© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Durch Stechmücken übertragene Arboviren als Erreger von Infektionen des Menschen

Gerhard Dobler & Horst Aspöck

Abstract: **Mosquito-borne arboviruses causing infections in humans**. Mosquitoes are among the most important vectors of pathogenic viruses that infect humans and animals. Members of seven genera from five families of viruses, Togaviridae (Alphavirus), Flaviviridae (Flavivirus), Bunyaviridae (Orthobunyavirus, Phlebovirus), Rhabdoviridae (Vesiculovirus) and Reoviridae (Orbivirus, Seadornavirus), are transmitted by mosquitoes of the subfamilies Culicinae and Anophelinae. Of the mosquito-borne arboviruses, the medically most important arbovirus infections of humans are Dengue viruses, Yellow Fever virus, Chikungunya virus and West Nile virus. Some infections have had an enormous impact on human history, and others belong to those infections which are currently re-emerging. Several mosquito-borne arboviruses have been prepared for use as potential biological weapons. New mosquito-borne arboviruses are being continually detected, and the introduction of known mosquito-borne arboviruses into new ecological niches produces new transmission cycles which may cause emerging human diseases.

Key words: Arbovirus, Alphavirus, Flavivirus, Orthobunyavirus, Phlebovirus, Vesiculovirus, Orbivirus, Seadornavirus, Culicidae, Culicinae, Anophelinae.

Inhaltsübersicht

1. Einleitung 504
2. Durch Stechmücken übertragene Infektionen mit Togaviridae (Alphavirus) 505
2.1. Amerikanische Pferdeenzephalitiden 505
2.1.1. Einleitung und Historisches 505
2.1.2. Erreger 505
2.1.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 506
2.1.4. Klinik 508
2.1.5. Diagnostik 508
2.1.6. Therapie 509
2.1.7. Prophylaxe 509
2.1.8. Zusammenfassung 509
2.2. Chikungunya-Fieber 509
2.2.1. Einleitung und Historisches 509
2.2.2. Erreger 509
2.2.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 509
2.2.4. Klinik 511
2.2.5. Diagnostik 511
2.2.6. Therapie 512
2.2.7. Prophylaxe 512
2.2.8. Zusammenfassung 512
2.3. O'nyong nyong-Fieber 512
2.3.1. Einleitung und Historisches 512
2.3.2. Erreger 512
2.3.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 512
2.3.4. Klinik 513
2.3.5. Diagnostik 513
2.3.6. Therapie 513

H. Aspöck (Hrsg.): Krank durch Arthropoden, Denisia **30** (2010): 501–553

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

2.3.7. Prophylaxe . . . 513
2.3.8. Zusammenfassung . . . 513
2.4. Epidemische Polyarthritis . . . 513
2.4.1. Einleitung und Historisches . . . 513
2.4.2. Erreger . . . 513
2.4.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 514
2.4.4. Klinik . . . 514
2.4.5. Diagnostik . . . 515
2.4.6. Therapie . . . 515
2.4.7. Prophylaxe . . . 515
2.4.8. Zusammenfassung . . . 515
2.5. Sindbis-Fieber . . . 516
2.5.1. Einleitung und Historisches . . . 516
2.5.2. Erreger . . . 516
2.5.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 516
2.5.4. Klinik . . . 516
2.5.5. Diagnostik . . . 517
2.5.6. Therapie . . . 517
2.5.7. Prophylaxe . . . 517
2.5.8. Zusammenfassung . . . 517
2.6. Barmah-Forest-Fieber . . . 517
2.6.1. Einleitung und Historisches . . . 517
2.6.2. Erreger . . . 517
2.6.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 517
2.6.4. Klinik . . . 518
2.6.5. Diagnostik . . . 518
2.6.6. Therapie . . . 518
2.6.7. Prophylaxe . . . 518
2.6.8. Zusammenfassung . . . 519
2.7. Mayaro-Fieber . . . 519
2.7.1. Einleitung und Historisches . . . 519
2.7.2. Erreger . . . 519
2.7.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 519
2.7.4. Klinik . . . 520
2.7.5. Diagnostik . . . 520
2.7.6. Therapie . . . 520
2.7.7. Prophylaxe . . . 520
2.7.8. Zusammenfassung . . . 520
2.8. Weitere durch Stechmücken übertragene Alphavirus-Infektionen . . . 521
3. Durch Stechmücken übertragene Infektionen mit Flaviviridae (Flavivirus) . . . 521
3.1. Dengue-Fieber / Dengue-Hämorrhagisches Fieber . . . 521
3.1.1. Einleitung und Historisches . . . 521
3.1.2. Erreger . . . 522
3.1.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 523
3.1.4. Klinik . . . 524
3.1.5. Diagnostik . . . 526
3.1.6. Therapie . . . 527
3.1.7. Prophylaxe . . . 527
3.1.8. Zusammenfassung . . . 528
3.2. Gelbfieber . . . 528
3.2.1. Einleitung und Historisches . . . 528
3.2.2. Erreger . . . 528
3.2.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 528
3.2.4. Klinik . . . 530

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

3.2.5. Diagnostik . . . 530
3.2.6. Therapie . . . 531
3.2.7. Prophylaxe . . . 531
3.2.8. Zusammenfassung . . . 531
3.3. Japanische Enzephalitis . . . 531
3.3.1. Einleitung und Historisches . . . 531
3.3.2. Erreger . . . 531
3.3.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 532
3.3.4. Klinik . . . 533
3.3.5. Diagnostik . . . 533
3.3.6. Therapie . . . 533
3.3.7. Prophylaxe . . . 533
3.3.8. Zusammenfassung . . . 534
3.4. West-Nil-Fieber . . . 534
3.4.1. Einleitung und Historisches . . . 534
3.4.2. Erreger . . . 534
3.4.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 535
3.4.4. Klinik . . . 536
3.4.5. Diagnostik . . . 536
3.4.6. Therapie . . . 537
3.4.7. Prophylaxe . . . 537
3.4.8. Zusammenfassung . . . 537
3.5. Murray Valley-Enzephalitis . . . 537
3.5.1. Einleitung und Historisches . . . 537
3.5.2. Erreger . . . 538
3.5.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 538
3.5.4. Klinik . . . 538
3.5.5. Diagnostik . . . 539
3.5.6. Therapie . . . 539
3.5.7. Prophylaxe . . . 539
3.5.8. Zusammenfassung . . . 539
3.6. Saint Louis-Enzephalitis . . . 540
3.6.1. Einleitung und Historisches . . . 540
3.6.2. Erreger . . . 540
3.6.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 540
3.6.4. Klinik . . . 541
3.6.5. Diagnostik . . . 541
3.6.6. Therapie . . . 541
3.6.7. Prophylaxe . . . 541
3.6.8. Zusammenfassung . . . 542
3.7. Weitere durch Stechmücken übertragene Flavivirus-Infektionen . . . 542
4. Durch Stechmücken übertragene Infektionen mit Bunyaviridae . . . 542
4.1. California-Enzephalitis . . . 542
4.1.1. Einleitung und Historisches . . . 542
4.1.2. Erreger . . . 543
4.1.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 544
4.1.4. Klinik . . . 544
4.1.5. Diagnostik . . . 545
4.1.6. Therapie . . . 545
4.1.7. Prophylaxe . . . 545
4.1.8. Zusammenfassung . . . 545
4.2. Rift Valley-Fieber . . . 545
4.2.1. Einleitung und Historisches . . . 545
4.2.2. Erreger . . . 546

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

4.2.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 546
4.2.4. Klinik 547
4.2.5. Diagnostik 547
4.2.6. Therapie 548
4.2.7. Prophylaxe 548
4.2.8. Zusammenfassung 548
4.3. Weitere durch Stechmücken übertragene Infektionen mit Bunyaviridae 548
5. Durch Stechmücken übertragene Infektionen mit Reoviridae 550
5.1. Einleitung 550
5.2. Lebombo-Virus-Infektionen 550
5.3. Orungo-Virus-Infektionen 550
5.4. Banna-Virus-Infektionen 550
6. Durch Stechmücken übertragene Infektionen mit Rhabdoviridae 551
6.1. Einleitung 551
6.2. Vesicular-Stomatitis-Virus-Infektionen 551
7. Zitierte und weiterführende Literatur 551

1. Einleitung

Stechmücken (Ordnung Diptera, Unterordnung Nematocera, Familie Culicidae) stellen mit mehr als 3.200 Arten die medizinisch wichtigste Familie der Arthropoden dar. Sie umfasst drei Subfamilien, von denen zwei – Anophelinae und Culicinae – viele Arten enthalten, die als Vektoren von Krankheitserregern fungieren. Die Anophelinae spielen eine überragende Rolle als Überträger der verschiedenen Malaria-Erreger, für Arboviren sind sie von untergeordneter Bedeutung. Hingegen finden sich unter den Culicinae (vorwiegend der Triben Aedini, Culicini, Mansoniini und Sabethini) zahlreiche Spezies, die als Vektoren von Arboviren von großer Bedeutung sind. Diesen durch Culicidae übertragenen Arboviren und den durch sie verursachten Erkrankungen des Menschen ist dieses Kapitel gewidmet.

Insgesamt gibt es fünf Virusfamilien mit Vertretern, die durch Stechmücken übertragen werden: Flaviviridae, Togaviridae, Bunyaviridae, Reoviridae und Rhabdoviridae. Viren der drei erstgenannten Virusfamilien weisen dabei die größte humanmedizinische Bedeutung auf. Hier finden sich unter den Flaviviridae (Genus Flavivirus) u.a. Dengue-Viren, Gelbfieber-Virus und West-Nil-Virus, unter den Togaviridae (Genus Alphavirus) Chikungunya-Virus, Ross River-Virus und die drei Amerikanischen Pferdeenzephalomyelitis-Viren und unter den Bunyaviren Rift Valley-Fieber-Virus und die California Enzephalitis-Virusgruppe. Alle diese Viren zeigten in den letzten Jahren eine deutliche geographische Ausweitung ihrer Verbreitungsgebiete, sie werden deshalb zum Teil als „emerging viruses“ kategorisiert.

Stechmücken sind – als Arthropoden und damit als ektotherme Tiere – in ihrer Entwicklung, ihrer Verbreitung und ihrer Kapazität als Vektoren in höchstem Maße von klimatischen Faktoren, insbesondere von der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit, abhängig. Da sich die Larven im Wasser entwickeln, spielen Niederschläge eine große Rolle.

Veränderungen des Klimas haben daher entscheidenden Einfluss auf die Verbreitung von Arboviren. Verschiedene Modelle und Szenarien gehen davon aus, dass zukünftig große Teile Mitteleuropas Verbreitungsgebiete von bisher vorwiegend tropischen oder subtropischen Arboviren sein werden (Brugger et al. 2009). Das Auftreten von autochthonen Dengue-Fieber-Fällen nach rund 90 Jahren in Südfrankreich im Jahr 2010 könnte ein Anzeichen dieser Entwicklung sein. Der erstmalige Nachweis von Sindbis-Virus in Stechmücken im Rheintal im Jahr 2009 (Jöst et al. 2010) und die Einschleppung von Usutu-Virus in Österreich im Jahr 2001 (Weissenböck et al. 2002) zeigen, dass die mitteleuropäischen Stechmücken-Populationen für tropische Arboviren empfänglich sind und diese auch weiterverbreiten können (Weissenböck et al. 2002; Aspöck 2008). Zunehmend werden eingeschleppte Arbovirus-Infektionen, u.a. Chikungunya-Fieber oder Dengue-Fieber bei Reiserückkehrern diagnostiziert (Pfeffer et al. 2008). Damit muss schon jetzt und zukünftig noch verstärkt der tätige Arzt mit diesen „exotischen“ Infektionen rechnen.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

2. Durch Stechmücken übertragene Infektionen mit Togaviridae (Alphavirus)

2.1. Amerikanische Pferdeenzephalitiden

Westliche Pferdeenzephalitis, Östliche Pferdeenzephalitis und Venezuelanische Pferdeenzephalitis

2.1.1. Einleitung und Historisches

Auf dem amerikanischen Kontinent sind drei verschiedene Formen von durch Alphaviren verursachten Enzephalitiden bekannt. Da alle 3 Formen auch bei Pferden zu schweren ZNS-Erkrankungen führen können, werden sie auch als die „Gruppe der amerikanischen Pferdeenzephalitiden" bezeichnet. Im Einzelnen handelt es sich nach ihrer geographischen Verbreitung und Erstisolierung um die Westliche Pferdeenzephalomyelitis, die Östliche Pferdeenzephalomyelitis und die Venezolanische Pferdeenzephalitis. Alle drei Formen haben einige Gemeinsamkeiten, unterscheiden sich jedoch auch in vielen, insbesondere ökologischen Aspekten.

Das erste isolierte der drei verursachenden Viren der amerikanischen Pferdeenzephalitiden war das Virus der Westlichen Pferdeenzephalomyelitis (WEEV) (Meyer et al. 1930). Im Rahmen eines Ausbruchs von tödlich verlaufenden ZNS-Erkrankungen bei Pferden im San Joaquin Valley in Kalifornien konnte gezeigt werden, dass ein Virus für die Erkrankung verantwortlich ist, das mittels intraokularer Inokulation auf andere Pferde übertragbar ist. Schon drei Jahre später, 1933, wurde bei ähnlichen Erkrankungsfällen in den östlichen US-Bundesstaaten Delaware, Maryland, Virginia und New Jersey ein weiteres Virus, das Virus der Östlichen Pferdeenzephalomyelitis (EEEV), identifiziert (Giltner et al. 1933). Wiederum drei Jahre später, im Jahr 1936 erfolgte ein Ausbruch einer tödlichen Enzephalomyelitis bei Pferden in Venezuela (Beck et al. 1938). Dabei konnte gezeigt werden, dass ein von der kalifornischen Form und der ostamerikanischen Form verschiedenes Virus für die Erkrankung verantwortlich war. Die Erkrankung erhielt daraufhin den Namen „Venezolanische Pferdeenzephalomyelitis (VEEV). In den folgenden Jahren und Jahrzehnten konnte die unterschiedliche Epidemiologie der drei Infektionserkrankungen, insbesondere deren natürlicher Übertragungszyklus und die involvierten Vektoren und Wirbeltierwirte aufgeklärt werden. Es zeigte sich, dass für alle drei Formen der Mensch nur einen Zufallswirt darstellt. In der jüngsten Vergangenheit konnten die molekularen Evolutionmechanismen insbesondere des VEEV aufgeklärt werden.

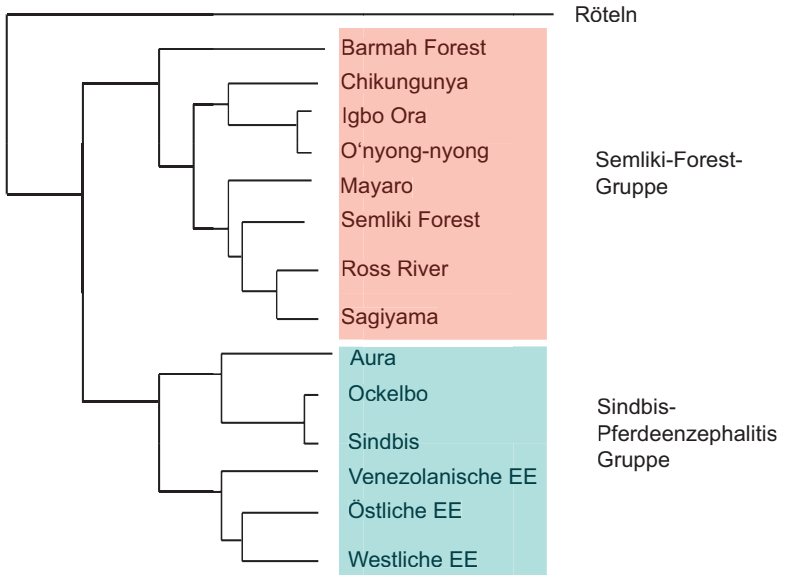

Abb. 1: Phylogenetische Beziehungen der humanpathogenen Alphaviren.

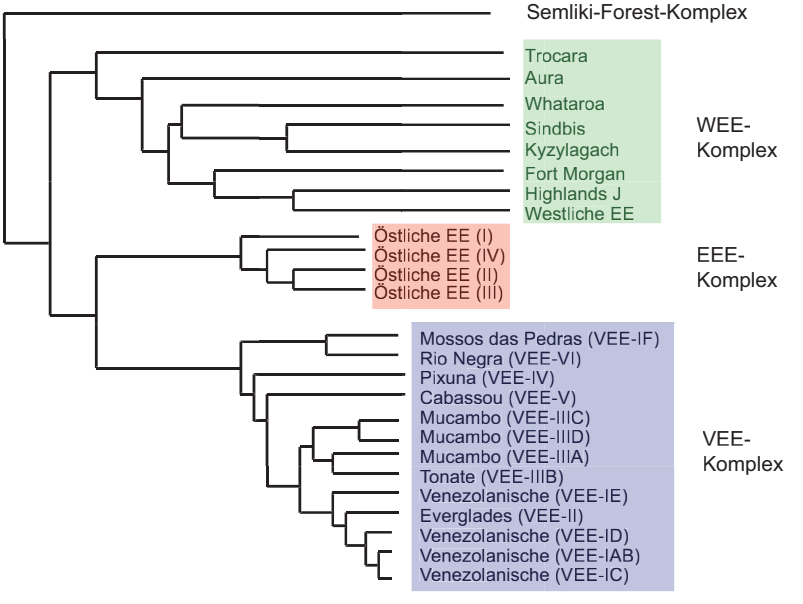

Abb. 2: Phylogenetische Beziehungen der drei Amerikanischen Pferdeenzephalomyelitis-Viren.

2.1.2. Erreger

Alle drei Formen der amerikanischen Pferdeenzephalitiden werden durch Viren aus dem Genus Alphavirus der Familie Togaviridae verursacht. Innerhalb der Gattung Alphavirus können mehrere Serokomplexe mit untereinander eng verwandten Viren unterschieden werden. Einer der Serokomplexe ist der EEEV-Serokomplex mit insgesamt 4 Subtypen. Ein weiterer Serokomplex wird durch insgesamt 13 Subtypen des VEEV-Komplexes gebildet. WEEV bildet den gleichnamigen Serokomplex (Griffith 2007) mit mindestens zwei unterschiedlichen WEEV-Subtypen (Abb. 1).

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

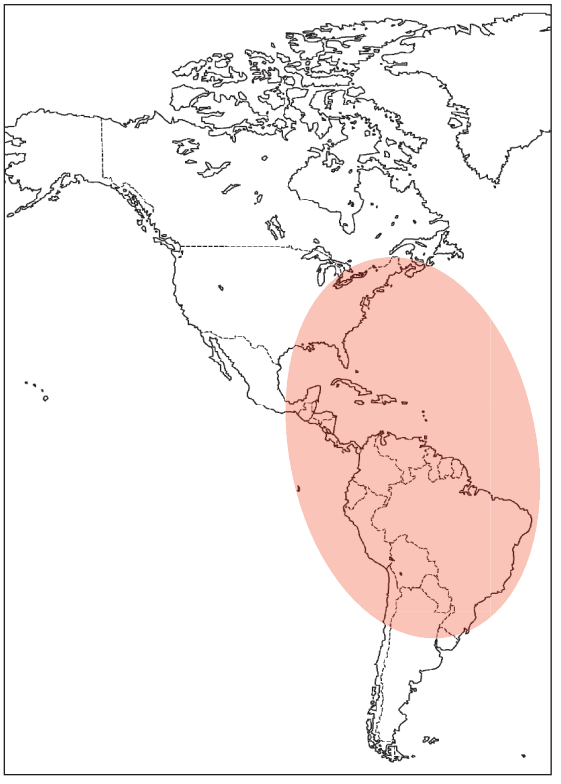

Abb. 3: Geographische Verbreitung von EEE-Virus.

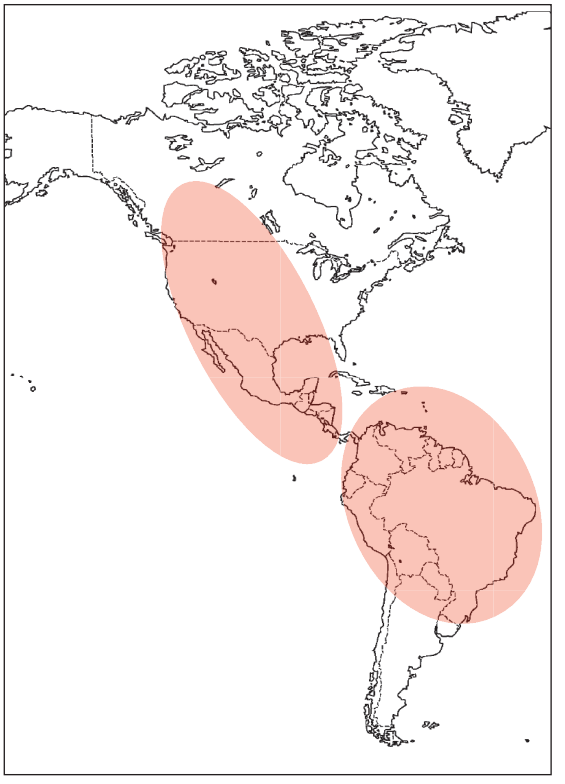

Abb. 4: Geographische Verbreitung von WEE-Virus.

Alphaviren sind sphärische behüllte Viren mit einem Durchmesser von etwa 60-65 nm. Das virale Genom wird von einzelsträngiger RNA positiver Polarität mit einer Länge von etwa 11.000-12.000 Nukleotiden gebildet. Davon werden insgesamt bis zu 5 Strukturproteine (C, E3, E2, 6K, E1) und 4 Nichtstrukturproteine (NS1, NS2, NS3, S4) kodiert (KUHN 2007).

2.1.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Die drei Formen der amerikanischen Pferdeenzephalitiden kommen ausschließlich auf dem amerikanischen Kontinent vor. Infektionen durch WEEV bei Menschen und bei Pferden treten in erster Linie in Nordamerika westlich des Mississippi auf. Vereinzelte serologische Nachweise östlich dieses Flusses scheinen in erster Linie durch nahe verwandte Viren (u.a. Highlands J Virus, Fort Morgan Virus) bedingt zu sein. Weiterhin konnte WEEV in Mexiko, in Guyana, Ekuador, Brasilien, Argentinien und Uruguay nachgewiesen werden. Derzeit ist WEE die häufigste der drei Formen in Nordamerika. Seit Mitte der 1980er Jahre wurden nur noch sporadisch Erkrankungsfälle beim Menschen diagnostiziert. Vorher wurden in den USA im Durchschnitt 35 menschliche Erkrankungsfälle jährlich diagnostiziert (REISEN et al. 1988).

EEEV kommt vor allem an den östlichen Bundesstaaten der USA und in der kanadischen Provinz Quebec vor. In Nordamerika und auf Inseln in der Karibik konnte bisher ausschließlich EEEV des Subtyps I nachgewiesen werden. Die Subtypen IIA, IIB und III wurden bisher ausschließlich in verschiedenen Ländern Mittelamerikas (Mexiko: Subtyp IIA, Panama: Subtyp IIB) und Südamerikas (Brasilien, Kolumbien, Venezuela, Guyana, Peru, Ekuador, Argentinien) identifiziert. In den USA werden im Durchschnitt jährlich 7 Erkrankungsfälle von EEE beim Menschen registriert (MORRIS 1988).

VEEV kommt im Süden der USA, im gesamten mittelamerikanischen Raum und in großen Teilen Südamerikas vor. Das Vorkommen der einzelnen Subtypen ist auf bestimmte Regionen beschränkt. Die Subtypen I-AB und I-C traten bisher nur im Rahmen eines epizootischen Geschehens in Mittelamerika und in den südlichen USA auf. Der Subtyp I-D tritt enzootisch in Panama, Venezuela, Kolumbien und Ekuador auf. Der Subtyp I-E konnte bisher ausschließlich in Mittelamerika nachgewiesen werden. Der VEEV Subtyp II (Everglades Virus) tritt in Florida auf. Der Subtyp III (Mucambo Virus, Tonate Virus) wurde in Französisch Guyana, Brasilien, Peru, Trinidad, Surinam und im Süden Nordamerikas isoliert. Der VEEV Subtyp IV hat sein bekanntes Verbreitungsgebiet in Brasilien. Subtyp V konnte in Französisch Guyana identifiziert werden und Subtyp VI trat bisher ausschließlich in Argentinien auf. Eine Inzidenz für VEEV-Infektionen ist schwierig anzugeben. Im Rahmen des enzootischen Zyklus werden häufig subklinische Infektionen beim Menschen beob-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

achtet. Im Verlauf eines Auftretens epidemischer Virus-Subtypen können hunderte oder sogar tausende Menschen erkranken (WALTON et al. 1988).

VEEV, WEEV und EEV zirkulieren in der Natur zwischen Stechmücken als Vektoren und Vögeln als natürlichen Wirbeltierwirten. Daneben sind im Zyklus von VEEV auch Nagetiere von Bedeutung. WEEV konnte bisher in rund 30 Stechmücken-Arten der Gattungen *Anopheles*, *Aedes*, *Culex*, *Culiseta*, *Coquilletidia* und *Psorophora* nachgewiesen werden. Die experimentellen Untersuchungen zeigen, dass für die Aufrechterhaltung des Naturzyklus lokal bei verschiedenen Stechmückenarten Unterschiede in der Empfänglichkeit und Vektoreffizienz bestehen. Es scheinen jedoch insbesondere *Culex tarsalis* und bestimmte *Aedes*-Arten eine wichtige Rolle im Übertragungszyklus des Virus zu spielen. In 75 Vogelarten konnten Antikörper gegen WEEV nachgewiesen werden. Aus mindestens 20 Vogelarten liegen Isolierungen vor. Aus mindestens 6 Säugetierarten konnte WEEV bisher isoliert werden, in mindestes 14 weiteren Säugerarten wurden Antikörper gegen WEEV nachgewiesen. Die Rolle von Reptilien für die Überwinterung des WEEV in gemäßigten Breiten ist bisher Gegenstand von Diskussionen (REISEN et al. 1988).

Für EEEV scheint ein einfacherer Naturzyklus zu existieren. Als prinzipieller Vektor für EEEV kommt *Culiseta melanura* in Frage. In allen untersuchten Naturherden konnte diese Spezies nachgewiesen werden. Als

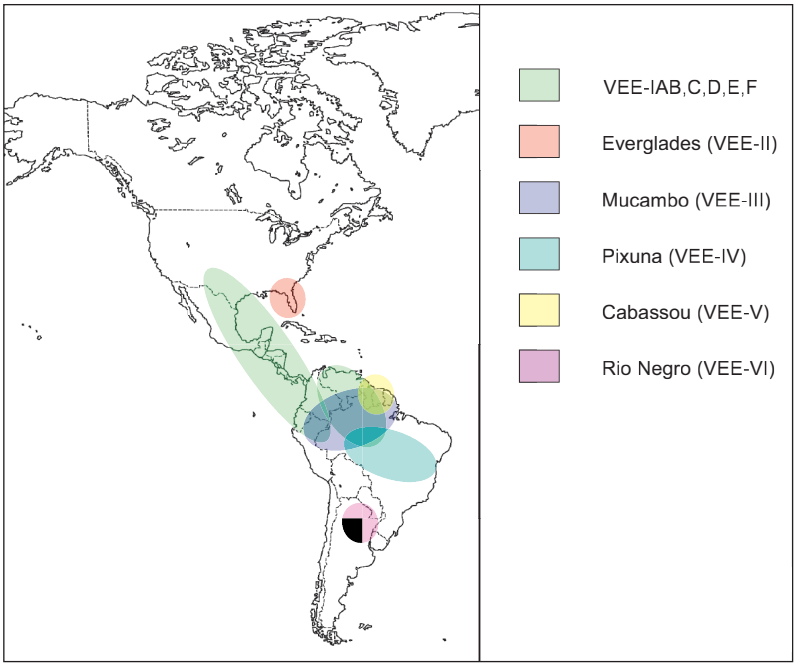

Abb. 5: Geographische Verbreitung der VEE-Virus-Subtypen.

natürliche Wirte scheinen in erster Linie verschiedene Sperlingsarten zu dienen. Für die Übertragung auf den Menschen spielen möglicherweise auch noch einige weitere Stechmückenarten mit längeren Flugdistanzen als *Culiseta melanura* (u.a. *Aedes vexans*, *A. canadensis*, *A. sollicitans*, *Culiseta nigripalpus*, *Coquilletidia perturbans*) eine Rolle (MORRIS 1988).

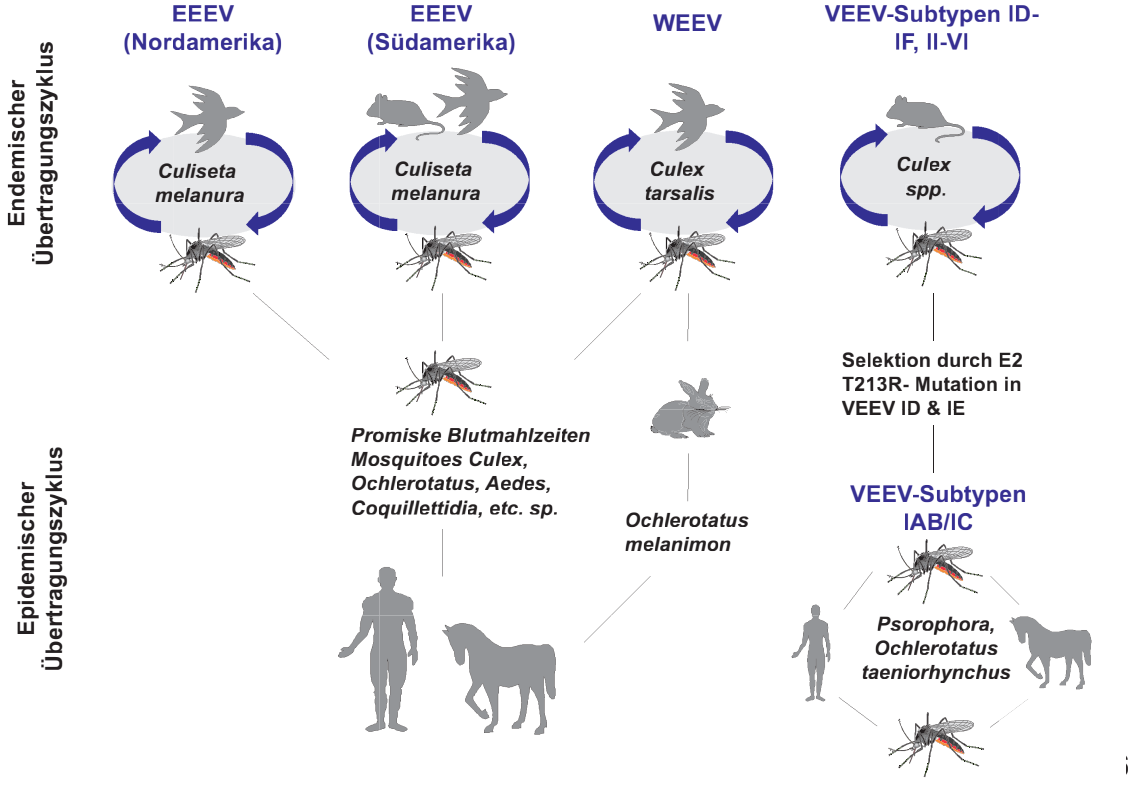

Abb. 6: Natürlicher Übertragungszyklus der Amerikanischen Pferdeenzephalomyelitis-Viren.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Aufgrund der großen Variabilität des VEEV mit insgesamt 13 Subtypen weist dieses Virus von allen drei Viren das größte Spektrum bezüglich Vektoren und natürlicher Wirte auf. Mindestens 45 Stechmücken-Arten und mehr als 100 Vogelarten und Nagetiere aus mindestens sechs Gattungen (*Oryzomys*, *Proechimys*, *Sigmodon*, *Peromyscus*, *Heteromys* und *Zygodontomys*) wurden als potentielle natürliche Wirte identifiziert. In epidemischer Situation scheinen insbesondere Pferde den Viruszyklus zu unterstützen und den natürlichen Viruszyklus zu aktivieren.

Auf den Menschen werden alle drei Viren natürlicherweise durch Stechmücken übertragen. Da in Laborversuchen eine effektive Übertragung durch virushaltiges Aerosol nachgewiesen werden konnte, gelten alle drei Viren, aber insbesondere VEEV auch als potentielle biologische Waffen. In Pferden konnte eine diaplazentare Übertragung von der Stute auf das Fohlen zumindest für VEE vom Subtyp I-C nachgewiesen werden. Eine Übertragung durch virushaltiges Blut (Stadium der Virämie vor Erkrankungsbeginn) oder durch Organe im Rahmen von Transplantationen erscheint theoretisch denkbar, Hinweise für eine entsprechende Übertragung beim Menschen liegen bisher nicht vor. Für WEEV- und VEEV-Infektionen konnte eine diaplazentare Übertragung beim Menschen in Einzelfällen nachgewiesen werden.

2.1.4. Klinik

Klinisch können die drei Formen der amerikanischen Pferdeenzephalitiden nicht unterschieden werden, auch wenn der Schweregrad der drei Formen unterschiedlich ausgeprägt sein kann (Tabelle 1).

2.1.5. Diagnostik

Die Diagnostik der amerikanischen Pferdenenzephalitiden kann durch den Nachweis des jeweiligen Erregers in Hirngewebe (Biopsie- oder Autopsiematerial) mittels Virusisolierung, PCR oder immunhistochemischer Verfahren gestellt werden. VEEV kann während der ersten drei Erkrankungstage aus dem Blut/Serum des Patienten isoliert werden, während ein Nachweis aus Blut für WEEV- und EEEV-Infektionen nicht Erfolg versprechend ist. Das üblicherweise eingesetzte diagnostische Verfahren ist der der serologische Nachweis von Antikörpern. Eine Verdachtsdiagnose kann in den ersten Erkrankungstagen durch den IgM-Nachweis mittels μ-capture-ELISA oder Indirekter Immunfluoreszenz gestellt werden. Ein positives Ergebnis sollte immer durch einen signifikanten Anstieg von IgG-Antikörpern in zwei aufeinander folgenden Serumproben oder durch den autoptischen Nachweis des Virus in Gehirngewebe bestätigt werden (ZACKS et al. 2010).

Tab. 1: Klinische Charakteristika der Amerikanischen Pferdeenzephalitiden.

	WEE	**EEE**	**VEE**
Inkubationszeit	5-10 Tage	7-10 Tage	2-5 Tage
Prodromalphase	Fieber, Kopfschmerz; Dauer 3-5 Tage	plötzlicher Beginn mit Übelkeit, Gelenk-, Muskelschmerzen; Fieber, Schüttelfrost	Plötzlicher Beginn mit Übelkeit, Appetitlosigkeit, Gelenk-, Muskelschmerzen; Fieber, Schüttelfrost
Manifestationsindex	< 1 Jährige: 50 % 1-4 Jährige: ca. 2 %; > 14Jährige: ca. 1 ‰;	Ca. 1:20	5 %; besonders hoch bei Kleinkindern mit schweren Verläufen; häufiger in höheren Altersgruppen mit gutartigerem Verlauf
ZNS-Symptomatik	Ruhelosigkeit, Zittern, Reizbarkeit, Nackensteifigkeit, Lichtscheu, Bewußtseins-Veränderungen	4-10 Tage nach Erkrankungsbeginn: Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Benommenheit, Erbrechen, Durchfall Kopfschmerz, fokale und generalisierte epileptische Anfälle, Hirnnerven-Lähmungen, Bewusstseinstrübung bis hin zum Koma; Hyponatriämie;	Lichtscheu, Krampfanfälle, Nackensteifigkeit, Bewusstseins-Störungen,
Residualschäden	altersabhängig; bei Säuglingen < 1 Jahr: bis zu 60 %, in höherem Alter ca. 25 %; Tetraplegie; Spastizität, Epileptische Anfälle; Geistige Retardierung; Hirnrindenatrophie, Ventrikeldilatation, Gehirnverkalkungen	Vor allem bei Kindern; 70-90 %; Geistige Retardierung, epileptische Anfälle, Lähmungen	Insbesondere bei Kindern; epileptische Anfälle; Vergesslichkeit, psychische Labilität
Letalität	3-5 %; im Verlauf von Epidemien 10-15 %	70 %	Ca. 1-10 %
Liquor	Pleozytose mit 100-1.500 Zellen/μl; vorwiegend mononukleäre Zellen	200-2.000/μl; anfänglich Neutrophile, dann vorwiegend mononukleäre Zellen	Pleozytose, Lymphozytose

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

2.1.6. Therapie

Aktuell ist eine spezifische Therapie gegen keine der drei Formen der amerikanischen Enzephalitiden verfügbar. Damit können diese Infektionen ausschließlich symptomatisch therapiert werden. Neben fiebersenkenden Medikamenten kommen in erster Linie Antikonvulsiva und antiödematöse Therapie bei Hirnödemen zum Einsatz. Die Behandlung dieser Infektionen sollte immer unter intensivmedizinischen Bedingungen erfolgen.

2.1.7. Prophylaxe

Derzeit gibt es gegen keine der drei Formen der amerikanischen Pferdeenzephalitiden einen zugelassenen Impfstoff. In den USA existieren jedoch Impfstoffe, die für Hochrisikopersonal zum Einsatz kommen. Für WEE und EEE handelt es sich jeweils um einen Totimpfstoff. Für VEE existieren ein Totimpfstoff und ein Lebendimpfstoff. Aufgrund der geringen Immunität wurde der Totimpfstoff wieder verlassen. Der VEE-Lebendimpfstoff zeigt systemische Nebenwirkungen bei rund 35 % der Geimpften, so dass die Impfung von Laborpersonal mit diesem Impfstoff auch in den USA überwiegend nicht mehr durchgeführt wird. Da alle drei Alphaviren zu den Agenzien zählen, die potenziell als biologische Waffen in Frage kommen. werden von verschiedenen Institutionen Anstrengungen für die Entwicklung von Impfstoffen unternommen. Ansonsten bleibt als einzige Möglichkeit die individuelle Expositionsprophylaxe in Regionen mit enzootischem oder epizootischem Vorkommen des WEEV, EEEV oder VEEV (Zacks et al. 2010).

