

Pulmonale Anthrozoosen

6. Workshop des Arbeitskreises „Vergleichende Pathologie und Pathophysiologie des respiratorischen Systems“ der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG) in Zusammenarbeit mit der Sektion Infektiologie und Tuberkulose der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)
10. März 2004, Frankfurt

D. Theegarten¹
P. Reinhold²
M. Rosenbruch³
K. Dalhoff⁴

Pulmonary Anthrozooses

Editorial

Infektionskrankheiten nehmen in der Human- wie auch in der Veterinärmedizin eine herausragende Stellung ein. Eine Erregerübertragung ist dabei nicht nur von Mensch zu Mensch oder von Tier zu Tier wichtig, sondern auch von Tier zu Mensch oder umgekehrt.

In der Zoonosenforschung steht hauptsächlich das Tier als Infektionsquelle für den Menschen im Mittelpunkt. Weniger häufig wird über Infektionen berichtet, die von Menschen auf Tiere übertragen werden. Klassische Beispiele für beide Übertragungsrichtungen sind die Tuberkulose und die Influenza.

Aktuelle Geschehnisse, wie die Entdeckung des SARS-Virus als eines mutmaßlich aus dem Tierreich kommenden Erregers, tragen dazu bei, das öffentliche Bewusstsein für die Relevanz von Zoonosen zu schärfen. Sie unterstreichen darüber hinaus die Notwendigkeit einer vergleichenden, interdisziplinären Bearbeitung. Der seit 1999 im Vorfeld des Jahreskongresses der DGP abgehaltene Workshop des Arbeitskreises „Vergleichende Pathologie und Pathophysiologie des respiratorischen Systems“ der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft findet in diesem Jahr zum ersten Mal in Kooperation mit der Sektion „Infektiologie

und Tuberkulose“ statt. Als gemeinsames Thema wurden bewusst die **pulmonalen Anthrozoosen** gewählt. Schwerpunkte stellen diesmal Infektionen durch Coxiellen und Chlamydien dar, also Erreger mit potenziell zoonotischem Charakter, zu denen aktuell ein interdisziplinärer Forschungsbedarf besteht.

Durch das Symposium soll der Informationsaustausch zwischen der Humanmedizin und Veterinärmedizin zum beiderseitigen wissenschaftlichen und praktischen Nutzen gefördert werden. Relevante pulmonale Zoonosen werden aus human- und veterinärmedizinischer Sicht diskutiert. Die nachfolgenden Beiträge reflektieren das breite Spektrum dieses interdisziplinären Workshops und sollen einen besonderen Anreiz zur Beschäftigung mit den Fragen pulmonaler Zoonosen geben.

D. Theegarten
P. Reinhold
M. Rosenbruch
K. Dalhoff

Institutsangaben

¹Abteilung für Pathologie, Ruhr-Universität Bochum
²Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere – Standort Jena
³Abteilung Toxikologische Pathologie, Bayer AG Wuppertal
⁴Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Dirk Theegarten · Abteilung für Pathologie, Ruhr-Universität Bochum · Universitätsstr. 150 · 44801 Bochum · E-mail: dirk.theegarten@ruhr-uni-bochum.de

Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 271–288 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387 · DOI 10.1055/S-2004-818407

J. Süß¹, C. Schrader²

¹Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Standort Jena

²Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

Bei den in Deutschland relevanten viralen Zoonosen ist die Influenza sicher die bedeutungsvollste, gefolgt von der Frühsommer-Meningoenzephalitis, der Tollwut, der Hantavirus-Infektion und eventuell noch von einer der sehr seltenen Infektionen mit dem Virus der Lymphozytären Choriomeningitis.

Das Influenza-A-Virus verursacht weltweit Krankheitsausbrüche bei Mensch und Tier, die als Epidemien oder in größeren Zeitabständen als verheerende Pandemien auftreten können. Seine Bedeutung soll zunächst an zwei Beispielen demonstriert werden.

(1) So zeigte sich z.B. die letzte Influenzasaison 2002/2003 in Deutschland wieder als sehr schwer verlaufend. Die AG Influenza schätzt, dass in dieser Saison 4,5–5 Mill. zusätzliche Arztkonsultationen wahrgenommen, 1,5–2 Mill. Influenza-assoziierte Fälle von Arbeitsunfähigkeit registriert, 25 000–30 000 Krankenhausbehandlungen benötigt und 12 000–20 000 Sterbefälle beklagt wurden.

(2) Besonders spektakulär verlief die Pandemie 1918/19, die als „Spanische Grippe“ oder „Hungergrippe“ bekannt geworden ist und global geschätzte 20–40 Mill. Tote forderte. Einschneidend für die weitere Entwicklung der Weltbevölkerung für Jahrzehnte war außerdem bei dieser Pandemie die ungewöhnliche Tatsache, dass besonders häufig die jungen Menschen im Alter von 20–40 Jahren starben, während bei anderen Pandemien in der Regel besonders die älteren, multipel vorgeschädigten Menschen versterben. Und diese Influenzawelle trat in einer Situation auf, in der ohnehin, bedingt durch den 1. Weltkrieg, die Zahl der jungen Männer erheblich reduziert worden war.

Das Influenzavirus A zeichnet sich als RNA-Virus mit einem segmentierten Genom durch eine große genetische Variabilität in Form von Mutation, Rekombination und Reassortment aus. Es wurde außer vom Menschen von verschiedenen Tieren, Schwein, Pferd, Wal, Robbe, Nerz und aus Vögeln isoliert. Die Vögel, insbesondere die Wasservögel, stellen das Hauptreservoir für die Influenza-A-Viren dar. Alle bisher charakterisierten Subtypen, 15 für das Hämagglutinin und 9 für die Neuraminidase, wurden beim Vogel nachgewiesen. In der Humanpopulation zirkulieren nur die Subtypen H1 bis H3, sehr seltene Ausnahmen bilden die Subtypen H5 und H9, die vom Vogel kommend, in Hong Kong kurzfristig direkt in die menschliche Population eingedrungen sind. Und gegenwärtig zeigt die seit Mitte Dezember 2003 bereits in 9 Ländern Südostasiens grassierende H5N1-Epidemie des Geflügels erneut dieses Potenzial. Dabei sind inzwischen auch mehr als 10 Menschen gestorben; zum Glück ist aber auch dieses Mal wahrscheinlich noch keine Übertragung von Mensch zu Mensch abgelaufen.

In Schweinen zirkulieren unterschiedliche Varianten der Subtypen H1 und H3, selten beschrieben auch H9(N2) sowie H4(N6)

und in Pferden H3 und H7. Auch die bisher identifizierten 9 Neuraminidase-Subtypen (N) zeigen distinkte Verteilungsmuster. Bei Mensch und Schwein kommen die N1 und N2 (im Schwein selten auch N7) vor, beim Pferd die N7 und N8 und beim Wassergeflügel auch wieder alle 9 Neuraminidase-Subtypen. Aufgrund des segmentierten Influenzavirusgenoms kann es bei der Infektion einer Zelle mit zwei oder drei verschiedenen Viren durch Reassortierung der jeweils 8 Gensegmente zur Herausbildung völlig neuer Viren kommen. Für den Menschen kann das besonders problematisch werden, wenn humane und animale Isolate sich vermischen. Die epidemiologisch und infektiologisch bedeutungsvollen Interspezies-Transmissionen von Influenzaviren laufen zwischen Mensch und Schwein, Schwein und Mensch, Vogel und Schwein sowie Wassergeflügel und anderen Vögeln ab. Solche zwischen Seevögeln, Walen und Robben sind identifiziert worden, weitere werden vermutet. Bei diesen Vorgängen sind aufgrund der Rezeptorverhältnisse im Respirationstrakt bzw. bei Vögeln auch im Darmtrakt, die Interspeziesbarrieren für Influenzaviren unterschiedlich hoch, z. B. sehr hoch zwischen Pferd und Mensch, sehr niedrig zwischen Schwein und Mensch bzw. zwischen verschiedenen Vogelpopulationen und in einer Mittelstellung zwischen Vogel und Mensch (s. u.).

Die Pandemien von 1957 (H2N2) und 1968 (H3N2) wurden von Influenzaviren verursacht, die humane und aviäre Gene enthielten. Als möglicher Mechanismus für die Entstehung neuer, für den Menschen pathogener evtl. pandemischer Stämme, kommt die direkte Übertragung vom Vogel auf den Menschen mit nachfolgender Adaptation oder Reassortment für die Weiterverbreitung in Betracht, was allerdings ein höchst seltenes Ereignis mit begrenzter Auswirkung zu sein scheint. Beispiel dafür sind die jüngsten H5- und H9-Virusübertragungen vom Geflügel auf den Menschen in Hongkong 1997–1999 und 2003/04.

Die Übertragung von aviären Viren über das Schwein zum Menschen wird schon seit längerem diskutiert und ist für das Virus ein erfolgreicher Weg. Die unterschiedlichen Rezeptorspezifitäten der Viren verschiedener Herkunft verursachen eine gewisse Wirtsspezifität. Die meisten aviären Influenza-Viren besitzen die Rezeptorspezifität NeuAca_{2,3}Gal, während die humanen die Rezeptorspezifität NeuAca_{2,6}Gal auf dem Hämagglutinin besitzen. Die Trachea des Schweins enthält Rezeptoren (NeuAca_{2,6}Gal und NeuAca_{2,3}Gal) für beide, aviäre und humane Viren. Dem Schwein kommt beim Reassortment aviärer und humaner Viren deshalb als so genanntes „mixing vessel“, sowie als intermediärer Wirt bei der Adaptation der Viren eine besondere Bedeutung als Ausgangspunkt für neue, eventuell auch für den Menschen pathogener Stämme zu. Obwohl beim Schwein nur zwei Influenzavirus-A-Subtypen – H1N1 bzw H3N2 – persistieren (neben dem neuen Subtyp H1N2, s. u.), sind diese doch in ihrer molekularen Struktur unterschiedlich. Je nachdem, von welchen animalen Elternviren sie ihre Gene für die Oberflächenprojektionen bzw. internen Proteine bekommen haben, werden sie als „human-like“- , „avian-like“- oder classic-swine-Stämme bezeichnet.

Die Beziehungen zwischen Mensch und Schwein sind „influenzavirologisch“ sehr eng, der infizierte Mensch kann sehr leicht mit einem humanen Stamm Schweine infizieren wie auch das infizierte Schwein den Menschen mit porcinen Stämmen.

Um solche zoonotischen Beziehungen zu erkennen, wurden in unserer Arbeitsgruppe Isolate vom Schwein gewonnen und umfassend charakterisiert. Zur Anzucht kommen Nasenabstriche und Lungenproben. Daneben erfolgt mit einer von uns entwickelten RT-PCR subtypunabhängig der Nachweis des für alle Influenza-A-Viren spezifischen M-Protein-Gens. Die Typisierung erfolgt serologisch mittels HAHT und spezifischen Primern in weiteren RT-PCR-Reaktionen. Ausgewählte Isolate wurden sequenziert und Basenpaare und Aminosäuren des HA1 insbesondere im Bereich der Antigenbindungsorte und der Rezeptorbindungsstellen verglichen. Die H3-Isolate vom Schwein konnten im Hämagglutinin (HA1) als „human-like“ entsprechend den publizierten italienischen und niederländischen Daten charakterisiert werden. Die HA1-Sequenzabschnitte der H3-Gene der porcinen Isolate von 1982–2001 lassen sich in 4 differente Cluster unterteilen, wobei die Sequenzhomologien in den Clustern auf bp-Niveau 93,7–100% betragen, zwischen den Clustern unter 90%. Die H1-Stämme wurden als „avian-like“ typisiert. Die Sequenzhomologien im HA1-Anteil der H1-Stämme von 1982–2001 variierten zwischen 87,7 und 100%.

Neben diesen H3N2 und H1N1-Subtypen in den deutschen bzw. europäischen Schweinebeständen etabliert sich gegenwärtig in einigen europäischen Ländern eine neue Linie – H1N2 –, die wir 2000 aus einem deutschen Schweinebestand isolieren konnten. Sequenzanalysen der Gene für HA, NA und Matrixprotein zeigten, dass es sich bei diesem Subtyp um eine Reassortante aus drei unterschiedlichen Ausgangstämmen, zwei humanen (H1N1 und H3N2) sowie einem aviären, der das M-Proteingen beisteuerte, handelt.

Bei diesem Wissensstand, den zur Verfügung stehenden molekularbiologischen Techniken und den verheerenden Folgen der Pandemie von 1918 war es natürlich naheliegend, das international der Versuch gestartet wurde, die molekulare Struktur dieses Pandemiestammes und eventuell seine Herkunft zu bestimmen bzw. zu rekonstruieren. Dafür suchte die Arbeitsgruppe um Jeffrey Taubenberger in Washington in Lungengewebe von 1918 Verstorbenen aus dem Permafrostboden Alaskas als auch in Parafinblöckchen in Gewebebanken von Instituten für Pathologie der US-Armee nach dem Virus bzw. seiner Nukleinsäure. Es gelang u. a., die RNA des HA, der NA und des Nichtstruktursegments von drei Stämmen (Alaska, South Carolina, New York) zu rekonstruieren, die untereinander einen äußerst hohen Homologegrad hatten. Eine vollständige Beantwortung der gestellten Fragen gelang bisher noch nicht. Eine Möglichkeit ist, dass dieses Virus aviärer Herkunft vor seiner Entwicklung zum Pandemiestamm sich eine zeitlang in einem Mammalierwirt adaptierte (Schwein oder Mensch?) und dabei diesen für den Menschen so außerordentlich aggressiven Stamm entwickelte. Die Gründe für die hohe Virulenz konnten bisher nicht eindeutig geklärt werden. Das verwundert nicht, da nach wie vor gültig ist, dass eine bestimmte Genkonstellation die Virulenz entscheidend bestimmt.

Jüngste Geflügelpest-Ausbrüche in den Niederlanden und Belgien von Ende Februar bis Mitte Mai 2003 mit einem für Geflügel hochpathogenen Stamm H7N7 verliefen dramatisch und zeigten exemplarisch die zoonotische Potenz dieser Viren. Der Seuchenzug eines aviären Influenzastammes führte allein in den Nieder-

landen zur Keulung von ca. 30 Millionen Stück Geflügel. Die Gesundheitsbehörden und Experten waren aber auch besorgt, weil mehrere hundert Fälle mit H7N7 infizierter Menschen auftraten. Es handelte sich dabei um Konjunktividen bzw. Keratokonjunktividen bei Personen, die direkt an der Tötung und Beseitigung des Geflügels beteiligt waren. Bei einer Reihe Infizierter trat auch eine grippeähnliche Symptomatik auf. Einer dieser Patienten verstarb und in der bronchoalveolären Lavage konnte der H7N7-Stamm nachgewiesen werden. Die Situation wurde alarmierend, als auch 3 Kontaktpersonen von Beschäftigten, die keinen direkten Kontakt zum infizierten Geflügel hatten, erkrankten. Zum Glück endete hier die Infektkette, die Ursachen liegen in den Eigenschaften des Virusstammes, im effektiven Seuchenmanagement und in der Verfügbarkeit neuer wirksamer Medikamente für Prophylaxe und Frühtherapie (Neuraminidaseinhibitoren). Die H5N1-Epidemie in Südostasien 2003/04 verläuft hoffentlich in ähnlicher Weise und es kommt nicht zu einem Reassortment mit humanen Influenzaviren.

