

BLUE BOOK

**Vorsorge und
medizinisches Management
von Verletzungen
durch biologische Waffen**



Landes Gesundheits Amt
Baden-Württemberg

Kompetenzzentrum Gesundheitsschutz
Postfach 10 29 42
70025 Stuttgart
E-Mail: gesundheitsschutz@lga.bwl.de

Copyright dieser Bearbeitung: © Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg 2002
Nachdruck für nicht kommerzielle Zwecke ist gestattet.

BLUE BOOK

**Vorsorge und
medizinisches Management
von Verletzungen
durch biologische Waffen**

Originaltitel:

USAMRIID's MEDICAL MANAGEMENT
OF BIOLOGICAL CASUALTIES HANDBOOK
Fourth Edition, February 2001

U.S. ARMY MEDICAL RESEARCH
INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES
FORT DETRICK, FREDERICK, MARYLAND

Quellennachweis:

<http://www.usamriid.army.mil/education/bluebook.html>

DANKSAGUNG

Dieser Band gründet auf USAMRIID's MEDICAL MANAGEMENT OF BIOLOGICAL CASUALTIES HANDBOOK. Darin werden als Redakteure benannt: LTC Mark Kortepeter, LTC George Christopher, COL Ted Cieslak, CDR Randall Culpepper, CDR Robert Darling, MAJ Julie Pavlin, LTC John Rowe, COL Kelly McKee, Jr., COL Edward Eitzen, Jr.

Die vorliegende deutsche Bearbeitung wurde im Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg erstellt von Dr. med. Günter Pfaff, DrPH unter Mitwirkung von Dr. Caroline Dreweck. Am Lektorat der deutschen Übersetzung wirkten mit Prof. Dr. med. Volker Hingst, Prof. Dr. Dr. Peter Kimmig, Dorothea Maslo, Dr. med. Clara Sacré, Dr. Doris Waschko, Dr. Peter Weidenfeller. Technischer Editor: Rainer Brosch.

HAFTUNGSEINSCHRÄNKUNG

Medizin befindet sich ständig im Fluss. Neue Erkenntnisse können die in diesem Handbuch enthaltenen Angaben ablösen. Die Angaben in diesem Handbuch sind keine offizielle Richtlinie und sollten nicht als solche verstanden werden. Obwohl größte Sorgfalt auf die Bearbeitung des Textes verwendet wurde, wird empfohlen, vor einer klinischen Anwendung die jeweils aktuelle Fachliteratur zu Rate zu ziehen. Dies gilt besonders für die Auswahl und die Dosierung von Medikamenten. Eine Haftung für die Folgen aus der Anwendung unrichtiger Angaben wird ausgeschlossen. Bitte verwenden Sie den Text deshalb mit der gebotenen Sorgfalt.

VORBEMERKUNG

Nach dem 11. September 2001 und den darauf folgenden Anschlägen und Drohungen mit Anthrax wurde dramatisch der Bedarf an einem Kompendium offenbar, das in die Grundlagen der Versorgung von Opfern biologischer Waffen einführt.

Angesichts des Mangels an deutschsprachigen Quellen haben wir ein Handbuch für den Sanitätsdienst der U.S. Army herangezogen. Das so genannte „Blue Book“ wurde als Referenz zur Fortbildung über die medizinische Betreuung von Opfern biologischer Kampfstoffe konzipiert (Quelle im Internet unter <http://www.usamriid.army.mil/education/bluebook.html>). Der vorliegende Fassung folgt eng dem Original. Sie wurde aber dort bearbeitet, wo dessen militärmedizinische Perspektive eine Anpassung an die Rahmenbedingungen des öffentlichen Gesundheitswesens in Deutschland erforderte. Auf einige Passagen wie z. B. zu feldmäßigen B-Schutzmaßnahmen und Dekontamination wurde aus den gleichen Gründen verzichtet.

Bei der Durchsicht dieses Handbuchs wird der Leser zu den erwähnten Krankheiten Angaben zu spezifischen Behandlungsverfahren und prophylaktischen Maßnahmen finden. Die Angaben beruhen überwiegend auf Standardrichtlinien zur Behandlung; allerdings können einige Therapieschemata von Angaben in Standardlehrbüchern abweichen. Der Grund liegt darin, dass sich das durch eine biologische Waffe hervorgerufene klinische Krankheitsbild von der natürlich vorkommenden endemischen Form der Krankheit unterscheidet. Aus ethischen Gründen sind Expositionsversuche beim Menschen nur für sehr wenige dieser Gefahrstoffe möglich. Deshalb können Schemata zur Behandlung und Prophylaxe auf Ergebnisse von *in-vitro*-Versuchen, Tiermodellen und begrenzten Beobachtungen beim Menschen gegründet sein.

Gelegentlich werden in der klinischen Prüfung befindliche Medikamente oder Impfstoffe erwähnt; sie sind im Text als IND (für: *Investigational New Drug*) bezeichnet. Diese Substanzen werden oftmals in Laborumgebungen zum Schutz von besonders exponiertem medizinischen Personal eingesetzt. Sie sind nicht im Handel erhältlich und dürfen nur nach besonderen Protokollen verabreicht werden, die eine besondere Aufklärung und Zustimmung des Patienten voraussetzen. Ihre Erwähnung soll dieses Handbuch aus wissenschaftlicher Sicht möglichst vollständig gestalten und sollte nicht notwendigerweise als Behandlungsempfehlungen verstanden werden.

Die Generaldirektorin der WHO, Frau Dr. Gro Harlem Brundtlandt, hat im September 2001 dazu aufgerufen, die Kapazitäten des öffentlichen Gesundheitsdienstes zur Bewältigung der Folgen aus einer Anwendung von biologischen Waffen zu stärken. Wir verstehen diesen Text als Beitrag zur Umsetzung dieser Forderung.

Stuttgart, im August 2002

Dr. med. Günter Pfaff, MPH, DrPH (Harvard Univ)
Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg
Kompetenzzentrum Gesundheitsschutz

INHALTSVERZEICHNIS

Einführung	5
Zur Geschichte der biologischen Kriegführung und die aktuelle Bedrohung	6
Unterscheidung zwischen natürlich vorkommenden und künstlich herbeigeführten Krankheitsausbrüchen	10
Zehn Schritte bei der Versorgung von biologisch Verwundeten auf dem Gefechtsfeld	13
Bakterielle Erreger	18
Anthrax	19
Brucellose.....	24
Rotz und Melioidose	28
Pest	33
Q-Fieber.....	38
Tularämie.....	41
Virale Erreger	47
Pocken.....	48
Venezolanische Pferdeenzephalitis	53
Virale Hämorrhagische Fieber	58
Biologische Toxine	66
Botulinus.....	67
Rizin.....	73
Staphylokokken-Enterotoxin B.....	77
T2-Mykotoxine	81
Spür- und Nachweisverfahren	85
Anhang	86
Anhang A:	<i>nicht enthalten</i>
Anhang B: Schutzmaßnahmen bei der Isolierung von Patienten	86
Anhang C: Eigenschaften biologischer Kampfstoffe.....	88
Anhang D: Biologische Kampfstoffe – Impfstoffe, Medikamente und Prophylaxe	89
Anhang E: Medizinische Probennahme bei biologischen Gefahrstoffen	92
Anhang F: Probenmaterial für die Labordiagnostik	97
Anhang G: Laborverfahren zur Identifikation von biologischen Substanzen und Kampfstoffen.....	98
Anhang H: Differentialdiagnose – Toxine und Nervengifte	99
Anhang I: Vergleich der Letalität – Toxinen und Nervengifte	100
Anhang J: Toxizität von Aerosolen	101
Anhang K: Literaturnachweise.....	102

EINFÜHRUNG

Medizinische Verteidigung gegen biologische Kriegführung oder Terrorismus ist ein Fachgebiet, mit dem militärisches ebenso wie ziviles medizinisches Personal in Friedenszeiten zumeist nicht vertraut ist. Nach dem Golfkrieg wurde klar, dass die Bedrohung durch biologische Angriffe gegen die eingesetzten Streitkräfte tatsächlich bestand. Zunehmende Zwischenfälle und Bedrohungen durch Terrorismus im eigenen Land (z. B. Bombenanschlag auf das New York City World Trade Center, Giftgasanschlag mit Sarin auf die Untergrundbahn von Tokio, Bombenanschlag auf das Federal Building in Oklahoma City, Bombenanschlag im Atlanta Centennial Park) sowie zahlreiche Anthrax-Drohungen vor und nach dem Terroranschlag vom 11. September 2001 haben das Problem auch in den zivilen Bereich getragen. Andere Fragen einschließlich der Offenlegung eines ausgefeilten offensiven B-Waffenprogramms in der ehemaligen UdSSR haben das Bedürfnis für eine intensiviertere Schulung und Fortbildung von medizinischem Personal über die Vermeidung und Behandlung von Verletzten aus biologischen Angriffen verstärkt.

In den USA laufen zahlreiche Maßnahmen zur Verbesserung der Vorbereitung und der Reaktion auf biologische Angriffe oder terroristische Anschläge auf örtlicher, Staats- und Bundesebene. Sowohl im militärischen als auch im zivilen Bereich wurden die Anstrengungen für Fortbildungen gesteigert. Der Kurs zum Medizinischen Management von Verletzten durch Chemische und Biologische Waffen, der am USAMRIID und am USAMRICD bildet jedes Jahr über 560 Personen im militärischen Sanitätsdienst in biologischen und chemischen medizinischen Abwehrmaßnahmen aus. Der sehr erfolgreiche, über Satellit übertragene 3-Tages-Kurs des USAMRIID über „Medical Management of Biological Casualties“ hat in den letzten drei Jahren über 40.000 Personen in medizinischen Berufen erreicht.

Durch dieses Handbuch und die oben erwähnten Fortbildungskurse wird Angehörigen von Medizinberufen vermittelt, dass es wirksame Maßnahmen gegen viele der Bakterien, Viren und Toxine gibt, die als biologische Waffen gegen unsere Streitkräfte oder gegen die Zivilbevölkerung eingesetzt werden könnten. Die Bedeutung dieser Fortbildung kann nicht hoch genug eingeschätzt werden und wir hoffen, dass unsere Ärzte, Krankenschwestern und Pfleger und die Angehörigen verwandter Gesundheitsberufe ein solides Verständnis der biologischen Bedrohungen entwickeln, denen wir begegnen müssen und zugleich die Kenntnisse über das Arsenal der Medizin, mit dem wir uns gegen diese Bedrohungen verteidigen können.

Die globale Bedrohung durch biologische Kriegführung ist ernst und das Potential für verheerende Schäden ist für bestimmte biologische Stoffe erheblich. Gegenwärtig unterhalten wenigstens 10 Länder rund um die Welt offensive Biowaffenprogramme. Durch richtigen Gebrauch der bereits entwickelten oder in Entwicklung befindlichen Gegenmaßnahmen können viele Verluste vermieden oder minimiert werden.

Zweck dieses Handbuchs ist es, als kurzgefasstes Taschenbuch medizinischem Personal eine Anleitung zur Vorbeugung und zur Behandlung von Opfern biologischer Waffen zu geben. Es wurde als schnelles Nachschlagewerk und Übersichtslektüre entworfen und ist nicht als abschließendes Lehrbuch über die Behandlung von Verletzungen durch biologische Waffen gedacht.

GESCHICHTE DER BIOLOGISCHEN KRIEGFÜHRUNG UND AKTUELLE BEDROHUNG

Der Gebrauch von biologischen Waffen zieht sich durch die Geschichte. Zwei der frühesten überlieferten Anwendungen fallen in das 6. Jahrhundert vor Christus und betreffen die Vergiftung feindlicher Brunnen mit Mutterkorn durch die Assyrer und den Gebrauch von Helleborus¹ durch Solon während der Belagerung von Krissa. Im Jahr 1346 brach während der Belagerung der Stadt Kaffa (heute Feodosia auf der Halbinsel Krim) unter den angreifenden Tataren die Pest aus. Die Angreifer schleuderten die Leichen der Pestopfer über die Stadtmauern. Die nachfolgende Pestepidemie zwang die Verteidiger zur Kapitulation und einige Infizierte, welche die Stadt verließen, könnten den Zug des Schwarzen Todes quer durch Europa ausgelöst haben. Im Jahr 1720 wandet russische Truppen die gleiche Taktik gegen Schweden an.

Verschiedentlich wurden Pocken als biologische Waffe genutzt. Pizarro soll südamerikanischen Indianern im 15. Jahrhundert Kleidung geschenkt haben, die mit Pocken verseucht war. Gleiches taten die Engländer im Französischen und Indianerkrieg von 1754 bis 1767, als Sir Jeffery Amherst mit den Franzosen verbündeten Indianern mit Pocken verseuchte Decken aushändigte. Amerikanische Ureinwohner, die Fort Carillon verteidigten, erlitten epidemische Verluste, die unmittelbar zum Verlust des Forts an die Engländer beitrugen.

Im 20. Jahrhundert gibt es Hinweise darauf, dass deutsche Agenten während des 1. Weltkriegs in den USA Pferde und Rinder vor ihrer Verschiffung nach Frankreich mit Rotz infizierten. Im Jahr 1937 begann Japan mit einem ehrgeizigen Biowaffenprogramm, das etwa 70 Kilometer südlich von Harbin in der Mandschurei in einem militärischen Laborkomplex mit der Codebezeichnung "Einheit 731" angesiedelt wurde. Unter Leitung des japanischen Generals Ishii wurden dort bis zur Zerstörung des Komplexes durch Feuer im Jahr 1945 Untersuchungen durchgeführt. Eine nach dem II. Weltkrieg durchgeführte Untersuchung enthüllte, dass die Japaner zahlreiche Organismen studiert und an Kriegsgefangenen untersucht hatten. In der „Einheit 731“ wurden knapp 1.000 Autopsien durchgeführt, zumeist bei Opfern, die man Anthrax in Aerosolform ausgesetzt hatte. Zahlreiche Kriegsgefangene und chinesische Gefangene mögen in dieser Einrichtung zu Tode gekommen sein; manche Schätzungen gehen bis zu 3.000 Toten. Nach Überflügen japanischer Flugzeuge, bei denen der Abwurf pestinfizierter Flöhe vermutet wird, folgte in China und der Mandschurei eine Pestepidemie. Bis zum Jahr 1945 wurden im japanischen Programm 400 Kilogramm Anthrax gelagert, die zum Gebrauch in einer eigens konstruierten Splitterbombe vorgesehen waren.

Im Jahr 1943 begannen die Vereinigten Staaten mit der Forschungen zur Anwendung biologischer Substanzen für Offensivwaffen. Die Arbeit begann interessanterweise als Antwort auf eine vermutete deutsche Bedrohung durch B-Waffen, ganz im Gegensatz zu einer japanischen Bedrohung. Die Vereinigten Staaten führten ihre Forschungen in Camp Detrick durch (heute Fort Detrick), das zuvor ein kleiner Flugplatz der National Guard war. An anderen Stellen wurden biologische Kampfstoffe bis zum Jahr 1969 hergestellt, als Präsident Nixon die Forschung zu und Herstellung von aller biologischen

¹ Helleborus: Nieswurz, Christrose. Wirkt abführend, erzeugt Brechreiz, psychotrope Wirkung; bei Vergiftung Erregung bis zur ZNS-Lähmung

und Toxinwaffen durch Anweisung untersagte. Zwischen Mai 1971 und Mai 1972 wurden alle Bestände an biologischen Kampfstoffen und Munition des nunmehr aufgehobenen U.S.-Programms in Anwesenheit von Beobachtern aus verschiedenen Institutionen (im Einzelnen Vertreter des United States Department of Agriculture, des Department of Health, Education, and Welfare, und der Staaten Arkansas, Colorado und Maryland) vernichtet. Unter den vernichteten Kampfstoffen befanden sich *Bacillus anthracis*, Botulinustoxin, *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii*, Venezolanischer Pferdeenzephalitis-Virus, *Brucella suis* und Staphylokokken-Enterotoxin B. Im Jahr 1953 begannen die USA mit einem medizinischen Defensivprogramm, das heute im USAMRIID fortgesetzt wird.

Im Jahr 1972 unterzeichneten die USA, Großbritannien und die UdSSR eine Konvention zum Verbot der Entwicklung, Herstellung und Lagerung von bakteriologischen (biologischen) und Toxinwaffen und ihre Zerstörung, allgemein bekannt als Biowaffen-Konvention. Seither sind über 140 Länder dem Abkommen beigetreten. Der Vertrag verbietet die Lagerung von biologischen Substanzen für militärische Angriffszwecke sowie die Forschung über die Ausbringung bzw. Anwendung solcher Kampfstoffe. Allerdings blüht trotz dieser historischen Übereinkunft die Biowaffenforschung in vielen Ländern. Darüber hinaus gab es mehrere Fälle von vermutetem oder nachgewiesenem Einsatz von biologischen Waffen. Zu den berüchtigsten Anwendungen gehören die Zwischenfälle mit „Gelbem Regen“ in Südostasien, der Gebrauch von Rizin als Mordwaffe in London im Jahr 1978 und die Freisetzung von Anthraxsporen bei einem Unfall in Sverdlovsk im Jahr 1979.

Nach Berichten aus den späten 1970er-Jahren wurden Laos und Kambodscha von Flugzeugen und Hubschraubern angegriffen, die Aerosole in mehreren Farben versprühten. Nach Exposition wurden Menschen und Tiere desorientiert und krank und ein kleiner Teil der Betroffenen verstarb. Man vermutete, dass einige dieser Wolken aus Trichothecen-Toxinen (insbesondere T2-Mykotoxin) bestanden. Diese Angriffe werden unter der Bezeichnung „Gelber Regen“ zusammengefasst. Über die Frage, ob diese Wolken tatsächlich biologische Waffen waren, gab es erhebliche Auseinandersetzungen. Einige Diskutanten argumentierten, dass die Wolken in Wirklichkeit nicht mehr waren als Kot, der von Bienenschwärmen abgesondert wurde.

Im Jahr 1978 wurde ein im Exil lebender Bulgare namens Georgi Markov in London mit einer Schussvorrichtung angegriffen, die in einem Regenschirm versteckt war. Sie injizierte eine winzige mit Rizin-Toxin gefüllte Kapsel in das Subkutangewebe des Beins, während das Opfer auf einen Bus wartete. Es verstarb einige Tage danach. Bei der Autopsie wurde die winzige Kugel gefunden und als Behältnis für das Toxin erkannt. Später fand man heraus, dass der bulgarische Geheimdienst den Mordanschlag ausgeführt hatte und dass die zur Durchführung des Verbrechens verwendete Technik von der ehemaligen UdSSR geliefert worden war.

Im April 1979 ereignete sich ein Zwischenfall in Sverdlovsk (heute Jekaterinburg) in der ehemaligen UdSSR. Offenbar kam es durch einen Unfall zu einer Freisetzung von Aerosol mit *Bacillus anthracis* Sporen aus einer Mikrobiologischen Einrichtung des sowjetischen Militärs: Compound 19. Bewohner in Windrichtung dieser Einrichtung entwickelten hohes Fieber und Atemprobleme, eine große Zahl verstarb. Das sowjetische Gesundheitsministerium schrieb die Todesfälle kontaminiertem Fleisch zu und über Jahre setzte sich in der Presse die Auseinandersetzung über die wahre Ursache des Ausbruchs fort. Alle Erkenntnisse, die der US-Regierung zur Verfügung

standen, deuteten auf eine massive Freisetzung von aerosolisierten *B. anthracis*-Sporen hin. Im Sommer 1992 wurden die US-Geheimdienstler nachträglich bestätigt, als der neue russische Präsident Boris Jeltsin bestätigte, dass der Zwischenfall in Sverdlovsk in der Tat mit militärischen Entwicklungen in dieser mikrobiologischen Einrichtung zusammenhing. Im Jahr 1994 veröffentlichten Meselson et al. eine detaillierte Analyse des Sverdlovsk-Zwischenfalls (*Science* 266:1202-1208). Sie dokumentierten, dass sich alle Erkrankungsfälle aus dem Jahr 1979 in einer schmalen Zone ereigneten, die sich über vier Kilometer in Windrichtung südlich von Compound 19 erstreckte. Unter den 77 identifizierten Patienten ereigneten sich 66 Todesfälle.

Im August 1991 inspizierten die Vereinten Nationen erstmals nach dem Golfkrieg die Kapazität des Irak zur biologischen Kriegführung. Am 2. August 1991 eröffneten Vertreter der irakischen Regierung den Leitern der UN-Sonderkommission, dass sie Forschungen über den offensiven Gebrauch von *Bacillus anthracis*, Botulinustoxin und *Clostridium perfringens* (vermutlich eines der Toxine) durchgeführt hatten. Dieses offene Eingeständnis der B-Waffenforschung bestätigten viele Befürchtungen der US-Geheimdienste. Der Irak betrieb mehrere Forschungseinrichtungen in Salman Pak und an anderen Orten, von denen viele während des Krieges zerstört wurden.

Im Jahr 1995 wurden den UN-Inspektoren weitere Informationen über das Offensivwaffenprogramm des Irak zur Verfügung gestellt. Der Irak betrieb Forschungs- und Entwicklungsarbeit zu Anthrax, Botulinustoxin, *Clostridium perfringens*, Aflatoxinen, Flugbrand des Weizens (engl. wheat cover smut) und Rizin. Es gab Feldversuche mit *Bacillus subtilis* (ein Test-Substitut für Anthrax), Botulinustoxin und Aflatoxin. Biologische Kampfstoffe wurden in verschiedenen Waffensystemen geprüft, darunter Raketen, Bomben und Sprühbehältern. Im Dezember 1990 befüllten die Iraker 100 Bomben vom Typ R400 mit Botulinustoxin, 50 mit Anthrax und 16 mit Aflatoxin. Zusätzlich wurden Gefechtsköpfe für Al Hussein-Raketen (SCUD-Raketen) befüllt, und zwar 13 mit Botulinustoxin, 10 mit Anthrax und 2 mit Aflatoxin. Diese Waffen wurden im Januar 1991 an vier Orten stationiert. Insgesamt produzierte der Irak 19.000 Liter konzentriertes Botulinustoxin (davon wurden annähernd 10.000 Liter in Munition abgefüllt), 8.500 Liter konzentrierte Anthrax (6.500 Liter in Munition) und 2.200 Liter Aflatoxin (1.580 Liter in Munition).

Die Bedrohung durch biologische Kriegführung hat über die letzten zwei Jahrzehnte zugenommen: mehrere Länder arbeiten über den Offensivgebrauch solcher Substanzen. Das umfangreiche Programm der ehemaligen UdSSR ist nun hauptsächlich unter russischer Kontrolle. Der frühere russische Präsident Jelzin hat angekündigt, dass er weitere Forschung zu biologischen Angriffswaffen beenden würde; allerdings ist nicht bekannt, in welchem Umfang das Programm zurückgefahren wurde. Enthüllungen eines ranghohen Mitarbeiters im Biowaffenprogramm, der 1992 aus Russland überlief, zeichneten das Bild eines bemerkenswert stabilen Biowaffenprogramms, zu dem aktive Forschung zu genetischem Engineering, binären Biostoffen und sogenannten Chimären sowie industrielle Fertigungskapazität für Kampfstoffe gehören. Auch wächst die Besorgnis, dass das Pockenvirus, das gegenwärtig in nur zwei Laboratorien bei den Centers for Disease Control in Atlanta und im Institut für Virusvorsorge in Moskau aufbewahrt wird, in anderen Ländern der Welt vorhanden sein könnte.