2.1.8. Zusammenfassung

Zu den amerikanischen Pferdeenzephalitiden zählen drei Formen, die Westliche (WEE), die Östliche (EEE) und die Venezolanische Pferdeenzephalitis (VEE). Sie kommen jeweils in Teilen Nord-, Mittel- und Südamerikas vor. Alle drei Viren gehören zur Gattung Alphavirus der Familie Togaviridae und werden von Stechmücken übertragen. Während das WEE-Virus und das EEE-Virus Vögel als natürliche Wirte benötigen, zirkulieren die verschiedenen Subtypen des VEE-Virus in Nagetieren und Stechmücken. Sie verursachen beim Menschen ein breites Spektrum klinischer Bilder, vom subklinischen Infekt bis zur tödlich verlaufenden Enzephalomyelitis. Es existiert keine ursächliche Therapie. Die in den USA entwickelten Impfstoffe gegen VEE, WEE und EEE werden aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate nur eingeschränkt verwendet. Die Maßnahmen der Expositionsprohylaxe stellen damit derzeit die einzige Möglichkeit der Vermeidung von Infektionen dar (Zacks et al. 2010).

2.2. Chikungunya-Fieber

2.2.1. Einleitung und Historisches

Im Jahr 1952 wurde aus dem damaligen Tanganyika, dem heutigen Tansania, eine Infektion beschrieben, die durch einen plötzlichen Fieberbeginn und äußerst schmerzhafte und langwierige Gelenksbeschwerden charakterisiert war (Ross 1956). Ersten Vermutungen, es könnte sich um Dengue-Fieber handeln, stand bald der Nachweis eines neuen, bis dahin unbekannten Virus entgegen, das wiederholt aus Patienten (damals noch im Babymaus-System) isoliert werden konnte. Die Erkrankung war in der einheimischen Bevölkerung unter dem Namen „chikungunya“, (aus der Suaheli-Sprache: das, was sich aufkrümmt; nach den durch die Gelenksschmerzen bedingten Körper- und Gliedmaßenkrümmungen der Patienten) bekannt. Das isolierte Virus erhielt den Namen „Chikungunya-Virus“. Chikungunya-Fieber galt lange Zeit und bis in die jüngste Vergangenheit als der „kleine Bruder“ des Dengue-Fiebers. Mittlerweile zeigen jedoch große Epidemien (u.a. auf Mauritius, La Reunion,, Kenia, Madagaskar, Indien), dass Chikungunya-Virus den Erreger einer medizinisch bedeutenden Arbovirus-Erkrankung darstellt, und der erstmalige Nachweis des Chikungunya Virus im Rahmen eines lokalisierten Ausbruchs in Italien im Jahr 2007 zeigt sein Ausbreitungspotenzial. Damit rangiert Chikungunya-Fieber unter den drei wichtigsten sog. „emerging infections“ (Schuffenecker et al. 2006).

2.2.2. Erreger

Chikungunya-Virus bildet innerhalb der Gattung Alphavirus gemeinsam mit 7 weiteren Viren (Bebaru-Virus, Getah-Virus, Mayaro-Virus, O’nyong nyong-Virus, Ross River-Virus, Semliki Forest-Virus und Una-Virus) den sog „Semliki Forest Virus-Serokomplex“ (Abb. 1) (Griffith 2007). Es ist wie ein typisches Alphavirus aufgebaut. Anders als bei den strukturell ähnlich aufgebauten Flaviviren (Dengue-Virus, Gelbfieber-Virus) sind jedoch die Nichtstrukturproteine am 5’-Ende und die Strukturproteine am 3’-Ende der viralen RNA angeordnet. Dies bedingt einen komplett verschiedenen intrazellulären Replikations-Mechanismus des Virus, der u.a. zur Trennung dieser beiden Virusgruppen in verschiedene Familien führte. O’nyong nyong-Virus ist ein Subtyp des Chikungunya-Virus und wird in einem eigenen Kapitel behandelt.

2.2.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Chikungunya-Virus und das gleichnamige Fieber kommen in Asien, Afrika und seit 2007 auch in Europa (Italien) vor. Das Vorkommen der Infektion ist dabei an

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

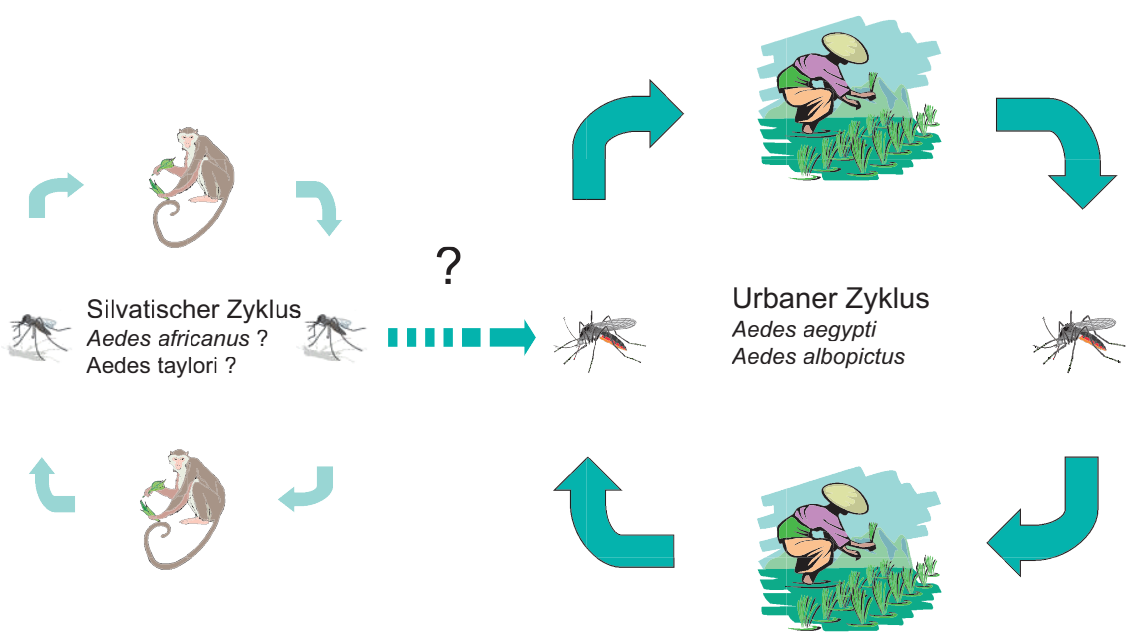

Abb. 7: Natürliche Übertragungszyklen des Chikungunya-Virus.7

die Anwesenheit der Vektoren, Stechmücken der Gattung *Aedes*, gebunden. Als hauptsächlicher oder gar ausschließlicher epidemischer Vektor galt lange Zeit *A. aegypti*. Die Verbreitung war auf tropische und subtropische Regionen begrenzt. Im Jahr 2007 wurden große Epidemien auf Inseln des indischen Ozeans (La Reunion, Mauritius, Madagaskar) beobachtet, als deren Überträger sich *A. albopictus* herausstellte. Es konnte gezeigt werden, dass eine Mutation im Hüllprotein des Virus zu einer deutlich verbesserten Übertragung des Chikungunya-Virus in *A. albopictus* führte. Dadurch konnte sich der neue Virusstamm über große Teile Südostasiens verbreiten.

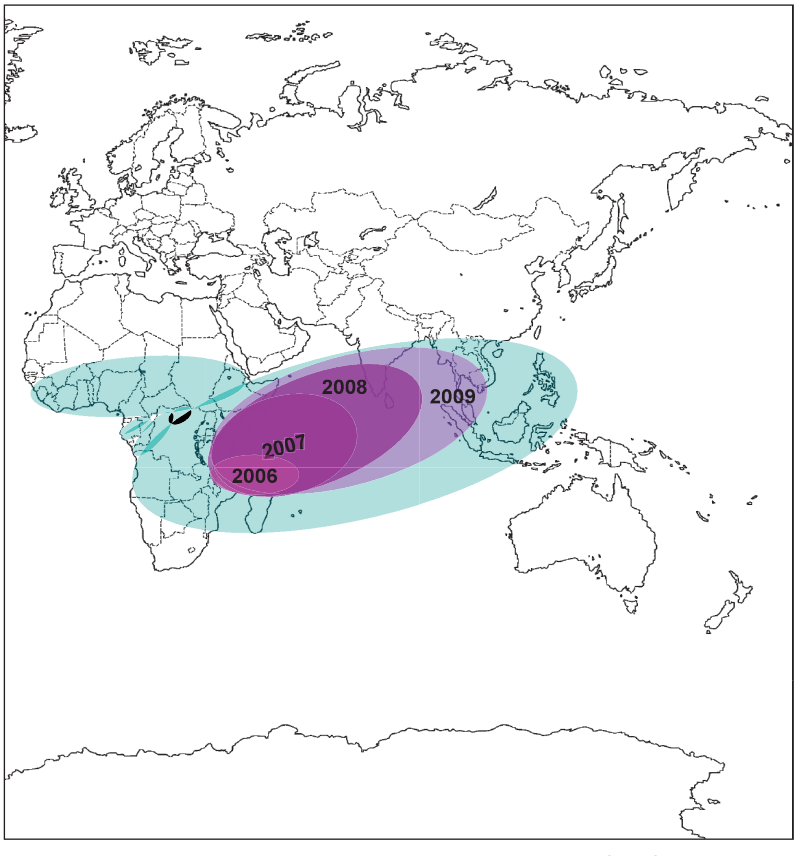

Abb. 8: Geographische Verbreitung des Chikungunya-Virus (blau) und Ausbreitung des neuen pandemischen Stammes von 2006 bis heute (violett).

Chikungunya-Fieber und epidemisches Auftreten der Infektion kommen in Afrika südlich der Sahara bis nach Südafrika, auf den Inseln des Indischen Ozeans und im gesamten südostasiatischen Raum vor (Abb. 8). In Europa wurde Ende der 1980er Jahre Fälle aus Albanien gemeldet. Im Jahr 2007 trat die Infektion epidemisch in der Emilia Romana in Italien auf und verursachte dort mehr als 200 Erkrankungsfälle. Die Infektion konnte nicht über den Winter in infizierten Stechmücken persistieren und zu einer ständigen Zirkulation führen. Damit handelte es sich bei der Zirkulation des Virus in Norditalien um ein bisher einmaliges Geschehen im Verlauf einer Einschleppung aus Indien durch einen virämischen Patienten.

Chikungunya-Virus konnte bisher in unterschiedlichen Stechmücken-Arten der Gattung Aedes nachgewiesen werden. Dazu zählen die anthropophilen Arten *Aedes aegyti*, *A. albopictus* und daneben die eher Wald und Steppen bewohnenden Arten *A. africanus*, *A. furcifer*, *A. taylori* und *A. luteocephalus*. Einzelne Virusisolierungen gelangen aus weiteren *Aedes*- und *Mansonia*-Arten, denen jedoch keine oder nur geringe epidemiologische Bedeutung beigemessen wird. *Culex*-Arten können nicht infiziert werden. *Anopheles*-Arten können zwar mit hohen Virusmengen infiziert werden, sie können jedoch das Virus nicht ausscheiden und damit das Virus nicht weiter übertragen (Jupp et al. 1988).

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Chikungunya-Virus zirkuliert in der Natur vorwiegend im Rahmen eines urbanen Übertragungszyklus. Dies bedeutet, dass der Mensch in aller Regel als natürlicher Wirt fungiert. Nach der Infektion durch den Stechmückenstich entwickelt der Mensch nach einer entsprechenden Inkubationszeit eine ausreichende Virämie, so dass in der Zeit der Virämie Blut saugende Stechmücken ausreichend Virus aufnehmen und das Virus weiter verbreiten können. Es sind keine Haus- oder Wildtiere am Übertragungszyklus beteiligt. Zumindest in Zentralafrika ist auch die Übertragung im Rahmen eines sylvatischen Übertragungszyklus nachgewiesen (Abb. 7). Hier dienen Primaten als natürliche Wirte und *Aedes africanus*, eine Stechmückenart, die insbesondere in Regenwäldern vorkommt, als Vektor. In vereinzelten Fällen kann es dabei bei in oder an Regenwälder bewohnenden Bevölkerungsgruppen zu Infektionen kommen, die dann bei Vorhandensein von *A. aegypti* oder *A. albopictus* in einen urbanen Übertragungszyklus münden können. Die natürliche Zirkulation von Chikungunya-Virus in menschlichen Populationen kann nur bei ausreichend nicht-immunen Bevölkerungsgruppen stattfinden, da eine einmal durchgemachte Infektion zu einer langjährigen, vermutlich lebenslangen Immunität führt. Epidemisches Auftreten von Chikungunya-Virus wird daher in 7- bis 10-Jahres-Zyklen beobachtet.

Das sehr nahe verwandte O'nyong nyong-Virus wird im Gegensatz zu Chikungunya-Fieber in erster Linie durch Stechmücken der Gattung *Anopheles* übertragen.

Aedes aegypti und *A. albopictus* kommt damit epidemiologisch (und pandemisch) die überragende Bedeutung zu. Die übrigen genannten *Aedes*-Arten können eine lokale Bedeutung haben. *Aedes furcifer*, *A. taylori* und *A. luteocephalus* scheinen in der interepidemischen Aufrechterhaltung des Viruszyklus in der Natur eine Rolle zu spielen.

Als natürliche Wirbeltierwirte des Chikungunya-Virus konnten bisher ausschließlich Primaten identifiziert werden. In verschiedenen Affenarten (*Cercopithecus aethiops*, *Macaca radiata*, *Papio ursinus*) waren ausreichende Virämien über mehrere Tage nachweisbar. Alle Großsäuger (Haus- und Wildtiere) sind, soweit untersucht, für das Virus nicht empfänglich. Auch die getesteten Kleinnagetiere erwiesen sich als resistent gegen die Infektion oder bildeten nur geringe Virämien aus.

Chikungunya-Virus wird auf den Menschen überwiegend durch den Stich infizierter Stechmücken übertragen. Denkbar sind eine Infektion über virämisches Blut im Rahmen einer Bluttransfusion und die Übertragung durch virushaltiges Aerosol im Rahmen von Laborinfektionen. Eine vertikale Übertragung von der Mutter auf das ungeborene Kind ist bisher nicht belegt.

2.2.4. Klinik

Chikungunya-Fieber ist eine akut auftretende Infektion. Nach einer Inkubationszeit von vier bis sieben Tagen treten aus völliger Gesundheit heraus hohes Fieber (auch bei Erwachsenen bis zu 40 °C), häufig von Schüttelfrost begleitet, und die charakteristischen starken Gelenkschmerzen auf, die der Krankheit auch ihren Namen eintrugen. Betroffen sind in erster Linie die kleinen Gelenke. Diese sind symmetrisch befallen und zeigen deutliche Entzündungszeichen (Schwellung, Rötung), ohne dass jedoch Flüssigkeit im Gelenk nachgewiesen werden kann. Das Fieber verläuft häufig sattelförmig. Nach drei bis vier Tagen fällt es ab und steigt dann nochmals an, wobei der zweite Fieberanstieg meist etwas niedriger ausfällt. Ein Teil der Patienten entwickelt ein makulopapuläres, häufig juckendes Exanthem, das sich vom Rumpf auf Gesicht, Arme und Beine ausbreitet und auch die Hand- und Fußflächen nicht ausspart. Daneben treten auch starke Kopf- und Muskelschmerzen auf, die eine klinische Abgrenzung zum Dengue-Fieber schwierig machen können. Die Akutsymptomatik dauert meist sieben bis zehn Tage. Im gegenwärtigen Ausbruchsgeschehen im Indischen Ozean sind die Erkrankten durchschnittlich sieben Tage arbeitsunfähig. Todesfälle sind insgesamt selten. Bei einem kleinen Teil der Patienten (v.a. HLMA-B27 positiv) persistieren die Gelenksschmerzen für Monate. Bei Kindern zeigen sich auch atypische Verläufe mit Kopfschmerz, Erbrechen, Übelkeit, oder sogar ZNS-Anfällen (Fieberkrämpfe?). Erstmalig wurden im aktuellen epidemischen Ausbruch vereinzelt Fälle von Meningoenzephalitis beobachtet.

2.2.5. Diagnostik

Der klinische Verlauf des Chikungunya-Fiebers entspricht dem verschiedener anderer tropischer Fieberformen, so dass eine Diagnose klinisch meist nicht gestellt werden kann. Wichtig ist, einen Anfangsverdacht zu äußern und insbesondere in einer epidemischen Situation, wie derzeit im Indischen Ozean, die gezielte virologische Diagnostik durchzuführen.

In den ersten Erkrankungstagen kann Chikungunya-Virus im Blut der Patienten nachgewiesen werden. Der Nachweis mittels molekularbiologischer Verfahren (z. B. Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion) ist spezialisierten Laboratorien vorbehalten und aus EDTA-Blut innerhalb weniger Stunden möglich (Pfeffer et al. 2002). Die Virusisolierung aus EDTA-Blut ist ebenfalls möglich, benötigt aber einschließlich der nachfolgenden Identifizierung des Virus mittels Nukleinsäure-Sequenzierung oder monoklonaler Antikörper bis zu 10 Tage.

Der serologische Nachweis ist in der Akutphase wenig Erfolg versprechend. Ab dem 5. bis 7. Erkrankungs-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

tag zeigt die Anwesenheit von IgM-Antikörpern das Vorhandensein einer akuten Infektion an. Bei Testung auf IgG-Antikörper muss für die Diagnose einer akuten Infektion ein Titeranstieg von IgG-Antikörpern in zwei aufeinander folgenden Serumproben nachgewiesen werden (EDWARDS et al. 2007). Es treten Kreuzreaktionen zu anderen Alphaviren (u.a. Mayaro-Virus, Sindbis-Virus, O'nyong nyong-Virus, Ross River-Virus), die ggf. nur mittels Neutralisationstest durch Speziallaboratorien abgeklärt werden können.

2.2.6. Therapie

Derzeit ist keine spezifische Therapie verfügbar. Einzige Möglichkeit stellt damit die symptomatische Therapie dar, die u.a. mit nicht-steroidalen Antirheumatika durchgeführt werden kann. Daneben konnte die Wirksamkeit von Chloroquin-Phosphat nachgewiesen werden.

2.2.7. Prophylaxe

Es existiert kein allgemein verfügbarer Impfstoff. Einzige Möglichkeit der Prophylaxe stellt damit der Schutz vor Stechmücken dar. Diese wird analog den Empfehlungen für die Expositionsprophylaxe gegenüber anderen durch Stechmücken übertragenen Infektionen, z.B. Dengue-Fieber, durchgeführt:

- tagsüber Tragen von langer, heller Kleidung
- Behandlung unbedeckter Hautpartien mit Repellentien (z. B. DEET)
- insbesondere in der Dämmerung besondere Vorsicht in oder um Behausungen
- Schlafen unter imprägnierten Mückennetzen oder in klimatisierten Räumen
- bei der Reiseberatung Hinweis auf ein erhöhtes Infektionsrisiko

2.2.8. Zusammenfassung

Chikungunya-Fieber war lange Zeit eine weitgehend nur Virologen und Tropenmedizinern bekannte Infektionskrankheit. Im Rahmen einer Pandemie im Jahr 2005, von Ostafrika ausgehend über die Inseln des Indischen Orients und nach Südostasien, wurden menschliche Erkrankungsfälle in größerer Zahl in Mitteleuropa diagnostiziert. Mindestens zweimal, in Albanien und Italien, wurde eine bisher zeitlich begrenzte Übertragung auch in Europa beobachtet. Die Erkrankung führt zu akuten und teilweise über Monate persistierenden Gelenksentzündungen. Bisher ist weder eine ursächliche Therapie noch eine Immunprophylaxe verfügbar. Das Chikungunya-Fieber ist eine der wichtigsten „re-emerging" Infektionen unserer Zeit.

2.3. O'nyong-nyong-Fieber

2.3.1. Einleitung und Historisches

Im Jahr 1959 erkrankten schätzungsweise zwei Millionen Bewohnern der Acholi-Region im Nordwesten Ugandas an einer fieberhaften Infektion mit starken Gelenks- und Rückenschmerzen (HADDOW et al. 1960). Es handelte sich um die größte jemals beobachtete Epidemie einer Arbovirus-Infektion. Die lokale Bezeichnung für die Erkrankung lautete o'nyong-nyong („schwach und schmerzhaft"). Im Verlauf der Epidemie, die sich über 3 Jahre hinzog, konnte ein bis dahin unbekanntes Virus aus Blut von Patienten und aus Stechmücken isoliert und als bis dahin unbekanntes Alphavirus identifiziert werden. Nach der Epidemie verschwand das Virus weitgehend und konnte über Jahrzehnte nicht mehr nachgewiesen werden. Erst ab Mitte der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde immer wieder über kleinere Epidemien berichtet, die jedoch nicht das Ausmaß des erstbeschriebenen Ausbruchs erreichten. Auch aus molekularbiologischer Sicht ist das O'nyong nyong-Virus sehr interessant, da dieses Virus trotz der nahen Verwandschaft als Subtyp des Chikungunya-Virus völlig andere Vektoren zur Übertragung benutzt (JOHNSON 1988).

2.3.2. Erreger

O'nyong-nyong-Virus (ONNV) gehört in die Gattung Alphavirus aus der Virusfamilie Togaviridae. Es ist serologisch als ein Subtyp des Chikungunya Virus zu betrachten. Der morphologische Aufbau entspricht dem eines typischen Alphavirus.

2.3.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Für ONNV ist bisher ausschließlich die Übertragung durch Stechmücken auf den Menschen nachgewiesen. ONNV ist das einzige epidemisch beim Menschen auftretende Arbovirus, das durch *Anopheles*-Stechmücken übertragen wird. Die natürlichen Wirbeltierwirte des Virus sind bisher unbekannt. Es konnten Antikörper gegen das Virus in Affen nachgewiesen werden. Als einziger Amplifikationswirt des ONNV ist daher bisher der Mensch identifiziert, der bei Epidemien als Wirbeltierwirt fungiert (CORBET et al., 1963). Die Wirte in interepidemischer oder endemischer Übertragung konnten bisher nicht identifiziert werden.

ONNV konnte bisher ausschließlich in Afrika südlich der Sahara nachgewiesen werden. Das bekannte Verbreitungsgebiet des Erregers erstreckt sich von Mosambik im Osten Afrikas über Kenia, Tansania, Malawi und Uganda nach Westen in die Zentralafrikanische Republik und Kamerun bis in den Senegal. Die Übertragung erfolgt in erster Linie in den tropischen Regionen

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Afrikas während des gesamten Jahres. Hohe Vektorpopulationen werden gegen Ende der Regenzeit erreicht, so dass hier mit einer besonders intensiven Übertragung des Virus zu rechnen ist. Während ONNV-Epidemien konnten Seroprävalenz-Raten der betroffenen Bevölkerung von bis zu 90 % nachgewiesen werden.

2.3.4. Klinik

Die Inkubationszeit des ONN-Fiebers wird im Mittel mit acht Tagen angegeben. Der Erkrankungsbeginn ist plötzlich, mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz und retroorbitalen Schmerzen. Weiterhin treten in mehr als der Hälfte der Fälle eine Konjunktivitis, Augenlid-Ödeme, Photophobie und Druckschmerzhaftigkeit der Augäpfel auf. Charakteristisch sind die mit dem Fieberbeginn auftretenden starken Gelenks- und Rückenschmerzen. Am 4. bis 7. Erkrankungstag wird bei 60-70 % der Patienten ein makulopapuläres Exanthem beschrieben, das sich vom Gesicht aus über den Körper ausbreitet. Lymphknoten-Schwellungen sind am Hals und im Nacken stark ausgeprägt, so dass sie teilweise aus der Entfernung erkennbar sind. Selten werden Nasenbluten oder trockener Husten beschrieben. Laborchemisch fällt eine Leukozytopenie mit relativer Lymphozytose auf. Die Dauer der akuten fieberhaften Symptomatik beträgt fünf bis sechs Tage, die Gelenksbeschwerden können dagegen noch Tage bis Wochen danach anhalten. Bisher wurden keine Todesfälle oder bleibende Schmerzzustände oder Gelenksschädigungen bekannt.

2.3.5. Diagnostik

Die Diagnostik der ONNV-Infektion kann durch den Nachweis des Virus oder indirekt durch den Antikörper-Nachweis erfolgen. Der Virusnachweis gelingt in den ersten drei bis fünf Erkrankungstagen im Blut mittels Virusisolierung oder durch den molekularbiologischen Nachweis. Die Isolierung des ONNV ist in der Zellkultur möglich, aber zeitaufwendig. Ab dem 5.-7. Erkrankungstag kann die Diagnose des ONN-Fiebers durch den Nachweis von IgM-Antikörpern oder einen signifikanten Anstieg der IgG-Antikörper erfolgen. Serologische Kreuzreaktionen mit anderen Alphaviren, insbesondere Chikungunya-Virus, können nur im Neutralisationstest ausgeschlossen werden.

2.3.6. Therapie

Eine spezifische Therapie ist nicht verfügbar. Die symptomatische Therapie erfolgt u.a. durch Verabreichung von nicht-steroidalen Antirheumatika.

2.3.7. Prophylaxe

Die Maßnahmen zur Prophylaxe gegen ONN-Fieber entsprechen denen der Malaria-Expositionsprophylaxe. Da Stechmücken der Gattung *Anopheles* vorwiegend in der Dämmerung und nachts stechen, sollten die entsprechenden Maßnahmen in der Dämmerung und nachts intensiviert durchgeführt werden. Dazu zählen u.a. das Tragen langer, möglichst imprägnierter Kleidung, die Behandlung unbedeckter Hautpartien mit einem Repellens und der Aufenthalt in der Dämmerung und nachts in klimatisierten Räumlichkeiten oder unter imprägnierten Mosquitonetzen.

2.3.8. Zusammenfassung

ONN-Virus trat 1959 erstmalig in Ostafrika auf. Es führte dort zu einer der größten Epidemien, die jemals durch ein Arbovirus hervorgerufen wurden. Das Virus ist nahe verwandt mit dem Chikungunya-Virus und führt zu einer ähnlichen klinischen Symptomatik. Anders als dieses ist ONNV bisher nur in Afrika südlich der Sahara bekannt und zeigt bisher keine pandemische Ausbreitungstendenz. Wie bei den anderen Alphavirus-Infektionen ist weder eine ursächliche Therapie noch eine spezifische Immunprophylaxe verfügbar.

2.4. Epidemische Polyarthritis

2.4.1. Einleitung und Historisches

Das Krankheitsbild der epidemischen Polyarthritis wird von zwei durch Stechmücken übertragenen Viren, das Ross-River-Virus (RRV) und das Barmah-Forest-Virus (BFV), verursacht. Das Krankheitsbild ist mindestens seit 1928 aus Australien bekannt (Nimmo 1928). 1956 wurde aufgrund epidemiologischer Besonderheiten eine Ätiologie durch Stechmücken-übertragene Viren vermutet. Serologische Untersuchungen wiesen auf eine mögliche Infektion durch ein Alphavirus hin. Daraufhin wurde das aus Stechmücken isolierte RRV als Erreger vermutet. Die Bestätigung wurde durch die Kultur aus dem Blut von erkrankten Patienten geführt.

Insbesondere seit einer großen Epidemie 1979/1980 rückte die Erkrankung in den Blickpunkt der Medizin. Im Rahmen dieses Ausbruchs breitete sich die Erkrankung explosionsartig über weitere Teile des Südpazifiks aus. Dabei wurde auch erkannt, dass RRV der wichtigste Erreger der Krankheit ist, dass jedoch ein Teil der Infektionen durch ein weiteres, verwandtes Virus, BFV, verursacht wird. In den letzten 20 Jahren konnten interessante Einblicke in die Ökoepidemiologie und die Pathogenese des Krankheitsbildes gewonnen werden.

2.4.2. Erreger

RRV und BFV zeigen den typischen morphologischen Aufbau von Alphaviren. Sie sind behüllt und weisen eine einzelstängige RNA positiver Polarität auf.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

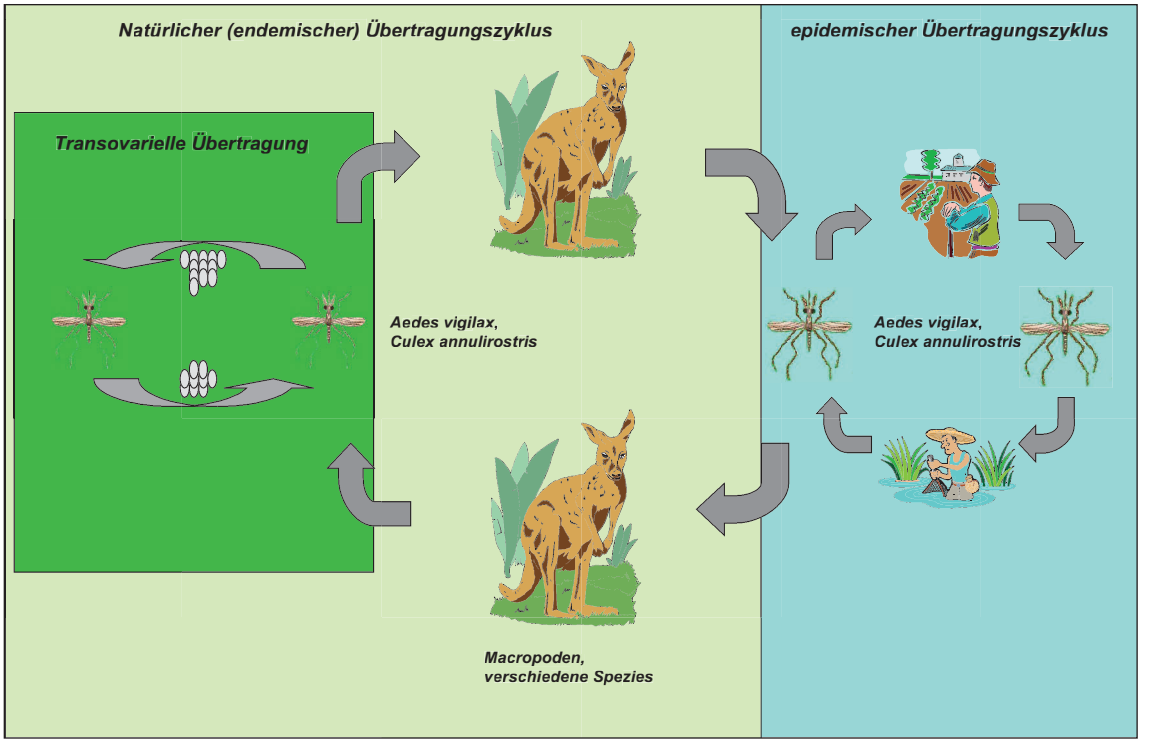

Abb. 9: Natürlicher Übertragungszyklus des Ross River-Virus.

2.4.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

RRV und BFV werden durch Stechmücken übertragen. Als natürliche Wirbeltierwirte fungieren, wie aus serologischen Untersuchungen zu schließen ist, vor allem größere Beuteltiere (Känguruhs, Wallabys). In diesen kommt es zu einer ausreichenden Vermehrung der Viren, so dass Stechmücken ausreichende Virusmengen aufnehmen und sich wieder infizieren können. Der wichtigste Überträger des RRV ist *Aedes vigilax*. Vermutlich spielt auch *Culex annulirostris* eine Rolle als Vektor im natürlichen Übertragungszyklus (JACUPS et al. 2008).

Der Mensch wird infiziert, wenn er in diesen natürlichen Zyklus eindringt, z. B. bei Aufenthalten an Flüssen und in der Nähe von Sümpfen, oder wenn er gute Brutbedingungen für die Stechmücken in seiner Nähe schafft (u.a. Teiche, Regentonnen). Das zunehmende Auftreten von Erkrankungen in unmittelbarer Nähe von Städten könnte mit der zunehmenden Begrünung zu tun haben (Abb. 9).

Bei Ausbrüchen auf pazifischen Inseln konnte nachgewiesen werden, dass auch ein durch Stechmücken unterhaltener Mensch-zu-Mensch-Übertragungszyklus vorkommt, analog dem urbanen Übertragungszyklus von Gelbfieber und Dengue-Fieber. Im Rahmen dieser urbanen Übertragung war u.a. *Aedes polynesiensis* involviert, eine Stechmückenart, die auch als Vektor des Dengue-Fiebers bekannt ist und die auf den pazifischen Inseln ein deutlich anthropophiles Verhalten aufweist (RUSSEL 2002).

RRV ist verbreitet in Australien, Papua Neu-Guinea, Indonesien und einigen Pazifikinseln (Salomonen, Fidschi, Amerikanisch-Samoa, Cook-Inseln, Neu-Kaledonien). BFV wurde bisher ausschließlich auf dem australischen Kontinent (West-Australien, Queensland, New South Wales, Northern Territory, Victoria) nachgewiesen (RUSSEL 2002).

In Australien ist die epidemische Polyarthritis durch RRV mit jährlich mehr als 5.000 Erkrankungsfällen die häufigste durch Stechmücken übertragene Viruserkrankung des Menschen. Das Virus kommt vor allem in den wenig erschlossenen Feuchtgebieten vor. Zunehmend wird das Virus auch in der Nähe großer Städte nachgewiesen. Über die Verbreitung des BFV ist weniger bekannt. Die Zahl der Erkrankungsfälle durch dieses Virus scheint in den letzten Jahren anzusteigen. Über den natürlichen Wirt des BFV ist nahezu nichts bekannt.

Am häufigsten tritt die Epidemische Polyarthritis zwischen Januar und März auf. In dieser Zeit gibt es auch die größten Stechmückenpopulationen. In Südwest-Australien und im östlichen Victoria treten Fälle auch von Frühling bis Sommer auf. In diesen Gebieten bieten landwirtschaftliche Bewässerung und Salzmarschen länger bessere Brutbedingungen für die Stechmücken (JACUPS et al. 2008).

2.4.4. Klinik

Die Klinik der Epidemischen Polyarthritis beginnt nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 9 (3-21) Tagen. Erwachsene erkranken häufiger als Kinder.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Die Erkrankung beginnt mit plötzlich einsetzendem, schwerem Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Fieber, Kopfschmerzen, Gelenk- und Muskelschmerzen. Teilweise treten auch ein fleckig-erhabener Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Husten und Durchfälle auf. An diese 24 bis 72 Stunden dauernde Akutphase schließt sich in unkomplizierten Fällen eine Genesungsphase von bis zu drei Wochen an. Im Falle einer zweiten Phase mit Arthritis sind sowohl große als auch kleine Gelenke betroffen. Die Beschwerden können zu jedem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf beginnen, teilweise auch ohne Vorangehen der oben genannten Allgemeinsymptome. Sie sind typischerweise symmetrisch ausgeprägt. Gelenkergüsse treten häufig auf und betreffen meist periphere Gelenke. Die Gelenkbeschwerden können in einzelnen Fällen für Monate bis Jahre fortbestehen und somit dem Krankheitsbild einer chronischen Polyarthritis ähneln. Infektionen mit RRV und BFV können klinisch nicht voneinander unterschieden werden. Eine überstandene Infektion mit RRV oder BFV hinterlässt eine lang anhaltende Immunität gegen das verursachende Virus. Es bestehen unterschiedlich stark ausgeprägte Kreuzimmunitäten gegen andere Alphavirus-Arten.

2.4.5. Diagnostik

Als klinisches Material für den Nachweis von RRV und BFV sind Vollblut, Serum und Gelenkflüssigkeit (Synovialflüssigkeit) geeignet. Im Blutbild findet sich häufig eine Verminderung der Leukozyten (Leukopenie) und Lymphozyten (Lymphopenie). Im Verlauf der nur wenige Tage dauernden Virämie bei Infektionen mit RRV und BFV kann das Virus in den ersten Erkrankungstagen nachgewiesen werden. Bei arthritischen Symptomen ist das Virus auch aus Synovialflüssigkeit anzüchtbar. Mittlerweile können RRV und BFV in spezialisierten Laboratorien aus Blut oder Synovialflüssigkeit mittels spezifischer Reverser-Transkriptase (RT) -Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesen werden. Auch Echtzeit-RT-PCR-Formate sind mittlerweile verfügbar.

Spätestens ab dem 5. Erkrankungstag gelingt der Nachweis des Erregers aus dem Blut nicht mehr. Dann ist die Diagnose nur noch serologisch durch den Nachweis von spezifischem IgM möglich. IgM-Antikörper verschwinden meist nach einigen Wochen wieder; selten persistieren sie für längere Zeit. IgG-Antikörper sind meist Monate bis Jahre nach der Infektion im Serum nachweisbar. Es sind kommerzielle ELISA-Testsysteme für IgG- und IgM-Nachweis in Australien erhältlich. Auch der Nachweis mittels Indirekter Immunfluoreszenz ist möglich. Falsch positive Reaktionen können durch andere kreuzreagierende Alphaviren-Antikörper, Rötelnantikörper, Q-Fieber-Antikörper und nicht infektiöse Ursachen wie Rheumafaktoren verursacht werden. Für die serologische Diagnose sollte ein Antikörper-Nachweis stets aus mindestens zwei Blutentnahmen im Abstand von 10 bis 14 Tagen durchgeführt werden.

