

Steckbrief von unsichtbaren „Tätern“

Pathogenese, Diagnose, Therapie und Prophylaxe der Erreger, die als „B-Waffen“ infrage kommen

Aufgrund der Milzbrandfälle in den USA hat das Robert Koch-Institut (RKI) größere Anstrengungen bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten gefordert. „Der Impfschutz weist deutliche Lücken auf“, erklärt Prof. Reinhard Kurth. Angesichts der aktuellen Situation plädiert der Präsident des Berliner Institutes dafür, dass in Deutschland so schnell wie möglich Impfstoffe zum Schutz vor potenziellen Erregern produziert werden: „Denn die Länder, die über entsprechende Vakzine verfügen, werden diese für ihren eigenen Bedarf verwenden“ (Tabelle: RKI). Kurth bestätigte, dass als biologische Waffen folgende Erreger infrage kommen, die die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in drei Kategorien eingeteilt haben:

Kategorie A (leichte Ausbringung des Erregers oder leichte Übertragung von Mensch zu Mensch, hohe Letalität):

- Bacillus anthracis (Milzbrand)
- Variolavirus (Pocken)
- Yersinia pestis (Pest)
- Francisella tularensis (Tularämie)
- Botulinum-Toxin (Botulismus)
- Erreger von viralen hämorrhagischen Fiebern (Ebola, Marburg, Lassa)

Kategorie B (relativ einfache Ausbringung, mittelschwere Erkrankungen und niedrige Letalität)

- Coxiella burnetii (Q-Fieber)
- Brucella (Brucellose)
- Burkholderia mallei
- Alphaviren (VEE; EEE; WEE)
- Ricin-Toxin
- Epsilon-Toxin von Clostridium perfringens
- Staphylococcus Enterotoxin B

Kategorie C (Erreger verfügbar, leicht zu produzieren und auszubringen, hohe Morbidität und Mortalität)

- Nipahvirus
- Hantavirus
- durch Zecken übertragene hämorrhagische Fieber (Viren)
- durch Zecken übertragene Enzephalitis-Viren
- Gelbfieber
- multiresistente Tuberkulose

Milzbrand (Anthrax)

Im Vergleich zu anderen potenziellen Biowaffen betrachtet das US-Verteidigungsministerium den Anthrax-Erreger als größte Bedrohung. Er sei bei weitem der am einfachsten zu produzierende und einzusetzende biologische Kampfstoff, heißt es in einer Gefahrenereinschätzung für das Anthrax-Impfprogramm der US-Armee. Die Produktion erfordere weder eine besondere Ausrüstung noch fortgeschrittene Technologie. Da die Sporen unempfindlich sind, können sie als Pulver gelagert, in Sprengköpfe gefüllt oder als Aerosol versprüht werden.

Die Sporen keimen auf, wenn sie in eine Umgebung reich an Aminosäuren, Nucleosiden und Glucose gelangen – etwa ins Blut oder Gewebe eines Wirts. Bis zur Keimung können 60 Tage vergehen. Die Erreger vermehren sich rapide und produzieren Toxine, die in kurzer Zeit Blutungen, Ödeme und die Zerstörung des Gewebes induzieren. Wegen der zunächst unspezifischen Symptome wie Fieber, Husten und Kopfschmerzen, die an eine Influenza erinnern, ist eine frühe Diagnose schwierig. In der zweiten Phase der Krankheit kommt es zu plötzlichen Fieberschü-

ben, Dyspnoe und Schock. Der Tod tritt mitunter innerhalb weniger Stunden ein. Zwar steht mit Penicillin eine wirksame Therapie zur Verfügung, sie nutzt jedoch nur etwas, wenn die Erreger nicht genetisch manipuliert und Antibiotika-resistent gemacht wurden.

Die Food and Drug Administration hat eine Anthrax-Vakzine, ein inaktiviertes zellfreies Produkt, lizenziert. Diese Vakzine ist für die Streitkräfte der Vereinigten Staaten und Kanada eine Pflichtimpfung; den britischen Streitkräften wird sie als freiwillige Impfung empfohlen.

