

Seltenerer zeckenübertragene Krankheiten Teil II:

Viren, Tularämie und Babesiose

R. Braun, D. Hassler, P. Kimmig

Zusammenfassung: Im zweiten Teil des Manuskriptes werden weitere zeckenübertragene Virusinfektionen der Menschen angesprochen. Hierzu gehören verschiedene Bunya-, Reo- und Flaviviren. Weiterhin wird die Tularämie als bakterielle Infektion, sowie die Babesiose als zeckenübertragende Parasitose vorgestellt.

Schlüsselwörter: Krim-Kongo-Fieber – Colorado Zeckenfieber – Omsker Hämorrhagisches Fieber – Kayasanur Forest Disease – Francisella Tularensis – Tularämie – Babesia – Babesiose – Zecken

Less frequently occurring tick-borne diseases Part II:

Viruses, Tularemia and Babesiosis

Abstract: The second part of the manuscript addresses tick-borne virus infections of man. These include infections with different members of the Bunya-, Reo-, and Flaviviruses. In addition Tularemia is introduced as a tick-borne bacterial infection and Babesiosis as a tick transmitted parasitosis.

Keywords: Crimean-Congo Fever – Colorado Tick Fever – Omsk Hemorrhagic Fever – Kayasanur Forest Disease – Francisella Tularensis – Tularemia – Babesia – Babesiosis – Ticks

1. Virale Infektionen

Neben der FSME/RSSE können Zecken noch verschiedene weitere Virusarten übertragen. Hierzu gehören aus der Familie der Bunyaviren das Virus des Krim-Kongo Hämorrhagischen Fiebers sowie das Bhanja-Virus, aus der Familie der Reoviren das Colorado-Zeckenfieber Virus, sowie aus der Familie der Flaviviren die Viren des Omsker Hämorrhagischen Fiebers, der Kyasanur-Forest Disease (KFD) und aus dem TBE-Komplex das Louping-III-Virus und das Powassan-Virus. Auch das Negishivirus, das Chikungunyavirus und das Sindbisvirus konnte aus Zecken isoliert werden, wengleich seine Übertragung durch Zecken nicht gesichert ist. Im folgenden soll jedoch lediglich auf diejenigen Infektionen eingegangen werden, die entweder auch in Europa angetroffen werden, oder durch vermehrte Fernreisen bei uns häufiger auftreten können.

1.1. Krim-Kongo Hämorrhagisches Fieber

Erreger und Epidemiologie

Das Krim-Kongo Fieber ist in Asien und Afrika weit verbreitet, kommt jedoch auch in Südost-Europa auf dem Balkan (ehem. Jugoslawien, Albanien, Griechenland), sowie im Mittleren Osten vor [10]. Eine Übertragung erfolgt sowohl durch Zecken der Gattung Hyalomma, als auch häufig nosokomial auf Familienmitglieder und Ärzte. Erregerreservoir sind neben den Zecken selbst (das Virus wird vertikal weitergegeben) vor allem Huftiere [59]. Das Virus besitzt eine Hülle, eine segmentierte Einzelstrang-RNA und gehört zum Genus der Nairoviren aus der Familie der Bunyaviren.

Klinik

Die Inkubationszeit der Infektion beträgt nach Zeckenstich 3–12 Tage, bei nosokomialer Infektion 3–6 Tage. Der Manifestationsindex ist relativ gering und wird mit 5% angenommen. Die Erkrankung beginnt meist abrupt mit grippeähnlichen Symptomen, Kopf- und Gliederschmerzen, Übelkeit und Photophobie. Petechien treten bereits früh auf, ab dem 3. Tag können Hämorrhagien hinzutreten. Das zusätzliche Auftreten von ZNS-Symptomen ist mit einer ungünstigen Prognose verknüpft. Unbehandelt verläuft die Erkrankung über 1 bis 2 Wochen, jedoch mit sehr

langsamer Konvaleszenz. Die Letalität der manifesten Infektion ist hoch und beträgt in Abhängigkeit vom Virusstamm 15–50% [13,24].

Diagnostik

Die Akutdiagnostik erfolgt am raschesten durch die PCR aus dem Blut.

Therapie

Wichtig ist die frühzeitige Therapie mit Ribavirin, weshalb die rasche Diagnose ausschlaggebend ist. Ebenso müssen Patienten aufgrund der hohen nosokomialen Übertragungsrate streng isoliert werden.

1.2. Bhanja-Virus

Ein weiteres zeckenübertragenes Virus aus der Familie der Bunyaviren ist das Bhanja-Virus. Die Infektion mit diesem Virus ist bei Schafen in Italien, der Tschechei und Jugoslawien weit verbreitet, eine Übertragung kann durch *Haemaphysalis intermedia* erfolgen [55]. Die Infektion verläuft unter dem Bild einer Enzephalomyelitis und kann fatal sein. Laborinfektionen sind beschrieben [62].

1.3. Colorado Zeckenfieber

Erreger und Epidemiologie

Das Colorado Zeckenfieber ist in den USA und Kanada endemisch in den Rocky Mountains (nicht zu verwechseln mit dem Rocky Mountain Fleckfieber!). Die Übertragung erfolgt durch verschiedene Zecken. Im Vordergrund steht jedoch *Dermacentor variabilis*. Erregerreservoir sind im wesentlichen Mäuse, aber auch Schafe oder Hirsche können infiziert sein [42]. Beim Menschen bleibt das Virus über längere Zeit in den Erythrozyten nachweisbar. Das Virus gehört zum Genus der Coltiviren in der Familie der Reoviren [44]. Das Virus besitzt keine Hülle, aber ein doppeltes Kapsid, sowie eine segmentierte Doppelstrang-RNA. In Deutschland kommt mit dem Eyach-Virus ein nah verwandtes Virus vor, über dessen Epidemiologie jedoch nichts bekannt ist.

Klinik

Nach einer recht kurzen Inkubationszeit von durchschnittlich 4 Tagen entwickelt sich eher mildes Fieber, begleitet von einer Leukopenie. Lediglich in 10% der Fälle tritt ein Exanthem auf, schwere Verläufe mit Meningitis/Enzephalitis betreffen nur ca. 5% der Fälle. Die Letalität ist mit 0,1% gering. Eine Virämie in den Erythrozyten kann jedoch über lange Zeit bestehen bleiben, da auch Knochenmarkszellen infiziert werden [7].

Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt mittels PCR oder indirekter Immunfluoreszenz aus den Erythrozyten.

Therapie

Eine spezifische Therapie existiert nicht.

1.4. Omsker hämorrhagisches Fieber (OHF)

In den Jahren des zweiten Weltkrieges trat eine große Epidemie in Westsibirien auf, die damals nicht ganz sicher von anderen Erkrankungen wie Tularämie und Rickettsientyphus unterschieden werden konnte. 1946 wurde schließlich das OHF-Virus, ein Flavivirus, isoliert.

Erreger, Vektoren und Reservoir

Das OHF-Virus ist ein Flavivirus, das sehr nahe mit dem FSME-Virus verwandt ist. Im Gegensatz zu diesem vermehrt sich das OHF-Virus aber hauptsächlich in den Endothelzellen der Gefäße, weshalb es häufiger Blutungskomplikationen macht. Reservoir scheinen verschiedene Wühlmausarten zu sein, die Übertragung geschieht in der Regel durch Zecken der Gattung *Dermacentor* und *Ixodes* [37].

Klinik

Die Infektion führt in verschiedenen Wirtstieren zu völlig unterschiedlichen Krankheitsbildern. In Mäusen und Hamstern kommt es zu einer tödlich verlaufenden Encephalitis. Kaninchen und Hasen erkranken dagegen klinisch überhaupt nicht. Die Zibetkatze und der Mensch dagegen entwickeln ein hämorrhagisches Fieber.

Beim Menschen kommt es nach einer Inkubationszeit von nur 2–4 Tagen zu einem hochfieberhaften Krankheitsbild mit Kopf- und Muskelschmerzen und einer Verminderung der weißen Blutkörperchen. Die

Fieberphase dauert meist etwa 5–12 Tage, bereits in dieser Phase treten Blutungskomplikationen auf (am häufigsten Nasenbluten). Fast alle Patienten erholen sich aber ohne Folgeschäden.

Diagnostik und Therapie

Eine spezifische Diagnostik ist bei uns nicht verfügbar. Eine antivirale Therapie existiert nicht.

1.5. Kyasanur Forest-Disease (KFD)

Das KFD-Virus wurde erstmals in den Jahren 1955–57 in einem Waldbezirk an der Südwestküste Indiens entdeckt. Damals erkrankten und starben zunächst zahlreiche Affen, dann auch Menschen. Zunächst hielt man die Erkrankung für eine Variante der Russischen Zeckencephalitis, erst 1990 wurde erkannt, daß es sich um eine eigene, unabhängige Krankheit handelt. In den letzten Jahrzehnten scheint die Zahl der Erkrankungen eher zuzunehmen, etwa 500 Fälle werden jährlich im Endemiegebiet beobachtet.

Erreger, Vektoren und Reservoir

Der Erreger der KFD ist ein Flavivirus (Abb.1), also mit unserer FSME und vielen Tropenkrankheiten verwandt. Das Virus wurde aus Zecken verschiedener Arten isoliert, Hauptüberträger ist aber die Zecke *Haemaphysalis spingera* [3]. Betroffen von der Erkrankung sind neben Affen und Menschen auch verschiedene Kleinsäuger, das definitive Reservoir ist aber noch nicht bekannt. Die Zecken selbst kommen als Reservoir nicht in Betracht, da das Virus nicht über die Zeckeneier weitergegeben wird.

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von nur 2–7 Tagen tritt hohes Fieber, verbunden mit Kopf- und Gliederschmerzen auf. Das Fieber hält mit einer durchschnittlichen Dauer von 12 Tagen ungewöhnlich lange an, schwere Muskelschmerzen, Erbrechen und Durchfälle komplizieren den Verlauf. Manchmal werden auch zweiphasige Verläufe mit einem erneuten Fieberanstieg und neurologischen Störungen wie Verwirrtheit in der dritten und vierten Krankheitswoche beobachtet. Blutungskomplikationen sind selten. Die Letalität liegt bei ca. 10%, wobei in diesen Fällen meist ein Lungenödem die Ursache war. Ein Subtyp des KFD-Virus, wurde in den letzten Jahren in Saudi-Arabien isoliert und scheint mit Schafen und Kamelen assoziiert zu sein. Eine Übertragung erfolgt augenscheinlich auch über den Genuß unpasteurisierter Kamelmilch.



Abb. 1: Flaviviren (EM)

1.6. Weitere Viren des TBE-Komplexes

Hierzu gehören neben der FSME und der RSSE das Louping-III-Virus und das Powassan-Virus.

1.6.1. Louping-III-Virus

Das Louping-III-Virus wurde zunächst in Großbritannien als eine Infektion der Schafe erkannt, die mit Ataxie, Paralyse und schließlich Tod einhergeht.

Epidemiologie und Reservoir

Das Virus kommt bei Kleinnagern, Vögeln und Wild sowie Schafen vor und wird vor allem durch *I. Ricinus* übertragen [48].

Klinik

Die meisten Fälle beim Menschen resultieren aus Laborinfektionen oder engem Schafkontakt. Die Infektion zeichnet sich wie die FSME durch einen biphasischen Verlauf aus, wobei die Encephalitis im 2. Stadium auftritt.

Diagnostik

Serologische Verfahren stehen vor allem in der Tiermedizin zur Verfügung. Eine Routinediagnostik für den Menschen gibt es nicht.

Prophylaxe und Therapie

Für Tiere existiert eine inaktivierte Vakzine mit guter Schutzwirkung. Eine antivirale Therapie gibt es nicht.

1.6.2. Powassan-Virus

Erreger und Epidemiologie

Das Virus wurde erstmalig 1958 von einem verstorbenen Kind in Ontario isoliert. Seit der Erstbeschreibung wurden Infektionen in Kanada und den USA, aber auch auf dem Gebiet der früheren UdSSR nachgewiesen [2]. Eine Übertragung erfolgt durch Zecken der Gattung *Ixodes* (*Ixodes marxi*, *Ixodes kukei*, sowie durch *Dermacentor*). Auch in Stechmücken konnte das Virus mehrfach nachgewiesen werden. In Pferden kann es zu einer Encephalitis-Symptomatik kommen, die stark der Tollwut ähnelt.