2.4.6. Therapie

Es existieren bisher keinerlei klinische Studien am Menschen zur Behandlung der epidemischen Polyarthritis. Alle Empfehlungen sind daher empirisch oder aus Tiermodellen übertragen. Eine kausale antivirale Behandlung ist derzeit nicht verfügbar oder in Aussicht. Eine symptomatische Behandlung der Allgemeinsymptome und der Gelenkbeschwerden kann mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) erfolgen. Außerdem sind physikalische Therapiemaßnahmen bei arthritischen Symptomen sinnvoll. Eine Isolierung der Patienten ist nicht erforderlich, da eine unmittelbare Übertragung von Mensch zu Mensch nicht auftritt. Alkoholische Desinfektionsmittel, UV-Strahlen und Autoklavieren (mind. 80 °C über 30 min) inaktivieren RRV und BFV zuverlässig.

2.4.7. Prophylaxe

Es existieren keine klinisch anwendbaren Impfstoffe gegen RRV- oder BFV-Infektionen. Da die epidemische Polyarthritis ausschließlich durch Stechmücken übertragen wird, ist eine effektive Expositionsprophylaxe der wirksamste Schutz vor Ansteckung. Allgemein geltende Regeln wie die Benutzung von Repellentien (z. B. DEET), die Imprägnierung der Kleidung (Permethrin) und die Anwendung von Insektenschutznetzen sollten daher bei Aufenthalten in Endemiegebieten konsequent befolgt werden.

2.4.8. Zusammenfassung

Die Epidemische Polyarthritis wird vom Ross River-Virus hervorgerufen und ist die wichtigste Arbovirus-Infektion Australiens. Eine klinisch nicht unterscheidbare Symptomatik wird von einem verwandten Alphavirus, dem Barmah-Forest-Virus verursacht. Die Epidemische Polyarthritis führt zu akuten und Monate bis Jahre persistierenden Gelenksentzündungen und -schmerzen. Die Erkrankung zeigt eine deutliche Abhängigkeit von klimatischen Bedingungen mit epidemischem Auftreten nach Regenfällen. Auch der Anstieg des Meeresspiegels und die zunehmende Vermarschung der Küstenregionen führen zu erhöhten Stechmücken-Populationen und Erkrankungen. Es existiert keine ursächliche Therapie oder spezifische Immunprophylaxe.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

2.5. Sindbis-Fieber

2.5.1. Einleitung und Historisches

Im Rahmen von Arbovirus-Untersuchungen konnten im Jahr 1952 in Ägypten mehrere Arbovirus-Stämme aus Stechmücken-Pools von verschiedenen *Culex*-Arten isoliert werden. Die nähere Charakterisierung ergab, dass es sich um identische Viren handelte. Das neue Virus erhielt den Namen der Stadt, in der die Stechmücken gesammelt worden waren, Sindbis, etwa 30 Kilometer nördlich von Kairo gelegen. Rund 10 Jahre später, 1961 wurde das humanpathogene Potenzial dieses Virus entdeckt. Wiederum mehr als 10 Jahre später, 1974, konnte auch das epidemische Potential des Virus im Rahmen eines großen Ausbruchs in Südafrika eindrucksvoll kennen gelernt werden. Schon gegen Ende der 1960er Jahre wurde in Nordeuropa eine Erkrankung zunehmend häufiger, die mit Fieber, Gelenkschmerzen und Exanthem ausschließlich in den Sommermonaten auftrat. Eingehende Untersuchungen identifizierten eine Variante des Sindbis-Virus (SINV), das sog. Ockelbo-Virus (benannt nach der Ockelbo-Krankheit). SINV ist eines der am weitesten verbreitete Arboviren. Aufgrund der problemlosen Replikation zu hohen Virusmengen wird es als Modellvirus in der Molekular- und Zellbiologie verwendet, und verschiedene grundlegende Zellmechanismen konnten mit Hilfe von SINV-Modellen aufgeklärt werden.

2.5.2. Erreger

SINV ist morphologisch ein typisches Alphavirus. Antigenetische und jüngere molekularbiologische Untersuchungen zeigen, dass es sich um ein Virus des Westlichen Pferdeenzephalitis-Komplexes handelt. Nach der neuesten Virustaxonomie umfasst die Spezies SINV vier Subtypen: SINV, Babanki-Virus, Ockelbo-Virus und Kyzylagach-Virus.

2.5.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

SINV ist in gesamten Alten Welt weit verbreitet. Es wurde in Afrika, in Teilen Asiens, Europas und zudem Australiens nachgewiesen. Es ist damit neben dem West-Nil-Virus (Flavivirus) das am weitesten verbreitete bekannte Arbovirus. Im Jahr 2009 erfolgte auch erstmalig ein Nachweis des Sindbis-Virus im Rheintal in Deutschland (JÖST et al. 2010). Die drei anderen Subtypen zeigen ein geographisch begrenztes Vorkommen. Ockelbo-Virus kommt ausschließlich in Nordeuropa (Schweden, Finnland, Russland) vor. Babanki-Virus wurde bisher in Afrika nachgewiesen. Kyzylagach-Virus kommt in Teilen Zentralasiens (Kasachstan) vor.

Alle SINV werden in der Natur durch Stechmücken übertragen. Die bisher verfügbaren Isolate aus Stechmücken stammen zum überwiegenden Teil aus Arten der Gattung *Culex*. Einzelne Isolate stammen von Stechmücken der Genera *Mansonia*, *Aedes* und *Culiseta*. Für die Übertragung des Ockelbo-Virus scheinen in Schweden in erster Linie *Culiseta* spp. und in Russland *Aedes* spp. von Bedeutung sein. Eine transovarielle Übertragung wurde bei SINV nachgewiesen. Die Bedeutung dieser Übertragungsform für die Aufrechterhaltung des Naturzyklus ist bisher nicht näher untersucht. Dieser Mechanismus könnte jedoch eine Bedeutung bei der Überwinterung des Virus in Stechmücken-Populationen besitzen. Ein Isolat in Italien aus der Zecke der Gattung *Hyalomma* scheint ein Zufallsisolat zu sein (HUBÁLEK 2008).

Die Wirbeltierwirte der Sindbis-Viren sind Vögel. Zahlreiche Virusisolierungen aus vielen Vogelarten und nicht zuletzt die Vektor-Rolle der ornithophilen *Culex*-Arten haben schon bald zu diesem Schluss geführt. Über die Bedeutung weiterer Wirbeltiere ist wenig bekannt. Ein Isolat stammt von Amphibien (*Rana ridibunda* in der Slowakischen Republik), ein Virusstamm konnte aus einer Fledermaus (Hipposideridae in Simbabwe) und ein weiteres von einem Wildhamster (*Cricetus cricetus* aus der Tschechischen Republik) isoliert werden. Für die Aufrechterhaltung des natürlichen Zyklus sind diese Wirbeltiere jedoch bedeutungslos. Im Rahmen von Erkrankungen und Ausbrüchen konnten auch Virusisolate vom Menschen gewonnen werden. Der Mensch und die übrigen Säugetiere entwickeln jedoch keine ausreichende Virämie, um für Stechmücken als Infektionsquelle dienen zu können.

2.5.4. Klinik

In den ursprünglichen Beschreibungen wurden bei Patienten mit SINV-Infektionen insbesondere Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl und Kopfschmerz beschrieben. Erst bei Epidemien in Afrika, Australien und Skandinavien konnte auf der Basis der größeren Fallzahlen das gesamte bekannte Spektrum von Symptomen nachgewiesen werden (LAINE et al. 2004). Die Inkubationszeit beträgt meist 4-6 Tage und überschreitet nur selten einen Zeitraum von einer Woche. Die Erkrankung beginnt mit plötzlichem Fieber, schon früh tritt auch ein Exanthem über Stamm und Extremitäten auf. Das Exanthem wird von rund 3mm großen Papeln gebildet. Diese entwickeln sich insbesondere an Händen und Füßen teilweise zu Vesikeln weiter. Dieses als typisch beschriebene Exanthem tritt jedoch nicht bei allen Patienten auf. Das Exanthem hat eine variable Dauer (ein Tag bis drei Wochen) und wird als nicht juckend beschrieben. Charakteristisch sind neben Fieber, einer allgemeinen Infektsymptomatik und dem Exanthem auch Arthralgien. Diese treten insbesondere an den kleinen Gelenken von Händen, Füßen und an den Ellbogen und

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Knien auf. Fingergelenke und Hüftgelenk sind seltener betroffen. Die akute Infektsymptomatik dauert üblicherweise für ein bis zwei Wochen an. Die Arthralgien können in einem Teil der Patienten sehr schmerzhaft sein und für eine längere Zeit bestehen. Rund 40 % der Patienten klagten noch nach vier bis fünf Monaten über Gelenksbeschwerden, und ein Teil (15 %) gab selbst bis zu drei Jahre nach dem Beginn der Erkrankung noch Arthralgien an. Chronische Verlaufsformen wurden allerdings bisher nicht beobachtet.

2.5.5. Diagnostik

Wie alle Virusinfektionen kann eine SINV-Infektion durch den direkten Nachweis des Virus und durch den indirekten Nachweis von Antikörpern diagnostiziert werden. SINV kann durch intrazerbrale Inokulation in der Babymaus oder in der Zellkultur isoliert werden. Als Material geeignet ist insbesondere Blut/Serum in der Frühphase der Infektion. In Einzelfällen konnte SINV auch in einer Hautläsion oder Bläscheninhalt nachgewiesen werden. In skandinavischen Patienten konnte bisher kein Virus isoliert bzw. nachgewiesen werden. Insgesamt erscheint der Nachweis mittels Viruskultur als nicht sehr Erfolg versprechend und aussagekräftig. Ein negatives Ergebnis schließt daher eine akute SINV-Infektion nicht aus. Über die Zuverlässigkeit molekularbiologischer Nachweisverfahren aus Blut oder Hautläsionen im Rahmen von SINV-Infektionen liegen bisher keine aussagekräftigen Daten vor.

Verfahren der Wahl zum Nachweis einer SINV-Infektion sind serologische Tests (ELISA, Immunfluoreszenz) zum Nachweis spezifischer IgM- und IgG- Antikörper. Bei Verdacht auf eine SINV-Infektion sollte immer möglichst früh Blut abgenommen werden, um nach 14 Tagen einen Titeranstieg nachweisen zu können. Es existieren serologische Kreuzreaktionen mit anderen Alphaviren, insbesondere aus dem Serokomplex der Westlichen Pferdeenzephalitis-Viren. Antikörper-Untersuchungen sollten im Zweifel auch auf andere Alphaviren (z. B. bei aus Afrika kommenden Patienten auf Chikungunya-Virus, O'nyong nyong-Virus; bei Patienten aus Australien auf Ross River-Virus, Barmah Forest-Virus) durchgeführt werden. Hierzu ist ein Neutralisationstest anzuwenden, da nur er als ausreichend spezifisch gilt.

2.5.6. Therapie

Es gibt keine ursächliche Therapie für SINV-Infektionen. SINV-Infektionen können symptomatisch und in der Regel ambulant behandelt werden. Nur bei etwa 3 % der Patienten war eine stationäre Einweisung notwendig. Fieber sollte durch fiebersenkende Medikamente bzw. Maßnahmen therapiert werden. Ein Problem stellen insbesondere die Arthralgien dar, die bei einem Teil der Patienten zu einer vorübergehenden Immobilisierung führen können. Hier kommen nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente zur Anwendung, die selten aufgrund starker Schmerzen auch in höherer Dosis angewandt werden müssen.

2.5.7. Prophylaxe

Es gibt keine Immunprophylaxe gegen SINV-Infektionen. Umso wichtiger ist die Expositionsprophylaxe in endemischen Regionen oder epidemischen Situationen.

2.5.8. Zusammenfassung

Sindbis-Virus ist eines der am weitesten verbreiteten Arboviren. Es kommt in Afrika, Europa Asien und Australien vor. Aus Afrika werden Epidemien gemeldet. Die Infektion kann beim Menschen zu einem exanthematischen Fieber und Arthralgien führen. In Nordeuropa kommt eine ähnliche Infektion (Ockelbo-Fieber, Karelisches Fieber) verursacht durch einen Virus-Subtyp, das Ockelbo-Virus, vor. Die medizinische Bedeutung des Sindbis-Virus und seiner Subtypen ist unklar, da die Infektion wohl in den meisten Fällen nicht diagnostiziert wird. Die Erkrankung verläuft grundsätzlich gutartig. Die Therapie ist rein symptomatisch. Eine Immunprophylaxe ist nicht verfügbar.

2.6. Barmah Forest-Fieber

2.6.1. Einleitung und Historisches

Barmah Forest-Fieber ist eine ausschließlich auf dem australischen Kontinent vorkommende Infektion. Der Erreger wurde im Rahmen von epidemiologischen Untersuchungen bei Ausbrüchen der Epidemischen Polyarthritis in Stechmücken im Barmah Forest, einem Waldgebiet im Tal des Murray River im australischen Bundesstaat Victoria, entdeckt. Erst rund 10 Jahre später konnte die humanmedizinische Bedeutung des Virus aufgeklärt werden. Es manifestiert sich als eine von der Epidemischen Polyarthritis klinisch nicht zu unterscheidende fieberhafte Allgemeininfektion mit häufiger Gelenksbeteiligung.

2.6.2. Erreger

Der Erreger des Barmah Forest-Fiebers wird durch das gleichnamige Virus (Barmah Forest-Virus, BFV) verursacht. BFV ist ein Alphavirus mit einem für dieses Virus-Genus typischen Aufbau Es bestehen umfangreiche serologische Kreuzreaktionen zu anderen Alphaviren.

2.6.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

BFV wird ausschließlich durch Stechmücken übertragen. Wichtigste Überträger des BFV sind Stechmü-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

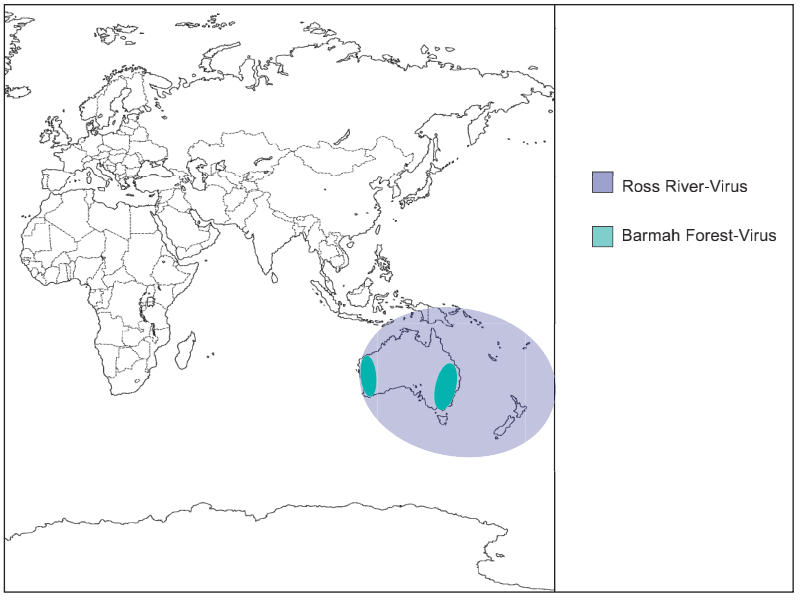

Abb. 10: Geographische Verbreitung von Ross River-Virus (blau) und Barmah forest-Virus (grün).

cken der Gattungen *Culex* und *Aedes*, die auch als Vektoren für Ross River-Virus fungieren. Dabei handelt es sich um Stechmückenarten, die sich in erster Linie im Brackwasser von Salzmarschen entwickeln. Bisher sind keine ausreichenden Informationen über die natürlichen Wirte des BFV verfügbar. Aufgrund serologischer Daten könnten evtl. Beuteltiere als Wirte dienen. Nach anderen Untersuchungen könnten auch Vögel eine Rolle als natürliche Wirte und vor allem für die Ausbreitung des Erregers über den australischen Kontinent spielen.

Das Vorkommen des BFV ist ausschließlich auf den australischen Kontinent beschränkt. Ursprünglich konnte das Virus bzw. Antikörper gegen das Virus nur im Osten des Kontinents (Victoria, Neusüdwales, Queensland) nachgewiesen werden. Inzwischen wurden BFV bzw. Antikörper gegen das Virus auch in Bundesstaat Western Australia entdeckt. Die Erkrankung wird in der Hauptaktivität der Vektoren in den Monaten November bis April beobachtet. Barmah Forest-Fieber scheint deutlich seltener zu sein als die Epidemische Polyarthritis durch Ross River-Virus (JACUPS et al. 2008).

2.6.4. Klinik

Barmah Forest-Fieber nimmt einen ähnlichen klinischen Verlauf wie das Krankheitsbild der Epidemischen Polyarthritis. Nach einer Inkubationszeit von vermutlichen 6-9 Tagen beginnt die Symptomatik mit Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Muskelschmerzen. Dieses Bild eines akuten Allgemeininfekts wird bei rund zwei Drittel der Patienten beschrieben. In mehr als 75 % entwickeln sich die typischen Zeichen einer Polyarthritis und Arthralgie. Betroffen sind das Fußgelenk (32 %), das Kniegelenk (26 %), das Handgelenk (21 %), das Ellbogengelenk (16 %) und andere Gelenke (26 %). Im Gegensatz zur Epidemischen Polyarthritis tritt beim Barmah Forest-Fieber bei der Hälfte der Patienten ein überwiegend makulopapuläres Exanthem auf. Die Dauer der Fieber-Symptomatik beträgt meist etwa eine Woche. Die Arthritis- und insbesondere Arthralgie-Symptomatik und auch eine rasche Ermüdbarkeit dauern bei mehr als der Hälfte der Patienten über mehrere Wochen an. Bleibende Gelenksschädigungen, sonstige Residuen oder Todesfälle sind bisher nicht beschrieben worden (LAINE et al 2004).

2.6.5. Diagnostik

Der Virusnachweis ist in den ersten Erkrankungstagen prinzipiell möglich, gelingt jedoch nur in < 10 % der akut kranken Patienten. Inwieweit molekularbiologische Nachweisverfahren die Virusnachweisrate erhöhen können, ist bisher ungeklärt. Der Virusnachweis in Synovialflüssigkeit von betroffenen Gelenken ist nicht Erfolg versprechend und wird daher nicht empfohlen. Das Diagnostikverfahren der Wahl für Barmah Forest-Fieber ist der Nachweis von Antikörpern. IgM-Antikörper sind zu Beginn der typischen Arthritis-Symptomatik im überwiegenden Teil der Patienten (90 %) vorhanden. Die Diagnostik kann auch durch den Nachweis eines signifikanten Titeranstiegs der IgG-Antikörper gesichert werden. Aufgrund des Vorkommens von 3 Alphaviren (BFV, Sindbis-Virus, Ross River-Virus) im Verbreitungsgebiet des Barmah Forest-Virus mit serologischen Kreuzreaktivitäten, müssen für eine endgültige serologische Diagnose immer Antikörper gegen die beiden anderen Alphaviren ausgeschlossen werden. Dies ist im Neutralisationstest möglich.

2.6.6. Therapie

Es ist keine ursächliche Therapie für das Barmah Forest-Fieber verfügbar. Fiebersenkende und schmerzlindernde Medikamente, hauptsächlich nicht-steroidale Entzündungshemmer kommen zur symptomatischen Therapie zum Einsatz. Diese müssen z.T. über längere Zeit verabreicht werden um bei protrahierten Verlaufsformen die Patienten einigermaßen schmerzfrei zu halten.

2.6.7. Prophylaxe

Eine Immunprophylaxe gegen BFV-Infektionen ist nicht verfügbar. Die prophylaktischen Möglichkeiten konzentrieren sich daher auf die Maßnahmen der Expositionsprophylaxe. Gegenden mit hohen Stechmücken-Populationen, insbesondere in den Küstenregionen Australiens sollten gemieden werden. Während der Hauptaktivitätszeit sollte lange Kleidung getragen werden und die nicht bedeckten Hautpartien mit Repellentien behandelt werden. Kleidung sollte imprägniert sein. Die Abende und Nächte sollten in klimatisierten

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

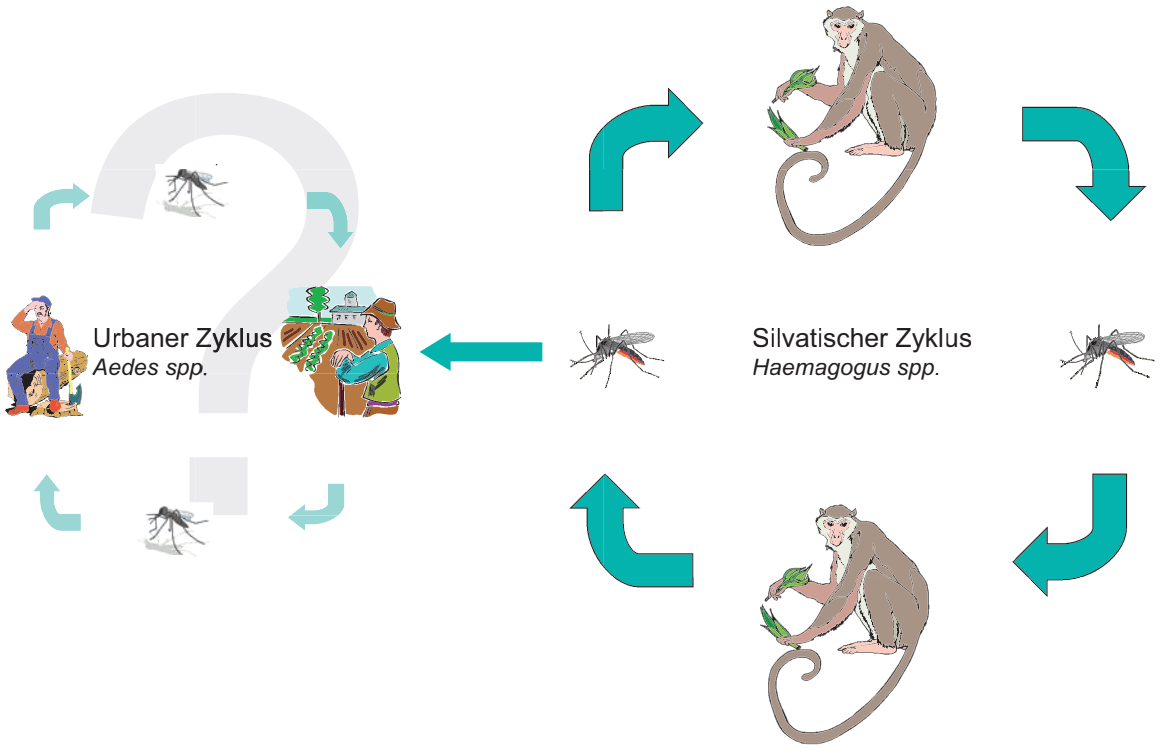

Abb. 11: Natürlicher Übertragungszyklus des Mayaro-Virus.

Räumen bzw. unter imprägnierten Mosquitonetzen verbracht werden.

2.6.8. Zusammenfassung

Barmah-Forest-Virus kommt ausschließlich in Australien vor. Es verursacht eine Erkrankung die klinisch nicht von der Epidemischen Polyarthritis zu unterscheiden ist. Allerdings kommt sie wesentlich seltener vor als Infektionen durch das Ross River-Virus. Die Infektion ist nur durch Spezialuntersuchungen von Infektionen durch Ross River-Virus zu unterscheiden.

2.7. Mayaro-Fieber

2.7.1. Einleitung und Historisches

Im Jahr 1954 wurde im Mayaro-Wald im Südosten Trinidads aus Serumproben von fieberhaft erkrankten Bewohnern ein bis dahin unbekanntes Virus isoliert (ANDERSON et al. 1957). In den folgenden Jahren konnte der als Mayaro-Virus bezeichnete Erreger im Rahmen von Epidemien in Brasilien und Bolivien nachgewiesen werden. Seit dieser Zeit wird Mayaro-Virus immer wieder bei sporadischen Infektionen, bei Epidemien und im Rahmen von Stechmücken-Untersuchungen in Südamerika nachgewiesen.

2.7.2. Erreger

Der Erreger des Mayaro-Fiebers ist das Mayaro-Virus (MAYV), ein Virus mit typischem Aufbau eines Alphavirus. Es wird in den Semliki Forest-Serokomplex eingruppiert.

2.7.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

MAYV wird in der Natur von Stechmücken übertragen. Die überwiegende Zahl von Virusisolaten stammt aus Stechmücken der Gattung *Haemagogus*. Im Verbreitungsgebiet konnten hohe Antikörper-Prävalenzraten in Primaten nachgewiesen werden. Diesen Tieren wird damit die wichtigste Rolle der Wirtstiere im natürlichen Übertragungszyklus zugeordnet. Insbesondere Marmoset-Affen entwickeln hohe Virämien, die für eine Infektion von Stechmücken ausreichen (Abb. 11). Die Virämie in erkrankten Patienten beträgt in den ersten Erkrankungstagen bis über 10^4 infektiöse Einheiten/ml Blut, so dass auch ein Übertragungszyklus zwischen Stechmücken und Menschen (urbaner Zyklus) möglich erscheint (Pinheiro et al. 1988).

MAYV kommt in weiten Regionen des tropischen Südamerika vor. Das Virus konnte in Brasilien, Bolivien, Peru, Surinam, Trinidad und Panama nachgewiesen werden. Serologische Hinweise für das Vorkommen von MAYV stammen auch aus Guyana, Französisch-Guyana, Venezuela und Kolumbien. Mayaro-Fieber tritt während des gesamten Jahres auf, jedoch wird eine erhöhte Aktivität mit Epidemien in der Regenzeit beobachtet. Risikoanalysen zeigen, dass der wichtigste Risikofaktor für eine Erkrankung Aufenthalte oder Aktivitäten in der Nähe des Regenwalds oder im Regenwald darstellen. Ob MAYV bei Epidemien über Stechmücken von Mensch zu Mensch (urbaner Übertragungszyklus) übertragen werden kann, ist unklar (PINHEIRO et al. 1988).

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 2: Charakteristika von seltenen humanpathogenen Alphaviren.

Alphavirus	Vektor	Wirt	Geographische Verbreitung	Human-pathogenität
Semliki Forest	Culicidae (*Aedes*, *Culex*, *Anopheles*)		Afrika	Fieber, Enzephalitis
Everglades	Culicidae (*Culex*, *Aedes*, *Anopheles*)	*Sigmodon* spp.	Florida	Enzephalitis
Mucambo	Culicidae (*Culex*, *Aedes*, *Mansonia*, *Haemagogus*, *Wyeomyia*, *Sabethes*)	Nagetiere	Amazonien	Fieber
Tonate	Culicidae (*Culex*, *Anopheles*, *Mansonia*, *Coquillettidia*, *Wyeomyia*)	Nagetiere	Französisch-Guyana	Fieber, Enzephalitis
Pixuna	Culicidae (*Anopheles*)	Nagetiere	Brasilien	Fieber
Rio Negro	Culicidae (*Culex*)	Nagetiere	Argentinien	Fieber

2.7.4. Klinik

Die Inkubationszeit des Mayaro-Fiebers wird mit 6-10 Tagen angegeben. Der Beginn der Symptomatik ist plötzlich, mit hohem Fieber bis 40 °C. Über Kopf-, Muskelschmerzen, Schüttelfrost, Schwindel und Lichtscheu, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Epigastrium und Durchfall wird von mehr als der Hälfte der Patienten berichtet. Bei praktisch allen Patienten wird als Kardinalsymptom Gelenkschmerz beschrieben. Am häufigsten betroffen sind die kleinen Gelenke (Hand-, Finger-, Fuß-, Zehengelenke). Die Gelenkschmerzen werden von den Patienten als die am meisten beeinträchtigende Symptomatik genannt. Mit dem Sinken der Körpertemperatur um den fünften Erkrankungstag erscheint bei etwa der Hälfte der Patienten (häufiger bei jüngeren als bei älteren Patienten) ein makulopapuläres Exanthem, das drei bis fünf Tage anhalten kann. Die Symptomatik ist meist um den 8.-10. Erkrankungstag zu Ende. Die Arthralgien jedoch können über mehrere Wochen und Monate persistieren und die Arbeitsfähigkeit der Patienten deutlich einschränken. Es wurden bisher keine bleibenden Gelenkschäden oder Residuen anderer Organsysteme beschrieben. Todesfälle traten bisher nicht auf (FIGUEIREDO 2007).

2.7.5. Diagnostik

Die Diagnose des Mayaro-Fiebers kann durch den Nachweis des Erregers in der akuten Krankheitsphase oder durch den Nachweis von Antikörpern gestellt werden. MAYV kann in den ersten drei bis vier Erkrankungstagen im Blut der Patienten mittels Viruskultur oder molekularbiologischer Verfahren nachgewiesen werden. Ab dem 6-7. Erkrankungstag erscheinen IgM- und wenige Tage später IgG-Antikörper im Blut. Aufgrund möglicher Kreuzreaktionen mit anderen Alphaviren (z. B. Venezolanisches und Westliches Pferdeenzephalitis-Virus; Alphaviren anderer Kontinente, z. B. Chikungunya-Virus, Ross River-Virus, Barmah Forest-Virus) sollten Antikörper gegen andere Alphaviren immer im Neutralisationstest ausgeschlossen werden.

Tab. 3: Historische Epidemien des Dengue-Fiebers/Dengue-Hämorrhagischen Fiebers.

Zeit	Region der Epidemie
1635	Westindische Inseln
	Mittelamerika, Panama, Mittelamerika
1779	Ägypten (Kairo, Alexandria), Java (Batavia =Jakarta)
1780	USA (Philadelphia), Arabien
1784-88	Spanien (Cadiz, Sevilla), Mittelmeergebiet
1824	Ägypten (Suez)
1879-81	Australien (u.a. Townsville)
1886-89	Griechenland (Athen), Türkei (Smyrna = Izmir), Mittelmeergebiet
1926-28	Griechenland (Athen), Ägypten, gesamter Mittelmeerraum
1954	erste Beschreibung des DHF in Manila, Philippinen

2.7.6. Therapie

Eine ursächliche Therapie ist nicht verfügbar. Es bleiben fiebersenkende und schmerzlindernde Medikamente und Verfahren zur symptomatischen Therapie. Zum Einsatz kommen insbesondere nicht-steroidale Entzündungshemmer. Diese müssen bei persistierenden Gelenkschmerzen teilweise über längere Zeit verabreicht werden.

2.7.7. Prophylaxe

Eine Immunprophylaxe gegen MAYV-Infektionen ist nicht verfügbar. Einzige Möglichkeit der Prophylaxe bleibt damit die Stechmücken-Expositionsprophylaxe. *Haemagogus*-Arten zeigen ein Aktivitätsmaximum um die Mittagszeit. Deshalb ist zum Schutz vor Mayaro-Fieber insbesondere während des Tages eine Expositionsprophylaxe durchzuführen. Entsprechende Maßnahmen sollten jedoch auch am Abend und in der Nacht durchgeführt werden, da die Rolle anderer Stechmückenarten, insbesondere von *Aedes aegypti*, im Rahmen eines epidemischen Auftretens des MAYV bisher ungeklärt ist.

2.7.8. Zusammenfassung

Mayaro-Fieber ist eine wenig bekannte Virusinfektion in Teilen Südamerikas. Sie verursacht ein Krankheitsbild ähnlich dem des Dengue-Fiebers. Vermutlich werden immer wieder Mayaro-Virusinfektionen als vermeintliches Dengue-Fieber diagnostiziert, so dass die

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

wahre medizinische Bedeutung unterschätzt wird. Die Übertragung erfolgt durch Stechmücken. Das Virus zirkuliert in Primatenarten (sylvatischer Zyklus) und möglicherweise im Menschen (urbaner Zyklus). Aus Teilen des Amazonasgebiets (u.a. Peru) werden immer wieder kleinere Epidemien gemeldet. Es existiert keine ursächliche Therapie und keine spezifische Immunprophylaxe.

2.8. Weitere durch Stechmücken übertragene Alphavirus-Infektionen

Eine Reihe weiterer Viren aus der Gattung Alphavirus konnten in einzelnen Fällen beim Menschen als Erreger fieberhafter Infektionen oder von ZNS-Infektionen nachgewiesen werden (Tabelle 2) (KARABATSOS 1985). Die natürlichen Übertragungszyklen dieser Viren sind nicht oder nur unzureichend bekannt. Damit besteht die Gefahr, dass diese meist in silvatischen Übertragungszyklen vorkommenden Viren bei einem Überspringen in an Menschen angepasste Vektoren auch epidemisch beim Menschen auftreten können. Mit Ausnahme des afrikanischen Semliki Forst-Virus handelt es sich um Subtypen des Virus der Venezolanischen Pferdeenzephalitis, die vorwiegend in Mittel- und Südamerika vorkommen. Die diagnostischen Nachweisverfahren entsprechen denen des VEE-Virus.

3. Durch Stechmücken übertragene Infektionen mit Flaviviridae (Flavivirus)

3.1. Dengue-Fieber / Dengue-Hämorrhagisches Fieber

3.1.1. Einleitung und Historisches

Das Dengue-Fieber (DF) und seine klinisch schwer verlaufende Variante Dengue-Hämorrhagisches Fieber/Dengue-Schock-Syndrom (DHF/DSS) spielen mittlerweile in vielen tropischen Ländern eine überragende medizinische Rolle. DF ist die häufigste durch Vektoren (Stechmücken) übertragene Virusinfektion weltweit. In den Hochendemiegebieten beträgt die Durchseuchung im 10. Lebensjahr meist mehr als 90 %. Die meisten der Kinder haben schon mehrere DF-Infektionen durchgemacht. Die extreme Häufigkeit in den Verbreitungsgebieten und die zunehmende Reisetätigkeit in diese Regionen führen zu einer zunehmend häufigen Einschleppung von DF in unsere Breiten. Damit wird auch der mitteleuropäische Arzt in zunehmendem Maße mit dem DF konfrontiert und sollte diese Erkrankung kennen, um zumindest eine Verdachtsdiagnose stellen zu können.

Im Gegensatz zu anderen durch Vektoren übertragenen Erkrankungen (z. B. Malaria, Pest) wurde eine Erkrankung mit der Symptomatik des DF erst vor wenigen hundert Jahren beschrieben. Die erste Beschreibung einer entsprechenden Symptomatik datiert aus dem Jahr 1635 von den westindischen Inseln. Die in den kommenden Jahrzehnten bekannt gewordenen mutmaßlichen DF-Epidemien waren überraschenderweise in erster Linie auf dem amerikanischen Kontinent und weniger in den vermuteten Ursprungsländern des DF, Südostasien (HALSTEAD 2008a). Eine kleine Auswahl der historisch vermuteten oder gesicherten Epidemien von DF sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Mitte der 50er Jahre des 20. Jahrhunderts konnte gezeigt werden, dass ein neues mit starker Blutungsneigung einhergehendes Syndrom mit Infektionen mit Dengue-Viren in Zusammenhang stand. Das DHF/DSS stellt heute die weltweit häufigste virale hämorrhagische Fieberform dar (HALSTEAD 2008).

Das Auftreten des DF Mitte des 17. Jahrhundert ging einher mit den umwälzenden anthropogenen Veränderungen der beginnenden modernen Welt. Der Ursprung aller vier Dengue-Virus-Typen wird in Südostasien vermutet. Mittlerweile geht man davon aus, dass Dengue-Viren ursprünglich in den Urwäldern Südostasiens in einem Affen-Mücken-Zyklus zirkulierten. Nach Zunahme der Bevölkerung und zunehmender Veränderung der Ökosysteme im tropischen Regenwald sprang der ursprüngliche Naturzyklus auf einen Zyklus Mensch-Stechmücke-Mensch (urbaner Zyklus) über. Dabei ist interessant, dass Dengue-Viren zu den wenigen Arbovirus-Erkrankungen gehören, bei denen der Zyklus vom Menschen aufrecht erhalten werden kann (Amplifikationswirt) und kein weiteres Wildtierreservoir notwendig ist (dies ist u.a. noch beim Gelbfieber der Fall). Dies spricht dafür, dass die Dengue-Viren über längere Perioden ihrer Evolution Zeit hatten, sich an Menschen oder Primaten anzupassen.

Mit dem Eindringen in die menschliche Population (vermutlich im 15. und 16. Jahrhundert) wurde der Erreger durch den zunehmenden Handel in die verschiedenen Regionen unserer Erde verbreitet und stieß dort auf günstige Bedingungen für eine Ausbreitung. Dies führte in den darauf folgenden Jahrhunderten dazu, dass sich das DF in allen tropischen und subtropischen Regionen unserer Erde etablieren konnte, und erst die beginnenden verbesserten Hygienemaßnahmen und das Wissen um den Übertragungszyklus der Dengue-Viren führten zu einer Einschränkung in der Verbreitung zumindest in den weiter entwickelten Regionen unserer Erde. Die zunehmenden Reise- und Handelsaktivitäten mit dem beginnenden 20. Jahrhundert dagegen führten zu einer extremen Ausbreitung des DF, sodass heute ein historisches Verbreitungsmaximum zu verzeichnen ist.

Das Auftreten in verschiedensten Regionen unserer Erde führte auch zu einer Vielzahl von Namen, für diese Erkrankung. Bei den meisten dieser Namen wurde Bezug genommen auf die typische Symptomatik des DF,

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 4: Isolierungsjahr und -ort der Dengue Virus-Typen.

Virustyp	Isolierungsjahr	Isolierungsort
Dengue-1	1944	Hawaii
Dengue-2	1944	Neu Guinea
Dengue-3	1956	Manila, Philippinen
Dengue-4	1956	Manila, Philippinen

Tab. 5: Vergleich der Sequenzhomologie (% Nukleotid-Homologie) der Struktur- (über Diagonale) und Nichtstruktur-Proteine (unter Diagonale) der einzelnen Dengue-Virustypen.