Unsere Untersuchungen und die weiterer Arbeitsgruppen machen sehr anschaulich, dass, ähnlich wie im humanen Bereich, auch die Schweinepopulation und das Geflügel hinsichtlich der dort auftretenden Influenzaviren ständig überwacht werden müssen, um Epidemiestämme rechtzeitig zu isolieren und zu charakterisieren. Diese neuen molekularen Einsichten haben genauso gezeigt, dass auch auf dem veterinärmedizinischen Sektor an der ständigen Aktualisierung von Impfstoffen (und natürlich auch Diagnostika) gearbeitet werden muss, wie dies im humanen Bereich seit Jahrzehnten gute und wirksame Praxis ist.

PD Dr. Jochen Süß

Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere,
Standort Jena,
Naumburger Straße 96a
07743 Jena
j.suess@jena.bfav.de

Dr. Christina Schrader

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
Diedersdorfer Weg 1
12277 Berlin
c.schrader@bfr.bund.de

Tuberkulose und andere Mykobakteriosen – Tiere als Infektionsquellen (für den Menschen)

I. Moser, A. Sirimalaisuwan

Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere (BFAV),
Standort Jena
Nationales veterinärmedizinisches Referenzlabor für Tuberkulose der Rinder

Bedeutung der Tuberkulose des Menschen

Die Tuberkulose ist eine chronisch-granulomatöse Entzündung, zunächst, je nach Art der Aufnahme des Erregers, der Atmungs- oder Verdauungsorgane oder der Haut. Im weiteren Verlauf können auch andere Organe (z. B. Milchdrüse, Gebärmutter, Leber) betroffen sein. Die Erkrankung führt ohne Behandlung in der Re-

gel nach längerer oder kürzerer Dauer unter starker Abmagerung des Patienten (Auszehrung) zum Tode. Schätzungsweise ein Drittel der Weltbevölkerung ist mit *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, dem Erreger der Tuberkulose des Menschen, infiziert, etwa 8 Mio. Neuinfektionen kommen pro Jahr hinzu, mehr als 2 Mio. Menschen sterben jährlich an den Folgen der Tuberkulose [1]. Die Tuberkulose steht damit weltweit auf Platz 1 der bakteriell bedingten Todesursachen beim Menschen.

Erreger der Tuberkulose und ihre Differenzierung

Erreger der Tuberkulose bei Mensch und Tier sind säurefeste Stäbchen, die zum *M.-tuberculosis*-Komplex zusammengefasst sind. *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. bovis* und *M. microti* werden diesem Komplex zugerechnet. Ein weiterer Erreger, *M. pinnipedii* (Robbentuberkulose), mit ebenfalls zoonotischem Potenzial ist als separate Spezies in jüngster Zeit hinzu gekommen. Die Differenzierung erfolgt heute vorwiegend auf der Basis spezifischer Gensequenzen (IS6110, direct repeats) durch Polymerase-Kettenreaktion, Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus und Spoligotypisierung [2–4].

Bedeutung der Tuberkulose des Rindes und ihre Bekämpfung in Deutschland

Haustiere, die mit Bakterien des *M.-tuberculosis*-Komplexes infiziert sind, können durch direkten Kontakt oder indirekt über Lebensmittel tierischer Herkunft die Gesundheit des Menschen gefährden. Schätzungsweise etwa 50 Mio. Rinder sind weltweit mit dem Erreger der Rindertuberkulose, *M. bovis*, infiziert. In Deutschland zählt die Tuberkulose des Rindes zu den anzeigepflichtigen Tierseuchen und wurde durch gezielte Bekämpfungsmaßnahmen in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts getilgt, in den meisten anderen europäischen Ländern ebenfalls. In England, Irland und Teilen Italiens ist der Erreger jedoch in den Haustierbeständen noch präsent.

Die Bekämpfungsmaßnahmen basieren auf der Entdeckung von infizierten (auch nicht erkrankten) Tieren mit Hilfe des Tuberkulin-Tests und ihrer Ausmerzungen. Beide deutschen Staaten sind seit 1962 (West) bzw. 1978 (Ost) offiziell frei von Rindertuberkulose. Dem vereinigten Deutschland wurde 17.12.1996 von der EU den Status „amtlich frei von Rindertuberkulose“ zuerkannt (Entscheidung 87/76/EG). Dies bedeutet nach Definition der EU, dass 99,9% der Rinderherden seit 10 Jahren amtlich frei von Rindertuberkulose sind und in höchstens 0,1% der Bestände jährlich infizierte Tiere entdeckt werden dürfen.

Heute wird die Feststellung der Infektion beim Rind in Deutschland durch eine sorgfältige Untersuchung der Tierkörper nach der Schlachtung gewährleistet. Klinische Erkrankungen sind die Ausnahme. Flächendeckende immunologische Tests werden aufgrund des Status der Seuchenfreiheit nicht mehr durchgeführt. In den letzten zehn Jahren wurden mit Ausnahme von 1994 (16 Fälle) höchstens zehn Neuausbrüche bzw. Fälle von Rindertuberkulose pro Jahr registriert. Bei einer Gesamtzahl von etwa 217 000 Betrieben in Deutschland (im Jahre 2001) liegt diese Zahl weit unterhalb der kritischen Grenze von 0,1%.

Beim Rind hat ein positiver Befund umfangreiche Umgebungsuntersuchungen im Herkunftstierbestand zur Folge. Je nach Anzahl der positiven Reagenten kann die Tötung eines ganzen Be-

standes mit mehreren hundert bis tausend Tieren angeordnet werden. Therapieversuche sind verboten. Im Lebensmittel Milch wurde und wird der potenziell vorhandene Erreger durch Pasteurisierung unschädlich gemacht.

Tuberkulose der Tiere und die Gefährdung des Menschen

Diese Maßnahmen und die Verbesserung der Lebensverhältnisse der Menschen haben dazu geführt, dass die Tuberkulose und vor allem die bovine Tuberkulose des Menschen in Deutschland selten geworden ist. Ende des 19. Jahrhunderts starb in Deutschland noch etwa jeder siebente Erwachsene an Tuberkulose. Bis Ende der fünfziger Jahre des 20. Jahrhunderts galten etwa 10–30% der Tuberkuloseerkrankungen beim Menschen als durch *M. bovis* verursacht. Heute werden in Deutschland jährlich etwa 7000–8000 Tuberkulose-Neuerkrankungen registriert, ca. 1,3% davon sind auf eine Infektion mit *M. bovis* zurückzuführen. In den vielen Fällen geht man davon aus, dass es sich dabei um eine Reaktivierung alter Erkrankungen handelt. Dabei wird im Süden der Bundesrepublik häufig sowohl beim Rind als auch beim Menschen *Mycobacterium bovis* subspecies *caprae* isoliert.

Neben dem Rind dürfen auch die vierbeinigen Familienmitglieder Hund und Katze als Gefahrenquelle nicht vergessen werden. Ihr enger Kontakt mit den Nutztieren in landwirtschaftlichen Betrieben und das Schälchen Milch „frisch von der Kuh“ auf der einen Seite und der enge Kontakt mit dem Menschen auf der anderen Seite machen sie zu idealen Überträgern des Erregers.

Wildtiere können ein Reservoir für Tuberkulose-Erreger darstellen, das wiederum die Haustierbestände und den Menschen gefährdet und die Bekämpfungsmaßnahmen erschwert. In England und Irland ist in einigen Regionen die Dachspopulation in hohem Maße mit dem Erreger der Rindertuberkulose infiziert. Die Dachse kontaminieren die Weiden und sorgen so für die Aufrechterhaltung des Infektionskreislaufs. In diesen Regionen ist auch die Prävalenz des Erregers in den Rinderbeständen deutlich erhöht gegenüber Regionen mit geringerer Dichte der Dachspopulation bzw. Prävalenz des Erregers [5]. In Österreich wurde in bestimmten Tälern Rindertuberkulose bei Rotwild nachgewiesen. Derselbe Erregertyp wurde dort auch bei Rindern gefunden. Von welcher Tierpopulation, Wild oder Hausrind, der Infektionszyklus seinen Anfang genommen hat, ist nicht gesichert [6]. In Neuseeland spielt das Fuchs-Kusu (*brushtail possum*) eine ähnliche Rolle wie der Dachs in England [7]. In Südafrika sind Büffel und andere Wildtiere hochgradig mit Tuberkulose infiziert [8].

In zoologischen Gärten oder Tierparks und bei Zirkustieren kommen immer wieder Fälle von Tuberkulose, auch Rindertuberkulose, vor. Da in solchen Einrichtungen Tiere verschiedenster Arten auf relativ engem Raum zusammenleben, sind dann oft nicht nur Wiederkäuer, sondern auch Fleischfresser und Allesfresser betroffen (Dachs, Luchs, Schwein). Neben der Rindertuberkulose werden vor allem bei Zootieren, wie Elefanten und Primaten, auch immer wieder Fälle von Humantuberkulose bekannt. Der direkte Kontakt mit den Besuchern kann zu Infektionen des Menschen führen, aber auch umgekehrt kann der Mensch den Erreger auf die Tierpopulation übertragen.

Auch der Nachweis der beim Menschen selten diagnostizierten Spezies *M. microti* bei Zoo- und Wildtieren (Dachs, Fuchs, Lemu-

ren) sollte ernst genommen werden, da auch dieser Erreger zum Komplex der Tuberkulose-Erreger zählt und wie diese ein hohes Maß an zoonotischer Kapazität besitzt. Vor allem für Personen mit geschwächtem Immunsystem stellt auch *M. microti* eine Gefahr dar.

Manifestationsorgane der Tuberkulose bei Mensch und Tier

Der individuelle Krankheitsverlauf einer *M.-bovis*-Tuberkulose des Menschen unterscheidet sich nicht vom Verlauf der Erkrankung durch *M. tuberculosis*. Abhängig vom Infektionsweg ist die Lunge (Aerosol) oder der Digestionstrakt (Lebensmittel) das primär betroffene Organsystem. Beim erwachsenen Rind manifestiert sich die Infektion in der Regel in erster Linie in der Lunge, beim Kalb eher im Rachen und Magen-Darm-Trakt. Bei Wildtieren sind Läsionen ebenfalls in der Lunge und im Rachenbereich, aber auch nicht selten in der Niere (Bisswunden, hämatogene Streuung) zu finden.

M. avium-Infektionen

Neben den Erregern der eigentlichen Tuberkulose sind auch so genannte atypische Mykobakterien als Krankheitserreger von gewisser, bei Risikogruppen sogar zunehmender Bedeutung. Dazu gehören die Vertreter des *M.-avium-intracellulare*-Komplexes (MAIC) und eine große, sehr diverse Gruppe weiterer Mykobakterien-Spezies, die ubiquitär in der Umwelt zu finden sind. Besonders immungeschwächte Personen können sich über Lebensmittel tierischer Herkunft aber auch in der Umwelt mit Erregern von eigentlich eher geringer Pathogenität für den Menschen infizieren und erkranken.

Schweine gelten zu einem relativ hohen Prozentsatz als infiziert mit *Mycobacterium avium*. Der Erregertyp entspricht meist demjenigen, welcher auch bei *M.-avium*-Infektionen des Menschen häufig gefunden wird, ist jedoch anhand genetischer Charakteristika von dem nahe verwandten Erreger der Vogeltuberkulose, der in der Regel bei Vögeln vorkommt, zu unterscheiden. Daher werden die beiden Erregertypen unterschiedlichen Subspezies zugeordnet, der Subspezies *hominissuis* und der Subspezies *avium*.

Im Rahmen einer Studie an Schlachtschweinen aus Nord-, Mittel- und Süddeutschland im Jahre 2003 wurden insgesamt 122 Tiere ohne makroskopisch sichtbare Anzeichen einer Infektion mit Mykobakterien aus ökologischer und konventioneller Haltung, überwiegend allerdings konventionell gehaltene Tiere, mit konventionellen mikrobiologischen wie auch molekularen Methoden auf ihre Belastung mit Mykobakterien untersucht. Bei etwa 42% der Tiere konnten Mykobakterien des MAIC in mindestens einem Lymphknoten nachgewiesen werden. Aufgeschlüsselt nach Haltungform zeigt sich jedoch, dass die konventionell gehaltenen Tiere zu etwa 30% und die „Öko-Tiere“ zu etwa 60% positive Befunde aufwiesen.

Am häufigsten sind Patienten mit geschwächtem Immunsystem von Erkrankungen durch Erreger des *M.-avium*-Komplexes betroffen. Die Infektion führt dort vornehmlich zu disseminierten Prozessen mit Fieber, Anämie, nächtlichen Schweißausbrüchen, Gewichtsverlust und Hepatosplenomegalie. Bei Personen mit intaktem Immunsystem findet man *M.-avium*-Infektionen seltener. Sie manifestieren sich dann eher als Erkrankungen mit pul-

monaler Symptomatik ähnlich der Tuberkulose oder als zervikale Lymphadenitis vor allem bei Kindern im Alter von unter fünf Jahren [9].

Infektionen mit anderen atypischen Mykobakterien

Sporadisch werden bei schweren Erkrankungen der Lunge des Menschen (z. B. zystische Fibrose) auch aus der großen heterogenen Gruppe der übrigen atypischen Mykobakterien positive Nachweise erzielt (z. B. *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. xenopi*). Auch diese Erreger finden sich bei Haus-, Heim- und Wildtieren (z. B. Rind, Reh, Poikilotherme) im Darm oder anderen Organen mit oder ohne klinische Symptomatik. Sie können durch engen Kontakt oder Lebensmittel tierischen Ursprungs auf den Menschen übertragen werden. Meist liegen jedoch in diesen Fällen bei den Patienten schon schwere Grundkrankheiten vor, so dass die Erreger nicht als eigentliche Ursache sondern als Folge der Erkrankung betrachtet werden müssen.

Infektionen mit M. avium ssp. paratuberculosis (Map)

Map verursacht vorwiegend beim Wiederkäuer eine unheilbare chronische Darmerkrankung (Paratuberkulose), die mit gravierenden Leistungseinbußen und unstillbarem Durchfall einhergeht und letztlich zum Tod des Tieres führt. In den Rinderherden in Deutschland ist die Paratuberkulose weit verbreitet und führt zu großen wirtschaftlichen Verlusten. Ihre Bedeutung für den Menschen ist bis heute umstritten. Der Erreger steht im Verdacht, beim Menschen eine schwere chronische Darmerkrankung, den Morbus Crohn, auszulösen oder zumindest dafür mit verantwortlich zu sein [10]. Als potenzielles Übertragungsmedium könnte u. a. die Milch von Bedeutung zu sein, da der Erreger über die Milch ausgeschieden werden kann und die Pasteurisationstemperatur übersteht.

Schlussfolgerung

Tiere als Quelle für die Tuberkulose des Menschen haben aufgrund gezielter Maßnahmen zur Verbesserung der allgemeinen Hygiene und der Tiergesundheit an Bedeutung verloren. Dennoch sollten Infektionen mit Mykobakterien, vor allem bei bestimmten exponierten oder gefährdeten Personengruppen bei Erkrankungen mit respiratorischer Symptomatik nach wie vor in Betracht gezogen werden.