Im Westen ist man besorgt über die Möglichkeit, dass Offensivwaffenprogramme in Ländern, die westlichen Demokratien gegenüber feindlich eingestellt sind, durch Anheuern von ausgewanderten russischen Wissenschaftlern ausgeweitet oder

intensiviert werden könnten. Nach Berichten entsandte der Irak im Januar 1998 etwa ein Dutzend Wissenschaftler nach Libyen, die dem Land beim Aufbau einer als medizinische Einrichtung deklarierten B-Waffenanlage in der Gegend von Tripolis helfen sollten. In einem im November 1997 veröffentlichten Bericht benannte der damalige US-Verteidigungsminister William Cohen Libyen, den Irak, den Iran und Syrien als Länder, die nukleare, biologische und chemische Waffen "aggressiv suchen".

Schließlich wächst die Besorgnis über die Möglichkeit eines terroristischen Anschlags mit biologischen Waffen auf militärische oder zivile Bevölkerungen. Extremistische Gruppen haben versucht, in den Besitz von Mikroorganismen zu gelangen, die für biologische Waffen geeignet sind. Der mit dem Nervengift Sarin durchgeführte Anschlag auf die Tokioter U-Bahn im Jahr 1995 schärfte das Bewusstsein dafür, dass terroristische Organisationen chemische oder biologische Kampfstoffe zum Einsatz gegen die Zivilbevölkerung erwerben oder entwickeln könnten. Nachfolgende Ermittlungen enthüllten, dass die Organisation verschiedentlich versucht hatte, Botulinustoxin und Anthrax freizusetzen. In den USA leitete das Verteidigungsministerium ein Bundesprogramm, in dem Ersthelfer in 120 Städten auf das Vorgehen im Fall eines terroristischen Anschlags mit Anwendung von B- und C-Waffen vorbereitet wurden. Das Programm sollte zum 1. Oktober 2000 an das Justizministerium übergehen. In den vergangenen Jahren waren Rettungsdienste, öffentlicher Gesundheitsdienst und medizinisches Personal ebenso wie die Strafverfolgungsbehörden im ganzen Land mit einer exponentiellen Zunahme von Biowaffen-Drohungen konfrontiert.

Die Bedrohung durch einen Einsatz von Biowaffen gegen die US-Streitkräfte und die Zivilbevölkerung ist heute sicherlich weiter gespannt und wahrscheinlicher in verschiedenen Regionen der Welt als zu irgend einem früheren Zeitpunkt. Deshalb ist es entscheidend, dass diese mögliche Bedrohung und Wege zu ihrer Bekämpfung im Bewusstsein von Politikern, medizinischem Personal, öffentlichem Gesundheitsdienst und Strafverfolgungsbehörden gegenwärtig sind.

UNTERSCHIEDUNG ZWISCHEN NATÜRLICH VOR- KOMMENDEN UND KÜNSTLICH HERBEIGEFÜHRTEN KRANKHEITSAUSBRÜCHEN

Bei einem verdeckten Angriff oder Anschlag mit einem biologischen Gefahrstoff ist der wahrscheinlich erste Hinweis das gehäufte Auftreten von Patienten mit einem Krankheitsbild, das durch die freigesetzte Substanz hervorgerufen wird. Ärzte und Gesundheitsberufe müssen deshalb epidemiologische Methoden anwenden, um einen Anschlag mit einem Biostoff zu erkennen und rasch darauf zu reagieren.

Eine solide durchgeführte epidemiologische Untersuchung eines Krankheitsausbruchs, sei er natürlich aufgetreten oder absichtlich herbeigeführt, hilft den Ärzten dabei, das auslösende Agens zu identifizieren und angemessene medizinische Maßnahmen zu ergreifen. Die Möglichkeit einer angemessenen individual- und bevölkerungsmedizinischen Antwort wird durch Dokumentation des betroffenen Personenkreises, möglicher Wege der Exposition, von Krankheitszeichen und Symptomen im Zusammenspiel mit rascher labordiagnostischer Identifizierung des ursächlichen Erregers erheblich gesteigert. Gute Angaben zur Epidemiologie können das richtige Follow-Up von möglicherweise exponierten Personen ebenso stützen wie die Risikokommunikation und die Kommunikation mit den Medien.

Viele Krankheiten, die durch biologische Waffen ausgelöst werden, präsentieren sich zunächst mit unspezifischen klinischen Zeichen, die schwer zu diagnostizieren und als biologischer Anschlag zu erkennen sind. Das Krankheitsmuster, das sich entwickelt, ist ein wichtiger Faktor bei der Unterscheidung zwischen einem natürlichen Krankheitsausbruch und einem terroristischen oder kriegerischem Angriff. Epidemiologische Hinweise, die möglicherweise auf einen vorsätzlichen Anschlag hinweisen, sind in Tabelle 1 (auf der übernächsten Seite) aufgeführt. Obwohl diese Tabelle eine hilfreiche Anleitung bietet, sollte man unbedingt daran denken, dass auch natürlich auftretende Krankheitsausbrüche mit einem oder mehreren dieser Kennzeichen einher gehen können, während sie bei einem bioterroristischen Anschlag fehlen.

Sobald ein biologischer Anschlag oder irgendein Krankheitsausbruch vermutet wird, sollte eine epidemiologische Untersuchung eingeleitet werden. Der Untersuchungsablauf ändert sich nicht wesentlich, ob der Ausbruch vorsätzlich herbeigeführt wurde oder nicht. Eine Falldefinition sollte erstellt werden, um die Anzahl der Fälle und die Erkrankungsrate bestimmen zu können. Die Falldefinition erlaubt es Untersuchern, die voneinander räumlich getrennt arbeiten, bei der Bewertung eines Ausbruchs die gleichen Kriterien anzulegen. Bei der Entwicklung einer Falldefinition sind objektive Kriterien sehr wichtig, um genaue Fallzahlen festzustellen, da neue Fälle erkannt und manche Fälle ausgeschlossen werden können – insbesondere, da Panik und Hysterie mit tatsächlichen Krankheitsbildern verwechselt werden können. Die geschätzte Rate des Auftretens neuer Krankheitsfälle sollte mit den Inzidenzen der Vorjahre verglichen werden, um festzustellen, ob die Inzidenz von der früher üblichen Inzidenz abweicht.

Sobald die Erkrankungsrate bestimmt wurde, kann der Ausbruch in Bezug auf Zeit, Ort und Person beschrieben werden. Diese Angaben vermitteln entscheidende Informationen über die mögliche Quelle des Ausbruchs. Die epidemische Kurve wird auf der Basis von Erkrankungsfällen pro Zeit berechnet. Bei einem Ausbruch, der von einer punktförmigen Expositionsquelle ausgeht (die wahrscheinlichste Situation bei einem

biologischen Anschlag oder Angriff), erscheinen die frühen Abschnitte der epidemischen Kurve sehr gedrängt im Vergleich zu Krankheitsausbrüchen, in denen die Infektionsquelle längere Zeit wirkt. Der Gipfel kann innerhalb von wenigen Tagen oder gar Stunden erreicht sein. Spätere Phasen der Kurve können auch Hinweise auf Anzeichen für eine Ausbreitung der Krankheit von Person zu Person geben. Das kann zur Festlegung effektiver Kontrollmaßnahmen äußerst wichtig sein.

Lange vor einem Ereignis muss der öffentliche Gesundheitsdienst Surveillance-Systeme einrichten, sodass für seine Behörden Muster unspezifischer Syndrome, die Frühzeichen eines bioterroristischen Angriffs darstellen können, erkennbar werden. Das Überwachungssystem muss zeitnah, sensitiv, spezifisch und handhabbar sein. Um jedwede ungewöhnliche Änderung im Krankheitsauftreten erkennen zu können, muss das übliche Krankheitsgeschehen fortlaufend überwacht werden und auf jede Änderung soll sofort eine direkte Untersuchung der Ursachen für die Änderung folgen.

Wichtig ist, dass das Erkennen von und die Vorbereitung auf einen bioterroristischen Anschlag den Maßnahmen ähnelt, die für jeden Krankheitsausbruch zu treffen sind; allerdings wären die Krankheitsüberwachung, die Reaktion und der Bedarf an Ressourcen wahrscheinlich von unvergleichlich hoher Intensität. Eine starke Public-Health-Infrastruktur mit Kapazität für epidemiologische Untersuchungen, angewandten Übungsprogrammen und Plänen zur Vorbereitung sind unverzichtbar für die Verhütung und Kontrolle von Krankheitsausbrüchen, ob diese nun natürlich oder aus anderer Ursache auftreten.

Tabelle 1. Epidemiologische Hinweise auf einen bioterroristischen Anschlag

- Das Auftreten eines großen Krankheitsausbruchs mit ähnlicher Krankheit oder ähnlichem Beschwerdebild, besonders in einer abgrenzbaren Bevölkerung(sgruppe)
- Viele unerklärte Krankheits- oder Todesfälle
- Schwerer verlaufende Krankheitsbilder, als man dies für einen bestimmten Erreger erwarten würde, oder Ausbleiben des Behandlungserfolgs auf Standardtherapien
- Ungewöhnliche Expositionswege für einen Erreger, wie zum Beispiel Inhalationsinfektionen für Krankheiten, die üblicherweise nach anderen Expositionen auftreten
- Eine Krankheit, die für eine bestimmte Region oder Jahreszeit ungewöhnlich ist
- Eine Krankheit, die üblicherweise von einem Vektor übertragen wird, der in einer Region nicht heimisch ist
- Multiple gleichzeitige oder aufeinander abfolgende Ausbrüche verschiedener Krankheiten in einer Bevölkerung
- Ein einzelner Erkrankungsfall durch ungewöhnliche Erreger (Pocken, einige virale hämorrhagische Fieber)
- Eine Krankheit, die für eine bestimmte Altersgruppe ungewöhnlich ist
- Ungewöhnliche Stämme oder Varianten von Erregern oder antibiotische Resistenzmuster, die von den üblicherweise zirkulierenden Erregern abweichen
- Ähnliche genetische Typen von Erregern, die aus verschiedenen Quellen zu unterschiedlichen Zeiten und an unterschiedlichen Orten isoliert wurden
- Höhere Erkrankungsraten unter Personen, die an bestimmten Orten exponiert wurden, wie z. B. innerhalb eines Gebäudes (bei Freisetzung im Innenraum) oder niedrigere Erkrankungsraten bei Personen, die sich innerhalb eines geschlossenen Gebäudes aufhielten (bei Freisetzung außen)
- Ausbrüche der gleichen Krankheit in nicht aneinander grenzenden Regionen
- Eine Krankheit, die eigentlich eine Zoonose ist
- Nachrichtendienstliche Erkenntnisse über einen möglichen Angriff, Erklärungen von Terroristen oder Aggressoren über eine Freisetzung und die Entdeckung von Munition oder Manipulationen

ZEHN SCHRITTE BEI DER VERSORGUNG VON BIOLOGISCH VERWUNDETEN AUF DEM GEFECHTSFELD

Auf dem Gefechtsfeld von heute sind Soldaten mit einem breiten Spektrum konventioneller und unkonventioneller Bedrohungen konfrontiert. Im Vergleich zu konventionellen, chemischen und nuklearen Waffen kommt biologischen Waffen vielleicht eine gewisse Sonderstellung durch ihre Fähigkeit zu, Verwirrung, Störungen und Panik hervorzurufen. Medizinisches Personal sollte die Einflussgrößen (Tabelle 1) kennen, die hierfür und für die Probleme, die man bei der Versorgung von Verletzten durch B-Waffen erwarten würde.

- Das Potential, eine große Anzahl von Verletzten zu verursachen
- Die Fähigkeit, lang anhaltende Krankheiten mit langer und intensiver Pflegebedürftigkeit auszulösen
- Die Ansteckungsfähigkeit mancher Erreger
- Ein Mangel an adäquaten Erkennungsmethoden
- Eingeschränkte Möglichkeiten zur Selbsthilfe und zur Kameradenhilfe, was ein Gefühl der Hilflosigkeit verstärkt
- Inkubationszeiten, in denen sich Opfer weit verstreuen können
- Unspezifische Symptomatik, die eine Diagnosestellung erschwert
- Erscheinungsbilder wie bei endemisch vorkommenden Infektionen, was eine Diagnose zusätzlich erschwert

Tabelle 1. Eigenschaften biologischer Waffen und biologischer Kriegführung

Angesichts dieser in gewisser Weise einzigartigen Eigenschaften biologischer Waffen benötigt medizinisches Personal ein solides Verständnis bestimmter Schlüsselmerkmale der biologischen Verteidigung, um in der Konfusion, die nach einem biologischen Angriff zu erwarten ist, effektiv gegen dessen Folgen angehen zu können. Dadurch wird ein Verständnis des Verhaltens, der Pathogenese, der Übertragungswege, der diagnostischen Verfahren und der verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten unabweislich. Das Verständnis hierfür lässt sich relativ einfach entwickeln, sobald der eingesetzte Kampfstoff einmal identifiziert ist. Viele Handbücher (wie auch dieser Text) können medizinisches Personal bei der Durchführung einer auf einen bestimmten Erreger ausgerichteten Therapie unterstützen. Bevor der verursachende Erreger identifiziert ist, gestaltet sich allerdings eine korrekte und gründliche Bewertung und Vorgehensweise nach einem möglichen biologischen Angriff komplex und problematisch. Wir empfehlen deshalb einen 10-Stufen-Plan zur Anleitung von medizinischem Personal bei einer solchen Bewertung und Aufarbeitung.

I. Erwarten Sie das Unerwartete. Gesundheitsberufe müssen zuvorderst große Wachsamkeit in Bezug auf den möglichen Einsatz biologischer Waffen besitzen. Bei vielen durch biologische Waffen verursachten Krankheiten ist ein sehr früher Behandlungsbeginn unbedingt erforderlich, wenn der Patient gerettet werden soll. Anthrax, Botulismus, Pest und Pocken können vermieden werden, wenn Patienten unmittelbar nach Exposition mit den richtigen Antibiotika, Antiseren und/oder Impfungen versorgt werden. Umgekehrt können all diese Krankheiten tödlich verlaufen, wenn Therapie oder Prophylaxe bis zum Auftreten klassischer Symptome verzögert werden.

Unglücklicherweise sind Symptome in der frühen (Prodromal-)Phase der Krankheit unspezifisch, was die Diagnose erschwert. Darüber hinaus können sich viele mögliche Biowaffen-Krankheiten wie Brucellose, Q-Fieber und Venezolanische Pferdeenzephalitis (VEE) nur als unspezifische fieberhafte Erkrankungen präsentieren. Ohne stete Wachsamkeit ist es unwahrscheinlich, dass Sanitätskräfte, besonders bei kleinen Einheiten, die von raffinierten Labormethoden und präventiver Medizin weit entfernt sind, rasch zur richtigen Diagnose gelangen und die richtige Therapie einleiten.

II. Schütze Dich selbst. Bevor sich Sanitätspersonal einer Person nähert, die möglicherweise durch B-Waffen verletzt wurde, müssen zuerst Maßnahmen zum Eigenschutz erfolgen. Dies kann eine Kombination von Maßnahmen zum physischem, chemischem und immunologischem Schutz umfassen. Auf dem Gefechtsfeld besteht der Schutz üblicherweise in einer Atemschutzmaske. Obwohl diese Masken primär gegen gasförmige chemische Gefahrstoffe konstruiert wurden, bieten sie auch gegen die inhalationsfähigen B-Stoffe einen ausreichenden Schutz. Tatsächlich vermittelt ein HEPA-Filter (oder, falls nicht vorhanden, selbst ein einfacher chirurgischer Mund-Nasen-Schutz) ausreichenden Schutz gegen biologische (wenn auch nicht gegen chemische) Bedrohungen. Chemischer Schutz bezieht sich im allgemeinen auf die prä- und/oder post-expositionelle Gabe von Antibiotika; solche Strategien werden an anderer Stelle dieses Textes erregerspezifisch behandelt. Immunologischer Schutz betrifft hauptsächlich aktive Schutzimpfungen und dabei gegenwärtig die Anthrax-Impfung. Auch hierzu werden besondere Strategien in diesem Buch erörtert.

III. Den Zustand des Patienten feststellen. Diese erste Bewertung ähnelt in gewisser Weise der Erstbeurteilung im Rettungsdienst. Dabei sollten zunächst die Atemwege bewertet und eine ausreichende Atmung sichergestellt sowie Kreislaufprobleme angegangen werden, bevor sich die Aufmerksamkeit auf das spezielle Management richtet. Die Erstuntersuchung erfolgt vor Abschluss der Dekontamination und sollte deshalb kurz sein. Anamnestische Angaben, die für den Kliniker wichtig sind, umfassen Angaben zu Erkrankungen bei anderen Angehörigen der gleichen Einheit, die Anwesenheit ungewöhnlicher Munition, Quellen der Versorgung mit Wasser und Lebensmitteln, Exposition gegen Insekten und andere Vektoren, eine Impf- und Reiseanamnese und Dienstaufgaben. Die körperliche Untersuchung sollte sich zu diesem Zeitpunkt auf das respiratorische und das neuromuskuläre System sowie auf ungewöhnliche Haut- und Gefäßbefunde konzentrieren.

IV. Angemessene Dekontamination. Der Dekontamination kommt bei der Versorgung von chemischen Verletzungen eine sehr wichtige Rolle zu. Die Inkubationszeit von biologischen Erregern macht es jedoch unwahrscheinlich, dass sich die Opfer eines Angriffs mit B-Waffen früher als einige Tage nach dem Angriff vorstellen. Zu diesem Zeitpunkt bedarf es – wenn überhaupt – nur noch einer minimalen Dekontamination. In den seltenen Fällen, in denen eine Dekontamination angezeigt ist, reicht für gewöhnlich ein einfaches Bad mit Wasser und Seife aus. Natürlich wären die Standardlösungen zur militärischen Dekontamination (wie z. B. Hypochlorit), wie sie üblicherweise bei Kontamination mit chemischen Substanzen zur Anwendung gelangen, gegen alle biologischen Kampfstoffe wirksam. Tatsächlich tötet selbst 0,1 %ige Hypochloritlösung (Chlor-Wäschebleiche) zuverlässig Anthraxsporen, den widerstandsfähigsten biologischen Kampfstoff. Eine routinemäßige Anwendung von ätzenden Substanzen, insbesondere auf der menschlichen Haut, ist nach einem Angriff mit biologischen Waffen nur selten gerechtfertigt.

Weitere Angaben zur Dekontamination finden sich an anderer Stelle dieses Textes und in der jeweils aktuellen Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren, die im Internet zugänglich ist über <http://www.rki.de/GESUND/DESINF/DESINFLI.HTM>.

V. Die Diagnose stellen. Nach der Dekontamination (soweit diese angezeigt ist) kann man mit mehr Nachdruck versuchen, zu einer Diagnose zu gelangen. Dieser Versuch sollte in gewisser Analogie zum zweiten Survey bei einer Triage eine Kombination von klinischen, epidemiologischen und laborgestützten Untersuchungen umfassen. Die verfügbare Fachkenntnis und Unterstützung, auf die der Kliniker zurückgreifen kann, wird von der Stufe der Versorgung abhängen. Auf höheren Versorgungsebenen sollte ein volles Spektrum von Laborkapazität eine definitive Diagnose ermöglichen. Auf unteren Versorgungsebenen sollte jeder Versuch unternommen werden, diagnostische Proben von typischen Patienten zu gewinnen und sie einer Laboruntersuchung zuzuführen. Nasenabstriche (wichtig für Kultur und PCR, selbst wenn der Kliniker unsicher ist, nach *welchen* Organismen gesucht werden soll), Blutkulturen, Serum, Sputumkulturen, Blut und Urin zur Toxinanalyse, Rachenabstriche und Umweltproben sollten in Erwägung gezogen werden.

<u>Verletzungen der Atemwege</u>	
<u>Schneller Beginn</u>	<u>Verzögerter Beginn</u>
Nervengifte	Lungenmilzbrand
Zyanid	Lungenpest
Senfgase	Tularämie (bei Lungenbefall)
Lewisit	Q-Fieber
Phosgen	SEB-Inhalation
SEB-Inhalation	Rizin-Inhalation
	Senfgas
	Lewisit
	Phosgen
<u>Neurologische Verletzungen</u>	
<u>Schneller Beginn</u>	<u>Verzögerter Beginn</u>
Nervengifte	Botulismus
Zyanide	-periphere Symptome
	VEE-ZNS-Symptome

Tabelle 2. Diagnostische Matrix: Chemische und biologische Verletzungen.

Noch während die Labordiagnostik läuft, muss eine Diagnose nach den klinischen Befunden gestellt werden. Auf höheren Versorgungsebenen können Konsiliardienste zur Infektiologie, Präventivmedizin oder zu anderen Spezialisten diesen Vorgang unterstützen. Auf niedrigeren Versorgungsstufen sollte der Kliniker zumindest mit dem Konzept der Syndromdiagnose vertraut sein. Krankheiten, die durch chemische und biologische Kampfstoffe ausgelöst werden, lassen sich ganz allgemein in zwei Gruppen einteilen: Krankheiten, die „sofort“ nach nur kurzer oder ganz ohne Inkubationszeit in Erscheinung treten (hauptsächlich chemische Kampfstoffe) und solche, die sich mit bemerkbarer Verzögerung präsentieren (hauptsächlich biologische Kampfstoffe). Darüber hinaus dürften sich Biowaffen-Krankheiten wahrscheinlich als ein Syndrom aus einer begrenzten Gruppe von klinischen Syndromen darstellen. Pest, Tularämie und durch SEB-Toxin verursachte Krankheitsbilder können alle als Pneumonie erscheinen.

Botulismus und Venezolanische Pferdeenzephalitis (VEE) können sich jeweils mit peripheren und zentralen neuromuskulären Befunden zeigen. Danach lässt sich eine einfache diagnostische Matrix wie in Tabelle 2 zusammenstellen. Selbst eine Syndromdiagnose wird jedoch dadurch erschwert, dass sich viele durch Biowaffen verursachte Krankheiten (VEE, Q-Fieber, Brucellose) einfach als unspezifische fieberhafte Krankheit darstellen können. Darüber hinaus haben andere Krankheiten (Anthrax, Pest, Tularämie, Pocken) eine unspezifische febrile Prodromalphase.