Virustyp				
	D-1	D-2	D-3	D-4
D-1	–	71	79	65
D-2	67	–	67	66
D-3	73	73	–	63
D-4	64	69	65	–

die starken Knochen- und Gelenkschmerzen. Namen wie „Mal de Genoux“ (Knieübel), „Knockelkoorts“ (Knochenfieber), „Knochenbrecher-Krankheit“, Drei-Tage-Fieber oder Fünf-Tage-Fieber geben ebenfalls beschreibend die Symptomatik wieder. Die Herkunft des Namens „Dengue“ ist nicht abschließend geklärt. Ein Erklärungsversuch zieht das aus dem Kisuaheli stammende „Ki-Dinga pepo“ heran, das eine Krankheit bezeichnet, die aus einem „plötzlichen krampfartigen Anfall durch einen bösen Geist“ besteht. Ein weiterer Erklärungsversuch zieht das englische Wort „Dandy“ (Dandy- Fieber) heran, da der Gang eines DF-Kranken dem steifen Gang eines englischen Dandys ähnlich war. Erstmals wurde der Name „Dengue“ von der spanischen Königin Maria Luisa benutzt (1801). Der eigentliche Ursprung dieses Wortes ist nicht klar.

3.1.2. Erreger

Die Erreger des DF weisen eine Besonderheit auf, die als eine Hauptursache gesehen wird, dass es zwei so unterschiedliche Krankheitsbilder (DF und DHF) gibt. Es gibt vier verschiedene verwandte, aber unterscheidbare Viren, die die Symptomatik eines DF verursachen Diese werden nach der Reihenfolge ihrer Erstisolierung mit 1 bis 4 durchnummeriert (Tabelle 4).

Die vier Dengue-Virustypen gehören der Familie Flaviviridae an. Sie ähneln damit strukturell z. B. dem Gelbfieber-Virus oder dem FSME-Virus. Die behüllten Viren besitzen einzelsträngige RNA positiver Polarität einer Größe von etwa 11.000 Nukleotiden. Das Flavivirus-Partikel besteht aus einem Kapsid-Protein (C Protein), einem Matrix-Protein (M Protein) und dem Hüll-Protein (E Protein). Sieben weitere Proteine (so genannte Nichtstruktur-Proteine, NS-Proteine) nehmen Funktionen im Vermehrungszyklus des Virus in der Zelle wahr (HENCHAL et al. 1990).

Die vier Dengue-Virustypen zeigen untereinander unterschiedliche Verwandtschaftsgrade. Sequenzuntersuchungen zeigen, dass D-1 und D-3 näher miteinander

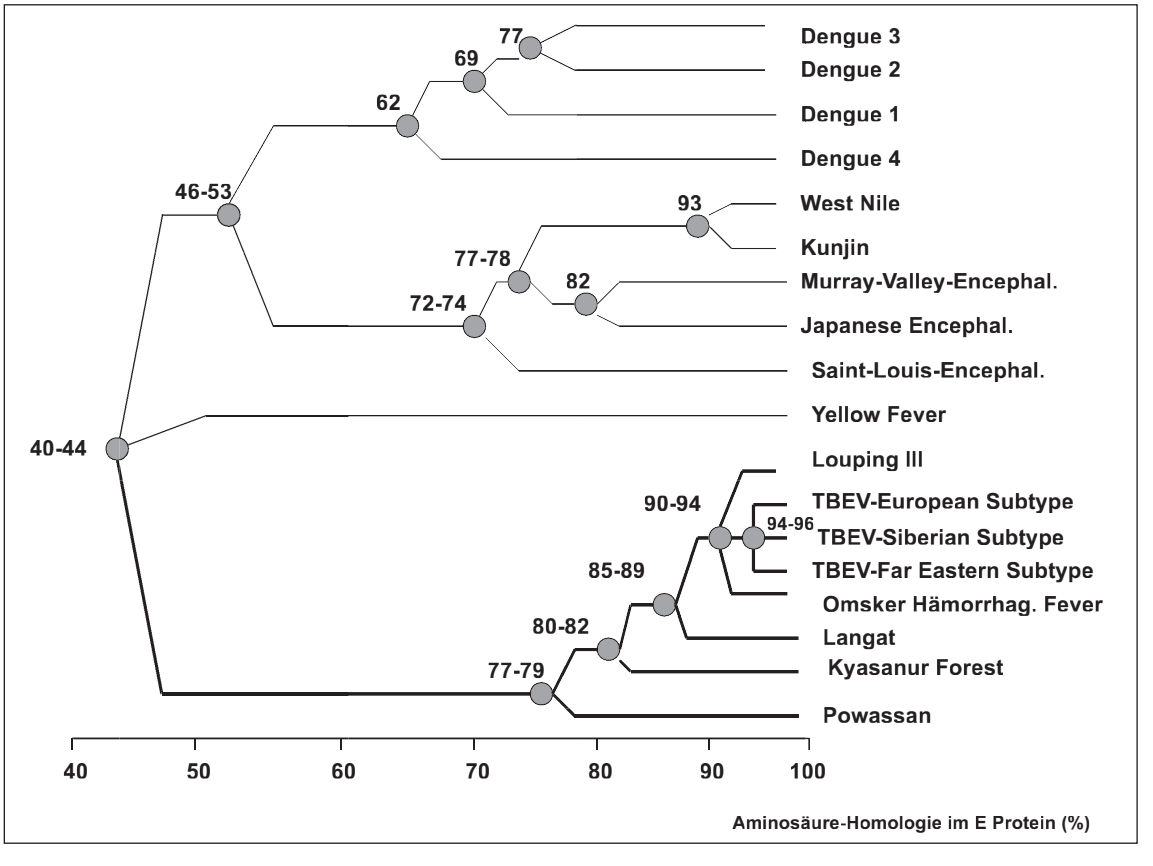

Abb. 12: Genetische Verwandschaft innerhalb der Dengue-Viren und zu anderen Flaviviren.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

verwandt sind und sich vermutlich aus einem gemeinsamen Vorfahren entwickelt haben und dass D-2 und D-4 ebenfalls ein näheres Verwandtschaftsverhältnis zueinander aufweisen als zu den anderen Virustypen (Abb. 12, Tabelle 5).

3.1.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Dengue-Viren werden auf den Menschen in erster Linie durch den Stich von Stechmücken übertragen. Die Verabreichung von virushaltigem Blut (z. B. im Rahmen von Bluttransfusionen) scheint theoretisch möglich. Allerdings gibt es dazu bisher keine aussagekräftigen Daten. Im Labor kann auch das Arbeiten mit hoch gereinigten Dengue-Viren über Schleimhautkontakt, Inokulation oder Aerosol zu Infektionen führen.

Wichtigster Überträger der Dengue-Viren ist der Gelbfieber-Mosquito, *Aedes aegypti*. Weitere Arten, u.a. *A. albopictus*, *A. polynesiensis* u.a., können lokal von großer Bedeutung sein. Eine Auflistung bisher bekannter Dengue Virus-Vektoren und deren Verbreitung ist aus Tabelle 6 zu ersehen (HALSTEAD 2008b).

Die überragende Bedeutung bei der Übertragung des DF hat jedoch *A. aegypti*. Sie ist die am besten an den Menschen angepasste (so genannte anthropophile) Stechmückenart. Durch viele menschliche Aktivitäten, wie Urbanisierung, Verschlechterung der Städtehygiene und eine generelle Verschlechterung der allgemeinen Lebensbedingungen in den Megastädten der Welt, wurden verstärkt Brutplätze für *A. aegypti* geschaffen und dadurch der Kontakt zwischen den Überträgern und dem Menschen als Amplifikationswirt der Dengue-Viren verstärkt (Abb. 13).

Der Lebenszyklus von *A. aegypti* benötigt bestimmte Mindesttemperaturen (ca. 14 °C), unter diesen sistiert die Entwicklung der Larven. Optimal ist eine Umgebungstemperatur von etwa 25° C. Hier erfolgt die Entwicklung der Mückenlarven innerhalb von 7 bis 9 Tagen, das darauf folgend Puppenstadium benötigt 2 bis 3 Tage bis zum Schlüpfen erwachsener Mücken. Die Lebensdauer erwachsener Mücken beträgt unter diesen Bedingungen etwa ein bis zwei Wochen.

Aedes aegypti ist im Gegensatz zum Überträger der Malaria (*Anopheles* spp.) auch tagaktiv. *Aedes aegypti* ist relativ standorttreu. Die Stechmücken fliegen tagsüber nur relativ geringe Entfernungen von etwa 50 Meter. Sie halten sich vor allem in und um menschliche Behausungen auf. Es handelt sich damit überwiegend um einen so genannten urbanen Übertragungszyklus.

Aedes aegypti brütet ausschließlich in künstlichen Wasserbehältnissen. Eine effektive Bekämpfung von *A. aegypti* besteht darin, alle künstlichen Wasseransammlungen, die als Brutplätze von Mücken geeignet sind, einmal pro Woche zu entleeren. Trotz enormer logistischer und finanzieller Anstrengungen in den letzten Jahren muss diese Strategie allerdings für gescheitert erklärt werden und *A. aegypti* hat mittlerweile seine größte bekannte historische Ausbreitung erreicht.

Tab. 6: Überträger des Dengue-Fiebers und ihre Verbreitung.

Stechmückenart	geographische Verbreitung
Aedes aegypti	tropische Regionen weltweit
Aedes albopictus	Südostasien, Westafrika, südöstl. Nordamerika, Mittelmeergebiet, Niederlande (in Ausbreitung begriffen)
Aedes polynesiensis	Gesellschaftsinseln, Tuamotu-Inseln, Cook-Inseln, Samoa, Fidschi, Französisch-Polynesien u.a. Inseln Polynesiens
Aedes hebrideus	Vanuatu, Inselgruppen nördl. Neuguineas
Aedes cooki	Niue
Aedes scutellaris	Neu-Guinea
Aedes luteocephalus	Afrika südl. der Sahara, insbesondere Westafrika
Aedes opok	Afrika südl. der Sahara, insbesondere Westafrika
Aedes africanus	Afrika südl. der Sahara, insbesondere Westafrika
Aedes luteus	Afrika südl. der Sahara, insbesondere Westafrika
Aedes furcifer	Westafrika
Aedes taylori	Westafrika
Aedes niveus	Südostasien
Aedes mediovittatus	Puerto Rico u.a. karibische Inseln

Dengue-Viren können durch eine **transovarielle Übertragung** und **transstadiale Persistenz** über die verschiedenen Entwicklungsstadien (Ei, Larve, Puppe, Adulte) in den Stechmücken persistieren (HALSTEAD 2008b).

DF ist die weltweit häufigste durch Stechmücken übertragene Virusinfektion. In den letzten 10 Jahren wurde eine zunehmende Ausbreitung des DF beobachtet. Jährlich treten schätzungsweise 50 bis 100 Millio-

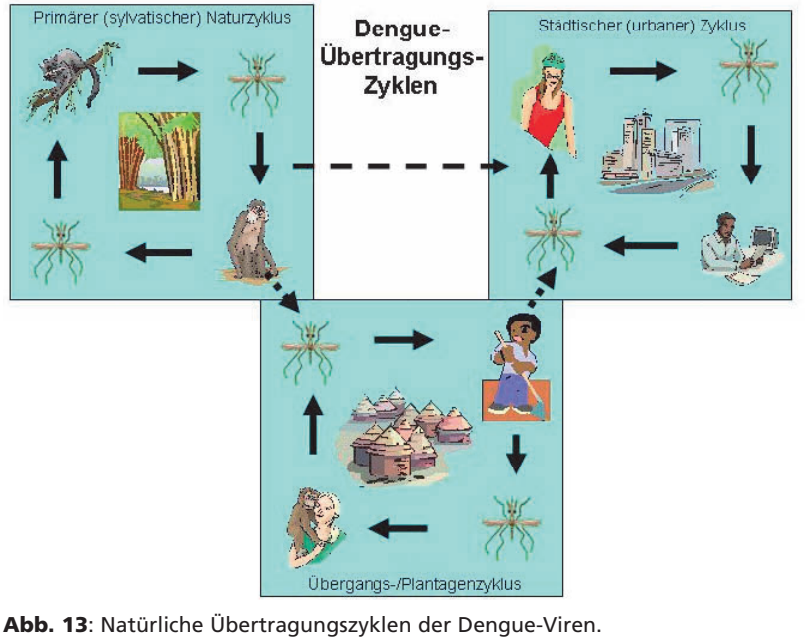

Abb. 13: Natürliche Übertragungszyklen der Dengue-Viren.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

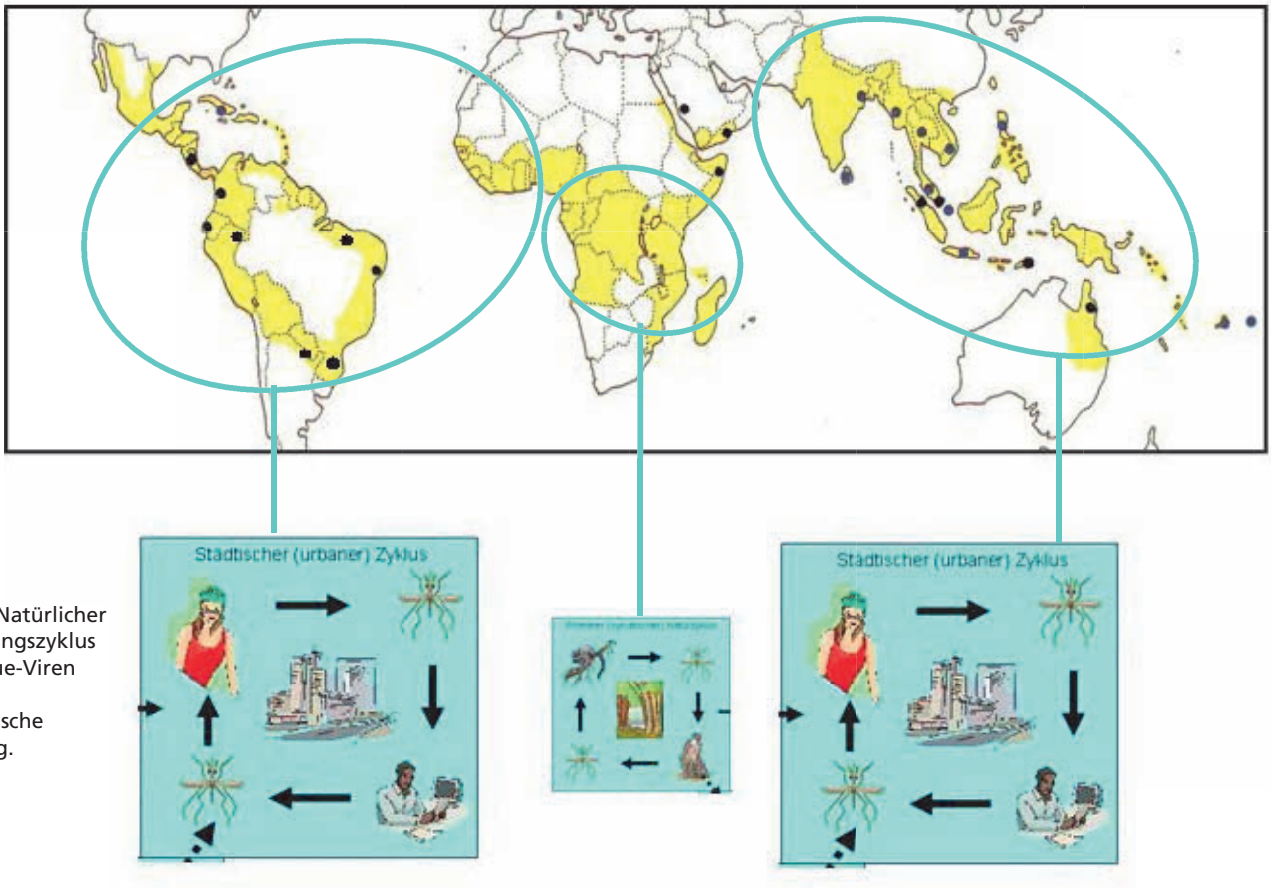

Abb. 14: Natürlicher Übertragungszyklus der Dengue-Viren und deren geographische Bedeutung.

nen Infektionen auf, davon etwa 1 % (500.000 bis 1 Million) als hämorrhagische Verlaufsformen. Damit stellt das DHF/DSS das häufigste viral bedingte hämorrhagische Fieber unserer Erde dar.

Wichtigste hyperendemische Regionen sind weiterhin Südostasien, nach einer Ausbreitung nach Westen auch Indien und Teile Pakistans und Afghanistans (Abb. 4). Nach Süden hin tritt DF nach mehr als 50 Jahren wieder in Australien epidemisch auftrat. Auch die Inseln der südostasiatischen Region sind zunehmend schwer vom DF betroffen.

In Afrika wird DF südlich der Sahara beobachtet. Trotz erheblichen Vorkommens von Überträgern in Afrika werden dort relativ wenige Fälle bekannt. DHF wird in Afrika nur selten beobachtet. DF tritt in Westafrika und seltener auch in Ostafrika auf. Bei Reisenden sind bisher kaum Erkrankungsfälle bekannt geworden. Ein epidemisches Auftreten trat insbesondere in Ostafrika (Mozambique und Somalia bei dort eingesetztem internationalem Militärpersonal) und in Tansania auf.

In Mittel- und Südamerika tritt das DF hingegen zunehmend epidemisch auf (Abb. 15). Die aktuelle Situation ist mit der des Übergangs von der epidemischen in eine hyperepidemische Situation in Südostasien vor etwa 20 Jahren vergleichbar. DF-Epidemien treten im gesamten mittelamerikanischen Raum und in Südamerika bis in den Norden Argentiniens und Chiles auf.

Im Jahr 2010 wurden erstmals seit der letzten Epidemie in der Mittelmeer-Region im Jahr 1927/1928 autochthone Dengue-Fieber-Fälle in Europa und zwar in Südfrankreich (Nizza) diagnostiziert. Als Überträger wird *Aedes albopictus* vermutet.

3.1.4. Klinik

Die Klinik einer Dengue-Virus-Infektion äußert sich in zwei unterschiedlichen klinischen Manifestationsformen (FARRAR 2008):

- klassisches Dengue-Fieber
- Dengue-Hämorrhagisches Fieber / Dengue-Schock-Symdrom

Symptomatik des klassischen DF

Nach einer relativ kurzen Inkubationszeit von 4 bis 7 Tagen setzt die Infektion mit akuter, fieberhafter Symptomatik ein. Die Temperatur kann dabei auch bei Erwachsenen bis über 40 °C erreichen. Gleichzeitig treten starke Muskel-, Gelenks- und Kopfschmerzen auf. Die Kopfschmerzen sind in erster Linie frontal und schließen starke Augenmuskelschmerzen ein. Die Muskel- und Gelenkschmerzen sind charakteristisch für das Dengue-Fieber und können so stark sein, dass der Pa-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

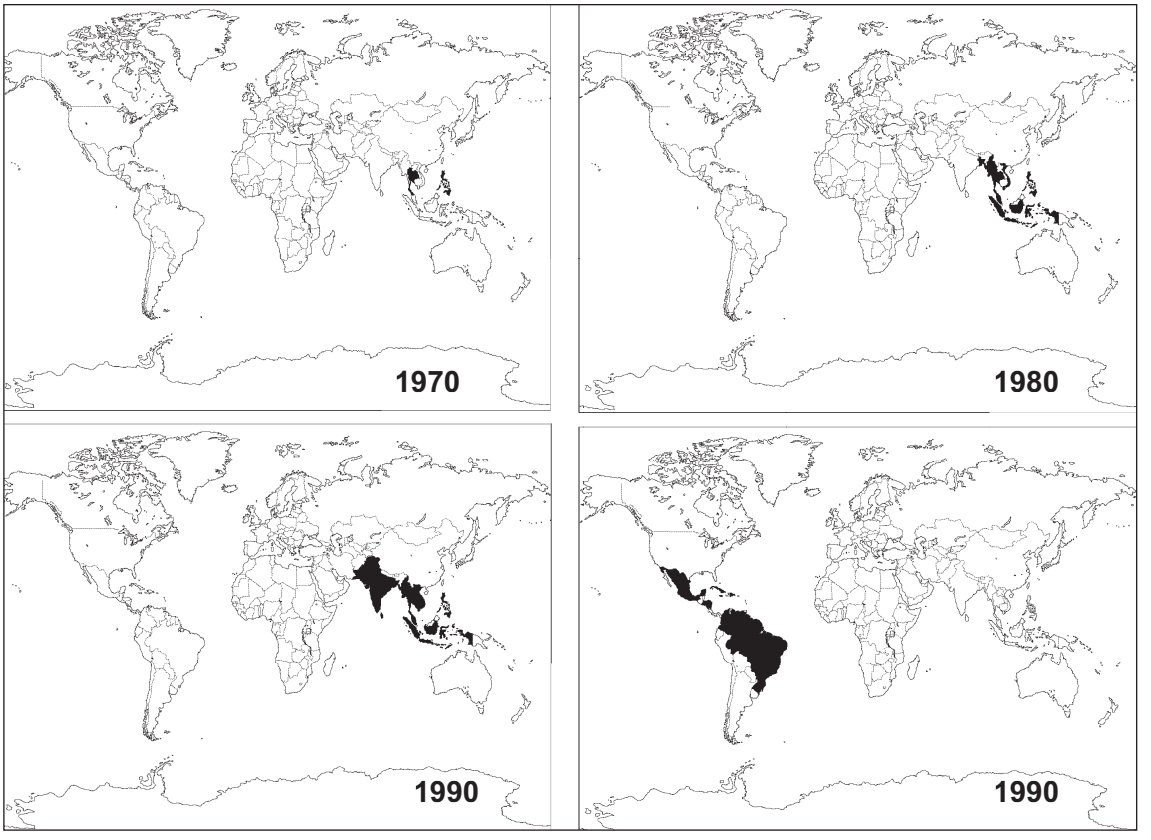

Abb. 15: Ausbreitung des Dengue Hämorrhagischen Fiebers von 1970 bis 1990 in Südostasien und 1990 in Südamerika.

tient nicht mehr in der Lage ist zu gehen oder zu stehen. Der Gang der Patienten ist typischerweise sehr steif (ohne Abbiegen der Gelenke), sodass ein charakteristisches Verhalten der Patienten resultiert („Dandy-Gang"). Daneben werden weitere Symptome eines Allgemeininfekts, wie Abgeschlagenheit, Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Erbrechen, beschrieben. In bis zur Hälfte der Fälle wird auch ein makuläres, meist eher diskretes, rötelnähnliches Exanthem beschrieben, das meist allerdings erst nach dem 4. bis 5. Erkrankungstag auftritt. Zu Beginn der Erkrankung wird häufig eine generelle Rötung der Haut (generalisiertes Erythem) beobachtet, die über das Phänomen des Dermographismus (Eindrücken der Handfläche oder Schreiben eines Buchstabens mit einer Fingerspitze in die Haut führt zum Abblassen und zum Erscheinen der genauen Konturen für einige Sekunden) nachgewiesen werden kann

Die Fieberphase dauert meist 5 bis 7 Tage an, wobei es typischerweise, aber durchaus nicht immer, nach 2 bis 3 Tagen zu einem kurzzeitigen Fieberabfall kommt, worauf die Temperatur wieder ansteigt. Es ergibt sich die Form einer doppelgipfeligen Fieberkurve („sattelförmige Fieberkurve"). Das klassische DF heilt meist innerhalb von einer Woche folgenlos aus. In manchen Fällen wurde Meningismus als Zeichen einer ZNS-Beteiligung beschrieben. Auch eine Beteiligung der Leber mit Hepatomegalie und leichter Erhöhung der Transaminasen wird gelegentlich beobachtet. Allerdings wird nie eine Splenomegalie beschrieben. Im Rahmen der Rekonvaleszenz kann es bei einem Teil der Fälle zu Schwäche und Erschöpfung über mehrere Wochen kommen.

Bei Kindern verläuft das DF meist nicht in seiner typischen Symptomatik. Die Infektion ist charakterisiert durch einen subklinischen oder atypischen Verlauf. Häufig wird ein leichtes rötelnähnliches Syndrom beschrieben, im Verlauf dessen es meist nur für einige wenige Tage zu einem kurzzeitigen Unwohlsein und Appetitlosigkeit kommt.

Laborchemisch findet sich anfänglich oft eine Leukopenie mit Auftreten atypischer Lymphozyten. Eine Thrombozytopenie kann auftreten, ist beim klassischen DF meist mild und unterschreitet meist 100.000/ml nicht. Hämatokrit und Hämoglobin sind, wenn überhaupt, nur leicht verändert, ebenso wie die Gerinnungsparameter meist unauffällig sind.

Symptomatik des Dengue Hämorrhagischen Fiebers/Dengue-Schock-Syndrom

Der Beginn des DHFs / DSS ist meist etwas protrahierter. Der Fieberanstieg ist etwas langsamer und häufig auch nicht ganz so hoch wie beim klassischen DF. Die ausgeprägte Muskel- und Gelenkssymptomatik ist ebenfalls häufig nicht vorhanden. Neben einem stärker werdenden allgemeinen Krankheitsgefühl treten dann spontane petechiale Blutungen auf, die auf eine hämorrhagische Manifestationsform hinweisen. Prinzipiell

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 7: Einteilung des Schweregrads des Dengue-Hämorrhagischen Fiebers (WHO 1997).

Stadium	Thrombozyten	Plasma leakage	Kreislauf-Kollaps
DHF Grad 1	< 100.000	Vorhanden	nicht vorhanden
DHF Grad 2	< 100.000	Vorhanden	nicht vorhanden
DSS Grad 3	< 100.000	Vorhanden	Blutdruck <20mm Hg
DSS Grad 4	< 100.000	Vorhanden	kein Blutdruck nachweisbar

können Blutungen in allen Organsystemen auftreten. Meist werden gastrointestinale Blutungen, Nasenbluten, seltener Blutungen in die Lunge oder in die Blase oder den übrigen Urogenitaltrakt beobachtet. Typisch ist auch das Nachbluten aus Punktionsstellen.

Die Blutungen können Ausmaße bis zum Blutungsschock annehmen. Meist wird die Schocksymptomatik durch ein Austreten von intravasaler Flüssigkeit ins Gewebe (so genannte „plasma leakage") kombiniert mit massiven Gerinnungsstörungen hervorgerufen. In seltenen Fällen kann ein Blutung ins Zentralnervensystem erfolgen mit den typischen Zeichen einer Gehirnblutung. Die Dauer der Blutungsneigung beträgt meist einige Tage. Danach kommt es relativ rasch zu einer Normalisierung des Zustands des Patienten mit Normalisierung der Gerinnungsparameter, insbesondere einem raschen Ansteigen der Thrombozyten. Die Letalität des DHF kann unbehandelt bei Kindern bis zu 15 % betragen. Unter entsprechenden intensivmedizinischen Bedingungen kann die Letalität auf < 5 % gesenkt werden.

Entsprechend der Symptomatik und von Laborparametern werden von der WHO mehrere klinische Stadien des DHF/DSS unterschieden (Tabelle 7):

Die klinisch-chemischen Laborparameter des klassischen DF bieten kaum Besonderheiten. Beim DHF sind eine starke Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/µl) und der Anstieg des Hämatokrits um mindestens 20 % als Ausdruck einer Hämokonzentration typisch. Durch den Schock werden eine metabolische Azidose, eine deutliche Transaminasenerhöhung und Störungen der Gerinnungsparameter beobachtet. Es werden verlängerte Prothrombinzeit, eine verlängerte aktivierte Thromboplastinzeit und erniedrigtes Fibrinogen nachgewiesen (FARRAR 2008).

Pathogenese des Dengue-Fiebers und des Dengue-Hämorrhagischen Fiebers

Zwei Theorien versuchen zu erklären, warum eine Infektion mit Dengue-Viren zwei so unterschiedliche klinische Manifestationsformen verursachen können (HALSTEAD 2008b; Abb. 16):

- die Virustyp-Theorie
- die Antibody-enhancement Theorie.

Nach der **Virustyp-Theorie** führen besonders virulente Stämme mit einer besonderen Affinität zu bestimmten Zellen des Immunsystems zu hämorrhagischen Manifestationsformen (VAUGHN et al. 2000). Für diese Theorie spricht, dass in verschiedenen Epidemien unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung nachgewiesen wurden, was mit einer unterschiedlichen Virulenz der verursachenden Viren erklärt wurde. Weiterhin spricht die Tatsache, dass hämorrhagische Manifestationsformen auch bei primären Infektionen nachgewiesen werden, für diese Theorie. Virulente Virustypen können mittlerweile mit molekularbiologischen Charakteristika assoziiert werden.

Die **„Antibody-enhancement"-Theorie** wird von der Tatsache unterstützt, dass eine Infektion mit einem Virustyp nicht vor einer Infektion mit einem der drei anderen Virustypen schützt. Die Antikörper binden sich zwar an die Virionen der anderen Virustypen, neutralisieren und inaktivieren diese allerdings nicht. Der Virus-Antikörper-Komplex wird (über Fc-Rezeptoren) besonders effektiv von Makrophagen aufgenommen. In diesen infizierten Makrophagen (und eventuell in noch anderen Immunzellen) kann sich das Virus vermehren und löst dort eine Kaskade von Immunreaktionen aus, die in ihrer Gesamtheit in eine Gerinnungsstörung mit den entsprechenden Symptomen des Blutgerinnungssystems münden.

Danach ist eine vorbestehende Immunität gegen einen von der Zweitinfektion verschiedenen Virustyp Vorbedingung für das Zustandekommen eines DHF (HALSTEAD et al. 1977). Epidemiologische Studien, vor allem im Rahmen von kubanischen Epidemien, zeigen, dass insbesondere im Zeitraum von drei bis sechs Jahren nach einer Erstinfektion eine Zweitinfektion mit einem von der Erstinfektion verschiedenen Virustyp DHF auslösen kann. Das Risiko für eine hämorrhagische Symptomatik nach Zweitinfektion ist etwa 100fach erhöht gegenüber dem Risiko einer entsprechenden Manifestation nach Primärinfektion.

3.1.5. Diagnostik

Die Diagnose des DF kann durch den Nachweis des Erregers und durch den Nachweis von Antikörpern geführt werden (ENDY et al., 2008; Abb. 6). Geeignet sind Serum, Plasma oder Leukozyten-Präparationen der ersten drei Erkrankungstage. Für die Kultur des Virus wurden die intrazerebrale Inokulation von Material in Babymäuse, später auch der Virusnachweis in lebenden Stechmücken (intrathorakale Inokulation) oder in Zellkulturen (Stechmücken-Zelllinien, Vertebraten-Zelllinien) durchgeführt. Die Dauer bis zur Identifizierung des Erregers ist mit durchschnittlich zwei bis drei Wochen relativ lang.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Molekularbiologische Nachweisverfahren (Nukleinsäure-Amplifikation durch verschiedene Methoden) haben den Nachweis von Dengue-Viren deutlich beschleunigt. Auch die Nachweis-Empfindlichkeit konnte damit deutlich gesteigert werden. Gleichzeitig kann mit diesen Verfahren auch eine Typisierung des Virustyps vorgenommen werden, die ebenfalls noch epidemiologische Aussagen zulässt.

Nach wie vor wird DF üblicherweise serologisch diagnostiziert. Mittels des Hämagglutinationstests kann zwischen primären (Titer meist < 1: 640) und sekundären Dengue-Virus-Infektionen (Titer meist >1:640) unterschieden werden. Eine ähnliche Empfindlichkeit und Aussagekraft besitzt der indirekte Immunfluoreszenztest. Sekundärinfektionen, auch durch andere Flaviviren führen meist zu einer breiten IgG-Antwort gegen alle Flaviviren. Bei Sekundärinfektionen werden meist nur geringe IgM-Titer gemessen. Ein Nachteil des Immunfluoreszenz-Tests gegenüber den ELISA-Tests ist seine geringere Sensitivität. IgM- und IgG-Test werden meist erst am 5.bis 7. Erkrankungstag positiv (Abb. 17).

Heute werden üblicherweise ELISA-Tests zur Dengue-Diagnostik verwendet. Diese Tests zum Nachweis spezifischer IgG- und IgM-Antikörper sind meist sehr sensitiv und reagieren im Mittel meist zwei Tage eher als die Immunfluoreszenz. Der IgM-Nachweis mittels ELISA besitzt eine ähnliche Spezifität wie die Immunfluoreszenz. Die IgG-Tests besitzen meist eine geringere Spezifität und reagieren aufgrund der höheren Sensitivität auf Flavivirus-Impfantikörper (FSME, Japanische Enzephalitis, Gelbfieber) häufig positiv.

Der spezifischste Test zur Unterscheidung einzelner Dengue Virustypen und zur Unterscheidung von anderen Flaviviren ist der Neutralisationstest. Meist erfolgt der Test heute als Plaque- Reduktions-Neutralisationstest (PRNT).

3.1.6. Therapie

Wie auch für alle anderen Flavivirus-Infektionen ist bisher für DF keine kausale Therapie verfügbar. Für die klassische Erkrankungsform werden meist fiebersenkende und schmerzlindernde Medikamente verabreicht. Dabei ist darauf zu achten, dass keine Medikamente mit Wirkung auf die Blutgerinnung verabreicht werden (z. B. Acetylsalicylsäure).

Beim DHF handelt es sich um eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung. Bei Verdacht auf DHF sollten immer Blutkonserven für den Fall einer Blutung bereitstehen. Es sollte ein intravenöser Zugang beim Patienten vorhanden sein, um im Notfall auch größere Flüssigkeitsmengen substituieren zu können. Neben der symptomatischen Therapie müssen gegebenenfalls intensivmedizinische Maßnahmen ergriffen werden, um die lebenswichtigen Funktionen aufrechtzuerhalten.

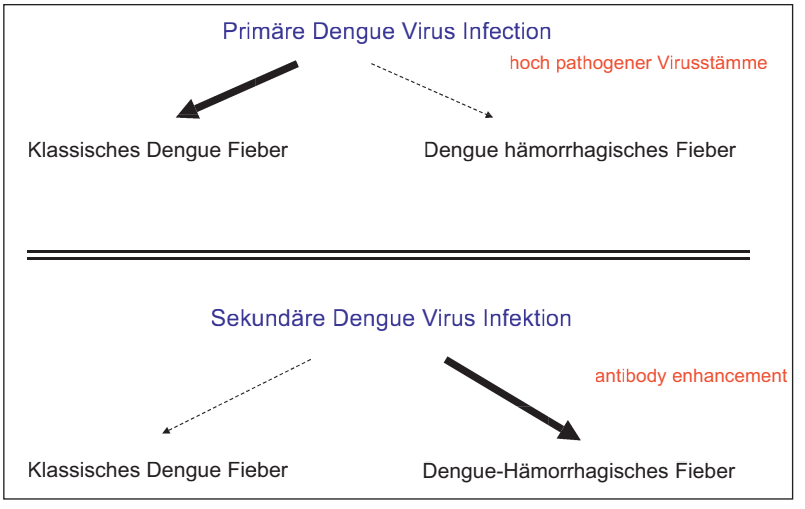

Abb. 16: Entstehungs-Hypothesen des Dengue-Hämorrhagischen Fiebers.

3.1.7. Prophylaxe

Nach wie vor gibt es keine kommerziell erhältlichen Impfstoffe gegen DF. Ein Impfstoff muss alle vier Virustypen einschließen, da ansonsten die Gefahr eines DHF bei nachfolgender Infektion mit einem nicht im Impfstoff enthaltenen Virustyp besteht. Die einzige Möglichkeit einer Prophylaxe besteht daher in persönlichem Mückenschutz. Dieser Mückenschutz sollte, anders als bei der Malaria, auch tagsüber angewandt werden, da die übertragenden Mücken der Gattung *Aedes* auch tagaktiv sein können. Am besten bewährt haben sich weiterhin Präparate, die Diethyltoluamid (DEET) enthalten. Es sollte darauf geachtet werden, dass keine alkoholischen Lösungen aufgetragen werden, da deren Wirkung im tropischen Klima innerhalb kurzer Zeit unwirksam wird. Es sollten tropentaugliche Lotionen verwendet werden. Nachts ist ein imprägniertes Moskitonetz zu verwenden, oder man soll in einem klimatisierten Raum

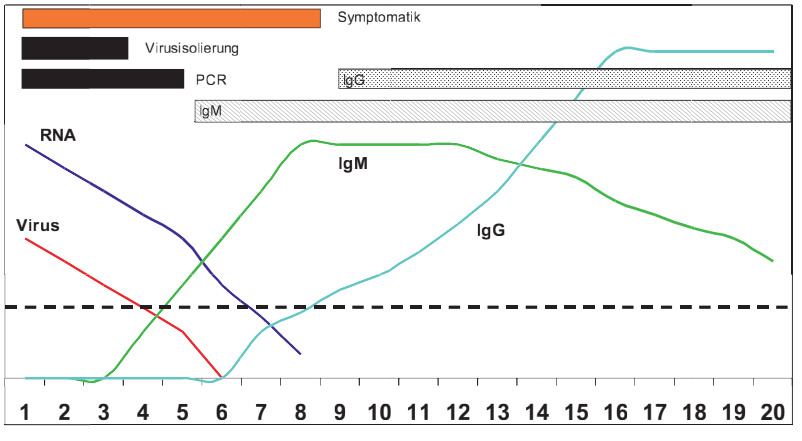

Abb. 17: Diagnostische Möglichkeiten im Verlauf der klinischen Symptomatik des Dengue-Fiebers.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

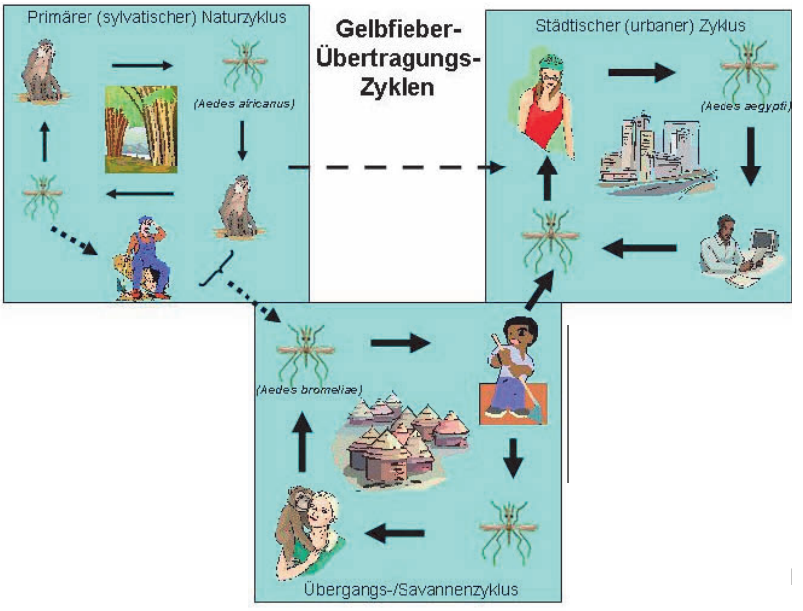

Abb. 18: Übertragungszyklen des Gelbfieber-Virus.

schlafen. Diese persönlichen Schutzmöglichkeiten konsequent angewandt, können das Malariarisiko um bis zu 90 % verringern, sodass auch von einer guten Schutzrate gegen DF ausgegangen werden kann.