Erreger: Bacillus anthracis (grampositives, bekapseltes, Sporen bildendes Stäbchen, Familie der Bacillaceae). Entscheidend für die Virulenz ist die plasmidcodierte Fähigkeit zur Exotoxin- und Kapselbildung.

Verbreitung: Weltweit, eher in Viehzuchtgebieten. Bevorzugt in wärmeren Klimazonen (Südosteuropa, Südamerika, Afrika, Südostasien)

Infektion: Durch Kontakt mit Sporen über kleine Hautverletzungen, Inhalation von sporenhaltigem Staub oder Aerosolen, oral mit der Nahrung

Inkubation: 2 bis 7 Tage (meist innerhalb von 48 Stunden)

Symptomatik: In über 95 Prozent der Fälle ist die Haut von Händen, Armen, Hals oder Gesicht die Eintrittspforte für die Erreger. Es entsteht eine rasch progrediente, stark infiltrierte Papel, die sich zu einem nicht schmerzhaften, mit schwärzlichem Schorf bedeckten Geschwür entwickelt. Der Milzbrandkarbunkel ist meist von einem ausgeprägten Umgebungserythem umgeben und fluktuiert nie. Durch die freigesetzten Exotoxine entwickelt sich eine schwere Allgemeinsymptomatik mit hohem Fieber, Benommenheit, Kreislauf- und Herzrhythmusstörungen.

Vom Primärherd ausgehend, kann sich – über eine meist sehr schmerzhafteste Lymphangitis – eine foudroyant verlaufende Milzbrandsepsis entwickeln. Diese ist mit einer hohen Letalität behaftet. Ohne antibiotische Therapie verlaufen fünf bis 20 Prozent der Hautmilzbrandfälle tödlich. Bei rechtzeitiger Antibiotikatherapie ist die Prognose des Hautmilzbrandes jedoch gut.

Die Initialsymptome nach Inhalation von Milzbrandsporen sind eher unspe-

zifisch und ähneln einer Infektion der oberen Luftwege. Innerhalb kurzer Zeit kommt es jedoch zu einer perakuten Krankheitsprogression im Sinne einer Bronchopneumonie mit Hämoptoe, hohem Fieber, Schüttelfrost und Schocksymptomatik. Die Patienten sterben innerhalb von 3 bis 5 Tagen.

Darminfektionen sind sehr selten und schwer zu diagnostizieren, meist kommt es zu einem gehäuften Auftreten innerhalb einer Familie. Anfangs beklagen die Patienten Leibschmerzen und Meteorismus. Innerhalb kurzer Zeit entwickeln sich blutige Durchfälle, Peritonitis und Schocksymptomatik. Die Prognose ist schlecht, die Patienten versterben auch unter antibiotischer Therapie meist rasch.

Therapie: Penicillin, Tetracyclin, Erythromycin, Chloramphenicol

Differenzialdiagnose: Hautmilzbrand: Furunkulose. Lungenmilzbrand: Pest, Tularämie. Darmmilzbrand: Typhus, Mesenterialinfarkt

Diagnostik: Nachweis des Erregers im Abstrichpräparat der Hautläsion (Gramfärbung) oder in Speziallabors auch kul-



Foto: cpa

Der Milzbranderreger *Bacillus anthracis*

turell (Hautläsion, Sputum, Stuhl, Blut). Cave: Aufgrund der Gefahr der Generalisierung sollten chirurgische Manipulationen (Biopsien) bei Verdacht auf Milzbrandkarbunkel unterbleiben. Serologische Untersuchungen spielen keine Rolle.

Impfung: In Deutschland nicht zugelassen (Tabelle)

Chemoprophylaxe: Ciprofloxacin, Doxycyclin. Eine passive Immunprophylaxe ist nicht verfügbar.

Seuchenhygiene: Hospitalisierung von Erkrankten im Einzelzimmer (Handschuhe, Schutzkittel, Mund-Nasen-Schutz), Atemschutzmaske ist nicht notwendig. Quarantäne ist nicht notwendig.

