

---

# Inhalt

15. Jahrgang  
Heft 3/1999

---

G. Stanek

## [Vorwort](#)



F. Daxböck\*, G. Stanek\*\*, W. Graninger\*

\*Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie, AKH Wien (Vorstand: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

\*\*Klinisches Institut für Hygiene der Universität Wien (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. M. Rotter)

## [Zecken-assoziierte Erkrankungen weltweit: Ein Überblick](#)

F. Daxböck, H. Burgmann, W. Graninger

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie, AKH Wien (Vorstand: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

## [Granulozytäre und monozytäre Ehrlichiose in Europa - Diagnostische, therapeutische und epidemiologische Aspekte](#)

[zurück zur Übersicht](#)

---

# Vorwort

---

## Zecken als Überträger von Krankheitserregern

Zecken sind "klassische" Schrecken der Menschheit und dies im wörtlichen Sinn. Schon im klassischen Altertum waren Zecken und andere "Lästlinge" nicht nur bekannt sondern wurden zur Abwehr von Feinden eingesetzt. Ungeziefer aller Art inklusive Zecken wurde körbeweise den Angreifern von den Mauern auf den Kopf geschüttet. Klassisch ist noch das "febris ardens", mit dem in seiner Beschreibung durch Hippokrates sehr wahrscheinlich das durch Borrelien verursachte Rückfallfieber gemeint war.

Zecken werden auch heute noch zur Abwehr von Feinden eingesetzt, allerdings im umgekehrten Sinn. Ihre plakative Darstellung dient heute dazu, auf die Gefahr der durch sie übertragbaren Krankheitserreger und auf prophylaktische Maßnahmen hinzuweisen.

Auf unserem Planeten existiert eine Unzahl von Zecken. Deren Namen sind allerdings den meisten Menschen unbekannt und nur schwer auszusprechen. Um es einfach zu machen, Zecken sind keine Insekten. Zecken sind Spinnentiere (*Arachnida*, *Chelicerata*). Zecken haben einen ungegliederten Körper (keinen Kopf, Rumpf). Es gibt Schildzecken (*Ixodidae*) und Lederzecken (*Argasidae*). Lederzecken, auch Wanzen- oder Laufzecken genannt, saugen an ihren Wirten schnell und wiederholt kleinere Mengen Blut. Ihre Verbreitung erstreckt sich insbesondere auf wärmere Klimazonen, wo Zecken der Gattung *Ornithodoros* z.B. Rückfallfieber-Borrelien auf Menschen übertragen können, wie *Borrelia dutoni* durch die Zecke *Ornithodoros moubata* und viele andere Rückfallfieber-Borrelienarten durch ebenso zahlreiche andere *Ornithodoros*-Arten.

Schildzecken sind über alle Klimazonen verbreitet (*Ixodidae*). Unter denen spielen die Gattungen *Ixodes*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor* und *Amblyomma* als Krankheitsüberträger die wichtigste Rolle. Wegen des Chitinschilds, der ihren Rücken zum Teil oder ganz bedeckt, werden sie Schildzecken genannt (siehe Umschlagbild). Sie saugen sich, mit ihren stechenden Mundwerkzeugen im Wirtstier fixiert, mit Blut voll und fallen dann ab. Je nach Entwicklungsstadium dauert diese Blutmahlzeit 1 Tag bis Wochen. Ihre Blutwirte sind Wirbeltiere jeder Art wie z.B. Nager, Igel, Echsen, Schlangen, Hasen, Wild, Weidetiere, Haustiere und Vögel. Mit dem Blut nehmen sie von Blutwirten, falls diese Reservoirs sind, Krankheitserreger auf und behalten sie während ihrer Entwicklung von der Larve zur Nymphe und zum adulten weiblichen oder männlichen Tier. Für jede Verwandlung benötigen sie eine Blutmahlzeit. Dabei werden zuvor aufgenommene Krankheitserreger auf den nächsten Wirt übertragen. Gelegentlich kommt der Mensch in diesen natürlichen Kreislauf und kann infiziert werden. Der Mensch ist ein Fehlwirt, denn an und in ihm wird der Lebenszyklus von Zecken und Krankheitserregern gewöhnlich abgebrochen.

Schildzecken übertragen Viren, Bakterien und Protozoen: In umschriebenen Gebieten Zentral- und Nordeuropas sowie Eurasiens das Fröhsommer-Meningoenzephalitis-Virus, die weltweit häufigste endemische Enzephalitisform; in der ganzen nördlichen Hemisphäre Erreger der Lyme-Borreliose; weiters Rickettsien, die Fleckfieber-Erreger; Ehrlichien, Erreger einer hochfieberhaften thrombo- und leukozytopenischen Erkrankung nach Zeckenstich; gelegentlich auch die Erreger der Hasenpest (Tularämie) und Babesien, Protozoen, die in Nordamerika fatale Infektionen des Menschen bewirkten; und viele andere Krankheitserreger.

In diesem und im nächsten Heft des ANTIBIOTIKA MONITOR wird ein Überblick über

Zecken-assoziierte Erkrankungen gegeben und ausführlicher auf die Ehrlichiose, die Lyme-Borreliose, die FSME und die Tularämie eingegangen.

Zecken-assoziierte Erkrankungen werden überwiegend beim Erholungsaufenthalt in der Natur daheim oder auf Reisen erworben. Von Zecken übertragbare Erkrankungen sind daher auch ein wichtiger Gegenstand der Reisemedizin. Eine gründliche epidemiologische Erfassung der genannten Erkrankungen in Europa und anderswo ist jetzt erforderlich, um Endemiegebiete beschreiben und immunprophylaktische Maßnahmen erproben und einsetzen zu können.

Univ.-Prof Dr. Gerold Stanek  
Hygiene-Institut der Universität Wien

[zurück zum Inhalt](#)

---

# Zecken-assoziierte Erkrankungen weltweit: Ein Überblick

---

F. Daxböck\*, G. Stanek\*\*, W. Graninger\*

\*Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie, AKH Wien (Vorstand: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

\*\* Klinisches Institut für Hygiene der Universität Wien (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. M. Rotter)

---

## Schlüsselwörter

## Zusammenfassung

## Key-words

## Summary

## Einleitung

## Das Rocky Mountain Spotted Fever und andere Zecken-assoziierte Rickettsiosen

## Die Babesiose

## Das Colorado Tick Fever

## Die Powassan-Enzephalitis

## Kyasanur Forest Disease und Omsk Hemorrhagic Fever

## Das Louping Ill-Virus

## Die Kemerovo-Komplex-Viren

## Das Krim-Kongo hämorrhagische Fieber

## Das Thogoto-Virus

## Literatur

---

## **Schlüsselwörter:**

Zecken, Krankheitsüberträger, Rickettsiosen, Babesiose, Flaviviridae, Kemerovo Komplex-Viren, Thogoto- Virus, Krim-Kongo hämorrhagisches Fieber

## **Zusammenfassung**

Weltweit existiert eine große Anzahl von Krankheitserregern wie Viren, Rickettsien, Bakterien und Protozoen, die sich verschiedener Zeckenspezies als Vektoren bedienen. Obwohl den Zecken in Österreich, bedingt durch den Waldreichtum des Landes, eine wichtige Rolle als Krankheitsüberträger zufällt, werden die meisten Zecken-assoziierten Erkrankungen hierzulande nicht angetroffen. Durch den zunehmenden Tourismus ist aber die Möglichkeit, in Österreich mit einem solchen Krankheitsbild konfrontiert zu werden, jederzeit gegeben wie z. B. den in den USA verbreiteten Erkrankungen wie Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF) und der Babesiose. Gerade im Fall einer Infektion mit *Rickettsia rickettsii* ist die rasche Diagnosestellung essentiell, weil die Mortalität dieser Erkrankung bei Ausbleiben einer antimikrobiellen Therapie immerhin 20% beträgt. Die meisten durch Zecken übertragenen Viren gehören der Familie der Flaviviridae an. Zumeist zeigen diese Viren eine fokale geographische Verbreitung. Das Colorado Tick Fever (CTF)- Virus ist in Nord- und Südamerika anzutreffen. Das Powassan Virus ist ein seltener, aber etablierter Enzephalitiserreger bei Kindern in Rußland und Nordamerika. Andere virale Erkrankungen wie das Omsk Hemorrhagic Fever und die Kyasanur Forest Disease sind geographisch enger begrenzt. Das Louping Ill-Virus als Erreger einer Zoonose kann auf den Menschen übertragen werden. Außer den genannten Flaviviridae bedienen sich die Viren des Kemerovo-Komplex (Familie Reoviridae) und das Thogoto-Virus (Familie Orthomyxoviridae) der Zecken als Vektoren. Beim Krim-Kongo-Fieber können Zecken involviert sein.

