und die Rekonvaleszenz abzukürzen. Die Lähmungen des 2. Stadiums sollen geringer ausgeprägt sein, wenn auch während des beschwerdefreien Intervalls Bettruhe eingehalten wird. Frühzeitige Bewegungstherapie ist erforderlich, um der Muskelatrophie entgegenzuwirken und die Regeneration zu beschleunigen.

Prophylaxe

Gefährdet sind in Endemiegebieten v.a. Förster und Waldarbeiter, aber auch Touristen in leichter Bekleidung. Rohe Milch, besonders von Ziegen und Schafen, soll in Endemiegebieten nicht getrunken werden.

Wichtig ist die Prophylaxe durch aktive Immunisierung. Seitens der Ständigen Impfkommission wird die aktive FSME-Impfung für Personen, die in FSME-Risikogebieten Zecken exponiert sind, oder Personen, die durch FSME beruflich gefährdet sind (exponiertes Laborpersonal sowie in Risikogebieten z.B. Forstarbeiter und Exponierte in der Landwirtschaft) empfohlen. Es stehen 2 inaktivierte Vakzinen (Encepur, FSME-Immun) für eine intramuskuläre Injektion zur Verfügung. Die Grundimmunisierung wird durch 3 Impfungen durchgeführt. Hierzu stehen ein Schnell- (Tag 0, 7, 21 bzw. Tag 0, 14) sowie ein Langimmunisierungsschema (Monat 0, 1–3, 9–12) zur Verfügung. Auffrischimpfungen erfolgen nach den Angaben des Herstellers. Auch für Kinder ab dem vollendeten 1. Lebensjahr stehen FSME-Impfstoffe zur Verfügung.

Die FSME-Impfung schützt auch vor einer Infektion mit dem Virus der RSSE. Eine aktive Immunisierung gegen FSME wird nicht zur postexpositionellen Immunisierung (nach Zeckenstich im Endemiegebiet) empfohlen.

Bei fieberhaften Allgemeinerkrankungen und bei kürzlich abgelaufenen ZNS-Erkrankungen soll nicht geimpft werden. Schwere Neuritiden, Anfallsleiden und Hühnererweißallergie sind relative Kontraindikationen. Die Verträglichkeit und Sicherheit der beiden FSME-Impfstoffe sind sehr gut. Die aktive Immunisierung der Bevölkerung hat in Österreich u.a. Endemiegebieten einen starken Rückgang der Fallzahlen bewirkt.

1.3.2 Louping ill

Bei Louping ill handelt es sich um eine durch Zecken übertragene Arbovirusinfektion, die große Ähnlichkeit mit der FSME hat, im Gegensatz zu dieser aber nur selten beim Menschen auftritt.

Der Name louping ist ein schottisches Dialektwort und weist auf die Hyperaktivität und hüpfende Gangart der mit diesem Virus infizierten Schafe hin.

Ätiologie

Der Erreger ist ein Flavivirus (Familie Flaviviridae, Genus *Flavivirus*).

Es gehört zu den durch Zecken übertragenen Enzephalitisviren (TBE-Komplex), zu denen die Viren der FSME, des Omsker Hämorrhagischen Fiebers, der Kyasanur-Forest-Krankheit und einige andere Viren gerechnet werden. Negishi-Virus, ein dem Erreger des Louping ill ähnliches Virus, ist von 2 tödlich verlaufenden Enzephalitisfällen in Tokio isoliert worden. Auch in China verursachte dieses Virus Enzephalitiden.

Vorkommen und Verbreitung

Louping ill kommt v.a. bei Schafen und Rindern in Schottland, Nordengland, Wales und Irland vor und wurde auch in Frankreich, Schweden, Finnland, Polen, Portugal, Bulgarien, den Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion und neuerdings in Norwegen beobachtet.

Die Krankheit der Schafe hat in Ostschottland den Charakter einer herdförmig verbreiteten Enzootie, während in Westschottland eher periodisch auftretende Epizootien die Regel sind. Eine Schlüsselrolle in der Epidemiologie von Louping ill kommt, ähnlich wie bei FSME, der Zeckenart *Ixodes ricinus* zu, die Vektor und Erregerreservoir ist. Neben Schafen sind Moorhühner, Rotwild, Hasen, Wildkaninchen, Feldmäuse, Fledermäuse und Igel epidemiologisch bedeutsam.