Klinik

Der klinische Verlauf ähnelt stark dem der RSSE. Die Inkubationszeit beträgt 8–14 Tage, hiernach kommt es zu hohem Fieber, Kopfschmerz, Photophobie sowie Schwindel und Erbrechen. Nackensteife sowie transiente Paresen können hinzutreten, wobei Residualzustände zurückbleiben können [36].

Diagnostik

Eine spezifische Diagnostik besteht nicht, jedoch können Kreuzreaktionen mit dem FSME-Virus auftreten.

Therapie

Eine spezifisch antivirale Therapie gibt es bislang nicht.

2. *Francisella tularensis* und die Tularämie

2.1. Geschichte

Francisella wurde erstmals 1912 im Tulare-County (Kalifornien) aus Körpermaterial verendeter Ground Squirrels, einer Art Eichhörnchen, isoliert. Sie erhielt deshalb zunächst den Namen *Bacterium tularense*. E. Francis entdeckte die Zusammenhänge zwischen den Erkrankungen bei Nagern und einer damals als „Deer Fly Fever“ bezeichneten Erkrankung bei Menschen. Nach ihm wurde der Erreger später *Francisella* genannt.

In Schweden wurde die Tularämie 1931 erstmals beschrieben. Hier existiert ein natürlicher Focus am Rande der baltischen See in Mittelschweden. Immer wieder kam es hier zu großen Ausbrüchen, die teilweise epidemischen Charakter annahmen. Allein 1966/67 erkrankten mehrere Tausend Menschen [60].

In Rußland wurden sogar Epidemien mit mehr als hunderttausend Erkrankungen während des zweiten Weltkrieges beobachtet [47].

2.2. Erreger, Reservoir und Vektoren

Francisella tularensis ist ein gramnegatives, aerob wachsendes, relativ anspruchsvolles, coccoides Bakterium, das in der Regel nur in Cystein-haltigen Medien oder intrazellulär gut wächst. Aus diesem Grund kann es bei Verwendung üblicher Blutkulturmedien übersehen werden. Einzelne Isolate wachsen aber auch ohne Cystein [6].

Ähnlich wie *Legionella* kann sich auch *Francisella* in Makrophagen vermehren und so die Immunabwehr unterlaufen [19]. Wie jene kann sie auch Amöben infizieren und sich in diesen vermehren. Bisher gibt es aber keine Hinweise, daß diese Eigenschaft bei der Ausbreitung des Erregers eine Rolle spielt.

Zwei Varianten (Typ A und B) sind bekannt. Typ A (Biovar *tularensis*) kommt nur in Nordamerika vor und ist für wesentlich aggressivere Krankheitsverläufe verantwortlich als der weltweit vorkommende Typ B (Biovar *paläarctica*). Hauptreservoir sind Wild-Hasen und andere Nager [29].

Mehrere Übertragungswege sind bekannt. Der erste ist der unmittelbare Kontakt mit Blut infizierter Tiere, etwa beim Schlachten von Wildhasen. In diesen Fällen ist die Inkubationszeit oft sehr kurz (2–5 Tage), da es zu einer primären Sepsis kommt. Auch der Genuß einer unzureichend erhitzten Hasenmahlzeit kann zur Infektion führen, wie Benlyazid [1,5] bei drei Familienmitgliedern beobachten konnte. Auch Kuhmilch wurde für einen Ausbruch verantwortlich gemacht, wobei der Infektionsmodus nicht geklärt werden konnte [38].

Der andere wesentliche Weg ist die Übertragung durch Zecken (vorwiegend der Gattung *Dermacentor*, seltener auch durch *Ixodes*-Zecken) und Stechmücken [60]. In einer systematischen Untersuchung an *Dermacentor*-Zecken in Tschechien wurden durchschnittlich 2,8% infizierte Zecken gefunden [25]. Da es bei dieser Variante zur Übertragung viel geringerer Erregerzahlen kommt, ist die Inkubationszeit meist länger (6–30 Tage).

Ein dritter Infektionsmodus konnte in Schweden für den größten Ausbruch in den Jahren 1966/67 wahrscheinlich gemacht werden: die Inhalation erregerhaltigen Materials. 1966 war es zu einem massenhaften Sterben von Nagern gekommen, und viele dieser Nager starben in Feldscheunen. Die Kadaver lagen oft im Heu, und beim Umsetzen und Verladen des Heus kam es zur Bildung eines hochinfektiösen Aerosols, das nach Einatmung meist eine primär pneumonische Verlaufsform auslöste [60].

Heutige Verbreitung

Die Tularämie ist aus vielen Ländern, vor allem der nördlichen Hemisphäre, bekannt, aber nicht häufig. Die meisten Fälle traten sporadisch auf, immer wieder wurden kleinere Serien berichtet, große Epidemien gab es nur selten. In Nordamerika rechnet man mit etwa 1500 Erkrankungen pro Jahr [28], in Skandinavien sind es einige Dutzend, in Tschechien und der Slowakei etwa je 10. Die Dunkelziffer dürfte aber wegen der Schwierigkeiten der Diagnose und der Vielfalt der Symptome erheblich sein.

In Europa existieren mehrere Endemiegebiete, dazu gehören ganz Skandinavien und Westrußland, die Tschechoslowakei [22,32] und Teile Österreichs. Daten aus Deutschland fehlen (wieder einmal!) praktisch völlig.

Japan meldete bisher insgesamt 1400 Erkrankungen in sieben Jahrzehnten [45].

2.3. Klinik

Die Tularämie zeigt einen auffällig großen Variantenreichtum im klinischen Verlauf (Übersicht z.B. bei Jacobs [27]). Bei Übertragung durch Zecken- oder Mück-kenstich entsteht an der Stichstelle oft ein typisches, wie ausgestanzt wirkendes, schlechtheilendes Geschwür (Abb. 2). Danach kommt es nach lymphogener Ausbreitung zu lokoregionären Lymphknotenschwellungen („ulzeroglanduläre Form“) [9,12]. Bei Schmierinfektion über die Eintrittspforte Auge nach direktem Kontakt mit Sekreten infizierter Tiere tritt eine sehr schmerzhaft Konjunktivitis mit Lymphknotenschwellungen auf („okuloglanduläre Form“).