Pocken

Nach erfolgreicher Impfkampagne hat die WHO 1977 die Pocken für „ausgerottet“ erklärt und 1980 sogar empfohlen, Pocken-Schutzimpfungen nicht mehr durchzuführen. Weltweit besteht keine Impfpflicht mehr; die Herstellung von Pocken-Impfstoff wurde eingestellt und die Produktionsstätten wurden demontiert. Weltweit sind heute nur etwa 50 Millionen Vakzine-Dosen vorhanden. Die WHO verfügt über 500 000 Dosen; die USA können allenfalls sechs bis sieben Millionen Personen impfen. Selbst ein gewaltiges Sofortprogramm würde drei Jahre für die Produktion der notwendigen Impfstoff-Portionen benötigen.

Offiziell existieren nur noch an zwei Stellen lebende Variolaviren: in den Hochsicherheitslaboratorien der Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta (Georgia/USA) und im russischen Forschungszentrum für Virologie und Biotechnologie in Koltsovo, Novosibirsk. Somit ist die Weltbevölkerung seit zwei Dekaden ohne Impfschutz: Bei einer ungeschützten Population beträgt die Pocken-Letalität 20 bis 50 Prozent. Unter den früher Geimpften besteht – wenn überhaupt – nur noch bei 20 Prozent der Betroffenen Impfschutz.

Erreger: Variolaviren

Reservoir: nur der Mensch

Übertragung: Tröpfcheninfektion

Kontagiosität: sehr hoch

Inkubationszeit: 8 bis 18 Tage (14 Tage)

Differenzialdiagnose: Varizellen, Herpes zoster, Herpes simplex

Symptomatik: Man beobachtet zu Beginn der klinischen Erscheinungen einen mit hohem Fieber, schwerem Krankheitsgefühl und heftigen Rückenschmerzen einhergehenden Rachenkatarrh. Nach ein bis fünf Tagen sinkt das Fieber und steigt nach einem Intervall von etwa einem Tag wieder an (biphasischer Verlauf). Die Lymphknoten sind vergrößert. Zugleich treten Hauteffloreszenzen auf – bevorzugt im Gesicht und an den Extremitäten. Das Exanthem besteht anfangs aus roten Flecken, die sich in Knötchen umbilden. Diese verwandeln sich in Bläschen, die eintrüben, eintrocknen und verschorfen. Die Letalität beträgt 20 bis 30 Prozent.

Therapie: Eventuell Virostatika

Impfung: Nur in Sonderfällen

Seuchenhygiene: Strenge Absonderung für die Exponierten und das betreuende Personal sowie für die Kontaktpersonen 1. und 2. Ordnung.

Botulismus

Erreger: *Clostridium botulinum*, ein grampositives, sporenbildendes, obligat anaerobes Stäbchen

Verbreitung: Die Sporen kommen ubiquitär im Erdreich und im Meeresboden vor.

Infektion: Ingestion oder Inhalation von Botulismustoxinen. Obwohl Patienten häufig relevante Mengen an Clostridien und Toxinen mit dem Stuhl ausscheiden, sind bisher keine direkten Mensch-zu-Mensch-Übertragungen beschrieben worden.

Inkubation: 12 bis 36 Stunden, teilweise jedoch auch mehrere Tage, abhängig von der aufgenommenen Toxinmenge. Je früher die Symptomatik beginnt, desto ausgeprägter ist die Intoxikation und Letalität.

Symptomatik: Zu Beginn der Erkrankung werden häufig Übelkeit, Durchfälle oder Obstipation beklagt. Der weitere klinische Verlauf des klassischen Botulismus ist gekennzeichnet von neurologischen Manifestationen. Die Patienten beklagen anfangs meist verschwommenes Sehen, Doppelbilder, Lichtscheu, Schluckstörungen und einen trockenen Mund. In aller Regel manifestiert sich anschließend eine symmetrische, absteigende, schlaffe Parese. Die Patienten sind bei vollem Bewusstsein und fieberfrei; erst bei komplizierenden Sekundärinfektionen entwickeln sie Fieber.