**Key-words:**

Ticks, disease-vector, Rickettsioses, Babesiosis, Kemerovo Complex-Viruses, Thogoto Virus, Crimean Congo HF

**Summary**

Worldwide a tremendous number of tick-transmitted infectious agents exists like viruses, rickettsia, bacteria und protozoa. Although ticks are important disease vectors in Austria, most of those diseases are not found in this country. However, due to the increase of tourism, the chance to be confronted with such a disease always exists. The chapters of the article are designated to Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF) and Babesiosis, which occur mainly in North America. Especially in case of an infection by *Rickettsia rickettsii* a rapid diagnosis is important because the mortality of the disease reaches 20% if no antimicrobial therapy is initiated. Most of the tick-borne viruses belong to the family of flaviviridae. Mostly the occurrence of these viruses is extremely focal. The Colorado Tick Fever (CTF) virus is distributed over wide areas of North- and South America. Infections by the Powassan virus are a rare but well established cause of childhood encephalitis in North America and Russia. The Omsk Haemorrhagic Fever and the Kyasanur Forest Disease are not found outside the areas which gave them their names. The Louping III-virus is the causative agent of a zoonosis, but a transmission to humans, inter alia by tick-bites, is sometimes observed. Aside from these flaviviridae, ticks serve as vectors for the viruses of the Kemerovo-Complex (family reoviridae) and for the Thogata virus (family orthomyxoviridae). At least, the Crimean Congo Hemorrhagic Fever has to be mentioned in this context

---

**Einleitung**

Dieser Artikel soll einen Überblick über die Vielfalt der durch Zecken übertragenen Krankheiten verschaffen und auf die spezielle epidemiologische Relevanz mancher Erreger in bestimmten Teilen der Welt hinweisen. Die in Österreich endemischen Zecken-assoziierten Erkrankungen werden in diesem Artikel nicht behandelt. Dazu zählen die Lyme-Borreliose, die Ehrlichiosen und die FSME. Es existieren zwar keine Daten über die Verbreitung von *Ehrlichia sp.* in Österreich, aber die hohe Seroprävalenz von Antikörpern gegen das *HGE-Agens* in den übrigen Alpenländern legt zumindest ein Vorkommen der granulozytären Ehrlichiose nahe. Die der FSME sehr ähnliche Russische Frühsommerenzephalitis findet im Folgenden ebenfalls keine Erwähnung mehr.

**Das Rocky Mountain Spotted Fever und andere Zecken-assoziierte Rickettsiosen**

Das Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF) tritt in Nord- und Südamerika auf. Es wird durch *Rickettsia rickettsii* hervorgerufen. Der Erreger wird durch infizierte Zecken der Gattungen *Dermacentor*, *Rhipicephalus* und *Amblyomma* auf den Menschen übertragen, sofern diese Arthropoden nicht innerhalb von 6 Stunden entfernt werden. Die Rickettsien verbreiten sich hämatogen im menschlichen Organismus. Die Zielzellen dieser Bakterien sind Endothelzellen, und die Schädigung von Kapillaren ist der wichtigste pathogenetische

## Mechanismus der Erkrankung.

Nach einer Inkubationszeit von 3 bis 12 Tagen zeigen sich als erste Symptome Fieber, Myalgien, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Die kutanen Läsionen, auf welche die Bezeichnung der Erkrankung zurückzuführen ist, treten innerhalb der ersten 3 Tage nur bei weniger als der Hälfte der Patienten auf. Außerdem sind diese Hauterscheinungen niemals pathognomonisch. Zu Beginn ist es nicht möglich, das RMSF klinisch von einer selbstlimitierenden Virusinfektion zu unterscheiden. Ist das Integument in den Krankheitsprozeß involviert, sind erythematöse Makulae von 1 bis 5 Millimeter Durchmesser zu beobachten. Diese zeigen sich zuerst im Bereich der Hand- und Fußgelenke und breiten sich im weiteren Verlauf auf Handflächen, Fußsohlen und den Körperstamm aus. Entwickeln sich zusätzlich Petechien, kann daraus auf einen schweren Krankheitsverlauf geschlossen werden [1]. Es gibt auch Fälle, in denen die Hautläsionen differentialdiagnostisch von einem Erythema migrans abgegrenzt werden müssen [2]. Das Fehlen von kutanen Läsionen schließt aber das Vorliegen eines RMSF nicht aus. Ein solches Rocky Mountain "Spotless" Fever darf nicht als milde Verlaufsform der Erkrankung interpretiert werden.

Das Rocky Mountain Spotted Fever ist eine systemische Erkrankung, wobei ein bestimmtes Organ den Hauptmanifestationsort darstellen kann. Eine Beteiligung der Lunge im Sinne eines pulmonalen Infiltrates im Lungenröntgen ist bei 12 bis 42% der Patienten nachweisbar. Nachdem die vaskuläre Schädigung auch die Grundlage der pulmonalen Läsionen darstellt, ist in 85% der Fälle ein interstitielles Verschattungsmuster zu beobachten [3]. Aufgrund der gestörten Kapillarpermeabilität kann es zu Ödemen und zu einer Hypovolämie kommen. Beide Befunde deuten auf eine ernste Gefährdung des Patienten hin. In manchen Fällen entwickelt sich ein Lungenödem. Dieses kann bei älteren Patienten ein konsekutives Herzversagen nach sich ziehen. Arrhythmien als häufigste kardiale Manifestation des RMSF treten bei 7 bis 16% der Patienten auf. *R. rickettsii* ruft auch eine Reihe neurologischer Symptome hervor. Das häufigste ist die bei 26 bis 28% der Patienten zu beobachtende Enzephalitis, welche klinisch zuerst als Verwirrung oder Lethargie in Erscheinung tritt. Für die Prognose des RMSF ist das Ausmaß der Schädigung von Gehirn und Lunge ausschlaggebend. Ferner ist festzuhalten, daß Spätfolgen der Infektion mit *R. rickettsii* durchaus nicht selten sind. Diese sind zum überwiegenden Teil neurologischer Natur [4].

Die Diagnose dieser Erkrankung ist allerdings schwer zu stellen. Das klinische Bild ist zu Beginn uncharakteristisch, und eine Antikörperantwort ist meistens erst bei rekonvaleszenten Patienten nachzuweisen. Eine diagnostische Methode von hoher Spezifität ist die immunhistologische Untersuchung von Hautbiopsien. Obwohl dieses Verfahren nur eine Sensivität von 70% aufweist, gilt es als probatestes Mittel zum Nachweis einer akuten Infektion durch *R. rickettsii*. Die Tatsache, daß die Proben aus entsprechenden Hautläsionen entnommen werden müssen, schränkt die Einsetzbarkeit der Methode allerdings auf Patienten mit einer kutanen Symptomatik ein. Ein rechtzeitiger Therapiebeginn ist im Fall des RMSF jedoch eine absolute Notwendigkeit. Die Therapie der Wahl stellt Doxycyclin dar. Es wurde gezeigt, daß eine adäquate antimikrobielle Therapie innerhalb der ersten 5 Krankheitstage die Mortalität der Erkrankung von über 20% auf 6,5% senken kann [5]. In Verdachtsfällen muß daher bei Unterlassung einer empirischen Therapie eine konsequente Überwachung des Patienten erfolgen.

In Südeuropa (südlich des 45. Breitengrades) und Afrika sowie in Teilen Asiens ist das **Mediterranean Spotted Fever** anzutreffen. Der Erreger dieser Erkrankung ist *R. conorii*. Die Zeckenspezies *Rhipicephalus sanguineus* stellt sowohl Vektor als auch Reservoir dar. Die klinische Symptomatik besteht aus hohem Fieber, kutanen Erscheinungen und einem nekrotischen Areal an der Inokulationsstelle der Keime (tâche noire). Letzteres ist ein je

nach Region inkonstantes Symptom. Bei Diabetikern, Alkoholikern und Patienten mit kardialen Vorerkrankungen kann diese Erkrankung letal verlaufen.

In Zentral-, Ost- und Südafrika kommt *R. africae*, der Erreger des **African Tick-Bite Fever** vor. *Amblyomma sp.* dienen als Vektoren dieser eher mild verlaufenden Rickettsiose. Diese Erkrankung ist nach zwei- bis fünftägigem fieberhaften Verlauf selbstlimitierend. In Australien wurden der **Queensland Tick Typhus** (Erreger *R. australis*) und eine durch *R. honei* hervorgerufene, auf den Flinders Islands (bei Tasmanien) auftretende Rickettsiose beschrieben.

In Japan ist *R. japonica*, der Erreger des **Oriental Spotted Fever**, beheimatet. Die Diagnose dieser Rickettsiosen kann serologisch oder durch Isolierung der Erreger gestellt werden. Das klinische Bild und die entsprechende Reiseanamnese müssen bereits den Verdacht auf das Vorliegen eines solchen Krankheitsbildes nahelegen. Das Mediterranean Spotted Fever bedarf ebenso wie das RMSF einer Therapie mit Doxycyclin. Die Therapie der Wahl für das Oriental Spotted Fever stellt Ciprofloxacin dar. Bei den australischen Rickettsiosen wird nach wie vor Chloramphenicol empfohlen.

