

UPDATE

Update Infektiologie

Teil I: Epidemiologie

Bernd Salzberger, Caspar Franzen, Gerd Fätkenheuer¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ In den letzten zehn Jahren ist eine Reihe von Infektionskrankheiten und -erregern neu beschrieben worden. Molekularbiologische Methoden haben zur Entdeckung einiger kulturell nur unter Schwierigkeiten anzüchtbarer Erreger wesentlich beigetragen. Für das Auftreten einiger Infektionskrankheiten sind klimatische Veränderungen und vor allem Veränderungen der menschlichen Siedlungsräume von Bedeutung gewesen.

□ Die wesentlichen neuen bakteriellen Infektionserreger sind *Bartonella henselae* (Katzenkratzkrankheit, disseminierte granulomatöse Erkrankungen bei immunsupprimierten Patienten) und *Tropheryma whippelii* (Erreger des Morbus Whipple). Neue virale Infektionserreger sind die amerikanischen Hantavirusstämme mit pulmonaler Beteiligung, die Vogelstämme der Influenza A, Nipah- und Hendra-Virus.

□ Die Übertragung des Erregers der BSE auf den Menschen ist verantwortlich für das Auftreten einer neuen neurologischen Erkrankung bei einer bisher kleinen Gruppe von Menschen; das Ausmaß dieser neuen Epidemie ist noch nicht abzuschätzen.

□ Die Trends der letzten Jahre deuten klar darauf hin, dass weitere neue Mikroorganismen als Erreger menschlicher Erkrankungen identifiziert werden oder sich dazu entwickeln können.

Schlüsselwörter: Infektionskrankheiten · Infektionsepidemiologie · Hantavirusserkrankungen · Rickettsienkrankungen · Herpesvirusserkrankungen · Paramyxovirusserkrankungen · Influenza-A-Virus · Bovine spongiforme Enzephalopathie · Creutzfeld-Jakob-Erkrankung

Med Klin 2000;95:314–20.

ABSTRACT

Update in Infectious Diseases. Part I: Epidemiology

□ A number of infectious agents has been newly detected in the last 10 years. Climatic changes and migration have been the most important factors in the emergence of new and old infections. Additionally, new methods for the detection of DNA and RNA have played an important role in the detection of agents difficult to culture.

□ Relevant new bacterial pathogens are *Bartonella henselae* (cat scratch disease, bacillary angiomatosis), *Tropheryma whippelii* (Whipple's disease) and new Rickettsiae. Newly detected viral pathogens include Sin-nombre virus (pulmonary Hanta virus syndrome), Nipah- and Hendra virus and avian influenza.

□ Bovine spongiform encephalopathy has been transmitted to humans causing the newly described syndrome of variant Creutzfeldt-Jakob disease. The extent of this new epidemic is not yet clear.

N

ahezu jährlich werden neue Infektionserreger entdeckt oder Infektionskrankungen neu beschrieben (Tabelle 1). Diese Erkrankungen sind sicherlich fast sämtlich nicht neu und nur die jeweilige Häufung des Auftretens oder aber die Verfügbarkeit neuer diagnostischer Methoden hat zur Entdeckung der infektiösen Ursache geführt, so zum Beispiel bei der HIV-Infektion.

Die wichtigsten Bedingungen für das Auftreten dieser Infektionen sind Veränderungen des Klimas und der menschlichen Gewohnheiten, – hier vor allem Ausbreitung von Siedlungsräumen und Migration, aber auch andere soziokulturelle Veränderungen, wie sie in vielen Facetten in der Entstehung und Ausbreitung der HIV-Epidemie beobachtet werden konnten. Einige dieser Erreger konnten erst durch Entwicklung neuer Nachweismethoden identifiziert werden, zum Beispiel die Erreger des Morbus Whipple (*Tropheryma whippelii*) und des Kaposi-Sarkoms (humanes Herpesvirus 8). Insbesondere die Einführung der Polymerasekettenreaktion (PCR) mit einer sehr hohen Sensitivität für die Entdeckung spezifischer DNA- oder RNA-Sequenzen hat hierzu beigetragen.

Neben den neuen Infektionserkrankungen sind auch wichtige und Besorgnis erregende Trends bei bekannten Infektionskrankheiten zu berichten, so bei Dengue-Fieber, HIV-Infektion und anderen. Bei anderen Infektionen ist vorsichtiger Optimismus möglich, zum Beispiel bei der Poliomyelitis, deren globale Eradikation Fortschritte macht, ebenso beim neonatalen Tetanus, bei dem die Impfstrategien klare Erfolge erbracht haben.

Nicht alle der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen sind von großer praktischer Bedeutung für den in Europa tätigen Arzt, aber neben neuen Erkenntnissen über die Biologie und Klinik dieser Infektionserkrankungen sind auch die epidemiologischen Aspekte in-

¹Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln.

teressant und wichtig. Aufgrund der verbesserten Transportmöglichkeiten ist jede Entfernung zwischen zwei beliebigen Orten innerhalb von 24 Stunden zu überwinden, was das Spektrum eingeschleppter Erkrankungen drastisch verändern kann. Nur eine gute Aus- und Weiterbildung in der Epidemiologie, Biologie und Klinik von Infektionskrankheiten kann die Wachsamkeit der klinisch tätigen Ärzte im Hinblick auf die rasche Erkennung neuer und alter Infektionen und die richtige Reaktion darauf garantieren.