Übertragung

Erkrankungen des Menschen sind sehr selten. Unter 35 bekannt gewordenen Fällen bei Menschen wurden 26 durch Laborinfektionen, die übrigen durch Kontakt mit erkrankten Schafen oder durch Zeckenstiche verursacht. Aerogene Infektionen (Staub) sind bekannt. Eine Übertragung durch Milch oder Käse scheint beim Louping ill im Gegensatz zur FSME nicht vorzukommen.

Krankheitsbild

Klinisch inapparent verlaufende Infektionen wurden beim Menschen nachgewiesen. Die klinische Krankheit verläuft biphasisch. Nach einer Inkubationszeit von 4–7 Tagen beginnt die Krankheit mit einem influenzaartigen Prodromalstadium, das 2–11 Tage dauert. Dann folgt ein beschwerdefreies Intervall von 1–2 Wo. Dauer. Daran schließt sich mit erneutem Fieberanstieg die Phase der Organmanifestation im ZNS an. Letale Verläufe sind selten.

Das Schaf reagiert auf die Infektion mit Louping-ill-Virus mit kurzdauernder Virämie, begleitet von leichtem Fieber. Nach mehreren Tagen können neurologische Symptome, geprägt von Inkoordination der Bewegungen (Springkrankheit), dann Paralyse folgen. Die Letalität beträgt 20–50%. Auch Hunde können nach der Infektion mit zentralnervösen Störungen erkranken.

Diagnose

Die Diagnose basiert auf dem Erregernachweis im Liquor und auf dem Nachweis von Antikörpertiteranstiegen in gepaarten Serumproben. Für den Virusnachweis steht eine RT-PCR zur Verfügung.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind Erreger von Meningitiden und Meningoenzephalitiden in Betracht zu ziehen (Näheres siehe Frühsummer-Meningoenzephalitis). Nach Zeckenstichanamnese ist v.a. die Lyme-Borreliose auszuschließen.

Therapie

Eine spezifische Therapie gibt es nicht.

Prophylaxe

Wegen der Seltenheit der Infektion besteht für Menschen allenfalls bei beruflicher Exposition (Laborpersonal, Schafhirten, Jäger und Tierärzte) eine Infektionsgefahr.

Für Schafe hat sich die breite Anwendung einer formalinaktivierten Vakzine aus infizierten Schafnierenzellkulturen bewährt.

Weitere Hinweise

Zur Meldepflicht siehe Anhang

1.3.3 Powassan-Virus-Enzephalitis

Das Powassan-Virus wurde 1958 erstmals in Ontario beim Menschen isoliert. Es ist ein durch Zecken übertragenes Flavivirus, das im Norden der USA, in Kanada und Russland vorkommt und beim Menschen Enzephalitiden verursacht.

Ätiologie

Das Virus gehört zum TBE-Komplex des Genus *Flavivirus*. Zusammen mit dem Modoc-Virus bildet dieses Virus den amerikanischen Beitrag zum TBE-Komplex, der sich in der Basensequenz der RNA von den Erregern der FSME und der RSSE unterscheidet.

Vorkommen und Verbreitung

Menschliche Erkrankungen sind aus Kanada (Ontario), dem Nordosten der USA (New York, Pennsylvania, Wisconsin) und Russland bekannt. Betroffen sind v.a. männliche Jugendliche unter 20 Jahre, die sich bei Freiluftaktivitäten infizieren. Serologische Analysen lassen ein Verbreitungsgebiet vermuten, das sich über Nordamerika einschließlich British Columbia, Kalifornien bis nach Mexiko erstreckt. Die Seroprävalenz wird mit 0,5–4% angegeben. Die klinische Erkrankung ist selten.