## Die Babesiose

Die Babesiose wird von Protozoen der Gattung *Babesia* hervorgerufen. In der Veterinärmedizin spielen diese Parasiten eine wichtige Rolle. Von den etwa hundert *Babesia*-Spezies sind aber nur wenige für den Menschen pathogen. *B. microti* tritt in den USA als Erreger der Babesiose in Erscheinung. In Europa, wo diese Erkrankung selten ist, kommt praktisch ausschließlich *B. divergens* vor. In den neunziger Jahren wurden in den USA zwei weitere humanpathogene Spezies identifiziert, welche die Bezeichnung WA 1 (Erstbeschreibung 1991) respektive MO 1 (1996) tragen. Als Vektoren der Babesiose fungiert in Nordamerika *Ixodes scapularis*, in Europa *Ixodes ricinus*. In den USA wurden bisher 400 Fälle von Babesiose beschrieben. Aufgrund der uncharakteristischen Symptomatik und des zwar protrahierten, aber dennoch selbstlimitierenden Verlaufs bleiben Infektionen mit *B. microti* wahrscheinlich oft undiagnostiziert. Dafür sprechen auch seroepidemiologische Untersuchungen, denen zufolge in manchen Teilen der USA bei 21% der Patienten mit Fieber und anamnestisch gesichertem Zeckenstich Antikörper gegen *B. microti* nachweisbar sind [6]. In Europa hat *B. microti* keinen Stellenwert als Krankheitserreger, obwohl der Erreger in Nagetieren in Deutschland und England nachgewiesen werden konnte.

*Babesia sp.* parasitieren intrazellulär in Erythrozyten, wo eine asexuelle Vermehrung erfolgt. Morphologisch weisen die Parasiten eine große Ähnlichkeit mit Malariaplasmodien auf. Der Milz kommt bei der Auseinandersetzung mit dem Pathogen eine wichtige Rolle zu, weil die befallenen Erythrozyten eine herabgesetzte Verformbarkeit aufweisen und in der Milz sequestriert werden. Bei splenektomierten Patienten zeigt die Infektion daher schwerere Verläufe.

An der amerikanischen Form der Babesiose erkranken sowohl immunsupprimierte als auch immunkompetente Personen. Die meisten Infektionen verlaufen dennoch asymptomatisch. Wird die Infektion klinisch relevant, verläuft sie unter dem Bild eines grippalen Infekts. Nach einer Inkubationszeit von 1 bis 4 Wochen entwickeln die Patienten Fieber, Myalgien, Arthralgien, allgemeines Krankheitsgefühl und Erbrechen. Die Krankheit geht oft mit den Zeichen einer Hämolyse einher. Hohes Lebensalter und Immunsuppression disponieren zu einem schweren Verlauf. Ferner sind eine hohe Serumaktivität der alkalischen Phosphatase und eine Leukopenie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Indikatoren für eine schlechte Prognose [7].

Die europäische Form der Babesiose wird durch *B. divergens* hervorgerufen. Das Reservoir des Parasiten stellen hauptsächlich Rinder dar. Die Infektion mit diesem Erreger wird vor allem bei splenektomierten Patienten klinisch manifest. Sie führt dann zu einem schweren Krankheitsbild mit einer Mortalität von 50%. Neben uncharakteristischen Symptomen wie Fieber und Myalgien kommt es zu hämolytischer Anämie mit Hämoglobinurie, Ikterus und Niereninsuffizienz. In manchen Fällen entwickelt sich ein Lungenödem [8].

Die Diagnose der Babesiose sollte sowohl bei der amerikanischen als auch bei der europäischen Form durch die Inspektion eines peripheren Blutausstrichs auf intraerythrozytäre Parasiten gestellt werden (DD:Malaria!). Der Nachweis spezifischer Antikörper mittels eines Immunfluoreszenztests kann ebenfalls hilfreich sein. Dieser darf aber die Anfertigung eines Blutausstrichs nicht ersetzen, weil die spezifischen Antikörper erst 2 bis 4 Wochen nach Beginn der Erkrankung signifikant ansteigen. Die Infektion mit *B. microti* bedarf in den meisten Fällen keiner Therapie. Ist aufgrund des klinischen Verlaufs eine antimikrobielle Behandlung indiziert, stellt für alle Formen der Babesiose eine Kombination von Chinin und Clindamycin die Therapie der Wahl dar.

## Das Colorado Tick Fever

Das Colorado Tick Fever (CTF)-Virus ist in den USA weit verbreitet. Es wird zur Gattung Coltivirus innerhalb der Familie der Flaviviridae gezählt. In jenen amerikanischen Bundesstaaten, wo diese Erkrankung systematisch erfaßt wird, treten insgesamt etwa 100 Fälle pro Jahr auf. Verschiedene wild lebende Säugetiere sind in den natürlichen Lebenszyklus des Virus involviert. Der Mensch infiziert sich in Regionen über 1200 Meter Seehöhe durch den Stich von Zecken der Spezies *Dermacentor andersoni*.

Die Inkubationszeit des CTF ist variabel. Sie beträgt zwischen einigen Stunden und 19 Tagen und ist möglicherweise von der Menge der inokulierten Viren abhängig. Danach setzt die Symptomatik abrupt mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Gelenks- und Muskelschmerzen sowie konjunktivaler Injektion ein. Übelkeit ist immer, Erbrechen manchmal vorhanden.

Diese Symptome, vor allem das Fieber und die Schmerzen im Bereich des Bewegungsapparates, bleiben für einige Tage bestehen. Leber und Milz sind unter Umständen palpabel. In weiterer Folge zeigt das CTF einen typischen zweigipfeligen Verlauf. Dabei kommt es vorerst zur Entfieberung, dann jedoch wieder zum Auftreten der genannten Symptome. Zumeist präsentiert sich die Erkrankung als selbstlimitierend. Bei Kindern kommen dennoch zuweilen schwere Verlaufsformen vor, die durch hämorrhagische Manifestationen wie gastrointestinale Blutungen und disseminierte intravasale Gerinnung charakterisiert sind [9]. Auch die Einbeziehung des ZNS in den Krankheitsprozeß ist möglich. Todesfälle sind trotzdem sehr selten.

Antikörper gegen das CTF-Virus sind erst 1 bis 2 Wochen nach Beginn der Erkrankung nachweisbar. Nach Infektion mit diesem Virus bleiben die Patienten sehr lange virämisch. Deswegen kann man die Diagnose der Erkrankung auch durch Isolierung des Erregers aus dem Blut stellen.

Das in Europa vorkommende Eyach-Virus ist mit dem CTF-Virus serologisch nahe verwandt. Aufgrund der Ähnlichkeit dieser beiden Spezies wurde eigens die Gattung Coltivirus innerhalb der Familie der Reoviridae eingerichtet. Das Eyach-Virus wurde

erstmalig 1981 in Westfrankreich in Zecken der Spezies *Ixodes ricinus* nachgewiesen. Seine geographische Verbreitung umfaßt nach heutigem Wissensstand Deutschland, Frankreich, Tschechien und die Niederlande [10]. Das Eyach-Virus gilt heute als humanpathogen. Es wird ihm eine Rolle als Verursacher neurologischer Krankheitsbilder wie Meningoenzephalitis zugeschrieben.

## **Die Powassan- Enzephalitis**

Das Powassan-Virus ist ein Flavivirus aus der Familie der Flaviviridae. Es ist nach der Stadt Powassan im kanadischen Bundesstaat Ontario benannt. Die geographische Verbreitung dieses Krankheitserregers erstreckt sich auf Nordamerika und Rußland. Seroepidemiologischen Untersuchungen zufolge weist das Powassan-Virus ein fokales, an geographisch eng begrenzte Regionen gebundenes Vorkommen auf [9]. Der Vektor sind vor allem Zecken der Gattung *Ixodes*. Die Infektion mit dem Powassan Virus ist auch durch den Genuß nicht pasteurisierter Ziegenmilch möglich. Das Reservoir bilden vor allem wild lebende Säugetiere. Die Erkrankung tritt äußerst selten auf, in Kanada und den USA sind aber bei 0,5 bis 4% der Einwohner Antikörper gegen das Powassan-Virus nachweisbar.

An der Powassan-Enzephalitis erkranken hauptsächlich Kinder. Die Inkubationszeit beträgt mindestens 1 Woche. Die ersten Zeichen der Erkrankung sind abrupt einsetzendes Fieber bis 40°C, Kopfschmerzen und Krämpfe. Danach bestimmen die Symptome der meningealen Reizung und der Enzephalitis das Bild. Zumeist sind Zeichen einer fokalen Läsion vorhanden. Das Virus selbst wurde in Basalganglien, Kortex und Kleinhirn von verstorbenen Patienten nachgewiesen. Die Powassan-Enzephalitis ist eine überaus ernste Erkrankung. Sie ist mit einer Mortalität von 10% behaftet. Bei einem Drittel der überlebenden Patienten bleiben neurologische Ausfallserscheinungen bestehen, am häufigsten eine Hemiplegie. Der klinische Verlauf der Powassan-Enzephalitis kann auch den einer HSV-Enzephalitis imitieren [11].

Die Diagnose wird serologisch gestellt. Neutralisierende Antikörper sind bei Ausbruch der Erkrankung in der Regel nachweisbar.

## **Kyasanur Forest Disease und Omsk Hemorrhagic Fever**

Der Erreger der Kyasanur Forest Disease ist ein Flavivirus (Familie Flaviviridae). Es ist in seiner geographischen Verbreitung sehr beschränkt. Krankheitsfälle treten lediglich im indischen Mysore State auf. Aus dieser Region werden allerdings 400 bis 500 Erkrankungen pro Jahr gemeldet. Mindestens 10 Spezies der Gattung *Ixodes* können die Rolle des Vektors übernehmen. Nagetiere dienen als Reservoir. Die Letalität der Kyasanur Forest Disease beträgt 3 bis 5%.