NEUE BAKTERIELLE ERKRANKUNGEN

□ *Bartonella henselae*

Bei HIV-Patienten wurden Tumoren entdeckt, die makroskopisch (aufgrund ausgeprägter Hypervaskularität) Kaposi-Sarkomen ähnelten, jedoch mikroskopisch Bakterien enthielten und unter antibiotischer Therapie verschwanden. Durch PCR-Analyse wurden hier Genbruchstücke isoliert, die aus einem bisher unbekanntem Erreger der Familie der Rickettsien stammten und am nächsten mit *Rochalimaea* (später umbenannt in *Bartonella*) *quintana*, dem Erreger des Wolhynischen Fiebers, verwandt waren [26]. Kulturell wurden diese Bakterien dann später ebenfalls isoliert. Eine weitere Verwandtschaft besteht zum Erreger der Oroya-Warze, einem ebenfalls hypervaskularisierten Hauttumor, verursacht durch *Bartonella bacilliformis*. Mittlerweile ist klar, dass Bartonellen Erreger der Katzenkratzkrankheit sind und insbesondere bei immunkompromittierten Patienten disseminierte granulomatöse Infektionen der inneren Organe, die häufig hypervaskularisiert sind, verursachen können. Die Diagnose kann durch die Silberfärbung (Warthin-Starry-Färbung), durch spezifische Serologie und durch PCR-Analyse gestellt werden.

□ *Tropheryma whippelii*

Beim Morbus Whipple lagen ähnlich wie bei der bazillären Angiomatose klare Anzeichen dafür vor, dass es sich um eine Infektionskrankheit handelt. So war schon länger bekannt, dass diese Erkrankung durch Antibiotika gebessert oder geheilt werden kann. 1992 wurde

□ These trends from the last years clearly indicate, that further new infections and infectious agents will be detected in the future.

Key Words: Communicable diseases · Disease outbreaks · Bacterial infections · Bartonella infections · Hanta virus pulmonary syndrome · Herpes viridae infections · Rickettsial infections · Influenza A virus · Creutzfeldt-Jakob syndrome · Bovine spongiform encephalopathy

Med Klin 2000;95:314–20.

dann der entsprechende Erreger charakterisiert [27]. Insbesondere durch die molekularbiologischen Methoden wurde es möglich, das Krankheitsspektrum dieses Erregers auch über das klassische Bild des Morbus Whipple hinaus zu erweitern; er ist einer der in Frage kommenden Erreger der kulturell negativen Endokarditis [17].

□ *Ehrlichia ewingii*

Ehrlichien sind intrazelluläre bakterielle Erreger aus der Familie der Rickettsien, die durch Zecken übertragen werden und erst seit wenigen Jahren bekannt sind. *Ehrlichia ewingii*, ein Erreger der Ehrlichiose bei Hunden, wurde kürzlich als fünftes Mitglied der Reihe von Erregern der menschlichen Ehrlichiose identifiziert, auch hier durch PCR-Untersuchungen. Klinisch ist das Bild der Ehrlichiose bei dieser Spezies mit Fieber, Kopfschmerzen und variabler Leukopenie ununterscheidbar von Infek-

tionen durch *Ehrlichia chaffeensis* oder Erreger der humanen Granulozyten-Ehrlichiose [3].

□ *Rickettsia helvetica*

Rickettsia helvetica ist eine neu beschriebene Spezies aus der Familie der Rickettsien. Erstmals als menschlicher Krankheitserreger entdeckt wurde diese Spezies in einer kleinen Gruppe von jungen Männern mit plötzlichem Herztod, bei denen DNA dieses Erregers in Myokardbiopsien nachgewiesen wurde. Histologisch waren die Veränderungen nahezu identisch mit kardialen Veränderungen durch *Rickettsia tsutsugamushi* und anderen Rickettsiosen [23].

NEUE VIRUSERKRANKUNGEN

□ Humanes Herpesvirus 8

Kaposi-Sarkome wurden zuerst Ende des 19. Jahrhunderts von Moritz Kaposi

Jahr	Pathogen und Typ	Erkrankung
1990	<i>Bartonella henselae</i> , Bakterium	Katzenkratzkrankheit, bazilläre Angiomatose
1991	Guanarito-Virus, Virus	Venezolanisches hämorrhagisches Fieber
1991	Enzephalitozoon hellem, Parasit	Konjunktivitis, disseminierte Infektion
1992	<i>Vibrio cholerae</i> 0139, Bakterium	Neuer Stamm des Choleraerregers
1992	Humanes Herpesvirus 7	Mononukleoseähnliche Erkrankung
1992	<i>Tropheryma whippelii</i> , Bakterium	Morbus Whipple
1993	<i>Cyclospora cayentanensis</i> (exakte Charakterisierung), Parasit	Diarrhö
1993	Sin-Nombre-Virus, Virus	Pulmonales Hantavirusyndrom
1993	Enzephalitozoon cuniculi, Parasit	Disseminierte Infektion
1994	Sabiavirus, Virus	Brasilianisches hämorrhagisches Fieber
1994	Equines Morbillivirus, Hendra-Virus, Virus	Pneumonie und Enzephalitis bei Pferden und Menschen
1995	Humanes Herpesvirus 8, Virus	Kaposi-Sarkom, AILD
1996	BSE-Agens, Prion (?)	Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
1997	Nipah-Virus, Virus	Enzephalitis
1997	H5N1-Influenza A, Virus	Vogelgrippe
1999	<i>Ehrlichia ewingii</i>	Neue Spezies als Erreger der menschlichen Ehrlichiose
1999	<i>Rickettsia helvetica</i>	Perimyokarditis

Tabelle 1. Neue Infektionskrankheiten und -erreger, entdeckt seit 1990.