Literatur

- 1 Anonymus. Tuberkulose: Eine fortbestehende Bedrohung – gefährlich, aber heilbar! Epi Bulletin 2003; 12: 87–88
- 2 Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. J Clin Microbiol 1997; 35: 907–914
- 3 Dvorska L, Bartos M, Martin G et al. Strategies for differentiation, identification and typing of medically important species of mycobacteria by molecular methods. Vet Med – Czech 2001; 46: 309–328
- 4 Soolingen D van. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. J Int Med 2001; 249: 1–26
- 5 Gallagher J, Clifton-Hadley RS. Tuberculosis in badgers; a review of the disease and its significance for other animals. Res Vet Sci 2000; 69: 203–217
- 6 Proding W, Eigentler MA, Allerberger F et al. Infection of red deer, cattle, and humans with *Mycobacterium bovis* subsp. *caprae* in Western Austria. J Clin Microbiol 2002; 40: 2270–2272

- ⁷ Coleman JD, Cooke MM. Mycobacterium bovis infection in wildlife in New Zealand. *Tuberculosis* 2001; 81: 191–202
- ⁸ Rodwell TC, Kriek NP, Bengis RG et al. Prevalence of bovine tuberculosis in African buffalo at Kruger National Park. *J wildlife dis* 2001; 37: 258–264
- ⁹ Horsburgh CR. Epidemiology of Mycobacterium avium complex disease. *Amer J Med* 1997; 102: 11–15
- ¹⁰ Hermon-Taylor J, Bull TJ, Sheridan JM et al. Causation of Crohns disease by Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 521–539

PD Dr. Irmgard Moser

Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere (BFAV)
Naumburger Str. 96a
07743 Jena
E-mail: i.moser@jena.bfav.de

Brucellose – pulmonale Manifestation

F. Melzer

Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere (BFAV),
Standort Jena
Nationales veterinärmedizinisches Referenzlabor der Rinder,
Schweine, Schafe und Ziegen

Einleitung

Seit dem Nachweis von *Brucella melitensis* als Ursache des Maltafiebers beim Menschen Ende des 19. Jahrhunderts durch Bruce, der später für seine Leistungen zum Ritter geschlagen wurde, und dem späteren Nachweis der Übertragung durch den Genuss von Ziegenmilch vom Tier auf den Menschen spielt die Brucellose eine bedeutende Rolle unter den weltweit auftretenden Zoonosen. Dafür sprechen die vielen synonymen Bezeichnungen z.B. Melitokokkose, undulierendes Fieber, Mittelmeerfieber, Gibraltar-Fieber, Morbus Bang, die für diese Infektionskrankheit in Gebrauch sind.

Epidemiologie

Brucellose beim Menschen kann durch *Brucella (B.) melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* oder *B. canis* hervorgerufen werden. Die weltweit größte Verbreitung hat die durch *B. abortus* hervorgerufene Rinderbrucellose, während die Schaf- und Ziegenbrucellose, ausgelöst durch *B. melitensis* vor allem in der Mittelmeerregion, Westasien und einigen Gebieten Afrikas und Lateinamerikas vorkommt. Allerdings haben sich in den letzten Jahren auch bei Rindern Infektionen mit *B. melitensis* ausgebreitet. Ähnliche Entwicklungen sind bei *B. suis* zu beobachten. Neben dem Hauptwirt Schwein spielt das Rind eine zunehmende Rolle, auch was die mögliche Übertragung des Erregers auf die humane Population betrifft [1]. Die Übertragung von *B. canis* auf den Menschen ist möglich, allerdings bisher selten beschrieben [2]. Dagegen ist die bei Ziegen und Schafen weit verbreitete und hochpathogene Spezies *B. ovis* für den Menschen bisher nicht als krankheitsauslösend bekannt geworden.

Die Hauptinfektionswege der Brucellen für den Menschen sind oral alimentär, über die verletzte Hautoberfläche oder die Konjunktiven und durch die Inhalation von infektiösen Aerosolen. Rohmilchprodukte, unter anderem der in verschiedenen Regio-

nen Südeuropas produzierte Schaf- und Ziegenkäse, stellen eine wichtige Infektionsquelle dar. Viele der in Deutschland in den letzten Jahren angezeigten Brucellosefälle des Menschen haben dort ihren infektiösen Ursprung. Eine Infektion ist auch durch den Verzehr von erregerrhaltigem rohen oder nur wenig erhitztem Fleisch möglich. Weitere gefährdete Risikogruppen sind Personen mit direktem Tierkontakt (Schlachthofpersonal, Bauern, Tierärzte) oder mit Exposition zu erregerrhaltigen Materialien oder Aerosolen (Laborpersonal). Die Angaben zur Inzidenz der humanen Brucellose variieren stark. So schwanken sie für die Mittelmeerregion und den Nahen Osten zwischen weniger als 1 bis zu 78 Fällen pro 100 000 Einwohnern. In endemischen Gebieten steigt diese Zahl bis auf 550 [3]. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nur in Einzelfällen (Organtransplantation, Sexualkontakt) berichtet worden [4].

Symptomatik/Diagnose

Das klinische Bild einer Brucellose ist sehr variabel. Nach einer Inkubationszeit von einigen Tagen bis mehreren Monaten kann der Beginn der Erkrankung plötzlich und akut sein. Zu den zahlreichen möglichen Symptomen gehören Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbrüche, Kopfschmerz, Verstopfung, Husten, körperliche Schwäche und Muskelschmerz. In vielen Fällen beginnt die Erkrankung eher subakut und versteckt. Die Symptome sind eher unspezifisch. Charakteristisch für eine Brucellose sind fokale Lokalisationen, die mit zunehmender Erkrankungsdauer mehr in den Vordergrund treten. Am häufigsten sind osteo-artikuläre Komplikationen in Form von Sacroileitis, Spondylitis, Arthritis, Coxitis, Bursitis, Tendosynovitis und seltener Osteomyelitis. Andere mögliche Komplikationen sind endokardial, pulmonal, kardiovaskulär, kutan, urogenital oder okulär lokalisiert. Außerdem kommen Erkrankungen im Bereich des Verdauungstraktes und psychische Störungen vor. Damit verbunden sind Symptome, wie sie auch bei anderen Erkrankungen dieser Gewebe und Organe zu verzeichnen sind. Besonderes Augenmerk muss in diesen Fällen auf die Patientengeschichte gelegt werden, und die Diagnose sollte immer durch labor diagnostische Untersuchungen abgesichert werden. Während akuter Erkrankungsphasen sind Blutkulturen zur Erregeranzüchtung und -differenzierung sehr effizient. Daneben bieten sich auch Knochenmark oder Probenmaterial aus den Erkrankungslokalisationen an [5]. Hinzu kommen PCR-Methoden zum Direktnachweis des Erregers, die vor allem bei chronischen Formen der Erkrankung weiterer Validierung bedürfen [6]. Da der direkte Erregernachweis nicht immer erfolgreich verläuft, sind serologische Methoden zum Nachweis spezifischer Antikörper in Anwendung. Dabei ist besonderes Augenmerk auf das Vorkommen der verschiedenen Immunglobulin Klassen zu richten. IgM erscheint in einer früheren Infektionsphase, während später IgG und IgA dominieren. Als diagnostische Verfahren dominieren heute Enzymimmunoassays für spezifische IgG und IgA, um aktive Infektionen zu detektieren [7]. Zur Unterstützung von Screeningtests ist Western Blotting gegen ausgewählte Zytoplasmaproteine sinnvoll, um aktive Infektionen von früheren oder subklinischen Infektionen zu unterscheiden [8].

Pulmonale Manifestation

Experimentelle Untersuchungen an Meerschweinchen zeigten, dass die minimale respiratorische Infektionsdosis bei weniger als 100 Keimen liegt. Obwohl eine Infektion über die Atemwege

der Tiere stattfand, entwickelten sich keine primären Lungenläsionen. Vielmehr waren die diagnostizierbaren pathologischen Veränderungen vergleichbar mit denen nach einer subkutanen Verabreichung des Erregers mit dem Unterschied einer ausgeprägteren zervikalen und mediastinalen Lymphadenopathie [9]. Auch bei mit hoher Wahrscheinlichkeit aerogen verursachten Brucelloseerkrankungen bei Schlachthofarbeitern in den USA konnten röntgenologisch keine Lungenveränderungen festgestellt werden [10]. Die Beobachtungen aus dieser und anderen Studien verdeutlichen: Bei einer systemischen Brucellose, die durch Inokulation des Erregers über die Lunge entstanden ist, muss dieses Organ selbst nicht unbedingt Veränderungen aufweisen [11].

Über die Beteiligung des Respirationstraktes bei lokalen Manifestationen der Brucellose gibt es wenige Veröffentlichungen. Meist handelt es sich um Fallstudien. So wurde bei einem Patienten in Spanien ein Pleuraempyem festgestellt. Aus dem Pleuraexsudat gelang der Nachweis von *B. melitensis* [12]. Die Infektion eines Kindes in Saudi-Arabien, die serologisch und durch Isolierung von *B. melitensis* aus dem Blut diagnostiziert worden war, verkomplizierte sich durch eine Lungenmanifestation in Form eines Empyems [13]. Auch bei einem portugiesischen Patienten, der in der Schweiz wegen eines Langzeitempyems behandelt wurde, konnte *B. melitensis* als ursächlicher Erreger isoliert werden. Die Autoren wiesen darauf hin, als behandelnder Arzt in ähnlichen Fällen besonderes Augenmerk auf Patienten zu richten, die aus Regionen kommen, in denen Brucellose häufiger diagnostiziert wird [14]. Bei einem 12-jährigen israelischen Mädchen mit Pneumonie und einem Pleuraerguss wurde wiederum *B. melitensis* gefunden [15]. Auch aus einem solitären Knoten in der Lunge eines Spaniers war der Erreger nachweisbar [16]. Bei einer ähnlichen granulomatösen Veränderung eines amerikanischen Patienten hingegen wurde *B. suis* isoliert [17].

Innerhalb eines Zeitraumes von 15 Jahren waren in zwei amerikanischen Hospitälern vier Fälle einer lokalisierten Brucellose aufgetreten. Neben einem Aneurysma und einer sich rasch entwickelnden Demenz, in beiden Fällen wurde *B. abortus* isoliert, waren auch zwei Lokalisationen im Bereich des Brustkorbes zu verzeichnen. Bei einer Frau mit Schmerzen in dieser Region zeigte das Röntgenbild eine große zentral kalzifizierte Masse im mittleren Mediastinum, die chirurgisch entfernt werden musste. Das Abszessmaterial wurde bakteriologisch untersucht, und *B. abortus* wurde isoliert. Es stellte sich heraus, dass die Frau 44 Jahre vorher auf einer Farm beim Schweineschlachten beteiligt gewesen war und eine Pneumonie bekommen hatte. In der Folgezeit fühlte sie sich chronisch krank, hatte Muskelschmerzen und Atembeschwerden. Ein vierter Patient wurde mit Fieber und Husten eingeliefert. Auf dem Röntgenbild der Lunge war eine Infiltration im linken Basislappen sichtbar. Die Diagnose wurde durch einen Anstieg des Brucella-Antikörpertiters von 1:80 auf 1:1280 innerhalb von 7 Tagen gestellt. Eine 14-tägige Tetracyclinbehandlung führte zur vollständigen Heilung [18].

In einer kuwaitischen Klinik wurde bei 9 Personen eine Lungenbrucellose festgestellt. Sie waren mit Fieber, Husten und mukopurulentem Sputum vorgestellt worden. Die Röntgenaufnahmen des Brustkorbes zeigten pneumonische Veränderungen bei fünf, Pleuraergüsse bei drei, ein Granulom und das Bild einer intersti-

tiellen Pneumonie bei je einem Patienten. Bei allen war ein erhöhter Brucella-Antikörpertiter bestimmbar. Bei sechs der Kranken konnte aus dem Blut *B. melitensis* angezüchtet werden. Die gleiche Spezies wurde aus Pleuraflüssigkeit bei zwei von drei Untersuchten nachgewiesen. Eine Kombinationsbehandlung aus Oxytetracyclin, Doxzyklin, Rifampizin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol war erfolgreich [19].

In einer Studie [20] an 3 Krankenhäusern in südosteuropäischen Ländern konnte bei 31 von 450 Patienten, bei denen in den Jahren 1999 bis 2002 labordiagnostisch Brucellose nachgewiesen wurde, eine Beteiligung des Respirationstraktes festgestellt werden. Hinzu kamen 6 Patienten zwischen 1995 und 1999, deren Krankengeschichte aus den Akten eines der beteiligten Hospitäler entnommen wurde. Von 36 dieser nunmehr 37 Patienten ist bekannt, dass sie vorher keinerlei respiratorische Krankheitsmanifestationen hatten. Ein Patient war 10 Jahre vorher an Tuberkulose erkrankt und entsprechend behandelt worden. Die Hauptsymptome der Betroffenen waren produktiver oder trockener Husten und Fieber. Einige zeigten Dyspnoe. Bei einer Person kam es zu Haemoptoe. Aus Sputum konnten keine Brucellen isoliert werden.

Im Röntgenbild waren lobäre Pneumonien vor allem an den Basislappen oder interstitielle Pneumonien nachweisbar. In einigen Fällen kam es zum Pleuraerguss. Aus solchem Material konnte *B. melitensis* isoliert werden.

Von diesen 37 Patienten hatten 75% auch andere lokale Komplikationen. Dabei handelte es sich um Hepatitis (18 Fälle), Spondylitis (12), Polyarthrit (2), Epididymo-Orchitis (2), Meningitis (1) und generalisierte Lymphadenopathie (1). Bei 8 Personen trat mehr als eine extrapulmonale Komplikation auf.

In einer anderen Studie aus Indien [21] wurden im Zeitraum 1996 bis 2000 bei 7 von 96 Patienten mit serologisch diagnostizierter Brucellose typische Symptome gefunden, die für eine Einbeziehung des Respirationstraktes in das Krankheitsgeschehen sprechen. Diese Personen zeigten Husten, Auswurf, Brustschmerzen und Atemnot im Zusammenhang mit Fieber und anderen Symptomen.

Röntgenologisch konnten nur bei drei Patienten Veränderungen in Form von Pleuraerguss, Parenchymverdichtungen oder pneumonische Veränderungen gefunden werden.

In der Türkei (Anatolien) wurde eine retrospektive Analyse an 283 Brucellosefällen durchgeführt [22]. Dabei traten bei 63% osteoartikuläre, bei 17% kutane, bei 8% urogenitale, bei 7% nervale, bei 4% hämatologische und bei 5% respiratorische Komplikationen auf. Letztgenannte waren vor allem bei Kindern zu verzeichnen.

Trotz der aufgeführten Fälle und Studien gehören respiratorische Komplikationen, selbst bei aerogener Infektion, zu den selteneren Lokalisationsformen einer Brucellose. Sie treten nach einer Bakteriämie meist als Bronchitis, Bronchopneumonie, Pleuraerguss, Lungenabszess oder Hiluslymphadenopathie auf. Differenzialdiagnostisch ist die Abgrenzung zur Tuberkulose wichtig und über Laboruntersuchungen möglich. Für Mediziner in Ländern,

die wie Deutschland offiziell frei von Brucellose sind, sollte bei Patienten mit unklarer Genese einer Lungenerkrankung der Historie hinsichtlich von Aufenthalten in endemischen Gebieten bzw. des Verzehrs von Rohmilchprodukten aus solchen Regionen Beachtung geschenkt werden. Eine rechtzeitige Diagnose und adäquate antibiotische Therapie führen in aller Regel zu einer komplikationslosen Ausheilung.