VI. Rasche Behandlung. Unglücklicherweise hat die Behandlung bei vielen Erkrankungen in der Prodromalphase die größte Aussicht auf Erfolg. Deshalb kann in der Gefechtssituation (*bei Zeitdruck, d.Bearb.*) unter bestimmten Bedingungen eine empirische Behandlung von Lungenentzündung oder unklarer fieberhafter Erkrankung angezeigt sein. In Tabelle 3 wurden alle Krankheiten weggelassen, zu denen eine Behandlung entweder nicht erforderlich, nicht verfügbar oder nicht unverzichtbar ist. Danach kann eine empirische Behandlung von Atemwegserkrankungen vorgenommen werden (ähnlich würden Patienten mit einer unspezifischen fieberhaften Erkrankung, die Prodromi von Anthrax, Pest oder Tularämie entsprechen könnten). Doxycyclin ist zum Beispiel ebenso wirksam gegen die meisten Stämme von *B. anthracis*, *Y. pestis* und *F. tularensis* wie gegen *C. burnetii* und *Brucellae spp.* Andere Tetracykline und Fluoroquinolone können auch erwogen werden. Man sollte nicht vergessen, dass eine solche Behandlung keinen Ersatz für eine sorgfältige und gründliche diagnostische Aufarbeitung darstellen, wann immer die Umstände eine solche Abklärung erlauben.

<u>Atemwegserkrankungen</u>	
<u>Rascher Beginn</u>	<u>Verzögerter Beginn</u>
Zyanide	Anthrax (nach Inhalation) Lungenpest Pulmonale Tularämie
<u>Neurologische Krankheitsbilder</u>	
<u>Rascher Beginn</u>	<u>Verzögerter Beginn</u>
Nervengifte	Botulismus

Tabelle 3. Krankheitsbilder durch chemische und biologische Kampfstoffe, die gegebenenfalls eine sofortige empirische Behandlung erfordern können.

VII. Infektionskontrolle pflegen. Standardvorkehrungen vermitteln einen ausreichenden Schutz gegen die meisten Infektionskrankheiten einschließlich der möglicherweise in Biowaffen verwendeten Erreger und Substanzen. Anthrax, Tularämie, Brucellose, Rotz, Q-Fieber, VEE und Toxinvermittelte Krankheiten sind im allgemeinen nicht ansteckend und Erkrankte können unter Standardvorkehrungen zum Infektionsschutz behandelt werden. Jeder Kliniker sollte mit diesen Maßnahmen vertraut sein. Unter bestimmten Bedingungen kann jedoch eine der drei Vorkehrungen zum Schutz gegen Übertragung angezeigt sein. Pockenranke sollten unter Vorkehrungen versorgt werden, die gegen durch die Luft übertragene Krankheiten schützen. Lungenpest erfordert Vorkehrungen gegen Tröpfcheninfektionen und bestimmte virale hämorrhagische Fieber erfordern Schutz gegen Schmierinfektionen.

VIII. Verständigen Sie die zuständigen Behörden. *Bei jedem Verdacht auf eine durch chemische oder biologische Waffen hervorgerufene Erkrankung sollte sofort die zuständige Behörde verständigt werden.* Auch das klinische Labor sollte benachrichtigt werden. Es kann dann die erforderlichen Maßnahmen zum Schutz des Laborpersonals

beim Umgang mit den Proben ergreifen und auch die verfügbaren diagnostischen Möglichkeiten besser ausnutzen. *ABC-Schutzzüge können bei der Abgrenzung kontaminierter Flächen helfen und der öffentliche Gesundheitsdienst kann die Suche nach weiteren Erkrankungsfällen einleiten.*

IX. Unterstützen Sie die epidemiologische Untersuchung. Jeder Arzt muss Grundkenntnisse in Epidemiologie besitzen. Selbst unter ungünstigen Umständen kann eine rudimentäre epidemiologische Untersuchung bei der Diagnose und beim Auffinden von weiteren Biowaffen-Opfern helfen. Als absolutes Minimum sollten Kliniker ihre Patienten über mögliche Expositionen, erkrankte Personen aus dem Umfeld, Herkunft von Wasser und Lebensmitteln, ungewöhnliche Munition oder Sprühvorrichtungen und mögliche Vektoren befragen und eine Liste der in Betracht kommenden Fälle anlegen. Eine so gestaltete frühe Entdeckung kann umgekehrt eine Postexpositionsprophylaxe ermöglichen, die wiederum weitere Morbidität und Mortalität vermeidet. öffentlicher Gesundheitsdienst und andere Stellen können den Klinikern bei einer epidemiologischen Untersuchung unterstützen.

X. Bleiben Sie auf dem Laufenden und verbreiten Sie die gute Botschaft weiter. Glücklicherweise blieb die Bedrohung durch einen biologischen Angriff bislang für das medizinische Personal theoretischer Art. Da die medizinische Versorgung von Biowaffenopfern in der Praxis nicht anfällt, muss mit einem schnellen Verlust der durch Fortbildung erworbenen praktischen Fertigkeiten und Kenntnisse gerechnet werden. Es ist jedoch ganz wesentlich, dass Medizinberufe ihre Kenntnisse im Umgang mit diesem sehr unwahrscheinlichen Problem, das aber weitreichende Folgen haben kann, aufrecht erhalten.

Seit September 2001 haben sich die Möglichkeiten zur Fortbildung über die Abwehr bioterroristischer Bedrohungen auch in Deutschland stark entwickelt. So sind einige Web-Seiten im Internet zugänglich geworden, die Informationen zu bioterroristischen Bedrohungen enthalten, allen voran beim Robert Koch-Institut:
<http://www.rki.de/GESUND/GESUND-BT.HTM>

Wer der englischen Sprache mächtig ist, kann bei den Centers for Disease Control vollständige Vorträge über Internet abrufen (www.cdc.gov/bt). Die Web-Seiten des Büros des U.S. Surgeon General (www.nbc-med.org) und des USAMRIID (www.usamriid.army.mil) enthalten umfangreiche Informationen, einschließlich der englischsprachigen Vorlage zum vorliegenden Text.

In den USA bieten jährliche Fortbildungsveranstaltungen des USAMRIID, die über Satellitenfernsehen übertragen werden, eingehende Erörterungen und Übungen zur medizinischen Abwehr von Biogefährdungen. In Deutschland können diese Sendungen nicht direkt empfangen werden. Mitschnitte auf Videoband (VHS, NTSC-Format) sind käuflich über eine Medienstelle der US-Regierung zu beziehen (Link im Internet bei USAMRIID). Auch eine interaktive CD-ROM wurde entwickelt, sie ist jedoch bislang außerhalb der USA nicht erhältlich.

Schließlich müssen Ärzte, nachdem sie die Bedrohung erkannt und in Maßnahmen zur Gefahrenabwehr fortgebildet wurden, sicherstellen, dass auch anderes Personal entsprechend fortgebildet wird.

Nur durch fortgesetzte Übung werden Sie in der Lage sein, mit der Bedrohung durch einen Angriff mit Biowaffen umzugehen. Indem Sie sich mit dem Inhalt des vorliegenden Textes vertraut machen, haben Sie einen großen Schritt in Richtung auf diese Bereitschaft getan.

BAKTERIELLE ERREGER

Bakterien sind einzellige Organismen. Sie variieren nach Form und Größe von kugelförmigen Zellen (Kokken) mit einem Durchmesser von 0,5-1,0 µm (Mikrometer) bis zu langen stäbchenförmigen Organismen (Bazillen), die zwischen 1 und 5 µm groß sein können. Ketten von Bazillen können länger als 50 µm sein. Die Gestalt der Bakterienzelle wird durch eine feste Zellwand bestimmt. Das Zellinnere enthält den Nukleus (DNA), Zytoplasma und die Zellmembran, die lebensnotwendig für das Bakterium sind. Viele Bakterien tragen auf ihren Oberflächen auch Glykoproteine, die ein Anlagern der Bakterien an Rezeptoren der Zelloberfläche unterstützen. Unter besonderen Bedingungen können sich einige Bakterien in Sporen transformieren. Die Sporenform der Bakterienzelle ist resistenter gegen Kälte, Hitze, Austrocknung, Chemikalien und Strahlung als die vegetative Form der Bakterie. Sporen sind eine Ruheform der Bakterie, die ebenso wie die Saat einer Pflanze unter günstigen Bedingungen keimen kann.

Als Rickettsien bezeichnet man sehr kleine, gramnegative kugelförmige Organismen der Genera *Rickettsia* und *Coxiella*. Rickettsien unterscheiden sich von klassischen Bakterien durch ihre Unfähigkeit (mit seltenen Ausnahmen) ohne eine lebende Wirtszelle zu wachsen. Viele sind jedoch empfindlich gegenüber einer Behandlung mit Antibiotika.

Bakterien lösen beim Menschen und bei Tieren im allgemeinen über einen von zwei Mechanismen Krankheiten aus: durch Invasion des Wirtsgewebes und durch Erzeugen von Giften (Toxine). Viele pathogene Bakterien bedienen sich beider Mechanismen. Die von ihnen hervorgerufenen Krankheiten reagieren oftmals auf eine spezifische Behandlung mit Antibiotika. Wichtig ist, dass man zwischen dem Organismus, der eine Krankheit auslöst und der von ihm ausgelösten Krankheit unterscheidet (nachfolgend in Klammern). Dieses Handbuch behandelt einige der Bakterien und Rickettsien, die als mögliche Erreger für eine biologische Bedrohung gelten: *Bacillus anthracis* (Anthrax), *Brucella* spp. (Brucellose), *Burkholderia mallei* (Rotz), *Burkholderia pseudomallei* (Meliodose), *Yersinia pestis* (Pest), *Francisella tularensis* (Tularämie oder Hasenpest) und *Coxiella burnetii* (Q-Fieber).

Milzbrand – Anthrax

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Symptome des Lungenmilzbrand: Die Inkubationszeit beträgt üblicherweise 1 bis 6 Tage (aber auch längere Zeiträume wurden beobachtet). Fieber, allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit, Husten und leichte Brust- oder Atembeschwerden entwickeln sich zu einem schweren Atemnotsyndrom mit Dyspnoe, Schweißausbruch, Stridor, Zyanose und Schock. Die Patienten sterben oft innerhalb von 24 bis 36 Stunden nach dem Auftreten schwerer Symptome.

Diagnose: Befunde der körperlichen Untersuchung sind unspezifisch. Im späteren Verlauf der Erkrankung stellt sich ein erweitertes Mediastinum im Röntgenbild der Lunge dar und der Erreger kann im Blut mit der Gram-Färbung oder in der Blutkultur nachgewiesen werden.

Behandlung: Obwohl die Effektivität der Behandlung nach dem Auftreten der Symptome begrenzt ist, sollte eine hochdosierte Therapie mit Penicillin, Ciprofloxacin oder Doxycyclin eingeleitet werden. Eine unterstützende Behandlung kann notwendig sein.

Prophylaxe: Orale Gabe von Ciprofloxacin oder Doxycyclin bei bekannter oder drohender Exposition. Ein in den USA lizenzierter Impfstoff steht derzeit (August 2002) für nichtmilitärische Anwendungen nicht zur Verfügung. Er muss mehrfach injiziert werden: 0,5 ml subkutan zum Zeitpunkt 0, 2, 4 Wochen und 6, 12 und 18 Monate, gefolgt von jährlichen Auffrischimpfungen.

Isolation und Dekontamination: Standardvorkehrungen für medizinisches Personal beim Umgang mit Patienten (siehe Anlage B). Nach einem invasiven Eingriff oder einer Autopsie sollten benutzte Instrumente und Flächen mit einem sporoziden Desinfektionsmittel (z. B. Hypochlorit) gereinigt werden.

Zur Desinfektion siehe auch die jeweils aktuelle Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren, die im Internet über <http://www.rki.de/GESUND/DESINF/DESINFLI.HTM> zugänglich ist.

ÜBERBLICK

Bacillus anthracis, der Erreger von Anthrax, ist ein grampositives sporenbildendes Stäbchen. Die Sporen sind üblicherweise die infektiöse Form. Anthrax ist eine Zoonose von pflanzenfressenden Haustieren, wie Rindern, Schafen, Ziegen und Pferden, jedoch können auch andere Tiere infiziert werden. Menschen infizieren sich üblicherweise durch kontaminiertes Material wie Haare, Wolle, Häute, Fleisch, Blut und Ausscheidungen infizierter Tiere und durch Tierprodukte wie Knochenmehl. Die Infektion erfolgt durch Kratzer oder Hautabschürfungen, über Wunden, durch Einatmen von Sporen, durch den Verzehr von unzureichend gekochtem Fleisch oder durch Stechfliegen. Vordringlicher Anlass zur Besorgnis bezüglich einer vorsätzlichen Infektion mit dem Milzbranderreger besteht bei einer Inhalation von in der Luft verteilten Sporen (Aerosol). Alle Menschen sind empfänglich für eine Infektion. Die Sporen sind sehr stabil und können viele Jahre in der Erde und im Wasser überleben und sind gegenüber Sonneneinstrahlung für unterschiedlich lange Perioden resistent.

GESCHICHTE UND BEDEUTUNG

Milzbrandsporen wurden in den USA in den fünfziger und sechziger Jahren zum Gebrauch in B-Waffen aufbereitet, bis das alte Programm zur Produktion von biologischen Offensivwaffen beendet wurde. Andere Länder stellten Biowaffen mit diesem Erreger her oder werden dessen verdächtigt. Anthraxerreger sind einfach zu züchten und die Sporenbildung ist einfach induzierbar. Darüber hinaus sind die Sporen hochresistent gegenüber Sonnenlicht, Hitze und Desinfektionsmitteln – alles Eigenschaften, die bei der Wahl einer Biowaffe von Vorteil sein können. Der Irak gab gegenüber dem Inspektionsteam der Vereinten Nationen im August 1991 zu, vor dem Golfkrieg Forschungsprojekte für die offensive Nutzung von *B. anthracis* durchgeführt zu haben, und im Jahr 1995 Biowaffen mit Anthrax produziert zu haben. Ein Überläufer aus dem ehemaligen Biowaffenprogramm der UdSSR enthüllte, dass die Sowjets Anthrax in großen Mengen für den Gebrauch als Waffe produziert haben. Das Material konnte in flüssiger oder in getrockneter Form produziert werden, für die Nutzung in Waffenform stabilisiert und als Aerosolwolke entweder von einem Flugzeug aus oder durch eine Sprüheinrichtung eingesetzt werden. Theoretisch könnten größere Gebiete auch durch zahlreiche kleine Sprühbomben („Bomblets“) abgedeckt werden, die vom Kampfkopf einer Rakete aus einer vorbestimmten Höhe ausgestreut werden.

KLINISCHE ZEICHEN

Milzbrand zeigt sich beim Menschen in drei verschiedenen Erscheinungsformen: als Hautmilzbrand, Lungenmilzbrand oder als Darmmilzbrand.

Der Hautmilzbrand in Form der Pustula maligna tritt am häufigsten an den Händen und Unterarmen von Personen auf, die berufsbedingt mit infizierten Tierbeständen in Kontakt kommen. Aus einer Papel entwickelt sich ein mit Flüssigkeit gefülltes Bläschen. Nach Austrocknung bildet sich schwarzer Schorf (Eschar), daher der Name Anthrax (griechisch: Kohle). Die lokale Infektion kann sich gelegentlich ausbreiten und zu einem septischen Verlauf führen.

Der Darmmilzbrand ist beim Menschen selten und wird durch den Verzehr von ungenügend gekochtem Fleisch von infizierten Tieren ausgelöst.

Der Lungenmilzbrand, auch bekannt als Wollsortiererkrankheit; ist ebenfalls eine seltene Infektion, die durch Einatmen von Sporen ausgelöst wird. Sie tritt hauptsächlich bei Beschäftigten in Fertigungsbetrieben auf, die mit infizierten Häuten, Wolle oder Fellen umgehen.

Beim Menschen liegt die Mortalität von unbehandeltem Hautmilzbrand bei bis zu 25 %. Bei Lungen- oder Darmmilzbrand liegt die Letalität bei fast 100 %.

DIAGNOSE

Nach einer Inkubationszeit von 1 bis 6 Tagen², wahrscheinlich abhängig von der Dosis und vom Erregerstamm, beginnt die Erkrankung allmählich und unspezifisch. Fieber, allgemeines Unwohlsein und Müdigkeit können vorhanden sein, manchmal zusammen mit Husten und leichten Atembeschwerden. Diesen Initialsymptomen folgt häufig eine kurze Phase der Besserung (zwischen Stunden bis zu 2 oder 3 Tagen), gefolgt von der abrupten Entwicklung eines schweren Atemnotsyndroms mit Dyspnoe, Schweißausbruch, Stridor und Zyanose. Sepsis, Schock und Tod folgen gewöhnlich innerhalb von 24 bis 36 Stunden nach dem Eintreten schwerer Atemnot. Klinische Zeichen sind typischerweise unspezifisch, besonders in der frühen Phase der Erkrankung. Im Röntgenbild der Lunge kann sich ein erweitertes Mediastinum mit oder ohne Pleuraerguss in etwa 55 % der Fälle darstellen, aber typischerweise ohne Infiltrate. Eine Pneumonie ist generell nicht vorhanden, daher sind die Erreger im Sputum typischerweise nicht nachweisbar.

Bacillus anthracis ist mit der Gram-Färbung im Blut oder in der Blutkultur mit Routinemedien nachweisbar, aber häufig erst im späten Verlauf der Erkrankung. Ungefähr die Hälfte der Fälle entwickeln eine hämorrhagische Meningitis, daher kann der Erreger auch im Liquor nachweisbar sein. Nur die vegetative Form der bekapselten Milzbrandbazillen sind in der akuten Infektion vorhanden. Sporen sind im menschlichen Körper nicht vorhanden, es sei denn, es besteht Kontakt zur Umgebungsluft. Studien mit Lungenmilzbrand in Primaten (Rhesusaffen) ergaben, dass die Bazillen und das Toxin erst spät am zweiten oder dritten Tag nach der Exposition im Blut erscheinen. Parallel mit dem Auftreten der Bazillen im Blut erscheint die Toxinproduktion. Es stehen mikrobiologische Tests für den Nachweis von Toxin zur Verfügung. Gleichzeitig mit dem Erscheinen von Erregern im Blut steigt die Zahl der weißen Blutkörperchen an und bleibt bis zum letalen Ausgang erhöht.

MEDIZINISCHE MAßNAHMEN

Beinahe sämtliche Lungenmilzbrandfälle, in denen mit der Behandlung erst nach dem Auftreten der schwerwiegenden Symptomatik begonnen wurde, verliefen unabhängig von der Art der Behandlung tödlich.

Penicillin ist das Medikament der Wahl in einer intravenösen Dosierung von 2 Mill. Einheiten alle zwei Stunden. Bei Penicillinallergie wird Tetracyclin oder Erythromycin empfohlen. Die weit überwiegende Mehrheit der natürlich auftretenden Milzbrand-

² Während eines Ausbruchs von Lungenmilzbrand in der Sowjetunion im Jahr 1979 traten Erkrankungsfälle bis zu sechs Wochen nach der Freisetzung von infektiösem Aerosol auf.

erregerstämme sind *in vitro* penicillinempfindlich. Allerdings existieren auch natürlicherweise penicillinresistente Erregerstämme; ein Stamm wurde bei einem menschlichen Erkrankungsfall mit letalem Ausgang isoliert. Darüber hinaus dürfte es für einen Gegner nicht schwer sein, durch Labormanipulationen Resistenzen gegen Penicillin, Tetracyclin oder Erythromycin und viele andere Antibiotika in die Erreger einzuführen. Sämtliche natürlich auftretenden Stämme, die bis heute getestet wurden, waren empfindlich gegen Erythromycin, Chloramphenicol, Gentamycin und Ciprofloxacin. Solange keine Daten über die Resistenz vorhanden sind, sollte empirisch mit einer intravenösen Antibiotikatherapie schon bei den frühesten Krankheitszeichen begonnen werden.

Eine Dienstvorschrift des US-Militärs (FM 8-284) empfiehlt derzeit Ciprofloxacin (400 mg i. v. alle 12 Stunden) oder Doxycyclin (200 mg i. v. als Initialdosis und danach 100 mg i. v. alle 12 Stunden) als Initialtherapie und Penicillin (4 Mill. IE i. v. alle 4 Stunden) als Alternative, sobald die Erregersensitivität bekannt ist.

Veröffentlichte Empfehlungen einer Public-Health-Konsensusgruppe empfehlen Ciprofloxacin als Initialtherapie (Inglesby TV et al.. Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. JAMA 1999; 281:1735-45). Die Therapie kann nach Verfügbarkeit der Resistenztestung auf Penicillin G oder Doxycyclin umgestellt werden. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 60 Tage und sollte nach Besserung auf eine orale Gabe umgesetzt werden. Eine unterstützende Behandlung bei Schock und Volumenmangel und eine adäquate Unterstützung bei respiratorischer Insuffizienz sollte nach Bedarf erfolgen.

Bei der Patientenversorgung werden Standardvorkehrungen empfohlen (Anlage B). Lungenmilzbrand ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar. Nach invasiven Eingriffen oder nach einer Autopsie müssen Instrumente und Flächen gründlich mit einem sporoziden Desinfektionsmittel behandelt werden. Jod kann verwendet werden, muss jedoch in einer desinfizierenden Dosis verwendet werden, da antiseptische Jodlösungen üblicherweise nicht sporozid sind. Chlor, in Form von Natrium- oder Kalziumhypochlorit, kann verwendet werden unter Berücksichtigung, dass die Aktivität von Hypochlorit bei Vorhandensein von organischem Material stark vermindert ist.

PROPHYLAXE

Impfung: In Deutschland ist zurzeit kein Impfstoff zugelassen (August 2002). In den USA ist ein Impfstoff zugelassen, der jedoch für den nichtmilitärischen Gebrauch derzeit nicht verfügbar ist. Grund sind Schwierigkeiten des Herstellers, von der Zulassungsbehörde zugelassene Chargen zu liefern. Der in den USA lizenzierte Impfstoff (Anthrax Vaccine Adsorbed) wird aus dem Überstand der sterilen Kulturflüssigkeit eines attenuierten Stamms gewonnen. Der Impfstoff enthält deshalb keine lebenden oder toten Erreger. Die Impfung besteht aus sechs Einzeldosen zu je 0,5 ml zum Zeitpunkt 0, 2 und 4 Wochen sowie 6, 12 und 18 Monaten. Danach folgen jährliche Auffrischimpfungen. Ein Wirksamkeitsversuch bei exponierten Fabrikarbeitern zeigte Schutzwirkung gegen Hautmilzbrand. Die Datenlage zur Schutzwirkung des Impfstoffs gegen Lungenmilzbrand beim Menschen ist unzureichend, obwohl Studien bei Rhesusaffen darauf hindeuten, dass bereits nach zweimaliger Impfung (in 15 Tagen Abstand) eine gute Schutzwirkung eintritt, die bis zu 2 Jahre anhält. Allerdings muss betont werden, dass die Impfserie nach dem lizenzierten Sechs-Dosis-Schema für die Erstimpfung abgeschlossen werden sollte. Wie bei allen Impfstoffen hängt der Umfang der Schutzwirkung von der Größe der Expositionsdosis (Challenge dose) ab; ein durch Impfung

induzierter Schutz könnte möglicherweise durch eine extrem hohe Sporeneinwirkung überwunden werden. Gegenwärtig sieht das Standardverfahren des Militärs einen Neubeginn der Impfserie nur dann vor, wenn zwischen der ersten und der zweiten Dosis mehr als zwei Jahre vergangen sind. Für alle anderen versäumten Impfdosen sollte die fehlende Dosis so früh wie möglich nachgeholt werden; die Impfreihe sollte dann mit den durch die letzte verabreichte Impfung vorgegebenen Zeitabständen fortgesetzt werden.