Die Erkrankung kann einen stadienhaften Verlauf nehmen, wobei die Dauer jeder Krankheitsphase etwa 1 Woche beträgt [12]. Nach einem Prodromalstadium mit Fieber entwickelt sich zu Beginn der zweiten Woche das Vollbild der Erkrankung sowie deren mögliche Komplikationen. Die Patienten entwickeln Hämorrhagien, deren pathogenetischer Mechanismus unbekannt ist. Die klinische Symptomatik beinhaltet weiters Fieber, Myalgien, Husten, Bradykardie, gastrointestinale Beschwerden und Dehydratation. Es findet sich eine Degeneration des Leber- und Nierenparenchyms und eine hämorrhagische Infarzierung der Lunge. Bei einigen Patienten entwickelt sich eine

Enzephalopathie, der eine metabolische Genese infolge der Leberschädigung zugeschrieben wird. An pathologischen Laborbefunden besteht eine Leukopenie sowie eine Erhöhung der Serumaktivität der hepatischen Transaminasen. Die beschriebene Symptomatik dauert 6 bis 11 Tage an. Verläuft die Kyasanur Forest Disease biphasisch, zeigen sich nach einer 9 bis 21 Tage langen afebrilen Periode neuerlich Krankheitssymptome. Dieses vierte Stadium der Erkrankung ist dann von Fieber und von den Symptomen einer Meningoenzephalitis geprägt.

Die Diagnose kann serologisch oder durch die Isolierung des Virus aus dem Blut der Patienten gestellt werden. Eine Virämie ist zwischen dem zweiten und dem zwölften Tag der Erkrankung nachweisbar.

Das Vorkommen des Omsk Hemorrhagic Fever ist auf die Region um die Stadt Omsk in Sibirien beschränkt. Das Virus ist mit dem Kyasanur Forest Disease-Virus hochgradig verwandt. Beide Viren weisen überdies eine große Ähnlichkeit mit dem FSME-Virus auf. Das Omsk Hemorrhagic Fever ist auch klinisch schwer von der Kyasanur Forest Disease zu unterscheiden. Das häufige Auftreten von Folgeerscheinungen, vor allem von Hörverlust, Haarausfall und psychiatrischen Zustandsbildern, ist jedoch eine Besonderheit dieser Erkrankung. Die Mortalität ist mit 0,5 bis 3% hingegen nicht so hoch. Aufgrund der Ähnlichkeit mit dem FSME-Virus sind Personen, die gegen diesen Erreger immunisiert wurden, auch gegen das Omsk Hemorrhagic Fever geschützt.

## **Das Louping Ill-Virus**

Das Louping Ill-Virus ist ein Flavivirus aus der Familie Flaviviridae. Vier unterschiedliche Serotypen kommen in Großbritannien und Irland vor [13]. Ein fünfter Serotyp wurde 1993 in Norwegen identifiziert [14]. Das Virus ist für Schafe pathogen, bei denen die Infektion zu neurologischen Symptomen führen kann. Kontakt mit diesen Tieren stellt neben den Stichen von *Ixodes ricinus* auch eine Infektionsquelle für den Menschen dar. Ziegen stellen zwar kein bedeutendes Reservoir für das Louping Ill-Virus dar, es ist aber bekannt, daß die Milch virämischer Tiere ebenfalls eine potentielle Infektionsquelle darstellt [15]. Von den beschriebenen Infektionen beim Menschen geht fast ein Drittel auf den Umgang mit dem Erreger in Laboratorien zurück.

Das Louping Ill-Virus ist seit 1934 als humanpathogen bekannt. Vier verschiedene Verlaufsformen der Infektion wurden seitdem beschrieben [16]. Die durch das Louping Ill-Virus hervorgerufene Enzephalitis verläuft biphasisch. Nach einer Inkubationszeit von 4 bis 7 Tagen kommt es zu grippeähnlichen Symptomen. Diese dauern 2 bis 11 Tage an. Darauf folgt eine 5 oder 6 Tage anhaltende Remission. Der zweite Schub der Erkrankung verläuft unter dem Bild einer Meningoenzephalitis und dauert 4 bis 10 Tage. Während der ersten Krankheitsphase besteht eine Leukopenie, später eine Leukozytose. Die Diagnose der Louping Ill-Enzephalitis kann serologisch gestellt werden. Die Isolierung des Virus gelingt während der ersten Krankheitsphase aus dem Blut, später aus dem Liquor cerebrospinalis.

Weiters kann die Infektion mit dem Louping Ill-Virus unter dem Bild einer Poliomyelitis, eines hämorrhagischen Fiebers oder eines grippalen Infekts verlaufen. Nicht selten bleibt die Infektion gänzlich asymptomatisch.

## Die Kemerovo-Komplex-Viren

Die Viren des Kemerovo-Komplexes stellen eine eigene Gruppe innerhalb der Kemerovo-Serogruppe (Gattung Orbivirus, Familie Reoviridae) dar. Drei Spezies dieser Gruppe sind humanpathogen: Das Lipovnik-Virus, das Tribec-Virus und das Kemerovo-Virus [17]. Alle drei Krankheitserreger rufen unspezifische fieberhafte Erkrankungen und neurologische Symptome hervor. Während das Kemerovo-Virus im Gebiet der früheren Sowjetunion anzutreffen ist, wurden die beiden anderen Erreger in Italien, Deutschland, der Slowakei, Rumänien und Weißrußland isoliert. Das Lipovnik-Virus und das Tribec-Virus werden durch Zecken der Gattung *Ixodes* übertragen. Dem Lipovnik-Virus wird ein aggravierender Effekt im Rahmen der FSME im Fall von Doppelinfektionen zugeschrieben. Andere Viren der Kemerovo-Serogruppe könnten bei der Entstehung des Oklahoma Tick Fever eine Rolle spielen.

## Das Krim-Kongo hämorrhagische Fieber

Der Erreger des Krim-Kongo hämorrhagischen Fiebers ist ein Nairovirus aus der Familie der Bunyaviridae. Die Erkrankung tritt in weiten Teilen Asiens und Afrikas auf. In Europa sind Fälle aus Bulgarien, Albanien, dem ehemaligen Jugoslawien und Rußland beschrieben. Das Reservoir bilden unter anderem Rinder, Ziegen und Schafe. Für den Menschen stellt der Kontakt mit Blut oder Fleisch von virämischen Tieren, bei denen die Infektion asymptomatisch verläuft, die wichtigste Infektionsquelle dar. Aber auch eine Vielzahl von Zeckenspezies kann dem Virus als Vektor dienen. Die Übertragung von Mensch zu Mensch ist ebenfalls möglich. Die Ansteckung von Krankenhauspersonal durch erkrankte Patienten ist selten [18].

Die Erkrankung verläuft zumeist unter dem Bild eines akuten hämorrhagischen Fiebers. Die hämorrhagischen Erscheinungen umfassen Haut- und Schleimhautblutungen sowie Blutungen des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts. Nicht selten zeigen die erkrankten Patienten allerdings überhaupt keine hämorrhagischen Läsionen [19]. Die Symptomatik umfaßt weiters hohes Fieber, Erbrechen und Diarrhoe. Wie auch bei anderen Formen von hämorrhagischem Fieber ist die Leber in den Krankheitsprozeß involviert. Die Serumaktivität der GOT und der CK ist erhöht, ebenso der Bilirubinspiegel. Manche Patienten weisen einen Ikterus auf. Eine früh auftretende massive Thrombozytopenie deutet auf einen letalen Ausgang hin.

Die Mortalität des Krim-Kongo hämorrhagischen Fiebers beträgt je nach Krankheitsherd bis zu 80%. Nur in seltenen Fällen verläuft die Infektion asymptomatisch. Mit Ribavirin steht eine wirksame Therapie zur Verfügung. Es muß aber früh im Verlauf der Erkrankung mit der Behandlung begonnen werden, um die Prognose beeinflussen zu können.

## Das Thogoto-Virus

Das Thogoto-Virus wird der Familie der Orthomyxoviren zugerechnet. Die Einordnung in eine bestimmte Gattung ist bisher nicht erfolgt. Dieses Virus ist in weiten Teilen Afrikas und Asiens verbreitet, wobei Nutztiere das Reservoir darstellen. Fast identische Serotypen des Thogoto-Virus wurden auf Sizilien und in Portugal in *Ixodes* sp. nachgewiesen [20]. Seroepidemiologische Untersuchungen in Portugal haben jedoch eine sehr geringe Seroprävalenz spezifischer Antikörper gezeigt [21]. Die Infektion des Menschen mit

diesem Virus kann sich klinisch als Enzephalitis oder Meningoenzephalitis manifestieren. Die Rolle des Thogoto-Virus als Krankheitserreger in Europa ist aber nicht etabliert.