Die eher seltene „intestinale Form“, bei der der Infektionsweg offensichtlich oral durch unzureichend erhitztes Fleisch infizierter Tiere verläuft, zeigt als Leitsymptome Pharyngitis, Erbrechen, Leibschmerzen und Durchfälle. Die primär pneumonische Form ist selten und entsteht nach derzeitiger Meinung nach haematogener oder lymphogener Streuung des Erregers [20]. Sie kann, wenn die Infektion kutan über Mikroverletzungen erfolgte, auch als einzig faßbare klinische Manifestation auftreten.

In einem Fall (Schweden 1966/67), siehe oben) kam es zu einer epidemischen pneumonischen Variante nach Inhalation erregerhaltigen Materials [15].

Die septische Verlaufsvariante, die besonders häufig nach Kontakt mit Blut infizierter Tiere beobachtet wird, wurde früher als „typhoide Form“ bezeichnet. Kopfschmerzen, Schweißausbrüche und hohes Fieber sind obligat, als Komplikationen wurden Meningitis (Übersicht bei Rodgers et al. [51]), Pericarditis und Osteomyelitis beschrieben, eine Rhabdomyolyse mit temporärer Beeinträchtigung der Nierenfunktion kommt nur beim Typ A vor.



Abb. 2: Primärulkus bei Tularämie
(mit freundlicher Genehmigung der CDC, Atlanta)

2.4. Diagnostik

Der Erreger kann aus verschiedenen Körpermaterialien (Abstriche aus dem Primärulcus, Punktionsmaterial wie Pleuraexsudate oder Knochenmarksaspirate) angezüchtet werden. Bei Anzucht sind mindestens L2-Bedingungen einzuhalten, da der Erreger in Kultur hochkontagiös ist! Der Verdacht muß daher unbedingt dem Labor mitgeteilt werden. Da verschiedene geeignete Primer publiziert wurden, kann generell auch die PCR in der Diagnostik verwendet werden. Die klassischen serologischen Verfahren verlieren dagegen eher an Bedeutung, da erst der Titeranstieg beweisend ist, was für die Therapieentscheidung natürlich wesentlich zu spät kommt.

Differentialdiagnostisch müssen vor allem Rickettsiosen bedacht werden, da das Primärulcus bei einer Tularämie mit der Tache noire bei Rickettsiosen stark ähneln kann. Auch die septische Form ist durchaus ähnlich.

2.5. Therapie

In früheren Jahren galt Streptomycin als Standard in der Therapie der Tularämie. Allerdings wurden nach dieser Therapie oft Rückfälle beobachtet. Später wurden vermehrt Tetracyclin-Derivate angewandt, ab den frühen achtziger Jahren erkannte man die besonders gute Wirksamkeit von Aminoglykosiden, deren MHK-Werte um 1mg/l liegen (Tab.1) [11]. Zumindest in Einzelfällen kann es auch nach Aminoglykosiden Rückfälle geben [49]. In diesem Fall war ein Gyrasehemmer (Ciprofloxacin oral über 28 Tage) schließlich kurativ.

Größere systematische Therapiestudien existieren nicht, die größte publizierte Einzelserie enthielt neun Patienten, die mit Gentamycin erfolgreich behandelt wurden [40].

Tab. 1: In vitro-Empfindlichkeit von Francisella
(nach [17,60])

Substanz	MIC 50	MIC 90
----------	--------	--------

Moxalactam	0,12	0,12
Cefotaxim	0,5	2
Ceftriaxon	0,5	2
Streptomycin	2	4
Gentamicin	1	1
Tobramycin	1	1
Chloramphenicol	0,5	1
Rifampicin	0,5	
Erythromycin	1	2
Tetracycline	1	2
Ciprofloxacin		0,12
Ofloxacin		2

In vitro ist Francisella gegen einige Antibiotika gut empfindlich, die klinisch zu hundert Prozent versagt haben. Vor allem die Cephalosporine der dritten Generation wie Ceftriaxon, Moxalactam und Cefotaxim liefern in vitro gute MHK-Werte, sind aber wegen ihrer unzureichenden intrazellulären Konzentration klinisch unwirksam [14].

Prophylaxe

Eine attenuierte Lebendimpfung ist in einigen Ländern (z.B. Tschechien) verfügbar bzw. wird entwickelt (USA). Im übrigen bleiben die üblichen Vorsichtsmaßnahmen vor Zeckenstichen bzw. die Vermeidung von Kontakten mit Hasenblut.

3. Die Kleine Schwester der Malaria: Die Babesiose

3.1. Geschichte und Hintergrund

In Europa hat man schon mehr als zehn Krankheitserreger entdeckt, die von Zecken übertragen werden können. Viren, wie das FSME-Virus, Rickettsien und Coxiella, Ehrlichien und Borrelien wurden schon genannt. Aber auch Protozoen haben diesen effektiven Vektor in die Dienste ihrer Verbreitung gestellt. Unter den Protozoen gibt es eine Gruppe, die wir heute Babesien nennen. Gelegentlich werden sie auch noch als Piroplasmen bezeichnet [31,64].

Auch diese Erreger sind ein Beispiel dafür, daß die Veterinärmediziner uns wieder einmal um Jahrzehnte voraus waren.

Babes (1888) beschrieb den Erreger als Verursacher einer verheerenden Viehseuche, die zuvor mehrere zehntausend Rinder getötet hatte. Schon 1893 publizierte Theobald Smith mit seinem Kollegen F.L. Kilbourne eine grundlegende Arbeit, in der er den Erreger des Texas-Cattle-Fever, *Babesia bigemina* und die Rolle der Zecken bei der Übertragung der Krankheit beschrieb [57].

Wieder einmal vergingen fast hundert Jahre, bis die Rolle ähnlicher Erreger für menschliche Erkrankungen offenbar wurde. Zwar gab es ganz vereinzelte Berichte über solche Erreger schon in den letzten Jahrzehnten, doch so richtig aufmerksam wurde die Welt, als in der Gegend im Osten der USA, wo auch die Borreliose wiederentdeckt worden war, eine ganze Anzahl von Erkrankungen durch Babesien bekannt wurden [16,50,61].

Vor allem Nantucket Island [23] wurde bald als Fokus erkannt, die Übertragung durch Zecken konnte gezeigt werden ([52,53], Übersicht in [58]). Verursacher war hier die Art *Babesia microti*.