Zu den Kontraindikationen für den Impfstoff gehören Überempfindlichkeitsreaktionen auf eine frühere Dosis des Impfstoffs sowie ein Alter von unter 18 oder über 65 Jahren. Zu den Gründen für einen vorübergehenden Aufschub einer Impfung gehören Schwangerschaft, akute fieberhafte Infektionen oder eine Behandlung mit immunsupprimierenden Medikamenten wie z. B. mit Steroiden. Die Impfreaktion ist gering bis moderat. Bis zu 30 % der Geimpften können leichte Missempfindungen an der Impfstelle erfahren, die bis zu 72 Stunden anhalten kann (z. B. Schwellung, Erythem, Ödem, Juckreiz), weniger haben moderate Reaktionen, und weniger als 1 % können schwerere örtliche Reaktionen entwickeln, die den Gebrauch des Arms für 1-2 Tage einschränken können. Leichte systemische Reaktionen wie Muskelschmerzen, Krankheitsgefühl, geringer Temperaturanstieg sind ungewöhnlich und schwere systemische Reaktionen wie Anaphylaxie, die weitere Impfungen ausschließen, sind selten. Der Impfstoff sollte bei 2-6 °C gelagert werden (Kühlschranktemperatur, nicht eingefroren).

Antibiotika: Sowohl die US-Militärdienstvorschrift wie eine Public-Health-Konsensuskonferenz empfehlen eine Prophylaxe mit Ciprofloxacin (500 mg oral zweimal täglich) als Medikation der ersten Wahl in Situationen, bei denen Anthrax vermutlich das auslösende Agens ist. Ciprofloxacin wurde in den USA von der FDA (*die US-Zulassungsbehörde, d.Red.*) als erstes Medikament zur Prophylaxe nach Exposition gegenüber einer biologischen Waffe (Anthrax) zugelassen. Alternativen sind Doxycyclin (100 mg oral zweimal täglich) oder Amoxicillin (500 mg oral alle acht Stunden), wenn der Stamm empfindlich ist. Falls sich das Vorliegen eines Angriffs mit Anthrax bestätigt, sollte die Antibiotikagabe bei allen Exponierten für wenigstens 4 Wochen fortgesetzt werden, und bis alle Exponierten drei Impfungen erhalten haben. Personen, die innerhalb der letzten sechs Monate vor Exposition bereits dreimal geimpft wurden, sollten die Impfung nach dem Regelschema fortsetzen. Wenn kein Impfstoff zur Verfügung steht, sollte die Chemoprophylaxe für wenigstens 60 Tage fortgesetzt werden. Nach Absetzen der Antibiotikagabe sollten alle Patienten engmaschig überwacht werden. Beim Auftreten von klinischen Zeichen von Anthrax ist in Abhängigkeit von der ursächlichen Diagnose eine empirische Behandlung gegen Anthrax angezeigt. Im Idealfall sollten Patienten nach Absetzen der Antibiotikagabe Zugang zu medizinischer Versorgung in einem Krankenhaus mit Möglichkeit zu intensivmedizinischer Betreuung und infektiologischen Konsiliardiensten haben.

BRUCELLOSE

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Zeichen und Symptome: Soweit die Infektion nicht asymptomatisch verläuft, präsentiert sich das Krankheitsbild im typischen Fall mit Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Schweißausbrüchen, Schüttelfrost und einem allgemeinen Krankheitsgefühl. Weitere Krankheitszeichen umfassen Depressionen, psychische Veränderungen und Befunde an stammnahen Gelenken (z. B. Sacroiliitis, Osteomyelitis der Wirbelsäule). Todesfälle sind selten.

Diagnose: Viele Infektionen stellen sich als unspezifische fieberhafte Erkrankung dar oder verlaufen symptomfrei. Die Diagnose erfordert deshalb besondere Aufmerksamkeit. Die Labordiagnose kann über eine Blutkultur mit verlängerter Inkubationszeit gestellt werden. Kulturen von Knochenmarkspunktaten haben eine höhere Erfolgsquote. Zur Bestätigung sind eine Phagentypisierung, biochemische Identifizierung oder Genotypisierung erforderlich. Es gibt einen ELISA mit Western Blot.

Therapie: In den meisten Fällen genügt eine antibiotische Behandlung mit Doxycyclin und Rifampicin oder Doxycyclin in Kombination mit anderen Therapeutika für sechs Wochen. Bei komplizierten Verläufen mit Meningoenzephalitis, Endokarditis oder Osteomyelitis kann eine längere Behandlungsdauer erforderlich sein.

Prophylaxe: Ein Humanimpfstoff gegen Brucellose steht nicht zur Verfügung, obwohl es einen Veterinärimpfstoff gibt. Nach möglicher Exposition gegenüber der endemischen Krankheitsform ist keine Chemoprophylaxe angezeigt. Erwogen werden sollte eine Behandlung nach Hochrisiko-Exposition gegenüber dem Veterinärimpfstoff, nach unbeabsichtigter Laborexposition oder im Falle einer bestätigten Exposition gegen eine B-Waffe.

Isolierung und Dekontamination: Für medizinisches Personal sind Standardvorkehrungen ausreichend. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch wurde für Gewebetransplantationen und sexuelle Kontakte beschrieben. Eine Oberflächendekontamination ist mit einer 0,5 %igen Natriumhypochloritlösung möglich.

ÜBERBLICK

Brucellose ist eine der wichtigsten Tierkrankheiten der Welt. Sie wird durch Infektion mit einer von sechs Arten der Spezies *Brucellae* verursacht, einer Gruppe von gramnegativen kokkenförmigen Bazillen, die fakultativ intrazellulär leben. Bei infizierten Tieren befällt Brucellose bevorzugt die Reproduktionsorgane und verursacht septische Aborte und Orchitis, die wiederum zu Sterilität führen können. Brucellose ist deshalb eine Krankheit mit potentiell großen wirtschaftlichen Folgen für Tierhaltung und Tierproduktion. Vier Arten sind für den Menschen pathogen (*B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, selten auch *B. canis*). Infektionen bei Beschäftigten in Schlachthöfen und Labors legen nahe, dass Brucellen als Aerosol hoch infektiös sind. Man schätzt, dass die Inhalation von nur 10 bis 100 Bakterien ausreicht, um beim Menschen eine Infektion auszulösen. Die Sterblichkeit ist niedrig (5 % der unbehandelten Fälle), wobei die seltenen Todesfälle durch Endokarditis oder Meningitis bedingt sind. Berücksichtigt man weiter, dass die Krankheit eine relativ lange und variable Inkubationszeit hat (5-60 Tage) und dass viele natürlich erworbene Infektionen asymptomatisch verlaufen, kann dies die Eignung als biologische Waffe herabsetzen. Große Aerosolmengen können jedoch die Inkubationszeit verkürzen und die klinische Erkrankungsrate erhöhen. Zugleich verläuft die natürlich vorkommende Krankheit relativ prolongiert und behindert oder verhindert die Einsatzfähigkeit.

GESCHICHTE UND BEDEUTUNG

Während des Krimkrieges beschrieb der britische Militärarzt Marston 1861 die Symptomatik der durch *B. melitensis* hervorgerufenen Erkrankung bei britischen Soldaten auf Malta ("Mittelmeerrückfallfieber, Maltafieber"). Durch Untersuchungen einer Mittelmeerfieber-Kommission wurden Ziegen als Infektionsquelle erkannt. Bald nach Erlass eines Verzehrsverbots für Produkte aus unpasteurisierter Ziegenmilch ging die Anzahl der Brucellose-Erkrankungen unter den Soldaten zurück.

Im Jahr 1954 wurde *Brucella suis* als erster Erreger im damaligen Offensivwaffenprogramm der USA im Arsenal von Pine Bluff waffenfähig aufmunitioniert. Die Brucella-Waffen wurden 1969 zusammen mit dem Rest des Biowaffenarsenals der USA bei der Auflösung des Offensivwaffenprogramms vernichtet.

Heute ist Brucellose beim Menschen in Deutschland eine seltene Krankheit (2000 = 27 registrierte Fälle, davon 19 mit Infektionsquelle im Ausland, davon 7 in der Türkei; 2001 = 25 registrierte Fälle). In den USA beläuft sich die jährliche Inzidenz auf 0,5 Fälle je 100.000 Einwohner. Die Mehrzahl der Erkrankungen ist dort mit dem Verzehr von unpasteurisierten Molkereiprodukten oder mit Tätigkeiten im Schlachthof oder der Veterinärmedizin assoziiert. Brucellose ist allerdings in Südwestasien hoch endemisch (in einigen Regionen von Kuwait beträgt die jährliche Inzidenz bis zu 128 Fälle pro 100.000 Einwohner). Das macht sie zu einer Gefährdung für dort stationiertes Militärpersonal.

KLINISCHE ZEICHEN

Brucellose wird auch als „ondulierendes Fieber“ bezeichnet. Die Krankheit imponiert im typischen Fall als unspezifische fieberhafte Erkrankung, ähnlich einer Influenza. Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Schweiß-

ausbrüche, Schüttelfrost sowie ein allgemeines Schwäche- und Krankheitsgefühl sind häufige Beschwerden. Bis zu 20 % der Fälle zeigen Husten und pleuritische Brustschmerzen. Eine akute Pneumonie ist allerdings nicht üblich und die pulmonale Symptomatik kann vom Röntgenbefund abweichen. Röntgenaufnahmen des Thorax sind oft unauffällig, können aber Lungenabszesse, einzelne oder miliäre Knoten, Bronchopneumonie, vergrößerte Hiluslymphknoten und Pleuraergüsse zeigen. Gastrointestinale Beschwerden (Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Verstopfung) treten bei bis zu 70 % der erkrankten Erwachsenen auf, sind aber bei Kindern seltener. Ileitis, Colitis und eine granulomatöse oder mononukleare infiltrative Hepatitis können vorkommen, wobei in 45 bis 63 % der Fälle eine Hepato- und Splenomegalie vorhanden ist.

Schmerzen und Druckschmerzhaftigkeit in der Lendenwirbelgegend treten bei bis zu 60% der Brucellosefälle auf und sind manchmal durch Gelenkinfekte am Stützskelett bedingt. Selten können eine Osteomyelitis der Wirbelsäule, Infektionen des Intervertebralaums, paravertebrale Abszesse und Infekte der Sakroiliakgelenke auftreten, die dann aber die Ursache chronischer Beschwerden sein können. Entsprechend sollte bei anhaltendem Fieber nach Antibiotikatherapie oder bei länger anhaltenden, merklichen Beschwerden des Muskel- und Stützapparats eine CT- oder NMR-Untersuchung erfolgen. Auch Scans mit ^{99m}Techneium und ⁶⁷Gallium sind hinreichend empfindliche Verfahren, um eine Sakroiliitis oder andere Infektionen des Achsenskeletts zu erkennen. Bei Gelenkbeteiligung können die Beschwerden von Gelenkschmerzen bis zu aufgehobener Beweglichkeit und Gelenkergüssen reichen. Zwar sind die Sakroiliakgelenke am häufigsten beteiligt, allerdings können auch periphere Gelenke (insbesondere Hüft-, Knie- und Sprunggelenke) betroffen sein. Bei sehr wenigen Brucellosefällen wird der Verlauf durch eine Meningitis kompliziert; selten wurden auch Enzephalitis, periphere Neuropathie, Radikuloneuropathie und meningovaskuläre Syndrome beobachtet. Verhaltensauffälligkeiten und Psychosen scheinen in Relation zur Höhe des Fiebers oder zum Anteil der Fälle mit klinischer ZNS-Beteiligung über Erwartung häufig vorzukommen. Dies wirft die Frage nach einer schwer fassbaren neurotoxischen Komponente der Brucellose auf.

DIAGNOSE

Da die meisten Brucellosefälle klinisch als unspezifische fieberhafte Erkrankung imponieren, fehlen diagnostische Leitsymptome; oft wird die Differentialdiagnose nicht erwogen. Um einer Brucellose nicht zu übersehen, bedarf es deshalb fortgesetzt einer gezielten Aufmerksamkeit. Kontakt zu Tieren in der Vorgeschichte, der Verzehr von rohen, nicht pasteurisierten Milchprodukten und Ziegenmilchprodukten oder eine Reise in Gebiete, in denen solche Produkte verbreitet verzehrt werden, sollte den Arzt bei der Diagnostik an eine endemisch vorkommende Brucellose denken lassen. Bei Brucellosepatienten ist die Leukozytenzahl üblicherweise normal, sie kann aber erniedrig sein. Anämie und Thrombozytopenie können ebenfalls vorkommen. Blut- und Knochenmarkkulturen aus der akuten febrilen Krankheitsphase erbringen in 15-70 % bzw. in 92 % der Fälle ein Erregerwachstum. Eine biphasische Blutkultur (Castaneda-Flasche) kann die Erfolgsaussicht für eine Isolierung des Erregers verbessern. Wird eine Brucellose vermutet, sollte das Labor in jedem Fall darauf hingewiesen werden. Der Hinweis gestattet den Einsatz von Selektionsmedien und die Anwendung von Schutzmaßnahmen der Biosicherheitsstufe BSL-3. Ein Serumagglutinationstest ermöglicht den Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern. Ein Titer von 1:160 oder höher deutet auf eine aktive Erkrankung hin. ELISA und PCR werden immer häufiger angewendet.

MEDIZINISCHE MAßNAHMEN

Bei der Pflege von Brucellose-Patienten genügen Standardvorkehrungen zum Infektionsschutz, da die Krankheit im allgemeinen nicht von Mensch zu Mensch übertragen wird. Wie bereits angemerkt sollten im Labor beim Umgang mit Brucella-verdächtigen Kulturen wegen der Gefahr eine Inhalation unter Laborbedingungen Schutzmaßnahmen der Biosicherheitsstufe BSL-3 angewendet werden.

Bei den meisten Brucellosefällen genügt eine orale Antibiotikatherapie. Zu den Ausnahmen gehören eher ungewöhnliche Fälle mit lokalisierter Infektion, in denen eine chirurgische Intervention erforderlich sein kann (z. B. bei Herzklappenersatz wegen einer Endokarditis). Allgemein wird eine Kombinationstherapie mit Doxycyclin 200 mg/Tag p. o. und Rifampicin 600 mg/Tag p. o. empfohlen. Beide Antibiotika sollten über sechs Wochen verabreicht werden. Alternativ ist Doxycyclin 200 mg/Tag p. o. über sechs Wochen in Kombination mit zwei Wochen Streptomycin (1 g/Tag i. m.) akzeptabel. Ebenfalls untersucht und für wirksam befunden wurden Therapieschemata mit Doxycyclin und Gentamicin, Trimethoprim mit Sulfamethoxazol und Gentamicin sowie Ofloxacin und Rifampicin. Für Patienten mit Meningoenzephalitis oder Endokarditis empfehlen einige Experten eine Langzeitbehandlung mit einer Dreierkombination aus Rifampicin, einem Tetrazyklin und einem Aminoglykosid.

PROPHYLAXE

Das Risiko einer Erkrankung an endemisch vorkommender Brucellose lässt sich durch Verzicht auf den Genuss von roher Ziegenmilch und nicht pasteurisierten Milchprodukten vermindern. Dies gilt insbesondere bei Reisen in Regionen, in denen Tierinfektionen mit Brucellose häufig sind. Lebendimpfstoffe für Tiere werden verbreitet eingesetzt und haben die Brucellose aus den meisten Nutztierbeständen in den USA eliminiert, obwohl kein zugelassener Humanimpfstoff verfügbar ist.

Nach einer möglichen Exposition gegenüber der endemischen Brucellose wird eine Chemoprophylaxe im allgemeinen nicht empfohlen. Eine 3- bis 6-wöchige Antibiotikabehandlung nach einem der angegebenen Therapieschemata wird empfohlen nach einer Hochrisikoexposition gegenüber dem Veterinärimpfstoff (wie z. B. durch Nadelstichverletzung), bei unbeabsichtigter Exposition im Labor oder bei Exposition im Zusammenhang mit einem B-Waffenszenario.

Rotz und Melioidose

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Symptome: Die Inkubationszeit beträgt 10-14 Tage nach Inhalation. Symptome können plötzlich oder stufenweise einsetzen. Eine Exposition durch Inhalation bewirkt Fieber (gewöhnlich über 38,9 °C), Krämpfe, Schweißausbrüche, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Pleuraschmerzen, eine Adenopathie der zervikalen Lymphknoten, Hepatosplenomegalie und generalisierte papuläre/pustuläre Effloreszenzen. Die akute Lungenerkrankung kann fortschreiten und zu Bakteriämie und akuter Sepsis führen. Beide Krankheitsbilder verlaufen ohne Behandlung fast immer tödlich.

Diagnose: Färbungen des Exsudats mit Methyleneblau oder nach Wright können wenige kleine Bazillen mit bipolarem Erscheinungsbild ähnlich einer Sicherheitsnadel zeigen. Zum Erregernachweis von *B. mallei* und *B. pseudomallei* können Standardkulturen verwendet werden. Das Röntgenbild der Lunge kann miliäre Läsionen, kleine multiple Lungenabszesse oder Infiltrate unter Beteiligung der oberen Lungenfelder zeigen, einschließlich Einschmelzungen und Kavernenbildung. Die Leukozyten können normal oder erhöht sein. Serologische Untersuchungen können bei der Bestätigung der Diagnose helfen, aber niedrige Titer oder eine negative Serologie schließen die Diagnose nicht aus.

Behandlung: Die Therapiewahl hängt von der Art und der Schwere des klinischen Krankheitsbildes ab. Patienten mit lokalisierter Krankheit können mit oraler Antibiotikagabe über 60-150 Tage behandelt werden. Schwerere Krankheitsbilder können eine parenterale Antibiotikagabe und längere Behandlungsdauer erfordern.

Prophylaxe: Derzeit steht keine prä- oder postexpositionelle Prophylaxe zur Verfügung.

Isolierung und Dekontamination: Standardvorkehrungen medizinisches Pflegepersonal. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch durch die Luft ist unwahrscheinlich, obwohl Sekundärinfektionen durch unsachgemäßen Umgang mit infizierten Körperflüssigkeiten möglich sind. Bei der Pflege von Patienten mit Hautbeteiligung sind Vorkehrungen gegen Schmierinfektionen angezeigt. Eine Oberflächendekontamination mit 0,5 %iger Hypochloritlösung ist wirksam.

ÜBERBLICK

Die Erreger von Rotz und Melioidose sind *Burkholderia mallei* und *Burkholderia pseudomallei*. Beides sind gramnegative Bazillen, die unter dem Mikroskop ähnlich wie eine Sicherheitsnadel aussehen. Beide Erreger befallen Haus- und Wildtiere. Tiere infizieren sich wie der Mensch durch Inhalation oder kontaminierte Verletzungen.

B. mallei ist zunächst ein Krankheitserreger bei Pferden, Maultieren und Eseln. In der Vergangenheit kam es trotz des häufigen und oftmals engen Kontakts mit infizierten Tieren nur selten zu Erkrankungen beim Menschen. Das mag sich aus einer Exposition gegenüber geringen Erregermengen aus den infizierten Körperstellen erkrankter Tiere ergeben und auch weil für Pferde virulente Stämme oftmals weniger virulent für den Menschen sind. Bei Pferden wie beim Menschen gibt es vier Grundphänotypen der Erkrankung. Die akute Verlaufsform kommt häufiger bei Maultieren und Eseln vor; bei ihr tritt der Tod typischerweise 3 bis 4 Wochen nach Erkrankungsbeginn ein. Die chronische Form tritt häufiger bei Pferden auf, bei denen sie eine generalisierte Lymphadenopathie, multiple knötchenförmige Veränderungen der Haut, die zu Geschwüren aufbrechen und nassen sowie eine Verhärtungen, Vergrößerung und Knotenbildung der regionalen Lymphknoten an den Extremitäten und anderen Körperteilen hervorruft. Diese graugelblichen, geschwürigen Knötchen am Infektionsort mit nachfolgender lymphogener Generalisation mit Eiterpusteln und geschwürigen Defekten wurde als Hautrotz (engl. Farcy) bezeichnet. Erkrankungen beim Menschen wurden vornehmlich bei Tierärzten, Pflegern von Pferden und Eseln sowie Schlachthofarbeitern beschrieben.

B. pseudomallei ist in vielen tropischen und subtropischen Regionen weit verbreitet. Die Krankheit ist in Südostasien und Nordaustralien endemisch. In Nordost-Thailand ist *B. pseudomallei* eine der häufigsten Ursachen von Sepsis. Melioidose stellt sich beim Menschen in mehreren unterschiedlichen Formen dar, die von einer subklinischen Erkrankung bis zu einer überwältigenden Sepsis mit einer Mortalitätsrate von 90 % und Eintritt des Todes innerhalb von 24-48 Stunden nach Krankheitsbeginn reichen. Darüber hinaus kann Melioidose viele Jahre nach der Primärinfektion reaktivieren und zu einer chronischen und lebensbedrohlichen Krankheit führen.

Die Organismen befallen den Menschen durch Eindringen in die Schleimhäute von Nase, Mundhöhle und Konjunktiven, durch Inhalation in die Lunge und durch Eindringen in verletzte, abgeschürfte Haut. Aerosole aus Kulturen erwiesen sich als hochinfektiös für Laborpersonal. Für Laborarbeiten mit diesen Organismen sind Schutzvorkehrungen der Sicherheitsstufe L3 erforderlich. Da eine Verbreitung als Aerosol effizient ist und weder ein Impfstoff noch eine verlässliche Therapie zur Verfügung stehen, wurden *B. mallei* und *B. pseudomallei* als potentielle B-Waffen angesehen.

GESCHICHTE UND BEDEUTUNG

Trotz der effizienten Ausbreitung in Laborumgebungen trat Rotz nur sporadisch beim Menschen auf. Epidemien beim Menschen wurden nicht bekannt. In den USA gab es seit über 61 Jahren keine natürlich erworbene Infektion. Sporadische Fälle kommen weiterhin in Asien, Afrika, im Mittleren Osten und in Südamerika vor. Während des I. Weltkrieges soll Rotz von Agenten der Zentrumsstaaten vorsätzlich verbreitet worden sein, um an der Ostfront Pferde und Maultiere der russischen Armee in großer Zahl zu infizieren. Dadurch wurden Truppenbewegungen und Versorgungskolonnen sowie die

Beweglichkeit der Artillerie beeinträchtigt, die sämtlich von Pferden und Maultieren abhängen. In Russland nahmen während und nach dem I. Weltkrieg Erkrankungen von Menschen mit diesen Infektionen zu. Während des II. Weltkrieges infizierten die Japaner in ihrem Institut in Pinfang (China) vorsätzlich Pferde, Zivilisten und Kriegsgefangene mit *B. mallei*. Die Vereinigten Staaten untersuchten den Erreger in den Jahren 1943-44 auf seine Eignung als mögliche B-Waffe, stellten aber damit keine B-Waffen her. Von der ehemaligen UdSSR nimmt man an, dass sie in den Jahren nach dem II. Weltkrieg an *B. mallei* als potentiell B-Waffen-Erreger interessiert waren. Die niedrige Übertragungsrate von *B. mallei* von infizierten Pferden auf den Menschen wird anschaulich durch die Tatsache, dass in China während des II. Weltkrieges 30 % der untersuchten Pferde positiv auf Rotz getestet wurden, während aber Erkrankungen beim Menschen selten waren. In der Mongolei zeigten 5-25 % der getesteten Tiere Reaktionen auf *B. mallei*; beim Menschen wurden keine Fälle beobachtet. *B. mallei* überlebt in der Natur nur in infizierten, empfänglichen Wirten. In Wasser, Boden oder Pflanzen wird er nicht gefunden.