3.1.8. Zusammenfassung

Dengue-Fieber ist die medizinische wichtigste durch Stechmücken übertragene Virusinfektion. Sie verbreitet sich in den Tropen und Subtropen insbesondere durch anthropogen bedingte Faktoren. Die Infektion kann sich in zwei klinisch unterschiedlichen Symptomenkomplexen manifestieren, dem klassischen DF und dem DHF/DSS. Letztere Form stellt das wichtigste virale hämorrhagische Fieber weltweit dar. Durch den internationalen Verkehr ist DF eine auch in gemäßigten Breiten häufig importierte und diagnostizierte Infektion. Eine ursächliche Therapie ist bisher nicht möglich. Ein Impfstoff steht bis heute nicht zur Verfügung, daher besteht die einzige Möglichkeit der Prävention in der Durchführung individueller Maßnahmen der Stechmücken-Expositionsprophylaxe.

3.2. Gelbfieber

3.2.1. Einleitung und Historisches

Gelbfieber zählt zu den medizinhistorisch wichtigsten tropischen Erkrankungen. Die erste Beschreibung einer Erkrankung, bei der es sich um Gelbfieber handeln könnte, findet sich in einer Maya-Schrift aus dem Jahr 1648. Dies ist umso interessanter, da der Ursprung des Gelbfiebers in Afrika vermutet wird und der Erreger vermutlich erst mit dem Sklavenhandel auf den amerikanischen Kontinent eingeschleppt wurde. Der Begriff des „Gelben Fiebers" stammt aus dem Jahr 1750, als er erstmalig im Rahmen eines epidemischen Geschehens in Barbados verwendet wurde. Im 18. und 19. Jahrhundert waren insbesondere die amerikanischen Staaten betroffen. Von dort wurde das Gelbfieber immer wieder durch Seeleute in die Britischen Inseln eingeschleppt, wo es zu saisonaler Übertragung und zu Erkrankungsfällen kam (MONATH 1988). Der Versuch, die Panama-Landenge für eine Verbindung zwischen Atlantik und Pazifik zu durchstoßen, scheiterte nach mehreren Versuchen im 19. Jahrhundert zunächst kläglich, weil durch Gelbfieber (und Malaria) ein Großteil der Arbeitskräfte hinweg gerafft wurde.

Bis zum Ende des 19. Jahrhunderts ging man von einem „Miasma" als der Ursache des Gelbfiebers aus. Durch seine berühmt gewordenen Untersuchungen zeigte Walter Reed, dass der Erreger Bakterienfilter passiert (REED et al. 1900). Auch konnte Reed im Rahmen dieser Untersuchungen die Übertragung durch Stechmücken aufzeigen. 1927 wurde der Erreger des Gelbfiebers aus Patienten in Ghana (Stamm „Asibi") und im Senegal (französischer neurotroper Stamm) in der weißen Labormaus isoliert. Es ist damit das erste humanpathogene Virus, das isoliert wurde. Nach Adaptierung an das Babymausgehirn wurde schon 1931/32 eine erste Gelbfieber-Impfung entwickelt, die ab 1941 für alle Reisenden in französische Kolonien zur Pflicht wurde. Ein weiterer Impfstoff wurde an Hühnerembryonen adaptiert und kam 1936/37 in die weitere Anwendung, insbesondere in Mittel- und Südamerika. Dieser Impfstoff ist grundsätzlich noch heute im Gebrauch. Für die Entwicklung des Impfstoffs wurde Max Theiler 1951 mit dem Medizin-Nobelpreis ausgezeichnet.

3.2.2. Erreger

Das Gelbfieber-Virus (YFV) ist der Prototyp der Familie Flaviviridae (flavus lat., gelb). Der morphologische Aufbau entspricht dem der Dengue-Viren. Obwohl erstmals in Südamerika beschrieben, wird der Ursprung des YFV in West-/Zentralafrika vermutet. Phylogenetische Studien zeigen, dass sich das YFV vor ca. 3000 Jahren von einem gemeinsamen Flavivirus-Vorfahren abspaltete und bis Mitte des 16. Jahrhunderts in Afrika entwickelte. Nach Einschleppung auf den amerikanischen Kontinent kam es dort zu einer eigenständigen Entwicklung, so dass heute genetisch zwei amerikanische von fünf afrikanischen Genotypen eindeutig unterschieden werden können.

3.2.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

YFV wird in Afrika durch Stechmücken der Gattung *Aedes* übertragen. In Südamerika sind neben *Aedes*-Arten auch *Haemagogous-* und *Sabethes*-Arten an

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

der Übertragung beteiligt. Die natürlichen Vertebratenwirte des YFV sind Primaten. Während afrikanische Primaten selbst nicht am Gelbfieber erkranken, zeigen südamerikanische Affenarten schwere und häufig tödlich verlaufende Infektionen ähnlich der Symptomatik des Menschen (MONATH 1988).

Insgesamt können drei Übertragungszyklen des Gelbfiebers unterschieden werden (Abb. 7):

Regenwald-Zyklus: der Zyklus läuft zwischen Stechmückenarten (*Aedes africanus* in Afrika, *Haemagogous* spp., *Sabethes* spp. in Südamerika) und Affen in den Kronenregionen des Regenwaldes ab. Der Mensch kommt insbesondere durch Fällen von Regenwald-Bäumen mit den Vektoren in Kontakt. Es kommt in der Regel nicht zu einer weiteren Übertragung vom Menschen über Stechmücken auf andere Menschen. Menschliche Fälle sind damit Einzelfälle.

Galeriewald-Zyklus: Übertragung des Gelbfiebervirus durch sylvatische Stechmücken-Arten (*Aedes furcifer*, *A. taylori*, *A. luteocephalus*, *A. opok* u.a.) von Affen auf den Menschen und von Menschen auf andere Menschen. Dieser Zyklus kommt ausschließlich in Afrika in den Übergangsregionen von Regenwäldern zu Kulturlandschaften (Plantagen, gerodete Wälder) vor. Im Rahmen des Galeriewaldzyklus treten kleinere Epidemien auf.

Urbaner Zyklus: Die Übertragung erfolgt ausschließlich durch *A. aegypti*. Der Mensch ist der einzige Wirt im Übertragungszyklus. Der Zyklus führt zu großen Gelbfieber-Epidemien. Diese Form des Übertragungszyklus wird derzeit ausschließlich in Westafrika beobachtet.

Gelbfieber ist ausschließlich in Afrika und in Südamerika verbreitet. Asien, Europa und Australien sind Gelbfieber-frei. In Afrika und Asien treten endemisch Erkrankungsfälle im sog. Gelbfiebergürtel auf. Dieser liegt auf beiden Kontinenten zwischen 10° n.Br. und ca. 15° s.Br. Außerhalb dieser Region traten historisch sporadische Erkrankungsfälle saisonal auf.

Jährlich treten schätzungsweise 200.000 Gelbfieber-Infektionen auf. Allerdings werden insgesamt jährlich nur ca. 2000-3000 Fälle an die WHO gemeldet. Die größte Zahl an Infektionen ist weiterhin in Westafrika zu finden. Hier wurden auch seit dem Jahr 2000 mindestens 5 urbane Epidemien beobachtet (Elfenbeinküste, Guinea, Senegal (zweimal), Burkina Faso). In Südamerika treten seit 1942 nur sporadische Erkrankungsfälle aus dem sylvatischen Übertragungszyklus auf. Insgesamt werden in fünf betroffenen Ländern (Bolivien, Brasilien, Kolumbien, Ekuador, Peru) ca. 100 bis zu 500 Erkrankungsfälle/jährlich gezählt (MONATH 1988).

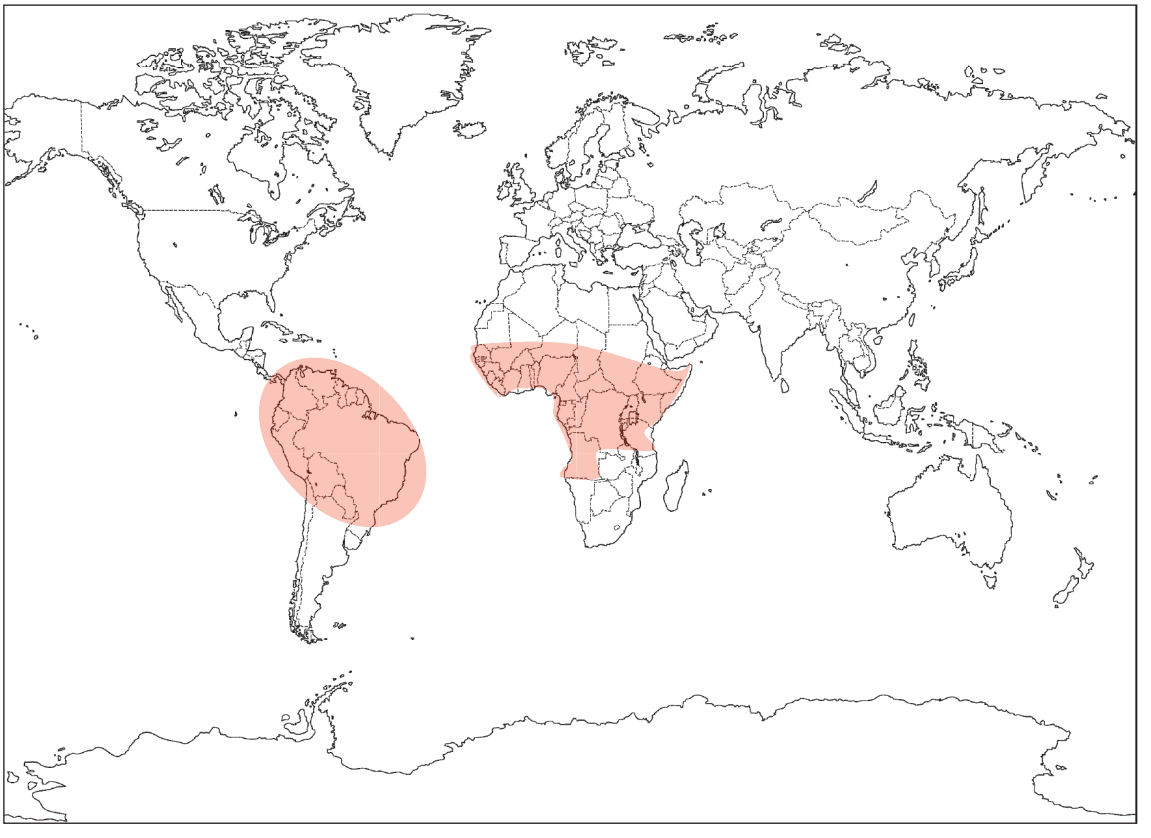

Abb. 19: Geographische Verbreitung des Gelbfiebers („Gelbfieber-Gürtel").

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 8: Nosologie des Gelbfiebers.

Erkrankungstag	Erkrankungsphase	Symptomatik	Krankheitszeichen	Laborchemie
-6 bis 0	Inkubation	keine Prodromi		
1 bis 3	klinische Manifestation	plötzliches Einsetzen von Fieber, Schüttelfrost, allgemeines Krankheitsgefühl, Kopf-, Muskelschmerzen	Fieber, relative Bradykardie, Konjunktivitis, Zungenrötung, belegte Zunge	Leukopenie, Neutropenie, Proteinurie, Virämie
4	Remission	Abschwächung der Symptomatik		
4 bis 10	Intoxikation	Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Hämorrhagien	Ikterus, Petechien, Ecchymosen, Oligurie, Hämatemesis, Hämatinerbrechen, Delirium, Kreislaufversagen	Bilirubinämie, erhöhte Transmaminasen, Proteinurie, Azotämie, Thrombozytopenie, verlängerte PT, PTT, EKG-Veränderungen
7 bis 10	Präterminal	Schluckauf	Stupor, Koma, Kreislaufzentralisation, Schock, Anurie, Hypothermie	Hyperkaliämie, Hypoglykämie, Antikörper
10 bis 21	Rekonvaleszenz	Ermüdbarkeit, Antriebslosigkeit		Normalisierung pathologischer Werte, Antikörper

3.2.4. Klinik

Die klinische Symptomatik des Gelbfiebers lässt sich grundsätzlich in fünf Phasen einteilen:

- Phase der Inkubation
- Phase der klinischen Manifestation
- Phase der Remission
- Phase der Intoxikation
- Phase der Rekonvaleszenz

Die Charakteristika der einzelnen Phasen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Nach Schätzungen ist davon auszugehen, dass in Afrika nur etwa 15-25 % der Infektionen unter einem schweren Krankheitsbild verlaufen. 75-85 % der Infektionen verlaufen damit subklinisch oder als unspezifischer grippeähnlicher, fieberhafter Infekt. Etwa 30 bis 50 % der Patienten in der Phase der Intoxikation gehen in das präterminale Stadium über, das dann letal endet. Damit liegt die Letalitätsrate der schweren Gelbfieberfälle bei etwa 20 %, aller Infektionen insgesamt jedoch nur bei etwa 5 % (MONATH 1988). Bei älteren Personen und Patienten der indianischen oder kaukasischen Rasse scheinen die Infektionen einen deutlich schwereren Verlauf zu nehmen als bei Schwarz-Afrikanern.

Abb. 20: Hämorrhagisches Fieber bei Gelbfieber-Infektion. „Schwarzes Erbrechen" bei einem südamerikanischen Waldarbeiter (© Centers for Disease Control, Atlanta).

3.2.5. Diagnostik

Die Diagnostik des Gelbfiebers stützt sich heute im akuten Stadium der Erkrankung vorwiegend auf den molekularbiologischen Nachweis (Polymerase-Kettenreaktion) des Gelbfiebervirus im Blut des Patienten. hiermit kann innerhalb von Stunden ein positives Ergebnis erhalten werden, das die Verdachtsdiagnose sichert. In den Stadien der ersten kliinischen Manifestation der Infektion und Intoxikation lässt sich YFV aus virämischem Blut molekularbiologisch nachweisen. Eine Isolierung des YFV sollte in diesen beiden Stadien angestrebt werden bzw. sollte Material (Blut, Plasma) an ein spezialisiertes Labor übersandt werden. Der Antikörpernachweis ist in den frühen Erkrankungsstadien (Infektion, Remission, Intoxikation) meist negativ. Ein positiver Nachweis von IgM- und später auch IgG-Antikörpern ist sicher erst ab dem 10. Erkrankungstag zu erwarten (MONATH 1988). Damit ist der Nachweis von Antikörpern als Bestätigungstest für eine positive Polymerase-Kettenreaktion oder Isolierung zu sehen und sollte in zwei im Abstand von ca. 14 Tagen abgenommenen Serumproben immer durchgeführt werden. Wichtig ist, dass Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren (z. B. Dengue-Fieber, West-Nil-Fieber, Japanische Enzephalitis, FSME) auftreten können, die von entsprechend spezialisierten und darin erfahrenen Laboratorien abgeklärt werden müssen. Post mortem kann die Diagnose durch den immunhistochemischen Nachweis des Virus in der Leber, in der Niere oder im Herzmuskel gestellt werden. Virale RNA kann aus Gewebeproben bei sachgerechter Fixierung und Lagerung ebenfalls noch nach Jahren mittels molekularbiologischer Verfahren nachgewiesen werden.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

3.2.6. Therapie

Bisher ist keine spezifische Therapie des Gelbfiebers bekannt. Versuche mit antikörperhaltigem Plasma, mit Virostatika oder mit Immunmodulatoren (Interferon) blieben bisher, wie für alle anderen Flavivirus-Infektionen erfolglos. Die Therapie des Gelbfiebers beruht daher ausschließlich auf supportiven Maßnahmen. Auch heute versterben Patienten mit schwerem Gelbfieber häufig noch an der Infektion.

3.2.7. Prophylaxe

Seit den 1930er Jahren ist ein Lebendimpfstoff gegen Gelbfieber verfügbar. Als Impfvirusstämme sind heute ausschließlich Abkömmlinge des Stammes „Asibi" in Verwendung (Stamm 17DD, Stamm 17-204). Der Gelbfieber-Impfstoff wird von 6 Herstellern weltweit in einer Menge von ca. 80 Millionen Impfdosen produziert. Er muss den Vorgaben des Good Manufacturing Practice und der WHO entsprechen. Dazu muss eine Impfstoffdosis mindestens 1000 Mäuse-LD_{50}, entsprechend 10.000 Plaque bildenden Einheiten (pfu) enthalten (GALBRAITH et al. 2009).

Nach einer Impfung entwickeln mehr als 95 % der immungesunden Impflinge neutralisierende (schützende) Antikörper. Die Impfung verliert nach 10 Jahren ihre Gültigkeit und muss dann unter Umständen wieder verabreicht werden. Der Impfstoff darf nur von dafür autorisierten Gelbfieber-Impfstellen verabreicht werden. Die Impfung ist nur nach Eintrag in einen internationalen Impfpass 10 Tage nach der Verabreichung gültig. Verschiedene Länder verlangen für die Einreise eine gültige Gelbfieber-Impfung.

Die Gelbfieberimpfung ist üblicherweise gut verträglich. Wie bei anderen Lebendimpfstoffen können jedoch zwischen dem 3. und 5. Tag nach der Impfung leichte, vorübergehende Nebenwirkungen in Form eines Allgemeininfekts (Abgeschlagenheit, Muskelschmerz, Kopfschmerz, allgemeines Unwohlsein, leicht erhöhte Temperatur, Grippe-ähnliche Symptomatik) auftreten. In seltenen Fällen wurde ein sog. Gelbfieber-viszerotropes Syndrom nach Impfung berichtet. dabei handelt es sich um eine der Phase der Intoxikation ähnliche Symptomatik (Multiorganversagen) mit hoher Letalität. In einzelnen Fällen konnte Impfvirus bei diesen Patienten isoliert werden. Die Symptomatik tritt üblicherweise innerhalb von 2 bis 5 Tagen nach der Impfung auf. Das viszerotrope Syndrom scheint mit höherem Alter in seiner Häufigkeit zuzunehmen. Als Häufigkeit wird 0,1-2,5 pro1 Million verimpfter Dosen angegeben. Das Syndrom trat bisher ausschließlich im Rahmen von Erstimpfungen auf.

3.2.8. Zusammenfassung

Gelbfieber ist eine historisch bedeutsame Arbovirus-Infektion, die auch heute noch in Teilen Afrikas und Südamerikas von hoher medizinischer Bedeutung ist. Der Erreger ist das erste humanpathogene Virus, das isoliert wurde. Der Gelbfieber-Impfstoff war der erste moderne Virusimpfstoff beim Menschen. Mangels wirksamer Therapien verläuft die Infektion auch heute noch häufig tödlich. Es gibt eine gut wirksame und verträgliche Impfung, die nur gültig ist, wenn sie von einer dafür autorisierten Gelbfieber-Impfstelle verabreicht und in einem internationalen Impfpass eingetragen wurde. Jedes Land kann Einreisebestimmungen bzgl. der Gelbfieber-Impfung festlegen.

3.3. Japanische Enzephalitis

3.3.1. Einleitung und Historisches

Die Japanische Enzephalitis (JE) gilt nach wie vor als die zahlenmäßig wichtigste virale Enzephalitis weltweit. Die Erkrankung wurde erstmalig in Japan als endemische Enzephalitis (als Namensquelle dienend: Japan, 1870) beschrieben. Ursprünglich wurde die JE als endemische Enzephalitis-Erkrankung der Sommerzeit im Unterschied zu einer weiteren, der A-Enzephalitis-Form, einer „Encephalitis lethargica" (Enzephalitis von Economo) als Japan-"B"-Enzephalitis bezeichnet. 1935 konnte bei einem Patienten in Tokyo der Virusstamm „Nakayama" im Babymaus-System isoliert werden, der als JE-Typusstamm gilt und der die Grundlage des japanischen Impfstoffs bildet. In den Folgejahren wurde die JE zunehmend auch in anderen asiatischen Ländern nachgewiesen, so u.a. in China (1935), in Korea (1949) und weiter in Malaysia, Indonesien (1960) und Indien. Dort konnte eindeutig eine Ausbreitung von Süden nach Norden in den Jahren 1955 - 1990 nachgewiesen werden. Ab den 1990er Jahren wurde eine weitere Ausbreitung der JE in westlicher Richtung und in südlicher Richtung beschrieben. 1995 trat sie in Papua-Neuguinea auf. Damit wurde die sog. Wallace-Linie überschritten, die den asiatischen vom australischen Faunen- und Florenkreis trennt. 1998 wurden JE-Fälle südlich der Torres-Straße auf australischen Inseln und auch auf dem australischen Festland (Cape York) entdeckt (ENDY et al. 2002). In den letzten Jahren wurde auch eine weitere westliche Ausbreitung über Indien hinaus nach Pakistan registriert. Diese Entwicklung zeigt das Ausbreitungspotenzial des JE-Virus deutlich auf.

3.3.2. Erreger

Das Japan-Enzephalitis-Virus (JEV) ist ein typisches Virus des Genus Flavivirus (Familie Flaviviridae). Es zeigt damit eine identische Morphologie wie die Dengue-Viren oder das Gelbfieber-Virus. Es ist serologisch

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

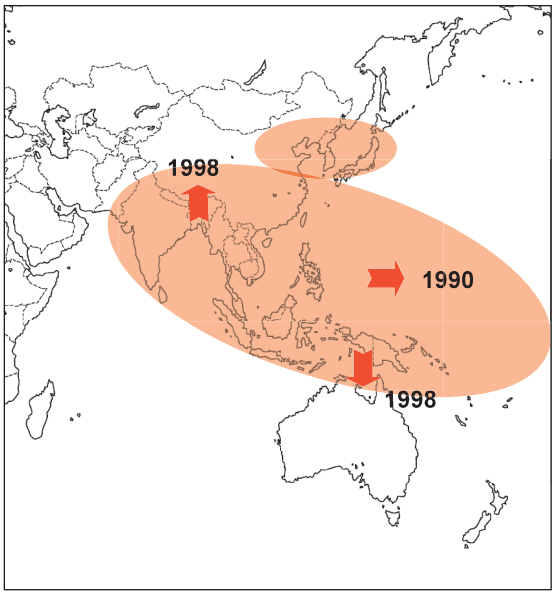

Abb. 21: Geographische Verbreitung der Japanischen Enzephalitis.

und molekularbiologisch nahe mit weiteren durch Stechmücken übertragenen Viren verwandt und bildet u.a. mit dem West-Nil-Virus, dem St. Louis Enzephalitis-Virus, dem Murray Valley-Enzephalitis-Virus die Serogruppe der Japan-Enzephalitis-Viren. Nach molekularbiologischen Untersuchungen divergierten alle heute bekannten Flaviviren vor ca. 10-20.000 Jahren von einem gemeinsamen Flavivirus-Urahnen aus und entwickelten sich unter den unterschiedlichen ökologischen Bedingungen in die heute bekannten Flaviviren (MACKENZIE et al. 2002a).

3.3.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Als Überträger für das JE-Virus fungieren Stechmücken, insbesondere der Gattung *Culex*. Im natürlichen Zyklus zirkuliert das Virus zwischen den Stechmücken und verschiedenen Vogelarten. Wichtigster endemischer Überträger in Südostasien ist *C. tritaeniorhynchus*. Andere *Culex*-Arten, u.a. *C. vishnui*, *C. fuscocephala*, *C. pipiens*, *C. pseudovis*, *C. gelidus*, *C. annulus*, *C. whitmorei* und *C. quinquefasciatus* sind als lokale Überträger des JE-Virus bekannt und teilweise von epidemischer Bedeutung (ENDY et al. 2002). *Culex*-Spezies brüten in nährstoffreichen Wasseransammlungen (Tümpel) am Boden. Hohe Mückenpopulationen entwickeln sich während und kurz nach der Regenzeit. In den natürlichen Verbreitungsgebieten dienen u.a. auch Reisfelder und andere landwirtschaftlich bearbeitete Areale (Bewässerung) als Brutplätze.

Die das JE-Virus übertragenden Mücken bevorzugen generell (Wasser-) Vögel als Wirtstiere (ornithophile Culiciden) vor dem Menschen. Auch verschiedene Haustiere, vor allem Schweine können als Blutquelle für die Stechmücken dienen.

Nach dem Monsun nimmt zunächst die Zahl der infizierten Stechmücken und der infizierten Vögel zu. Ist die Zahl der Stechmücken deutlich höher als der verfügbaren Vögel, saugen die Stechmücken auch Blut bei anderen Wirbeltieren, insbesondere bei Schweinen. Darauf steigt die Zahl der JE-Virus-infizierten Schweine, die als Amplifikationswirte für das Virus dienen. Bei Überpopulationen von Stechmücken stechen die Mücken auch Menschen, um dort Blut zu saugen, soweit nicht mehr ausreichend andere Wirtstiere zur Verfügung stehen. Dann nimmt auch die Zahl der an JE erkrankten Menschen koinzident zu. Da die Flugleistung von *Culex*-Mücken beschränkt ist, stechen sie hauptsächlich außerhalb von Räumlichkeiten, nahe von Wasseransammlungen. Naturgemäß sind die als Haustiere gehaltenen Schweine als Amplifikationswirt in den ländlichen Siedlungen Asiens von entscheidender Bedeutung. Schweine vermehren sich permanent, es stehen ständig ausreichend viele nicht-immune Individuen zur Verfügung. Dadurch werden in kürzester Zeit hohe Infektionsraten der Mücken mit dem Virus (bis zu 5 %) erreicht. Schweine sind auch gute Indikatoren für die Überwachung der JE-Situation. Eine Übertragung des JE-Virus durch Blutkonserven ist zumindest theoretisch unter bestimmten Umständen möglich, doch wurden bisher Fälle nicht bekannt, und sie spielen epidemiologisch auch sicher keine Rolle. Eine Übertragung von der Mutter auf das ungeborene Kind wurde in Einzelfällen beschrieben (ENDY et al. 2002).

Das JE-Virus ist auf den südostasiatischen Raum als Kernregion beschränkt. Derzeit leben mehr als 3 Milliarden Menschen in JE-endemischen Ländern, darunter ca. 700 Millionen Kinder (unter 15 Jahren). Die höchste **Inzidenz** konnte dabei durch epidemiologische Studien in Ländern wie Taiwan und Thailand mit Raten von bis zu 25/100.000 ermittelt werden. In Japan tritt die Infektion aufgrund der seit dem Jahre 1990 verstärkt durchgeführten Impfprogramme nur noch in Einzelfällen (weniger als 10 pro Jahr) auf. Allerdings zeigen Seroprävalenz-Studien bei Schweinen, dass das JE-Virus weiterhin insbesondere im Süden Japans eine starke natürliche Zirkulation aufweist. Endemisches und epidemisches Vorkommen wird in Indien, Thailand, Vietnam, China, den beiden koreanischen Staaten, Hongkong, Taiwan, Sri Lanka, Nepal, Myanmar, Bangladesh, Indonesien und Malaysia beobachtet. Einzelne autochthone Erkrankungsfälle wurden auch aus Neu-Guinea, Australien und Pakistan beschrieben (MACKENZIE et al. 2002b; Abb. 20). Ob es sich hier wirklich um eine ständige Zirkulation des Virus in Stechmücken und Vögeln oder um eine sporadische zeitweise Einschleppung handelt, ist unklar. Auch aus dem Fernen Osten Russlands nahe der Grenze zu China wurden einzelne Erkrankungsfälle bekannt.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Die jährliche Zahl der Erkrankungen schwankt nach den verfügbaren Schätzungen von mehr als 16.000 gemeldeten Fällen bis zu 50.000 Erkrankungsfällen, darunter mindestens 5.000 (bis zu 10.000) Todesfälle in den Regionen mit endemischem oder epidemischem Vorkommen. Die Mehrzahl der Infektionen wird bei den durch ihr Spiel im Freien natürlich prädestinierten und nicht-immunen Kindern Südostasiens verzeichnet, aber auch bei jungen Erwachsenen.

3.3.4. Klinik

Die JE gilt als die weltweit häufigste Arbovirus-induzierte Enzephalitis. Nach einer Inkubationszeit von 6-16 Tagen (im Mittel 7-10 Tage) kann das gesamte Spektrum von asymptomatischen bis zu fulminanten Verläufen auftreten. Inapparente, grippale, gastrointestinale, respiratorische oder meningeale Krankheitsbilder überwiegen. Im weiteren Verlauf kann es zu einer Hirnbeteiligung mit Bewusstseinstrübungen, Stupor und schließlich auch zum Koma kommen. Generalisierte Krampfanfälle sind bei Kindern häufig. Das typische Krankheitsbild der JE ist oft geprägt von einer schwer verlaufenden Form der Enzephalitis (insbesondere bei jungen und älteren Personen).

Auch aseptische Meningitiden und/oder Meningomyeloenzephalitiden (Schätzungen von 1 Fall pro 25 Infektionen im Kindesalter bis zu 1 Fall auf 1000 Infektionen im Erwachsenenalter) kennzeichnen den Verlauf der JE-Infektionen. Die Rate von apparenten zu inapparenten Infektionen scheint besonders bei Kindern und im höheren Alter deutlich höher zu liegen. Schätzungen gehen davon aus, dass durchschnittlich nur jede 250. Infektion zu einer Enzephalitis führt (Kaiser et al. 2010).

Die Letalität der klinisch manifesten schweren JE wird mit 25 % (bis zu 50 %) angegeben. Damit ist die JE nach der Tollwut die Enzephalitis-Form mit der höchsten Letalität. Schätzungsweise 35-50 % der Erkrankten, die die Infektion überleben (besonders in Epidemien), weisen ein breites Spektrum von neurologischen und psychiatrischen Folgeschäden unterschiedlichster Schwere auf: Paresen, Poliomyelitis-ähnliche und weitere motorische Defekte, aber auch kognitive und Sprachprobleme. Dabei nicht zu vergessen – die permanente Krampfneigung. Diese Schäden können lebenslang zu massiven Einschränkungen der Gesundheit und Lebensqualität führen. Nur etwa 25 % der Enzephalitis-Patienten erholen sich ohne neuropsychiatrische Residuen.

3.3.5. Diagnostik

Für die Diagnostik der JE stehen, wie bei anderen Flavivirus-Infektionen, insbesondere serologischen Testverfahren zur Verfügung. Akute Infektionen werden durch den Nachweis von IgM-Antikörpern in Serum oder Liquor diagnostiziert. Damit ist eine akute Infektion bereits ab dem 4.Krankheitstag der neurologischen Symptomatik diagnostizierbar. Bei vorangegangenen anderen Flavivirus-Infektionen (z. B. Dengue-Fieber) oder Flavivirus-Impfungen (FSME-, Gelbfieber-Impfung) können jedoch unspezifische serologische Kreuzreaktionen auftreten. Gegen das JE-Virus gerichtete IgM-Antikörper im Liquor sind nur bei einer akuten JE nachweisbar (Endy et al. 2002).

Der Nachweis des Virus im Patienten gestaltet sich schwierig. Die Virusisolierung aus Blut ist nur in der unspezifischen Fieberphase der viralen Primärreplikation im Körper Erfolg versprechend. Die Anzucht aus Liquor ist nur in einem geringen Anteil der Fälle erfolgreich. Bessere Ergebnisse liefert hier mittlerweile der molekularbiologische Nachweis von viraler RNA aus dem Liquor. ZNS-Biopsiematerial, soweit verfügbar, eignet sich sowohl zur Viruskultur als auch zum molekularbiologischen Virusnachweis (Endy et al. 2002).

Wichtig für die Erstellung einer Diagnose ist damit vor allem auch eine ausführliche Anamnese des Reisenden (genauer Reiseort und -zeit, Verhalten auf der Reise, genaue Symptomatik des Krankheitsgeschehens) und vor allem der durchgeführten Impfungen gegen andere Flaviviren (Gelbfieber und FSME).

3.3.6. Therapie

Eine kausale Therapie der JE ist nicht verfügbar. Wichtig ist daher die symptomatische, supportive Therapie nach den Regeln der Neurologie, der inneren Medizin und der Intensivmedizin (Antikonvulsiva, Antiphlogistika, Monitoring des kardio-respiratorischen Systems, Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes etc.) nach den entsprechenden symptomatischen Erfordernissen.

3.3.7. Prophylaxe

Im Jahr 2009 wurde ein neuer JE-Impfstoff (Ixiaro®) in Europa zugelassen. Es handelt sich dabei um einen in Vero-Zellen hergestellten, hochgereinigten und mit Formalin inaktivierten Impfstoff. Die Qualitätskriterien bei der Herstellung sind denen des FSME-Impfstoffs sehr ähnlich. Als Impfstamm wird in diesem Impfstoff der Virusstamm SA-14-2 verwendet. Der Impfstoff ist mit Aluminiumhydroxid als Adjuvans versetzt, er enthält keine Stabilisierungs- oder Konservierungsstoffe. Die Impfung wird zweimal im Abstand von 28 Tagen verabreicht (Tabelle 9). Die Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten entsprechen denen anderer moderner Impfstoffe. Zur Wirkungsdauer und Wiederauffrischung liegen bisher nur eingeschränkte Daten vor (Kaiser et al. 2010).

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tabelle 9: Charakteristika der JE-Impfstoffe.

Impfstoff	Ixiaro®	JE-Vax®
Status	in EU-zugelassen	in EU nicht zugelassen
Saatvirus	SA-14-2	Nakayama
Viruskultivierung	Vero-Zellen	Baby-Mäusehirn
Stabilisatoren	Keine	Gelatine
Konservierungsstoffe	Keine	Thiomersal
Adjuvans	Al-hydroxid	Keine
Dosierungsschema	0-28 Tage	0-7-21 Tage

Bis 2009 gab es in Europa keine zugelassenen JE-Impfstoffe. Bis dahin wurde ein Formalin-inaktivierter JE-Impfstoff (Hersteller: Biken, Japan und weitere lokale Produzenten in Asien) verwendet mit dem Virusstamm als Impfvirus verwendet. Dieser Impfstoff wurde in Mäusehirnen kultiviert und hochgereingt. Zu einem in China verwendeten attenuierten Lebendimpfstoff liegen nur beschränkte Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor. Eine Anwendung der beiden nicht zugelassenen Impfstoffe ist nicht mehr indiziert.

Das Infektionsrisiko kann auch durch strikte Befolgung der Empfehlungen zur individuellen Stechmücken-Expositionsprophylaxe (mechanischer Mückenschutz, hautverträgliche Repellentien) deutlich reduziert werden.

3.3.8. Zusammenfassung

Die Japanische Enzephalitis ist die weltweit medizinisch wichtigste Form der arboviralen Enzephalitiden. Sie kommt in großen Teilen Südost, und Ostasiens, sowie auf dem Indischen Subkontinent und Pakistan vor. Das Japan-Enzephalitis-Virus zeigte in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Ausbreitungstendenz. Am primären Übertragungszyklus sind ornithophile Stechmücken und Vögel beteiligt. Schweine können als Amplifikationswirte dienen und zu einem Überspringen in einen Amplifikationszyklus führen, in dessen Verlauf menschliche Infektionen auftreten. Seit 2009 ist ein moderner Japan-Enzephalitis-Impfstoff zur Immunprophylaxe zugelassen.

3.4. West-Nil-Fieber

3.4.1. Einleitung und Historisches

West-Nil-Virus (WNV) gilt als eines der am weitesten verbreiteten Arboviren. Trotzdem waren der Erreger und das dadurch verursachte WN-Fieber mit seinen Komplikationen bis 1999 in erster Linie Experten bekannt. Tropenmediziner kannten die Erkrankung meist nur dem Namen nach als eine Infektion mit einem meist gutartigen Verlauf. Molekularbiologen diente das Virus als Modell von verschiedenen zellulären und viralen Mechanismen. Seit dem Jahr 1999 ist WNV in aller Munde, als es erstmalig auf dem amerikanischen Kontinent auftrat. Darauf hat es sich in bisher nicht gekannter Schnelligkeit über den gesamten nordamerikanischen Kontinent und Teile des südamerikanischen Kontinents und der Karibik ausgebreitet. Seither gilt WNV als ein Paradebeispiel einer „emerging" Infektion. Diese Einschleppung führte vor allem in den USA zu intensiven Studien über WNV, die viele neue Erkenntnisse zur Epidemiologie und Pathogenese der WNV-Infektion zur Folge hatten.