UPDATE

si beschrieben, damals als sporadisch auftretende Tumoren ohne Hinweis auf eine infektiöse Ursache. Endemische Formen wurden später aus Afrika berichtet. Als dann zu Beginn der AIDS-Epidemie Kaposi-Sarkome häufig auftraten, wurde aufgrund epidemiologischer Hinweise (gehäuftes Auftreten unter HIV-infizierten Sexualpartnern) ein eigenes infektiöses Agens als Ursache vermutet. Das humane Herpesvirus 8 wurde 1995 entdeckt mittels Analyse der DNA aus Kaposi-Sarkomen und Vergleich dieses Materials mit der DNA normaler Körperzellen. Hierbei wurden Genomsequenzen eines neuen und bisher nicht bekannten Herpesvirus gefunden [6, 22]. Das Virus ist sexuell und parenteral übertragbar und ursächlich verantwortlich für die Entwicklung von Kaposi-Sarkomen bei immunsupprimierten oder immundefizienten Patienten. Dieser Zusammenhang ist epidemiologisch mittlerweile sicher, nicht vollständig geklärt ist bisher die Pathogenese dieses Tumors.

Weiterhin spielt dieses Virus eine Rolle in der Pathogenese des Morbus Castleman oder der angioimmunoblastischen Lymphoproliferation. Beobachtungen, die dem Virus eine Bedeutung bei der Entstehung des Plasmozytoms zusprachen, haben sich nicht verifizieren lassen.

□ Hantaviren mit pulmonaler Manifestation

Große Aufmerksamkeit in den Medien erregte 1993 eine Reihe von fieberhaften Erkrankungen mit rascher Entwicklung eines Lungenversagens im Grenzgebiet der amerikanischen Bundesstaaten Utah, Colorado, Arizona und New Mexico (Four-Corners-Gebiet). Eine Untersuchung der Centers for Disease Control (CDC) führte initial durch serologische, später durch genetische und kulturelle Untersuchungen zur Identifizierung eines neuen Syndroms (pulmonales Hantavirus-syndrom), verursacht durch ein bisher nicht bekanntes Hantavirus (Sin-Nombre-Virus). Die Häufung der Erkrankungen war wahrscheinlich durch besondere klimatische Gegebenheiten (feuchtes Frühjahr) mit einer starken Expansion des primären Wirtes dieses Virusstammes, der Hirschmaus, verur-

sacht. Mittlerweile sind ca. 200 Fälle in den gesamten USA und 300 Fälle in Südamerika bis 1999 diagnostiziert worden mit unterschiedlichen Virusstämmen und jeweils dafür spezifischer Wirtspopulation.

Im Gegensatz zu den bisher bekannten Erkrankungen mit Hantaviren (koreanisches hämorrhagisches Fieber, Krimfieber, Puumulafieber usw.) tritt bei den amerikanischen Formen vor allem eine Lungenbeteiligung auf. Dieses führt nach einem Prodromalstadium von einigen Tagen rasch zum respiratorischen Versagen und hat eine Letalität von etwa 40%. Pathologisch-anatomisch kommt es dabei zu einem massiven interstitiellen Ödem ohne ausgeprägte Nekrosen mit einer Infiltration durch T-Lymphozyten. In Europa und Asien ist bisher bei Hantaviruserkrankungen keine Lungenbeteiligung ohne akutes Nierenversagen beschrieben worden, was auf einen klaren geographischen Unterschied der Virusstämme zwischen Alter und Neuer Welt hinweist [28].

□ Nipah- und Hendra-Virus

Im Herbst 1997 und im Frühsommer 1998 trat bei Schlachthofarbeitern in Singapur und Malaysia eine Viruserkrankung mit Fieber und Enzephalitis auf, die durch ein Paramyxovirus verursacht wurde. Bisher sind ca. 250 Fälle mit einer Letalität von 40% gezählt worden. Das Virus wurde durch Schweine auf die Opfer übertragen. Nach Bekanntwerden des Infektionsweges wurden die Schweineimporte von Malaysia nach Singapur gestoppt und befallene Herden geschlachtet. Das Virus hat einen bisher unbekanntem Wirt (möglicherweise Fledermäuse) und verursacht bei Schweinen eine Infektion mit Pneumonie. Es besteht eine enge Verwandtschaft zum zuerst in Australien entdeckten Hendra-Virus, das bei Pferden und Menschen eine letale Pneumonie verursachen kann. Beide Viren sind bisher nicht von Mensch zu Mensch übertragen worden [4].

□ Influenza H5N1 (Vogelgrippe)