Literatur

- 1 Corbel MJ. Brucellosis: an overview. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 213–221
- 2 McKee MA, Ballard JL. Mycotic aneurysms of the tibioperoneal arteries. *Ann Vasc Surg* 1999; 13: 188–190
- 3 WHO. Brucellosis. Fact sheet N173 1998
- 4 Mantur BG, Mangalgi SS, Mulimani M. *Brucella melitensis* – a sexually transmissible agent? *Lancet* 1996; 347: 1763
- 5 Plommet M, Diaz R, Verger J-M. Brucellosis. In: Palmer SR, Solsby E, Simpson DIH (Ed). *Zoonoses*. New York: Oxford University Press, 1998: 23–35
- 6 Matar GM, Khneisser IA, Abdelnoor AM. Rapid laboratory confirmation of human brucellosis by PCR analysis of a target sequence on the 31-kilodalton *Brucella* antigen DNA. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 477–478
- 7 Ariza J, Pellicer T, Pallares R et al. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 131–140
- 8 Goldbaum FA, Leoni J, Wallach JC et al. Characterization of an 18-kilodalton *Brucella* cytoplasmic protein which appears to be a serological marker of active infection of both human and bovine brucellosis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2141–2145
- 9 Kaufmann AF, Fox MD, Boyce JM et al. Airborne spread of brucellosis. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 353: 105–114
- 10 Buchanan TM, Hendricks SL, Patton CM et al. Brucellosis in the United States, 1960–1972; An abattoir-associated disease. Part III. Epidemiology and evidence for acquired immunity. *Medicine* 1974; 53: 427–439
- 11 Sanford JP. *Brucella pneumonia*. *Semin Respir Infect* 1997; 12: 24–27
- 12 Garcia-Rodriguez JA, Garcia-Sanchez JE, Munoz Bellido JL et al. Review of pulmonary brucellosis: a case report on brucellar pulmonary empyema. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1988; 11: 53–60
- 13 al-Eissa YA. Unusual suppurative complications of brucellosis in children. *Acta Paediatr* 1993; 82: 987–992
- 14 Mili N, Auckenthaler R, Nicod LP. Chronic brucella empyema. *Chest* 1993; 103: 620–621
- 15 Kerem E, Diav O, Navon P et al. Pleural fluid characteristics in pulmonary brucellosis. *Thorax* 1994; 49: 89–90
- 16 Aliaga L, Cobo F, Cueto A et al. Pulmonary infection due to *Brucella melitensis*. *Int J Infect Dis* 2001; 5: 232–233
- 17 Webb WA, Thoroughman JC. Solitary pulmonary nodule due to *Brucella suis*. Report of a case. *Dis Chest* 1966; 49: 222–224
- 18 Gelfand MS, Kaiser AB, Dale WA. Localized brucellosis: popliteal artery aneurysm, mediastinitis, dementia, and pneumonia. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 783–788
- 19 Lubani MM, Lulu AR, Araj GF et al. Pulmonary brucellosis. *Q J Med* 1989; 71: 319–324
- 20 Pappas G, Bosilowski M, Akritidis N et al. Brucellosis and the Respiratory System. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 95–99
- 21 Kochar DK, Sharma BV, Gupta S et al. Pulmonary manifestations in brucellosis: a report on seven cases from Bikaner (north-west India). *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 33–36
- 22 Gur A, Geyik MF, Dikici B et al. Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J* 2003; 44: 33–44

Dr. Falk Melzer

Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere (BFAV)
Naumburger Str. 96a
07743 Jena
E-mail: f.melzer@jena.bfav.de

Chlamydieninfektionen beim Tier

P. Reinhold¹, K. Sachse²

¹Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Standort Jena

²Nationales veterinärmedizinisches Referenzlabor für Psittakose (BFAV)

Einleitung

Zu der Familie *Chlamydiaceae* zählen nach der revidierten Taxonomie von Everett u. Mitarb. [1] mittlerweile neun Spezies der Genera *Chlamydia* (C.) und *Chlamydophila* (Cp.). Chlamydien sind bei Tier und Mensch weit verbreitet (Tab. 1) und können eine Reihe unterschiedlichster Krankheiten hervorrufen. Im Schrifttum werden für verschiedene Tierarten sehr differierende Krankheitsbilder mit teils akutem, teils chronischem Verlauf beschrieben. Das Ausmaß und die pathogenetische Bedeutung von klinisch inapparenten persistierenden Chlamydien-Infektionen sind weitgehend unbekannt. Weltweit widmen sich gegenwärtig viele Forschergruppen der Frage nach den Virulenzfaktoren der einzelnen Chlamydienpezies.

Tab. 1 Vergleich zwischen alter und neuer taxonomischer Einteilung der Familie *Chlamydiaceae* (modifiziert nach [2])

alte Spezies	neue Spezies	nachgewiesene Wirte
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Mensch
	<i>Chlamydia muridarum</i>	Maus, Hamster
	<i>Chlamydia suis</i>	Schwein
<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>Chlamydophila psittaci</i>	Vögel, Wiederkäuer, Pferd, Schwein, Mensch
	<i>Chlamydophila abortus</i>	Schaf, andere Wiederkäuer, Schwein, Vögel, Mensch
	<i>Chlamydophila caviae</i>	Meerschweinchen
<i>Chlamydia pecorum</i>	<i>Chlamydophila felis</i>	Hauskatze, Mensch
	<i>Chlamydophila pecorum</i>	Rind, Schaf, Ziege, Schwein, Koala
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Mensch, Koala, Pferd, Amphibien, Reptilien

Abkürzungen: *Chlamydia* = C.; *Chlamydophila* = Cp.

Chlamydiosen des Geflügels und anderer Vogelarten

Die bekannteste Chlamydiose ist die Psittakose, eine systemische Erkrankung der Psittaziden mit akutem, protrahiertem, chronischem oder subklinischem Verlauf. Eine Anzeigepflicht besteht in Belgien, Deutschland, Großbritannien, der Schweiz und anderen Ländern. Die analoge Infektion bei Nutz- und Wildgeflügel wird oft noch als Ornithose bezeichnet. Ausbrüche in Geflügelbeständen können beträchtliche wirtschaftliche Schäden bewirken. Obwohl das kausative Agens, *Cp. psittaci*, sehr weit verbreitet unter praktisch allen Vogelarten ist, weisen bei weitem nicht alle Träger Krankheitssymptome auf.

Zoonotische Relevanz

Aviäre Stämme von *Chlamydophila psittaci* sind bekanntermaßen humanpathogen, wobei die Symptome hauptsächlich unspezi-

fisch und grippeartig sind. Allerdings sind auch schwere Pneumonien, Endocarditis und Enzephalitis nicht ungewöhnlich [3,4]. In Deutschland ist die Zahl der angezeigten Psittakoseerkrankungen bei Menschen seit einigen Jahren rückläufig (von 156 Fällen in 1998 auf 41 in 2002), trotzdem kommt es immer noch zu Todesfällen. Eine Studie in den USA hat gezeigt, dass, obwohl in Haushalten mit Vögeln die durchschnittliche Erregerprävalenz nur bei einigen Prozent liegt, dennoch immer wieder größere Personenkreise von Psittakose betroffen werden, wenn nämlich Ziervögel aus infizierten Beständen zum Verkauf gelangen. Die Situation in Europa kann aufgrund des Fehlens zusammenhängender diagnostischer Daten nicht eingeschätzt werden.

Personen, die in ihrer Berufstätigkeit oder Freizeit häufigen Umgang mit Vögeln haben, sind einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt. Diesbezüglich werden aus vielen Ländern nahezu regelmäßig Infektionen von Beschäftigten in Geflügelschlachtungen, Tierärzten und Vogelzüchtern berichtet [5–10]. Stadtaußen sind sehr oft mit Chlamydien infiziert und tauchen deshalb in den Statistiken als häufigste Infektionsquelle auf [11,12].

Chlamydiosen bei Schaf und Ziege

Der enzootische Schafabort, hervorgerufen durch *Cp. abortus* (früher der ovine Subtyp von *Chlamydia psittaci*), ist anerkanntermaßen eine der bedeutendsten Ursachen der Tierverluste infolge Totgeburten bei Schaf und Ziege in Europa, Nordamerika und Afrika. In einigen Ländern West-, Mittel- und Nordeuropas stellt sie die häufigste Ursache der Verlammlungen dar. So gehen z. B. in Großbritannien 50% aller diagnostizierten Schafaborte auf diesen Erreger zurück, und die wirtschaftlichen Verluste werden dort jährlich auf 25 Mio € geschätzt. In Irland, wo der enzootische Schafabort anzeigepflichtig ist, ist die Inzidenz in den vergangenen Jahren dramatisch gestiegen. Obwohl allgemein bekannt ist, dass der enzootische Ziegenabort hinsichtlich des Schweregrades und des zoonotischen Potenzials ähnlich wie der Schafabort einzuordnen ist, gibt es hierzu gegenwärtig praktisch keine verwertbaren epidemiologischen Daten.

Zoonotische Relevanz

Der enzootische Schafabort ist als Infektionsquelle für den Menschen gut dokumentiert. Diese potenziell lebensbedrohliche Zoonose tritt bei schwangeren Frauen nach Kontakt mit lam-menden Mutterschafen und -ziegen auf und führt zu schweren fiebrigen Erkrankungen während der Schwangerschaft bis zum Abort [13–18].

Vor allem Irland und Großbritannien unternehmen große Anstrengungen, um über verbesserte Überwachungs- und Meldesysteme die Gefahren für die beteiligten Personengruppen zu reduzieren, denn paradoxerweise haben die geltenden Regelungen in den meisten europäischen Ländern dazu geführt, dass Abortfälle bei Schafen in diagnostischer Hinsicht gründlicher untersucht worden sind als diejenigen bei Menschen.

Chlamydiosen bei Rindern

Chlamydien wurden in Rinderbeständen im Zusammenhang mit den verschiedensten Erkrankungen nachgewiesen. Dazu zählen neben Infektionen des Urogenitaltraktes (Epididymitis, Endometritis, Vestibulovaginitis, Fertilitäts- und Reproduktionsstörungen), der Gelenke (Polyarthritis, Polyserositis), des Euters

(Mastitis) und des Respirationstraktes (Pneumonie) auch die des Darmtraktes (Enteritis), der Augen (Keratokonjunktivitis) und des Gehirns (Enzephalomyelitis). Speziell die von Chlamydien verursachten Aborte treten meist im letzten Drittel der Trächtigkeit auf und scheinen bei Rindern weltweit verbreitet zu sein.

Die Tatsache, dass nach alter Nomenklatur aus Rinderbeständen isolierte *Chlamydia-psittaci*-Stämme in der Genotypisierung häufig als *Cp. abortus* oder als *Cp. psittaci* identifiziert werden, legt die Möglichkeit der Übertragung vom **Schaf** auf das Rind wie auch die Einschleppung des Erregers durch **Vögel** nahe. Untersuchungen in Italien haben gezeigt, dass weiterhin die so genannten nichtinvasiven Stämme von *Cp. pecorum* oft an Ausbrüchen in Rinderbeständen beteiligt sind. In Fällen von Enzephalomyelitis bei Wasserbüffeln wurde der letztgenannte Keim ebenfalls nachgewiesen.

Chlamydiosen bei Schweinen

Die Chlamydiosen der Schweine werden mit den folgenden Chlamydienarten in Verbindung gebracht: *C. suis*, *Cp. psittaci*, *Cp. abortus* und *Cp. pecorum*. Es wird vielfach angenommen, dass im Falle multifaktorieller Krankheiten wie Aborte bei Sauen, Polyarthritis bei Ferkeln, Genitalerkrankungen bei Ebern sowie Diarrhoe die Chlamydien im Zusammenspiel mit weiteren Keimen agieren.

Eigene Untersuchungen wurden begonnen, um die Prävalenz von Chlamydien in Schweinebeständen einschätzen zu können. Die bisherigen Ergebnisse belegen, dass bei gezielten Untersuchungen regelmäßig Chlamydien im Respirationstrakt von Schweinen gefunden werden. Hierbei wurde bislang *C. psittaci* (alte Nomenklatur) am häufigsten nachgewiesen [19,20].

Chlamydiose der Katze

Bei Katzen gilt *Cp. felis* als Verursacher von Konjunktividen, seltener auch von Pneumonien. Nach aktuellen Angaben treten bei erkrankten Katzen Antikörperprävalenzen bis zu 69% auf. Die Isolierung von *Cp. felis* gelingt bei bis zu 13% der gesunden und bis zu 49% der kranken Katzen. In Katzenbeständen gilt die Infektion als endemisch. Sie kann über längere Zeiträume (Monate bis Jahre) bestehen, wobei klinische Symptome bei erkrankten Einzeltieren über Wochen persistieren und Reaktivierungen chronischer Infektionen durch Stress jederzeit möglich sind [21].

Chlamydien-Nachweise bei Pferden

Gelegentliche Nachweise von *Cp. psittaci* und *Cp. abortus* aus abortierten Pferdefeten sowie das Auftreten von *Cp. pneumoniae* bei respiratorischen Störungen lassen auf eine gewisse Bedeutung der Chlamydien auch bei dieser Tierart schließen. Allerdings werden erst systematische Untersuchungen unter Einsatz molekularer diagnostischer Methoden genaueren Aufschluss geben können.

Offene Fragen zur zoonotischen Bedeutung von Chlamydien

Während die zoonotische Bedeutung aviärer *Cp.-psittaci*- und oviner *Cp.-abortus*-Stämme als gesichert gilt, ist über das mögliche zoonotische Potenzial anderer Chlamydien nur sehr wenig bekannt. Bei Personen, die mit *Cp.-felis*-infizierten Katzen zusammen lebten, wurden Konjunktividen und in selteneren Fäl-

len auch atypische Pneumonien beobachtet. Bezüglich der Pathogenität von *Cp. pneumoniae* ging man bis zur heutigen Zeit davon aus, dass dieser Erreger ausschließlich beim Menschen vorkommt. Kürzlich wurde im Schrifttum über *Cp.-pneumoniae*-Isolate beim Pferd, bei Koalas, bei Reptilien und bei Amphibien berichtet [22,23], so dass ein erweitertes Wirtsspektrum anzunehmen und die Frage nach möglichen Infektionsquellen oder Übertragungswegen neu zu stellen ist (zumal die betreffenden Tierarten in wachsendem Maße als Heim- und Hobbytiere Bedeutung erlangen). Auch die Bedeutung von Rindern und Schweinen als Infektionsquelle für den Menschen ist weitgehend unklar. Fallberichte über Einzelerkrankungen bei Exponierten mit „Psittakose- bzw. Ornithose-ähnlichen“ Symptomen, Asthma-ähnlichen Erkrankungen oder atypischen Pneumonien sowie die auffällige Häufung von Seroreagenten unter Exponierten weisen jedoch auf ein zoonotisches Potenzial von bovinen und porcinen Chlamydien-Infektionen hin [24,25].