Im Gegensatz dazu ist Melioidose im Boden und im Wasser tropischer Regionen weit verbreitet. In einigen Teilen der Welt blieb Melioidose bis auf den heutigen Tag endemisch. Melioidose ist eine der wenigen echten Tropenkrankheiten, die in Südostasien und in Nordaustralien weit verbreitet sind. In Folge der langen Inkubationszeit kann Melioidose unwissentlich importiert werden.

Auch *B. pseudomallei* wurde von den Vereinigten Staaten als potentiell B-waffenfähiger Erreger untersucht, wurde aber niemals als Waffe produziert. Die ehemalige UdSSR soll mit *B. pseudomallei* als B-Waffenerreger experimentiert haben.

KLINISCHE ZEICHEN

Sowohl Rotz als auch Melioidose können als akute lokalisierte Erkrankung, als akute Lungenentzündung oder als akute, fulminant verlaufende, rasch zum Tode führende Sepsis auftreten. Beim Menschen können diese Syndrome auch kombiniert vorkommen. Melioidose kann nach der Erstinfektion auch asymptomatisch verlaufen und über Jahrzehnte klinisch stumm bleiben. Allerdings können diese Patienten Jahre später mit aktiver Melioidose zur Vorstellung gelangen, oftmals vergesellschaftet mit beeinträchtigtem Immunstatus.

Eine Aerosolinfektion durch eine B-Waffe, die entweder *B. mallei* oder *B. pseudomallei* enthält, könnte jedes dieser Syndrome hervorrufen. Die Inkubationszeit beträgt 10-4 Tage und hängt von der inhalierten Dosis und der Virulenz des Erregers ab. Die septische Verlaufsform beginnt plötzlich mit Fieber, Rigor, Schweißausbrüchen, Muskelschmerzen, pleuritischen Brustschmerzen, granulomatösen oder nekrotisierenden Läsionen, generalisierter Hautrötung, Ikterus, Lichtscheu, Tränenfluss und Diarrhöe. Bei der körperlichen Untersuchung können sich Fieber, Tachykardie, zervikale Lymphknotenschwellungen und eine geringgradige Hepatomegalie oder Splenomegalie zeigen. Blutkulturen sind üblicherweise negativ, bis der Patient moribund ist. Es kann zu einer leichten Leukozytose mit Linksverschiebung oder zu Leukopenie kommen.

Die pulmonäre Form kann nach Inhalation oder durch hämatogene Ausbreitung entstehen. Es können die systemischen Symptome auftreten, die bereits für die septische Form beschrieben wurden. Röntgenaufnahmen des Thorax können miliäre

Knoten (0,5-1,0 cm) und/oder eine beidseitige Bronchopneumonie, Segment- oder Lobärpneumonie, mit Einschmelzungen und Kavernenbildung zeigen.

Eine akute Infektion der oralen, nasalen und/oder konjunktivalen Schleimhäute kann mukopurulente, mit Blutbeimischungen gezeichnete Absonderungen aus der Nase hervorrufen, die zusammen mit Knötchen und Ulzerationen an der Nasenmuschel und dem Nasenseptum auftreten. Wenn sich eine systemische Erkrankung ausgehend von einer Infektion von Läsionen der Haut oder der Schleimhäute entwickelt, dann kann ein papulöser oder pustulöser Hautausschlag auftreten, der mit Pocken verwechselt werden kann (einem weiteren möglichen B-Waffenerreger). Zu den Hinweisen auf disseminierte Formen dieser Infektionen gehören Hautpusteln, Abszesse der inneren Organe wie Leber und Milz und multiple Lungenläsionen. Diese Form der Erkrankung ist mit einer hohen Letalität belastet. Die meisten Patienten entwickeln sehr schnell einen septischen Schock.

Ein Auftreten der chronischen Form ist innerhalb der ersten 14 Tage nach einem B-Waffen-Angriff oder Anschlag unwahrscheinlich. Sie ist gekennzeichnet durch Hautabszesse und intramuskuläre Abszesse an Beinen und Armen. Diese Läsionen gehen mit einer Vergrößerung und Induration der regionalen Lymphbahnen und Lymphknoten einher. Die chronische Form kann besonders bei der Melioidose asymptomatisch verlaufen. Es gab Fälle, die mit der Entwicklung von Osteomyelitis, Hirnabszessen und Meningitis vergesellschaftet waren.

DIAGNOSE

In der Gramfärbung von Exsudat aus Läsionen zeigen sich kleine gramnegative bipolare Bakterien. Diese färben sich unregelmäßig mit Methylenblau oder Wright's Stain an. Die Organismen können auf Standardnährboden angezüchtet und biochemisch identifiziert werden. Der Zusatz von 1-5 % Glukose, 5 % Glycin oder Fleischextrakt-Agar kann das Wachstum beschleunigen. Die Erstisolierung erfordert Inkubation für 48 Stunden bei 37,5 °C. Bei *B. mallei* fallen Agglutinationstests in den ersten 7-10 Tagen nicht positiv aus; weiterhin macht ein hoher Hintergrundtiter in normalen Seren (1:320 to 1:640) die Interpretation schwierig. Komplementbindungstests sind spezifischer und werden als positiv gewertet, wenn der Titer 1:20 erreicht oder übersteigt. Bei *B. pseudomallei* stützt ein Titeranstieg um das Vierfache die Diagnose eine Melioidose. Ein Einzeltiter über 1:160 in Verbindung mit einem kompatiblen klinischen Bild weist auf eine aktive Infektion hin. Das Auftreten ohne vorhergehenden Tierkontakt und/oder in einem Ausbruch weist auf einen Angriff oder Anschlag mit B-Waffen hin. Die Letalität wird trotz der Anwendung von Antibiotika hoch sein. Im Tierversuch am Hamster sind 1 bis 10 Organismen tödlich, wenn sie als Aerosol verabreicht werden.

MEDIZINISCHE MASSNAHMEN

Bei bestätigten oder Verdachtsfällen sollten zum Schutz gegen eine Übertragung von Mensch zu Mensch Standardvorkehrungen getroffen werden. Die Behandlungsempfehlung hängt von der Art und vom Schweregrad des klinischen Krankheitsbildes ab. Für lokalisierte Erkrankungen wurden folgende Schemata zur oralen Antibiotikabehandlung vorgeschlagen: Amoxicillin/Clavulansäure 60 mg/kg/Tag verteilt auf drei Einzeldosen; Tetrazyklin 40 mg/kg/Tag in drei Einzeldosen; oder Trimethoprim/Sulfa-

methoxazol (TMP 4 mg/kg/Tag, SMX 20 mg/kg/Tag) in zwei Einzeldosen. Die Behandlung sollte über 60-150 Tage fortgesetzt werden.

Wenn der Patient ein örtlich umschriebenes Krankheitsbild mit leichten toxischen Zeichen aufweist, wird eine Kombination von zwei der oralen Schemata über 30 Tage empfohlen, gefolgt von einer Monotherapie entweder mit Amoxicillin/Clavulansäure oder mit TMP/SMX für 60-150 Tage. Bei einer extrapulmonalen Krankheit mit eitrigen Flüssigkeitsabsonderungen sollte die Behandlung für 6-12 Monate fortgesetzt werden. Eine chirurgische Drainage von Abszessen kann erforderlich sein.

Bei schweren Krankheitsbildern wird eine parenterale Antibiotikagabe von Ceftazidim 120 mg/kg/Tag in drei Einzeldosen, kombiniert mit TMP/SMX (TMP 8 mg/kg/Tag – SMX 40 mg/kg/Tag) in vier Einzeldosen über 2 Wochen empfohlen, gefolgt von einer oralen Behandlung für 6 Monate.

Zu den Antibiotika, die sich bei experimentellen Infektionen an Hamstern als wirksam erwiesen haben, gehören Doxycyclin, Rifampicin und Ciprofloxazin. Die begrenzte Zahl der Infektionserkrankungen beim Menschen haben eine therapeutische Bewertung der meisten Antibiotika ausgeschlossen. Die meisten Angaben zur Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika beruhen deshalb auf Tierversuchen und *in vitro*-Untersuchungen. Da verschiedene Isolate deutlich unterschiedliche Antibiotogramme haben, sollte jedes Isolat auf sein eigenes Resistenzmuster getestet werden.

PROPHYLAXE

Impfstoff: Es gibt keinen zugelassenen Humanimpfstoff.

Antibiotika: Eine Postexpositionsprophylaxe kann mit TMP-SMX versucht werden.

Pest

ÜBERBLICK

Klinische Zeichen und Symptome: Lungenpest beginnt nach einer Inkubationszeit von 1-6 Tagen mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl, gefolgt von Husten (oft mit blutigem Auswurf) und raschem Fortschritt zu Atemnot, Stridor, Zyanose und Tod. Oft bestehen gastrointestinale Symptome. Der Tod tritt ein in Folge von Atemversagen, Kreilaufkollaps und hämorrhagischer Diathese. Beulenpest, die mit hohem Fieber, Krankheitsgefühl und schmerzhaften Lymphknotenschwellungen (Bubos) einher geht, kann spontan zur septischen Form (septischer Schock, Thrombose, disseminierte intravasale Koagulation) oder zur pulmonalen Erkrankung fortschreiten.

Diagnose: Pest sollte vermutet werden, wenn bislang gesunde Personen in großer Zahl eine fulminante gramnegative Pneumonie entwickeln, insbesondere dann, wenn blutiger Auswurf besteht. Eine Verdachtsdiagnose kann nach Ausstrichen von Blut, Sputum, Liquor oder Lymphknotenaspirat, die nach Gram, Wright, Giemsa oder Wayson gefärbt wurden, gestellt werden. Für die definitive Diagnose ist die Kultur des Erregers aus diesen Medien erforderlich. Hilfreich sind auch immundiagnostische Verfahren.

Behandlung: Eine frühzeitige Antibiotikagabe ist entscheidend, da Lungenpest unweigerlich tödlich verläuft, wenn die antibiotische Behandlung später als einen Tag nach Symptombeginn einsetzt. Zur Wahl stehen Streptomycin, Gentamicin, Ciprofloxacin oder Doxycyclin für 10-14 Tage. Chloramphenicol ist das Mittel der Wahl bei Pestmeningitis.

Prophylaxe: Asymptomatischen Personen, die einem Pestaerosol oder Patienten mit vermuteter Lungenpest gegenüber exponiert waren, gibt man Doxycyclin 100 mg per os zweimal täglich über sieben Tage oder über die Fortdauer des Expositionsrisikos plus eine Woche. Alternativ kommen u. a. Ciprofloxacin, Tetrazyklin oder Chloramphenicol in Betracht. Zurzeit steht kein Impfstoff zur Pestprophylaxe zur Verfügung. Ein früher zugelassener Totimpfstoff war wirksam gegen Beulenpest, schützte aber nicht gegen Aerosolexposition.

Isolierung und Dekontamination: Bei Beulenpest sind Standardvorkehrungen, bei vermuteter Lungenpest sind Vorkehrungen gegen Tröpfcheninfektion anzuwenden. *Y. pestis* kann in der Umwelt unterschiedlich lange überleben, ist aber empfindlich gegen Hitze, Desinfektionsmittel und Sonneneinstrahlung. Falls eine Dekontamination erforderlich ist, sind Seife und Wasser wirksam. Wenn im Umfeld Vektoren (Flöhe) und ein Erregerreservoir (Nagetiere) vorhanden sind, müssen Vorkehrungen zur Verhinderung lokaler Infektionszyklen ergriffen werden.

ÜBERSICHT

Yersinia pestis ist ein stäbchenförmiges, unbewegliches, nicht sporenbildendes gramnegatives Bakterium aus der Familie *Enterobacteriaceae*. Es verursacht Pest, eine Zoonose der Nagetiere (z. B. Ratten, Mäuse, Hamster). Flöhe, die auf den Nagern parasitieren, können das Bakterium auf den Menschen übertragen, der dann an der

bubonischen Form – der Beulenpest – erkranken kann. Nach einer vorsätzlichen Freisetzung von Aerosol wäre Lungenpest die vorherrschende Form. Alle Populationen sind anfällig. Nach Rekonvaleszenz von der Erkrankung folgt eine vorübergehende Immunität. Der Organismus bleibt in Wasser, den meisten Böden und in Getreide für mehrere Wochen vermehrungsfähig. Bei Temperaturen nahe dem Gefrierpunkt überlebt er Monate bis Jahre, wird aber durch Hitzeexposition von 15 Minuten bei 55 °C abgetötet. Er bleibt auch für einige Zeit vermehrungsfähig in getrocknetem Sputum, Flohkot und beigesetzten Leichnamen, wird aber innerhalb von einigen Stunden durch Sonnenlicht getötet.

GESCHICHTE UND BEDEUTUNG

Die Vereinigten Staaten arbeiteten in den 50er- und 60er-Jahren mit *Y. pestis* als potentiell Biowaffenreger vor Beendigung des ehemaligen Offensivwaffenprogramms. Andere Länder stehen unter Verdacht, den Erreger waffenfähig aufbereitet zu haben. In der ehemaligen UdSSR arbeiteten mehr als 10 Institute und Tausende von Wissenschaftlern mit Pest. Während des II. Weltkriegs setzte die Einheit 731 der japanischen Armee pestinfizierte Flöhe aus Flugzeugen über chinesischen Städten frei. Das Verfahren war mühsam und im Ergebnis unberechenbar. Die USA und die UdSSR entwickelten das zuverlässigere und wirksamere Verfahren der Aerosolierung des Erregers. Das terroristische Potential der Pest wurde im Jahr 1995 offensichtlich, als Larry Wayne Harris in Ohio wegen des ungesetzlichen Erwerbs einer Kultur von *Y. pestis* auf dem Postweg verhaftet wurde. Die Ansteckungsfähigkeit von Lungenpest macht den Pesterreger als biologische Waffe besonders gefährlich.

KLINISCHE ZEICHEN

Pest tritt beim Menschen üblicherweise in drei Formen auf: als Beulenpest, als septische und als pulmonale Verlaufsform. Die bubonische Form beginnt nach einer Inkubationszeit von 2-10 Tagen akut und fulminant mit unspezifischen Symptomen, darunter hohes Fieber, Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und mitunter Übelkeit und Erbrechen. Bis zur Hälfte aller Patienten geben Bauchschmerzen an. Gleichzeitig mit oder kurz nach dem Einsetzen dieser unspezifischen Symptome entwickeln sich Bubos oder Beulen: geschwollene, sehr schmerzhaft infizierte Lymphknoten. Bubos erscheinen in der Regel in den femoralen oder inguinalen Lymphknoten, da beim Erwachsenen die Beine am häufigsten von Flohstichen betroffen sind. Leber und Milz sind oftmals weich und tastbar. Ein Viertel aller Patienten zeigt verschiedene Hautzeichen: eine Pustel, Bläschen, ein Eschar (Schorf) oder Papeln (die Leukozyten und Bakterien enthalten) im Lymphabflussgebiet der Bubos, möglicherweise an der Stelle des infizierenden Flohstichs. Eine sekundäre Septikämie ist häufig, da mehr als 80 % der Blutkulturen von Patienten mit Beulenpest ein Wachstum des Erregers zeigen. Allerdings entwickelt sich nur bei etwa einem Viertel der Patienten mit Beulenpest eine klinische Sepsis.

Bei Patienten mit sekundärer Sepsis und solchen, die primär mit einer Sepsis ohne Lymphadenopathie erkranken, ähnelt die Symptomatik anderen gramnegativen Septiken: hohes Fieber, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Pestsepsis kann jedoch auch Thrombosen an den Akren mit Nekrose, Gangrän und disseminierte intravasale Koagulation hervorrufen. Häufig findet sich schwarze nekrotische Anhängsel bzw. Akren und proximal davon gelegene purpurfarbene Läsionen, die durch Endotoxinwirkung verursacht werden. Der Erreger

kann sich auf das ZNS, auf die Lungen und andere Organsysteme ausbreiten. Bei etwa 6 % der septischen und pulmonalen Verläufe tritt eine Pestmeningitis auf.

Lungenpest wird entweder durch Inhalation des Erregers (primäre Lungenpest) oder durch Ausbreitung auf die Lungen nach Streuung über die Blutbahn (sekundäre Lungenpest) hervorgerufen. Nach einer Inkubationszeit zwischen 1 und 6 Tagen für die primäre Lungenpest (meist 2-4 Tage, wahrscheinlich dosisabhängig) beginnt die Krankheit akut und oftmals fulminant. Zu den ersten Symptomen gehören hohes Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl und Muskelschmerzen, worauf innerhalb von 24 Stunden Husten mit blutigem Auswurf folgt. Obwohl blutiges Sputum typisch ist, kann es manchmal wässrig oder, seltener, eitrig sein. Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen können auftreten. Selten kann ein Bubo in einem Halslymphknoten aus einer Inhalationsexposition folgen. Röntgenaufnahmen der Lunge variieren, zeigen aber meistens bilaterale Infiltrate, die fleckig oder zusammenhängend (consolidated) sein können. Die Pneumonie schreitet rasch fort und führt zu Dyspnoe, Stridor und Zyanose. Die Krankheit endet im Atemversagen und Kreislaufkollaps.

Zu den unspezifischen Laborbefunden gehören Leukozytose bis 20.000 Zellen mit Linksverschiebung und über 80 % polymorphkernigen Zellen. Auch findet man oft vermehrt Fibrinospaltprodukte im Blut als Hinweis auf eine geringgradige disseminierte intravaskuläre Koagulopathie. Harnstoff, Kreatinin, ALT, AST und Bilirubin können als Zeichen eines Multiorganversagens erhöht sein.

Beim Menschen verläuft die unbehandelte Beulenpest in ungefähr 60 % der Fälle tödlich (bei unverzüglich einsetzender wirksamer Therapie sinkt die Letalität auf unter 5 %). Bei Lungenpest beträgt die Letalität ohne Behandlung hingegen annähernd 100 %; wenn die Behandlung später als 18 Stunden nach Infektion einsetzt, ist ein Überleben des Patienten unwahrscheinlich. In den USA starben in den letzten 50 Jahren 4 der 7 Patienten mit Lungenpest (57 %). Jüngere Daten aus einem 1989 aufgetretenen und noch andauernden Pestausbruch in Madagaskar stützen diese Zahlen; die Letalität betrug bei Beteiligung des respiratorischen Systems 57 %, während sie für Beulenpest bei 15 % lag.

DIAGNOSE

Die Diagnose gründet sich vorrangig auf den klinischen Verdacht. Das plötzliche Erscheinen einer großen Anzahl von zuvor gesunden Patienten mit schwerer, rasch fortschreitender Pneumonie mit Hämoptyse weist nachdrücklich auf Pest hin. Eine Vermutungsdiagnose kann mikroskopisch durch Nachweis des kokkoiden gramnegativen Stäbchen in Ausstrichpräparaten von Nadelaspirat aus Lymphknoten, Sputum, Blut oder Liquor erfolgen, die nach Gram, Wright, Giemsa oder Wayson gefärbt wurden. Falls verfügbar sind Immunofluoreszenzfärbungen sehr hilfreich. Die endgültige Diagnose beruht auf der Anzucht des Erregers aus Blut, Sputum, Liquor oder Aspirat aus Bubos. Der Erreger wächst bei normalen Inkubationstemperaturen nur langsam und kann von automatisierten Systemen wegen der verzögerten biochemischen Reaktion fehlgedeutet werden. Als Kulturmedium eignen sich Blutagar, MacConkey-Agar oder Nährbouillon. Die meisten natürlich vorkommenden Stämme von *Y. pestis* produzieren *in vivo* ein F1-Antigen, das im Serum durch Immunassay nachweisbar ist. Rückblickend bestätigt ein vierfacher Anstieg des Antikörpertiters im Patientenserum die Diagnose. Die PCR (mit spezifischen Primern) ist, obwohl sie für den Routineeinsatz

noch nicht ausreichend entwickelt und evaluiert wurde, ein sehr empfindliches und spezifisches Verfahren, mit dem zur Zeit Konzentrationen bis hinunter auf 10 Erreger pro Milliliter nachgewiesen werden können. Die meisten klinischen Tests können in Labors der Sicherheitsstufe BSL-2 erfolgen, während Arbeiten, die Aerosole oder eine signifikante Menge von Erregern erzeugen können, eine Abschirmung im BSL-3-Labor erfordern.

MEDIZINISCHE MAßNAHMEN

Bei Patienten mit Beulenpest sind Standardvorkehrungen zum Eigenschutz angezeigt. Patienten mit Verdacht auf Lungenpest erfordern eine strenge Isolierung mit Schutzvorkehrungen gegen Tröpfcheninfektion für wenigstens 48 Stunden unter antibiotischer Behandlung oder bei bestätigter Diagnose bis Sputumkulturen negativ sind. Wenn potenten Vektoren (Flöhe) und Wirtstiere (Nager) vorhanden sind, müssen Maßnahmen zur Verhinderung örtlicher Krankheitszyklen ergriffen werden. Dazu können ohne Anspruch auf Vollständigkeit der Einsatz von flohwirksamen Insektiziden, die Bekämpfung von Nagetieren (während oder zeitgleich mit der Flohbekämpfung) und Flohschutzbarrieren um die Bereiche der Patientenversorgung gehören.

Streptomycin, Gentamicin, Doxycyclin und Chloramphenicol sind hoch wirksam, wenn die Behandlung früh einsetzt. Eine Pestpneumonie verläuft fast immer tödlich, wenn die Therapie nicht innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik einsetzt. Die Dosierungen lauten: Streptomycin 30 mg/kg/Tag i. m., verteilt auf zwei Gaben; Gentamicin 5 mg/kg i. m. oder i. v. einmal täglich oder alternativ als Initialdosis von 2 mg/kg, gefolgt von 1,75 mg/kg i. m. oder i. v. alle acht Stunden; Doxycyclin mit 200 mg als Initialdosis, danach 100 mg alle 12 Stunden. Die Behandlungsdauer beträgt 10 bis 14 Tage. Der Patient ist typischerweise zwar nach 3 Tagen fieberfrei, die zusätzliche Behandlungswoche verhindert Rückfälle. Ergebnisse aus Tierversuchen deuten darauf hin, dass Quinolonantibiotika wie Ciprofloxacin und Ofloxacin ebenfalls wirksam sein können, Beobachtungen beim Menschen fehlen jedoch. Für Ciprofloxacin wird eine Dosis von 400 mg i. v. zweimal täglich empfohlen. Zur Behandlung einer Pestmeningitis ist Chloramphenicol erforderlich; die Initialdosis beträgt 25 mg/kg i. v., gefolgt von 15 mg/kg i. v. viermal täglich über 10-14 Tage.