In Hongkong wurde 1997 nach dem Tod eines dreijährigen Jungen an einer Influenza ein bisher nicht bei Menschen beobachteter Stamm des Influenza-

enza-A-Virus vom Typ H5N1 gefunden. Dieses Virus wurde in der Folge bei insgesamt 16 Patienten als Krankheitserreger identifiziert und führte in einer hohen Rate zu primären Grippepneumonien (im Kontrast zu den sonst eher sekundären bakteriellen Pneumonien) und zum Tod. Als Quelle des Virus wurden importierte Hühner vom chinesischen Festland identifiziert. Bei keinem der beobachteten Fälle gab es Hinweise für eine Übertragung des Virus von Mensch zu Mensch [7, 33]. Da Rekombinationen von tierischen Viren (von Hühnern und Schweinen) mit menschlichen Stämmen ein wesentlicher Grund für Antigenshift sind, wurde eine solche Rekombination im Rahmen der alljährlichen Grippeperiode befürchtet. Spekulativ könnte es hierdurch zu einer weltweiten Epidemie mit einem virulenten hoch infektiösen Agens, für das keine Kreuzimmunität durch frühere Influenzainfektionen besteht, kommen. Diese Situation lag bei der letzten Pandemie von 1918 vor, bei der es weltweit zu zwischen 20 und 40 Millionen Todesfällen kam. Deshalb wurde eine Massenschlachtung von Hühnern in Hongkong vorgenommen. Das Auftreten dieser Grippeform hat deutlich gemacht, dass Impfstoffneuentwicklungen in der Zukunft notwendig sind. Die Produktion eines Impfstoffs für einen neuen Influenzastamm ist aufgrund der bisher benutzten Technologie mittels befruchteter Hühnereier zu langsam, um rasch auf eine Veränderung der Antigenstruktur reagieren zu können. Die Benutzung von Hüllproteinen zur Impfung wird aufgrund der hohen Variabilität dieser Strukturen auch kontrovers diskutiert. Die Suche nach weniger variablen immunogenen Epitopen dieses Virus für Impfstoffneuentwicklungen läuft.

NEUE PARASITÄRE ERKRANKUNGEN

□ Cyclosporiasis

Cyclospora cayetanensis ist ein intestinaler Parasit, der zu den Kokzidien gerechnet wird. Er verursacht sowohl bei immunkompetenten Personen als auch unter Immunsuppression lang anhaltende Durchfallerkrankungen, die ohne Therapie bis zu 15 Wochen anhal-

ten können. Der erste Fall einer durch *Cyclospora cayetanensis* verursachten Enteritis wurde bereits 1977 beschrieben, doch erst seit 1993 ist der Erreger eindeutig als Parasit klassifiziert und benannt worden. In den letzten Jahren wurden vermehrt Ausbrüche mit durch *Cyclospora cayetanensis* verursachten Gastroenteritiden beobachtet, und 1996 ereignete sich ein Ausbruch in den USA, bei dem insgesamt 1 465 Fälle berichtet wurden. Ein großer Teil der betroffenen Personen hatte Himbeeren, die aus Guatemala importiert worden waren, zu sich genommen, doch eine Kontamination der Himbeeren mit *Cyclospora cayetanensis* ließ sich nicht nachweisen. Auch aus Deutschland sind mittlerweile importierte Infektionen berichtet worden. Die Diagnose wird durch den Nachweis der Oozyten im Stuhl gestellt. Therapeutisch spricht die Infektion gut auf eine Therapie mit Cotrimoxazol an [20, 24].

□ Mikrosporidiosis

Mikrosporidien sind obligat intrazelluläre Parasiten, die seit Anfang der 90er Jahre vermehrt als Krankheitserreger bei HIV-infizierten Patienten beobachtet wurden. Vor allem unklare Durchfallerkrankungen im Rahmen der HIV-Infektion konnten zu einem großen Teil auf gastrointestinale Infektionen mit Mikrosporidien (insbesondere *Enterocytozoon bienersi*) zurückgeführt werden. In letzter Zeit häufen sich auch Fallbeschreibungen bei nicht mit HIV infizierten Patienten, und Mikrosporidien werden zunehmend als Ursache von schweren disseminierten Infektionen bei Patienten unter Immunsuppression nach Organtransplantation beobachtet [18, 19]. In letzter Zeit sind zahlreiche lichtmikroskopische Verfahren zur Diagnose einer Mikrosporidiose entwickelt worden, und auch molekularbiologische Methoden werden zum Nachweis und zur Speziesdifferenzierung verwandt [13]. Während Infektionen mit *Encephalitozoon* spp. gut auf eine Therapie mit Albendazol ansprechen, gibt es für *Encephalitozoon bienersi* keine spezifische Therapie. Eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie kann jedoch durch die Besserung des Immunstatus zu einer Eradikation der Parasiten führen.

PRIONE – BISHER NICHT VOLLSTÄNDIG CHARAKTERISIERTE ERREGER

□ Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) und die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (nvCJD)

Die bovine spongiforme Enzephalopathie und die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung sind neue Krankheiten aus dem Formenkreis der übertragbaren spongiformen Enzephalopathien mit bisher nicht vollständig geklärter Pathogenese. Nach den vorliegenden Daten ist das übertragbare Agens ein Protein, das in der Lage ist, sich an körpereigene verwandte Proteine anzulagern, deren Struktur zu verändern und mit ihnen Proteinfibrillen zu bilden. Dadurch, dass körpereigene Proteine in ihrer Struktur verändert werden, können auch sie weitere Proteine verändern. Dies führt zum Funktionsverlust und zur Destruktion der entsprechenden Regionen im Zentralnervensystem. Für die Arbeiten zur Aufklärung dieser Erkrankungen sind bereits zwei Nobelpreise für Medizin vergeben worden