Was sind Babesien?

Babesien gehören wie die Erreger der Malaria zu den Protozoen. Sie sind obligat intrazellulär in Erythrozyten lebende, ca. 4x2 Mikrometer messende, meist birnenförmig imponierende Mikroorganismen.

Babesia ist nach Babes benannt, der 1888 erstmals den Erreger bei Rindern nachgewiesen hat. Zahlreiche Arten sind inzwischen beschrieben worden, die meisten sind nur bei Tieren als pathogen bekannt (Tab. 2). Für menschliche Erkrankungen ist in Amerika in der Regel *B. microti*, in Europa *B. divergens* verantwortlich.

Tab. 2: Ausgewählte Babesienarten

Spezies	infiziert werden u.a.	Bemerkungen
<i>B. microti</i>	Menschen (USA), Nager	höher pathogen
<i>B. divergens</i>	Menschen (Europa)	weniger pathogen
<i>B. bigemina</i>	Kühe (Texas cattle fever)	höher pathogen
<i>B. bovis</i>	Kühe	
<i>B. equi</i>	Pferde, vereinz. Mensch	höher pathogen
<i>B. caballi</i>	Pferde	weniger pathogen
<i>B. ovis</i>	Schafe, Steinböcke etc.	
<i>B. canis</i>	Hunde	
<i>B. gibsoni</i>	Asien	
<i>B. felis</i>	Katzen	
<i>B. benneti</i>	Vögel	

Babesiose bei Tieren

B. bigemina verursacht das bereits erwähnte „Texas-cattle-fever“, eine schwer und hochfieberhaft verlaufende Erkrankung mit Anämie, Haematurie, Ikterus und Hepatosplenomegalie. Letale Verläufe sind nach früheren Berichten sehr häufig. Dem steht ein wenig entgegen, daß Sahibi [54] bei marokkanischen Rindern Infektionsraten bis zu 40% gefunden hat, wobei sogar noch ein ähnlich hoher Prozentsatz mit *B. bovis* infiziert war, ohne daß es zu größeren Serien von Todesfällen kam. Warum manche Ausbrüche mit einer hohen Letalität einhergehen und andere keine meßbar erhöhten Verluste verursachen, bleibt weiter unklar.

B. ovis infiziert hauptsächlich Schafe, wurde aber auch in Mufflon- und Steinwild, zum Beispiel in den Pyrenäen gefunden. Yeruham [65] beobachtete, daß Lämmer, die in der Winterzeit geboren wurden, meist von Larven der übertragenden Zeckenart *Rhipicephalus bursa* gestochen wurden. Sie entwickelten meist eine Serokonversion, erkrankten aber klinisch nur mild. Wenn die Primärinfektion durch adulte Zecken erfolgte, so war meist das Vollbild der fieberhaften Babesiose die Folge. Er vertritt nun die interessante Hypothese, daß die von einer geringen infektiösen Dosis des Erregers präimmunisierten Tiere bereits relativ geschützt in die Sommermonate gehen, und deshalb die klinisch schwerere Form selten beobachtet wird. Yeruham meint daher, daß es günstig ist, wenn die Zeckenlarven in den Monaten Oktober bis Februar die Lämmer infizieren können.

Dies könnte die oben diskutierte Diskrepanz im klinischen Verlauf bei Infektionen von Rindern aufklären helfen: In Gegenden wie Marokko, in denen die Prävalenz des Erregers und seiner Vektoren ständig so hoch ist, daß eine Immunisierung über Zeckenvorstadien regelhaft erfolgt, ist die gesamte Herde relativ geschützt. Wenn dagegen nichtimmune Rinderherden im Sommer in großen Trecks in Gegenden verbracht werden, wo der Erreger vorkommt, so ist mit regelhaft schweren Verläufen zu rechnen.

B. canis infiziert vor allem Hunde und führt bei den befallenen Tieren nach hochfieberhafter Erkrankung mit Anaemie und Ikterus in vielen Fällen innerhalb weniger Tage zum Tod. Die aus Asien bekannte *B. gibsoni* führt zwar zu protrahierteren Verläufen über einige Wochen bis Monate, aber auch diese Infektion ist letztendlich oft letal.

Babesia equi, von Laveran bereits 1901 beschrieben, ist eine für Pferde hochpathogene Art, während *B. caballi* für minder schwere Infektionen verantwortlich gemacht wird.

In der tierärztlichen Allgemeinpraxis sind Babesiose-Infektionen bei Katzen, die aus den Mittelmeerländern mitgebracht wurden, nicht selten. Meist wird hier nicht zu unterscheiden sein, ob *B. felis* oder *B. divergens* verantwortlich ist. Generell ist zu berücksichtigen, daß nur erfahrene Untersucher eine Artdiagnose aufgrund der Mikroskopie stellen können, da die einzelnen Arten so ähnlich sind, daß in der klinischen Praxis aus praktischen Gründen auf die genaue Differenzierung verzichtet werden muß.

Die langandauernde Protozoämie bei klinisch bereits wieder genesenen Tieren stellt ein erhebliches seuchenhygienisches Problem dar: Kühe werden weltweit vermarktet, Pferde zu internationalen Wettbewerben über Kontinente verfrachtet. So kann es sehr leicht zur Einschleppung von Babesien in zuvor unbelastete Regionen kommen. Ein paar passende Zecken zur Weiterverbreitung finden sich schließlich allenthalben.

3.2. Epidemiologie und Übertragung

Der erste Fall einer europäischen Babesiose beim Menschen wurde 1956 in Jugoslawien beobachtet [56]. Dies war ein splenektomierter Patient, der an der fulminant verlaufenden Infektion verstarb. Auch die weiteren in Europa publizierten Fälle [4,18], bei denen jeweils *Babesia divergens* gefunden wurde, traten ausschließlich bei Splenektomierten auf. Dies hat zur Annahme geführt, daß ausschließlich diese Patienten gefährdet sein könnten.

Andererseits zeigen die über ganz Europa sporadisch registrierten Fälle, daß der Erreger in vielen Gebieten vorkommen muß. Serologische Studien an Seren von Borreliose-Patienten zeigen jedenfalls in vielen Ländern eine relativ konstante Rate von 1–3% gegen Babesiose reagierender Seren, ohne daß klinisch manifeste Erkrankungen gefunden wurden.

