



Kyasanur Forest Disease Omsk Hämorrhagisches Fieber

Erreger: Kyasanur Forest Disease Virus und Omsk Hämorrhagisches Fieber Virus

Das Kyasanur-Forest-Disease-Virus (KFDV) und das Omsk-Hämorrhagisches-Fieber-Virus (OHFV) gehören zu den von Zecken übertragenen Flaviviren. Aufgrund ihrer ähnlichen Gensequenz (Erbinformation) können sie dem TBE-Viren-Komplex (von Zecken übertragene Enzephalitis-Viren) zugeordnet werden, stellen aber eine eigene Virusart dar, mit einem eher hämorrhagischen Infektionsverlauf.

Die KFDV und OHFV haben wie alle Viren der Flavivirusfamilie einen Durchmesser von 35-50 nm und sind von einer Lipidhülle umgeben. Das Genom besteht aus einer einzelsträngigen Plus-Strang-RNA von ca. 11 kb (Kilobasen) Grösse. Auf dieser ist die Information für 3 Strukturproteine (Kapsel und Hüllproteine) und 7 Nichtstrukturproteine (Enzyme) kodiert. Die reifen Viren gelangen an die Zelloberfläche und werden dort durch Exozytose (Ausschleusen) oder Lyse (Platzen) der Zelle freigesetzt.



Elektronenmikroskopische Aufnahme von Flaviviren
Quelle: www.zecken.de/files/ellipse_teil2.pdf

Vorkommen

Das KFDV wurde 1957 an der Südwestküste Indiens identifiziert. Damals erkrankten zahlreiche Affen und später auch mehrere Menschen an einer Infektion mit hämorrhagischen Symptomen. Es wird angenommen, dass die Zunahme der Infektionen in diesem Gebiet durch das Abforsten grösserer Waldregionen bedingt war. In den letzten Jahrzehnten hat die Zahl der Erkrankungen weiter zugenommen, jährlich werden 400 bis 500 neue Fälle dokumentiert. Das Vorkommen von KFDV scheint aber geografisch auf den indischen Staat Mysore beschränkt zu sein. Ein naher verwandter Subtyp des KFDV, das Alkurma-Virus (ALKV), wurde in Saudi-Arabien aus einem am hämorrhagischen Fieber erkrankten Patienten isoliert und inzwischen bei 16 Patienten diagnostiziert. Weitere in Usbekistan und Afghanistan vorkommende Viren konnten ebenfalls dieser Gruppe eng verwandter, von Zecken übertragenen Viren zugeordnet werden.

Das OHFV wurde nach mehreren Ausbrüchen in der ländlichen Region um Omsk (Russland), erstmals 1947 aus dem Blut eines Patienten mit hämorrhagischem Fieber isoliert. In den Jahren 1945 bis 1958 wurden in der Umgebung von Omsk ca. 1'500 Fälle dokumentiert. Später kam es, aufgrund der Reduktion der Zeckenzahl zu einer starken Verminderung der OHFV-Infektionen. In den Jahren 1988-1997 wurden nur noch ca. 165 Fälle registriert. Infektionen ereigneten sich meist in bewaldeten Gebieten und Moorlandschaften in den sibirischen Regionen um Omsk und Novosibirsk und ausserdem in Kurgan und Tyumen im Westen Sibiriens.

Übertragung (Transmission)

Betroffen vom KFDV bzw. von der Kyasanur Forest Disease sind neben Affen und Menschen auch verschiedene Kleinsäugetiere. Das Virus wird meist durch Zecken übertragen, eine direkte Übertragung vom Säugetier auf den Menschen (eventuell über Aerosole) ist ebenfalls möglich. Das Virus wurde aus mindestens acht verschiedenen Zeckenarten isoliert, wobei die Zecke *Haemaphysalis springera* für die Übertragung auf den Menschen am wichtigsten ist. Die Dichte dieser Zeckenart in einem bestimmten Jahr korreliert gut mit der Anzahl Erkrankungen in diesem Jahr.