WNV wurde im Jahr 1937 in der West-Nile Provinz in Uganda bei einer Frau mit einem unspezifischen fieberhaften Infekt isoliert (SMITHBURN 1940). Damit ist WNV eines der am frühesten entdeckten Arboviren. Schon 5 Jahre später konnte gezeigt werden, dass zwei weitere Viren mit großer humanpathogener Bedeutung, St. Louis Enzephalitis-Virus und Japan-Enzephalitis-Virus serologisch mit dem WNV verwandt sind. Zwischen 1942 und 1950 konnte die Übertragung in mehreren Stechmücken-Arten (u.a. *Aedes albopictus*, *Culex tritaeniorrhynchus*, *C. pipiens*) experimentell aufgezeigt werden.

Die erste durch WNV dokumentierte Epidemie ist auf das Jahr 1950 zu datieren. Dabei erkrankten in Israel mehr als 500 Patienten. Jährliche Ausbrüche traten von 1951 bis 1954 und dann wieder im Jahr 1957 auf. 1962 wurde im Rahmen eines Ausbruchs in der Camargue in Südfrankreich WNV erstmalig in Europa nachgewiesen. Die größte bisher dokumentierte WNV-Epidemie mit mehreren tausend Erkrankungsfällen wurde 1974 in Südafrika beobachtet. Seither wurde WNV-Infektionen des Menschen in Europa, Asien, Afrika und Australien (Subtyp Kunjin) nachgewiesen (MURGUE et al. 2002). Seit 1999 breitet sich WNV über Nordamerika und Teile Mittel- und Südamerikas aus (ROEHRIG et al. 2002).

Kunjin-Virus (Lineage 1b) wurde in Australien aus Stechmücken isoliert. Es galt mehr als 10 Jahre als gering pathogen oder apathogen für Menschen, bis im Verlauf eines Ausbruchs 1974 erste serologische Hinweise das enzephalitogene Potenzial von Kunjin-Virus aufzeigten. Seit dieser Zeit wurden mindestens 45 Erkrankungsfälle durch Kunjin-Virus hervorgerufen, die klinisch nicht von Infektionen mit West-Nil-Virus der Lineages 1a und 2 unterscheidbar sind.

3.4.2. Erreger

WNV ist ein typisches Virus aus der Familie Flaviviridae. Der morphologische Aufbau entspricht dem der Dengue-Viren oder des FSME-Virus. Innerhalb dieser Familie wird es nach serologischen und molekularbiologischen Daten in den Japan Enzephalitis-Serokomplex eingruppiert. Neueste molekularbiologische Daten zei-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

gen, dass WNV in fünf verschiedene Lineages (Subtypen) unterteilt werden kann (EBEL et al. 2009):

- Lineage 1a: Ägypten, Israel, New York, Amerika
- Lineage 1b: Kunjin Virus (Australien)
- Lineage 1c: Indien
- Lineage 2: Zentralafrika
- Lineage 3: Rabensburg (Mitteleuropa)
- Lineage 4: Russland
- Lineage 5: Nigeria

3.4.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

WNV konnte in seinen Verbreitungsgebieten bisher in mindestens 43 verschiedenen Stechmücken-Arten nachgewiesen werden. Die meisten Isolate stammen von Stechmücken der Gattung *Culex*. Den Spezies dieser Gattung wird die wichtigste Rolle als Vektoren des WNV in der Natur und für die Aufrechterhaltung des Naturzyklus zugestanden. Möglicherweise spielen Stechmücken der Gattung *Aedes* für die Übertragung des WNV ebenfalls eine wichtige Rolle. Die Bedeutung von einzelnen Isolaten des WNV aus *Anopheles*-Arten für den Übertragungszyklus ist weitgehend unklar. Weiterhin konnte es in mindestens vier Zeckenspezies nachgewiesen werden, wobei die epidemiologische Bedeutung dieser Isolate bisher unklar ist.

Für die Aufrechterhaltung des Übertragungszyklus des WNV spielen Vögel sicher die Hauptrolle (MURGUE et al. 2002). Das WNV konnte bisher in mehr als 300 verschiedenen Vogelspezies nachgewiesen werden. Verschiedene Vogelspezies erkranken nicht und entwickeln ausreichende Virustiter im Blut, so dass nicht infizierte, blutsaugende Stechmücken das Virus wieder aufnehmen können, womit sich der natürliche Übertragungszyklus des WNV schließt. Aus einer ganzen Reihe von weiteren Wirbeltieren, darunter neben vielen Säugetier- auch Reptilienarten konnte WNV isoliert werden. Säugetiere scheinen jedoch keine oder nur eine sehr geringe Rolle im Übertragungszyklus des Virus zu spielen, da in den meisten Fällen, so auch beim Menschen, keine für eine Infektion von blutsaugenden Stechmücken ausreichenden Virusmengen im Blut nachweisbar sind (BRAULT 2009).

Neben dem natürlichen Übertragungsweg durch Stechmücken-Stich konnten im Verlauf der Ausbreitung auf dem nordamerikanischen Kontinent weitere Übertragungswege nachgewiesen werden. Dieses sind:

- Transplantation von Organen von akut infizierten und in der Inkubationszeit befindlichen Personen
- Transfusionen von Blut bzw. daraus hergestellten nicht ausreichend inaktivierten Blut- und Plasmaprodukten von akut infizierten und in der Inkubationszeit befindlichen Personen

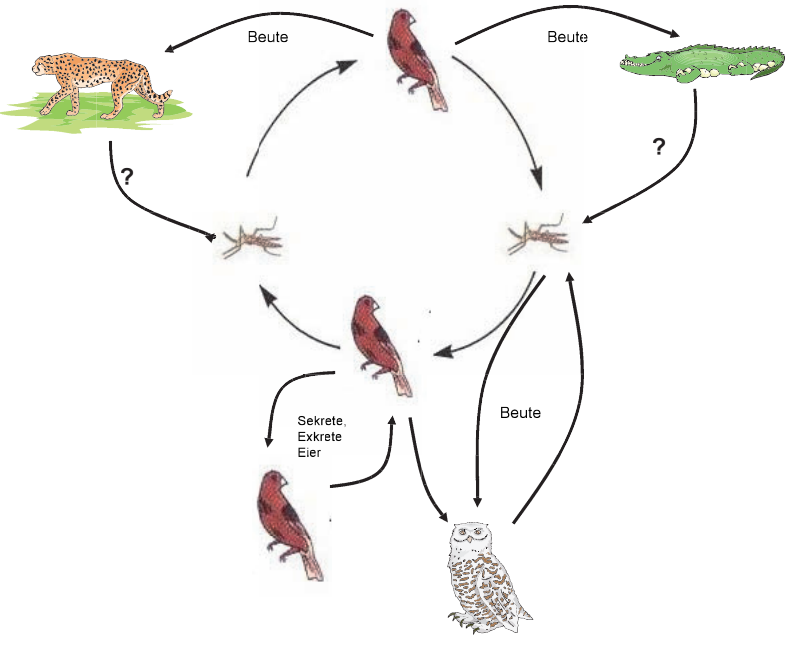

Abb. 22: Übertragungswege des West-Nil-Virus im natürlichen Übertragungszyklus des Virus.

- Transplazentale Infektion bei akut infizierten schwangeren Frauen

Daneben werden weitere Übertragungswege vermutet, wobei es sich dabei um Einzelbeobachtungen handelt, die bisher nicht in weiteren Fällen oder in größerer Zahl bestätigt werden konnten:

- Stillen einer in der Inkubationszeit befindlichen oder akut erkrankten Mutter
- Dialyse, über kontaminierte Gerätschaften nach Dialyse eines in der Inkubationszeit befindlichen oder akut erkrankten Patienten
- Aerosolinfektion durch Zentrifugation von virushaltiger Flüssigkeiten (Laborinfektionen)

Diese ungewöhnlichen Übertragungswege können im Einzelfall eine Rolle spielen. Sie sind jedoch für die gesamte Epidemiologie der WNV-Infektionen und insbesondere für die Aufrechterhaltung des natürlichen Zyklus ohne Bedeutung (Abb. 22).

WNV zählt zu den am weitesten verbreiteten Arboviren. In Europa sind die Länder des Mittelmeergebiets endemische Gebiete. Das Verbreitungsgebiet erstreckt sich im Norden Europas aktuell bis Ungarn, Österreich und die Tschechische Republik. Epidemisches Auftreten von West-Nil-Virus wurde in den zurückliegenden Jahren in Rumänien registriert. Weitere wichtige Verbreitungsgebiete im Osten Europas liegen in Weißrussland, Moldawien, der Ukraine und in der Wolgaregion Russlands. Die Verbreitungsgebiete erstrecken sich weiter nach Osten über Teile Zentralasiens (Kasachstan,

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

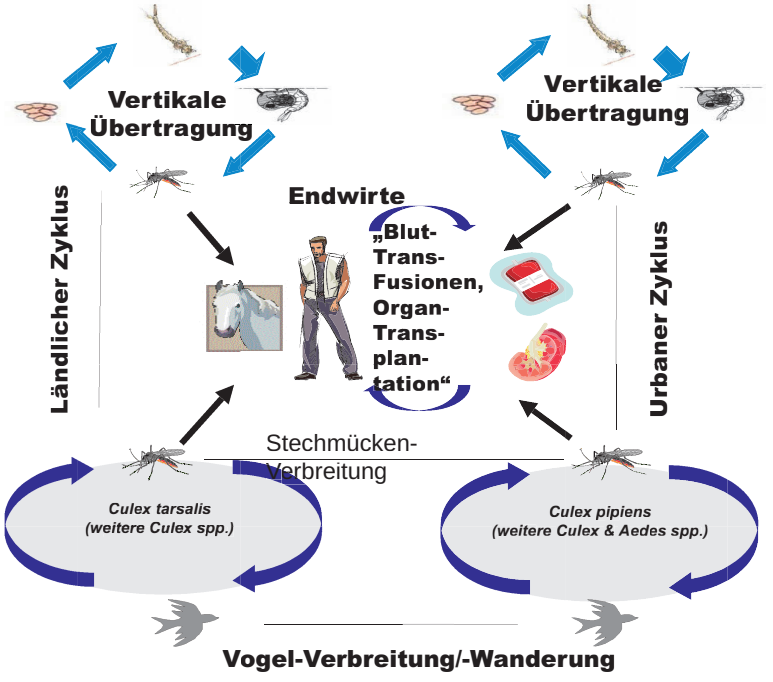

Abb. 23: Übertragungszyklus des West-Nil-Virus und sein Zusammenhang mit Epidemiologie und Epizootologie (nach PFEFFER et al. 2010).

Afghanistan, Turkmenistan) nach Indien und mit dem Subtyp Kunjin bis nach Australien. In Europa kann seit 2008 WNV der Lineage 2 nachgewiesen werden, das bisher ausschließlich in Afrika endemisch vorkam. Dieses WNV führte 2010 zu einer Epidemie in Griechenland und zu einer erhöhten Zahl von Erkrankten in Ungarn und in Italien. Der gesamte afrikanische Kontinent mit Ausnahme der Wüstenregionen muss als Verbreitungsgebiet des WNV gelten. Auf dem amerikanischen Kontinent ist das WNV über die gesamten USA und

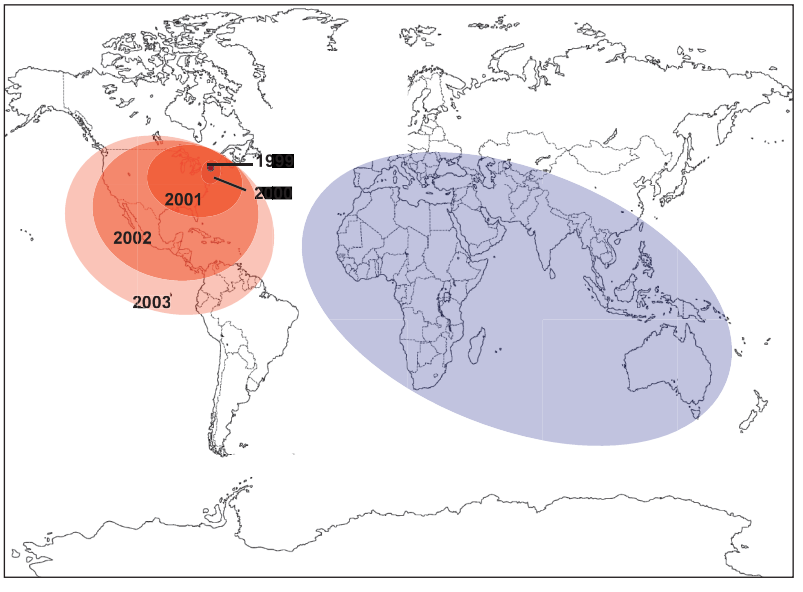

Abb. 24: Geographische Verbreitung des West-Nil-Virus (blau: bekannte Verbreitung in der alten Welt; rot: Ausbreitung seit Einschleppung im Jahr 1999).

den Süden Kanadas verbreitet. In Mittelamerika wurde WNV in Mexiko nachgewiesen. Da auch die nördlichen südamerikanischen Länder mittlerweile zu den bekannten Verbreitungsgebieten des WNV zählen, muss auch in den restlichen Ländern Mittelamerikas und in Teilen der Karibik mit dem Vorkommen von WNV gerechnet werden (Abb. 23).

3.4.4. Klinik

Die Inkubationszeit der WNV-Infektion liegt, vermutlich abhängig von der aufgenommenen Virusmenge und vom Übertragungsweg, variabel bei 2 bis 14 Tagen. Schätzungsweise 80 % aller Infektionen verlaufen subklinisch. Der überwiegende Teil der unter klinischer Symptomatik ablaufenden Infektionen manifestiert sich als ein unspezifischer Allgemeininfekt mit Fieber, Kopfschmerz, Konjunktivitis, Rückenschmerzen, allgemeinen Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Durchfall. Die Fieberkurve kann einen biphasischen Verlauf zeigen. Bei etwa der Hälfte der Erkrankungsfälle wird ein makulopapuläres oder Roseolen-ähnliches Exanthem beobachtet, dass Mitte bis Ende der Fieberphase auftritt und bis zu einer Woche nachweisbar ist (BECKHAM et al. 2009).

Im Rahmen einer WNV-Infektion können unterschiedliche Organsysteme involviert sein. Dies sind u.a. Pankreas (Pankreatitis), Herzmuskel (Myokarditis, Arrhythmien), Muskulatur (Rhabdomyolyse), Geschlechtsorgane (Orchitis) und das Auge (Uveitis, Optikusneuritis). Neben diesen bisher eher in Einzelbeschreibungen aufgetretenen Organmanifestationen werden im Verlauf einer WNV-Infektion insbesondere neurologische Komplikationen beschrieben. Diese können das gesamte Spektrum entzündlicher ZNS-Erkrankungen umfassen von meningitischen Reizungen über aseptische Meningitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis bis zur Enzephalomyelitis. Auch Poliomyelitis-ähnliche schlaffe Lähmungen wurden in den letzten Jahren beschrieben. Vereinzelt wird auch über Polyradikulitis (Guillain-Barré-Syndrom) berichtet. Das Risiko der Manifestation einer neurologischen Komplikation steigt mit zunehmendem Alter deutlich an. Schwere Verlaufsformen werden insbesondere ab dem 50. Lebensjahr aufwärts beobachtet. Die Letalität in höheren Altersgruppen kann etwa 5-10 % betragen (BECKHAM et al. 2009).

3.4.5. Diagnostik

Die Diagnostik des West-Nil-Fiebers kann in den ersten Tagen des Akutstadiums der Erkrankung vorwiegend durch den molekularbiologischen Nachweis (Polymerase-Kettenreaktion) der viralen RNA im Blut des Patienten durchgeführt werden. Hiermit kann innerhalb von Stunden eine Diagnose gesichert werden. Die

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Isolierung des WNV ist am Ende der Inkubationszeit und in den ersten Tagen der Fieberphase ebenfalls möglich und sollte, soweit möglich, immer angestrebt werden bzw. sollte entsprechendes Material (Blut, Plasma) an ein spezialisiertes Labor übersandt werden. In den ersten Erkrankungstagen ist der Nachweis von Antikörpern negativ und damit nicht aussagekräftig.

In den späteren Stadien der Infektion, insbesondere im Stadium der Organmanifestation (Meningoenzephalitis) ist der Antikörper-Nachweis die Diagnostik der Wahl. Hierzu sollten Tests zum Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern durchgeführt werden. Zur Sicherung der serologischen Diagnose wird die serologische Diagnostik mit Serumpaaren empfohlen. Hierbei ist auf mögliche Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren (z. B. Dengue-Fieber, West-Nil-Fieber, Japanische Enzephalitis, FSME) zu achten. Die Diagnose post moretem stützt sich auf die Virusisolierung und den molekularbiologischen Nachweis aus Organbiopsien. Das WNV kann auch mittels immunhistochemischer Verfahren in Leber-, Nieren- oder Milzgewebe nachgewiesen werden. Virale RNA kann aus Gewebeproben bei sachgerechter Fixierung und Lagerung ebenfalls noch nach Jahren mittels molekularbiologischer Verfahren nachgewiesen werden.

3.4.6. Therapie

Eine spezifische Therapie bei Infektionen mit WNV ist nicht bekannt. Versuche mit Virostatika oder mit Immunmodulatoren (Interferon) blieben bisher erfolglos. Die Therapie der WNV-Infektion beruht daher ausschließlich auf supportiven Maßnahmen. Die Patienten gelten als nicht infektiös und können unter normalen hygienischen Bedingungen betreut werden.

3.4.7. Prophylaxe

Trotz verstärkter Bemühungen in den letzten Jahren ist bisher kein zugelassener Impfstoff gegen WNV verfügbar. Es werden dazu verschiedene Ansätze verfolgt, u.a. Totimpfstoffe mit inaktivierten Viren oder rekombinant hergestellten Virusproteinen. Ein weiterer Ansatz ist die Herstellung eines Lebendimpfstoffs mit dem Gelbfiebervirus-Impfstamm als Grundlage und dem darin eingebauten Gen für das Hüllprotein des WNV. Hier sind in den kommenden Jahren weitere Entwicklungen und auch zugelassene Impfstoffe zu erwarten. Im Übrigen ist die Verwendung von Repellentien dringend zu empfehlen.

3.4.8. Zusammenfassung

West-Nil-Virus ist seit 1999 in die Schlagzeilen geraten, als es erstmalig in Nordamerika auftrat und sich innerhalb weniger Jahre über den gesamten nord- und mittelamerikanischen Kontinent und den nördlichen Teil Südamerikas ausbreitete. Das West-Nil-Virus ist daneben in großen Teilen Afrikas, in Süd- und Südost-Asien und in Teilen Süd, Südost- und Osteuropas verbreitet. Im höheren Alter verursacht die West-Nil-Virus-Infektion häufig schwere Enzephalitiden. Bisher ist weder ein Impfstoff noch eine ursächliche Therapie verfügbar. West-Nil-Virus-Infektionen zählen zu den „Emerging Infections". West-Nil-Virus kann sich im Rahmen einer Klimaveränderung möglicherweise in Mitteleuropa etablieren und auch hier zum medizinischen Problem werden.

3.5. Murray Valley-Enzephalitis

3.5.1. Einleitung und Historisches

In den Sommern der Jahre 1917 und 1918 trat in den australischen Bundesstaaten Queensland, New South Wales und nachfolgend auch in Victoria eine bis dahin unbekannte Enzephalitis mit hoher Letalität auf. Von insgesamt 172 registrierten Erkrankungen in den beiden ersten genannten Bundesstaaten waren 118 Patienten verstorben (Letalität 67 %). Die Erkrankung wurde aufgrund der unbekannten Ätiologie als „Australische X Krankheit" bezeichnet. Aufgrund des epidemischen Auftretens gingen die damaligen Seuchenexperten von einer Mensch-zu-Mensch-Übertragung aus. Im Jahr 1922 trat die „Australische X Krankheit" erneut in Queensland auf und forderte 49 Opfer bei insgesamt 79 Erkrankten (Letalität 62 %). Nach einem erneuten kleineren Ausbruch im Jahr 1925 wurde die Erkrankung für 25 Jahre nicht beobachtet. Dies ist umso erstaunlicher, da im bekannten Verbreitungsgebiet in diesem Zeitraum mehr als eine Million Ausländer einwanderten, die vermutlich keinerlei Immunität gegen die Erkrankung aufwiesen (MARSHALL 1988).

Erst im Jahr 1950 wurden erneut Erkrankungsfälle der schweren Enzephalitis beim Menschen beobachtet. Da sich die Erkrankungen im Tal des Murray River an der Grenze zwischen New South Wales und Victoria häuften, wurde die Erkrankung nun als Murray Valley-Enzephalitis (MVE) bezeichnet. Die Letalität bei den 45 berichteten Erkrankungsfällen lag bei 42 %. Interessant war ein Myxomatose-Ausbruch bei Kaninchen, der erstmals zur Hypothese eines durch fliegende Insekten übertragenen Virus auch bei der MVE führte. Seit dieser Zeit treten Erkrankungsfälle in unregelmäßigen Abständen auf. In einer weiteren Epidemie der MVE im Jahr 1974 lag die Letalität bei 22 % (MARSHALL 1988).

Schon während der Epidemie 1917 wurde eine virale Genese vermutet, und die Erkrankung konnte mittels Inokulation von Gehirnmaterial Verstorbener auf Affen übertragen werden. Damals wurde von einer besonderen enzephalitischen Form der Poliomyelitis ausgegangen.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

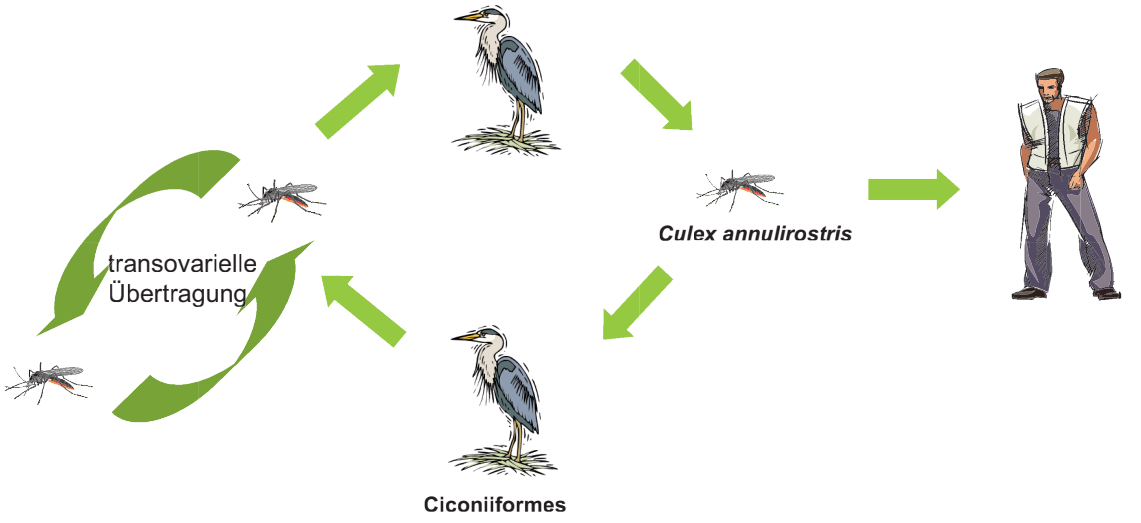

Abb. 25: Natürlicher Übertragungszyklus des Murray Valley-Enzephalitis-Virus.

Aus dieser Zeit existieren jedoch leider keine Materialien mehr, so dass die damalige Genese nur noch vermutet werden kann. Das verursachende Virus konnte im Ausbruch 1950 isoliert und auch gezüchtet werden. Dabei konnte mittels der damals verfügbaren serologischen Verfahren gezeigt werden, dass es sich um ein mit dem Japan-Enzephalitis-Virus verwandtes, aber unterscheidbares Virus handelte.

Aufgrund ökoepidemiologischer Ähnlichkeiten beim Auftreten der menschlichen Erkrankungen vermuteten vorwiegend kalifornische Virusforscher eine Übertragung durch Stechmücken. Ihnen fielen viele Ähnlichkeiten zwischen dem im Murray Valley hauptsächlich verbreiteten *Culex annulirostris* und den mittlerweile in den USA als Vektoren bekannten C. *tarsalis* (Westliches Pferdeenzephalitis-Virus), C. *quinquefasciatus* (St. Louis Enzephalitis-Virus) und dem Überträger des Japan-Enzephalitis-Virus in Südostasien, C. *tritaeniorhynchus*, auf. Erst 1960 konnte erstmalig das jetzt als Murray Valley-Enzephalitis-Virus (MVEV) bezeichnete Agens aus Stechmücken (C. *annulirostris*) isoliert werden. Kurze Zeit später zeigten australische Virologen, dass Stechmücken derselben Art experimentell infiziert werden und danach das Virus auch übertragen konnten.

Im Zuge der Stechmücken-Isolierungsversuche konnten vier weitere Flaviviren aus australischen Stechmücken isoliert werden, Kokobera-Virus, Kunjin-Virus, Edge Hill-Virus und Stratford-Virus (MACKENZIE et al. 2009).

3.5.2. Erreger

MVEV zeigt den typischen morphologischen Aufbau von Flaviviren. Serologisch und molekularbiologisch gehört es in die Serogruppe Japan-Enzephalitis-Virus.

3.5.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

MVEV kommt auf dem gesamten australischen Kontinent und in Teilen Neuguineas vor. In Australien wurde das Virus im Northern Territory, in Queensland, in New South Wales, Victoria und vereinzelt auch in Western Australia nachgewiesen. Das Verbreitungsgebiet des MVEV beschränkt sich aktuell auf die Regionen südlich der Wallace-Linie, den sog. australischen Faunen- und Florenbereich. Serologische Hinweise für ein Vorkommen in Indonesien werden bisher kritisch beurteilt, da es bisher nicht gelang, dort das Virus zu isolieren. Das nahe verwandte Kunjin-Virus kommt ebenfalls auf dem gesamten australischen Kontinent vor. Daneben konnte es jedoch auch in Sarawak auf der Insel Borneo nachgewiesen werden und kommt damit, anders als MVEV, auch nördlich der Wallace-Linie vor. Bisher konnte Kunjin-Virus anders als MVEV nicht auf Neuguinea nachgewiesen werden.

MVEV zirkuliert in einem natürlichen Übertragungszyklus zwischen Stechmücken und Vertebratenwirten. Als wichtigster Vektor konnte für beide Viren C. *annulirostris* identifiziert werden, aus denen es zahllose Isolate beider Viren gibt (Abb. 24). Anderen *Culex*-Stechmückenarten, z. B. C. *australicus*, wird nur eine marginale Rolle in der Aufrechterhaltung des Zyklus zugesprochen. Als Vertebratenwirte scheinen in erster Linie Vögel eine Rolle zu spielen. Eine besondere Rolle scheint bestimmten Wasservögeln (u.a. verschiedenen Reiherarten und anderen Vögeln der Ordnung Ciconiiformes) zuzukommen (MARSHALL 1988).

3.5.4. Klinik

Nach einer variablen Inkubationszeit von 5 bis 15 Tagen beginnt die Symptomatik plötzlich mit Fieber und starken frontalen Kopfschmerzen. In diesem Anfangsstadium werden sehr häufig auch Übelkeit, Erbrechen und Nackensteifigkeit als Zeichen einer beginnen-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

den ZNS-Beteiligung beschrieben. Nach etwa 2 bis 5 Tagen verstärkt sich die ZNS-Symptomatik. Es treten Benommenheit, Reizbarkeit, Desorientiertheit, Lethargie, Verwirrtheit oder unangepasstes Verhalten auf bestimmte Situationen auf, gefolgt von Ataxie, verwaschener Sprache, Harninkontinenz, Darminkontinenz. Seit den detaillierten klinischen Beschreibungen des Ausbruchs von 1974 werden 3 klinische Formen der Murray Valley-Enzephalitis unterschieden (MARSHALL 1988):

Milde Form (ca. 50 % der Erkrankungen): Nackensteifigkeit, Grimassieren und Zähneknirschen. Selten kommt es bei milden Formen zu Einschränkungen des Bewusstseins. Die Symptome stabilisieren sich meist innerhalb einer Woche und die Patienten werden innerhalb von 2 bis 8 Wochen aus dem Krankenhaus entlassen. Ein Großteil dieser Patienten (ca. 65 %) zeigte keine bleibenden neurologischen Schäden. Bei etwa einem Drittel der Patienten traten psychische Labilität, leichte Einschränkungen des motorischen Koordinationsvermögens und des logischen Denkvermögens auf.

Schwere Verlaufsformen (ca. 30 % der Erkrankungen): Neben den beschriebenen Symptomen wird zusätzlich eine deutliche Beeinträchtigung des Bewusstseins beobachtet, die von Stupor bis zu tiefem Koma reichen kann. Daneben treten schlaffe Lähmungen der Extremitäten, Lähmungen der Schluckmuskulatur, epileptische Anfälle und Ateminsuffizienz auf. Die Mehrheit der Patienten mit schweren Verlaufsformen benötigt künstliche Beatmung. Alle Patienten dieser Gruppe zeigen schwere dauernde neurologische Residuen wie Paraplegie, Tetraplegie, geistige Defekte unterschiedlichen Ausmaßes, epileptische Anfälle oder Parkinsonismus.

Tödliche Verlaufsformen (ca. 20 % der Erkrankungen): Dieser Anteil der Patienten zeigt schwerste ZNS-Symptome mit mehr oder weniger minimaler oder sistierender Gehirnfunktion und Ateminsuffizienz, die nach 1 bis 4 Wochen zum Tod führen.

Kinder scheinen besonders für schwere Verlaufsformen disponiert zu sein. Allerdings kann aus den verfügbaren Daten keine signifikant erhöhte Letalitätsrate bei jüngeren Patienten gegenüber höheren Altersgruppen gezeigt werden. Wie bei anderen Flavivirus-Infektionen der Japan-Enzephalitis-Serogruppe scheint nur jede 500. bis 1000. Infektion beim Menschen zu einer klinisch manifesten Enzephalitis zu führen.

3.5.5. Diagnostik

Die Diagnose einer MVE kann durch den Nachweis von Virus oder durch den Nachweis von Antikörpern geführt werden. Die Virusiolierung gelingt in Zellkulturen, in der Babymaus oder im bebrüteten Hühnerei. Als Materialien kommen Blut in den ersten Erkrankungstagen und insbesondere Biopsie- oder Autopsiematerial des Gehirns in Frage. In Spezial-Laboratorien wurden Antigen-Nachweise auf der Basis von ELISA-Tests entwickelt. Diese sind weniger empfindlich als die Virusisolierung, können jedoch für größere Probenserien, u.a. für den Nachweis des Virus in Stechmücken verwendet werden. Mittlerweile wurden diese Tests jedoch von molekularbiologischen Verfahren (PCR) abgelöst, die sich als sehr sensitiv und bei entsprechender Auswahl der Primer auch als sehr spezifisch herausstellten. Leider liegen bisher nur eingeschränkt Daten zur Anwendung bei klinischem Material vor.

Die diagnostische Methode der Wahl liegt nach wie vor im Nachweis von Antikörpern. Dazu können verschiedene Plattformen, wie ELISA, Immunfluoreszenz oder Neutralisationstest verwendet werden (MARSHALL 1988). Mit den ersten beiden Verfahren können IgG- und IgM-Antikörper nachgewiesen werden. Hierzu können auch, in Ermangelung von MVEV-Antigenen entsprechende Testsysteme gegen Japan-Enzephalitis-Virus zum Einsatz gelangen, wodurch aufgrund der nahen serologischen Verwandtschaft ebenfalls eine Verdachtsdiagnose gestellt werden kann. Die Diagnose sollte jedoch immer durch einen signifikanten Anstieg der IgM- bzw. IgG-Antikörper oder der neutralisierenden Antikörper in zwei aufeinander folgenden Serumproben abgesichert werden.

3.5.6. Therapie

Es gibt keine ursächliche Therapie gegen Flaviviren möglich. Die verfügbaren therapeutischen Optionen beschränken sich damit auf rein supportive, in schweren Fällen auch lebenserhaltende und die essentiellen Lebensfunktionen stabilisierende Maßnahmen.

3.5.7. Prophylaxe

Eine spezifische Immunprophylaxe (Impfung) gegen Murray Valley-Enzephalitis-Virus ist nicht verfügbar. Als Möglichkeiten der individuellen Prophylaxe stehen damit ausschließlich Maßnahmen der individuellen Expositionsprophylaxe zur Verfügung. Über eine mögliche Kreuzprotektion durch Japan-Enzephalitis-Impfstoff liegen keine Daten vor.

3.5.8. Zusammenfassung

Murray Valley-Enzephalitis ist die wichtigste Form der arboviralen Enzephalitiden auf dem australischen Kontinent. Virus und Erkrankung besitzen eine große Ähnlichkeit mit der Japanische Enzephalitis. Sie wird von Stechmücken übertragen, und Vögel spielen eine wichtige Rolle im natürlichen Übertragungszyklus. Murray Valley-Enzephalitis tritt sporadisch und in klei-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

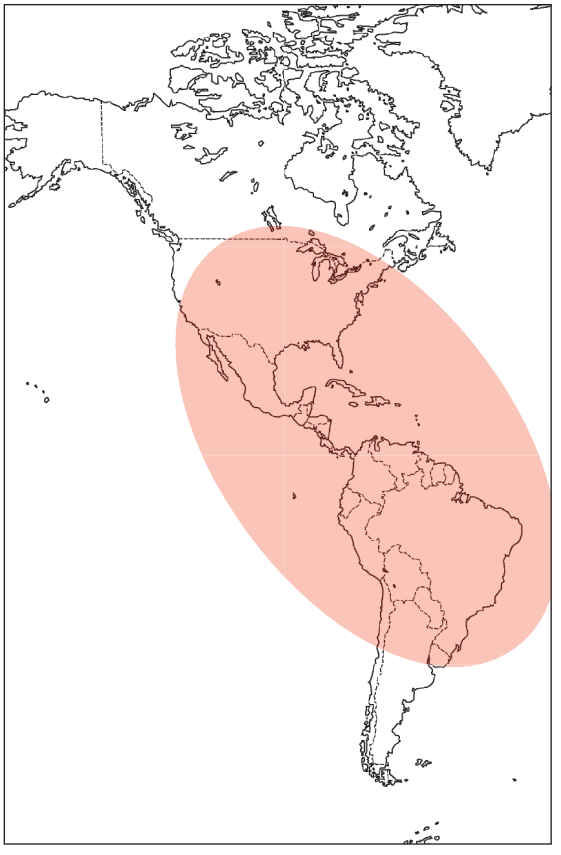

Abb. 26: Geographische Verbreitung des St. Louis-Enzephalitis-Virus.

neren Epidemien auf, die mit heftigen Regenfällen korrelieren. Die Erkrankung verläuft sehr schwer mit einer hohen Letalität. Es existieren keine therapeutischen oder immunprophylaktischen Maßnahmen zum Schutz vor der Infektion.

3.6. Saint Louis-Enzephalitis

3.6.1. Einführung und Historisches

Im Jahr 1933 trat in St. Louis im US-Bundesstaat Missouri eine Form der Enzephalitis epidemisch auf. Im Rahmen dieser Epidemie konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem Erreger um ein Virus handelt. Das Virus konnte sowohl in der Maus als auch im Rhesusaffen aus dem Gehirnmaterial von Verstorbenen kultiviert werden. Schon 1933 konnte gezeigt werden, dass das verursachende Virus von allen anderen bis dahin bekannten Enzephalitisviren unterscheidbar war. Aufgrund der Epidemiologie wurde schon im Jahr 1933 die Vermutung aufgestellt, dass es sich um ein durch Stechmücken (*Culex pipiens*, *C. quinquefasciatus*) übertragenes Virus handelt. 1941 konnte erstmalig das als St. Louis Enzephalitis-Virus (SLEV) bezeichnete Virus auch aus Stechmücken isoliert werden und der postulierte Übertragungsweg damit bewiesen werden. Seit der Entdeckung des SLEV konnte beobachtet werden, dass die SLE etwa alle 7-8 Jahre epidemisch auftritt. Eine Erklärung für dieses ungewöhnliche zyklische Auftreten ist bisher nicht verfügbar (TSAI et al. 1988). Vor dem Auftreten des West-Nil-Virus in den USA war SLEV das Arbovirus mit der größten medizinischen Bedeutung in den USA. Erkrankungen durch SLEV waren mehr als doppelt so häufig wie Infektionen mit Erregern der California-Enzephalitis-Virus-Gruppe und rund zehnmal so häufig wie die Westliche Pferdeenzephalomyelitis. Es ist unklar, welche Auswirkungen das Auftreten des nahe verwandten West-Nil-Virus auf die Ausbreitung des SLEV in Nordamerika haben wird.

3.6.2. Erreger

Der Erreger der SLE ist ein typischer Vertreter der Familie Flaviviridae und wird dem Japan Enzephalitis-Serokomplex zugeordnet. Die verfügbaren Daten zeigen, dass es Virusstämme mit unterschiedlicher Pathogenität gibt. Epidemisch auftretende Stämme scheinen dabei eine deutlich höhere Pathogenität zu besitzen als unter endemischer Situation isolierte SLEV-Stämme.

3.6.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Das SLEV ist ausschließlich auf dem amerikanischen Kontinent verbreitet. Das Verbreitungsgebiet reicht vom südlichen Kanada bis nach Argentinien. Epidemisches Auftreten des SLEV wurde bisher allerdings nur in den USA beobachtet. In den übrigen Verbreitungsgebieten, insbesondere in Südamerika geht man von enzootischen Viruszyklen aus, die nur ausnahmsweise zu sporadischen Erkrankungen des Menschen zu führen scheinen. In Mittel- und Südamerika traten bisher nur 2 epidemische Ausbrüche auf: in der mexikanischen Provinz Sonora und in der Karibik (Jamaika, Trinidad, Panama, Florida). Sporadische menschliche Erkrankungen wurden in Argentinien, Französisch-Guyana und Surinam dokumentiert. SLE tritt in den USA in den Monaten Mai bis Oktober auf, mit einem Häufigkeitsgipfel in den Monaten August und September, was der Hauptaktivität der übertragenden Stechmücken entspricht.