Grundsätzlich wird die Babesiose primär von Zecken übertragen. Für die humanpathogenen Arten ist meist die Gattung *Ixodes* Überträger [63], Vektoren der tierpathogenen Babesien sind auch andere Zeckenarten wie *Boophilus*, *Dermacentor* und *Rhipicephalus*. Sekundäre Infektionen über Bluttransfusionen wurden nicht selten beobachtet und haben zu teils fulminanten Verläufen geführt. Dies kann deshalb zum Problem werden, weil mögliche Blutspender noch lange Zeit (Monate bis Jahre!) nach der klinischen Ausheilung der akuten Erkrankung parasitämisch sein können [35].

3.3. Klinik

Berichte über klinisch manifeste Erkrankungen beziehen sich in der Regel in Europa auf *B. divergens*, in Amerika auf *B. microti*. Vereinzelt wurden aber auch andere Arten (z.B. *B. equi*) beim Menschen gefunden, so daß zu erwarten ist, daß bei genauerer Suche auch andere Arten den Menschen infizieren können.

Die Pathogenität der Arten für den Menschen ist nicht ganz klar. Während man in früheren Jahren glaubte, daß die Babesiose nur bei Splenektomierten ein klinisch relevantes Krankheitsbild auslösen könne, wurden vor allem in den USA in den letzten Jahren vermehrt schwere Verläufe bei zuvor gesunden Personen beobachtet. Vor allem im Endemiegebiet von Nantucket Island [46] wurden mehr als hundert derartige Erkrankungen registriert, wobei unklar ist, warum hier auch Gesunde erkranken, während in den meisten anderen Gebieten der USA nach wie vor die Splenektomie ein Hauptrisiko für eine klinisch manifeste Babesiose zu sein scheint [58].

Die Babesiose beim Menschen ist eine der Malaria nicht ganz unähnliche Infektion. Nach einer Inkubationszeit von ein bis vier Wochen entwickelt sich ein systemisches Krankheitsbild mit Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust, dann steigt das Fieber kontinuierlich an, Schüttelfroste treten auf, gefolgt von generalisierten Muskel- und Gliederschmerzen sowie starken Kopfschmerzen. Die Milz ist oft vergrößert. Oft werden rezidivierende Schübe über Wochen beobachtet. Eine Haemoglobinurie tritt recht regelhaft auf, direkt pathognomonische Symptome existieren aber nicht.

Im Verlauf kommt es manchmal zu schweren Anämien, Ikterus und Nierenversagen [52]. Eine Lymphopenie wird häufig beobachtet [30]. Generell scheint der Verlauf meist selbstlimitierend und günstig zu sein, einzelne schwere Verläufe haben aber zum Tod der Patienten geführt, wobei manchmal Koinfektionen mit anderen Erregern wie Borreliose diskutiert wurden [34,39,41]. Krause [34] fand bei 240 an Borreliose erkrankten Patienten immerhin in 11% Koinfektionen und kam zu dem Ergebnis, daß hierdurch schwerere klinische Verläufe zu finden waren.

3.4. Diagnostik

Die klassische Form der Diagnose kann an Hand von Giemsa-gefärbten Blutaussstrichen erfolgen. Die Babesien sind in den befallenen Erythrozyten sichtbar (Abb. 3). Da die Zahl der Erreger recht hoch ist, ist die Diagnose nicht sehr schwierig. Wiederum muß darauf hingewiesen werden, daß die maschinelle Auswertung des Blutbildes hier natürlich versagen muß!

Eine Alternative ist die Anzucht im Hamster, mit der sich auch Infektionen nachweisen lassen, die wegen geringerer Erregerdichte im Nativausstrich unentdeckt geblieben wären.

Daneben wurden serologische Verfahren etabliert [33,43], die aber in Europa nur von wenigen Labors angeboten werden.

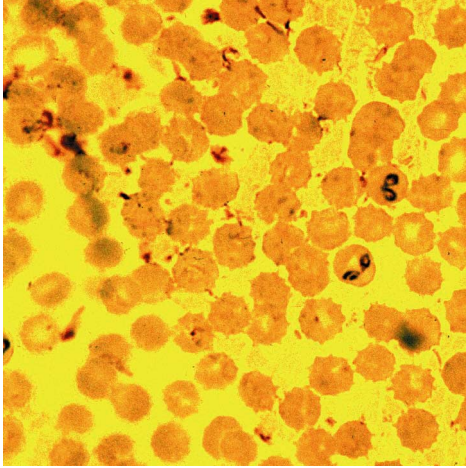


Abb. 3: Blutausstrich mit *B. divergens*-infizierten Erythrozyten (Hygiene-Institut der Universität Heidelberg)

3.5. Therapie

Wegen der geringen Fallzahlen waren systematische Untersuchungen bisher nicht möglich. Zunächst waren unter der Vorstellung, Protozoen-wirksame Therapieregime zu finden, die bekannten Antimalariamittel versucht worden. Wegen erkennbarer Unwirksamkeit wurden diese bald wieder aufgegeben.

Schließlich wurde die Kombination von Clindamycin mit Chinin [11] etabliert, die zumindest zu einer signifikanten Reduktion der Erregerzahlen geführt hat. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, daß Chinin in vitro zumindest gegen *B. divergens* unwirksam ist [8], so daß man den Therapieerfolg bestenfalls dem Clindamycin zuschreiben kann. Brasseur zeigte, daß in vitro als einziges Antimalariamittel das relativ neue Atovaquon wirksam ist, wodurch sich eine therapeutische Alternative abzeichnet [8].

In der Veterinärmedizin wird mit gutem Erfolg zur Therapie bei Rindern Imidocarb eingesetzt. Dieses Mittel ist für die Behandlung von Menschen nicht zugelassen.

Als ultima ratio wurden bisweilen auch Austausch-Transfusionen [26] versucht, die Gorenflot [21] bei mehr als 50% infizierten Erythrozyten heute noch für indiziert hält.

Wichtig erscheint der Hinweis, daß auch bei regelrechter Therapie der Erreger subklinisch über Monate bis Jahre persistieren kann, was vor allem Konsequenzen für die Verwendung von Blutprodukten haben sollte [35].