### **Literatur:**

1. Walker D.H.: "Rocky Mountains Spotted Fever: A Seasonal Alert." *Clin. Infect. Dis.* 20 (1995) 1111-7.
2. Hughes C.: "Rocky Mountains II Spotless" Fever with an Erythema Migrans-Like Skin Lesion." *Clin. Infect. Dis.* 21 (1995) 1328-9.
3. Byrd R.P., Vasquez J., Roy T.M.: "Respiratory Manifestations of Tick-Borne Diseases in the Southern United States." *South. Med. J.* 90 (1997) 1-4.
4. Archibald L.K., Sexton D.J.: "Long-Term Sequelae of Rocky Mountains Spotted Fever." *Clin. Infect. Dis.* 20 (1995) 1122-5.
5. Kirkland K.B., Wilkinson W.E., Sexton D.J.: "Therapeutic Delay and Mortality in Cases of Rocky Mountains Spotted Fever." *Clin. Infect. Dis.* 20 (1995) 1118-21.
6. Krause P.J., Telford S.R., Pollack R.J., Ryan R., Brassard P., Zemel L., Speiman A.: "Babesiosis: An Underdiagnosed Disease of Children." *Pediatrics* 89 (1992) 1045-8.
7. White D.J., Talarico J., Chang H.-G., Birkhead G.S., Heimberger T., Morse D.L.: "Human Babesiosis in New York State." *Arch. Intern. Med.* 158 (1998) 2149-2154.
8. Granström M.: "Tick-Borne Zoonoses in Europe." *Clin. Microbiol. Infect.* 3 (1997) 156-169.
9. Calisher C.H.: "Medically Important Arboviruses of the United States and Canada." *Clin. Microbiol. Rev.* 7 (1994) 89-116.
10. Chastel C.: "Erve and Eyach: Two Viruses Isolated in France, Neuropathogenic for Man and Widely Distributed in Western Europe." *Bull. Acad. Natl. Med.* 182 (1998) 801-9.
11. Embil J.A., Camfield P., Artsob H., Chase D.P.: "Powassan Virus Encephalitis Resembling Herpes Simplex Encephalitis." *Arch. Intern. Med.* 143 (1983) 341-3.
12. Adhikari-Prebha M.R., Prabhu M.G., Raghuvver C. V., Bai M., Mala M.A.: "Clinical Study of 100 Cases of Kyasanur Forest Disease with Clinicopathological Correlation." *Indian. J. Med. Sci.* 47 (1993) 124-130.
13. Gao G.F., Zanotto P.M., Holmes E.C., Reid H.W., Gould E.A.: "Molecular Variation Evolution and Geographical Distribution of Louping Ill-Virus." *Acta. Virol.* 41 (1997) 259-68.
14. Gao G.F., Jiang W.R., Hussain M.H., Venugopal K., Gritsun T.S., Reid H. W., Gould E.A.: "Sequencing and Antigenic Studies of a Norwegian Virus Isolated from Encephalomyelitic Sheep Confirm the Existence of Louping Ill-Virus Outside Great Britain and Ireland." *J. Gen. Virol.* 74 (1993) 109-14.
15. Reid H.W., Buxton D., Pow I., Finlayson J.: "Transmission of Louping Ill-Virus in Goat

Milk." Vet. Rec. 114 (1984) 163-5.

16. Davidson M.M., Williams H., Macleod J.A.: "Louping Ill in Man: A Forgotten Disease." J. Infect. 23 (1991) 241-9.

17. Dobler G.: "Arboviruses causing neurological disorders in the central nervous system." Arch. Virol. 11 (Suppl) (1996) 33-40.

18. Fisher-Hoch S.P., McCormick J.B., Swanepoel R., Van Middelkoop A., Harvey S., Kustner H.G. V: "Risk of Human Infection with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in a South African Rural Community." Am. J. Trop. Med. Hyg. 47 (1992) 337-345.

19. Schwarz T.F., Nsanze H., Ameen A.M.: "Clinical Features of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in the United Arab Emirates." Infection 25 (1997) 364-367.

20. Calisher C.H., Karabatsos N., Filipe A.R.: "Antigenic Uniformity of Topotype Strains of Thogoto Virus from Africa, Europe, and Asia." Am. J. Trop. Med. Hyg. 37 (1987) 670-3.

21. Filipe A.R., Calisher C.H., Laznick L.: "Antibodies to Congo-Crimean Hemorrhagic Fever, Dhori, Thogoto and Bhanja Viruses in Southern Portugal." Acta. Virol. 29 (1985) 324-8.

**Anschrift des Verfassers:**

Dr. Florian Daxböck

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie,

Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

[zurück zum Inhalt](#)

---

# Granulozytäre und monozytäre Ehrlichiose in Europa - Diagnostische, therapeutische und epidemiologische Aspekte

---

F. Daxböck, H. Burgmann, W. Graninger  
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie, AKH Wien  
(Vorstand: Univ.-Prof DDr. W. Graninger)

---

## Schlüsselwörter

## Zusammenfassung

## Key-words

## Summary

## Einleitung

## Epidemiologie

## Klinisches Erscheinungsbild der Ehrlichiosen

## Diagnose und Therapie

## Literatur

---

### **Schlüsselwörter:**

Granulozytäre Ehrlichiose, monozytäre Ehrlichiose, *Ehrlichia chaffeensis*, HGE-Agens, Falldefinition, Zecken

## **Zusammenfassung**

Der monozytären und der granulozytären Ehrlichiose wird seit ihrer 1987 respektive 1994 erfolgten Erstbeschreibung eine zunehmend größere Bedeutung als Zecken-assoziierte Erkrankungen zugeschrieben. Die **monozytäre** Ehrlichiose (HME) wird durch *Ehrlichia chaffeensis* hervorgerufen. Der Erreger der **granulozytären** Ehrlichiose (HGE) wurde noch nicht mit einem systematischen Namen versehen. Er wird zur Zeit als *HGE-Agens* bezeichnet. Beide Erkrankungen müssen bei jeder akuten, fieberhaften Erkrankung nach einem Zeckenstich differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. Das Vorliegen einer Thrombozytopenie und einer Leukopenie ist ein bedeutender Hinweis auf das Vorliegen einer Ehrlichiose. Die definitive Diagnose stützt sich auf Serologie, PCR und die Untersuchung peripherer Blutausstriche auf Mikrokolonien des Erregers. Bei Ausbleiben einer antimikrobiellen Therapie beträgt die Mortalität von granulozytärer und monozytärer Ehrlichiose etwa 5%.

### **Key-words:**

Human granulocytic Ehrlichiosis, human monocytic Ehrlichiosis, *Ehrlichia chaffeensis*, *HGE agent*, case definition, ticks

## **Summary**

Human monocytic Ehrlichiosis and human granulocytic Ehrlichiosis are considered emerging tickborne diseases. The causative agent of human **monocytic** Ehrlichiosis

(HME) is *Ehrlichia chaffeensis*. Human **granulocytic** Ehrlichiosis (HGE) is caused by a still unnamed *Ehrlichia*-species called *HGE agent*. Both diseases must be considered in patients presenting with an acute, febrile illness after a tick-bite. Concomitant thrombocytopenia and leukopenia strongly suggest an infection with *Ehrlichia sp.* Definitive diagnosis is based on serology, PCR and the examination of peripheral blood smears for microcolonies of the pathogen. If no effective therapy with doxycycline is initiated, the mortality of granulocytic and monocytic Ehrlichiosis is around 5%.

## Einleitung

*Ehrlichia sp.* sind seit mehreren Jahrzehnten als tierpathogene Bakterien bekannt. 1987 wurde mit der Beschreibung der monozytären Ehrlichiose die Bedeutung dieser Keime für die Humanmedizin evident [1]. Die granulozytäre Ehrlichiose ist seit 1994 als eigenständiges Krankheitsbild bekannt [2]. Es ist im Einzelfall nicht möglich, HME und HGE anhand des klinischen Bildes voneinander zu differenzieren. Beide Erkrankungen wurden zuerst in Nordamerika beschrieben. Durch die intensive Forschungstätigkeit der letzten Jahre wurde jedoch gezeigt, daß die granulozytäre Ehrlichiose in Europa weitaus häufiger ist.

Die monozytäre Ehrlichiose ist hier hingegen auf Einzelfälle beschränkt. *Ehrlichia sp.* sind gramnegative, 0,5 bis 1,5 µm große Organismen mit obligat intrazellulärer Lebensweise. Die Gattung enthält 9 anerkannte Arten. Die verschiedenen Ehrlichia-Spezies unterscheiden sich bezüglich ihres Zelltropismus, wobei die wichtigsten Zielzellen für *E. chaffeensis* Monozyten sind, das *HGE-Agens* hingegen vor allem in neutrophilen Granulozyten parasitiert. Der Grad der DNA-Homologie zwischen dem *HGE-Agens* und den nahe verwandten Spezies *E. phagozytophila* und *E. equi* ist so hoch, daß diese drei Organismen zur *E. phagozytophila*-Genogruppe zusammengefaßt werden. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Charakteristika von granulozytärer und monozytärer Ehrlichiose und ihre Verbreitung in Europa. Eine dritte, sehr seltene Ehrlichiose ist in ihrem klinischen Verlauf dem Pfeifferschen Drüsenfieber ähnlich und wird durch *E. sennetsu* hervorgerufen. Diese Erkrankung ist in Europa nicht relevant.