Das SLEV zirkuliert in der Natur in einem Zyklus, in dem als Überträger Stechmücken und als Wirbeltierwirte Vögel der Ordnungen Columbiformes (Taubenvögel) und Passeriformes (Sperlingsvögel) fungieren. Während die epizootischen Naturzyklen in Nordamerika weitgehend geklärt sind, ist über die enzootischen Zyklen in Südamerika und die beteiligten Vektoren und natürlichen Wirbeltierwirte wenig bekannt (Abb. 25). Die Situation in Nordamerika zeigt, dass zumindest im Osten und Mittleren Westen der USA andere Stechmücken am Naturzyklus beteiligt sind als im Westen der USA. Im Osten und Mittleren Westen werden als Hauptvektoren Stechmücken des *Culex pipiens*-Komplexes gesehen. Eine weitere Bedeutung weisen *C. salinarius*, *C. restuans* und *C. nigripalpus* auf. Im Westen der USA

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

spielt C. *tarsalis* die wichtigste Rolle als Vektor, gefolgt von C. *peus* und im Süden Kaliforniens auch Stechmücken des C. *pipiens*-Komplexes (TSAI et al. 1988).

Die Bedeutung einzelner Tauben- und Sperlingsarten scheint dagegen nach den bisherigen Daten von der jeweiligen saisonalen Häufigkeit der einzelnen Spezies zusammenzuhängen. In Zentralamerika spielen möglicherweise auch Wasservögel eine Rolle. Die Bedeutung von Säugetieren ist weitgehend ungeklärt. In Südamerika kann das Dreizehen-Faultier eine lang anhaltende und hohe Virämie entwickeln, so dass diesem Säuger evtl. eine Bedeutung in einem Urwaldzyklus zukommen könnte.

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt in erster Linie durch den Stich infizierter Stechmücken. Grundsätzlich ist auch eine Übertragung durch virämisches Blut im Rahmen von Bluttransfusionen oder durch Organe im Rahmen von Transplantationen denkbar, jedoch wurden bisher keine derartigen Erkrankungsfälle bekannt. Wie bei anderen Flavivirus-Infektionen ist auch eine diaplazentare Infektion von der Schwangeren auf den Embryo oder Feten nicht auszuschließen. Auch eine Übertragung durch Muttermilch ist grundsätzlich denkbar. Allerdings wurden entsprechende Übertragungswege bisher nicht beim Menschen beobachtet. Im Labor kann SLEV möglicherweise durch Aerosol übertragen werden.

3.6.4. Klinik

Die Inkubationszeit der SLE ist mit 5 bis 20 Tagen sehr variabel. Die allermeisten Infektionen scheinen inapparent zu verlaufen. Der Manifestationsindex ist altersabhängig. Für Kinder und junge Erwachsene wird er mit ca. 1:400 angegeben, während er in der Altersgruppe > 60 Jahre auf 1: 80 ansteigt (LUBY 1995).

Die SLE beginnt meist abrupt mit Fieber, Kopfschmerz, Nackenschmerz, Übelkeit, Erbrechen und allgemeinem, schwerem Krankheitsgefühl. Ein längeres Prodromalstadium ist üblicherweise nicht zu beobachten. Die Patienten zeigen rasch eine zunehmende Verwirrtheit mit zeitlicher, örtlicher und situativer Desorientiertheit. Die Patienten zeigen meist keine Agitiertheit. Sie liegen ruhig in einem Dämmerzustand oder komatös im Bett. Eine Kleinhirnsymptomatik ist häufig ausgebildet und äußert sich in Ataxie, Adiadochokinese und einem wackligen Gang. Tremor bei Finger, Zunge, Zehen und Augenlidern ist bei 60 % der Patienten nachweisbar, er verstärkt sich im Erkrankungsverlauf oder imponiert als Intentionstremor. Weiterhin kommen pathologische Reflexe (Babinski), Lähmungen einzelner Hirnnerven oder Hemiparesen vor. Das Auftreten von ZNS-Anfällen gilt als prognostisch ungünstiges Zeichen.

Die Letalität steigt mit zunehmendem Alter an. Liegt sie im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter bei 0,5-2 %, dann steigt sie ab dem 50. Lebensjahr auf etwa 6 % an, erreicht jenseits des 65. Lebensjahres rund 10 % und jenseits des 75. Lebensjahres sogar etwa 20 %. Die Rekonvaleszenzphase ist bei einem Drittel bis zur Hälfte der Patienten lang und äußert sich in Erschöpfungszuständen, Gereiztheit, Schlaflosigkeit, Gedächtnisverlust und Kopfschmerz, die bis zu 3 Jahre andauern können. Ein Fünftel der Erkrankten zeigen über längere Zeit Gangstörungen, Sprachstörungen, Sensibilitätsstörungen und Bewegungseinschränkungen, Zittern und psychotische Veränderungen. Konzentrationsstörungen, depressive Stimmungen und allgemeine Schwäche über Jahre wurden sogar von der Hälfte der Patienten angegeben.

3.6.5. Diagnostik

Die Diagnose einer SLE wird in den meisten Fällen serologisch gestellt. Hierbei werden IgM-Antikörper mittels ELISA oder Immunfluoreszenz nachgewiesen. Die Verdachtsdiagnose sollte durch einen signifikanten IgG-Antikörper-Titeranstieg in zwei aufeinander folgenden Serumproben gesichert werden. Es bestehen umfangreiche Kreuzreaktivitäten zu anderen Flaviviren, insbesondere zu Flaviviren des Japan-Enzephalitis-Serokomplexes. Der Nachweis von IgM-Antikörpern ist auch aus dem Liquor möglich. Eine autochthone Produktion von IgM- oder IgG-Antikörpern im Liquor gilt ebenfalls als beweisend für eine akute SLEV-Infektion (LUBY 1995).

Der Virusnachweis kann grundsätzlich durch Virusisolierung oder durch molekularbiologischen Nachweis geführt werden. Der Virusnachweis gelingt zuverlässig nur aus Gehirnmaterial. Im Liquor ist SLEV nicht nachweisbar. In einem Bericht konnte SLEV in Nasopharynx-Flüssigkeit nachgewiesen werden. Aus Südamerika existieren Berichte, dass SLEV aus dem Plasma von Patienten isoliert werden konnte. Dies kann insbesondere in den ersten Erkrankungstagen versucht werden, ist jedoch in späteren Erkrankungsstadien nicht mehr Erfolg versprechend (LUBY 1995).

3.6.6. Therapie

Eine ursächliche Therapie für SLE-Infektionen ist wie für alle anderen Flavivirus-Infektionen bisher nicht verfügbar. Die Möglichkeiten beschränken sich damit auf die symptomatische Therapie, häufig in der akuten Phase unter intensivmedizinischen Bedingungen.

3.6.7. Prophylaxe

Derzeit ist kein Impfstoff gegen SLEV-Infektionen verfügbar. Vorbeugende Maßnahmen müssen sich daher auf die Expositionsprophylaxe konzentrieren.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 10: Durch Stechmücken übertragene Flaviviren mit geringerer humanmedizinischer Bedeutung.

Serogruppe	Humanpathogene *Flavivirus*	Arthropoden-Vektoren	(Haupt-) Vertebratenwirt	Geographische Verbreitung	Humanpathogene Bedeutung
Aroa	Bussuquara	Culicidae (*Culex*, *Mansonia*)	Nagetiere	Panama, Brasilien, Kolumbien	Fieber
Japanese encephalitis	Kunjin	Culicidae (*Culex annulirostris*)	Vögel	Australien	Enzephalitis
	Usutu	Culicidae (*Culex perfuscus* und andere Arten)	Vögel	Afrika, Asien, Europa (Österreich, Ungarn, Italien, Spanien)	Fieber, Enzephalitis
	Koutango	Culicidae (*Aedes*?)	Nagetiere	Senegal, Central African Republic	Fieber?
	Ilheus	Culicidae (*Psorophora*, *Aedes*, *Culex*, *Sabethes*, *Haemagogus*, *Coquillettidia*, *Wyeomyia*)	Vögel	Süd-Amerika	Fieber, Enzephalitis
	Rocio	Culicidae (*Psorophora*, *Aedes*)	Vögel (?)	Brasilien, Peru	Enzephalitis
	Spondweni	Culicidae (*Aedes*, *Mansonia*, *Eretmapodites*, *Culex*)	?	Afrika	Fieber
	Zika	Culicidae (*Aedes*)	Mensch, Primaten	Afrika, Asien	Fieber
	Wesselsbron	Culicidae (*Aedes*)	Rinder, Schafe, Ziegen	Afrika	Fieber, Hepatitis, Neurologische Symptome
Ntaya	Banzi	Culicidae (*Culex*, *Mansonia*)	Nagetiere	Afrika	Fieber
	Sepik	Culicidae (*Mansonia*, *Ficalbia*, *Armigeres*)	?	Neu-Guinea	Fieber
	Bagaza	Culicidae?	?	Westafrika, Indien	Fieber, Enzephalitis (?)

3.6.8. Zusammenfassung

Die St. Louis-Enzephalitis ist eine Flavivirus-Enzephalitis, die ausschließlich auf dem amerikanischen Kontinent vorkommt. Virus und Erkrankung weisen eine große Ähnlichkeit mit weiteren, aus dem Flavivirus-Serokomplex Japanische Enzephalitis stammenden Viren bzw. Erkrankungen auf. Der natürliche Übertragungszyklus läuft zwischen Stechmücken der Gattung *Culex* und Vögeln ab. In der Vergangenheit traten insbesondere in Nordamerika Epidemien auf. Das St. Louis-Enzephalitis-Virus scheint aktuell vom West-Nil-Virus verdrängt zu werden. Erkrankungsfälle traten in den letzten Jahren seit der Ausbreitung des West-Nil-Virus in Nordamerika kaum mehr auf. Eine Therapie oder Immunprophylaxe ist nicht verfügbar.

3.7. Weitere durch Stechmücken übertragene Flavivirus-Infektionen

Von den insgesamt mehr als 70 anerkannten verschiedenen Flaviviren werden rund 40 Flaviviren durch Stechmücken übertragen (CALISHER et al. 2003). Neben den ausführlich geschilderten Flaviviren mit weltweiter (Dengue-Viren, West-Nil-Virus, Gelbfieber-Virus) oder hoher lokaler medizinischer Bedeutung (Japan-Enzephalitis-Virus, Murray Valley-Enzephalitis-Virus, St. Louis-Enzephalitis-Virus) gibt es eine Reihe von Flaviviren, die als humanpathogen bekannt sind, die jedoch nur eine geringe medizinische Rolle spielen. Dies liegt einerseits daran, dass sie nur lokal vorkommen oder dass sie bisher nur vereinzelt bei menschlichen Patienten nachgewiesen wurden. Andererseits verursachen viele dieser Flaviviren eine unspezifische Fiebersymptomatik, die häufig nicht zu einer virologischen Diagnose führt und die dadurch oft nur durch Zufall im Rahmen von klinisch-epidemiologischen Studien aufgedeckt wird. Diese weniger bekannten humanpathogenen und durch Stechmücken übertragenen Flaviviren sind in Tabelle 10 aufgelistet mit den bisher zu ihrer Übertragung, ihrer geographischen Verbreitung und humanmedizinischen Bedeutung verfügbaren Informationen (KARABATSOS 1985).

4. Durch Stechmücken übertragene Infektionen mit Bunyaviridae

4.1. California-Enzephalitis

4.1.1. Einleitung und Historisches

California-Enzephalitis (CE) ist eine Erkrankung, die durch mehrere unterschiedliche Viren einer Virusgruppe hervorgerufen wird. Die medizinische Bedeutung der einzelnen Viren und der verschiedenen Erkrankungsformen wurde erst im Laufe der Zeit erkannt. Seit der Entdeckung des ersten Virus der Gruppe in den Jahren 1943/44 in Kalifornien wurden mindestens 14 weitere, serologisch nahe verwandte Viren isoliert und charakterisiert. Mindestens sieben der insgesamt 16 Viren

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 11: Viren des California Serokomplexes.

Virus	Jahr der Isolierung	Quelle der Isolierung	Vorkommen	Human-pathogenität
California Encephalitis	1943	*Aedes melanimon*	Westl. Nordamerika	Enzephalitis
Trivittatus	1948	*Aedes trivittatus*	Nordamerika	?
Melao	1955	*Aedes scapularis*	Trinidad	?
Guaroa	1956	Menschliches Blut	Kolumbien	Fieber
San Angelo	1958	*Anopheles pseudopunctipennis*	Nordamerika	?
Tahyna	1958	*Aedes caspius*	Europa	Fieber, Meningitis
Snowshoe Hare	1959	*Lepus americanus*	Nordamerika, Nordasien	Enzephalitis
Lumbo	1959	*Aedes pembaensis*	Afrika	?
South River	1960	*Anopheles crucians*	Nordamerika	?
Jamestown Canyon	1962	*Culiseta inornata*	Nordamerika	Enzephalitis
Jerry Slough	1963	*Culiseta inornata*	Nordamerika	?
Inkoo	1964	*Aedes communis*, *Aedes punctor*	Nordeuropa, Nordasien	Fieber
La Crosse	1964	Menschliches Gehirn	Nordamerika	Enzephalitis
Keystone	1964	*Aedes atlanticus-tormentor*		Nordamerika ?
Serra do Navio	1966	*Aedes fulvus*	Südamerika	?
AG83-497	1983	Culicidae spp.	Südamerika	?

Tab. 12: Verwandschaftliche Beziehungen des California-Serokomplexes, Genus Orthobunyavirus, Familie Bunyaviridae.

Sero-Komplex	Sero-Gruppe	Virus	Subtyp	Variante	Stamm
California	Guaroa	Guaroa			
	California Encephalitis	Trivittatus			
		Melao	Jamestown Canyon	Jamestown Canyon	Jerry Slough
				South River	
			Keystone		
			Melao		
			Serra do Navio		
		California encephalitis	California encephalitis	AG83-497	
			Inkoo		
			La Crosse	La Crosse	
				Snowshoe Hare	
			San Angelo		
			Tahyna	Tahyna	
				Lumbo	

dieser Serogruppe erwiesen sich bisher als humanpathogen. Das La Crosse-Virus stellte sich als das humanmedizinisch wichtigste, endemisch in Nordamerika vorkommende Arbovirus heraus. Snowshoe Hare-Virus konnte als ein seltener Erreger von fieberhaften Infektionen und Meningitiden nachgewiesen werden. Jamestown Canyon-Virus wurde erst in den letzten Jahren zunehmend als wichtiger Erreger von ZNS-Infektionen in Nordamerika erkannt. Die meisten Viren dieser Gruppe kommen in Nordamerika vor. In Europa besitzt das Tahyna-Virus eine gewisse humanmedizinische Bedeutung, während das in Nordeuropa vorkommende Inkoo-Virus vermutlich nur in seltenen Fällen zu unspezifischen viralen Infekten führt (ASPÖCK 1996).

4.1.2. Erreger

Die Viren des Calfornia Encephalitis (CE)-Komplexes zeigen den typischen Aufbau aller Bunyaviren. Es sind behüllte Viren mit einem Durchmesser von etwa 80-120 nm. Sie sind aufgebaut aus 2 Hüllproteinen (Gn-Protein, Gc-Protein), einem Kapsidprotein (N-Protein) und einem Polymerase-Protein (L-Protein). Außerdem werden im Rahmen des intrazellulären Replikationszyklus der Orthobunyaviren noch 2 Nichtstrukturprotein gebildet (NSs-Protein, NSm-Protein). Das Genom der Bunyaviren setzt sich aus 3 einzelnen Fragmenten von einzelsträngiger RNA negativer Polarität zusammen. Das kleine Fragment besitzt eine Größe von rund 1.000 Nukleotiden und kodiert das N-Protein

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 13: Vektoren und Wirbeltierwirte verschiedener Viren der CE-Serogruppe.

Virus	Vektor	Haupt-Wirbeltierwirt
California Encephalitis-Virus	*Aedes melanimon*, *A. dorsalis*	Kaninchen
Jamestown Canyon-Virus	*Culiseta inornata*, *Aedes communis*, *A. stimulans*, *A. triseriatus*, *Anopheles punctipennis* (?), *A. quadrimaculatus* (?)	Weißschwanzhirsch, Elch, Rothirsch, Maultierhirsch, Gabelantilope
Keystone-Virus	*Aedes atlanticus*, *A. infirmatus*	Baumwollratten, Kaninchen
La Crosse-Virus	*Aedes triseriatus*, *A. canadensis*, *A. hendersoni*	Grauhörnchen, Streifenhörnchen, Rotfuchs
Snowshoe Hare-Virus	*Aedes implicatus*, *A. canadensis*, *A. communis*, *A. hexodontus*, *A. nigripes*, *Culiseta inornata*	Schneeschuh-Hase, Ziesel
Tahyna-Virus	*Aedes vexans*, *A. cinereus*, *A. caspius*, *Culiseta annulata*, *Culex molestus*	Hasenartige, Insektivora
Trivittatus-Virus	*Aedes trivittatus*, *A. infirmatus*	Kaninchen

und das NSs-Protein. Das mittlere Fragment (M-Fragment) kodiert mit einer Größe von rund 4.500 Nukleotiden die beiden Hüllproteine (Gn-Protein, Gc-Protein) und ein weiteres Nichtstrukturprotein (NSm-Protein). Das große Fragment (L-Fragment) kodiert für das L-Protein. Dabei handelt es sich um die RNA-abhängige RNA-Polymerase, die für die Replikation der RNA und für die Umschreibung der RNA in mRNA notwendig ist (GONZALEZ-SCARANO et al. 1992).

Die Viren des CE-Serokomplex gehören der Gattung Orthobunyavirus an. Insgesamt umfasst der California Virus-Komplex 16 verschieden Viren, Subtypen und Varianten (Tabelle 11).

4.1.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Die verschiedenen Viren des CE-Serkomplexes kommen insbesondere auf dem amerikanischen und europäischen Kontinent vor. Ein einziges Virus, Lumbo-Virus, wurde bisher auf dem afrikanischen Kontinent in Kenya und Mosambik nachgewiesen. Auf dem eurasiatischen Kontinent konnten bisher Inkoo-Virus (Finnland), Tahyna-Virus (Zentraleuropa, Osteuropa, Russland) und Varianten des Snowshoe Hare-Virus (Teile Sibiriens) nachgewiesen werden. In Nordamerika sind verbreitet das California Encephalitis-Virus (Kalifornien Utah, Ost-Texas, Manitoba), La Crosse-Virus (Mittlerer Westen der USA), Snowshoe Hare-Virus (Alaska, Kanada, China, Fernöstliches Russland), Trivittatus-Virus (weite Teile der USA), Jamestown Canyon-Virus (gesamter nordamerikanischer Kontinent), Keystone-Virus (östliche USA und weite Teile des mittleren Westens der USA), South River-Virus (Nordosten der USA) und San Angelo-Virus (Südwest-USA). Serra do Navio-Virus (Para, Brasilien) und eine bisher als AG83-497 bezeichnete Variante des California Encephalitis-Virus wurden in Teilen Südamerikas isoliert.

Alle Viren der CE-Serogruppe werden durch Stechmücken übertragen. Nur für einige der Viren der CE-Serogruppe konnten bisher die Naturzyklen mit den beteiligten Vektoren und natürlichen Wirbeltierwirten aufgeklärt werden. Für die übrigen Viren der Gruppe sind keine entsprechenden Daten verfügbar (CALISHER 1994).

Der Mensch stellt im natürlichen Zyklus aller Viren der CE-Gruppe einen Fehlwirt dar. Die Virämie, die er entwickelt, reicht nicht aus, um Blut saugende Stechmücken infizieren zu können. Der einzige bekannte Übertragungsweg für den Menschen stellen Stechmückenstiche dar. Theoretisch denkbar ist eine Übertragung durch virämisches Blut im Rahmen von Bluttransfusionen oder von Organen im Virämiestadium im Rahmen von Organtransplantationen. Dafür gibt es bisher keine Hinweise in der Literatur. Laborinfektionen durch Aerosol, v.a. bei Arbeiten mit angereicherten Viruspräparationen können ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

4.1.4. Klinik

Klinisch können die Formen der ZNS-Manifestationen durch die einzelnen Viren des CE-Sergruppe nicht voneinander unterschieden werden. Am meisten Daten sind verfügbar über Infektionen mit dem La Crosse-Virus. Der Manifestationsindex für ZNS-Infektionen durch dieses Virus liegt bei 1:300 - 1:1.500. In Kindern allerdings wurde eine Rate von apparenten zu inapparenten Infektionen von 1:26 beobachtet. Insgesamt können vier verschiedene Krankheitsbilder durch Viren der CE-Serogruppe verursacht werden (MC JUNKIN et al. 2001, LUNDSTRÖM 1999):

- Influenza-ähnliches Erkrankungsbild: Inkoo-Virus
- Fieberhafte Infektion mit Respirationstrakt- oder Gastrointestinaltrakt-Symptomatik und selten ZNS-Beteiligung: Tahnya-Virus
- Fieberhafter Infekt mit häufiger ZNS-Beteiligung: California Encephalitis-Virus, La Crosse-Virus, Snowshoe Hare-Virus, Trivittatus-Virus
- Fieberhafter Infekt mit häufiger ZNS- und Respirationstrakt-Beteiligung: Jamestown Canyon-Virus

Die Inkubationszeit der La Crosse-Virus-Infektion wird mit etwa 1 Woche angegeben. Die Erkrankung beginnt als unspezifischer fieberhafter Allgemeininfekt. Nach 1-3 Tagen unspezifischer Symptomatik treten Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Muskelschmerzen, Antriebslosigkeit, Erbrechen und epileptische Anfälle auf. Üblicherweise dauert die Symptomatik einige Tage an und heilt dann ab. ZNS-Anfälle gelten als ein

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

schlechtes prognostisches Zeichen. 10 %, nach anderen Beobachtungen bis zu 50 % dieser Patienten entwickeln im weiteren Leben ein epileptisches Leiden. Weitere neurologische Residuen, wie z. B. geistige Defizite, Lernschwierigkeiten oder Muskellähmungen treten in 2 % der Erkrankten auf. Allerdings konnte eine Studie zeigen, dass ein Drittel der Patienten mit La Crosse-Virus-Infektionen des ZNS nach 1-8 Jahren noch pathologische Veränderungen des EEG aufwiesen (McJunkin et al. 1998).

Für die übrigen Viren der CE-Serogruppe liegen dagegen keine so detaillierten Beschreibungen über den Erkrankungsverlauf vor. Während La Crosse-Virus-Infektionen vor allem bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren vorkommen, scheinen sich Infektionen mit Jamestown Canyon-Virus bevorzugt bei Erwachsenen klinisch zu manifestieren. Das in Europa vorkommende Tahyna-Virus zeigt in etwa 40 % der manifesten Erkrankungen eine grippeähnliche Allgemeinsymptomatik, rund 30 % der beschriebenen Infektionen in einer Studie manifestierten sich als atypische Pneumonie, jeweils 10 % zeigten ein rheumatoides Krankheitsbild oder gastrointestinale Symptome (ähnlich einer Appendizitis). Rund 7 % manifestierten sich als Infekt des oberen Respirationstrakts (Pharyngitis, Tonsillitis). Etwa 3 % der beschriebenen Erkrankungsfälle zeigten Zeichen einer ZNS-Manifestation (Meningitis).

4.1.5. Diagnostik

Die Diagnose einer CE-Infektion wird üblicherweise serologisch gestellt. Im Akutstadium gilt der Nachweis von IgM-Antikörpern als starker Hinweis. Die serologische Diagnose sollte gesichert werden, indem ein signifikanter (>2facher IgG-Titeranstieg) in zwei im Abstand von ca. 14 Tagen abgenommenen Serumproben nachgewiesen wird. Der IgG- und IgM-Nachweis kann mittels ELISA oder indirekter Immunfluoreszenz mit dem jeweiligen Virus als Antigen durchgeführt werden. In beiden Testformaten treten breite Kreuzreaktivitäten gegen alle Viren auf, so dass eine Unterscheidung zwischen einzelnen Viren des Serokomplexes mit diesen beiden Verfahren nicht möglich ist. In Regionen, in denen mehrere Viren des California Encephalitis-Serokomplexes vorkommen, muss demnach zur Unterscheidung einzelner Viren der Neutralisationstest durchgeführt werden.

Der Nachweis der Viren spielt für die Diagnostik eine untergeordnete Rolle. Bei fieberhaften Infekten (z. B. Tahnya-Virus, Jamestown Canyon-Virus) ist es möglich, dass der jeweilige Erreger in den ersten Tagen der Erkrankung aus dem Blut des Patienten isoliert werden kann. Auch ein molekularbiologischer Nachweis der Erreger scheint grundsätzlich möglich, allerdings fehlen hierzu bisher aussagekräftige Untersuchungen. Bei Patienten mit Enzephalitis konnte bisher Virus nur aus Gehirngewebe isoliert werden. Dieses Material steht üblicherweise nur bei verstorbenen Patienten nach Autopsie zur Verfügung. Die Virusisolierung daraus sollte in der Zellkultur versucht werden. Ein Nachweis kann auch mittels PCR durchgeführt werden. In Hirnmaterial können zum Virusnachweis auch immunhistochemische Verfahren zum Einsatz kommen. Generell sollten entsprechende diagnostische Untersuchungen spezialisierten Labors vorbehalten bleiben.

4.1.6. Therapie

Für Infektionen mit Viren des CE-Komplexes existiert bisher keine ursächliche Therapie. Eine Therapie ist damit ausschließlich symptomatisch möglich. Fieber wird, soweit notwendig, mit einer fiebersenkenden Behandlung therapiert. Patienten mit Meningitis oder Enzephalitis sollen intensivmedizinisch betreut werden.

4.1.7. Prophylaxe

Bisher sind keine Impfungen gegen Viren des CE-Serokomplexes verfügbar. Die möglichen prophylaktischen Maßnahmen konzentrieren sich damit auf eine allgemeine individuelle Expositionsprophylaxe und Stechmücken-Bekämpfungsmaßnahmen.

4.1.8. Zusammenfassung

Bunyaviren aus der California-Enzephalitis-Gruppe kommen in Asien, Afrika, Europa und Amerika vor. Sie werden durch Stechmücken übertragen. Nagetiere und verschiedene größere Wildtiere dienen in erster Linie als natürliche Wirte der CE-Virus-Gruppe. In Nordamerika spielten La Crosse-Virus und CE-Virus vor der Invasion des West Nil-Virus die wichtigste Rolle als endemisch vorkommende Enzephalitis-Viren im Mittleren Westen. Die medizinische Bedeutung in Europa und in Afrika ist weitgehend ungeklärt, da systematische Studien fehlen. In vereinzelt durchgeführten Untersuchungen werden einzelne Vertreter immer wieder als humanpathogen identifiziert.

4.2. Rift Valley-Fieber

4.2.1. Einleitung und Historisches

Rift Valley-Fieber (RVF) ist eine durch Stechmücken übertragene Virusinfektion, die in erster Linie epizootisch bei Tieren zu Aborten und hoher Mortalität führt und im Verlauf dieser Epizootien auch zu Epidemien beim Menschen führen kann. Möglicherweise wurde die Krankheit schon in der Bibel beschrieben. Von manchen Medizinhistorikern wird die fünfte Plage im Alten Testament als RVF identifiziert. Die erste wissenschaftliche Beschreibung der Erkrankung stammt

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

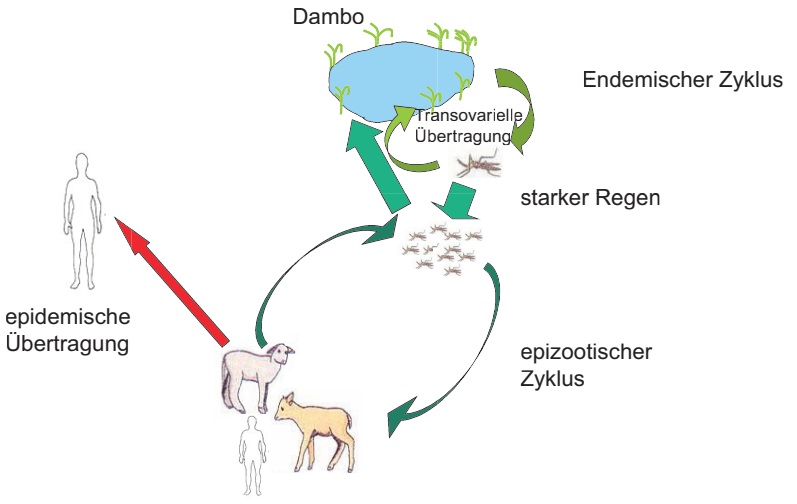

Abb. 27: Natürlicher Übertragungszyklus des Rift Valley-Fieber-Virus.

Tab. 14: Übertragungswege des RVF-Virus.

Biologische Übertragung:	Übertragung durch Stechmücken
Kontakt-Übertragung:	Kontakt mit virushaltigen Materialien (v.a. abortierten Tieren); möglicher Übertragungsweg bei Laborinfektionen
Aerosol-Übertragung:	Einatmen von virushaltigem Aerosol (v.a. bei Aborten); möglicher Übertragungsweg bei Laborinfektionen
Orale Infektion:	Orale Aufnahme von virushaltiger Milch oder virushaltigem Blut von infizierten Weidetieren
Vertikale Übertragung:	Übertragung von infizierten trächtigen Tieren auf die Nachkommenschaft (beim Menschen bisher nicht bekannt)

Tab. 15: Geographische Verbreitung und Nachweismethodik des RVF in Afrika und Asien.

Ägypten	epidemisch, Virusnachweis	Angola	sporadisch, serologisch
Botswana	Sporadisch, serologisch	Burkina Faso	sporadisch, Virusisolierung
Guinea	sporadisch, Virusisolierung	Kenia	epidemisch, Virusisolierung
Kamerun	Sporadisch, serologisch	Zentralafrik. Republik	sporadisch, Virusisolierung
Malawi	Sporadisch, serologisch	Mali	sporadisch, serologisch
Mozambique	epidemisch, Virusisolierung	Namibia	epidemisch, Virusisolierung
Nigeria	epidemisch, serologisch	Senegal	epidemisch, Virusisolierung
Sambia	epidemisch, Virusisolierung	Simbabwe	sporadisch, Virusisolierung
Saudi-Arabien	epidemisch, Virusisolierung	Jemen	epidemisch, Virusisolierung
Somalia	Sporadisch, serologisch	Südafrika	epidemisch, Virusisolierung
Sudan	Epidemisch, Virusisolierung	Tansania	epidemisch, Virusisolierung
Uganda	epidemisch, Virusisolierung	Zaire	sporadisch, Virusisolierung
Tschad	Sporadisch, serologisch	Gabun	sporadisch, serologisch

von 1912. Eine Epizootie bei Schafen mit hoher Abortrate und Mortalität bei Lämmern in Kenia konnte retrospektiv als RVF identifiziert werden. Anfang der 30er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde der Nachweis geführt, dass es sich um eine virale Infektion handelt, die auf Haustiere und auf den Menschen übertragbar ist. 1948 wurde die Übertragung durch Stechmücken aufgezeigt. Nachfolgend auftretenden Epizootien und Epidemien in Afrika südlich der Sahara wurde keine größere Aufmerksamkeit und Bedeutung beigemessen.

1977/78 trat RVF erstmalig nördlich der Sahara in Ägypten auf. Dieser Ausbruch führte zu 20.000 bis 200.000 geschätzten menschlichen Infektionen in Ägypten mit insgesamt mindestens 600 Todesfällen. Seither tritt RVF regelmäßig in Afrika auf. In den Jahren 1999/2000 wurde RFV erstmalig außerhalb Afrikas in Saudi-Arabien und Jemen beobachtet, wo es zu einer Epizootie bei Haustieren und zu einer Epidemie führte. RVF ist eine Erkrankung, deren Auftreten vor allem von meteorologischen und ökologischen Bedingungen abhängt (MEEGAN et al. 1988; GOULD et al. 2009).

4.2.2. Erreger

Der Erreger des RVF ist ein Virus aus der Gattung Phlebovirus der Virusfamilie Bunyaviridae. Trotz der weiten Verbreitung des Virus sind bisher keine genetischen oder serologischen Varianten bekannt. Zinga-Virus, welches 1969 in der Zentralafrikanischen Republik isoliert wurde, und Lunyo-Virus, 1955 in Uganda isoliert, stellten sich als RVF-Virusstämme heraus, die antigenetisch nicht von anderen RVF-Viren unterschieden werden können (BOULOY et al. 2010).

4.2.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Das Virus des RVF wird im natürlichen Zyklus durch Stechmücken übertragen. Das Virus konnte in mehr als 30 Stechmückenarten verschiedener Gattungen nachgewiesen werden, in *Culex-*, *Aedes-*, *Stegomyia-*, *Eretmapodites-*, *Coquilletidia-*, *Culiseta* und *Anopheles*-Arten. Auch aus Gnitzen (*Culicoides*) und Kriebelmücken (*Simulium*) konnte RVF-Virus isoliert werden, allerdings ist deren Bedeutung im Viruszyklus unklar, und diese Isolate werden als eher zufällige Isolate nach virushaltigen Blutmahlzeiten gewertet. Insgesamt gilt RVF-Virus als eines der durch Stechmücken übertragenen Viren mit dem größten Spektrum an Vektoren. Diese große Zahl unterschiedlicher Überträger könnte für die Aufrechterhaltung des Virus-Übertragungszyklus in unterschiedlichen Regionen in ganz unterschiedliche Naturzyklen verantwortlich sein.

Ein tierisches Reservoir des RVF-Virus scheint nicht vorhanden und für die Aufrechterhaltung des Naturzykus

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

nicht notwendig zu sein. Im Rahmen des epizootischen Auftretens werden in erster Linie verschiedene Haustiere (Rinder, Schafe, Ziegen) infiziert, die die epizootische Übertragung in Gang bringen und für eine gewisse Zeit aufrechterhalten. Das natürliche Reservoir scheinen Stechmücken darzustellen, wobei die transovarielle Übertragung entscheidend ist. Das RVF Virus wird transovariell auf die Stechmückeneier übertragen. Die infizierten Eier vieler Stechmücken-Spezies werden am Erdboden abgelegt, und nach starken Regenfällen und Überschwemmungen können sich Mücken entwickeln, die sofort das Virus übertragen (Abb. 26) (Pepin et al. 2010).

Auf den Menschen können RVF Viren auf verschieden Weise übertragen werden (Tabelle 14).

Bis ins Jahr 1977 war RVF ausschließlich auf Afrika südlich der Sahara verbreitet Das erstmalige Auftreten in Ägypten und Sinai, das sich 1998/99 wiederholte, und das Auftreten außerhalb Afrikas im Jemen und in Saudi-Arabien in den Jahren 2000/2001 konnte allerdings eindeutig zeigen, dass sich das Verbreitungsgebiet des RVF unter geeigneten Gegebenheiten ausdehnen kann (Abb. 27). Mittlerweile wird in Fachkreisen selbst eine Ausbreitung nach Europa (z.. B. Iberische Halbinsel) nicht mehr grundsätzlich ausgeschlossen.

Die aktuelle bekannte Verbreitung des RVF umfasst bereits mehr als 25 Länder (Tabelle 15).

4.2.4. Klinik

Menschliche RVF-Infektionen wurden bis 1975 als unspezifische fieberhafte, nicht lebensbedrohliche Infekte beschrieben. Im Rahmen einer Epidemie in Südafrika traten bei einem Teil der erkrankten Patienten schwere Blutungen und Enzephalitis auf. Seither wird das RVF zur Gruppe der viralen hämorrhagischen Fieber des Menschen gezählt.

Die Inkubationszeit des RVF liegt meistens zwischen 3 und 6 Tagen. Der Beginn der Erkrankung ist meist akut, als fieberhafter, unspezifischer Infekt und kann sich in einem Teil der infizierten Patienten in einer zweiten Erkrankungsphase unter einer spezifischen Organsymptomatik (Blut, ZNS, Augen) manifestieren (Tabelle 16). Der Anteil von klinisch apparenten und subklinischen Infektionen beim RVF ist bisher nicht ausreichend geklärt.

4.2.5. Diagnostik

Die Diagnose eines RVF kann durch den direkten Nachweis des Virus im menschlichen Körper oder durch den Nachweis der auf die Infektion gebildeten Antikörper gestellt werden. Für den Nachweis des Rift Valley-Fieber-Virus stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung (Tabelle 17) (Pepin et al. 2010).

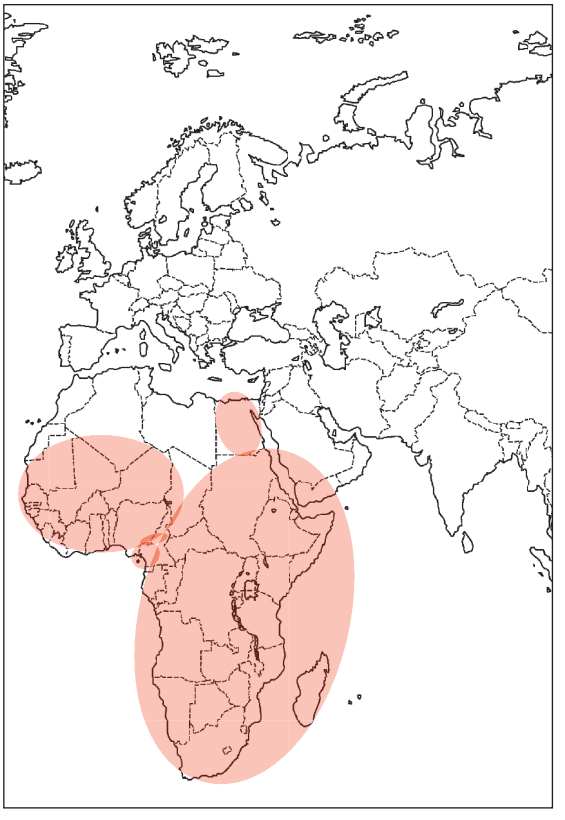

Abb. 28: Geographische Verbreitung des Rift Valley-Fieber-Virus.