Übertragung

Als Säugetiere sind am Transmissionszyklus Eichhörnchen, Erdferkel und Murmeltiere beteiligt. Auch bei größeren Säugetieren, Hasen, Hunden, Skunks und Füchsen sind durch Serologie und Virusisolierung Infektionen mit Powassan-Virus nachgewiesen. Ixodide Zecken, *Ixodes marxi*, *I. cookei*, *I. spinipalpus* und *I. andersoni*, gelten als Überträger. *I. dammini* ist ein kompetenter experimenteller Wirt. Die Epidemiologie ähnelt damit der der Lyme-Borreliose und der Ehrlichiose. In Russland wurde das Virus von *Haemaphysalis neumanni* und aus Moskitos isoliert. Experimentell infizierte Ziegen können das Virus mit der Milch ausscheiden.

Krankheitsbild

Gemessen an der Seroprävalenz sind menschliche Erkrankungen selten. Sie verlaufen mit einem grippeähnlichen, uncharakteristischen Prodromalstadium. Die Krankheit manifestiert sich als schwere Meningitis und Enzephalitis, die klinisch einer Herpesenzephalitis ähneln kann. Letale Verläufe kommen vor. Hemi- und Tetraparesen können als Dauerfolgen auftreten.

Diagnose

Die klinische Verdachtsdiagnose lässt sich erst bei Auftreten neurologischer Symptome stellen. Beim Menschen gelingt die Virusisolierung gewöhnlich erst aus Hirngewebe. Zum Virusnachweis steht eine RT-PCR zur Verfügung. Die Diagnose lässt sich durch den Nachweis von viruspezifischem IgM stellen.

Differenzialdiagnose

Andere Enzephalitiserreger. Bei Zeckenstichanamnese sind in erster Linie Lyme-Borreliose und Ehrlichiose auszuschließen.

Therapie und Prophylaxe

Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Die Behandlung ist symptomatisch und supportiv. Bei einem Expositionsrisiko wird in En-

demiegebieten die Anwendung von Repellentien empfohlen. Schutz vor Zeckenstichen und rasche Entfernung von Zecken, die gestochen haben, ist die beste Empfehlung zur Prophylaxe.

1.3.4 Kyasanur Forest Disease (Indische Waldkrankheit) und Alkhurma Disease

Das Virus der Kyasanur Forest Disease wird durch Zeckenstich übertragen und verursacht beim Menschen Fieber mit zentralnervösen Störungen sowie in manchen Fällen Hämorrhagien.

Ätiologie

Der Erreger ist ein Flavivirus, das zum TBE-Komplex zählt. Mit dem Alkhurma-Virus wurde in Saudi-Arabien ein dem Kyasanur-Forest-Virus verwandtes Virus, das ebenfalls Hämorrhagien verursacht, von Patienten isoliert.

Vorkommen und Verbreitung

Die Krankheit kommt regional begrenzt in Indien (Distrikte Shimoga, Nord- und Südkanara sowie Chikamagaloor im Staat Karnataka, früher Mysore) vor. Das Verbreitungsgebiet des Virus in Indien ist größer als das der Krankheit. Neben Menschen können Affen an Enzephalitis erkranken. Als Reservoir sind inapparent infizierte Rinder und Affen (Rhesus, Languren) sowie Nager und Vögel anzusehen. Es besteht ausgeprägte Saisonalität: In der Monsunzeit (2. Jahreshälfte) kommen keine Krankheitsfälle vor. Die Anzahl bekannt gewordener Krankheitsfälle liegt zwischen 100 und 500 Fälle pro Jahr. Erkrankungsfälle beim Menschen treten gehäuft im Frühjahr auf, gefährdet sind v.a. Landwirte und Waldarbeiter. Eine Epidemie wird oft durch Todesfälle bei Affen signalisiert. Krankheitsfälle treten gehäuft im Zusammenhang mit der Rinderhaltung in neu gerodeten Gebieten auf.

Alkhurma-Fieber tritt im Vorderen Orient, besonders in Saudi-Arabien und Ägypten auf. Über die Einschleppung nach Italien durch Touristen wurde kürzlich berichtet.

Übertragung

Die Infektion des Menschen erfolgt durch den Stich infizierter *Haemaphysalis* spp. oder wie bei der ZEE durch Genuss von Rohmilch über die Schleimhäute des Oropharynx.