Zur unterstützenden Behandlung gehören gewöhnlich Infusionstherapie mit kristallinen Lösungen und die Überwachung der Hämodynamik. Obwohl eine geringgradige disseminierte intravasale Koagulation auftreten kann, sind klinisch signifikante Blutungen ebenso wie die Notwendigkeit einer Heparin-Gabe ungewöhnlich. Ein Endotoxinschock ist häufig, allerdings werden blutdruckstützende Medikamente selten benötigt. Schließlich bedürfen die Bubos selten einer örtlichen Behandlung, sondern bilden sich stattdessen unter systemischer antibiotischer Behandlung zurück. Tatsächlich bedeuten Inzision und Drainage ein Risiko für Personen, die mit dem Patienten in Kontakt kommen. Für diagnostische Zwecke wird eine Nadelaspiration empfohlen, die auch symptomatische Linderung bewirken kann.

PROPHYLAXE

Impfstoff: Zurzeit steht kein Impfstoff zur Pestprophylaxe zur Verfügung. Von 1946 bis November 1998 war in den USA ein zellulärer Totimpfstoff zugelassen. Der Impfstoff vermittelte Schutz gegen Beulenpest, war aber nicht gegen aerosolisierte *Y. pestis* wirksam. Das USAMRIID arbeitet an einem F1-V-Antigen-Impfstoff („fusion protein“). Er

zeigte bei Mäusen eine Schutzwirkung für ein Jahr gegen eine Inhalations-Challenge und wird nun an Primaten untersucht.

Antibiotika: Personen, die direkten Kontakt (bis 2 Meter Abstand) mit Lungenpest-Patienten oder mit Personen hatten, die möglicherweise bei einem B-Waffen-Angriff einem Pestaerosol ausgesetzt waren, sollten eine Antibiotikaprophylaxe für sieben Tage oder für die Dauer der Gefährdung zuzüglich sieben Tage erhalten. Wenn bei diesen Personen Fieber oder Husten auftreten, sollte mit einer Antibiotika-Behandlung begonnen werden. Zur Antibiotikaprophylaxe ist Doxycyclin (100 mg zweimal täglich per os) das Mittel der Wahl, da es oral verabreicht werden kann und vergleichsweise geringe Toxizität besitzt. Auch Ciprofloxacin (500 mg zweimal täglich per os) hat sich als wirksam zur Krankheitsverhütung bei exponierten Mäusen gezeigt. Unter den Bedingungen eines militärischen Konflikts könnte Ciprofloxacin leichter verfügbar sein, da es auch zur Anthrax-Postexpositionsprophylaxe in Folienpackungen bereitgestellt wird. Tetracyclin (500 mg per os viermal täglich) und Chloramphenicol (25 mg/kg per os viermal täglich) sind akzeptable Alternativen. Kontaktpersonen von Patienten mit Beulenpest bedürfen nur der Beobachtung auf Symptome über eine Woche. Wenn Symptome auftreten, muss mit der Antibiotika-Behandlung begonnen werden.

Q-Fieber

ÜBERBLICK

Klinische Zeichen und Symptome: Fieber, Husten und pleuritische Brustschmerzen können bereits zehn Tage nach Exposition auftreten. Die Patient sind im allgemeinen nicht lebensbedrohlich erkrankt. Die Krankheit dauert zwischen 2 Tagen und 2 Wochen.

Diagnose: Q-Fieber ist kein klinisch abgegrenztes Krankheitsbild und kann einer Viruskrankheit oder anderen atypischen Pneumonien ähneln. Die Diagnose wird serologisch bestätigt.

Behandlung: Q-Fieber ist im allgemeinen ein selbst limitierendes Krankheitsbild, sogar unbehandelt. Tetracyclin oder Doxycyclin sollten für 5 bis 7 Tage *per os* gegeben werden, um Komplikationen zu vermeiden. Die Behandlung der (seltenen) Q-Fieber-Endokarditis ist wesentlich schwieriger.

Prophylaxe: Eine zu früh in der Inkubationszeit begonnene Chemoprophylaxe kann den Beginn der Symptomatik verzögern, aber nicht verhindern. Deshalb sollte Tetracyclin oder Doxycyclin beginnend 8-12 Tage nach der Exposition für 5 Tage gegeben werden. Dieses Schema hat sich als wirksam zur Prävention der klinischen Erkrankung erwiesen. Ein in klinischer Erprobung befindlicher inaktivierter Ganzzellenimpfstoff verleiht Schutz gegen Exposition, kann aber bei Personen, die bereits Immunität besitzen, schwere örtliche Reaktionen hervorrufen. Deshalb wird ein intradermaler Hauttest empfohlen, um vorsensibilisierte oder immune Personen zu erkennen.

Isolierung und Dekontamination: Für medizinisches Personal werden Standardvorkehrungen empfohlen. Direkte Übertragungen von Person zu Person sind selten. Patienten, die Q-Fieber als Aerosol ausgesetzt waren, stellen keine Gefahr für eine sekundäre Kontamination oder eine Re-Aerosilisierung der Erreger dar. Die Dekontamination von Personen erfolgt mit Seife und Wasser oder einer 0,5 %igen Hypochloritlösung.

ÜBERSICHT

Die endemische Form von Q-Fieber ist eine Zoonose, deren Erreger *Coxiella burnetii* meist den Rickettsien zugerechnet wird. Das natürliche Reservoir sind Schafe, Rinder, Ziegen, Hunde, Katzen und Vögel. Der Erreger erreicht in der Plazenta besonders hohe Konzentrationen. Infizierte Tiere erkranken nicht, scheiden aber große Mengen des Erregers mit Plazentargewebe und Körperflüssigkeiten wie Milch, Harn und Stuhl aus. Die Exposition gegenüber infizierten Tieren unter der Geburt ist ein wichtiger Risikofaktor für das endemische Krankheitsauftreten. Menschen stecken sich durch Inhalation von erregerhaltigen Aerosolen an. Bauern und Schlachthofarbeiter haben das größte berufliche Risiko. Ein B-Waffen-Angriff oder ein Anschlag mit Q-Fieber würde ein Krankheitsbild hervorrufen, das dem natürlichen Bild ähnelt. Q-Fieber stellt eine signifikante Gefährdung für Laborpersonal dar, das mit dem Erreger arbeitet.

GESCHICHTE UND BEDEUTUNG

Q-Fieber wurde erstmals in Australien beschrieben und "Query fever" genannt, da der auslösende Erreger zunächst unbekannt war. *Coxiella burnetii* wurde 1937 entdeckt: ein

rickettsienähnlicher Organismus, der widerstandsfähig gegen Hitze und Austrocknung ist und als Aerosol hochinfektiös ist. Ein einziger eingeatmeter Erreger kann die klinische Krankheit hervorrufen. Aus all diesen Gründen könnte ein Gegner Q-Fieber als einen die Kampfkraft lähmende B-Waffen-Erreger verwenden.

KLINISCHE ZEICHEN

Nach einer üblicherweise 2-14 Tage dauernden Inkubationszeit tritt Q-Fieber im allgemeinen als selbst begrenzende fieberhafte Erkrankung von 2 Tagen bis 2 Wochen Dauer auf. Die Inkubationszeit schwankt in Abhängigkeit von der Anzahl der inhalieren Erreger, wobei auf Exposition mit geringeren Erregerzahlen längere Inkubationszeiten folgen (in Einzelfällen bis zu 40 Tagen). Die Krankheit stellt sich im allgemeinen als unspezifische akute fieberhafte Erkrankung dar, bei der Stirnkopfschmerzen, Müdigkeit und Muskelschmerzen die vordringlichen Symptome sind. Die klinische Untersuchung des Thorax ist üblicherweise ohne wesentlichen Befund. Bei etwa der Hälfte der Patienten tritt eine Pneumonie auf, die durch ein abnormales Röntgenbild auffällt, aber nur die Hälfte dieser Patienten (bzw. bei 28 % insgesamt) zeigt einen üblicherweise trockenen Husten oder Rasselgeräusche. Pleuritische Brustschmerzen treten bei etwa einem Viertel der Patienten mit Q-Fieber-Pneumonie auf. Sofern vorhanden entsprechen die Auffälligkeiten im Röntgen-Thorax fleckigen Infiltraten, die einer viral oder durch Mycoplasmen bedingten Pneumonie ähneln können. Auch runde opaque Stellen und Adenopathie wurden beschrieben.

Etwa 33 % der Q-Fieber-Fälle entwickelt eine akute Hepatitis. Diese kann sich mit Fieber und abnormalen Leberfunktionswerten auch ohne pulmonale Symptomatik darstellen. Zu seltenen Komplikationen gehören chronische Hepatitis, Endokarditis ohne Erregernachweis in der Blutkultur, aseptische Meningitis, Enzephalitis und Osteomyelitis. Die meisten Patienten, die eine Endokarditis entwickeln, haben vorbestehende Herzklappenfehler.

DIAGNOSE

Differentialdiagnose: Da sich Q-Fieber für gewöhnlich als unspezifische fieberhafte Erkrankung oder als atypische Pneumonie darstellt, kann die Unterscheidung von Virusinfektionen schwierig sein. Die Pneumonie ist von Infekten durch *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci* und *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) abzugrenzen. Rasche progrediente Verläufe von Q-Fieber-Pneumonien können wie bakterielle Pneumonien aussehen, etwa durch Tularämie oder Pest. Eine auffällige Zahl von erkrankten Soldaten aus der gleichen geografischen Region, die über ein bis zwei Wochen mit unspezifischen fieberhaften Erkrankungen und begleitender pulmonaler Symptomatik bei etwa einem Viertel der Erkrankten auftreten, sollte den behandelnden Arzt veranlassen, die Möglichkeit eines biologischen Angriffs mit aerosolisiertem Q-Fieber in Betracht zu ziehen. Die Diagnose wird unter den Rahmenbedingungen und dem Szenario eines möglichen B-Waffen-Angriffs oftmals auf dem klinischen und epidemiologischen Bild beruhen.

Labordiagnostik: Eine Leukozytose kann bei einem Drittel der Patienten vorliegen. Bei der Mehrzahl der Patienten mit Q-Fieber sind die Transaminasen leicht erhöht. Eine Suche nach dem Erreger im Sputum führt nicht weiter. Die Isolierung des Erregers ist nicht praxisgerecht, da die Anzucht des Organismus schwierig ist und zudem ein erhebliches Risiko für das Laborpersonal bedeutet. Zu den serologischen Tests auf Q-

Fieber gehören die Identifizierung von Antikörpern gegen *C. burnetii* durch indirekten Nachweis von Fluoreszenz-Antikörpern (IFA), ELISA und KBR. Spezifische IgM-Antikörper können ab der zweiten Woche nach Krankheitsbeginn nachweisbar sein. Eine einzeitige Serumprobe kann bereits 1,5 bis 2 Wochen nach Krankheitsbeginn zu einer Bestätigung der Diagnose von akutem Q-Fieber führen. Am weitesten verbreitet ist die Komplementbindungsreaktion (KBR); sie ist vergleichsweise unsensibel und kann wenig hilfreich sein, wenn das Serum eigene Komplementaktivität besitzt.

MEDIZINISCHE MAßNAHMEN

Bei Personen in Gesundheitsberufen sind Standardvorkehrungen zum Eigenschutz angezeigt. In den meisten Fällen sind Antibiotika zur Einleitung der Heilung nicht nötig. Die Mehrzahl der Q-Fieber-Erkrankungen klingt ohne antibiotische Behandlung ab; gleichwohl sollten alle Verdachtsfälle zur Vermeidung von Komplikationen antibiotisch behandelt werden. Tetrazyklin 500 mg alle 6 Stunden oder Doxycyclin 100 mg alle 12 Stunden über 5-7 Tage verkürzen die Dauer der Erkrankung. Eine Entfieberung tritt üblicherweise innerhalb von ein bis zwei Tagen nach Behandlungsbeginn ein. Ciprofloxacin und andere Quinolone sind *in vitro* wirksam und sollten bei Patienten erwogen werden, die Tetrazyklin oder Doxycyclin nicht einnehmen können. Die Behandlung einer Q-Fieber-Endokarditis ist wesentlich schwieriger. Tetrazyklin oder Doxycyclin in Kombination mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) oder Rifampicin über 12 Monate oder länger erwies sich in einigen Fällen als erfolgreich. Allerdings ist oftmals ein Herzklappenersatz zur Heilung erforderlich.

PROPHYLAXE

Impfung: In Deutschland ist kein Impfstoff zugelassen. In den USA ist ein Formalin-inaktivierter zellulärer Impfstoff in klinischer Erprobung (IND) und steht zur versuchsweisen Impfung von Personen unter Risiko zur Verfügung. In Australien ist ein Impfstoff zugelassen. Die Impfung mit einer Einzeldosis von abgetöteter *C. burnetii*-Suspension schützt vollständig gegen natürlich auftretendes Q-Fieber sowie zu mehr als 95 % gegen Aerosolexposition. Die Schutzwirkung hält wenigstens 5 Jahre an. Die Impfung von bereits immunen Personen kann zu schweren lokalen Wirkungen führen: Induration, Bildung von sterilen Abszessen und sogar zu Nekrosen an der Inokulationsstelle. Diese Beobachtung hat zur Entwicklung eines Intradermaltests geführt, bei dem 0,02 mg des spezifischen Formalin-behandelten zellulären Impfstoffs appliziert werden, um sensibilisierte oder immune Personen zu erkennen.

Antibiotika: Eine Chemoprophylaxe mit Tetrazyklin 500 mg alle 6 Stunden oder Doxycyclin 100 mg alle 12 Stunden über 5–7 Tage ist wirksam, sofern mit ihr 8-12 Tage nach Exposition begonnen wird. Wenn eine Chemoprophylaxe unmittelbar nach Exposition begonnen wird (1 bis 7 Tage), ist sie unwirksam und kann den Ausbruch der Krankheit lediglich verzögern.

Tularämie – Hasenpest

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Symptome: Bei der ulzeroglandulären Tularämie besteht ein lokales Geschwür mit einer regionalen Lymphknotenschwellung, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und allgemeines Unwohlsein. Bei der typhösen Tularämie bestehen Fieber, Kopfschmerzen, allgemeines Unwohlsein, substernale Beschwerden, Erschöpfung, Gewichtsverlust und ein trockener Husten.

Diagnose: Wird über das klinische Bild gestellt. Die Befunde der körperlichen Untersuchung sind für gewöhnlich unspezifisch. Das Röntgenbild der Lunge kann einen pneumonischen Prozess, mediastinale Lymphknotenvergrößerung oder einen Pleuraerguss zeigen. Eine Routinekultur ist möglich, aber schwierig. Die Diagnose kann retrospektiv serologisch bestätigt werden.

Behandlung: Die Gabe von Antibiotika (Streptomycin oder Gentamicin) ist bei frühem Behandlungsbeginn sehr effektiv.

Prophylaxe: In den USA ist als neues Medikament im Forschungsstadium eine attenuierte Lebendvakzine verfügbar. Sie wird durch einmalige Hautritzung (Skarifikation) angewendet. Eine zweiwöchige Gabe von Tetracyclin ist eine wirksame Prophylaxe nach einer Exposition.

Isolation und Dekontamination: Standardvorkehrungen für medizinisches Personal beim Umgang mit Patienten (siehe Anlage B). Die Erreger sind relativ einfach durch geringe Hitze (55 °C für 10 Minuten) und Standarddesinfektionsmittel zu inaktivieren.

ÜBERBLICK

Francisella tularensis, der Erreger der Tularämie, ist ein sehr kleines, aerob wachsendes, unbewegliches gramnegatives Stäbchen. Tularämie (auch bekannt als Hasenpest, im Englischen als *deer fly fever*) ist eine Zoonose, die vom Menschen typischerweise über Haut- oder Schleimhautkontakt mit Geweben oder Körperflüssigkeiten von infizierten Tieren oder durch Stiche von infizierten Zecken, Bremsen oder Mücken erworben wird. Seltener kann das Einatmen von kontaminiertem Staub oder der Verzehr von kontaminierten Speisen oder Wasser eine klinische Erkrankung hervorrufen. Die Exposition der Atemwege durch Aerosol würde typischerweise eine pulmonale oder typhöse Verlaufsform verursachen. *F. tularensis* kann über viele Wochen hinweg in Wasser, Erde, Kadavern, Tierhäuten und über Jahre in gefrorenem Hasen- oder Kaninchenfleisch überleben. Der Erreger ist über Monate resistent gegenüber Temperaturen um und unter dem Gefrierpunkt. Er kann einfach durch Hitze oder Desinfektionsmittel abgetötet werden.

GESCHICHTE UND BEDEUTUNG

Tularämie wurde in Japan im frühen 19. Jahrhundert und in Russland im Jahr 1926 erkannt. Im frühen 20. Jahrhundert isolierte eine amerikanische Gruppe den Erreger während der Untersuchung einer vermuteten Pestepidemie in San Francisco und benannte ihn *Bacterium tularensis* nach dem Bezirk Tulare in Kalifornien, in dem die Arbeiten durchgeführt wurden. Dr. Edward Francis, ein Arzt im öffentlichen Gesundheitsdienst, wies nach, dass eine Infektion mit *Bacterium tularensis* die Ursache des durch Rinderbremsen übertragenen *Deer Fly Fever* ist. Später widmete er sich ganz der Erforschung des Erregers und der Erkrankung. Deshalb wurde der Erreger später in *Francisella tularensis* umbenannt.

Francisella tularensis wurden in den USA in den fünfziger und sechziger Jahren während des Programmes zur Produktion von biologischen Offensivwaffen zum Gebrauch in B-Waffen aufbereitet. Andere Länder werden verdächtigt, diesen Erreger für den Gebrauch als Biowaffe genutzt zu haben. Der Erreger könnte möglicherweise für eine Anwendung als B-Waffe stabilisiert und theoretisch in flüssiger oder trockener Form hergestellt und ähnlich wie andere in diesem Handbuch beschriebene Biowaffen gegen *Streitkräfte* eingesetzt werden.

KLINISCHE ZEICHEN

Nach einer Inkubationszeit zwischen ein bis 21 Tagen (im Durchschnitt 3 bis 5 Tage), wahrscheinlich abhängig von der Dosis der Erreger, beginnt die Erkrankung meist akut. Das klinische Bild der Tularämie richtet sich typischerweise nach der Eintrittspforte. Danach beschreibt man sechs Erscheinungsformen: eine typhöse, eine ulzeroglanduläre, glanduläre, okuloglanduläre, oropharyngeale und eine pulmonale Verlaufsform. Beim Menschen reichen bei Inhalation oder intrakutaner Applikation 10 bis 50 Erreger aus, um eine Erkrankung auszulösen. Bei einer oralen Exposition sind hingegen schätzungsweise 10^8 Erreger erforderlich.

Zur Typhösen Tularämie (5 bis 15 % der natürlichen Fälle) kommt es hauptsächlich nach Einatmen von infektiösem Aerosol, sie kann aber auch nach einer intradermalen oder gastrointestinalen Exposition auftreten. *F. tularensis* würde in einem Biowaffenan-

schlag vermutlich als Aerosol angewandt und würde hauptsächlich die typhöse Verlaufsform verursachen. Die typhöse Tularämie präsentiert sich mit Fieber, Erschöpfung und Gewichtsverlust, aber im Gegensatz zu den anderen Verlaufsformen bestehen keine Lymphknotenschwellung. Die pulmonale Tularämie kann schwer und fulminant verlaufen und kann mit jeder anderen Verlaufsform (bei 30 % der ulzeroglandulär verlaufenden Fälle) gemeinsam auftreten, tritt aber am häufigsten zusammen mit der typhösen Tularämie auf (80 % der Fälle). Respiratorische Symptome, retrosternale Beschwerden und Husten (mit oder ohne Sekret) können ebenfalls vorhanden sein. Bei adäquat behandelten natürlichen Infektionen beobachtet man eine Sterblichkeit von 1 bis 3 %; nach einem Angriff mit Biowaffen kann die Sterblichkeit jedoch höher liegen. Bei unbehandelten Erkrankungen mit typhöser Verlaufsform liegt die Letalität bei etwa 35 %.

Die ulzeroglanduläre Tularämie (75 bis 85 % der Fälle) wird am häufigsten durch Einbringen (Inokulation) von Blut oder Gewebsflüssigkeiten infizierter Tiere in die Haut oder Schleimhaut ausgelöst. Diese Form ist charakterisiert durch Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, allgemeines Unwohlsein und eine ulzeröse Hautläsion zusammen mit einer schmerzhaften regionalen Lymphknotenschwellung. Die Hautläsion befindet sich üblicher Weise dort an den Fingern oder der Hand, wo der Kontakt erfolgte.

Bei der glandulären Tularämie (5 bis 10 % der Fälle) entwickeln sich Fieber und eine schmerzhaft Lymphknotenschwellung, aber kein Hautgeschwür.

Die okuloglanduläre Tularämie (1 bis 2 % der Fälle) erscheint nach dem Einbringen von Erregern in die Konjunktiven durch kontaminierte Hände, durch Spritzer von infektiösen Gewebeflüssigkeiten oder durch Aerosole. Die Patienten haben eine einseitige, schmerzhaft, eitrig Konjunktivitis mit einer präaurikulären oder zervikalen Lymphknotenschwellung. Bei einigen Patienten zeigen sich eine ödematöse Schwellung der Bindehaut (Chemosis), periorbitale Schwellungen und kleine knotige Läsionen oder Ulzerationen der Augenlider.

Als oropharyngeale Tularämie bezeichnet man eine hauptsächlich ulzeroglanduläre Verlaufsform, die auf den Rachenraum beschränkt ist. Diese erzeugt eine akute exsudative oder membranöse Pharyngotonsillitis mit einer zervikalen Lymphknotenschwellung.

Die pulmonale Tularämie ist eine schwere atypische Pneumonie, die unbehandelt fulminant und mit einer hohen Letalität verlaufen kann. Diese Form kann primär nach Einatmen von Erregern oder sekundär durch hämatogene oder septische Ausbreitung entstehen. Sie wird in 30 bis 80 % der typhösen Verlaufsform beobachtet und in 10 bis 15 % der ulzeroglandulären Fälle.

Die Letalität der unbehandelten Tularämie liegt bei annähernd 5 % für die ulzeroglanduläre Form und bei 35 % für die typhöse Form. Alle Altersgruppen sind für die Infektion empfänglich, der Genesung folgt im allgemeinen eine dauerhafte Immunität.

DIAGNOSE

Auf eine Tularämie nach einem Biowaffenanschlag mit *F. tularensis* könnte eine große Anzahl von Patienten hinweisen, die sich zeitlich gehäuft mit einer ähnlichen systemischen Erkrankung und einer Lungenentzündung mit trockenem Husten vorstellen.

Das klinische Krankheitsbild der Tularämie kann schwer und zugleich unspezifisch sein. Die Differentialdiagnose umfasst typhoide Syndrome (z. B. Typhus, Rickettsiosen, Malaria) oder pneumonische Erkrankungen (z. B. Pest, Mykoplasmen, Intoxikation mit Staphylokokken-Enterotoxin B).

Radiologische Hinweise auf eine Lungenentzündung oder eine mediastinale Lymphknotenschwellung sind bei der typhösen Form am häufigsten. Im allgemeinen zeigen die Lungenaufnahmen bei annähernd 50 % der Patienten eine Pneumonie und weniger als 1 % haben eine Hiluslymphknotenschwellung ohne Beteiligung des Lungparenchyms. Pleuraergüsse werden bei 15 % der Patienten mit einer Pneumonie beobachtet. Interstitielle Muster, kavernöse Läsionen, bronchopleurale Fisteln und Verkalkungen wurden bei Patienten mit pulmonaler Tularämie beschrieben.