Ein Subtyp des KFDV, welches in Saudi-Arabien isoliert wurde, scheint mit Schafen und Kamelen assoziiert zu sein und eine Übertragung erfolgt wahrscheinlich auch über den Genuss von unpasteurisierter Milch.

Auch beim OHFV infiziert sich der Mensch klassischerweise in den endemischen Gebieten über den Biss einer Zecke. Eine Häufung von Infektionen findet in den Monaten April bis Dezember statt und korreliert mit der Aktivität der Zeckenart *Dermacentor reticulatus*. Eine zweite Häufung von Infektionen in den Monaten August und September korreliert mit der Aktivität der zweiten virusübertragenden Zeckenart *Dermacentor marginatus*. Die Zecken stellen das natürliche Reservoir für OHFV dar, wobei die Viren während der Entwicklungszyklen in den Zecken erhalten bleiben und auf die Eier übertragen werden.

Von den 165 Infektionen, die zwischen 1988 und 1997 registriert worden sind, wurden allerdings nur 10 von Zecken verursacht. Die meisten Infektionen beim Menschen sind auf den direkten Kontakt mit Bisons zurückzuführen. Bisons werden relativ leicht über die Nahrung oder die Luftwege infiziert und scheiden das Virus im Urin und Stuhl aus, was zu einer hohen Infektionsrate unter den Bisons führt. Die meisten Menschen infizieren sich denn auch während der Jagdsaison beim Häuten der Tiere. Es wird zudem angenommen, dass das OHFV durch engen Kontakt auch von Mensch zu Mensch übertragen werden kann. Interessanterweise ist das OHFV auch für den Hauptwirt, das Bison, in einem hohen Masse krankheitserregend. Wie auch bei den TBE-Viren kann das OHFV über die Milch von infizierten Ziegen und Schafen übertragen werden.



Bild: www.dierenartsnaarden.nl
Zecke der Art *Dermacentor reticulatus*

Krankheitsverlauf (Symptomatik)

Bei einer Infektion mit dem KFDV tritt nach einer Inkubationszeit von 2-7 Tagen hohes Fieber, verbunden mit Kopf- und Gliederschmerzen, auf. Das Fieber hält mit einer durchschnittlichen Dauer von 6-11 Tagen ungewöhnlich lange an. Schwere Muskelschmerzen, Erbrechen, Durchfälle und eventuell hämorrhagische Blutungen komplizieren den Verlauf. Manchmal ist der Krankheitsverlauf zweiphasig und es kommt nach 9-21 fieberlosen Tagen zu einem erneuten Fieberanstieg. Wenn auch neurologische Störungen auftreten, hat die Krankheit eine starke Ähnlichkeit mit der von Zecken übertragenen Enzephalitis (TBE). Die Letalität einer KFDV-Infektion liegt bei 3-5%, wobei häufig ein Lungenödem, bedingt durch hämorrhagische Blutungen in die Lunge, die Todesursache ist. Pathophysiologisch kommt es während der akuten Phase zur Verminderung der Blutzellen und zum Leber- und Nierenschaden. Häufig findet man bei Patienten während der akuten Phase der Infektion eine Leukopenie (Verminderung der weissen Blutzellen) und erhöhte Leberenzymwerte.

Die Inkubationszeit beim OHF beträgt normalerweise 2-7, maximal 10 Tage. Die Symptome beginnen abrupt mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen und dauern 5-12 Tage. Bereits in dieser Phase treten Blutungskomplikationen auf, am häufigsten Nasenbluten. Es werden auch Hautausschläge am Gaumen, geschwollene Lymphknoten und Blutungen in die Augenbindehaut beobachtet. Nach einer fieberlosen Zeit von 1-2 Wochen kommt es bei 30-50% der Patienten zu einer zweiten Fieberphase, die meist schwerer verläuft und Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Husten, gastrointestinale und manchmal neurologische Symptome beinhaltet. Das OHFV vermehrt sich in den Endothelzellen der Gefäße, wodurch es zur Beschädigung der Blutgefäße kommt, was die häufigen Blutungskomplikationen bedingt. Die Letalität beträgt 0.5-3%.