Bei Rindern vor allem in Großbritannien traten ab 1985 erstmals Fälle einer rasch progredienten neurologischen Erkrankung auf, die nach epidemiologischen Hinweisen durch die industrielle Fütterung der Rinder mit aus Kadavern hergestelltem Kraftfutter verursacht war, das mit Scrapie-infiziertem Schaffleisch kontaminiert war. Wesentlich zur Übertragung hat hierbei beigetragen, dass die Fettextraktion ab den 70er Jahren mit einem geänderten Verfahren (weniger Hitze, weniger Lösungsmittel) durchgeführt wurde. Bisher sind etwa 160 000 erkrankte Rinder identifiziert worden; die Dunkelziffer wird erheblich höher eingeschätzt. Wesentlich weniger Fälle wurden in Frankreich und anderen europäischen Ländern diagnostiziert, allerdings wird auch hier eine deutliche Dunkelziffer angenommen. Aufgrund der Exporte aus Großbritannien musste zum Beispiel in Deutschland mit einer Erkrankung von etwa 240 Rindern gerechnet werden, diagnostiziert sind weniger als zehn. Die ab 1988 eingeführten Maßnahmen (Verbot der Tiermehlfütterung) waren wirksam: Der Gipfel der Epidemie ist längst überschritten, und in

naher Zukunft wird BSE bei Rindern nicht mehr auftreten (Abbildung 1). Eine mögliche weitere Übertragung auf andere Spezies durch die Futterkette wurde diskutiert und führte zu dem Bestreben, BSE-infiziertes Material (Zentralnervensystem und Innereien) vor allem aus der menschlichen Nahrungskette herauszuhalten. Die Übertragung auf andere Spezies wurde zuerst bei Katzen gefunden. 1996 wurde erstmals eine kleine Fallreihe von Menschen mit einer unüblich verlaufenden Form der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung berichtet, deren weitere Untersuchung ergab, dass es sich hier um eine neue menschliche Erkrankung handelt, die durch das gleiche infektiöse Agens verursacht wird wie BSE [32]. Diese neurologische Erkrankung tritt im Gegensatz zur Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung im früheren Lebensalter auf, hat meistens eine initial neuropsychiatrische Komponente und führt rasch zum Tod. Als Bezeichnung für dieses Syndrom hat man sich auf nvCJD geeinigt, bzw. neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. Bis Januar 2000 sind 52 Fälle gemeldet worden (50 in Großbritannien, zwei in Frankreich). In Europa wird mittlerweile eine intensive epidemiologische Überwachung der klinisch verwandten Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung mit akribischer Aufarbeitung durchgeführt. Bisher ist kein Fall der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung in Deutschland entdeckt worden. Eine Abschätzung des Ausmaßes der Übertragung auf den Menschen ist derzeit noch mit vielen Unsicherheiten behaftet, vor allem aufgrund der vermuteten großen Variation der Inkubationszeit in Analogie zu anderen Prionenerkrankungen (bis mehr als 30 Jahre bei Kuru). Die Schätzungen über das Ausmaß der Epidemie hängen besonders von zwei Variablen ab: Menge des infektiösen Materials, das in die Nahrungskette gelangt ist, und statistische Verteilung der Inkubationszeit. Je nach Wahl dieser Variablen sind Zahlen von deutlich weniger als 1 000 bis hin zu 20 000 kumulativen Fällen möglich. Mittlerweile ist klar, dass das infektiöse Agens auch nachweisbar ist in Zellen des Immunsystems, was die Diagnostik erleichtert (Tonsillenbiopsie).

Besondere Sorgen macht die Resistenz der Erregers gegen die bei Viren und Bakterien wirksamen Maßnahmen

UPDATE

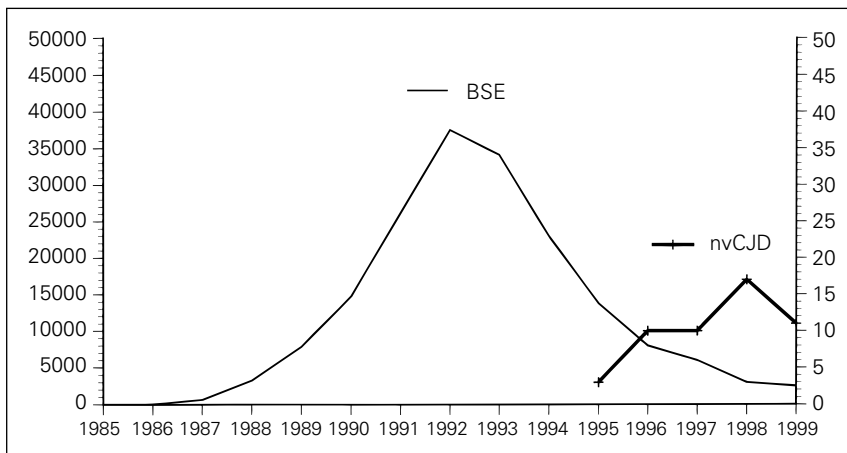


Abbildung 1. Fälle von BSE (linker Maßstab) und vCJD (neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung) (rechter Maßstab) in Großbritannien nach Jahren von 1985 bis 1998. Im Jahr 1988 wurde ein Tiermehlverbot erlassen, im Jahr 1989 wurden Zentralnervensystem und anderes potentiell infektiöses Material für den menschlichen Gebrauch verboten.

zur Desinfektion. Ebenso wirft das Vorhandensein des Erregers in Zellen des Immunsystems Fragen bezüglich der Sicherheit von Transfusionen mit Blutprodukten aus Großbritannien auf.