Labordiagnostik: Erste Laborbefunde sind im allgemeinen unspezifisch. Die Leukozytenzahl liegt zwischen 5.000 und 22.000 pro μl . Das Differentialblutbild ist normal mit einer gelegentlichen Lymphozytose im späten Stadium der Erkrankung. Hämatokrit, Hämoglobin und Thrombozytenzahl sind gewöhnlich normal. Oft sind die Werte für Laktatdehydrogenase, Serumtransaminasen und alkalische Phosphatase leicht erhöht. Eine Rhabdomyolyse kann gemeinsam mit einer erhöhten Kreatinphosphokinase im Serum und von Myoglobin im Urin auftreten. Der Liquor ist in der Regel normal, obwohl über geringe Abweichungen in Eiweiß, Glukose und Zellzahl berichtet wurde.

Die Diagnose der Tularämie kann durch den Erregernachweis aus der Blutkultur, von Hautgeschwüren, aus Konjunktivalsekret, Sputum, Magensaft und pharyngealem Exsudat gestellt werden. Der Nachweis kann sogar noch nach dem Beginn einer spezifischen Antibiotikatherapie gelingen. Der Erreger wächst schlecht auf Standardmedien. Auf einem Medium, das Zystin oder andere Sulfhydryl-haltige Bestandteile enthält (z. B. Blut-Glukose-Zystin-Agar, Thioglycolat-Lösung), bildet er nach 24 bis 48 Stunden kleine, glatte, milchigweiße Kolonien. Die Isolierung der Erreger bedeutet eindeutig eine Gefährdung des Laborpersonals und der kulturelle Nachweis sollte ausschließlich in einem BSL 3 Labor erfolgen.

Meist wird die Diagnose einer Tularämie serologisch durch Agglutination oder mit einem ELISA gestellt. Antikörper gegen *F. tularensis* erscheinen frühestens in der ersten Woche nach Infektion, aber Titer von genügender Spezifität für die Serodiagnostik (Titer über 1:160) erscheinen frühestens 2 Wochen nach Infektion. Weil eine Kreuzreaktivität zu *Brucella* spp., *Proteus* OX19 und *Yersinien* auftreten kann und diese Antikörper über viel Jahre persistieren können, sollte eine Diagnose nur gestellt werden, wenn ein 4facher oder größerer Titeranstieg in der Agglutination oder Mikroagglutination während des Erkrankungsverlaufes beobachtet wird. Die Titer sind üblicher Weise in der ersten Woche nach Infektion negativ, in der zweiten Woche in 50 bis 70 % der Fälle positiv und erreichen ihr Maximum nach 4 bis 8 Wochen.

MEDIZINISCHE MAßNAHMEN

Weil keine Übertragung von Mensch zu Mensch bekannt ist, sind weder Isolierungs- noch Quarantänemaßnahmen erforderlich. Lediglich bei Patienten mit nässenden Läsionen oder mit einer Lungenentzündung sind Standardvorkehrungen für das Pflegepersonal angezeigt. Die strenge Befolgung von Standardhygienemaßnahmen für Drainageflüssigkeit und Sekrete ist notwendig, besonders für drainierende Läsionen

und für die Desinfektion von verunreinigter Kleidung, Bettwäsche und anderer Gegenstände. Hitze und Desinfektionsmittel inaktivieren den Erreger leicht.

Eine angemessene Behandlung umfasst folgende Antibiotika:

- Gentamicin 3-5 mg/kg i. v. über 10 bis 14 Tage
- Ciprofloxacin 400 mg i. v. alle 12 Stunden, bei klinischer Besserung Umstellung auf orale Gabe (500 mg alle 12 Stunden); Fortführung bis zur vollständigen Behandlungsdauer von 10 bis 14 Tagen
- Ciprofloxacin 750 mg oral alle 12 Stunden über 10 bis 14 Tagen
- Streptomycin 7,5-10 mg/kg i. m. alle 12 Stunden über 10 bis 14 Tage

Streptomycin war historisch das Medikament der Wahl für Tularämie. Da es möglicherweise nicht ohne weiteres unmittelbar nach einem umfangreichen Biowaffenangriff zur Verfügung steht, sollten Gentamicin und andere Alternativmedikamente zuerst in Betracht gezogen werden. (*Anmerkung der Red.: Streptomycin ist bei Grünenthal GmbH, Aachen zu erhalten*)

Anlass zur Besorgnis ist, dass in den 50er-Jahren ein voll virulenter streptomycin-resistenter Stamm von *F. tularensis* entwickelt wurde und angenommen wird, dass andere Länder diesen Stamm erhalten haben. Dieser Stamm war sensitiv gegenüber Gentamicin. Gentamicin bietet den Vorteil einer breiteren Abdeckung von gram-negativen Bakterien und könnte sinnvoll sein, wenn die Diagnose einer Tularämie in Betracht gezogen wird, aber zweifelhaft ist.

In einer jüngeren Therapiestudie zu 12 Kindern mit ulzeroglandulärer Tularämie war Ciprofloxacin zufriedenstellend für die ambulante Behandlung. (*Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000; 19: 449-453). Tetracyclin und Chloramphenicol sind ebenfalls effektive Antibiotika, jedoch sind sie assoziiert mit einer bedeutenden Rezidivrate.

PROPHYLAXE

Impfung: Eine im Forschungsstadium befindliche attenuierte Lebendvakzine wird durch Hautritzung (Skarifikation) appliziert. Sie wurde *in den USA* bei mehr als 5.000 Personen ohne bedeutende Nebenwirkungen angewendet. Sie verhindert die typhöse und mildert die ulzeroglanduläre Verlaufsform von Laborinfektionen mit Tularämie. Untersuchungen mit einer Exposition durch Aerosol bei Versuchstieren und bei Freiwilligen haben eine bedeutenden Schutzwirkung gezeigt. Wie bei allen Impfstoffen ist die tatsächliche Schutzwirkung abhängig von der Expositionsdosis. Ein durch die Impfung induzierter Schutz kann durch extrem hohe Dosen von Tularämieerregern überwunden werden.

Immunprophylaxe: Es steht keine passive Immunprophylaxe (d. h. kein Immunglobulin) als prä- oder postexpositionelle Maßnahme zur Verfügung.

Präexpositionelle Prophylaxe: Eine Chemoprophylaxe gegen Milzbrand oder Pest (Ciprofloxacin, Doxycyclin) könnte den Ergebnissen von *in-vitro*-Empfindlichkeitstestungen zufolge einen Schutz gegen Tularämie verleihen.

Postexpositionelle Prophylaxe: Eine zweiwöchige Gabe von Antibiotika ist eine wirksame Postexpositionsprophylaxe, wenn sie binnen 24 Stunden nach einer Aerosolexposition durch einen Biowaffen-Angriff nach einem dieser Schemata eingeleitet wird:

- Ciprofloxacin: 500 mg oral alle 12 Stunden über zwei Wochen
- Doxycyclin: 100 mg oral alle 12 Stunden über zwei Wochen
- Tetracyclin: 500 mg oral alle 6 Stunden über zwei Wochen

Nach einer möglichen natürlichen Exposition (Zeckenbiss, Exposition zu Hasen oder anderen Tieren) wird keine Chemoprophylaxe empfohlen

VIREN

Viren sind die am einfachsten konstruierten Mikroorganismen. Sie bestehen aus einer Kapsel aus Nukleokapsid-Protein, die genetisches Material enthält: entweder RNA oder DNA. In einigen Fällen ist das Virus von einer Lipidschicht umhüllt. Viren sind erheblich kleiner als Bakterien und haben eine Größe zwischen 0,02 µm und 0,2 µm (1 µm = 1/1.000 mm). Viren sind intrazelluläre Parasiten ohne eigenen Stoffwechsel. Sie hängen deshalb von Synthesemechanismen ihrer Wirtszellen ab. Das bedeutet, dass Viren anders als Bakterien nicht in künstlichen Nährmedien gezüchtet werden können. Für ihre Vermehrung hängen sie von lebenden Zellen ab. Die Wirtszelle kann vom Menschen, von Tieren, von Pflanzen oder von Bakterien stammen. Wegen der komplizierten Wechselwirkung zwischen Wirtszelle und Virus benötigt jeder Virus seinen eigenen Typ von Wirtszelle für die Vermehrung. Virus-spezifische Wirtszellen können in synthetischen Nährlösungen gezüchtet und danach mit dem zu untersuchenden Virus infiziert werden. Ein anderes verbreitetes Verfahren zur Virusanzucht sind Chorioallantoismembranen (aus befruchteten Hühnereiern). Viruskultur ist teuer, anspruchsvoll und zeitaufwendig. Ein Virus bewirkt in der Wirtszelle typischerweise Veränderungen, die zum Zelltod führen. Dieses Handbuch beschreibt drei Virusgruppen, die als Biowaffen eingesetzt werden könnten: Pocken, Alphaviren (z. B. VEE) und virale hämorrhagische Fieber.

Pocken

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Zeichen und Symptome: Die klinische Symptomatik beginnt akut mit Krankheitsgefühl, Fieber, Krämpfen erhöhtem Tonus, Erbrechen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen. Nach 2 bis 3 Tagen erscheinen Hautläsionen, die sich rasch von Makulae zu Papeln und schließlich zu Pusteln entwickeln. Diese treten bevorzugt auf Extremitäten und Gesicht auf; sie entwickeln sich gleichzeitig bzw. synchron.

Diagnose: Weder Elektronen- noch Lichtmikroskopie können zwischen echten Pocken, Vakzinia, Affenpocken oder Kuhpocken unterscheiden. Die neuen PCR-Diagnoseverfahren trennen möglicherweise genauer zwischen echten Pocken (Variola) und anderen Orthopox-Viren.

Behandlung: Zurzeit gibt es keine wirksame Chemotherapie. Die Behandlung klinischer Erkrankungen bleibt auf unterstützende Maßnahmen beschränkt.

Prophylaxe: Alle exponierten Personen sollten unverzüglich geimpft bzw. wiedergeimpft werden.

Isolierung und Dekontaminierung: Vorkehrungen gegen Tröpfcheninfektionen und gegen aerogen übertragene Krankheiten über wenigstens 17 Tage nach Exposition für alle Kontaktpersonen. Patienten gelten als infektiös, bis alle Schorfstellen abgefallen sind; bis dahin Quarantänemaßnahmen. Ausserhalb des Militärs kann sich eine strikte Quarantäne bei asymptomatischen Kontaktpersonen als nicht praktikabel und undurchsetzbar erweisen. Eine vernünftige Alternative mag darin bestehen, dass man alle Kontaktpersonen bittet, täglich ihre Temperatur zu messen. Jeder Fieberanstieg über 38 °C in den ersten 17 Tagen nach Exposition gegenüber einem bestätigten Fall würde den Verdacht auf eine beginnende Pockenerkrankung nahelegen. Die Kontaktperson sollte in diesem Fall unverzüglich isoliert werden – vorzugsweise zuhause –, bis der Pockenverdacht entweder bestätigt oder widerlegt ist. Bei bestätigten Erkrankungsfällen erfolgt eine Isolierung in geeigneten Einrichtungen, bis alle verschorften Pusteln abgefallen sind.

ÜBERSICHT

Pocken werden durch das Orthopox-Virus Variola hervorgerufen, das in wenigstens zwei Stämmen auftritt: Variola major und die klinisch leichter verlaufenden Variola minor. Trotz der weltweiten Eradikation der Pocken und der fortbestehenden Verfügbarkeit von Impfstoff stellt die mögliche waffenfähige Aufbereitung des Variola-Virus unverändert eine militärische Bedrohung dar. Diese Bedrohung ist der Infektiosität des Virus in Aerosolform zuzuschreiben, weiter der relativen Einfachheit einer Produktion in großen Mengen und des wachsenden Bevölkerungsanteils, der gegen Orthopox-Viren ohne Immunschutz ist. Obwohl die voll entwickelte Hautläsion der echten Pocken einzigartig ist, können frühe Stadien des Hautausschlags mit Windpocken verwechselt werden. Sekundärinfektionen sind ein Risiko für nosokomiale Infektionen vom Auftreten des Exanthems beim Patienten an bis nach Abfallen der letzten Borsten. Quarantäne mit Schutzmaßnahmen für Atemwegsinfektionen sollten bei Sekundärkontakten für 17 Tage nach Exposition aufrecht erhalten werden. Die Impfung mit Vakzinia-Virus und Vakzinia-Immunglobulin bieten jeweils einen gewissen Schutz zur Postexpositionsprophylaxe.

GESCHICHTE UND BEDEUTUNG

Endemische Pocken wurden im Jahr 1980 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für ausgerottet erklärt. Obwohl es weiterhin zwei von der WHO genehmigte Repositorien für das Variola-Virus bei den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta und beim Institut für Virusforschung in Moskau gibt, bleibt der Umfang verborgener Lagerbestände in anderen Teilen der Welt unbekannt. Im Januar 1996 empfahl das Direktorium der WHO, dass alle Vorräte an humanen Pockenviren bis zum 30. Juni 1999 zu vernichten seien. Allerdings wurde die Umsetzung im Mai 1999 von der Clinton-Administration wegen der Besorgnis für weitere Forschungen über das Virus wegen seiner möglichen Eignung als Biowaffen-Erreger aufgehalten. Die Vorräte an humanen Pockenviren waren danach zur Vernichtung am 30. Juni 2002 vorgesehen, die aber unterblieb.

Die USA beendeten die Impfung von Militärpersonal im Jahr 1989 sowie von Zivilpersonen in den frühen 80er-Jahren. Diese Bevölkerungssegmente sind nunmehr empfänglich für *Variola major*, obwohl im Jahr 1989 geimpfte Rekruten eine gewisse Restimmunität bewahrt haben könnten. Im 18. Jahrhundert könnte Variola von der Britischen Armee gegen eingeborene Indianer eingesetzt worden sein, indem ihnen kontaminierte Decken aus den Betten von Pockenopfern ausgehändigt wurden. Japan erwog im 2. Weltkrieg den Gebrauch von Pocken als Biowaffe. Seit vielen Jahre wurde der Gebrauch von Pockenviren als mögliche biologische Bedrohung gegenüber US-Truppen erwogen. Darüber hinaus wird berichtet, dass die ehemalige Sowjetunion große Mengen von humanen Pocken zur Verwendung als biologische Waffe produzierte und lagerte. Es ist nicht bekannt, ob diese Lagerbestände in Russland noch existieren.

KLINISCHE ZEICHEN

Die Inkubationszeit von humanen Pocken betrug durchschnittlich 12 Tage bei einer möglichen Schwankungsbreite zwischen 7 und 19 Tagen nach Exposition. Die klinische Symptomatik begann akut mit Krankheitsgefühl, Fieber, Rigor, Erbrechen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen; 15 % der Patienten entwickeln ein Delirium. Etwa 10 % der hellhäutigen Patienten entwickelten zu dieser Zeit einen erythematösen

Hautausschlag. Zwei bis drei Tage später erschienen gleichzeitig mit einem diskreten Ausschlag auf Gesicht, Händen und Unterarmen ein Enanthem.

Ausgehend von den unteren Extremitäten breitete sich der Ausschlag im Lauf der folgenden Woche zentralwärts auf den Rumpf aus. Die Hautläsionen entwickelten sich rasch von Makulae zu Papeln und schließlich zu pustulären Vesikeln. Die Läsionen waren an den Extremitäten und im Gesicht reichlicher ausgeprägt; dieses zentrifugale Verteilungsmuster ist ein wichtiges diagnostisches Kriterium. Im wesentlichen Unterschied zu Varizellen entwickelten sich und blieben die Hautläsionen auf verschiedenen Körperteilen im allgemeinen gleichzeitig und synchron. Zwischen 8 und 14 Tagen nach Beginn bildeten die Pusteln Borken, die bei Heilung unter dem Hautniveau liegende entpigmentierte Narben zurückließen. Obwohl Variola-Virusmengen im Rachen, in den Bindehäuten und im Urin im Zeitverlauf abnehmen, kann das Virus während der Rekonvalenzphase leicht in den Borken nachgewiesen werden. Patienten sollten deshalb unter Isolation verbleiben und als infektiös angesehen werden, bis alle Borken abgefallen sind.

Im vergangenen Jahrhundert unterschied man zwei Typen des Pockenvirus. Variola minor oder *Alastrim* war durch eine geringere systemische Toxizität und leichtere Pockenläsionen gekennzeichnet; unter ungeimpften Erkrankten betrug ihre Mortalität 1 %. Die klassische Krankheitsform der Variola major verursachte dagegen eine Mortalität von 3 % unter Geimpften bzw. von 30 % unter ungeimpften Personen. Andere klinische Erscheinungsbilder, die mit Variola major einher gingen (flache und hämorrhagische Pocken) waren für ihre hohe Sterblichkeit bekannt. Affenpocken, ein natürlich vorkommender Erreger von humanen Pocken, treten in Afrika auf; das Krankheitsbild ist klinisch nicht von den echten Pocken zu unterscheiden mit Ausnahme einer niedrigeren Letalität und einer auffälligen Vergrößerung der zervikalen und inguinalen Lymphknoten.

DIAGNOSE

Echte Pocken müssen von anderen bläschenbildenden Exanthemen unterschieden werden, wie z. B. Windpocken, Erythema multiforme mit Blasen oder allergischer Kontaktdermatitis. Besonders problematisch für die Infektionskontrolle wäre es, wenn leicht verlaufende Pockenerkrankungen bei Personen mit partieller Immunität nicht erkannt würden. Die Wirksamkeit von Maßnahmen zur Absonderung wird zusätzlich dadurch gefährdet, dass exponierte Personen das Virus aus dem Nasen-Rachenraum ausscheiden können, ohne jemals klinische Krankheitszeichen zu entwickeln. Deshalb sollten auf Quarantäne und medizinische Abwehrmaßnahmen unverzüglich eine genaue Diagnose folgen, damit Panik vermieden wird.

Üblicherweise wird die Diagnose durch elektronenmikroskopischen Nachweis der Virionen in Abkratzmaterial der Bläschen gestellt. Unter dem Lichtmikroskop findet man aggregierte Variolavirus-Partikel, sogenannte Guarnieri-Körperchen. Ein anderer allerdings vergleichsweise unempfindlicher Schnelltest auf Guarnieri-Körperchen in Schorf von Bläschen ist die modifizierte Silberfärbung nach Gispens, in der Zytoplasma-Einschlüsse schwarz erscheinen.

Keiner der genannten Labortests kann Variola von Vakzinia, Affenpocken oder Kuhpocken unterscheiden. Hierzu war klassischerweise die Isolierung des Virus und die Charakterisierung des Wachstums auf Chorioallantoismembran erforderlich. Die

Entwicklung der Polymerasekettenreaktion erlaubt eine genauere und weniger mühsame Methode zur Unterscheidung zwischen Variola und anderen Orthopox-Viren.

MEDIZINISCHE MASSNAHMEN

Medizinisches Personal sollte darauf vorbereitet sein, in möglichen Szenarien biologischer Angriffe ein vesikuläres Exanthem als mögliche Pockenerkrankung zu erkennen und geeignete Abwehrmaßnahmen einzuleiten. Jeder bestätigte Fall von echten Pocken sollte als internationaler Notfall angesehen werden, bei dem unverzüglich Meldung an die Gesundheitsbehörden erstattet wird. Es müssen Vorkehrungen gegen Tröpfcheninfektionen und gegen aerogen übertragene Infektionen für wenigstens 17 Tage bei *allen* Personen, die direkten Kontakt mit dem Indexfall hatten, getroffen werden; dies gilt insbesondere bei nicht geimpften Personen. In einer zivilen Umgebung mag sich die strikte Quarantäne von asymptomatischen Kontaktpersonen als nicht praktikabel und nicht durchsetzbar erweisen. Eine annehmbare Alternative könnte sein, von Kontaktpersonen eine tägliche Kontrolle ihrer Körpertemperatur zu verlangen. Jeder Anstieg der Temperatur über 38 °C innerhalb der 17 Tage nach Exposition gegenüber einem bestätigten Fall würde auf die Entwicklung einer Pockenerkrankung hindeuten. Die Kontaktperson sollte in diesem Fall unverzüglich abgesondert werden (vorzugsweise zuhause) und isoliert bleiben, bis der Pockenverdacht entweder bestätigt oder ausgeschlossen wurde. Patienten gelten als ansteckend, bis die letzten Borken abgefallen sind. Alle Personen, die waffenfähigem Variolavirus oder einem klinischen Pockenfall gegenüber exponiert wurden, sollten sofort geimpft oder wiedergeimpft werden.

Umstritten ist das Potential für eine aerogene Ausbreitung auf andere als enge Kontaktpersonen. Im allgemeinen bedarf es eines engen persönlichen Kontakts für eine sichere Übertragung. Trotzdem war die Fähigkeit des Variolavirus für eine aerogene Übertragung bei niedriger Luftfeuchtigkeit in zwei Krankenhausausbrüchen alarmierend. Pockenpatienten waren ab dem Zeitpunkt des Auftretens ihres eruptiven Exanthems infektiös, beginnend meist am dritten bis sechsten Tag nach dem Auftreten von Fieber. Wenn der Patient Husten zeigte, war die Infektiosität deutlich erhöht. Indirekte Übertragung über kontaminierte Bettwäsche und andere Infektionsquellen war selten. Einige enge Kontaktpersonen trugen Virus im Rachenraum, ohne Krankheitszeichen zu entwickeln und kommen deshalb als Quellen für sekundäre Übertragungen in Betracht.

Eine Impfung mit klinisch gesichertem Erfolg (Bläschen mit Narbenbildung) innerhalb der letzten drei Jahre gilt als Zeichen dafür, dass eine Person Immunität gegen Pocken entwickelt hat. Allerdings ist es schwierig, die ausreichende Impfung von Truppen im Kriegsfall zu überprüfen. Deshalb erscheint es aus militärmedizinischer Sicht ratsam, alle möglicherweise exponierten Personen routinemässig erneut zu impfen, wenn eine signifikante Möglichkeit zur Pockenexposition bestünde. In den USA wurden im Juni 2002 Empfehlungen veröffentlicht, die den Kreis von zu impfenden zivilen Erstrespondern eingrenzen.

Antivirale Medikamente zum Gebrauch gegen echte Pocken befinden sich in der Erprobung. Für Cidofovir wurden *in vitro* und *in vivo* signifikante Wirkung im Tierversuch nachgewiesen. Ob Cidofovir beim Menschen Vorteile gegenüber einer unmittelbaren postexpositionellen Impfung bringen würde, ist nicht untersucht.