Eine Impfung wird in der Veterinärmedizin erprobt, die abschließende Beurteilung ist sicherlich erst in einigen Jahren möglich.

Korrespondenzadresse

Prof.Dr. Rüdiger Braun
Rosenbergstraße 85
D-70174 Stuttgart

Mitautoren

Priv.DoZ.Dr.med.habl. Dieter Hassler

Lehrbeauftragter an der Universität Heidelberg
Untere Hofstatt 3
D-76703 Kraichtal
Tel. (07250)92660, Fax (07250)926610
e-mail: dieter.hassler@t-online.de

Prof.Dr.Dr. Peter Kimmig
Wiederholstraße 15
D-70174 Stuttgart

Literatur

- 1 Amos HL, Sprunt DH (1936) Tularemia. Review of literature of cases contracte by ingestion of rabbit. JAMA 106: 1078-1080
- 2 Artsob H (1988) Powassan encephalitis. In: Monath TP (ed) The Arboviruses: ecology and epidemiology. Vol IV, CRC Press, Boca Raton FL, pp 29-50
- 3 Banerjee K (1988) Kyanasur Forest disease. In: Monath TP (ed) The Arboviruses: ecology and epidemiology. Vol III, CRC Press, Boca Raton FL, pp 93-116
- 4 Bazin C et al. (1976) Un nouveau case de babesiosis humaine. Nouv Presse Med 5: 799-800
- 5 Benlyazid A, Lescanne E, Borderon JC, Ployet MJ (1997) [Cervicofacial manifestations of tularemia. Apropos of a familial case] Manifestations cervico-faciales de la tularemie. A propos d'un cas familial. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 114: 80-83
- 6 Bernhard K et al. (1994) Early recognition of atypical Francisella tularensis strains lacking a cysteine requirement. J Clin Microbiol 32: 551-553
- 7 Bowen GS (1988) Colorado tick fever. In: Monath TP (ed) The arboviruses: epidemiology and ecology, CRG Press, Boca Raton FL, pp 159-176
- 8 Brasseur P, Lecoublet S, Kapel N, Favennec L, Ballet JJ (1998) In vitro evaluation of drug susceptibilities of Babesia divergens isolates. Antimicrob Agents Chemother 42: 818-820
- 9 Burnett JW (1994) Tularemia. Cutis 54: 77-78
- 10 Burney M, Ghafoor A et al. (1976) Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan. Am J Trop Med Hyg, 29: 941-947
- 11 Centers for Disease Control (1983) Clindamycine and quinine treatment for Babesia microti. MMWR 32: 65
- 12 Cerny Z (1994) Skin manifestations of Tularemia. Int J Dermatol 33: 468-470
- 13 Chumakov M (1946) Vestnik Akademii Nauk SSSR 2: 19
- 14 Cross JT, Jacobs RF (1993) Tularemia: Treatment failures with outpatient use of ceftriaxone. Clin Infect Dis 17: 976-980
- 15 Dahlstrand S et al. (1971) Airborne tularemia in Sweden. Scand J Infect Dis 3: 7-16
- 16 Dammin GJ et al. (1981) The rising incidence of clinical Babesia microti infection. Hum Pathol 12: 398-400
- 17 Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, Cross JT (1994) Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. Clin Infect Dis 19: 42-47
- 18 Fitzpatrick JE et al. (1969) Further details on third recorded case of redwater (babesiosis) in man. Br Med J 2: 770-772

- 19 Fortier AH, Green SJ, Polsinelli T, Jones TR, Crawford RM, Leiby DA, Elkins KL, Meltzer MS, Nacy CA (1994) Life and death of an intracellular pathogen: *Francisella tularensis* and the macrophage. *Immunol Ser* 60: 349-361
- 20 Gill V, Cunha BA (1997) Tularemia pneumonia. *Semin Respir Infect* 12: 61-67
- 21 Gorenflot A, Moubri K, Precigout E, Carcy B, Schetters TP (1998) Human babesiosis. *Ann Trop Med Parasitol* 92: 489-501
- 22 Gurycova D (1997) [Analysis of the incidence and routes of transmission of tularemia in Slovakia] Analyza vyskytu a transmisivneho prenosu tularemie na Slovensku. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 46: 67-72
- 23 Healy GR et al. (1976) Human babesiosis: reservoir on Nantucket island. *Science* 192: 479-480
- 24 Hoogstrall H (1979) The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo haemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. *J Med Entomol* 15: 307-417
- 25 Hubalek Z, Sixl W, Halouzka J, Mikulaskova M (1997) Prevalence of *Francisella tularensis* in *Dermacentor reticulatus* ticks collected in adjacent areas of the Czech and Austrian Republics. *Cent Eur J Public Health* 5: 199-201
- 26 Jacoby GA, Hunt JV, Kosinski KS, Demirjian ZN, Huggins C, Etkind P, Marcus LC, Spielman A (1980) Treatment of transfusion-transmitted babesiosis by exchange transfusion. *N Engl J Med* 303: 1098-1100
- 27 Jacobs RF (1997) Tularemia. *Adv Pediatr Infect Dis* 12: 55-69
- 28 Jellison WL (1974) Tularemia in North America 1930-74. Missoula, University of Montana
- 29 Jellison WL et al. (1961) Tularemia and animal populations: ecology and epizootiology. *Wildlife Disease* 17: 1-22
- 30 Kim N, Rosenbaum GS, Cunha BA (1998) Relative bradycardia and lymphopenia in patients with babesiosis. *Clin Infect Dis* 26: 1218-1219
- 31 Koch R (1906) Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Piroplasmen. *Z Hyg Infektionskr* 54: 1-9
- 32 Kozuch O, Gurycova D, Lysy J, Labuda M (1995) Mixed natural focus of tick-borne encephalitis, tularemia and haemorrhagic fever with renal syndrome in west Slovakia. *Acta Virol* 39: 95-98
- 33 Krause PJ, Telford SR, Ryan R, Conrad PA, Wilson M, Thomford JW, Spielman A (1994) Diagnosis of babesiosis: evaluation of a serologic test for the detection of *Babesia microti* antibody [see comments]. *J Infect Dis* 169: 923-926
- 34 Krause PJ, Telford SR, Spielman A, Sikand V, Ryan R, Christianson D, Burke G, Brassard P, Pollack R, Peck J, Persing DH (1996) Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 275: 1657-1660
- 35 Krause PJ, Spielman A, Telford SR, Sikand VK, McKay K, Christianson D, Pollack RJ, Brassard P, Magera J, Ryan R, Persing DH (1998) Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N Engl J Med* 339: 160-165
- 36 Little PB, Thorsen J, Moore W, Weninger N (1985) Powassan viral encephalitis: a review and experimental studies in the horse and rabbit. *Vet Pathol* 22: 500-507
- 37 Lvov DK (1988) Epidemiology of Arthropodborne Viral Disease. In: Monath TP (ed) *The Arboviruses: ecology and epidemiology*. Vol 3, CRC Press, Boca Raton FL, pp 205-216
- 38 Manenkova GM, Rodina LV, Tsvil LA, Solodovnikov Iu (1996) [A milk-borne outbreak of tularemia in Moscow] Molochnaia vspyshka tuliaremii v Moskove. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 5: 123-124