Therapie: Antitoxin (trivalentes Antitoxin gegen Typ A, B und E; nach Typbestimmung eventuell Gabe von monovalentem Antitoxin), symptomatische Therapie, gegebenenfalls chirurgische Wundversorgung und Penicillingabe.

Die Gabe von Antitoxin und die unterstützende symptomatische, intensivmedizinische Therapie sollten möglichst frühzeitig erfolgen. Mit dieser Behandlung ließe sich die Letalität des klassischen Botulismus auf circa zehn Prozent senken. Die Rekonvales-

zenz dauert meist mehrere Monate bis Jahre.

Differenzialdiagnose: Poliomyelitis, Tetanus, Tollwut, Enzephalitiden und Intoxikationen anderer Genese

Diagnostik: Nachweis des Toxins in Serum-, Stuhl- oder Nahrungsmittelprouben. Die Anzucht des Erregers aus dem Stuhl beziehungsweise aus dem Wundabstrich ist meist schwierig.

Pest

Das Pestbakterium *Yersinia pestis* lebt vor allem in Nagetieren sowie Kaninchen, Hasen und deren Flöhen. Die Zoonose kommt zwar nicht in Deutschland vor, aber in begrenzten Endemiegebieten von Amerika, Afrika, Asien, Russland und Kasachstan.

Tabelle			
1. Milzbrand (<i>Bacillus anthracis</i>)			
Land	Art des Impfstoffes oder Serums	Zulassungsstatus	Verfügbarkeit
UK	Totimpfstoff	im Herstellerland zugelassen	zurzeit nicht verfügbar
USA	Totimpfstoff	im Herstellerland zugelassen	zurzeit nicht verfügbar
CAN	Totimpfstoff	im Herstellerland zugelassen	zurzeit nicht verfügbar
RUS	Lebendimpfstoff	im Herstellerland zugelassen	möglicherweise verfügbar
RUS	Antiserum vom Pferd (IgG horse Anthraxin)	im Herstellerland zugelassen	möglicherweise verfügbar
2. Pest (<i>Yersinia pestis</i>)			
Land	Art des Impfstoffes oder Serums	Zulassungsstatus	Verfügbarkeit
USA	Totimpfstoff	im Herstellerland zugelassen	zurzeit nicht verfügbar
CAN	Totimpfstoff	im Herstellerland zugelassen	zurzeit nicht verfügbar
RUS	Lebendimpfstoff	im Herstellerland zugelassen	möglicherweise verfügbar
3. Botulismus (<i>Clostridium botulinum</i>)			
Land	Art des Impfstoffes oder Serums	Zulassungsstatus	Verfügbarkeit
DE	Antiserum vom Pferd (Botulismus Antitoxin, trivalent [Typ A, B, E])	in DE zugelassen	in geringen Mengen verfügbar
CH	Antiserum (Botulismus Antitoxin, trivalent [Typ A, B, E])	im Herstellerland zugelassen	möglicherweise verfügbar
UK	Toxoidimpfstoff (Typ A–G)	keine Zulassung	in klinischer Prüfung
USA	Pentavalenter Toxoidimpfstoff (Typ A, B, D, E, F)	keine Zulassung	in klinischer Prüfung
USA	Monovalenter Toxoidimpfstoff (Typ F)	keine Zulassung	in klinischer Prüfung
USA	Antiserum (Botulismus Antitoxin, trivalent [Typ A, B, E])	im Herstellerland zugelassen	wird nicht mehr produziert
RUS	Trivalenter Toxoidimpfstoff (Typ A, B, E)	im Herstellerland zugelassen	möglicherweise verfügbar
RUS	Antiserum vom Pferd (Botulismus Antitoxin, trivalent [Typ A, B, E])	im Herstellerland zugelassen	möglicherweise verfügbar

Übertragung: Durch den Stich infizierter Flöhe, aerogen von Mensch zu Mensch

Inkubationszeit: Ein bis sieben Tage

Symptomatik: Mit oder kurz vor hohem Fieber treten vergrößerte Lymphknoten (Bubonen) auf. Am häufigsten sind die femoralen und inguinalen Lymphknoten betroffen. Sie sind berührungsempfindlich, fest und unverschieblich. In der zweiten Woche können sie eitern. Patient kann unruhig, delirant, verwirrt und unkoordiniert sein. Die Leukozyten steigen auf Werte zwischen 10 000 bis 20 000 μ l an.