Krankheitsbild

Die Inkubationszeit beträgt 3–8 Tage. Der Krankheitsverlauf ist biphasisch. Die 1. Phase, die etwa 1 Wo. dauert, manifestiert sich mit Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen, hämorrhagischer Konjunktivitis, Photophobie, Bronchitis, gastrointestinalen Symptomen, Diarrhöen und makulopapulösem Exanthem, Schleimhautblutungen (Nase, Rachen, Gastrointestinaltrakt). In schweren Fällen werden ein hämorrhagisches Lungenödem und Nierenversagen beobachtet. Nach Abklingen der Symptome entwickelt sich 1–3 Wo. später die 2. Phase mit einer Enzephalitis. Die Letalität beträgt 5–10%.

Affen (*Presbytis entellus* und *Macaca radiata*) erkranken ebenfalls und können an Enzephalitis sterben. Bei anderen Tieren bleibt die Infektion symptomlos.

Diagnose

Das Virus wird v.a. in der 1. Krankheitsphase aus Blut, Liquor oder Organen Erkrankter über Zellkulturen, embryonierte Hühnereier oder im Tierversuch (Säuglingsmäuse) isoliert. Für den Erregernachweis steht die RT-PCR zur Verfügung.

Beim Nachweis von Antikörpern müssen gruppenspezifische Reaktionen mit anderen Flaviviren berücksichtigt werden.

Differenzialdiagnose

Infrage kommen andere Zeckenstichenzephalitiden und hämorrhagische Fieber.

Therapie

Eine kausale Therapie gibt es nicht. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

Prophylaxe

Als Expositionsprophylaxe werden die Zeckenbekämpfung mit Repellentien, Tragen von Schutzkleidung und Behandlung der Rinder mit Akariziden empfohlen.

In den befallenen Gebieten werden inaktivierte Vakzinen zur Schutzimpfung der Bevölkerung eingesetzt und zur Unterbrechung der Infektkette auch Rinder gegen das Virus geimpft.

1.3.5 Omsker Hämorrhagisches Fieber

Das Omsker Hämorrhagische Fieber ist eine gutartig verlaufende akute Viruskrankheit, die 1944 erstmals im Gebiet von Omsk und in der Umgebung von Novosibirsk und Kurgansk beschrieben wurde. Diese Arbovirusinfektion wird durch Zeckenstich auf den Menschen übertragen. Der Erreger wurde 1947 isoliert.

Ätiologie

Der Erreger des Omsker Hämorrhagischen Fiebers ist ein Flavivirus (Genus *Flavivirus*) und gehört zum sog. TBE-Komplex.

Vorkommen und Verbreitung

Das Omsker Hämorrhagische Fieber wird als neu aufgetretene Infektion angesehen, weil sie mit der Ansiedlung von Bismarratten in Sibirien in Zusammenhang steht. Das geographische Vorkommen des Virus des Omsker Hämorrhagischen Fiebers ist beschränkt auf die Wald-, Steppe- und Seeregion Westsibiriens. Infektionen des Menschen werden zwischen April und Dezember beobachtet und hängen meist mit der Bismarrattenjagd zusammen.

Der natürliche Erhaltungszyklus des Virus ist nicht gut definiert. Verschiedene Zeckenarten, darunter *Dermacentor reticulatus*

und *D. apronophorus*, sind die Vektoren; kleine Wasserratten, v.a. *Arvicola terrestris*, werden als virämische Wirte angesehen. Bismarratten sind epizootische Wirte, in denen die Erkrankung mit hoher Letalität verläuft.

Übertragung

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt meist durch Kontakt mit Blut, Urin oder Faeces von Bismarratten, *Ondata zibethicus* (gefährdet sind v.a. Bismarrattenjäger), selten über Zeckenstiche. Über Laborinfektionen wurde berichtet.

Krankheitsbild

Über die Pathogenese des Omsker Hämorrhagischen Fiebers ist bisher wenig bekannt. Die Inkubationszeit dauert 3–7 Tage. Der Beginn ist plötzlich mit Kopf- und Gliederschmerzen, schwerem Krankheitsgefühl, Erbrechen und Fieber, das 2–15 Tage anhält. Biphasische Verlaufsformen kommen vor, sind aber im Gegensatz zu den anderen, im TBE-Komplex zusammengefassten Erregern eher die Ausnahme. Das Gesicht der Patienten ist gerötet, es bestehen eine Konjunktivitis, Gingivitis, Pharyngitis und ein Enanthem mit auffallend rötlicher Verfärbung der Schleimhäute. Die hämorrhagische Diathese manifestiert sich mit Epistaxis, Hämatemesis und Urogenitalblutungen.