Nachweis (Diagnostik)

Das KFDV wie auch das OHFV kann aus dem Blut isoliert und auf verschiedenen Zellen kultiviert werden. Durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern kann das Virus in der Zellkultur identifiziert werden. Während der virämischen Phase, die ca. vom zweiten bis zum zwölften Tag nach der Ansteckung dauert, können die Viren auch mittels RT-PCR (molekularbiologische Methode für die Detektion von Viren-RNA) im Blut nachgewiesen werden. Die Bildung von Antikörpern als Immunantwort auf die Viren, kann nur in wenigen Speziallabors nachgewiesen werden. Aufgrund der grossen Ähnlichkeit der Viren beobachtet man häufig Kreuzreaktionen der Antikörper mit anderen Flaviviren.

Therapie

Da eine spezifische Therapie weder gegen die Kyasanur Forest Disease noch gegen Omsk Hämorrhagisches Fieber möglich ist, werden nur die Symptome der Patienten behandelt. Dies erfordert eine genaue Überwachung der Blutwerte (Blutdruck, Sauerstoffsättigung, pH-Wert, Elektrolyte). Dabei sollten invasive Eingriffe auf ein Minimum beschränkt werden, um die empfindlichen Blutgefäße nicht zu belasten. Blutersatz sollte nur bei schweren hämorrhagischen Blutungen in Erwägung gezogen und gut überwacht werden, weil der Volumenersatz durch Infusionen auch zum lebensbedrohlichen Lungenödem führen kann. Angaben über eine Therapiemöglichkeit mit Ribavirin oder Hyperimmunserum fehlen zurzeit.

Prävention

Gegen das KFDV steht in Indien ein Impfstoff in Form eines inaktivierten Virus zur Verfügung, der in verschiedenen Feldstudien zu einem guten Schutz vor einer Infektionen führte. Für den verbreiteten OHFV-Stamm gibt es noch keinen Impfstoff. Es werden Anstrengungen unternommen diesen Stamm zu charakterisieren um einen Impfstoff entwickeln zu können.

OHFV und KFDV als biologische Kampfstoffe

Das KFDV und das OHFV können beim Menschen eine relativ schwere Krankheit verursachen, die in 0.3-5% tödlich verläuft. Zurzeit gibt es keine spezifische Therapie gegen diese Infektionen. Gegen das OHFV gibt es auch keinen geeigneten Impfstoff. Andererseits braucht es für eine effiziente Übertragung der Viren auf den Menschen Zecken und diese sind an bestimmte geografische Räume gebunden. Speziell für das OHFV ist bekannt, dass es sich auch durch den Kontakt mit infizierten Tieren übertragen lässt und experimentell können Tiere durch Inokulation grosser Virusmengen in die Nase infiziert werden. Eine Infektion des Menschen durch pulverförmige Viruskontaminationen in der Nahrung ist deshalb theoretisch denkbar. Auch das Aussetzen infizierte Zecken wäre möglich, aber mit sehr grossem Aufwand verbunden und technisch schwierig durchzuführen. Die Weiterverbreitung von Mensch zu Mensch ist, wenn überhaupt möglich, sehr ineffizient. Deshalb ist der Einsatz dieser Viren als biologische Waffen eher unwahrscheinlich.

Literatur

GRITSUN T.S., NUTTALL P.A., GOULD A.: Tick-borne Flaviviruses, *Adv Virus Res.* 2003; 61:317-71. Review.

GRITSUN T.S., LASKEWICH V.A., GOULD E.A.: Tick-borne encephalitis, *Antiviral Res.* 2003 Jan; 57(1-2):129-46. Review.

MONATH T.P.; In *Virology*; Fields B.N. and Knipe D.M. Second Edition; Raven Press, New York, 1990; Vol. 1, 805-807.

CHARREL R.N. et al.: Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Dec;10(12): 1040-55. Review.