- 39 Marcus LC, Steere AC, Duray PH, Anderson AE, Mahoney EB (1985) Fatal pancarditis in a patient with coexistent Lyme disease and babesiosis. Demonstration of spirochetes in the myocardium. *Ann Intern Med* 103: 374-376
- 40 Mason WL et al. (1980) Treatment of Tularemia including pulmonary tularemia, with gentamicin. *Am Rev Respir Dis* 121: 39-45
- 41 Mitchell PD, Reed KD, Hofkes JM (1996) Immunoserologic evidence of coinfection with *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti*, and human granulocytic Ehrlichia species in residents of Wisconsin and Minnesota. *J Clin Microbiol* 34: 724-727
- 42 Monath TP, Guirakhoo F (1996) Orbiviruses and coltivirus. In: Fields BN, Knipe DM et al. (eds) *Fields Virology* 3rd edn. Lippincott-Raven Publ, Philadelphia, pp 1735-1766
- 43 Müller, HE (1986) Babesiose – Erreger, Klinik, Nachweis und Therapie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 111: 1694–1698
- 44 Murphy FA, Fauquet CM et al. (1995) Reoviridae, Virus Taxonomy. In: Murphy FA, Fauquet CM et al. (eds) *Classification and Nomenclature of Viruses*. 5th edn, Springer Verlag, Vienna, New York, pp 208-239
- 45 Ohara Y, Sato T, Homma M (1998) Arthropod-borne tularemia in Japan: clinical analysis of 1,374 cases observed between 1924 and 1996. *J Med Entomol* 35: 471-473
- 46 Piesman J, Spielman A (1980) Human babesiosis on Nantucket Island: Prevalence of *B. microti* in ticks. *Am J Trop Med Hyg* 29: 742-746
- 47 Pollitzer R (1967) History and incidence of tularemia in Soviet Union – a review. Institute for contemporary Russian Studies, Fordham University, Bronx, New York, pp 1-103
- 48 Reid HW (1988) Louping ill. In: Monath TP (ed) *The Arboviruses: ecology and epidemiology*. Vol 3, CRC Press, Boca Raton FL, pp 117-136
- 49 Risi GF, Pombo DJ (1995) Relapse of tularemia after aminoglycoside therapy: case report and discussion of therapeutic options. *Clin Infect Dis* 20: 174-175
- 50 Ristic M (1988) Babesiosis of domestic animals and man. CRC Press, Boca Raton, Florida
- 51 Rodgers BL, Duffield RP, Taylor T, Jacobs RF, Schutze GE (1998) Tularemic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 17: 439-441
- 52 Ruebush TK (1980) Human babesiosis in North America. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 74: 149-152
- 53 Ruebush TK et al. (1977) Human babesiosis on Nantucket Island: Clinical features. *Ann Intern Med* 86: 6-9
- 54 Sahibi H, Rhalem A, Berrag B, Goff WL (1998) Bovine babesiosis. Seroprevalence and ticks associated with cattle from two different regions of Morocco. *Ann N Y Acad Sci* 849: 213-218
- 55 Shah K, Work T (1969) Bhanja virus: a new arbovirus from ticks *Haemaphysalis intermedia* Warburton and Nuttall in Orissa, India. *Indian J Med Res* 57: 793-798
- 56 Skrabalo Z, Deanovic Z (1957) Piroplasmosis in man: report of a case. *Doc Med Geogr Trop* 9: 11-16
- 57 Smith Th, Kilbourne FL (1893) Investigations into the nature, causation, and prevention of southern cattle fever. *US Dep Agric Bur Anim Ind Bull* 1: 301-324
- 58 Spielman A, Wilson ML, Levine JF, Piesman J (1985) Ecology of Ixodes dammini-borne human babesiosis and Lyme disease. *Annu Rev Entomol* 30: 439-460
- 59 Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, Shepherd SP, Miller GB (1985) A common-source outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever on a dairy farm. *S Afr Med J* 68: 635-637

60 Tärnvik A, Sandstrom G, Sjostedt A (1996) Epidemiological analysis of tularemia in Sweden 1931–1993. *FEMS Immunol Med Microbiol* 13: 201-204

61 Telford SR III et al. (1993) Babesial infections in man and wildlife. In: Kreier JP, Baker JR (eds) *Parasitic protozoa*, 2nd Ed. Academic Press

62 Vesenjak-Hirjan J, Calisher C et al. (1980) Arboviruses in the Mediterranean Countries. *Zentralblatt Bakteriologie Parasitenkunde Infektionskrankheiten Hygiene I Abteilung* 297-301

63 Walter G, Weber G (1981) Untersuchung zur Übertragung (transstadial, transovariell) von *Babesia microti* Stamm „Hannover 1“ in *Ixodes ricinus*. *Tropenmedizin und Parasitologie* 32: 228-230

64 Wilson LB, Chowling WM (1904) Studies in „Pyroplasmiasis hominis“ (spotted fever or Tick fever of the Rocky Mountains). *J Infect Dis* 1: 31-57

65 Yeruham I, Hadani A, Galker F, Avidar Y, Bogin E (1998) [Clinical, clinico-pathological and serological studies of *Babesia ovis* in experimentally infected sheep] Klinische, klinisch pathologische und serologische Studien von *Babesia ovis* in experimentell infizierten Schafen. *Zentralblatt für Bakteriologie Supplementum B* 45: 385-394