EPIDEMIOLOGISCHE TRENDS BEKANNTER INFEKTIONSKRANKHEITEN

□ Dengue-Fieber

Dengue-Fieber, verursacht durch ein Flavivirus und übertragen durch *Aedes aegypti* und andere Vektoren, ist mittlerweile eine weit über die tropischen Regionen verbreitete Erkrankung mit einer möglichen schweren Verlaufsform, insbesondere bei Zweitinfektion mit einem anderen Serotyp [16]. Regionale Epidemien sind in den letzten Jahren deutlich häufiger beobachtet worden, und insbesondere in Staaten der Karibikregion ist es zu einem Wiederauftreten von Dengue-Epidemien nach einer freien Periode von nahezu 15 Jahren gekommen. Vor allem die Entwicklung des Weltklimas mit stetig steigenden Temperaturen gibt Anlass zur Sorge in Bezug auf weitere Ausbreitung und höhere Inzidenz der schweren Verlaufsform aufgrund höherer Raten an Reinfektionen.

□ Gelbfieber

Der Vektor für die urbane Form des Gelbfiebers (*Aedes aegypti*) hat sich in

den letzten Jahren in Süd- und Mittelamerika deutlich ausgebreitet. Damit scheinen urbane Gelbfieberepidemien in diesen Regionen in der nahen Zukunft möglich zu sein [30]. Für diesen Fall sind erheblich höhere Vorräte von Impfstoffen notwendig. Entsprechende Maßnahmen zur Herstellung und Bereitstellung von Vakzinen werden derzeit geplant.

□ HIV-Infektion

Die HIV-Infektion ist innerhalb weniger Jahre die Infektionskrankheit mit der größten Mortalität geworden; mehr als drei Millionen Menschen sind 1999 an dieser Infektion gestorben. Sie ist damit die vierthäufigste globale Todesursache. Besonders besorgniserregend sind die weitere rasche Ausbreitung dieser Infektion im südlichen Afrika und in Südostasien und die hohe Prävalenz der Infektion bei schwangeren Frauen im südlichen Afrika (bis zu 30%) mit einer hohen Zahl an perinatalen Übertragungen. Dass Präventionsmaßnahmen wirksam und möglich sind, zeigen die Beispiele von Uganda und Thailand mit rückläufigen Zahlen an Neuinfektionen [29]. Die Genese des HIV-1 und damit die Entstehung der HIV-Epidemie ist endlich schlüssig aufgeklärt. Durch sorgfältige Analyse alter Serum- und Gewebeprobe von Menschen und Schimpansen und epidemiologische Untersuchungen (Identität von Siedlungsraum der betreffenden Schimpan-

sen mit dem Ursprung der HIV-Epidemie) konnte klar gezeigt werden, dass HIV-1 ein bei Schimpansen (*P. t. troglodytes*) vorkommendes Virus ist [15]. Aufgrund des molekularbiologischen Vergleichs von Affen- und menschlichen Viren kann geschlossen werden, dass es zu mehreren Zeitpunkten und an mehreren Orten zu einer Übertragung von Affen auf Menschen gekommen ist. Wie es im Einzelnen zu dieser Übertragung gekommen ist, zum Beispiel durch die zunehmende Jagd auf Menschenaffen für den menschlichen Verzehr, bleibt spekulativ.

□ Tuberkulose

Die Tuberkulose fordert weiterhin weltweit viele Todesfälle. Allein im letzten Jahrzehnt wird die Anzahl der an Tuberkulose Verstorbenen auf 30 Millionen geschätzt [25]. Eine entscheidende Rolle für die weitere weltweite Ausbreitung der Tuberkulose spielt dabei die HIV-Infektion. Die Zahl der gleichzeitig mit HIV und Tuberkulose infizierten Menschen nimmt ständig zu [8], und der durch HIV ausgelöste Immundefekt ist der größte bekannte Risikofaktor für das Auftreten einer aktiven Tuberkulose. Wegen der zu erwartenden weiteren Ausbreitung der HIV-Epidemie (siehe oben) ist auch im nächsten Jahrzehnt mit einer Zunahme der Tuberkulosefälle zu rechnen.

Anfang der 90er Jahre rief das Auftreten von Fällen einer multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB) in den USA große Beunruhigung hervor. Diese Erkrankung kam fast nur bei HIV-Infizierten vor und war mit einer extrem hohen Letalität von nahezu 100% behaftet [9–11]. Durch rigorose Kontrollmaßnahmen konnte die Epidemie gestoppt werden [14]. Auch aus anderen Ländern sind mittlerweile Ausbrüche von MDR-TB berichtet worden, jedoch ist es bislang noch nicht zu größeren Epidemien gekommen.

Besorgnis erregend ist die Tuberkulosesituation in Osteuropa, hier besonders in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion. Hier bildet die durch den ökonomischen Zusammenbruch hervorgerufene materielle Notlage eines Großteils der Bevölkerung einen idealen Nährboden für die Ausbreitung der Erkrankung. Da in diesen Ländern auch hohe Inzidenzen von resistenten Tu-

berkuloestämmen gefunden werden, ist eine Ausbreitung von Resistenzen und Multiresistenzen zu befürchten [34]. Eine unzureichende Verfügbarkeit von antituberkulösen Medikamenten sowie mangelnde Kontrollmaßnahmen tragen zu einer weiteren Verschärfung der Situation bei.

□ Malaria

Die epidemiologische Situation der Malaria ist seit vielen Jahren unverändert mit etwa 300 Millionen klinisch apparenten Infektionen durch Plasmodien jährlich, davon etwa eine Million Todesfälle. Mehr als 90% dieser Todesfälle geschehen in Afrika südlich der Sahara. Malaria ist in erster Linie ein Problem der ärmsten Länder mit einer erheblichen Belastung der Gesundheitssysteme. Die WHO hat ein Programm zur Bekämpfung der Malaria ausgeschrieben, das auf mehreren Säulen ruht: Prävention durch Moskitonetze, einfacher Zugang zur Therapie, prophylaktische Therapie bei Schwangeren und Pestizid- oder Larvizideinsatz in Hochrisikogebieten sollen die Inzidenz der Malaria in den nächsten Jahren deutlich senken [31]. Hierzu wie auch zur Entwicklung einer Vakzine werden multinationale Anstrengungen notwendig sein.