**Tabelle 1:** Vergleich von granulozytärer und monozytärer Ehrlichiose

	<b>HGE</b>	<b>HME</b>
<b>Erreger</b>	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>HGE-Agens</i>
<b>Vektor</b>	<i>Ixodes ricinus</i>	<i>Amblyomma americanum</i> , <i>Dermacentor variabilis</i>
<b>bekannte Verbreitung in Europa</b>	Deutschland Schweiz Slowenien Italien England Norwegen Schweden Bulgarien	Frankreich Belgien Portugal
<b>wichtigste Zielzellen</b>	neutrophile Granulozyten	Monozyten
<b>Inkubationszeit</b>	8 Tage	9 Tage
<b>Krankheitsdauer ohne Therapie</b>	3 bis 11 Wochen	ca. 3 Wochen
<b>Mortalität</b>	5%	2 bis 3%

## Epidemiologie

Die **granulozytäre Ehrlichiose (HGE)** wird durch den Stich von infizierten Zecken der Spezies *Ixodes ricinus* auf den Menschen übertragen. Der Vektor der Erkrankung ist somit identisch mit jenem der Lyme- Borreliose und der FSME. Infektionen des Menschen ereignen sich vor allem in den Sommermonaten [3] .

Tierexperimentelle Studien haben für *Ixodes scapularis*, einen Vektor der HGE in Nordamerika, gezeigt, daß eine Infektion unwahrscheinlich ist, wenn die entsprechenden Zecken innerhalb von 40 Stunden entfernt werden [4]. Für das *HGE-Agens* stellt der Beginn der Blutmahlzeit der Zecke einen Stimulus zur Replikation dar, wodurch sich das Infektionsrisiko mit der Dauer des Kontakts zwischen Parasit und Wirtsorganismus stark erhöht. Bezüglich der Durchseuchung der Zecken in Europa mit dem *HGE-Agens* liegen nicht viele Daten vor. Eine deutsche Forschungsgruppe konnte den Erreger in 2 von 60 Exemplaren von *Ixodes ricinus*, die in der Nähe von München gesammelt wurden, mittels PCR nachweisen [5]. Das stimmt mit einem Ergebnis aus Slowenien überein, demzufolge 3 von 101 Zecken aus einem Waldgebiet bei Lubljana infiziert waren [6]. Slowenische Isolate des *HGE-Agens* von Zecken und Patienten sind bezüglich bestimmter Gensequenzen identisch, unterscheiden sich jedoch von nordamerikanischen Isolaten. Als Marker für die genetische Verwandtschaft der Stämme wurde das *groESL* heat shock operon-Gen sequenziert [6]. Ergebnisse aus den USA zeigen, daß der Prozentsatz infizierter Zecken und damit das Infektionsrisiko regional stark variieren, sodaß sich Daten über die Durchseuchung der Zecken mit dem *HGE-Agens* nur bedingt auf benachbarte Gebiete übertragen lassen [7] .

In Nordamerika, wo *Ixodes scapularis* als Vektor der HGE fungiert, sind Rehe ein bedeutendes Reservoir für das *HGE-Agens*. Bei 64% der Tiere ist der Erreger mittels PCR im Blut nachweisbar [8]. In drei Fällen konnte eine Infektion des Menschen mit dem *HGE-Agens* auf den Kontakt mit dem Blut infizierter Rehe zurückgeführt werden [8]. Der Verzehr von gekochtem Rehfleisch birgt kein Infektionsrisiko. Auch ein Fall von transplazentarer Übertragung der granulozytären Ehrlichiose wurde beschrieben [9].

Bezüglich der Häufigkeit von Infektionen des Menschen mit dem Erreger der granulozytären Ehrlichiose liegen Daten aus vielen europäischen Ländern vor. In Süddeutschland beträgt die Seroprävalenz von Antikörpern gegen das *HGE-Agens* bei gegenüber Zecken exponierten Personen 14% [5]. Es muß hinzugefügt werden, daß diese Antikörper nach einer durchgemachten Infektion nur etwa drei Jahre lang nachweisbar sind. Im Norden der Schweiz wurde sogar eine Seroprävalenz von 17,1% ermittelt [10], allerdings bei Patienten mit einem Zeckenstich in der Anamnese. In Slowenien wurden mehrere Fälle von granulozytärer Ehrlichiose beschrieben [11]. Ferner wurden seroepidemiologische Studien in Italien [12], Großbritannien [13], Norwegen [14], Schweden [15] und Bulgarien [16] durchgeführt.

In all diesen Ländern wurde das Vorhandensein von Antikörpern gegen granulozytrotrope *Ehrlichia sp.* in der Bevölkerung dokumentiert. Patienten, die für *Borrelia burgdorferi* und das FSME-Virus seropositiv sind, weisen zu 12,7% respektive 19,5% auch Antikörper gegen das *HGE-Agens* auf [17]. Diese in der Schweiz erhobenen Daten entsprechen aufgrund des gemeinsamen Vektors dieser Krankheiten den Erwartungen.

Die monozytäre Ehrlichiose (HME) ist in Europa selten. Als Vektoren für *E. chaffeensis* dienen die Zeckenspezies *Amblyomma americanum* und *Dermacentor variabilis*. In Frankreich, Belgien und Portugal sind Fälle dieser Erkrankung beschrieben worden [18, 19, 20]. Eine Aussage über die tatsächliche Relevanz der HME in Europa läßt sich derzeit nicht treffen.

## Klinisches Erscheinungsbild der Ehrlichiosen

*Ehrlichia sp.* leben obligat intrazellulär. Die Zielzellen des Erregers der **granulozytären Ehrlichiose** sind vor allem neutrophile Granulozyten. Aber auch in Endothelzellen, Fibroblasten und Makrophagen wurde dieser Keim nachgewiesen. Innerhalb der befallenen Zellen bildet der Erreger Mikrokolonien, die in den Granulozyten eines peripheren Blutausstrichs manchmal als morulaähnliche Strukturen erkennbar sind. An granulozytärer Ehrlichiose können Personen jeden Alters erkranken, die Manifestationsrate steigt jedoch mit dem Lebensalter an. Im Gegensatz zur monozytären Form ist ein Auftreten der HGE als opportunistische Infektion bei HIV-Patienten nicht bekannt. Die Erkrankung hinterläßt keine lebenslange Immunität [21].

Die Inkubationszeit der granulozytären Ehrlichiose beträgt ungefähr acht Tage. Oft präsentiert sich die Erkrankung bei therapeutisch nicht beeinflusstem Verlauf als selbstlimitierend innerhalb von 3 bis 11 Wochen. Die Symptomatik umfaßt Fieber, Schüttelfrost, Myalgien und Kopfschmerzen, weniger häufig sind Erbrechen, Husten, Arthralgien und Nackensteife [22]. Typische Blutbildveränderungen im Rahmen der HGE sind eine Leukopenie und Thrombozytopenie, wobei letztere den konstanteren Befund darstellt. Eine Anämie ist ebenfalls häufig vorhanden. Die Serumaktivität der hepatischen Transaminasen ist fast immer erhöht. Typische Symptome und Laborbefunde der HGE sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

**Tabelle 2:** Symptome und Laborbefunde der granulozytären Ehrlichiose.

Fieber	98%
Schüttelfrost	98%
Myalgien	98%
Kopfschmerzen	80%
Erbrechen	34%
Husten	29%
Arthralgien	27%
Nackensteife	22%
Thrombozytopenie	92%
Leukopenie	50%
Anämie	50%
erhöhte Serumaktivität der hepatischen Transaminasen	91 %

Bei 80% der Patienten mit HGE sind Autoantikörper gegen Thrombozyten nachweisbar [23]. Diese Antikörper könnten an der Genese der mit dieser Erkrankung fast stets

einhergehenden Thrombozytopenie beteiligt sein. Weiters weisen Patienten, die an dieser Ehrlichiose leiden, häufiger als gesunde Kontrollpersonen antinukleäre und antizytoplasmatische Antikörper auf. Die genaue Entstehung all dieser Autoantikörper und ihre Relevanz für die Pathogenese der granulozytären Ehrlichiose sind nicht genau bekannt.

Diese immunologischen Phänomene könnten die Erklärung dafür sein, warum die HGE im Gegensatz zu der durch den gleichen Vektor übertragenen Lyme-Borreliose eher eine Erkrankung der älteren Menschen ist.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß die granulozytäre Ehrlichiose selbstlimitierend verlaufen kann. Welche Gefahr bringt eine Infektion mit dem *HGE-Agens* nun tatsächlich mit sich? Mehr als die Hälfte der Patienten müssen aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes hospitalisiert werden. Wie auch bei der HME gilt, daß hohes Lebensalter und das Vorhandensein von Mikrokolonien des Erregers im peripheren Blutaussstrich Indikatoren für einen schweren Verlauf der Erkrankung und eine notwendige stationäre Betreuung sind. Bei Ausbleiben einer adäquaten antimikrobiellen Therapie stellt die granulozytäre Ehrlichiose eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung dar. Der Grund dafür ist, daß die Infektion mit dem *HGE-Agens* zu einer Immunsuppression führt, die den Patienten für opportunistische Infektionen anfällig macht. Dieser Umstand erklärt, daß diese Krankheit mit einer Mortalität von rund 5% behaftet ist. Die unmittelbare Todesursache stellen dann interkurrierende Infektionen dar, die sich auf dem Boden der durch das *HGE-Agens* induzierten Immunschwäche entwickeln. Unter anderem wurden eine disseminierte Candidiasis, Pneumonien durch *Cryptococcus neoformans* und invasive pulmonale Aspergillose als letale Folgeerkrankungen der granulozytären Ehrlichiose beschrieben. Auch ein Fall von letaler Pankarditis durch das *HGE-Agens* ist bekannt [24]. Ferner kann die granulozytäre Ehrlichiose neurologische Komplikationen wie Polyneuropathie nach sich ziehen [25].