Der Krankheitsverlauf ist meist gutartig, die Letalität wird mit 0,5–3% angegeben. Die Rekonvaleszenz kann langwierig sein und geht mit vegetativen Beschwerden, Kopfschmerzen, Schweißausbrüchen und Schwindel einher.

Diagnose

Milde Verlaufsformen werden oft nicht diagnostiziert. Die Virusisolierung gelingt zu Beginn der Fieberphase aus Blut und Harn. Für den Virusnachweis steht eine RT-PCR zur Verfügung.

Die Diagnose wird meist serologisch mittels ELISA gestellt. Dabei können Kreuzreak-

tionen mit dem eng verwandten Virus der RSSE Schwierigkeiten bereiten.

Differenzialdiagnose

Bei Verläufen mit ausgeprägtem hämorrhagischem Syndrom sind das Krim-Kongo-Hämorrhagische Fieber (KKHF), das Hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) und das Koreanische Hämorrhagische Fieber (KHF) auszuschließen.

Therapie

Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Die Behandlung ist rein symptomatisch. Die hämorrhagische Diathese wird mit Gerinnungsfaktoren, Frischblut oder Frischplasma behandelt. Ribavirin und Interferon- α 2b hemmen in vitro die Virusreplikation. Klinische Studien beim Menschen liegen nicht vor.

Prophylaxe

Eine spezifische Vakzine ist nicht verfügbar. Wegen der eine protektive Immunität einschließenden Kreuzreaktivität mit den Erregern der Zeckenstichenzephalitis können

Vakzinen gegen FSME oder RSSE zum Schutz von Risikopersonen verwendet werden.

1.3.6 Japanische Enzephalitis

Die Japanische Enzephalitis, früher Japanische B-Enzephalitis genannt, beruht auf einer Flavivirusinfektion, die durch Moskitos übertragen wird.

Ätiologie

Der Erreger, das JE-Virus, gehört zum Genus *Flavivirus* (früher Gruppe B der Arboviren) und ist mit den Erregern der St. Louis-Enzephalitis, des West-Nil-Fiebers und der Murray-Valley-Enzephalitis serologisch eng verwandt.

Vorkommen und Verbreitung

Die Krankheit ist in weiten Teilen Asiens endemisch und epidemisch (s. Abb. 1.4). Das JE-Virus wurde in der maritimen Region Sibiriens, in China, Japan, Korea, Taiwan, auf den Philippinen, in Vietnam, Thailand, Kambodscha, Laos, Indonesien, Myanmar, Malaysia, Bangladesh, Süd- und Ostindien, Pakistan und Australien (Torres Strait Inseln) nachgewiesen. Die JE kommt in den tropischen Gebieten Asiens während des ganzen Jahres vor, während in den Zonen mit gemäßigtem Klima der Winter ausgespart ist. In Indien ist die JE landesweit verbreitet. Die Epidemiezeit liegt in Nordindien zwischen Juli und Dezember, in Südindien für Goa von Mai bis Oktober, für Tamil Nadu von Oktober bis Januar und für Karnataka von August bis Dezember. Abweichungen von diesen Angaben können bei geänderten klimatischen Bedingungen vorkommen.

In tropischen Regionen Asiens haben bis zu 70% der Erwachsenen Antikörper, bei Epidemien sind dort v.a. die Kinder betroffen, bei denen die Manifestationsrate auf 0,2% der Infizierten geschätzt wird. Bei den amerikanischen Soldaten in Vietnam betrug die Manifestationsrate etwa 4%.