Die Septikämie tritt meist bei der Beulenpest als akute, fulminante Erkrankung auf. Viele Patienten leiden unter Leibschmerzen, die auf eine mesenteriale Lymphadenopathie zurückzuführen sind.

Die primäre Lungenpest setzt plötzlich mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie und schweren Kopfschmerzen ein. Innerhalb von 24 Stunden entwickelt sich Husten. Das Sputum ist zunächst mukös, zeigt dann bluti-

ge Flecken, wird hellrot und schaumig. Es bestehen Tachypnoe, Dyspnoe, aber keine Pleuritis. Das Röntgenbild zeigt eine rasch progrediente Pneumonie.

Therapie: Streptomycin, Ciprofloxacin oder Doxycyclin. Sofortige Behandlung senkt die Mortalität unter fünf Prozent.

Impfung: Ist in Deutschland nicht verfügbar

Chemoprophylaxe: Ciprofloxacin oder Doxycyclin, 500 mg Tetrazyklin alle sechs Stunden

Expositionsprophylaxe: Atemschutzmaske, Bekämpfung von Nagetieren (Ratten!), Aufenthalt in Wohnungen mit geschlossenen Fenstern (keine Klimaanlage)

Seuchenhygiene: Strenge Absonderung für Personen mit Lungenpest (Mundschutz für den Erkrankten) für 48 Stunden nach Beginn einer effektiven Therapie. Quarantäne ist nicht notwendig! Personen mit Kontakt zu Erkrankten mit Lungenpest erhalten eine Chemoprophylaxe und werden für sieben Tage unter Beobachtung gestellt. Eine Absonderung von asymptomatischen Kontaktpersonen zu Personen mit Beulenpest ist nicht nötig.

Diagnose: Erregernachweis aus Blut, Sputum, Lymphknotenaspirat.

Dr. med. Vera Zylka-Menhorn

Ärzte und Kliniken mögen sich im Verdachtsfall an ihr örtliches Gesundheitsamt wenden, da aufgrund des neuen Infektionsschutzgesetzes praktisch alle 430 Gesundheitsämter in Deutschland online mit dem Robert Koch-Institut als Koordinationsstelle verbunden sind.

Die neu geschaffene „Zentrale Informationsstelle des Bundes für Seuchenschutz“ am RKI ist zu erreichen unter: Telefon 0 18 88-7 54-34 30, Montag bis Freitag 9 bis 17 Uhr. Pressemitteilungen zum Thema sind verfügbar unter www.rki.de/aktuell/aktuell.htm. Das RKI wird ein Merkblatt zur Milzbrand-Infektion erstellen und weitere Informationen zum Thema Bioterrorismus vorbereiten. Anthrax-Seite der CDC: www.bt.cdc.gov/Agent/Agentlist.asp

Anthrax-Impfprogramm des US-Verteidigungsministeriums: www.anthrax.osd.mil/site_files/vaccine_info.htm. Folgende Artikel des Journal of the American Medical Association (JAMA) sind kostenlos abzurufen im Internet unter: <http://jama.ama-assn.org> und als Printversion erhältlich:

„Tularemia as a biological weapon“ 2001; 285: 2763–2773.
„Botulinum Toxin as a biological weapon“ 2001; 285: 1059–1070.

„Plague as a biological weapon“ 2000; 283: 2281–2290.
„Smallpox as a biological weapon“ 1999; 281: 2127–2137.
„Anthrax as a biological weapon“ 1999; 281: 1735–1745. Ein Artikel über Möglichkeiten und Grenzen gentechnisch veränderter Erreger: „The Bugs of War“, Nature 2001; 411: 232–235.