*E. chaffeensis*, der Erreger der **monozytären Ehrlichiose**, parasitiert in Monozyten. Es liegt demnach ein anderer pathogenetischer Mechanismus vor als bei der HGE. In experimentell mit *E. chaffeensis* und dem *HGE-Agens* infizierten HL-60-Zellen halten sich diese Keime in chemisch unterschiedlich charakterisierten zytoplasmatischen Einschlüssen auf [26]. Trotzdem ist die HME im Einzelfall klinisch nicht von der HGE zu unterscheiden.

Bei einem Drittel der mit *E. chaffeensis* infizierten Patienten wird die monozytäre Ehrlichiose klinisch manifest [27]. Insgesamt werden rund 60% der erkrankten Patienten hospitalisiert. Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 9 Tage. Ohne Therapie dauert die Krankheit im Fall eines selbstlimitierenden Verlaufs etwa 3 Wochen. In schweren Fällen kann es zu respiratorischer Insuffizienz, Niereninsuffizienz oder einer disseminierten intravasalen Gerinnung kommen. Letztere kann sich unter anderem als gastrointestinale Blutung manifestieren. Diese Komplikationen treten zumeist gegen Ende der ersten Krankheitswoche auf [27]. Mit neurologischen Komplikationen, vor allem einer Meningitis, ist in Einzelfällen zu rechnen. Auch eine Herzinsuffizienz ist als Komplikation einer Infektion mit *E. chaffeensis* beschrieben [28]. Die Mortalität der monozytären Ehrlichiose beträgt 2 bis 3%.

Bei 36% der Patienten treten im Verlauf der Erkrankung Hauterscheinungen auf [27]. Das ist vor allem bei pädiatrischen Patienten der Fall. Das Erscheinungsbild des Ausschlags ist vielgestaltig und niemals pathognomonisch.

Die Laborbefunde sind jenen der HGE ähnlich. Die Thrombozytopenie ist der konstanteste Befund (68%), eine Leukopenie ist bei rund 60% der Patienten vorhanden. Im Gegensatz zur Leukopenie, die sich erst nach dem dritten Krankheitstag entwickelt, setzt der Abfall

der Thrombozyten bereits zu Beginn der Erkrankung ein. Beide Parameter normalisieren sich nach einer durchgemachten HME innerhalb weniger Tage. Das Knochenmark zeigt in aller Regel eine der peripheren Leukopenie angemessene Reaktion. Eine Anämie kann sich während der ersten Krankheitswoche ebenfalls ausbilden, allerdings seltener als bei der granulozytären Ehrlichiose.

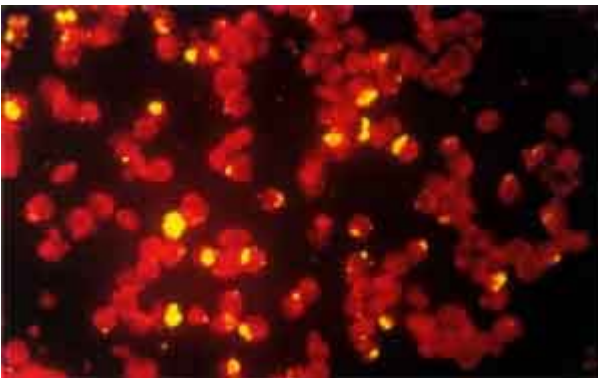
Die Serumaktivitäten von GOT und G PT sind bei 86% respektive 80% der Patienten erhöht [27].

## Diagnose und Therapie

Die Ehrlichiosen werden zumeist serologisch diagnostiziert. Die am öftesten angewandte Methode zum Nachweis spezifischer Antikörper ist der Immunfluoreszenztest, wobei zur sicheren Diagnose der Infektion ein zumindest vierfacher Titeranstieg gefordert wird. Früher fanden im Rahmen der serologischen Diagnose der HGE Antigene von *E. equi*, einer nahe verwandten Ehrlichia-Spezies, Verwendung. Inzwischen wurden auch menschliche Isolate des *HGE-Agens* als Antigen eingesetzt. Die Sensitivität der Tests erhöht sich dadurch aber nicht [29]. Generell ist zu beachten, daß nicht alle Stämme des *HGE-Agens* mit jedem Testantigen reagieren. Kreuzreaktionen mit Antikörpern gegen *Rickettsia rickettsii* [29] und *E. chaffeensis* [3] kommen vor. Die serologische Diagnostik der Ehrlichiosen ist prinzipiell problematisch, weil nur bei rund einem Viertel der Patienten während der akuten Infektion bereits Antikörper nachweisbar sind. Meistens setzt deren Bildung erst nach dem Abklingen der Krankheitssymptome ein. Aufgrund dieser Tatsache ist die Serologie oft nur zur Bestätigung der zuvor mit anderen Methoden gestellten Diagnose geeignet.

Die PCR bietet beim Nachweis der aktuellen Infektion die größere diagnostische Sicherheit. Dabei wird die DNA der Keime in Granulozyten respektive Monozyten nachgewiesen. Auch diese Methode erlaubt nicht in jedem Fall den Nachweis einer akuten Infektion.

**Abbildung 1:** Mikrokolonien des Erregers der granulozytären Ehrlichiose (HGE-Agens) in HL-60-Zellen



Die Kultivierung des *HGE-Agens* in HL-60-Zellen wurde erstmals 1996 von J. L. Goodman erfolgreich durchgeführt [30]. Diese ist allerdings, obwohl sie als Goldstandard für die Verifizierung einer granulozytären Ehrlichiose gilt, für die Routinediagnostik zu aufwendig. Abbildung 1 zeigt einen intrazellulär in HL-60-Zellen kultivierten Stamm des *HGE-Agens*. Eine weitere diagnostische Annäherung an granulozytäre und monozytäre Ehrlichiose ist die Untersuchung peripherer Blutausstriche auf morulaähnliche Strukturen in Granulozyten respektive Monozyten.

Diese entsprechen den Mikrokolonien, die *Ehrlichia sp.* in zytoplasmatischen Einschlüssen innerhalb dieser Zellen bilden.

Bei 25% der Patienten mit HGE sind derartige Strukturen nachweisbar. Im Rahmen der monozytären Ehrlichiose ist dies seltener der Fall. Die Inspektion peripherer Blutausstriche

ist demnach keine sensitive Methode.

All diese diagnostischen Verfahren sind noch nicht ausreichend standardisiert. Um aufgrund der Ergebnisse der genannten Tests eine definitive Diagnose stellen zu können, wurde für die granulozytäre Ehrlichiose die "New-York-State-Definition" geschaffen. Darin werden exakte Kriterien für das Vorliegen einer wahrscheinlichen respektive gesicherten HGE-Infektion festgelegt [31]. Den genauen Inhalt dieser Definition gibt Tabelle 3 wider.

**Tabelle 3:** Die New- York-State-Definition für gesicherte HGE und wahrscheinliche HGE

<p>Ein <b>gesicherter Fall von granulozytärer Ehrlichiose</b> ist anzunehmen bei Vorliegen</p> <p>einer akuten Erkrankung mit Fieber und mindestens einem der folgenden Symptome: Myalgien, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, allgemeines Krankheitsgefühl sowie</p> <p>einem <b>vierfachen Anstieg des Antikörpertiters</b> gegen <i>E. equi</i> oder das <i>HGE-Agens</i> (IFA) oder einem positiven Ergebnis der <b>PCR</b> oder dem Vorliegen intrazytoplasmatischer <b>Morulae</b> in Granulozyten im peripheren Blutausstrich, im Knochenmark oder im Liquor cerebrospinalis <b>und</b> eines <b>Antikörpertiters</b> von mindestens <b>1:64</b> (IFA)</p>
<p>Ein <b>wahrscheinlicher Fall von granulozytärer Ehrlichiose</b> ist anzunehmen bei Vorliegen</p> <p>einer akuten Erkrankung mit Fieber und mindestens einem der folgenden Symptome: Myalgien, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, allgemeines Krankheitsgefühl sowie</p> <p>einem <b>Antikörpertiter</b> von <b>1:64</b> gegen <i>E. equi</i> oder das <i>HGE-Agens</i> (IFA) oder dem Vorliegen intrazytoplasmatischer <b>Morulae</b> in Granulozyten im peripheren Blutausstrich, im Knochenmark oder im Liquor cerebrospinalis</p>

Das Mittel der Wahl zur Therapie der Ehrlichiosen ist Doxycyclin (1 x 200 mg pro Tag). Vor allem bei der Behandlung von Schwangeren bietet sich Rifampicin als Alternative an [32]. Die Ehrlichiosen sprechen in der Regel rasch auf diese antimikrobielle Therapie an. Bei den meisten Patienten kommt es innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Behandlung zu einer deutlichen Besserung des klinischen Bildes respektive zur Entfieberung. Ferner wurde Chloramphenicol vielfach mit Erfolg zur Therapie der monozytären Ehrlichiose angewendet [27]. Weder *E. chaffeensis* noch das *HGE-Agens* sprechen auf  $\beta$ -Laktamantibiotika an. Auch Chinolone haben bei der Behandlung von Infektionen mit *E. chaffeensis* keinen Stellenwert.