Tab. 16: Nosologie des Rift Valley-Fiebers.

Fieberhafter, unspezifischer Virusinfekt	meist akuter Beginn mit Fieber, Muskel-, Kopfschmerz, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, gerötetem Gesicht, Konjunktivitis, Druckschmerzhaftigkeit der Leber. Dauer etwa 7 bis 10 Tage, häufig biphasischer Verlauf mit 1-2-tägigem fieberfreien Intervall nach 2-4 Tagen Erkrankungsdauer.
Hepatitis	akuter Beginn mit Fieber, Muskel-, Kopfschmerz, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Druckschmerzhaftigkeit der Leber; Transaminasen-Erhöhung, Ikterus; nicht von viraler Hepatitis A, E unterscheidbar.
Enzephalitis	Seltene Komplikation eines RVF. Auftreten meist 6 bis 12 Tage nach Abklingen der Fiebersymptomatik mit typischem Bild einer schweren Enzephalitis: Kopfschmerz, Meningismus, Desorientiertheit bis hin zur Einschränkung des Bewusstseins oder Koma. Laborchemisch Erhöhung des Liquor-Eiweiß und mäßige Lymphozytose im Liquor, in den meisten Fällen gutartiger Verlauf, selten bleibende ZNS-Symptomatik, z. B. mit epileptischen Attacken.
Retinitis	Gegen Ende des unspezifischen fieberhaften Infekts klagt ein Teil der Patienten über Augenschmerzen und zunehmende Einschränkung der Sehfähigkeit. Ophthalmologisch werden typische baumwollartige Veränderungen an der Netzhaut gesehen, die die Diagnose Retinitis erlauben. Ist nur ein Auge betroffen, ist bei den meisten Patienten nur eine geringe Beeinträchtigung zu beobachten. Bei beidseitiger Retinitis kommt es zu einer massiven Beeinträchtigung. Bei einem Teil dieser Patienten konnte eine Besserung der Symptomatik beobachtet werden, beim Rest kam es zu einem dauernden, irreversiblen Verlust der Sehfähigkeit.
Hämorrhagisches Fieber	Mehrere hundert tödlich verlaufene Erkrankungsfälle im Rahmen der Epidemie in Ägypten 1977/78. Meist entwickeln sich hämorrhagische Symptome ab dem Ende der ersten Erkrankungswoche. Beginn häufig mit Nasenbluten, Nachbluten aus Punktionsstellen, Blutungen im Gastrointestinaltrakt mit nachfolgendem Bluterbrechen und blutigen Stühlen oder Teerstühlen. Schweres Erkrankungsbild mit hoher Letalität. (insgesamt etwa 1 bis 5 % aller klinisch verlaufenden RVF-Infektionen).

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 17: Diagnostische Verfahren zum Nachweis von Rift Valley-Fieber-Virusinfektionen.

Nukleinsäure-Nachweis	Verfahren der Wahl: Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR): Die RT-PCR kann aus Blut und aus verschiedenen Geweben (Leber, Milz, Lymphknoten, Abortus-Material) durchgeführt werden. Nach RNA-Extraktion kann das Material gefahrlos gehandhabt werden.
Antigen-Nachweis	Antigen-ELISA zum Nachweis viraler Proteine; Untersuchungsmaterial sind Serum/Plasma oder Gewebe (Leber, Milz, Nieren, Lymphknoten).
Immunhistochemischer Nachweis	Nachweis von viralen Antigenen in fixierten Gewebeschnitten mittels monoklonaler markierter Antikörper; insbesondere zur Diagnostik post mortem geeignet.
Viruskultur	Mittels Zellkultur oder Tier (intrazerebrale oder intraperitoneale Inokulation von Babymäusen oder Hamstern). Die Identifizierung erfolgt dann mittels RT-PCR oder mittels monoklonaler Antikšrper. Dauer über mehrere Tage; Arbeiten mit lebenden Viren unter L3-Bedingungen; vor allem zur Typisierung von Virusstämmen für epidemiologische Fragen von Bedeutung.
Antikörper-Nachweis	Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern mittels ELISA, Immunfluoreszenz oder Nachweis eines mehr als vierfachen Titeranstiegs im Neutralisationstest; sicher ab dem 7. Erkrankungstag; Kreuzreaktivitäten mit anderen Phleboviren möglich und über Neutralisationstest auszuschließen.

4.2.6. Therapie

Eine virusspezifische Therapie des RVF ist bisher nicht verfügbar. Ribavirin wurde im Verlauf einer Epidemie auf der Arabischen Halbinsel bei einem kleinen Teil der Patienten eingesetzt, jedoch mit nicht aussagekräftigen Behandlungsergebnissen. In Tiermodellen erwies sich spezifisches Plasma von Patienten mit überstandener RVFV-Infektion als günstig. Daten zur Therapie beim Menschen fehlen allerdings bisher. Im Tiermodell erwies sich auch Interferon als wirksam, allerdings fehlen auch hierzu aussagekräftige Studienergebnisse beim Menschen. Ansonsten ist insbesondere eine symptomatische Therapie mit Durchführung intensivmedizinischer Maßnahmen wichtig. In Patienten und in Patientenblut sind hohe Virusmengen nachweisbar. Daher ist eine nosokomiale Übertragung nicht auszuschließen, obwohl bisher noch nicht beschrieben. Insbesondere Arbeiten mit Blut entsprechender Patienten sollten daher nur unter entsprechenden Sicherheitsbedingungen durchgeführt werden.

4.2.7. Prophylaxe

In den USA wurde ein formalininaktivierter Impfstoff aus in Zellkultur gezüchtetem Virus entwickelt. Dieser Impfstoff ist auf experimenteller Basis für Personengruppen mit hohem Infektionsrisiko verfügbar. Über die Schutzrate und eventuelle Nebenwirkungen sind keine aussagekräftigen Daten verfügbar. Der Impfstoff wurde bisher nur in Einzelfällen und kleinen Gruppen mit experimentellen Labortätigkeiten verabreicht (IKEGAMI et al. 2009).

Ansonsten bleiben ausschließlich Methoden der individuellen Expositionsprophylaxe. Dazu zählen alle Möglichkeiten der Stechmücken-Prophylaxe. Diese sollten ganztägig durchgeführt werden, da die große Anzahl der möglichen Überträger tag- und nachtaktive Arten einschließt.

RVF-Virus wird auch durch direkten Kontakt mit tierischem Material oder durch orale Aufnahme von virushaltiger Milch oder Blut übertragen. Damit sollte auch der Kontakt mit potenziell infiziertem Material, der Verzehr von unbehandelten Tierprodukten und der Kontakt mit menschlichen Untersuchungsmaterialien vermieden werden.

4.2.8. Zusammenfassung

Rift Valley-Fieber-Virus ist ein Virus der Gattung Phlebovirus in der Familie Bunyaviridae. Es wird allerdings, anders als die übrigen Phleboviren, nicht durch Phlebotomen, sondern durch Stechmücken übertragen. Dabei kann das Virus ganz verschiedene Stechmückenarten als Vektoren benützen. Der natürliche Übertragungszyklus des Rift Valley-Fieber-Virus wird in erster Linie durch transovarielle Übertragung aufrechterhalten. Wirbeltiere (Rinder, Schafem Ziegem Kamele, Antilopen) scheinen als Amplifikationswirte für das Zustandekommen eines epidemischen Auftretens von Bedeutung zu sein. Rift Valley-Fieber tritt hauptsächlich in Afrika südlich der Sahara auf. In den letzten Jahren zeigte es eine zunehmend invasive Ausbreitung u.a. nach Ägypten, nach Saudi-Arabien und in den Jemen. Auf der Arabischen Halbinsel hat es mittlerweile einen ständigen endemischen Übertragungszyklus etablieren können. Rift Valley-Fieber ist die humanmedizinisch wichtigste durch Stechmücken übertragene Bunyavirus-Infektion. Derzeit gibt es keinen allgemein verfügbaren Impfstoff und keine nachgewiesen wirksame Therapie. Rift Valley-Fieber-Virus stellt aufgrund seiner invasiven Ausbreitungstendenz auch eine Gefahr für eine Einschleppung und Etablierung in Europa dar.

4.3. Weitere durch Stechmücken übertragene Infektionen mit Bunyaviridae

Die Familie Bunyaviridae zählt mit mehr als 350 bekannten Viren zu den größten bekannten Virusfamilien. Sie sind weltweit verbreitet, allerdings mit Schwerpunkten in Südamerika und in Afrika (KARABATSOS 1985, ;FAUQUET et al. 2005). Über einen Großteil dieser Bunyaviren ist, außer dem Ort und dem Vektor oder Wirbeltierwirt, aus dem sie isoliert worden sind, wenig bekannt. Für mehr als 30 Bunyaviren ist die Humanpathogenität belegt. Es handelt sich überwiegend um fieberhafte Allgemeinerkrankungen. Die wichtigen Charakteristika dieser bekannt humanpathogenen Orthobunyaviren sind in der Tabelle 18 aufgeführt. Es werden al-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 18: Humanpathogene Orthobunyaviren.

Bunyavirus	Vektor	Wirt	Verbreitung	Symptomatik
Bunyamwera	*Aedes*, spp., *Mansonia* spp., *Culex* spp.	Möglicherweise Haustiere, Menschen, Affen	Afrika	Fieberhafter Allgemeininfekt, Meningitis, Enzephalitis
Cache Valley	*Culiseta* spp., *Anopheles* spp., *Aedes* spp.	Nagetiere, möglicherweise Haustiere	Nord-, Mittrel-, Südamerika	Fieberhafter Allgemeininfekt
Calovo	*Anopheles* spp. *Coquillettidia* spp., *Aedes punctor*	Paarhufer, bes. Haustiere	Europa, Russland, Sri Lanka	Fieberhafter Allgemeininfekt
Fort Sherman	Culicidae?	?	Panama	Fieberhafter Allgemeininfekt
Garissa	*Aedes* spp.?	Nagetiere?	Ostafrika	Hämorrhagisches Fieber
Germiston	*Culex rubinotus*	Nagetiere, möglicherweise Haustiere	Afrika: Uganda und südlich davon	Fieberhafter Infekt mit Exanthem
Ilesha	*Anopheles gambiae*	unbekannt	Afrika südlich der Sahara	Fieberh. Infekt m. Exanthem
Ngari (möglicherweise identisch mit Garissa-Virus)	*Aedes* spp.?	Nagetiere?	Ostafrika	Hämorrhagisches Fieber
Shokwe	*Anopheles brohieri*, *Aedes* spp. *Mansonia africana*	Nagetiere (?)	Westafrika, Südafrika, Kenia	Fieberhafter Infekt
Tensaw	*Anopheles* spp., *Aedes* spp., *Culex* spp., *Mansonia* spp.	Evtl. Waschbären, Nagetiere	Südost-USA	Enzephalitis
Bwamba	*Anopheles* spp.	Haustiere, Huftiere	Afrika südlich der Sahara	Fieberhafter Allgemeininfekt
Apeu	*Aedes* spp., *Culex* spp.	Nagetiere	Brasilien	Fieberhafter Allgemeininfekt
Caraparu	*Culex* spp.	Nagetiere	Südamerika	Fieberhafter Allgemeininfekt
Catu	*Culex portesi*, *Culex* spp., *Anopheles nimbus*	Nagetiere	Brasilien, Französisch-Guyana, Trinidad	Fieberhafter Allgemeininfekt
Guama	*Culex portesi*, *Culex* spp., *Aedes* spp. *Mansonia* spp., *Psorophora* spp.	Nagetiere	Südamerika	Fieberhafter Allgemeininfekt
Guaroa	*Anopheles neivai*	?	Kolumbien, Peru, Brasilien, Bolivien	Fieberhafter Allgemeininfekt
Itaqui	*Culex vomerifer*, *Culex* spp.	Nagetiere	Brasilien	Fieberhafter Allgemeininfekt
Madrid	*Culex vomerifer*	Nagetiere	Panama	Fieberhafter Allgemeininfekt
Marituba	*Culex* spp.	Nagetiere, *Cebus* spp.	Brasilien	Fieberhafter Allgemeininfekt, Hepatitis
Murutucu	*Culex portesi*, *Culex* spp., *Sabethes* sp., *Coquillettidia venezuelensis*	Nagetiere, *Cebus* spp.	Brasilien, Französisch-Guyana	Fieberhafter Allgemeininfekt
Nepuyo	*Culex* spp.	Nagetiere, Fledermäuse	Brasilien, Trinidad, Mittelamerika	Fieberhafter Allgemeininfekt
Oriboca	*Culex portesi*, *Culex* spp., *Sabethes* sp., *Aedes* spp., *Mansonia* spp., *Psorophora* spp.	Nagetiere, *Cebus* spp.	Brasilien, Surinam, Französisch-Guyana, Trinidad	Fieberhafter Allgemeininfekt
Ossa	*Culex vmerifer*, *Culex taeniopus*	Nagetiere	Panama	Fieberhafter Allgemeininfekt
Restan	*Culex* spp.	?	Trinidad, Surinam	Fieberhafter Allgemeininfekt
Nyando	*Anopheles funestus*, *Aedes darzieli*	?	Kenia, Senegal, Zentralaf. Republik	Fieberhafter Allgemeininfekt, Erbrechen
Oriboca	*Culex portesi*, *Culex* spp., *Sabethes* sp., *Aedes* spp., *Mansonia* spp., *Psorophora* spp.	Nagetiere, *Cebus* spp.?	Brasilien, Surinam, Französisch-Guyana, Trinidad	Fieberhafter Allgemeininfekt
Shuni	*Culex* spp., *Culicoides* spp.	?	Nigeria, Südafrika	Fieberhafter Allgemeininfekt
Tucunduba	*Psorophora ferox*	?	Brasilien	Fieber, Enzephalitis
Wyeomyia	*Anopheles* spp., *Wyeomyia* spp., *Aedes* spp., *Psorophora* spp., *Sabethes* spp., *Culex* spp.,	?	Norden Südamerikas	Fieberhafter Allgemeininfekt
Xingu	Culicidae?	?	Südamerika	Fieberhafter Allgemeininfekt
Pongola	*Anopheles* spp., *Aedes* spp., *Mansonia* spp.	?	Afrika südlich der Sahara	Fieberhafter Allgemeininfekt
Gan Gan	*Aedes* spp. *Culex* spp.	?	Australien	Fieberhafter Allgemeininfekt
Anopheles A	*Anopheles boliviensis*, *A. naivei*	?	Kolumbien	Fieberhafter Allgemeininfekt
Tacaiuma	*Anopheles* spp., *Haemagogus* spp.	Nagetiere?, Fledermäuse?, *Cebus apella*	Französisch-Guyana, Argentinien	Fieberhafter Allgemeininfekt
Wanowrie	*Culex quinquefasciatus*?	?	Indien, Sri Lanka, Ägypten, Iran	Fieber, gastrointestinale Blutung, Erbrechen
Tataguine	*Anopheles funestus*, *A. gambiae*, *Mansonia aurites*	?	Afrika südlich der Sahara	Fieberhafter Allgemeininfekt mit Exanthem

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

lerdings immer wieder neue Bunyaviren isoliert, und für bekannte, bisher als apathogen geltende Orthobunyaviren wird die Human- oder Tierpathogenität belegt. Deshalb ist davon auszugehen, dass weitere Bunyaviren als Erreger menschlicher und tierischer Erkrankungen identifiziert werden. Durch das segmentierte Genom besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer Rekombination von zwei unterschiedlichen Orthobunyaviren. Damit können weitere, neue Bunyaviren mit einer neuen Virulenz entstehen. Zusätzlich kann damit gerechnet werden, dass durch ökologische Veränderungen der Mensch in die Übertragungszyklen von Bunyaviren eindringt und damit mit Viren in Kontakt kommen kann, die bisher noch nicht auf den Menschen übertragen worden sind.

5. Durch Stechmücken übertragene Infektionen mit Reoviridae

5.1. Einleitung

Die Familie Reoviridae umfasst fünf Gattungen mit Wirbeltierviren. Während die Gattungen Rotavirus und Reovirus keine Arboviren enthalten, zählen die Genera Orbivirus, Coltivirus und Seadornavirus zur Gruppe der Arboviren. Alle Reoviren besitzen ein segmentiertes Genom aus Doppelstrang-RNA, Orbiviren besitzen 10 Segmente, Coltiviren und Seadornaviren besitzen jeweils 12 Segmente. Der morphologische Aufbau aller Reoviren ist ähnlich. Die virale Nukleinsäure wird durch zwei Protein-Capsidhüllen umhüllt. Über das Prototypvirus der Orbiviren, das Bluetongue-Virus, sind umfangreiche morphologische und molekularbiologische Untersuchungen verfügbar. Alle bekannten Coltiviren werden von Zecken übertragen. In der Gattung Orbivirus werden die meisten Viren von Gnitzen übertragen. Allerdings wurden bei den Orbiviren zwei humanpathogene Viren isoliert, die von Stechmücken übertragen werden. In der Gattung Seadorna-Virus finden sich bisher drei Viren, wovon Banna-Virus als Erreger von Enzephalitis beim Menschen in China isoliert wurde.

5.2. Lebombo-Virus-Infektionen

Lebombo-Virus wurde 1968 bei einem Kind mit einem fieberhaften Infekt in Ibadan, Nigeria, isoliert. Es handelt sich um den bisher einzigen bekanten dokumentierten Fall einer humanen Infektion mit diesem Virus. Lebombo-Virus besitzt den typischen Aufbau von Orbiviren. Serologische verwandschaftliche Beziehungen zu anderen Orbiviren bestehen nicht. Lebombo-Virus bildet in der Gattung Orbivirus einen eigenen Serokomplex. Die Übertragung erfolgt vermutlich durch Stechmücken. Das Virus konnte in Nigeria aus *Mansonia africana* und in Südafrika aus *Aedes circumluteolus* isoliert (KARABATSOS 1985) werden. Weitere Informationen zu diesem Virus liegen bisher nicht vor.

5.3. Orungo-Virus-Infektionen

Orungo-Virus wurde 1959 aus *Anopheles funestus* in Uganda isoliert (KARABATSOS 1985). Es handelt sich um ein Orbivirus mit typischem Aufbau. Es besteht keine serologische Verwandschaft zu anderen Orbiviren, so dass von einem eigenen Serokomplex Orungo-Virus ausgegangen wird. Momentan sind vier unterschiedliche Virustypen bekannt. Molekularbiologische Untersuchungen zum Orungo-Virus liegen bisher nicht vor.

Seit der Erstisolierung wurde Orungo-Virus immer wieder aus Patienten mit fieberhaften Infektionen isoliert, häufig im Rahmen von Gelbfieberausbrüchen. Im Rahmen einer Fieber-Studie in Nigeria wurde es aus drei Patienten mit unspezifischem fieberhaften Infekt unter insgesamt 370 untersuchten Patienten isoliert (MONATH et al. 1971). Seither wurde es in verschiedenen Ländern Afrikas südlich der Sahara (u.a. Kamerun, Ghana, Gambia, Zentralafrikanische Republik, Senegal, Elfenbeinküste, Uganda) nachgewiesen. Das Virus scheint häufig Menschen zu infizieren. In den wenigen verfügbaren serologischen Untersuchungen liegen die Antikörper-Seroprävalenzraten bei bis zu 75 %. Zum Übertragungszyklus liegen keine Daten vor. Orungo-Virus verursacht beim Menschen einen fieberhaften Infekt mit Kopfschmerzen und sehr selten eine Meningitis. Bisher wurden keine Todesfälle gemeldet. Es gibt derzeit weder eine Möglichkeit der spezifischen Therapie noch der spezifischen Prophylaxe.

5.4. Banna-Virus-Infektionen

Banna-Virus wurde erstmalig aus Stechmücken in China isoliert. Es zeigte sich, dass das Virus 12 Segmente doppelsträngiger RNA besitzt, und es wurde ursprünglich in das Genus Coltivirus gestellt. Weitergehende molekularbiologische Untersuchungen zeigten jedoch, dass deutliche Unterschiede zum Colorado-Zeckenstichfieber-Virus bestehen, so dass das Virus zusammen mit zwei weiteren Viren (Kadipiro-Virus, Liaoning-Virus) in ein eigenes Genus – Seadorna-Virus (**S**outh **E**astern **A**sia **Do**deca **RNA** Virus) gestellt wurde. Weitere Isolate des Banna-Virus stammen aus Indonesien. Das Virus konnte bisher aus Stechmücken der Gattungen *Culex* und *Anopheles* isoliert werden. Weitere Informationen zum natürlichen Zyklus des Virus oder zu Vertebratenwirten liegen bisher nicht vor (FAUQUET et al. 2005).

Banna-Virus konnte aus Liquor von Patienten mit Meningoenzephalitis isoliert werden. Es gilt daher als humanpathogen. Über die humanmedizinische Bedeutung liegen allerdings keine genauen Daten vor. Serolo-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

gische Untersuchungen beim Menschen in bekannten Verbreitungsgebieten sind nicht verfügbar. Nach Auskunft chinesischer Experten spielt es gegenüber dem Virus der Japanischen Enzephalitis (im Süden Chinas) und dem Virus der Russischen Frühjahr-Sommer-Enzephalitis (RSSE, im Nordosten des Landes) eine geringe Rolle (ATTOUI et al. 2005).

6. Durch Stechmücken übertragene Infektionen mit Rhabdoviridae

6.1. Einleitung

Die Rhabdoviren werden aufgrund eines gemeinsamen morphologisches Aufbaus und einer nicht-segmentierten Einzelstrang-RNA mit negativer Polarität zur Familie Rhabdoviridae zusammengefasst. Die Virusfamilie wird aus zwei Gattungen gebildet. Während in der Gattung Rhabdovirus ausschließlich Tollwut-Viren und verwandte Viren enthalten sind, die durch Wirbeltiere übertragen werden, finden sich in der Gattung Vesiculovirus rund 30 verschiedene Viren, die durch Arthropoden übertragen werden. Darunter werden die beiden Typus-Spezies Vesicular-Stomatitis-Virus Subtyp New Jersey und Subtyp Indiana u.a. durch Stechmücken übertragen. Die epidemiologische Rolle von Stechmücken (*Aedes* spp. *Mansonia* spp.) ist allerdings bisher nur unzureichend geklärt. Die Viren werden auch in verschiedenen Ceratopogoniden und Phlebotominen gefunden.

6.2. Vesicular Stomatitis-Virus-Infektionen

Beide Subtypen des Vesicular Stomatitis-Virus, der Subtyp New Jersey und der Subtyp Indiana, können beim Menschen zu Infektionen führen und Erkrankungen verursachen. Die beiden Viren kommen ausschließlich auf dem amerikanischen Kontinent vor. Allerdings scheint eine hohe Virusdosis notwendig zu sein, um den Menschen zu infizieren. Vesicular Stomatitis-Virus-Infektionen werden daher insbesondere bei Laborarbeitern und bei Tierärzten beschrieben. Bei Laborarbeitern wird eine Übertragung durch Aerosol oder Kontaktinfektion vermutet. Tierärzte infizieren sich vermutlich ebenfalls über virushaltige Respirationstrakt-Aerosole oder Speichel. Eine Übertragung über Stechmücken beim Menschen wurde bisher nicht beschrieben. Nur ein kleiner Teil der Infektionen scheint zu Symptomen zu führen. Die Erkrankung beim Menschen äußert sich als fieberhafter unspezifischer Infekt mit Muskelschmerzen, Abgeschlagenheit, Übelkeit und Erbrechen. Bei einem Viertel der Erkrankten zeigt sich um Mund, Nase und auf der Schleimhaut ein vesikuläres Exanthem. Die Erkrankung ist üblicherweise selbstlimitierend. Es wurden allerdings zwei Fälle von Enzephalitis beschrieben, davon eine Infektion bei einem Kind tödlich verlaufend (WEBB et al. 1988). Für einen weiteren Subtyp des Virus, Vesicular Stomatitis-Virus, Subtyp Alagoas, wird eine Pathogenität für den Menschen vermutet. Nach den bisher verfügbaren Daten wird der Subtyp Alagoas jedoch durch Sandmücken übertragen.

7. Zitierte und weiterführende Literatur

ATTOUI H., JAAFAR F.M., DE MICCO P. & X. DE LAMBALLERIE (2005): Coltivitruses and Seadornaviruses in North America, Europe, and Asia. — Emerg. Infect. Dis. **11**: 1673-1679.

ASPÖCK H. (1996): Stechmücken als Virusüberträger in Mitteleuropa. — Nova Acta Leopoldina NF **71**, Nr. 292: 37-55.

ASPÖCK H. (2008): Klimawandel und die Ausbreitung von Krankheiten: Durch Arthropoden übertragene Infektionen in Mitteleuropa. — Entomologica romanica **12**: 343-362.

BECK C.E. & R.W.G. WYCKOFF (1938): Venezuelan equine encephalomyelitis. — Science **88**: 530.

BECKHAM J.D. & K.L. TYLER (2009): Clinical manifestations of neurological disease. — In: DIAMOND M.S. (ed.), West Nile encephalitis virus infection. Springer, New York: 69-96.

BOULOY M. & F. WEBER (2010): Molecular biology of Rift Valley Fever virus. — Open Virol. J. **4**: 8-14.

BRAULT A.C. (2009): Changing patterns of West Nile virus transmission: altered vector competence and host susceptibility. — Vet. Res. **40**: 43-62.

BRUGGER K. & F. RUBEL (2009): Simulation of climate-change scenarios to explain Usutu-virus dynamics in Austria. — Prev. Vet. Med. **88**: 24-31.

CALISHER C.H. (1994): Medically important arboviruses in the United States and Canada. — Clin. Microbiol. Rev. **7**: 89-116.

CALISHER C.H. & E.A. GOULD (2003): Taxonomy of the virus family Flaviviridae. — Adv. Virus Res. **59**: 1-19.

CORBET P.S., WILLIAMS M.C. & J.D. GILLETT (1961): O'nyong-nyong fever: an epidemic virus disease in East Africa. IV. Vector studies at epidemic sites. — Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. **55**: 463-469.

EBEL G.D. & L.D. KRAMER (2009): West Nile virus: Molecular epidemiology and diversity. — In: DIAMOND M.S. (ed.), West Nile encephalitis virus infection. Springer, New York: 25-44.

EDWARDS C.J., WELCH S.R. & J. CHAMBERLAIN (2007): Molecular diagnosis and analysis of chikungunya virus. — J. Clin. Virol. **39**: 271-275.

ENDY T.P. & A. NISALAK (2002): Japanese encephalitis virus: ecology and epidemiology. — Curr. Topics Micriobiol. Immunol. **267**: 11-48.

ENDY T.P., NISALAK A. & D.W. VAUGHN (2008): Diagnosis of Dengue virus infections. — in: HALSTEAD S.B. (Ed.): Dengue. Imperial College Press. London: 327-360.

FARRAR J. (2008): Clinical Features of Dengue. — in: HALSTEAD S.B. (ed.), Dengue. Imperial College Press. London: 171-191.

FAUQUET C.M., MAYO M.A., MANILOFF J., DESSELBERGER U. & L.A. BALL (2005): Virus Taxonomy: Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. — Elsevier, San Diego.

FIGUEIREDO L.T. (2007): Emergent arboviruses in Brazil. — Rev. Soc. Bras. Med. Trop. **40**: 224-229.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Galbraith S.E. & A.D.T. Barrett (2009): Yellow fever. — In: Barrett A.D.T. & L.R. Stanberry (eds), Vaccines for biodefense and emerging and neglected diseases. Academic Press, London: 754-789.

Giltner L.T. & M.S. Shahan (1933): The 1933 outbreak of euine encephalomyelitis in the eastern states. — North Am. Vet. **14**: 25-27.

Gonzalez-Scarano F., Jacoby D., Griot C. & N. Nathanson (1992): Genetics, infectivity and virulence of California serogroup viruses. — Virus Res. **24**: 123-135.

Gould E.A.. & S. Higgs (2009): Impact of climate change and other factors on emergin arbovirus diseases — Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. **103**: 109-121.

Griffith D.E. (2007): Togaviridae: The viruses and their replication. — In: Knipe D.M. (ed.), Fields Virology. 5th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia: 1023-1068.

Haddow A.J., Davies C.W. & A.J. Walker (1960): O'nyong-nyong fever: an epidemic virus disease in East Africa. I. Introduction. — Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. **54**: 517-521.

Halstead S.B. (2008a): Dengue: Overwiew and History. — In: Halstead S.B. (ed.), ++++ Dengue. Imperial College Press. London: 1-28.

Halstead S.B. (2008b): Dengue: Epidemiology. — In: Halstead S.B. (ed.), Dengue. Imperial College Press. London: 75-122.

Halstead S.B. & E.J. O'Rourke (1977): Antibody enhanced dengue virus infection in primate leucocytes. — Nature **265**: 739-741.

Henchal E.A. & J.R. Putnak (1990): The dengue viruses. — Clin. Microbiol. Rev. **3**: 376-396.

Hubálek Z. (2008): Mosquito-borne viruses in Europe. — Parasitol. Res. **103** (Suppl. 1): S29-S43.

Ikegami T. & S. Makino (1977): Rift Valley Fever vaccines. — Vaccine **27** (suppl. 4): 69-72.

Jacups S.P., Whelan P.I. & B.J. Currie (2008): Ross river virus and Barmah Forest virus infections: a review of history, ecology, and predictive models, with implications for tropical northern Australia. — Vector Borne Zoonotic Dis **8**: 283-297.

Jöst H., Bialonski A., Storch V., Günther S., Becker N. & J. Schmidt-Chanasit (2010): Isolation and phylogenetic analysis of Sindbis viruses from mosquitoes in Germany. — J. Clin. Microbiol. **48**: 1900-1903.

Johnson B.K. (1988): O'Nyong Nyong Disease. — In: Monath T. (ed.), The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. III. CRC Press, Boca Raton: 217- 224.

Jupp P.G. & B.M. McIntosh (1988): Chikungunya virus disease. — In: Monath T. (ed.), The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. II. CRC Press, Boca Raton: 137-158.

Kaiser R. & G. Dobler (2010): Japan-Enzephalitis und Zecken-Enzephalitis: Ähnlichkeiten und Unterschiede. — MMW Fortschr. Med. **152**: 44-45.

Karabatsos N. (1985): International Catalogue of Arboviruses. — American Society of Tropical Medicine and Hygiene. San Diego.

Kuhn R.J. (2007): Togaviridae: The viruses and their replication. — In: Knipe D.M. (ed.), Fields Virology. 5th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia: 1001-1022.

Laine M., Luukainen R. & A. Toivanen (2004): Sindbis viruses and other alphaviruses as cause of human arthritic disease. — J. Intern. Med. **256**: 457-471.

LeDuc J.W. & F.P. Pinheiro (1988): Oropouche Fever. — In: Monath T. (ed.), The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. IV. CRC Press, Boca Raton: 1-27.

Luby J.P. (1995): St. Louis encephalitis, Rocio encephalitis and West Nile fever. — In: Poterfield J.S. (ed.), Exotic viral infections. Chapman & Hall Medical, London: 183-202.

Lundström J.O. (1999): Mosquito-borne viruses in Western Europe: a review. — J. Vector. Ecol. **24**: 1-39.

Mackenzie J.S., Barrett A.D.T. & V. Deubel (2002a): The Japanese Encephalitis serological group of flaviviruses: abrief introduction to the group. — Curr. Topics Micriobiol. Immunol. **267**: 1-10.

Mackenzie J.S., Johansen C.A., Ritchie S.A., van den Hurk A.F. & R.A. Hall (2002b): Japanese encephalitis virus as an emerging virus: The emergence and spread of Japanese encephalitis virus in Australasia. — Curr. Topics Micriobiol. Immunol. **267**: 49-74.

Mackenzie J.S. & D.T. Williams (2010): The zoonotic flaviviruses of southern, souther-eastern and eastern Asia and Australasia: The potential for emrgent viruses. — Zoonoses Public Health (im Druck).

Marshall I.D. (1988): Murray Valley and Kunjin encephalitis. — In: Monath T. (ed.), The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. III. CRC Press, Boca Raton: 1151-190.

McJunkin J.E., de los Reyes E.C., Irazuzta M.J., Khan R.R., Minnich L.L., Fu K.D., Lovett G.D., Tsai T.F. & A. Thompson (2001): La Crosse encephalitis in children. — N.Engl. J. Med. **344**: 801-807.

McJunkin J.E., Khan R.R. & T.F. Tsai (2001): California - La Crosse encephalitis. — Infect.Dis. Clin. North. Am. **12**: 83-93.

Meegan J.M. & C.L. Bailey (1988): Rift Valley Fever. — In: Monath T. (ed.), The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. IV. CRC Press, Boca Raton: 51-76.

Meyer K.F., Haring C.M.. & B. Howitt (1931): The etiology of epizootic encephalomyelitis of horses in the San Joaquin Valley, 1930. — Science **74**: 227.

Monath T.P. (1988): Yellow fever. — In: Monath T. (ed.), The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. V. CRC Press, Boca Raton: 139-231.

Morris C.D. (1988): Eastern Equine Encephalomyelitis. — In: Monath T. (ed.), The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. III. CRC Press, Boca Raton: 1-20.

Murgue B., Zeller H. & V. Deubel (2002): The ecology and epidemiology of West Nile virus in Africa, Europe and Asia. — Curr. Topics Micriobiol. Immunol. **267**: 195-222.

Nimmo J.R. (1928): An unusual epidemic. — Med. J. Aust. **1**: 549-552.

Peppin M., bouloy M., Bird B.H., Kemp A. & J. Pawska (2010): Rift Valley Fever virus (Bunyaviridae; Phlebovirus): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. — Vet. Res. **41**: 61-101.

Pfeffer M. & G. Dobler (2010): Emergence of arboviruses by animal trade and migration. — Parasit Vectors **3**: 35-62.

Pfeffer M., Zöller G., Essbauer S., Tomaso H., Behrens-Riha N., Löscher T. & G. Dobler (2008): Clinical and virological characterization of imported cases of Chikungunya fever. — Wiener Klin. Wochenschr. **120** (suppl. 4): 95-100.

Pinheiro F.P. & J.W. LeDuc (1988): Mayaro virus disease. — In: Monath T. (ed.), The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. III. CRC Press, Boca Raton: 138-150.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Reed W., Carroll J., Agramonte A. & J.W. Lazear (1900): Etiology of yellow fever. Preliminary note. — Philadelphia Med. J. **6**: 790-792.

Reisen W.K. & T.P. Monath (1988): Western Equine Encephalomyelitis. — In: Monath T. (ed.), The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. V. CRC Press, Boca Raton: 90-138.

Roehrig J.T., Layton M., Smith P., Campbell G.L., Nasci R. & R.S. Lanciotti (2002): The emergence of West Nile virus in North America: Ecology, Epidemiology, and surveillance. — Curr. Topics Micriobiol. Immunol. **267**: 223-240.

Ross R.W. (1956): The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. — J. Hyg. (Lond.): **54**: 177-91.

Russel R.C. (2002): Ross River virus: ecology and distribution. — Annu. Rev. Entomol. **47**: 1-31.

Schuffenecker I., Iteman I. & A. Michault (2006): Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. — PLoS Med. **3**: e263.

Smithburn K.C., Hhughes T.D., Burke A.W. & J.H. Paul (1940): A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. — Am. J. Trop. Med. **20**: 471-492.

Tsai T.F. & C.J. Mitchell (1988): St. Louis Encephalitis. — In: Monath T. (ed.), The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. IV. CRC Press, Boca Raton: 113-144.

Vaughn D.W. Greeen S., Kalayanarooj S., Innis B.L., Nimmanitya S., Suntayakorn S. Endy T.P., Raengsakulrach B., Rothman A.L., Ennis F.A. & A. Nisalak (2000): Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. — J. Infect. Dis. **181**: 2-9.

Walton T.T. & M.A. Grayson (1988): Venezuelan Equine Encephalomyelitis. — In: Monath T. (ed.), The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. IV. CRC Press, Boca Raton: 203-232.

Webb P.A. & T.P. Monath (1988): Rhabdovirus and Vesiculovirus infections in humans. — In: Porterfield J.S. (Ed.): Exotic Viral Infections. Chapman & Hall Medical, London: 316-319.

Weissenböck H., Kolodziejek J., Url A., Lussy H., Rebel-Bauder B. & N. Nowotny (2002): Emergence of Usutu viruws, an African mosquito-borne flavivirus of the Japanese encephalitis group, in Central Europe. — Emerg. Infect. Dis. **8**: 652-656.

WHO (1997): Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention.and control. — World Health organization, Geneva, Switzerland,

Zacks M.A. & S. Paessler (2010): Encephalitis alphaviruses. — Vet. Microbiol.: **140**: 281-286.

Anschriften der Verfasser:

Dr. Gerhard Dobler
Abteilung für Virologie und Rickettsiologie
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
Neuherbergstrasse 11
D-80937 München
E-Mail: gerharddobler@bundeswehr.org

Univ.-Prof. Dr. Horst Aspöck
Abteilung für Medizinische Parasitologie
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
Medizinische Universität Wien
Kinderspitalgasse 15
A-1095 Wien
E-Mail: horst.aspoeck@meduniwien.ac.at

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Denisia

Jahr/Year: 2010

Band/Volume: 0030

Autor(en)/Author(s): Dobler Gerhard, Aspöck Horst

Artikel/Article: Durch Stechmücken übertragene Arboviren als Erreger von Infektionen des Menschen 501-553