□ Poliomyelitis

Die Eradikation der Poliomyelitis bis zum Jahr 2000 wurde von der WHO angestrebt. Dieses Ziel wird jedoch nicht erreicht werden, vor allem aufgrund weiter bestehender Reservoirs in Afrika und Asien. Allerdings sind durch entsprechende Impfstrategien mittlerweile Nord- und Südamerika frei von Polio, ebenso die Regionen im Westpazifik und Europa bis auf einen kleinen Bereich der Türkei. Weltweit beträgt die Rate der Impfungen (drei Dosen der oralen Poliovakzine) ca. 80%, in Afrika jedoch nur 53%. Die Zahl sowohl der bestätigten als auch der klinischen Verdachtsfälle von Polio ist in den letzten Jahren noch leicht gestiegen, allerdings auch aufgrund einer zuverlässigeren Meldung von Fällen in Indien. Die Eradikation der Polio in den Problemländern, zum Beispiel Afghanistan und Tadschikistan, Angola und der Demokratischen Republik Kongo, wird durch weiter bestehende Kriege oder Bürgerkriege erheblich erschwert [1].

□ Neonataler Tetanus

Tetanus bei Neugeborenen, in der Regel durch Nabelschnurinfektion, ist die zweithäufigste, durch Impfung zu verhindernde Todesursache bei Säuglingen (nach den Masern). Die WHO hat sich das ehrgeizige Ziel gesetzt, diese Erkrankung zu eliminieren. Da allerdings der Erreger ubiquitär in Erdproben nachweisbar ist, ist dies nicht über eine Elimination des menschlichen Reservoirs – im Gegensatz zur Poliomyelitis oder zu den Pocken – zu erreichen. Das Ziel der WHO ist die Reduktion der Inzidenz auf weniger als einen Fall auf 1 000 Geburten durch Impfung der Mütter mit zwei Dosen Tetanustoxoid und durch Verbesserung der Geburtsumstände. Durch diese Strategie konnte die Inzidenz des neonatalen Tetanus vor allem in Ländern mit hoher Inzidenz deutlich gesenkt werden (China von 3,2 Fällen/1 000 Lebendgeburten 1990 auf 0,6/1000 im Jahr 1997). Deutlich ist der Zusammenhang zwischen Armut, Bürgerkrieg und der Wirksamkeit der Programme: So waren insbesondere in Somalia, Äthiopien und der demokratischen Republik Kongo nur minimale Abfälle oder gar Anstiege der Tetanusinzidenz zu verzeichnen [2]. Das Ziel der Absenkung der Tetanusfälle unter die definierte Grenze wird so bis zum Jahr 2000 global nicht erreicht werden.

SCHLUSSFOLGERUNG

In den letzten zehn Jahren ist eine Reihe von neuen Infektionserregern und Infektionserkrankungen beschrieben worden. Die gesundheitlichen Gefahren, die von diesen Erregern ausgehen, sind sehr unterschiedlich. Eine Reihe dieser Erkrankungen (pulmonales Hantavirusyndrom, Nipah-Viruserkrankung u. a.) muss sicherlich in das differentialdiagnostische Spektrum von Reisemedizinern aufgenommen werden, ist aber für den klinischen Alltag in Europa von untergeordneter Bedeutung. Allerdings muss vor allem aufgrund der zunehmenden Fernreisen bei fieberhaften Erkrankungen in der Abklärung eine Reiseanamnese durchgeführt werden und, falls Fernreisen unternommen worden, die entsprechende Differentialdiagnose verfolgt werden.

Das Auftreten dieser neuen Erkrankungen und die epidemiologischen

Trends vieler bekannter Epidemien machen weiter deutlich, dass insbesondere bei der Beobachtung neuer klinischer Syndrome und dieser Trends eine hohe Wachsamkeit sinnvoll und notwendig ist. Die Aufdeckung der Übertragung von BSE auf den Menschen war nur möglich durch eine Zusammenarbeit von klinisch tätigen Ärzten, Epidemiologen und Neuropathologen. Ebenso zeigt das Auftreten von bisher nicht bei Menschen diagnostizierten Influenza-A-Stämmen, dass Influenzapandemien auch in der Zukunft für möglich gehalten werden müssen.

Durch den Flugverkehr hat sich das Spektrum importierter und importierbarer Erkrankungen geändert. Innerhalb von 24 Stunden kann jede Entfernung überbrückt werden, was auch zum Import rasch verlaufender Erkrankungen mit kurzer Inkubationszeit führen kann, zum Beispiel hämorrhagisches Fieber.

Moderne Transportmethoden sind auch verantwortlich für den kürzlichen Ausbruch einer Reihe von Enzephalitiden in New York. Auslöser hierfür war nicht, wie ursprünglich angenommen, das St.-Louis-Enzephalitisvirus, sondern das West-Nile-Virus, ein verwandtes Flavivirus. Dieses vorher in Amerika nicht aufgetretene Virus ist mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Import von Vögeln aus Afrika eingeschleppt worden und wurde dann bei der Untersuchung einer parallelen Vogelepidemie gefunden [5].