Literatur

- 1 Everett KDE, Bush RM, Andersen AA. Emended description of the order *Chlamydiales*, proposal of *Parachlamydiaceae* fam. nov. and *Simkaniaceae* fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family *Chlamydiaceae*, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49: 415–440
- 2 Sachse K, Großmann E. Chlamydienerkrankungen der Nutz- und Haustiere – Zoonotisches Potenzial der Erreger und diagnostische Fragen. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 2002; 109: 137–216
- 3 Crosse BA. Psittacosis: a clinical review. *J Infect* 1990; 21: 251–259
- 4 Salisch H, Malottki K von, Ryll M et al. Chlamydial infections of poultry and human health. *Worlds Poult Sci J* 1996; 52: 279–308
- 5 Andrews BE, Major R, Palmer SR. Ornithosis in poultry workers. *Lancet* 1981; i: 632–634
- 6 Bennedsen M, Filskov A. An outbreak of psittacosis among employees at a poultry abattoir. *Proceedings of the 4th Meeting of the European Society for Chlamydia Research*. Helsinki, Finland: August; 20–23 2000: 315
- 7 Schrijver K de. Une épidémie de psittacose chez des douaniers en Belgique. *Epidemiologisch bulletin van de Gezondheidsinspectie van de Vlaamse Gemeenschap*, (2) January. 1995 [Online] <http://www.ceses.org/eurosurveillance/NO/en0-122.html>
- 8 Goupil F, Pelle-Duporte D, Kouyoumdjian S et al. Severe pneumonia with a pneumococcal aspect during an ornithosis outbreak. *Presse Med* 1998; 27: 1084–1088
- 9 Palmer SR, Andrews BE, Major R. A common-source outbreak of ornithosis in veterinary surgeons. *Lancet* 1981; ii: 798–799
- 10 Schöll W, Peter W, Pfeifer F et al. Ornithoseausbruch im Zusammenhang mit Geflügelhandel – eine epidemiologische Kasuistik. *BbT/ Amtstierärztl Dienst u Lebensmittelkontr* 1999; 6: IV
- 11 Rampin T, Grilli G, Sironi G et al. Osservazioni sullo stato sanitario dei piccioni di Milano [Observations on the sanitary conditions of feral pigeons in Milan]. *Sel Vet* 1998; 8–9: 667–684
- 12 Salinas J, Caro MR, Cuello F. (1993) Antibody prevalence and isolation of *Chlamydia psittaci* from pigeons (*Columba livia*). *Av Dis* 1993; 37: 523–527
- 13 Bonneau D, Berthier M, Malo N et al. Infection materno-foetale humaine par *Chlamydia psittaci* transmise par la chèvre: une nouvelle zoonose? *Bull Acad Vét Fr* 1991; 64: 301–307
- 14 Buxton D. Potential danger to pregnant women of *Chlamydia psittaci* from sheep. *Vet Rec* 1986; 118: 510–511
- 15 Johnson FWA, Matheson BA, Williams H et al. Abortion due to infection with *Chlamydia psittaci* in a sheep farmer's wife. *Br Med J* 1985; 290: 592–594
- 16 Kampigna GA, Schroder FP, Visser IJ et al. Lambing ewes as a source of severe psittacosis in a pregnant woman. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 2500–2504

- 17 Villemonteix P, Agius G, Ducroz B et al. Pregnancy complicated by severe *Chlamydia psittaci* infection acquired from a goat flock: case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 37: 91–94
- 18 Wong SY, Gray ES, Buxton D et al. Acute placentitis and spontaneous abortion caused by *Chlamydia psittaci* of sheep origin: a histological and ultrastructural study. *J Clin Pathol* 1985; 38: 707–711
- 19 Reinhold P, Theegarten D, Berndt A et al. Chlamydien-bedingte respiratorische Infektionen bei Mensch und Tier. Tagungsband zum 25. Kongress der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG). Berlin: 03.–04. April 2003: 72–77
- 20 Reinhold P, Theegarten D, Berndt A et al. Respiratory infections in humans and animals caused by *chlamydiae* (Abstract). *European Society of Veterinary Pathology. Proceedings of the 21st Annual meeting Dublin*: 10.–13. September 2003: 123
- 21 Hartmann K. Katzenschnupfen: Alte Krankheit – neue Erreger. *Klein-tiermedizin* 2003: 129–133
- 22 Hotzel H, Grossmann E, Mutschmann F et al. Genetic characterization of a *Chlamydia pneumoniae* isolate from an african frog and comparison to currently accepted biovars. *System Appl Microbiol* 2001; 24: 63–66
- 23 Bodetti TJ, Jacobson E, Wan C et al. Molecular evidence to support the expansion of the hostrange of *Chlamydia pneumoniae* to include reptiles as well as humans, horses, koalas and amphibians. *System Appl Microbiol* 2002; 25: 146–152
- 24 Bazala E, Renda J. Latente Chlamydieninfektionen als Ursache von Gesundheitsstörungen bei Schweine-, Rinder- und Schafzüchtern in der CSFR. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 1992; 105: 145–149
- 25 Wittenbrink MM. Chlamydien bei Rindern und Schweinen und ihr zoonotisches Potenzial (Abstract). *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 2002; 109: 452–453

PD Dr. Petra Reinhold, PhD,
Dr. Konrad Sachse

Bundforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere (BFV)
Naumburger Str. 96a
07743 Jena
E-mail: p.reinhold@jena.bfav.de
E-mail: k.sachse@jena.bfav.de

Pathologie der humanen Chlamydien-Infektionen

D. Theegarten

Abteilung für Pathologie, Ruhr-Universität Bochum

Chlamydien sind obligat intrazelluläre Bakterien, die eine Vielzahl von Zellen infizieren, eine Fähigkeit zu langanhaltender Persistenz besitzen und die Familie *Chlamydiaceae* bilden. Chlamydien lösen bei den verschiedensten Tierarten und dem Menschen unterschiedlichste Krankheitsbilder aus. Hierzu zählen unter anderem insbesondere Erkrankungen des respiratorischen Systems, der Konjunktiven und des Urogenitalsystems. Als Spezies sind *Chlamydia* (= *C.*) *trachomatis*, *C. pneumoniae* und *C. psittaci* relevant.

Chlamydia trachomatis

Klassische humane Infektionen mit *C. trachomatis* sind das Trachom und das Lymphogranuloma verum. Jedoch kommen auch afebrile *C. trachomatis* Pneumonien bei Säuglingen (meist 1–6 Monate alt) vor, bei deren Geburt ein offenbar infizierter Geburtskanal bestanden hatte [1]. Dieses ist häufig mit einer Konjunktivitis und dem zusätzlichen Nachweis respiratorischer Viren verknüpft. Hierbei kommen eine interstitielle oder alveoläre Pneumonie und eine Bronchiolitis vor. Das Infiltrat besteht aus

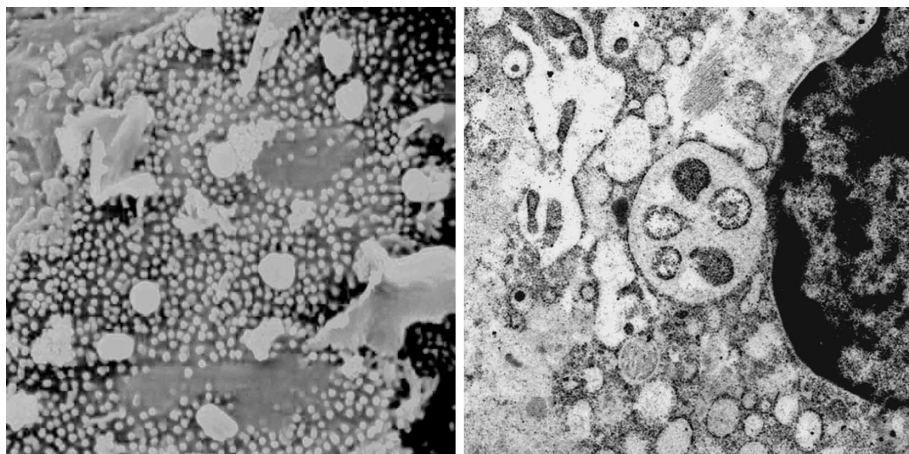


Abb. 1 a Rasterelektronenmikroskopisch sind die Chlamydien als kugelige Gebilde insbesondere auf den Pneumozyten II anzutreffen (links, 12 000 ×). b Transmissionselektronenmikroskopisch sind typische perinukleäre Einschlüsse zu sehen (rechts, 12 000 ×) (aus: Theegarten D, Stamatis G. Gefährliche Partnerschaft: Bakterien und Zigarettenrauch. Rubin 2002; 12: 33–41).

Lymphozyten, Plasmazellen, Neutrophilen, Makrophagen und Eosinophilen. Bei Erwachsenen wurden derartige atypische Pneumonien gelegentlich beobachtet, wobei es sich einerseits um Laborinfektionen, Immunsupprimierte und einmal um eine Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung handelte [2]. Hierbei wurden auch hyaline Membranen und eine subakute organisierende Pneumonie gesehen [3].

Chlamydia pneumoniae

Im Jahre 1986 beschrieb Grayston die Spezies *C. pneumoniae* als eine Ursache respiratorischer Infektionen beim Menschen [4]. In der Zwischenzeit gilt *C. pneumoniae* als ein in der menschlichen Population weit verbreiteter Erreger. Nach Angaben von Hammerschlag ist *C. pneumoniae* für 5–20% der ambulant erworbenen Pneumonien (community acquired pneumonia) bei Kindern und Erwachsenen verantwortlich [5]. Bei 2–25% der Patienten kann eine *C. pneumoniae*-Infektion klinisch jedoch auch als akute Bronchitis in Erscheinung treten. Histologisch liegt wahrscheinlich eine akute bzw. chronische Bronchiolitis vor, aufgrund des milden Verlaufes fehlen nähere Untersuchungen. Auch extrapulmonale Manifestationen einer Infektion kommen vor.

Bei Exazerbationen einer COPD wird *C. pneumoniae* mit einer gewissen Häufigkeit nachgewiesen [6]. Insbesondere bei fortgeschrittenen Asthma- oder COPD-Erkrankungen wurden hohe Antikörpertiter (IgG und IgA) im Serum der betroffenen Patienten beobachtet [5, 7]. Wu u. Mitarb. wiesen aber auch im Lungengewebe von COPD-Patienten vermehrt *C. pneumoniae* nach [8].

Bei anderen chronischen Erkrankungen wie der Arteriosklerose [9] und der primären pulmonalen Hypertonie wurde ebenfalls *C. pneumoniae* gefunden [10].

Chlamydia psittaci

Alle Vögel können als potenzielle Reservoirs gelten, die Ausscheidung erfolgt fäkal, die Übertragung auf den Menschen aerogen [11]. In verstorbenen Heimvögeln kann *C. psittaci* in 20–26% der Fälle nachgewiesen werden. Manche Infektionen verlaufen asymptomatisch, andere grippeähnlich. Ansonsten stehen Pneumonien mit septischem Bild im Vordergrund. Bei tödlich verlaufenden Fällen finden sich ein Exsudat aus Fibrin, Neutrophilen, Hämorrhagien und ein diffuser Alveolarschaden. Dieses kann in ein rundzelliges Infiltrat mit Verbreiterung des Interstitiums und

Pneumozytenproliferationen übergehen. Auch eine schwere Bronchiolitis kommt vor. Die Erreger werden in charakteristischer Weise in Pneumozyten nachgewiesen [3]. Ein Carrier-Status ist möglich [12].

In Material aus operativen Lungenvolumenreduktionen bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Emphysem konnten wir rasterelektronenmikroskopisch (Abb. 1a) in allen Fällen und mit der Transmissions-Elektronenmikroskopie in 81,1% (Abb. 1b) eine persistierende chlamydiale Infektion nachweisen [13]. Weitergehende molekularbiologische Untersuchungen mittels PCR und die Sequenzierung der 16S rDNS ergaben, dass es sich bis auf einen Fall um *C. psittaci* handelte [14]. In allen Fällen war histologisch eine Entzündungsreaktion nachweisbar. Immunfluoreszenzmikroskopisch konnten die Chlamydien hauptsächlich in Alveolarmakrophagen, bronchiolären Epithelzellen, glatten Muskelzellen und Pneumozyten Typ II gefunden werden. Ein direkter Kontakt zu Vögeln bestand nicht, Kontrollen waren negativ. Bei der exazerbierten COPD konnten gleichartige Erreger auch im induzierten Sputum nachgewiesen werden [15]. Dies spricht für eine Relevanz des Chlamydien-Nachweises. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig.

Literatur

- 1 Tipple MA, Beem MO, Saxon EM. Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with Chlamydia trachomatis infection in infants less than 6 months of age. *Pediatrics* 1979; 63: 192–197
- 2 Paran H, Heimer D, Sarov I. Serological, clinical and radiological findings in adults with bronchopulmonary infections caused by Chlamydia trachomatis. *Israel J Med Sci* 1986; 22: 823–827
- 3 Travis WD, Colby TV, Koss MN et al. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Washington DC: AFIP, 2002: 665–668
- 4 Grayston JT, Kuo CC, Wang SP et al. A new Chlamydia psittaci strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. *New Engl J Med* 1986; 315: 161–168
- 5 Hammerschlag MR. Chlamydia pneumoniae and the lung. *Eur Resp J* 2000; 16: 1001–1007
- 6 Blasi F, Damato S, Cosentini R et al. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002; 57: 672–676
- 7 Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR et al. Serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma. *Eur Resp J* 2000; 15: 254–259
- 8 Wu L, Skinner SJM, Lambie N et al. Immunohistochemical staining for Chlamydia pneumoniae is increased in lung tissue from subjects

with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 1148–1151

- ⁹ Shor A, Kuo CC, Patton DL. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *S Afr Med J* 1992; 82: 158–161
- ¹⁰ Theegarten D, Anhenn O, Aretz S et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in unexplained pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2002; 19: 192–194
- ¹¹ Salisch H, Malottki K, Ryll M et al. Chlamydial infections of poultry and human health. *Worlds Poult Sci J* 1996; 52: 279–308
- ¹² Meyer KF, Eddie B. Human carrier of the psittacosis virus. *J Infect Dis* 1951; 88: 109–125
- ¹³ Theegarten D, Mogilevski G, Anhenn O et al. The role of chlamydia in the pathogenesis of pulmonary emphysema. Electron microscopy and immunofluorescence reveal corresponding findings as in atherosclerosis. *Virchows Arch* 2000; 437: 190–193
- ¹⁴ Theegarten D, Hotzel H, Mogilevski G et al. Detection of *Chlamydia psittaci* in advanced pulmonary emphysema. (Abstract) *Eur Resp J* 2002; 20 (Suppl. 38): 220
- ¹⁵ Theegarten D, Anhenn O, Hotzel H et al. Detection of *Chlamydia psittaci* in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Infection* 2003; 31 (Suppl.1): 123

PD Dr. med. Dirk Theegarten

Abteilung für Pathologie
Ruhr-Universität Bochum
44780 Bochum
E-mail: dirk.theegarten@ruhr-uni-bochum.de

Chlamydieninfektionen beim Menschen

Klaus Dalhoff

Universität Lübeck, Medizinische Klinik III

Chlamydia (neuerdings: *Chlamydophila*) *psittaci* hat unter den zoonotischen Chlamydienspezies für die menschliche Lunge die größte Bedeutung. Neben den bekannten aviären Infektionen spielen weitere Haus- und Wildtiere als Infektionsquelle eine Rolle (s. Beitrag Reinhold). Die epidemiologische Bedeutung in Deutschland scheint derzeit gering zu sein; 2002 wurden dem Robert Koch-Institut insgesamt 40 Fälle gemeldet [1]. In den USA schätzt man, dass Pneumonien durch *C. psittaci* beim Menschen etwa 2000-mal seltener sind als Pneumonien mit Nachweis von *C. pneumoniae*. Allerdings ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen, da außerhalb epidemischer Ausbrüche meist keine erregerspezifische Diagnostik erfolgt.