**Literatur:**

1. Maeda K., Markowitz N., Hawley R.C., Ristic M., Cox D., McDade J.E.: "Human Infection with Ehrlichia canis, a Leukocytic Rickettsia." N. Engl. J. Med. 316 (1987) 853-6.
2. Chen S.M., Dumler J.S., Bakken J.S., Walker D.H.: "Identification of a Granulocytotropic Ehrlichia Species as the Etiologic Agent of Human Disease." J. Clin. Microbiol. 32 (1994) 589-595.
3. Corner J.A., Nicholson W.L., Olson J.O., Childs J.E.: "Serologic Testing for Human Granulocytic Ehrlichiosis at a National Referral Center." J. Clin. Microbiol. 37 (1999) 558-564.
4. Hodzic E., Fish D., Maretzki C.M., De Silva A.M., Feng S., Barthold S. W.: "Acquisition and Transmission of the Agent of Human Granulocytic Ehrlichiosis by Ixodes scapularis Ticks." J. Clin. Microbiol. 36 (1998) 3574-3578.
5. Fingerle V, Goodman J.L., Johnson R.C., Kurtti T.J., Munderloh U.G., Wilske B.: "Human Granulocytic Ehrlichiosis in Southern Germany: Increased Seroprevalence in High Risk Groups." J. Clin. Microbiol. 35 (1997) 3244-3247.
6. Petrovec M., Sumner J. W., Nicholson W.L., Childs J.E., Strle F., Barlic J., Lotric-Furlan S., Zupanc A. T.: "Identity of Ehrlichial DNA Sequences Derived from Ixodes ricinus Ticks with Those Obtained from Patients with Human Granulocytic Ehrlichiosis in Slovenia." J. Clin. Microbiol. 37 (1999) 209-210.
7. Daniels T.J., Boccia T.M., Varde S., Marcus J., Le J., Bucher D.J., Falco R.C., Schwartz I.: "Geographic Risk for Lyme Disease and Human Granulocytic Ehrlichiosis in Southern New York State." Appl. Environ. Microbiol. 64 (1998) 4663-4669.
8. Bakken J.S., Krueth J.K., Lund T., Malkovitch D., Asanovich K., Dumler J.S.: "Exposure to Deer Blood May Be a Cause of Human Granulocytic Ehrlichiosis." Clin. Infect. Dis. 23 (1996) 198.
9. Horowitz H.W, Kilchevsky E., Haber S., Aguerro-Rosenfeld M., Kranwinkel R., James E.K., Wong S.J., Chu F., Liveris D., Schwartz I.: "Perinatal Transmission of the Agent of Human Granulocytic Ehrlichiosis." N. Engl. J. Med. 339 (1998) 375-378.
10. Brouqui P., Dumler J.S., Lienhard R., Brossard M., Raoult D.: "Human Granulocytic Ehrlichiosis in Europe." Lancet 346 (1995) 782-783.
11. Lotric-Furlan S., Petrovec M., Avsic Zupanec T., Nicholson W.L., Sumner J.W., Childs J.E., Strle F.: "Human Granulocytic Ehrlichiosis in Europe: Clinical and Laboratory Findings for Four Patients from Slovenia." Clin. Infect. Dis. 27 (1998) 424-428.
12. Nuti M., Serafini D.A., Bassetti D., Ghionni A., Russino F., Rombola P., Macri G., Lillini E.: "Ehrlichia Infection in Italy." Emerg. Infect. Dis. 4 (1998) 663-665.
13. Sumption K.J., Wright D.J.M., Cutler S.J., Dale B.A.S.: "Human Ehrlichiosis in the UK." Lancet 346 (1995) 1487-8.
14. Bakken J.S., Kreuth J., Tilden R.L., Dumler J.S., Kristiansen B.E.: "Serological Evidence of Human Granulocytic Ehrlichiosis in Norway". Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 15 (1996) 829-32.

15. Dumler J.S., Dotevall S., Gustafson R., Granström M.A.: "Population-Based Seroepidemiological Study of Human Granulocytic Ehrlichiosis and Lyme Borreliosis on the West Coast of Sweden." *J. Infect. Dis.* 175 (1997) 720-2.
16. Christova I.S., Dumler J.S.: Human Granulocytic Ehrlichiosis in Bulgaria." *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 60 (1999) 58-61.
17. Pusterla N., Weber R., Wolfensberger C., Schär G., Zbinden R., Fierz W., Madigan J.E., Durnler J.S., Lutz H.: "Serologic Evidence of Human Granulocytic Ehrlichiosis in Switzerland." *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 17 (1998) 207-209.
18. Brouqui P., Raoult D., Durand J.M.: "Ehrlichia species as possible causative agents of blood culture-negative endocarditis." *Clin. Microbiol. Infect.* 1 (1995) 148-150.
19. Pierard D., Levtchenko E., Dawson J.E., Lauwers S.: "Ehrlichiosis in Belgium." *Lancet* 346 (1995) 1233-1234.
20. Morais J.D., Dawson J.E., Green C., Filipe A.R., Galhardas L.C., Bacellar F.: "First European Case of Ehrlichiosis." *Lancet* 338 (1991) 633-634.
21. Horowitz H.W., Aguero-Rosenfeld M., Dumler J.S., McKenna D.F., Hsieh T.C., Wu J., Schwartz I., Wormser G.P.: "Reinfection with the Agent of Human Granulocytic Ehrlichiosis." *Ann. Intern. Med.* 129 (1998) 461-463.
22. Dumler J.S.: "Is Human Granulocytic Ehrlichiosis a New Lyme Disease? Review and Comparison of Clinical, Laboratory, Epidemiological, and Some Biological Features." *Clin. Infect. Dis.* 25 (Suppl 1) (1997) 43-47.
23. Wong S.J., Thomas J.A.: "Cytoplasmic, Nuclear, and Platelet Autoantibodies in Human Granulocytic Ehrlichiosis Patients." *J. Clin. Microbiol.* 36 (1998) 1959-1963.
24. Jahangir A., Kolbert C., Edwards W., Mitchell P., Durnler J.S., Persing D.H.: "Fatal Pancarditis Associated with Human Granulocytic Ehrlichiosis in a 44-Year-Old Man." *Clin. Infect. Dis.* 27 (1999) 1424-1427
25. Bakken J.S., Erlemeyer S.A., Kanoff R.J., Silvestrini T.J., Goodwin D.D., Dumler J.S.: "Demyelinating Polyneuropathy Associated with Human Granulocytic Ehrlichiosis." *Clin. Infect. Dis.* 27 (1998) 1322-1323.
26. Mott J., Barnewall R.E., Rikihisa Y.: "Human Granulocytic Ehrlichiosis Agent and Ehrlichia chaffeensis Reside in Different Cytoplasmic Compartments in HL-60-Cells." *Infect. Immun.* 67 (1999) 1368-1378.
27. Fishbein D.B., Dawson J.E., Robinson L.E.: "Human Ehrlichiosis in the United States, 1985 to 1990." *Ann. Intern. Med.* 120 (1994) 736-743
28. Whitt S.P., Everett E.D., Roland W., Dolan S.: "Ehrlichia chaffeensis-Associated Cardiomyopathy in a Patient with AIDS." *Clin. Infect. Dis.* 28 (1999) 140.
29. Magnarelli L.A., Ijdo J.W., Durnler J.S., Heimer R., Fikrig E.: "Reactivity of Human Sera to Different Strains of Granulocytic Ehrlichiae in Immunodiagnostic Assays." *J. Infect. Dis.* 178 (1998) 1835-1838.

30. Goodman J.L., Nelson C., Vitale B., Madigan J.E., Durnler J.S., Kurtti T.J., Munderloh U.G.: "Direct Cultivation of the Causative Agent of Human Granulocytic Ehrlichiosis." N. Engl. J. Med. 334 (1996) 209-215.
31. Horowitz H. W., Agüero-Rosenfeld M.E., McKenna D.F., Holmgren D., Hsieh T.C., Varde S.A., Dumler S.J., Wu J.M., Schwartz I., Rikihisa Y., Wormser G.P.: "Clinical and Laboratory Spectrum of Culture-Proven Human Granulocytic Ehrlichiosis: Comparison with Culture-Negative Cases." Clin. Infect. Dis. 27 (1998) 1314-1317.
32. Buitrago M.I., Ijdo J. w., Rinaudo P., Sirnon H., Copel J., Gadbow J., Heimer R., Fikrig E., Bia F.J.: "Human Granulocytic Ehrlichiosis During Pregnancy Treated Successfully with Rifampicin." Clin. Infect. Dis. 27 (1998) 213-215.

**Anschrift des Verfassers:**

Dr. Florian Daxböck  
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie,  
Allgemeines Krankenhaus der Stadt  
Wien A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

[zurück zum Inhalt](#)