Cryptosporidium parvum, das seit der AIDS-Ära als Ursache schwerer Durchfallerkrankungen bekannt ist, ist heute in England und den USA einer der wichtigsten durch Wasser übertragbaren Krankheitserreger [12]. Spätestens seit dem massiven Ausbruch in Milwaukee, USA, im Sommer 1994, bei dem fast eine halbe Million Menschen mit Kryptosporidien infiziert worden war, wird die epidemiologische Bedeutung dieser Erkrankung erkannt, und Kryptosporidien sind ein eindrucksvolles Beispiel dafür, wie sich die Bedeutung einer Infektionskrankheit innerhalb weniger Jahre von einer unbedeutenden, nur wenig bekannten „Kolibridiagnose“ zu einer für weite Bevölkerungsteile relevanten Gesundheitsgefährdung ändern kann [21]. In Deutschland sind wir bislang von durch Wasser übertragenen Ausbrüchen von Kryptosporidieninfektionen verschont geblieben, und die bei uns übliche

UPDATE

Methode, Trinkwasser nicht nur durch Chlorierung (wie in Großbritannien und den USA üblich), sondern zusätzlich durch Sand- oder Membranfiltration aufzubereiten, scheint hier einen wirksamen Schutz zu bieten.

Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Liste der neuen Infektionskrankheiten beendet ist. Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit werden auch in Zukunft neue Infektionen gefunden werden, deren Bedeutung und Krankheitsspektrum heute noch nicht bekannt ist. Aufgrund besserer Transportmethoden, Konzentrierung der Herstellung, Verarbeitung und des Vertriebs von Nahrungsmitteln sowie wachsender Migration muss mit der Verschleppung von Infektionserkrankungen in Gebiete gerechnet werden, in denen diese wenig bekannt sind.

Die Erfahrungen der letzten Jahre machen klar, dass Infektionserkrankungen auch in der Zukunft eine große Rolle spielen werden und dass aufgrund einer enger zusammenrückenden Weltbevölkerung einige dieser Erkrankungen das Potential haben, sich rasch weltweit auszubreiten. Die infektiologische Ausbildung – vom Curriculum von Studenten bis hin zur Weiterbildung praktisch tätiger Ärzte – in Deutschland ist dringend zu intensivieren und auf den internationalen Standard zu heben.

LITERATUR

- Progress toward global poliomyelitis eradication 1997–1998. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:416–21.
- Progress towards the global elimination of neonatal tetanus, 1990–1998. *Wkly Epidemiol Rec* 1999;74:73–80.
- Buller RS, Arens M, Hmiel SP, et al. Ehrlichia ewingii, a newly recognized agent of human ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1999;341:148–55.
- CDC. Update: outbreak of Nipah virus – Malaysia and Singapore, 1999. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:335–7.
- CDC. Update: West Nile-like viral encephalitis – New York, 1999. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:890–2.
- Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865–9.
- Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998;351:472–7.
- Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990–2000. *Bull World Hlth Org* 1994;72:213–20.
- Dooley SW, Jarvis WR, Martone WJ, et al. Multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med* 1992;117:257–9.
- Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1514–21.
- Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, et al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992;117:177–83.
- Franzen C, Müller A. Cryptosporidia and microsporidia-waterborne diseases in the immunocompromised host. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:245–62.
- Franzen C, Müller A. Molecular techniques for detection, species differentiation, and phylogenetic analysis of microsporidia. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:243–85.
- Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, et al. Tuberculosis in New York City – turning the tide. *N Engl J Med* 1995;333:229–33.
- Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 1999;397:436–41.
- Gubler DJ, Clark GC. Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. *Emerg Infect Dis* 1995;1:55–7.
- Gubler JG, Kuster M, Dutly F, et al. Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: report of four cases. *Ann Intern Med* 1999;131:112–6.
- Guerard A, Rabodonirina M, Cotte L, et al. Intestinal microsporidiosis occurring in two renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Transplantation* 1999;68:699–707.
- Gumbo T, Hobbs RE, Carlyn C, et al. Microsporidia infection in transplant patients. *Transplantation* 1999;67:482–4.
- Herwaldt BL, Ackers ML. An outbreak in 1996 of cyclosporiasis associated with imported raspberries. *N Engl J Med* 1997;336:1548–56.
- Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, et al. A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med* 1994;331:161–7.
- Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 1995;332:1181–5.
- Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C. Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. *Lancet* 1999;354:1169–73.
- Petry F, Hofstatter J, Schulz BK, et al. *Cyclospora cayotensis*: first imported infections in Germany. *Infection* 1997;25:167–70.
- Raviglione MC, Snider DE Jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273:220–6.
- Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM, et al. The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med* 1990;323:1573–80.
- Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, et al. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992;327:293–301.
- Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis* 1997;3:95–104.
- UNAIDS. AIDS epidemic update. Geneva: UNAIDS, 1998.
- van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, et al. Urbanisation of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. *Lancet* 1999;353:1558–62.
- WHO. World Health Report 1999. Geneva: World Health Organisation, 1999.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921–5.
- Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467–71.
- Zalesky R, Leimans J, Pavlovskia I. The epidemiology of tuberculosis in Latvia. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:142–6.

Korrespondenzanschrift:

Priv.-Doz. Dr. Bernd Salzberger,

Klinik I für Innere Medizin,

Universitätsklinik,

Joseph-Stelzmann-Straße 9,

D-50924 Köln,

Telefon (+49/221) 4783-745,

Fax -470,

E-Mail: bernd.salzberger@uni-koeln.de