Klinisch präsentiert sich die Psittakose (bei Übertragung durch Papageienvögel) bzw. Ornithose (bei Übertragung durch andere Vögel) typischerweise als mittelschwere bis schwere Pneumonie mit überwiegend interstitiellen Infiltraten, meist ohne charakteristischen Auskultationsbefund. Extrapulmonale Manifestationen (Leber, Milz, Gelenke, ZNS) werden häufig beschrieben. Die Diagnose ergibt sich aus der Anamnese (Exposition gegenüber infizierten Tieren) und kann serologisch gesichert werden; umfangreiche therapeutische Erfahrungen bestehen mit Tetracyklinen; bei Kontraindikationen gegenüber dieser Substanzklasse (z. B. Kinder, Schwangerschaft) können alternativ Makrolide eingesetzt werden.

Chlamydia trachomatis hat einen hohen Stellenwert als Erreger von mukosalen Infektionen im urogenitalen und okulären Bereich. So sind *C. trachomatis*-Infektionen die häufigste Ursache der erworbenen weiblichen Sterilität. Pulmonale Infektionen werden vereinzelt bei Neugeborenen (vertikale Transmission) und immundefizienten Patienten berichtet.

Chlamydia pneumoniae (neue Nomenklatur: *Chlamydophila pneumoniae*) wurde 1986 von Grayston als dritte humanpathogene Chlamydienspezies und Erreger respiratorischer Infektionen identifiziert [2]. Retrospektiv konnte ein bereits 1965 bei einem taiwanesischen Kind in einem Konjunktivalabstrich gefundener Erreger dieser Spezies zugeordnet werden. Seit den 90er-Jahren zeigen weltweit klinische Studien, dass dieser Mikroorganismus bei 5–15% der ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen ätiologisch beteiligt ist. Die Übertragung erfolgt in der Regel direkt von Mensch zu Mensch durch Tröpfcheninfektion. Während der Erreger zunächst als ausschließlich humanpathogen eingestuft wurde, wurden inzwischen eine Reihe von Wirten im Tierreich identifiziert (s. Beitrag Reinhold), so dass die Frage eines zoonotischen Übertragungspotenzials als offen gelten muss.

C. pneumoniae teilt die wesentlichen Eigenschaften der beiden anderen humanpathogenen Chlamydienspezies *C. psittaci* und *C. trachomatis*. Die Seroprävalenz steigt im Schulkindalter steil an, erreicht bei Erwachsenen 60–80% [2] und bleibt bis ins Seniorenalter aufgrund von Persistenz bzw. Reinfektionen hoch. Es ist somit anzunehmen, dass sich nahezu jeder Mensch mindestens einmal mit diesem Erreger auseinandersetzt. Epidemien mit deutlicher Zunahme der Erkrankungszahlen treten in unseren Breiten im Abstand von 5–7 Jahren auf [3]. Darüber hinaus fand sich in einer kanadischen Studie eine saisonale Häufung in den Wintermonaten. Bei Rauchern und Patienten mit COPD liegt eine erhöhte Seroprävalenz bzw. Erregernachweisrate vor [4].

Das klinische Spektrum der *C. pneumoniae*-Infektion ist vielgestaltig. Asymptomatische Verläufe sind in etwa 70% der Infizierten zu erwarten; darüber hinaus ist der Erregernachweis mittels PCR aus Nasopharynxsekret bei Gesunden gut dokumentiert [5]. Bei Infektionen des oberen Respirationstrakts wird *C. pneumoniae* in etwa 5% nachgewiesen. *C. pneumoniae* zählt in den westlichen Ländern mit einer Inzidenz von durchschnittlich 5–15% zu den 3–4 häufigsten Erregern der ambulant erworbenen Pneumonie [6–7] (Tab. 1). Experimentelle Befunde sprechen dafür, dass *C. pneumoniae* infolge seiner epithelschädigenden Eigenschaften [8] und der Neigung zur Persistenz ähnlich wie respiratorische Viren als Wegbereiter der eitrigen Superinfektion dienen kann. Charakteristisch ist ein langsamer Krankheitsbeginn mit grippeartigen Symptomen und einer Pharyngitis mit ausgeprägter Heiserkeit. Die Lungenentzündung wird häufig erst nach 1–2 Wochen manifest und zeigt mehrheitlich einen milden Verlauf mit subfebrilen Temperaturen, unproduktivem Husten und herdförmigen oder interstitiellen Infiltraten. Daneben werden auch ohne Nachweis zusätzlicher Erreger schwere Infektionen mit multilobären oder disseminierten Infiltraten beobachtet [9].

Im Labor findet sich meist eine beschleunigte BSG sowie ein erhöhtes C-reaktives Protein bei normalen Leukozytenzahlen. Wird eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt, so zeigt sich im Differenzialzellbild häufig eine relative Lymphozytose; es

Tab. 1 Nachweisrate von *C. pneumoniae* in klinischen Studien bei ambulant erworbener Pneumonie

Autor	Region	n	<i>C. pneumoniae</i> %	Diagnost. Test
Almirall 1993	Spanien	105	15	MIF
Fang 1990	USA	359	6,1	MIF-IgM
Marston 1997	USA	2776	8,9	?
Steinhoff 1996	Deutschland	236	11,4	MIF
File 1997	USA	456	22	MIF
Mundy 1998	USA	385	3,6	PCR/Kultur
Jokinen 2001	Finnland	345	8,7	MIF

werden sowohl CD4- als auch CD8-Alveolitiden beobachtet [9]. Ausbrüche von *C. pneumoniae*-Epidemien in Alters- und Pflegeheimen belegen eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität bei älteren und multimorbiden Personen [10,11]. Der Krankheitsverlauf ist häufig protrahiert, Rezidive bzw. persistierende Infektionen trotz gezielter Antibiotikatherapie sind nicht ungewöhnlich [12].

Die Diagnose kann durch den direkten Erregernachweis mittels PCR und/oder Kultur gesichert werden, wobei die technisch aufwendige Kultur nur in wenigen Referenzlabors zur Verfügung steht (Tab. 2). Die PCR ist in erfahrenen Händen die verlässlichste Methode, allerdings existiert bislang kein kommerziell erhältlicher Standard. Asymptomatischer PCR-Nachweis kommt bei Erwachsenen in etwa 5% vor und beweist somit per se keine aktive Infektion. Wie bei allen diagnostischen Verfahren hängt der prädiktive Wert von der Prätest-Wahrscheinlichkeit ab, d.h. die Aussagekraft ist bei Patienten mit uncharakteristischem Beschwerdebild gering und eine Therapieindikation besteht nur bei überzeugender klinischer Symptomatik.

Die Aussagekraft serologischer Verfahren ist bei Erwachsenen durch die hohe Seroprävalenz limitiert. Der Mikroimmunfluoreszenztest (MIF) hat sich in den meisten Studien als Standardverfahren etabliert. Er differenziert zwischen IgG-, IgA- und IgM-Antikörpern und ist speziesspezifisch, reagiert also üblicherweise nicht auf *C. psittaci* oder *C. trachomatis*. Da meist Durchseuchungstiter in Form von IgG-Antikörpern vorliegen, kann aus der Höhe eines Einzeltiters nicht zwischen frischer und abgelaufener Infektion differenziert werden. Positive IgM-Titer als Hinweis auf eine Primärinfektion werden bei Erwachsenen selten beobachtet. Die Aussagekraft von IgA-Antikörpern ist umstritten. Somit erlaubt die Serologie in der Regel nur eine retrospektive Diagnose bei IgG-Titeranstieg im Verlauf.

Zur Therapie der *C. pneumoniae*-Pneumonie liegen keine kontrollierten Studien vor. Der Erreger ist *in vitro* gegenüber Makroliden, Ketoliden, Tetracyklinen, Fluorchinolonen und Rifampicin empfindlich [13–15], (Tab. 2), wobei die meisten Daten zur klinischen Effektivität hinsichtlich Makrolid- und Chinolontherapie vorliegen. Klinisch relevante Resistenzen gegenüber diesen Antibiotika sind bislang nicht dokumentiert; allerdings liegen Beobachtungen über einen Anstieg der minimalen Hemmkonzen-

Tab. 2: *In vitro*-Aktivität ausgewählter Antibiotika gegen *Chlamydia pneumoniae* (nach [13–15])

Antibiotikum	MHK (µg/ml)
Erythromycin	0,05–0,25
Azithromycin	0,05–0,25
Roxithromycin	0,025–0,05
Clarithromycin	0,004–0,03
Telithromycin	0,031–2
Ofloxacin	0,5–2
Levofloxacin	0,25–1
Gatifloxacin	0,125–0,25
Moxifloxacin	0,025–1
Gemifloxacin	0,125–0,25
Rifampicin	0,005
Doxycyclin	0,1
Penicillin G	> 500

tration von Makrolidantibiotika unter Therapie vor [16]. Verlaufsdaten zeigen, dass die Eradikation des Erregers nicht immer gelingt. So fanden Roblin u. Mitarb. eine Erregerpersistenz bei 3 von 10 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie nach einer Standardtherapie mit Azithromycin [16]. Diese Befunde entsprechen experimentellen Daten von Gieffers u. Mitarb., die *ex vivo* zeigen konnten, dass *C. pneumoniae* in Blutmonozyten eine hohe intrazelluläre Überlebensrate trotz antimikrobieller Therapie aufweist [17].

Darüber hinaus legen neuere Untersuchungen eine Beziehung des zur intrazellulären Persistenz neigenden und schwer eradizierbaren Erregers zu chronisch entzündlicher Atemwegserkrankungen wie dem Asthma bronchiale und der COPD nahe (18–20), wobei die klinische Relevanz dieser Befunde umstritten ist. Der klinische Stellenwert von *C. pneumoniae* lässt somit 18 Jahre nach der Erstbeschreibung noch viele Fragen offen.

Literatur

- Robert Koch-Institut. Ausgewählte meldepflichtige Zoonosen in Deutschland 2002. *Epidemiol Bull* 2003; 46: 377–379
- Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae*, Strain TWAR. *Chest* 1989; 95: 664–669
- Kleemola M, Saikku P, Visakorpi R et al. Epidemics of pneumonia caused by TWAR, a new *Chlamydia* organism, in military trainees in Finland. *J Infect Dis* 1988; 157: 230–236
- Smieja M, Leigh R, Petrich A et al. Smoking, season and detection of *Chlamydia pneumoniae* DNA in clinically stable COPD patients. *BMC Infect Dis* 2002; 2: 1
- Hyman C, Augenbraun MH, Roblin PM et al. Symptomatic Respiratory Tract Infection with *Chlamydia pneumoniae* TWAR. *Clin Microbiol* 1991; 29: 2082–2083
- Steinhoff D, Lode H, Ruckdeschel G et al. *Chlamydia pneumoniae* as a cause of community acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 958–964
- Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1141–1154

- ⁸ Shemer-Avni Y, Lieberman D. Chlamydia pneumoniae-Induced Ciliostasis in Ciliated Bronchial Epithelial Cells. *J Infect Dis* 1995; 171: 1274–1278
- ⁹ Dalhoff K, Maass M. Chlamydia pneumoniae Pneumonia in Hospitalized Patients. *Chest* 1996; 110: 351–356
- ¹⁰ Troy CJ, Peeling RW, Ellis AG et al. Chlamydia pneumoniae as a New Source of Infectious Outbreaks in Nursing Homes. *JAMA* 1997; 277: 1214–1218
- ¹¹ Tanaka T, Nakashima K, Kishimoto H et al. Field epidemiological investigation on an outbreak of Chlamydia pneumoniae infection – first recognized incidence in a nursing home for elderly in Japan. *Kansenshogaku Zasshi* 2001; 75: 876–882
- ¹² Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM et al. Persistent Infection with Chlamydia pneumoniae following Acute Respiratory Illness. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 78–182
- ¹³ Hammerschlag MR. Antimicrobial susceptibility and therapy of infections caused by Chlamydia pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 873–1878
- ¹⁴ Hammerschlag MR. Activity of quinolones against Chlamydia pneumoniae. *Drugs* 1999; 58 (2): 78
- ¹⁵ Gieffers J, Solbach W, Maass M. In vitro susceptibility of Chlamydia pneumoniae strains recovered from atherosclerotic coronary arteries. *Antimicrob. Agents Chemother* 1998; 42: 2762–2764
- ¹⁶ Roblin PM, Hammerschlag MR. Microbiologic efficacy of azithromycin and susceptibility to azithromycin of isolates of Chlamydia pneumoniae from adults and children with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42: 194–196
- ¹⁷ Gieffers J, Füllgraf H, Jahn J et al. Chlamydia pneumoniae infection in circulating monocytes is refractory to antibiotic treatment. *Circulation* 2001; 103: 351–356
- ¹⁸ Brinke A Ten, Dissel JT Van, Sterk PJ et al. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 449–454
- ¹⁹ Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR et al. Serologic evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 254–259
- ²⁰ Blasi F, Damato S, Cosentini R et al. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002; 57: 672–676

Prof. Dr. med. Klaus Dalhoff

Universität Lübeck, Medizinische Klinik III
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
E-mail: klaus.dalhoff@medinf.mu-luebeck.de

Coxielleninfektionen beim Tier und ihr zoonotisches Potential

K. Henning

Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere (BFAV),
Standort Wusterhausen
Nationales Referenzlabor für Q-Fieber

Charakteristika des Erregers und Verbreitung beim Tier

Der Erreger des Q-Fiebers, *Coxiella burnetii*, ist ein sehr kleines, gramnegatives, obligat intrazelluläres Bakterium. Der Erreger hat ein breites Wirtsspektrum, das vor allem Zecken, Vögel und Säuger umfasst. Seine Bedeutung hat *Coxiella burnetii* insbesondere als Aborterreger bei Wiederkäuern. Außer bei den domestizierten Wiederkäuern Rind, Schaf und Ziege kommen Coxielleninfektionen auch bei Zootieren und beim Gatterwild vor. Beson-

ders reichlich ist der Erreger im Fruchtwasser, in den Nachgeburten und den Lochien enthalten, aber auch Kot, Urin und Milch können Coxiellen enthalten. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt aerogen über eine Tröpfcheninfektion oder durch Aufnahme von infiziertem Staub. Ferner werden Coxiellen auch durch Zecken übertragen. Im Süden Deutschlands spielt hierbei insbesondere die Schafzecke *Dermacentor marginatus* eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des so genannten Wildtierzyklus. Neben der kutanen Übertragung der Coxiellen durch den Saugakt kann der Erreger auch durch Inhalation erregerrhaltigen Zeckenkotes übertragen werden.