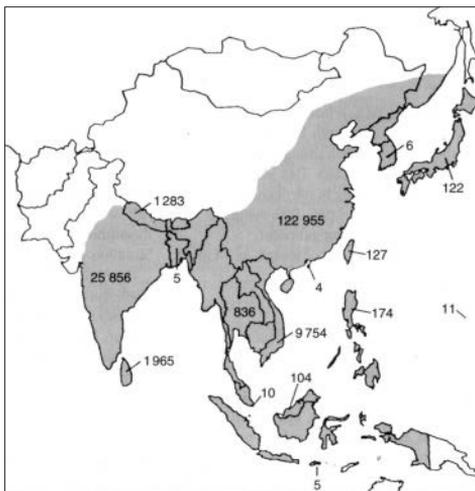


Abb. 1.4: Erkrankungen an der JE in der Endemie-region. Fallzahlen aus dem Berichtszeitraum 1986–1991 [WHO, Wkly. Epidemiol. Rec. 16, 114, 1994]. Bali und seine Nachbarinseln sind neuerdings als Gebiete mit endemischer JE bekannt geworden.

Die Verbreitung der JE in Australien scheint dadurch behindert zu werden, dass Wildschweine in Australien zu 80% Antikörper gegen Murray-Valley-Enzephalitis-Virus und gegen Kunjin-Virus tragen. Diese Antikörper schützen auch vor Infektionen mit JE.

Verschiedene Säugetiere (Schweine, Rinder, Ziegen, Katzen, Hunde, Fledermäuse), Vögel, Schlangen und Kröten sind unter natürlichen Bedingungen mit JE-Virus infiziert. Im natürlichen Infektionszyklus spielen v.a. Schweine und Reiher, bei denen ebenfalls virämische Infektionen vorkommen, eine Rolle. Die Seltenheit der JE in Indonesien, die im Nachbarland Malaysia häufig vorkommt, wird auf die in einem islamischen Land geringe Schweinehaltung zurückgeführt.

Einschleppungen des JE-Virus in bisher nicht betroffene Gebiete kommen vor. 1990 wurde erstmals ein Ausbruch auf der Insel Saipan beobachtet. Reiseassoziierte JE-Infektionen bei Urlaubern, z.B. nach Aufenthalt in Bali, wurden wiederholt berichtet. Besuchern der Insel Bali wird deswegen nicht nur bei Touren in das Innere der Insel, sondern auch bei kurzfristigen Aufenthalten in Touristengebieten zur Impfung geraten.

Bei Moskitos ist die transovarielle Virusübertragung bewiesen, sodass sie auch das Virusreservoir für die Überwinterung in den gemäßigten Zonen stellen können.

Übertragung

Culex-Arten aus dem Vishnui-Komplex (*C. tritaeniorhynchus*, *C. annulus*, *C. annulirostris*) und *Aedes* spp. sind die Vektoren. Unterschiedliche Arten können in verschiedenen geographischen Regionen vorkommen. Die Kombination von Reisanbau und Schweinezucht bietet dem JE-Virus einen epidemiologischen Vorteil. Der wichtigste epidemiologische Vektor, *C. tritaeniorhynchus*, brütet in Reisfeldern. Die Zunahme der JE in Indien wird durch den gestiegenen Gebrauch von Kunstdünger im Reisanbau erklärt. Auf ge-

düngten Reisfeldern finden sich um 50% mehr Moskitolarven als auf ungedüngten. Bei der saisonalen Rückkehr der Krankheit in die nördlichen Regionen wird das Virus durch Zugvögel, insbesondere Reiher, eingeschleppt. Übertragungen von Mensch zu Mensch sind nicht bekannt.

Krankheitsbild

50 000 Fälle werden jährlich in Ostasien bekannt, davon verlaufen 11 000 tödlich. Unter 15 importierten Fällen in den USA gab es 4 Heilungen, 5 Fälle mit bleibender Behinderung und 6 letale Verläufe. Im Staat Andhra Pradesh in Indien ist mit JE-Epidemien in 2- bis 3-jährigen Abständen zu rechnen. Eine Epidemie im September 1999 betraf 965 Fälle einschließlich 200 letale Verläufe (20,7%). 1997 gab es 267 Krankheitsfälle, bei denen in 82% Kinder betroffen waren. Es gab 32 Todesfälle.

Die meisten Infektionen dürften jedoch klinisch inapparent verlaufen. Die Manifestationsrate liegt bei 1:200–1:1000.

Die Krankheit verläuft biphasisch und beginnt nach einer Inkubationszeit von 4–14 Tagen mit einem Prodromalstadium, das 2–3 Tage dauert und mit Fieber, Kopfschmerz, allgemeinem Krankheitsgefühl und uncharakteristischen respiratorischen und gastrointestinalen Störungen (Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen) einhergeht. Danach entwickelt sich das Vollbild der Erkrankung mit meningealen Reizsymptomen, Bewusstseinstörung, Krämpfen (v.a. bei Kindern), Rigidität, Ataxie, Tremor, unkontrollierten Bewegungen, Hirnnervenlähmungen, Paresen sowie pathologischen Reflexen. Bei günstigen Verläufen normalisiert sich die Temperatur nach 7–9 Tagen, die neurologischen Ausfälle bilden sich zurück. Ungünstige Verläufe führen bei anhaltendem Fieber, zunehmender neurologischer Symptomatik und kardialen und respiratorischen Komplikationen zum Tod. Die Letalität der klinisch manifesten Infektion beträgt bei Kindern

20%, bei Erwachsenen über 50 Jahre 50%. Die Rekonvaleszenz dauert lang. Bleibende Störungen in Form von motorischen oder sensorischen Ausfällen, Choreoathetosen, Parkinsonismus und psychopathologischen Symptomen werden bei 30–40% der Überlebenden registriert. Erkrankungen mit vorwiegend myelitischen oder bulbären Ausfällen kommen vor. Transplazentare Infektionen führen zu Kindstod und Abort.

Die Infektion verläuft bei Tieren subklinisch, nur bei trächtigen Schweinen kann sie zum Abort und Tod der Ferkel führen. Virämische Infektionen sind unter natürlichen Bedingungen bei Schweinen und Fröschen nachgewiesen. Bei Pferden ist die JE eine der bedeutendsten neurotrophen Virusinfektionen, die mit hohen Verlusten einhergeht.

Diagnose

Klinisch kann eine Verdachtsdiagnose nur im Zusammenhang mit der epidemiologischen Situation (Reiseanamnese) gestellt werden.

Die Sicherung der Diagnose erfolgt serologisch durch den Nachweis einer Serokonversion oder virusspezifischer IgM-Antikörper im Liquor mittels ELISA. Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren müssen berücksichtigt werden.

Virusisolierungen aus Liquor oder Blut gelingen nur in seltenen Fällen. Nach letalen Verläufen kann das Virus aus Gehirngewebe isoliert oder fluoreszenzmikroskopisch und durch RT-PCR nachgewiesen werden. Die RT-PCR eignet sich auch zum Erregernachweis in Moskitos und damit zur Seuchenüberwachung.

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose umfasst ein großes Spektrum von Viruszephalitiden. Dazu gehören in Australien v.a. die Murray-Valley- und die Kunjin-Virus-Enzephalitis. Die Nipah-Virus-Enzephalitis, eine durch Fledermäuse übertragene Infektion der Schweine,

kann in Malaysia besondere differenzialdiagnostische Probleme verursachen. Während die Eradikation der Poliomyelitis auch in Südostasien mit großem Erfolg durchgeführt wurde, haben in den letzten Jahren Meningoenzephalitiden durch Enterovirus 71 an Bedeutung gewonnen und sind differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen.

Therapie

Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Die Behandlung ist symptomatisch. Bei komatösen Verläufen sind Maßnahmen zur Stützung der vitalen Funktionen erforderlich, bei Krämpfen werden Antikonvulsiva, bei Hirndruckzeichen Mannose-Infusionen gegeben.

Prophylaxe

Zur Individualprophylaxe steht heute eine inaktivierte Virusvakzine (Virusstamm SA 14-14-2), die durch Anzüchtung in Verozellen hergestellt wurde, zur Verfügung (Ixiaro). Die Grundimmunisierung besteht aus 2 Dosen, die im Abstand von 4 Wo. i.m. in den Oberarm injiziert werden. Die Dauer der Schutzwirkung ist noch unbekannt. Eine Untersuchung hat gezeigt, dass 83% der Geimpften nach 12 Monaten noch ausreichend geschützt waren.

In mehreren asiatischen Ländern ist die Impfung gegen JE im Impfkalendar für Kinder aufgenommen. Verwendet wird hierbei meist eine in China hergestellte attenuierte Lebendvakzine. In Kürze ist auch mit der Verfügbarkeit einer chimären JE-Vakzine, die auf der Basis des 17D-Gelbfieberimpfstoffs entwickelt wurde, zu rechnen.