Risikofaktoren

Besonders gefährdet Q-Fieber-Erkrankungen zu entwickeln, sind einerseits Personen, die beruflich starken Kontakt mit Tieren haben wie Landwirte, Tierärzte, Schafhirten und -scherer sowie Schlachthofpersonal und andererseits Personen, die sich im Bereich von größeren Tierherden, insbesondere in der Ablammperiode, aufhalten. So wurden mehrfach Erkrankungen beim Menschen entlang der Triebwege von Wanderschafen beobachtet. In der Nähe von Stuttgart kam es 1997 zu einer größeren Coxiellose-Epidemie im Zusammenhang mit einem Damwild-Bestand in Gatterhaltung. Bei den 71 Tieren traten Probleme mit gehäuften Aborten sowie erhöhter Jungtiersterblichkeit auf. Insgesamt kam es zu einem Verlust von 34 Jungtieren. Im Zusammenhang mit dieser Epidemie erkrankten 13 Personen, die mit diesen Tieren direkt oder indirekt Kontakt hatten [1]. In Freiburg/Breisgau traten in der Zeit von Mai bis Oktober 1998 im Gebiet eines Flughafengeländes, das für die Schafbeweidung genutzt wurde, insgesamt 101 Fälle auf. Im Rahmen eines großen Ausbruches in Großbritannien mit 147 Erkrankten war infolge starken Windes ein Gebiet von 18,3 × 6,7 km betroffen [2]. Im Landkreis Soest, Nordrhein-Westfalen, kam es Ende Mai/Anfang Juni 2003 zur bisher größten Q-Fieber-Epidemie in Deutschland mit 277 Erkrankten, diese hatten im Rahmen eines Bauernmarktes eine Ausstellung mit lammenden Schafen besucht [3].

Diagnostik

Der Nachweis einer *Coxiella burnetii*-Infektion kann serologisch (KBR, ELISA) oder in Form des Erregernachweises geführt werden [4]. Für den Erreger-Nachweis stehen verschiedene Methoden (Stamp-Färbung, PCR, Zellkulturversuch) zu Verfügung [5]. Die Anzüchtung von *Coxiella burnetii* kann aufgrund einer möglichen Gefährdung von Personal und Umwelt, die von diesem Erreger ausgeht, nur in speziell dafür eingerichteten Laboratorien (L3-Laboratorien) durchgeführt werden.

Schlussfolgerungen

In den letzten Jahren kam es aufgrund von Infektionen mit *Coxiella burnetii* vermehrt zu Erkrankungen bei Personen, wobei die Infektionen besonders häufig von Schafen ausgingen [6,7]. Beim Auftreten der entsprechenden Symptomatik sollte insbesondere beim gefährdeten Personenkreis, d.h. bei Menschen, die Kontakt mit Wiederkäuern hatten, an Q-Fieber gedacht werden.

Literatur

- 1 RKI. Q-Fieber-Ausbruch durch eine infizierte Damwildherde. *Epid Bull* 1997; 36: 249–250
- 2 Hawker J, Ayres JG, Blair I et al. A large outbreak of Q fever in the West-Midlands: windborne spread into a metropolitan area? *Comm Dis Public Health* 1998; 1: 180–187
- 3 RKI. Q-Fieber-Ausbruch im LK Soest bestätigt. *Epid Bull* 2003; 24: 190
- 4 Henning K, Sting R. Serologische und bakteriologische Diagnostik der Chlamydien- und Coxielleninfektionen bei Schaf und Ziege. *Tierärztl Umschau* 2001; 56: 476–480
- 5 Henning K, Sting R. Aussagefähigkeit von Stamp-Färbung, Antigen-ELISA, PCR und Zellkultur zum Nachweis von *Coxiella burnetii*. *Berl Münch Tierärztl Wschr* 2002; 115: 381–384
- 6 Hellenbrand W, Breuer T, Petersen L. Changing Epidemiology of Q Fever in Germany, 1947–1999. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 789–796
- 7 Maurin M, Raoult D. Q Fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518–553

Dr. Klaus Henning

Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere (BFAV)
Seestraße 55
16868 Wusterhausen/Dosse
E-mail: klaus.henning@wus.bfav.de

Q-Fieber: Eine seltene Infektionskrankheit mit variabler Klinik

H. Hamm

Asklepios Nordseeklinik, Westerland/Sylt

Q-Fieber (Query fever) entsteht durch eine Infektion mit *Coxiella burnetii*, einem kleinen gram-negativen, Rickettsien-ähnlichen Mikroorganismus. Es handelt sich um eine nahezu weltweit vorkommende Zoonose, deren Quelle meist infizierte Schafe und Ziegen sind. Seltener sind auch Übertragungen von Katzen, Hunden und Hasen auf den Menschen beschrieben. Mensch-zu-Mensch-Übertragungen sind äußerst selten.

Häufigkeit und Vorkommen

Q-Fieber-Infektionen sind in Deutschland relativ selten. Die meisten Fälle werden aus dem süddeutschen Raum gemeldet. In anderen Regionen Europas hingegen wie z. B. in Nordost-Spanien gehören Coxiellen-Infektionen zu den häufigsten Ursachen ambulant erworbener Pneumonien. Bei an Pneumonie erkrankten Urlaubsrückkehrern aus dem südeuropäischen Raum sollte deshalb neben der Möglichkeit anderer ungewöhnlicher Erreger (u. a. Legionellen!) differenzialdiagnostisch an Q-Fieber gedacht werden. Die Erkrankung ist nahezu weltweit verbreitet, mit Ausnahme von Neuseeland und der Antarktis.

Die Infektionen treten oft in lokal begrenzten Ausbrüchen („outbreaks“) auf. In Deutschland traten Ausbrüche in den letzten Jahre unter anderem im Jahre 2003 in Bad Sassendorf (bei Soest) in Westfalen (299 Erkrankungen) und im Jahr 1998 in Freiburg im Breisgau (über 100 Fälle) auf. Q-Fieber-Erkrankungen sind meldepflichtig. Im Jahr 2001 wurden in Deutschland 293 Fälle gemeldet, 2002: 191 Fälle.

Infektionswege, Kontagiosität, Inkubationszeit

Das natürliche Reservoir für *Coxiella burnetii* findet sich in Säugetieren, Vögeln und Zecken. Die Hauptquelle für menschliche Infektionen sind Schafe und Ziegen, aber auch andere infizierte Tiere wie z. B. Katzen, Hunde und Kaninchen können humane Erkrankungen verursachen. Die höchsten Konzentrationen von *C. burnetii* finden sich in Placentagewebe, und in der Tat scheinen Geburten bei infizierten Tieren häufig lokale Ausbrüche menschlicher aerogener Infektionen zu verursachen [1,2]. Eine weitere mögliche aerogene Infektionsquelle ist erregerehaltiger Zeckenkot in den Fellen der betreffenden Tiere. Verschiedene Zeckenspezies sowie Läuse, Milben und andere Insekten sind wichtige Reservoirs und zugleich Vektoren der Erkrankung. Die aerogene Infektion kann über relativ weite Entfernungen erfolgen [2]. Direkter Kontakt oder physische Nähe zu erkrankten Tieren ist deshalb keine obligate Voraussetzung für den Verdacht auf Q-Fieber, aber die Wahrscheinlichkeit der Infektion nimmt nahe liegenderweise mit der Entfernung zur Infektionsquelle ab [1]. Deshalb sind insbesondere Berufsgruppen mit engem Tierkontakt wie Bauern, Schlachter, Veterinäre und Tierpfleger gefährdet. Eine weitere Infektionsroute betrifft den Gastrointestinaltrakt. Milch von infizierten Muttertieren kann Wochen bis Monate nach einer Geburt infektiös sein. Sehr selten kann Q-Fieber offensichtlich auch durch Blutprodukte, infizierte gebärende Frauen und möglicherweise auch durch Sexualkontakte übertragen werden [3].

Der Erreger ist hochinfektiös, sodass auf seine Anzüchtung in Zellkulturen wegen des hohen Risikos von Laborinfektionen in der Regel verzichtet wird.

Die Inkubationszeit rangiert zwischen 3–30 Tagen. Bei der jüngst untersuchten Q-Fieber-Epidemie im Landkreis Soest konnte der Zeitpunkt der Exposition relativ genau eingegrenzt werden, sodass sich die Inkubationszeit sehr genau berechnen ließ. Sowohl der Median als auch der Mittelwert der Inkubationszeit lagen bei 21 Tagen [1].

Klinik

Das akute Q-Fieber präsentiert sich als fieberhafte Systemerkrankung mit recht variabler Klinik. Das klinische Bild zeigt regionale Unterschiede und hängt wahrscheinlich unter anderem davon ab, ob der Infektionsweg aerogen-pulmonal oder oral-gastrointestinal war. Generell verlaufen viele Infektionen, möglicherweise bis zu 50%, asymptomatisch bzw. subklinisch. Die Minderheit der Fälle nimmt einen so gravierenden Verlauf, dass eine Hospitalisation notwendig wird. Todesfälle durch akutes Q-Fieber sind Raritäten.

Patienten mit klinisch relevanter Erkrankung präsentieren sich am häufigsten mit Grippe-ähnlichen Symptomen wie hohem Fieber, Kopfschmerzen und ausgeprägter Müdigkeit. Oft gesellen sich Beschwerden wie Schüttelfrost und Schweißausbrüche, sowie gastrointestinale Symptome wie Diarrhoen, Übelkeit und Erbrechen hinzu.

In Deutschland scheint sich das Q-Fieber überwiegend als atypische Pneumonie mit entsprechenden Allgemeinsymptomen zu präsentieren. Nur etwa die Hälfte der Patienten klagt dabei über Husten, der üblicherweise nicht produktiv ist. Schwere, beat-

mungspflichtige Pneumonien sind selten. Die Pneumonien sind radiologisch nicht von Pneumonien anderer Ätiologie zu unterscheiden.

Neurologisch-psychiatrische Symptome gelten als selten. Allerdings gibt es Ausbrüche mit relativ häufigen neurologisch-psychiatrischen Symptomen, wie z.B. die Freiburger Q-Fieber-Epidemie 1998, in denen sich die Patienten desorientiert bis schwer delirant präsentieren und mit den begleitenden Infektsymptomen zunächst unter Verdachtsdiagnosen aus dem Formenkreis der Meningoencephaliden behandelt werden. Tatsächlich kann das Q-Fieber durch eine Begleitmeningoencephalitis kompliziert werden.

In manchen Regionen wie z.B. in Südfrankreich präsentiert sich das Q-Fieber überwiegend mit gastrointestinalen Symptomen als granulomatöse Hepatitis. Diese Manifestationsform ist vermutlich mit dem oral-gastrointestinalen Infektionsweg assoziiert. Anderenorts wie z.B. in Spanien tritt das Q-Fieber oft gleichzeitig mit seinen pulmonalen und gastrointestinalen klinischen Varianten auf.

Patienten mit akutem Q-Fieber können eine Reihe von seltenen, weiteren Begleitsymptomen und Beschwerden entwickeln, wie z.B. eine Myokarditis bzw. Perimyokarditis, ein unspezifisches Exanthem, ein Erythema nodosum, eine mediastinale Lymphadenopathie, eine Pankreatitis, ein hämolytisch-urämisches Syndrom, das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, oder eine Orchitis oder Epididymitis.

Chronische Q-Fieber Infektionen

Man nimmt an, dass etwa 1 % aller Infektionen einen chronischen Verlauf nehmen [4]. Von der Infektion bis zur Krankheitsmanifestation vergehen in diesen Fällen Monate bis viele Jahre. Die weitaus häufigste Manifestationsform des chronischen Q-Fiebers ist die Endokarditis. Die chronische Q-Fieber-Endokarditis entwickelt sich am häufigsten bei Patienten mit vorbestehenden Klappenventilen oder unter Immunsuppression. Bei subakuten Präsentationsformen der Endokarditis sollte stets an die Differenzialdiagnose Q-Fieber gedacht werden.

Eine Besonderheit der chronischen Infektion mit *Coxiella burnetii* ist die Empfänglichkeit von Schwangeren. Primärinfektionen während der Schwangerschaft können zu chronischen Infektionen führen. Ferner kann eine Schwangerschaft zu einer Reaktivierung der Erkrankung führen, da *C. burnetii* unter Umständen längere Zeit in Makrophagen überleben kann.

Weitere, weitaus seltenere klinische Manifestationsformen des chronischen Q-Fiebers sind Knochen-, Leber- und Lungeninfektionen.

Diagnosestellung

Bei sporadischen Fällen mit eher unspezifischer Klinik wird die Diagnose sicherlich nicht immer gestellt, sodass mit einer gewissen Dunkelziffer an Q-Fieberfällen zu rechnen ist. Q-Fieber gehört grundsätzlich in die Differenzialdiagnose des unklaren Fiebers. Insbesondere bei lokalen Ausbrüchen hochfieberhafter Infekte mit grippeähnlichen Symptomen sollte immer auch an diese Erkrankung gedacht werden. Der Nachweis von Antikörpern

erhöht die Diagnose. Ein gängiges serologisches Verfahren ist immer noch die Komplementbindungsreaktion (KBR), die jedoch keine Differenzierung zwischen sog. Phase I und Phase II Antikörpern erlaubt. Dies erfordert einen Immunfluoreszenz-Test (IFT) oder einen ELISA-Test. Die akute Infektion ist durch den Nachweis von IgM-Antikörpern gegen Phase II-Antigen charakterisiert, die etwa zwei Wochen nach Infektion nachweisbar werden. Bei chronischem Q-Fieber treten etwa 6 Wochen bis 4 Monate nach Infektion IgG- und IgA-Antikörper gegen das Phase I-Antigen auf [4]. Erregernachweise mittels Zellkultur (hohe Gefahr von Laborinfektionen!) oder per PCR sind Speziallaboratorien vorbehalten.

Therapie

Das akute Q-Fieber wird mit 2×100 mg Doxycyclin für mindestens 2 Wochen behandelt. Obwohl prinzipiell kaum Zweifel an der Richtigkeit dieser Therapie bestehen, ist letztlich unklar, ob sie den Verlauf des akuten Q-Fiebers wirklich positiv beeinflusst. Eigene Erfahrungen aus der Freiburger Q-Fieber-Epidemie im Jahre 1998 [2], bei der sehr viele Patienten eine empirische Antibiose gegen gängige Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie, aber nicht gegen Coxiellen erhielten, sprechen dafür, dass der Spontanverlauf des akuten Q-Fiebers auch ohne Antibiose sehr günstig ist. Darüber hinaus ist z.Z. noch unklar, ob eine primär wirksame antibiotische Therapie die spätere Entwicklung einer chronischen Q-Fieber-Infektion verhindert.

Die chronische Q-Fieber Infektion wird mit einer extrem langen Antibiotikatherapie behandelt. Aktuell wird eine mindestens einjährige Behandlung mit Doxycyclin in Kombination mit einem Chinolon der 3. oder 4. Generation empfohlen [4]. Alternativ kann das Doxycyclin mit Rifampicin oder mit Chloroquin kombiniert werden.