Veränderungen in der Schweinehaltung, Gebrauch von Insektiziden und Rückgang des Reisanbaus werden neben der Massimpfung der Bevölkerung für die abnehmende Häufigkeit der JE in Japan und Korea verantwortlich gemacht.

1.3.7 Murray-Valley-Enzephalitis und Kunjin-Fieber

Die Murray-Valley-Enzephalitis ist eine in Australien und Neuguinea vorkommende Arbovirusinfektion, die enge Beziehungen zur JE aufweist. Es handelt sich um eine lebensbedrohliche Krankheit.

Ätiologie

Das MVE-Virus zählt zur Familie der Flaviviridae, Genus *Flavivirus*. Es besitzt enge Antigenverwandtschaft zu anderen durch Moskitos übertragenen Flaviviren, besonders zu den Erregern der JE, der St. Louis-Enzephalitis und des West-Nil-Fiebers, die innerhalb dieser Gruppe einen immunologisch besonders eng verwandten Komplex bilden.

Das Kunjin-Virus, ein enger Verwandter des West-Nil-Virus, kommt im Verbreitungsgebiet der MVE vor und verursacht ebenfalls Erkrankungen des Menschen.

Vorkommen und Verbreitung

Zwischen 1917 und 1974 traten in Australien 8 größere Epidemien auf. Aufgrund serologischer Untersuchungen ist anzunehmen, dass das Virus in Australien und Neuguinea endemisch ist. Epidemien gibt es im Spätsommer (Februar bis April).

Bei australischen Wildschweinen finden sich neutralisierende Antikörper gegen Murray-Valley- und gegen Kunjin-Virus, die das Virus der JE neutralisieren. Diesem Umstand wird es zugeschrieben, dass Australien von der JE nicht betroffen ist.

Über vereinzelte importierte Infektionen nach Aufenthalt in Australien wurde berichtet.

Übertragung

Der Erreger persistiert in einem Erhaltungszyklus zwischen Wasservögeln (Reihern, Pelikanen) und Moskitos und wird durch Moskitos auf den Menschen übertragen. Hauptvektor ist *Culex annulirostris*, ein Teichbrüter.

Krankheitsbild

Aufgrund serologischer Erhebungen wird angenommen, dass die Infektion nur in 0,2% der Fälle klinisch manifest wird. Die Krankheit beginnt plötzlich mit Kopfschmerzen, Inappetenz, Erbrechen, schwerem Krankheitsgefühl, Erregbarkeit, Benommenheit, Fieber und Meningismus. Schwere Verläufe führen mit Krämpfen und Koma zum Tod. Lähmungen des oberen oder unteren motorischen Neurons können Schluck- und Atemstörungen verursachen. Die Krankheit dauert 2 Wo. und hinterlässt bei einem Teil der Patienten schwere psychische und neurologische Defekte. Die Letalität betrug in den ersten Epidemien 60% und konnte durch Intensivpflege auf 20% gesenkt werden. Dabei nahm allerdings der Anteil der Defektheilungen zu.

Diagnose

Die Verdachtsdiagnose kann aufgrund klinischer und epidemiologischer Besonderheiten gestellt und muss durch die Labordiagnostik bestätigt werden. Die Diagnose lässt sich serologisch durch Nachweis von IgM-Antikörpern im μ -Capture-ELISA stellen. Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren, v.a. mit Kunjin-Virus und Dengue-Viren, sind zu berücksichtigen. Eine Isolierung des MVE-Virus aus Blut oder Liquor ist noch nicht gelungen. Das Virus kann allerdings postmortal aus Gehirn und Rückenmark isoliert werden. Für den Erregernachweis steht die RT-PCR zur Verfügung.

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose umfasst ein großes Spektrum von Virusenzephalitiden. Dazu gehören in Australien v.a. die JE und die Kunjin-Virus-Enzephalitis. Die Nipah-Virus-Enzephalitis, eine durch Fledermäuse übertragene Infektion der Schweine, kann bei Rückkehrern aus Malaysia differenzialdiagnostische Probleme verursachen. Während die Eradikation der Poliomyelitis erfolgreich