Literatur

- 1 Anonymus. Zu einem Q-Fieber-Ausbruch im Landkreis Soest. Epidemiol Bull (Robert Koch-Institut) 2003; 44: 353 – 355
- 2 Julius P, Kutschka A, Ullmer E et al. A case of atypical pneumonia presenting with severe headache and disorientation. Respiration 1999; 66: 283 – 286
- 3 Kruszewska D, Lembowicz K, Tylewska S. Possible sexual transmission of Q-fever among humans. Clin Infect Dis 1996; 22: 1087 – 1088
- 4 RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten-Merkblätter für Ärzte: QFieber. http://www.rki.de/INFEKT/INF_A-Z/RAT_MBL/Q-FIEBER.PDF

Prof. Dr. med. Hinrich Hamm

Asklepios Nordseeklinik
Abteilung Innere Medizin
Akutkrankenhaus
Rehabilitationsklinik für Atemwegs- und Tumorerkrankungen
25980 Westerland/Sylt
E-mail: h.hamm@asklepios.com

Alveoläre Echinokokkose – wächst die Infektionsgefahr in Mitteleuropa?

K. Tackmann

Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere (BFAV),
Standort Wusterhausen, Institut für Epidemiologie

Die Infektion des Menschen mit der Larve des Kleinen Fuchsbandwurms (*Echinococcus multilocularis*), die Alveoläre Echinokokkose (AE), führt unbehandelt in über 90% der Fälle innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung zum Tode [1]. Deshalb gilt sie, trotz der hier sehr geringen Erkrankungshäufigkeit (vermutlich weniger als 1 Fall/1000 000 Einwohner und Jahr), als die gefährlichste parasitäre Zoonose in Mitteleuropa. In anderen Regionen der Welt tritt die AE jedoch sehr viel häufiger auf, zum Beispiel wurde AE in Dörfern in Gansu, China, mit Prävalenzen von bis zu 15,8% der Einwohner diagnostiziert [2]. Frühzeitige Diagnostik (serologisches Screening, bildgebende Verfahren) und verbesserte (chirurgische und/oder chemotherapeutische) Behandlungsmethoden haben die Sterblichkeit deutlich reduziert [3]. Die 10- bzw. 15-Jahres-Überlebensrate in Mitteleuropa liegt auch bei inoperablen Fällen heute zwischen 53 und 83% [4].

Das infiltrativ-tumorös wachsende Larvengewebe ist in nahezu allen Fällen primär in der Leber lokalisiert, die Möglichkeit der „Metastasierung“ in andere Organe wie der Lunge nach einer iatrogenen oder spontanen Ruptur der kleinen, blumenkohlähnlichen Bläschen (daher „alveoläre“ Echinokokkose) muss jedoch beachtet werden. Entsprechend dieser Prädisposition ist die Klinik meist unspezifisch und wird durch eine fortschreitende Leberfunktionsstörung bestimmt [1].

Grundsätzlich gilt der regionale Nachweis infizierter Füchse als Indikator für ein potenzielles Infektionsrisiko für Menschen, jedoch ist nur die Feststellung autochthoner AE-Fälle beweisend [5], denn gerade in Mitteleuropa ist das bekannte Verbreitungsgebiet des Parasiten in der Fuchspopulation deutlich größer als die Gebiete, aus denen Fälle von AE beim Menschen berichtet wurden. Zur Zeit liegen Nachweise infizierter Füchse aus 13 europäischen Ländern vor, aber nicht überall ist *E. multilocularis* bei diesem Endwirt so flächendeckend präsent wie in Deutschland. Nicht aus allen diesen Ländern sind auch AE-Fälle bekannt, in manchen wurden auch zunächst (z. B. Österreich, Ungarn) oder bislang nur Fälle von AE beim Menschen berichtet, ohne dass infizierte Endwirte nachgewiesen wurden (z. B. Slowenien, Bosnien, Griechenland [5]).

In einigen Regionen muss man sicher davon ausgehen, dass die tatsächliche Verbreitung des Parasiten in den Endwirtpopulationen bislang nicht bekannt ist. In Deutschland wurden seit den 1990er-Jahren viele, zum Teil sehr umfangreiche Studien zur Feststellung des Verbreitungsgebietes infizierter Füchse durchgeführt, so dass heute gesichert von einem flächendeckenden Vorkommen des Parasiten in der Fuchspopulation ausgegangen werden kann, wenn auch die Häufigkeit infizierter Füchse regional sehr große Unterschiede aufweist. Hohe Prävalenzen (bis zu 70%) werden aus Westdeutschland, vor allem (aber nicht nur) aus Südwestdeutschland berichtet, während in Ostdeutschland (Ausnahme Westthüringen!) großflächig eher niedrige Prävalen-

zen dominieren, aber auch endemische Foci nachgewiesen wurden [6, 7].

Die zurzeit bekannten AE-Fälle beim Menschen konzentrieren sich dagegen auf eine Kernregion, die neben Süddeutschland auch Ostfrankreich, die Nordschweiz und Westösterreich einbezieht [8]. Diese Diskrepanz zwischen der weiten regionalen Verbreitung des Parasiten in der Fuchspopulation und dem regional eher beschränkten bekannten Vorkommen von AE-Fällen in der Humanpopulation ist Gegenstand von Diskussionen. Die Unterschiede könnten möglicherweise nur scheinbar bestehen, weil die tatsächliche Verbreitung in der Humanpopulation, im Gegensatz zur Fuchspopulation, kaum zu beurteilen ist. Die schwierige Diagnostik und der unzureichende Kenntnisstand der regionalen Ärzteschaft insbesondere außerhalb der bereits länger bekannten Endemiegebiete tragen zu einer großen Datenunsicherheit bei. Die seit dem 1. Januar 2001 nach dem Infektionsschutzgesetz bestehende nichtnamentliche Meldepflicht der AE ist ein Versuch, mehr Klarheit zu schaffen. Auch diese bislang vorliegenden Meldungen zeigen eine Konzentration, aber keine Beschränkung der AE-Fälle auf Süddeutschland [9, 10].

Bis Anfang der 1990er-Jahre ging man davon aus, dass infizierte Füchse nur in Süddeutschland vorkommen, wo AE-Fälle seit über 150 Jahren bekannt sind. Eine gezielte Untersuchung von Füchsen mit geeigneten diagnostischen Methoden fand außerhalb dieser Region nicht statt. Ob das heute bekannte, flächendeckende Vorkommen infizierter Füchse damals schon bestand und nur unbekannt war oder ob es eine Ausweitung des Verbreitungsgebietes in den vergangenen 10–20 Jahren gegeben hat, ist schwierig zu beurteilen. Im Falle einer räumlichen Ausbreitung der Infektion beim Fuchs wäre nicht auszuschließen, dass sich auch das potenzielle Risikogebiet für Infektionen beim Menschen ausgeweitet hat. Eine Zunahme der gemeldeten AE-Fälle oder eine wesentliche Ausweitung der Regionen, aus denen autochthone Fälle bekannt werden, wäre erst mit großer zeitlicher Verzögerung zum Beginn des Anstiegs des Infektionsrisikos zu erwarten, da aufgrund der Altersverteilung der Erkrankungen eine Inkubationszeit der AE von 5–15 Jahren zu vermuten ist. Das Einsetzen einer solchen Entwicklungstendenz ist bislang nicht bewiesen, auch wenn Fallberichte weit außerhalb der bisher bekannten Kernregion als Hinweis auf eine Ausbreitung des Risikogebietes verstanden werden könnten [8].

Im Zusammenhang mit regionalen Infektionsrisiken ist jedoch nicht nur eine (infrage stehende) räumliche Ausweitung des Verbreitungsgebietes des Parasiten in Endwirtpopulationen in der Diskussion, sondern auch die nachgewiesene Zunahme der absoluten (infolge Anstiegs der Fuchsbestandsdichte) und/oder der relativen Häufigkeit infizierter Endwirte in einigen Regionen der Bundesrepublik, wie z. B. in Niedersachsen [11] und Thüringen (Hoffmann, pers. Mitteilung). Eine zeitliche und/oder räumliche Dynamik bei Infektionen in Endwirtpopulationen könnte sich zudem aus der derzeit noch auf die östlichen Regionen in Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern beschränkten Etablierung und nachfolgend exponenziell ansteigenden Bestandsdichte des Marderhundes ergeben, dessen Empfänglichkeit für *E. multilocularis* erst vor Kurzem gezeigt wurde [12].

Die Auswirkungen von möglichen Veränderungen der epidemiologischen Situation von *E. multilocularis* in den Endwirtpopulationen auf das potenzielle Infektionsrisiko der regionalen Bevölkerung sind derzeit völlig unklar. Ein quantitativer Zusammenhang zwischen der regionalen Infektionshäufigkeit bei Endwirten und bei Menschen ist zwar nicht bewiesen, wäre jedoch plausibel, denn die Kontamination des Lebensumfeldes mit infektiösen Bandwurmeiern hat zumindest Bedeutung für die Kontaktwahrscheinlichkeit. Andererseits können andere Risikofaktoren diesen Zusammenhang auch entkoppeln. Ein neuer Aspekt in dieser Diskussion ist der Nachweis der Übertragung von *E. multilocularis* im urbanen Raum, zum Beispiel in Zürich [13, 14]. Infizierte Nager- und Fuchspopulationen, die permanent im menschlichen Siedlungsraum leben, zeigen, dass eine Exposition mit infektiösen Eiern des *E. multilocularis* selbst in städtischen Ballungszentren nicht ausgeschlossen ist. Infektionen bei Katzen und Hunden werden ohnehin in Mitteleuropa als Risikofaktoren diskutiert, auch wenn sie hier selten nachgewiesen werden [15–17]. Unter den Lebensbedingungen in China und Alaska gelten infizierte Hunde als Hauptrisiko [2]. Zunehmend häufigere Berichte über Zwischenwirtinfektionen bei Affen in menschlicher Obhut, bei Hausschweinen, Schwarzwild, Pferden und Nutrias in Gefangenschaftshaltung könnten Hinweise auf eine möglicherweise steigende Exposition im Lebensumfeld der Menschen sein [18–22].

Eine Beantwortung der Frage, ob die Gefahr für die Bevölkerung in Deutschland, sich mit AE zu infizieren, steigt, ist aufgrund der fehlenden bundeseinheitlichen epidemiologischen Analyse des Vorkommens des Parasiten in den Endwirtpopulationen sowie der wenig sicheren Datenlage in der Humanmedizin sehr schwierig. Die seltenen Berichte über Erkrankungsfälle selbst aus Regionen, in denen heute nahezu jeder Fuchs infiziert ist, könnten darauf hinweisen, dass das Infektionsrisiko unter mitteleuropäischen Lebensbedingungen relativ gering ist. Solange jedoch ein steigendes Risiko nicht ausgeschlossen werden kann, ist eine vorsorgliche intensive Überwachung der epidemiologischen Situation und die Entwicklung von Strategien zu Gegenmaßnahmen dringend erforderlich.

Literatur

- 1 Ammann RW. Neo- und adjuvante Therapie bei Echinokokkose. *Chirurg* 2000; 71: 9–15
- 2 Craig PS, Giraudoux P, Shi D et al. An epidemiological and ecological study of human alveolar echinococcosis transmission in south Gansu, China. *Acta Tropica* 2000; 77: 167–177
- 3 Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Bartholomot B et al. A twenty-year history of alveolar echinococcosis: analysis of a series of 117 patients from eastern France. *Eur J Gastroenterol Hepat* 2000; 12: 327–336
- 4 Ammann RW, Fleiner Hoffmann A, Eckert J. Schweizerische Studie für Chemotherapie der alveolären Echinokokkose – Rückblick auf ein 20-jähriges klinisches Forschungsprojekt. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 323–332
- 5 Eckert J, Conraths FJ, Tackmann K. Echinococcosis: an emerging or re-emerging zoonosis? *Intern J Parasitol* 2000; 30: 1283–1294
- 6 Romig T, Bilger B, Mackenstedt U. Zur aktuellen Verbreitung und Epidemiologie von *Echinococcus multilocularis*. *Dtsch Tierärztl Wschr* 1999; 106: 352–357
- 7 Tackmann K, Löschner U, Mix H et al. Spatial distribution patterns of *Echinococcus multilocularis* (Leuckart 1963) (Cestoda: Cyclophyllidae: Taeniidae) among red foxes in an endemic focus in Brandenburg, Germany. *Epidem Infect* 1998; 120: 101–109
- 8 Kern P, Bardonnet K, Renner E et al. European Echinococcosis Registry. European Echinococcosis Registry: Human alveolar echinococcosis, Europe, 1982–2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 343–349
- 9 Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2001. Berlin: Mercedes – Druck, 2002: 49–50
- 10 Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2002. Berlin: Mercedes – Druck, 2003: 51–52
- 11 Berke O, Keyserlingk M Von, Bröll S et al. Zum Vorkommen von *Echinococcus multilocularis* bei Rotfüchsen in Niedersachsen: Identifikation eines Hochrisikogebietes mit Methoden der räumlichen epidemiologischen Clusteranalyse. *Berl Münch Tierärztl Wschr* 2002; 115: 428–434
- 12 Thiess A, Schuster R, Nöckler K et al. Helminthenfunde beim einheimischen Marderhund *Nyctereutes procyonoides* (Gray, 1934). *Berl Münch Tierärztl Wschr* 2001; 114: 273–276
- 13 Hofer S, Gloor S, Müller U et al. High prevalence of *Echinococcus multilocularis* in urban red foxes (*Vulpes vulpes*) and voles (*Arvicola terrestris*) in the city of Zürich, Switzerland. *Parasitology* 2000; 120: 135–142
- 14 Stieger C, Hegglin D, Schwarzenbach G et al. Spatial and temporal aspects of urban transmission of *Echinococcus multilocularis*. *Parasitology* 2002; 124: 631–640
- 15 Petavy AF, Tenora F, Deblock S et al. *Echinococcus multilocularis* in domestic cats in France. A potential risk factor for alveolar hydatid disease contamination in humans. *Vet Parasitol* 2000; 87: 151–156
- 16 Gottstein B, Saucy F, Deplazes P et al. Is high prevalence of *Echinococcus multilocularis* in wild and domestic animals associated with disease incidence in humans? *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 408–412
- 17 Kreidl P, Allerberger F, Judmaier G et al. Domestic pets as risk factor for alveolar hydatid disease in Austria. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 978–981
- 18 Rehmann P, Gröne A, Lawrenz A et al. *Echinococcus multilocularis* in two lowland gorillas (*Gorilla g. gorilla*). *J Comp Pathol* 2003; 129: 85–88
- 19 Brack M, Tackmann K, Conraths FJ et al. Alveolar hydatidosis (*Echinococcus multilocularis*) in a captive rhesus monkey (*Macaca mulatta*) in Germany. *Trop Med Int Hlth* 1997; 2: 754–759
- 20 Rietschel W, Kimmig P. Alveoläre Echinokokkose bei einem Javaneraffen. *Tierärztl Prax* 1994; 22: 85–88
- 21 Kondo H, Wada Y, Bando G et al. Alveolar hydatidosis in a Gorilla and a ring-tailed lemur in Japan. *J Vet Med Sci* 1996; 58: 447–449
- 22 Deplazes P, Eckert J. Veterinary aspects of alveolar echinococcosis – a zoonosis of public health significance. *Vet Parasitol* 2001; 98: 65–87

Dr. Kirsten Tackmann

Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere (BFAV)
Seestraße 55
16868 Wusterhausen
E-mail: kirsten.tackmann@wus.bfav.de