PROPHYLAXE

Impfung: Pockenimpfstoff (Vakziniavirus) wird meist über zwei parallele intradermale Inokulationen mit einer Lanzette appliziert. Dieser Vorgang wurde wegen der resultierenden bleibenden Narbe als Skarifizierung bezeichnet. Eine Impfung nach Exposition gegenüber waffenfähig aufbereitetem Pockenvirus oder einem Pockenfall kann die Krankheit verhindern oder im Verlauf abschwächen, wenn sie so bald wie möglich, vorzugsweise innerhalb von 7 Tagen nach Exposition erfolgt. An der Inokulationsstelle erscheint typischerweise 5-7 Tage nach der Impfung ein Bläschen mit umgebendem Erythem und Verhärtung. Die Läsion entwickelt Schorf und heilt über die folgenden 1-2 Wochen allmählich ab.

Leichte Temperaturerhöhung bzw. niedriges Fieber und axilläre Lymphknotenschwellung gehören zu den Nebenwirkungen. Das Begleiterythem und die Verhärtung des Impfbläschens werden häufig als bakterielle Superinfektion fehldiagnostiziert. Zu den ernsthafteren Reaktionen nach einer Erstimpfung gehören die Sekundärinokulation des Virus auf andere Stellen wie Gesicht, Augenlider oder andere Personen (~ 6/10.000 Impfungen) und generalisierte Vakzinia. Darunter versteht man eine systemische Ausbreitung des Virus mit mukokutanen Läsionen ausserhalb der primären Impfstelle (~ 3/10.000 Impfungen).

Die Impfung ist *kontraindiziert* unter den folgenden Bedingungen: Immunsuppression, HIV-Infektion, Vorgeschichte von oder klinische Hinweise auf Ekzeme oder gegenwärtige Kontakte mit solchen Personen im Haushalt, mit Geschlechtspartnern oder anderem engen körperlichen Kontakt. Weiter sollte während einer Schwangerschaft nicht geimpft werden. Trotz dieser Warnhinweise stellen die meisten Behörden fest, dass mit Ausnahme einer wesentlichen Beeinträchtigung der Immunabwehr keine absoluten Kontraindikationen für die postexpositionelle Impfung einer Personen bestehen, die nach bestem Ermessen gegenüber Pockenviren exponiert war. Allerdings wird bei Schwangeren und bei Ekzematikern eine gleichzeitige Gabe von Vakzinia-Immunglobulin empfohlen.

Passive Immunprophylaxe: Vakzinia-Immunglobulin (VIG) ist allgemein indiziert zur Behandlung von Komplikationen durch Pockenimpfstoff (Vakzinia). Es sollte bei Gabe des Impfstoffs verfügbar sein. Beschränkte Daten legen nahe, dass Vakzinia-Immunglobulin bei der Postexpositionsprophylaxe von Pocken wirksam sein kann, wenn es innerhalb einer Woche nach Exposition und zeitgleich mit der Impfung verabreicht wird. Bei Personen ohne Kontraindikation gegen die Impfung wird nur die Impfung empfohlen. Wenn mehr als eine Woche seit der Exposition vergangen ist, erscheint eine gleichzeitige Impfung und Immunglobulingabe angezeigt, sofern beide Produkte zur Verfügung stehen. Die Dosierung für Prophylaxe und Therapie beträgt 0,6 ml/kg intramuskulär. Wegen des großen Volumens (42 Milliliter bei einer 70 kg schweren Person) würde man die Gesamtdosis auf mehrere Körperstellen und über 24 bis 36 Stunden verteilt applizieren.

Venezolanische Pferdeenzephalitis

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Zeichen und Symptome: Inkubationszeit 1-6 Tage. Eine akute systemische fieberhafte Erkrankung, bei der sich bei einem kleinen Prozentsatz der Erkrankten eine Enzephalitis entwickelt (4 % bei Kindern; < 1 % bei Erwachsenen). Allgemeines Krankheitsgefühl, Fieberspitzen, schwere Kopfschmerzen, Lichtscheu und Muskelschmerzen über 24-72 Stunden. Übelkeit, Erbrechen, Husten, Halsschmerzen und Durchfall können folgen. Bis zur vollständigen Erholung von Unwohlsein und Ermüdung vergehen 1-2 Wochen. Die Inzidenz von ZNS-Erkrankungen und damit verbundener Morbidität und Mortalität wäre nach einem B-Waffen-Angriff deutlich höher.

Diagnose: Wird klinisch und epidemiologisch gestellt. Körperliche Untersuchungsbefunde sind unspezifisch. Im weißen Blutbild kann sich eine auffällige Leukopenie und Lymphopenie zeigen. Das Virus kann aus Serum, in einigen Fällen aus Rachenabstrichen isoliert werden. Sowohl neutralisierende als auch IgG-Antikörper in gepaarten Seren oder der Nachweis von VEE-spezifischem IgM in einer einzelnen Serumprobe deuten auf eine kürzliche Infektion hin.

Behandlung: Nur unterstützende Therapie. Bei unkomplizierten VEE-Infektionen Gabe von Analgetika zur Linderung von Kopf- und Muskelschmerzen. Bei Patienten mit Enzephalitis können Antikonvulsiva und intensive unterstützende Maßnahmen erforderlich sein, um die Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz aufrecht zu erhalten, ausreichende Atmung sicherzustellen und Komplikationen durch sekundäre bakterielle Infektionen zu vermeiden.

Prophylaxe: Ein attenuierter Lebendimpfstoff in klinischer Erprobung ist verfügbar. Ein zweiter, formalininaktivierter Totimpfstoff steht zur Boosterung von Antikörpertitern bei Personen zur Verfügung, die zunächst den erstgenannten Impfstoff erhalten haben. Keine postexpositionelle Immunprophylaxe. Im Tierversuch haben sich Alpha-Interferon und der Interferon-Induzierer Poly-ICLC als hochwirksam zur Postexpositionsprophylaxe erwiesen. Klinische Daten vom Menschen gibt es nicht.

Isolierung und Dekontaminierung: Patienten müssen nicht isoliert oder unter Quarantäne gestellt werden. Standardmaßnahmen und zusätzlich Vektorkontrolle, solange der Patient febril ist. Es gibt keine Hinweise auf eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch oder von Pferd zu Mensch. Das Virus kann durch Hitze (80 °C über 30 Minuten) und Standarddesinfektionsmittel zerstört werden.

ÜBERBLICK

Der Venezolanische Pferdeenzephalitis-Viruskomplex (Venezolanisches Pferdefieber, Venezuelan Equine Encephalitis, VEE) besteht aus einer Gruppe von acht Alphaviren, die durch Stechmücken übertragen werden. VEE ist im nördlichen Südamerika und Trinidad endemisch und kann selten Fälle von humaner Enzephalitis in Mittelamerika, Mexiko und Florida verursachen. Die Viren können beim Menschen und bei Equiden (Pferdeartige: Pferde, Maultiere, Maulesel, Esel) schwere Krankheitsbilder hervorrufen. Natürliche Infektionen werden durch Stiche zahlreicher Mückenarten erworben. Equiden sind verstärkende Wirtstiere und Quelle für die Infektion von Stechmücken.

Westliche und Östliche Pferdeenzephalitisviren sind dem VEE-Komplex ähnlich, lassen sich klinisch oftmals schwer unterscheiden und weisen Ähnlichkeiten beim Übertragungsweg und bei der Epidemiologie auf. Als infektiöse Dosis beim Menschen werden 10-100 infektiösen Einheiten angenommen, worin der Hauptgrund für die Einstufung des VEE-Virus als militärisch wirkungsvoller Biowaffen-Erreger liegt. Für eine wirksame Übertragung von VEE in einem B-Waffenangriff muss weder die Populationsdichte infizierter Moskitos noch die Aerosolkonzentration der Viruspartikel besonders hoch sein. Es gibt keine Hinweise auf eine direkte Übertragung des Virus von Mensch zu Mensch oder vom Pferd auf den Menschen. Eine natürlich vorkommende Übertragung durch Aerosol ist nicht bekannt. VEE-Partikel gelten als instabil unter Umgebungsbedingungen und sind deshalb nicht so beständig wie die bakteriellen Erreger von Q-Fieber, Tularämie oder Anthrax. Hitze und übliche Desinfektionsmittel vermögen den VEE-Viruskomplex leicht abzutöten.

GESCHICHTE UND BEDEUTUNG

Zwischen 1969 und 1971 tauchte eine Epizoonose durch einen "hoch pathogenen Stamm" von VEE in Guatemala auf, wanderte durch Mexiko und sprang im Juni 1971 auf Texas über. Dieser Stamm war sowohl bei Pferdeartigen als auch beim Menschen virulent. In Mexiko verendeten 8.000-10.000 Pferde, Esel und Maultiere, zehntausende von Equiden erkrankten. Unter Menschen kam es zu 17.000 Erkrankungen, jedoch nicht zu Todesfällen. In Texas verendeten über 10.000 Pferde. Nachdem die Krankheit die texanische Grenze überschritten hatte, wurde ein nationaler Notstand erklärt und Reserven mobilisiert, um pferdeartige Tiere in 20 Bundesstaaten zu impfen (95 % aller Pferde und Esel wurden geimpft, insgesamt über 3,2 Millionen Tiere), Quarantänemaßnahmen für Pferdeartige einzurichten und die Stechmückenpopulation im Tal des Rio Grande und entlang der Küste am Golf von Mexiko durch breit angelegten Einsatz von Insektiziden zu bekämpfen. Ein zweiter Ausbruch von VEE im Jahr 1995 in Venezuela und Kolumbien betraf über 75.000 Erkrankungen beim Menschen und mehr als 20 Todesfälle.

VEE ist besser erforscht als östliche oder westliche Pferdeenzephalitis. Das liegt in erster Linie daran, dass VEE als B-Waffenerreger in den 50er- und 60er-Jahren im Rahmen des amerikanischen Offensivwaffenprogramms getestet wurde. Andere Länder wurden oder werden ebenfalls verdächtigt, den Erreger waffenfähig gemacht zu haben. In Umsetzung von Präsident Nixons Entscheidung Nr. 35 zur Nationalen Sicherheit vom November 1969, nach der die Lagerbestände an B-Waffen zu vernichten waren, wurden auch alle Bestände von VEE in den USA öffentlich vernichtet.

VEE-Viren könnten theoretisch in großen Mengen in flüssiger oder getrockneter Form hergestellt werden; die erforderlichen Anlagen sind vergleichsweise unkompliziert und billig. Die so erzeugte Form des VEE-Viruskomplex könnte vorsätzlich als Aerosol verbreitet werden und wäre hochinfektiös. Auch eine vorsätzliche Verbreitung von infizierten Stechmücken wäre möglich, die das Virus wahrscheinlich lebenslang übertragen könnten. Der VEE-Viruskomplex ist relativ stabil unter Lagerung und den für eine waffenfähige Aufbereitung notwendigen Manipulationen.

Bei natürlichen Ausbrüchen unter Menschen gehen den Erkrankungen von Menschen stets schwere und oftmals tödlich verlaufende Enzephalitiden bei Pferdeartigen (Mortalität 30-90 %) voraus. Bei einem B-Waffen-Angriff mit einem vorsätzlich als Aerosol verbreiteten Virus würden Erkrankungen beim Menschen höchst wahrscheinlich zuerst oder zeitgleich mit Erkrankungen bei Equiden auftreten. Bei natürlich auftretenden Epidemien könnten Erkrankungs- oder Todesfälle unter wilden oder frei umherziehenden Pferden oder Eseln möglicherweise nicht vor Auftreten von Erkrankungen beim Menschen erkannt werden. So könnte ein natürlicher Ausbruch mit einem B-Angriff verwechselt werden und Angaben zum Erkrankungsbeginn sollten deshalb mit Vorsicht betrachtet werden. Verlässlicher zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit eines B-Angriffs wäre das Auftreten von VEE außerhalb des natürlichen geografischen Verbreitungsgebiets. Ein B-Waffen-Angriff in einer Region, in der Pferde und als Vektoren geeignete Stechmücken leben, könnte eine Epizoonose bzw. eine Epidemie auslösen.

KLINISCHE ZEICHEN

Die Anfälligkeit für das Virus ist hoch (90-100 %). Annähernd 100 % der Infizierten entwickeln klinische Krankheitszeichen. Die Letalität von VEE liegt unter < 1 %, wobei sie bei sehr jungen oder alten Personen etwas höher ist. Nach Erholung von der Infektion entwickelt sich eine ausgeprägte kurz- und langfristige Immunität.

VEE ist primär eine akute, fieberhafte Erkrankung, die den Erkrankten ausser Gefecht setzt. Nur bei einem kleinen Prozentsatz der Infizierten entwickelt sich eine Enzephalitis. Die meisten VEE-Infektionen verlaufen leicht (EEE und WEE sind überwiegend Enzephalitisinfektionen). Nach einer Inkubationszeit zwischen 1-6 Tagen beginnt die Erkrankung für gewöhnlich plötzlich. Die akute Phase dauert 24-72 Stunden; sie ist gekennzeichnet durch allgemeine Abgeschlagenheit, Schüttelfrost, hohe Fieberspitzen (38 °C - 40,5 °C), Rigor, schwere Kopfschmerzen, Lichtscheu und Muskelschmerzen in den Beinen und der Lumbosakralgegend. Übelkeit, Erbrechen, Husten, rauher Hals und Durchfall können folgen. Zu den klinischen Zeichen gehören injizierte Konjunktiven, Rachenerythem und Druckschmerzhaftigkeit der Muskeln. Die Patienten wären infolge von Abgeschlagenheit und Müdigkeit für 1-2 Wochen bis zur Erholung einsatzunfähig.

Bei natürlichen Epidemien entwickeln etwa 4 % der infizierten Kinder (< 15 Jahren) und weniger als 1 % der Erwachsenen Zeichen einer schweren ZNS-Infektion (Letalität unter Kindern 35 % und 10 % unter Erwachsenen). Erwachsene entwickeln im Verlauf natürlicher Infektionen nur selten neurologische Komplikationen. Tierversuche mit Aerosolen lassen vermuten, dass die Inzidenz von ZNS-Erkrankungen mit der damit assoziierten Morbidität und Mortalität nach einem B-Waffen-Angriff wesentlich höher wäre, da das VEE-Virus den *N. olfactorius* befallen und sich direkt auf das ZNS ausbreiten würde. Leichte ZNS-Befunde wären Lethargie, Somnolenz oder leichte Verwirrung, jeweils mit oder ohne Nackensteifigkeit. Krampfanfälle, Ataxie, Lähmungen

oder Koma folgen einer ernsteren ZNS-Beteiligung nach. Eine VEE-Infektion während der Schwangerschaft kann Enzephalitis beim Fötus, Plazentaschäden, Abort oder schwere kongenitale neuroanatomische Anomalien hervorrufen.

DIAGNOSE

Die Diagnose einer VEE wird nach Klinik und Epidemiologie vermutet, aber durch Isolierung des Virus, Serologie und PCR bestätigt. Zu den verschiedenen verfügbaren serologischen Tests gehören IgG, IgM/ELISA, indirekter Immunfluoreszenztest (IIFT), Hämagglutinations-Hemmtest und Komplementbildungsreaktion (KBR). Bei Personen ohne bekannte frühere Exposition gegenüber Viren aus dem VEE-Komplex kann eine Vermutungsdiagnose über den Nachweis von IgM-Antikörpern in einer 5-7 Tage nach Krankheitsbeginn gewonnenen Serumprobe gestellt werden. PCR-Verfahren sind als Bestätigungstests verfügbar, im allgemeinen allerdings nur in Referenzlabors.

Geeignete Proben für diagnostische Tests sind Blutkultur (nur in Labors der Sicherheitsstufe L-3), Seren aus der akuten und der Genesungsphase und Liquor. Die Virämie in der akuten Krankheitsphase (aber nicht während einer Enzephalitis) ist im allgemeinen ausgeprägt genug, um einen Virusnachweis durch einen Antigen-Capture ELISA zu ermöglichen. Die Isolierung des Virus ist zeitaufwendig, kann aber durch Beimpfen von Zellkulturen oder Baby-Mäusen (ein Goldstandard zur Identifizierung von VEE) mit Serum und Material aus Rachenabstrichen erfolgen. VEE sollte nur in Labors der Biosicherheitsstufe L-3 isoliert werden.

Im weißen Blutbild zeigt sich eine auffällige Leukopenie und Lymphopenie. Bei Fällen mit Enzephalitis kann der Liquordruck erhöht sein; der Liquor kann bis zu 1.000 Leukozyten/mm³ (vornehmlich mononukleäre Zellen) und leicht erhöhte Eiweißwerte zeigen.

Ein Ausbruch von VEE kann klinisch schwer von Influenza zu unterscheiden sein. Diagnostisch richtungweisend sind das Auftreten eines kleinen Anteils von neurologischen Krankheitsfällen oder Tierkrankheiten unter Pferdeartigen. Diese Indikatoren können allerdings bei einem B-Angriff fehlen. Ein B-Angriff mit Aerosol könnte zu einem Ausbruch von fieberhaften Meningoenzephalitiden mit Krampfanfällen und Koma führen. Im Kontext mit biologischer Kriegführung würden zur Differentialdiagnose andere Ursachen für eine aseptische Meningitis und Meningoenzephalitis gehören.

MEDIZINISCHE MAßNAHMEN

Es gibt keine spezifische antivirale Therapie. Die Behandlung ist deshalb nur unterstützend. Patienten mit unkomplizierter VEE-Infektion können zur Linderung der Kopf- und Muskelschmerzen mit Analgetika behandelt werden. Wenn sich eine Enzephalitis entwickelt, können Antikonvulsiva und intensive unterstützende Maßnahmen erforderlich sein, um die Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz aufrecht zu erhalten, ausreichende Atmung sicherzustellen und sekundäre bakterielle Infektionen mit nachfolgenden Komplikationen zu vermeiden. Die Patienten sollten in einem Raum mit Fliegenfenstern behandelt werden oder in Unterkünften, die bis wenigstens 5 Tage nach Krankheitsbeginn oder bis zur Entfieberung mit einem rückstandsbildenden, lang wirkenden Insektizid behandelt wurden, da Erkrankte für wenigstens 72 Stunden für Steckmücken infektiös sein können. Eine Isolierung von Patienten oder Quarantänemaßnahmen sind nicht erforderlich; Standardvorkehrungen, bei febrilen Patienten

verstärkt durch Maßnahmen zur Vektorkontrolle, bieten ausreichenden Schutz gegen Übertragung. Eine Übertragung von Patient zu Patient durch Tröpfcheninfektion wurde nicht nachgewiesen. Das Virus kann durch Hitze (80 °C über 30 Minuten) und durch übliche Desinfektionsmittel zerstört werden.

PROPHYLAXE

Impfung: Zwei nicht zugelassene Humanimpfstoffe befinden sich in klinischer Erprobung. Der erste Impfstoff in Erprobung (Bezeichnung TC-83) wurde in den 60er-Jahren entwickelt. Es handelt sich um einen attenuierten Lebendimpfstoff, der durch Zellkulturen vermehrt wird. Er wird vom Salk Institute hergestellt. Dieser Impfstoff ist nicht gegen alle Serotypen des VEE-Viruskomplex wirksam. Er wurde zum Schutz von mehreren tausend Personen gegen Laborinfektionen eingesetzt und ist gegenwärtig zur veterinärmedizinischen Anwendung bei Pferdeartigen zugelassen (und wurde bei der Epizoonose in Texas 1970-71 bei Pferden angewandt), ist beim Menschen aber ein Produkt in Erprobung (IND). Der Impfstoff wird als einmalige Dosis von 0,5 ml subkutan appliziert. Fieber, Unwohlsein und Kopfschmerzen treten bei ungefähr 20 % der Geimpften auf. Bei 10 % dieser Geimpften können die Beschwerden moderat bis schwer sein, um Bettruhe für 1-2 Tage zu rechtfertigen. Weitere 18 % der Geimpften entwickeln keine nachweisbaren neutralisierenden Antikörper, wobei unbekannt ist, ob diese Personen im Falle einer Belastung empfänglich für klinische Infektionen sind. Zu den zeitweisen Kontraindikationen gehören eine gleichzeitige Virusinfektion und Schwangerschaft.

Ein zweiter Impfstoff in Erprobung (Bezeichnung C-84) wurde bei Versuchspersonen getestet, ist aber nicht zur Anwendung am Menschen zugelassen. Er wird durch Inaktivierung des TC83-Stamms mit Formalin hergestellt. Dieser Impfstoff wird nicht zur Erstimmunisierung verwendet, sondern wird zur Boosterung von Nonrespondern auf TC-83 eingesetzt. Man gibt insgesamt bis zu drei subkutane Injektionen zu jeweils 0,5 ml in Abständen von 2-4 Wochen oder bis Antikörperbildung nachweisbar ist. Periodische Auffrischimpfungen sind erforderlich. Im Tierversuch schützt der C-84-Impfstoff allein Nager nicht gegen eine experimentelle Aerosolexposition. Deshalb wird C-83 nur als Booster für den TC-84-Impfstoff verwendet.

Wie bei allen Impfstoffen hängt die Schutzwirkung von der Höhe der nachfolgenden Erregerdosis ab; ein Impfstoff-induzierter Schutz könnte durch extrem hohe Pathogenmengen überwunden werden. Forschungen zur Herstellung eines rekombinanten VEE-Impfstoffs laufen.

Immunprophylaxe: Gegenwärtig steht keine prä- oder postexpositionelle Immunprophylaxe zur Verfügung.

Chemoprophylaxe: Im Tierversuch haben sich Alpha-Interferon und der Interferon-Induzierer Poly-ICLC als hochwirksam zur postexpositionellen Chemoprophylaxe von VEE erwiesen. Es gibt keine klinischen Daten, nach denen die Wirksamkeit dieser Medikamente beim Menschen beurteilt werden könnte.

Virale Hämorrhagische Fieber

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Zeichen und Symptome: Virale hämorrhagische Fieber (VHF) sind fieberhafte Erkrankungen, die einher gehen können mit Rötungen von Gesicht und Brust, Petechien, Blutungen, Ödemen, Hypotonie und Schock. Unwohlsein, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Erbrechen und Durchfall können bei jedem viralen hämorrhagischen Fieber auftreten.

Diagnose: Die endgültige Diagnose beruht auf spezifischen virologischen Verfahren. Das gehäufte Auftreten von Patienten mit einem hämorrhagischen Fiebersyndrom sollte an die Diagnose eines viralen hämorrhagischen Fiebers denken lassen.

Behandlung: Intensive unterstützende Maßnahmen können erforderlich sein. Eine antivirale Behandlung mit Ribavirin kann bei einigen dieser Infektionen hilfreich sein (verfügbar nur als experimentelle Behandlung nach besonderem Protokoll). Bei Argentinischem hämorrhagischem Fieber kann Plasma von Rekonvaleszenten wirksam sein (verfügbar nur als experimentelle Behandlung nach besonderem Protokoll).

Prophylaxe: Gelbfieberimpfstoff ist der einzige gegen ein virales hämorrhagisches Fieber zugelassene Impfstoff. Eine Prophylaxe mit Ribavirin kann gegen Lassa-Fieber, Rift Valley-Fieber, hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber und möglicherweise hämorrhagisches Hantaan-Fieber wirksam sein (verfügbar nur als experimentelle Behandlung nach besonderem Protokoll).

Isolierung und Dekontaminierung: Bei Verdacht auf oder gesicherter Erkrankung an Lassa-Fieber, hämorrhagischem Krim-Kongo-Fieber oder Filovirus-Infektionen sind Isolierung und Vorkehrungen gegen Übertragung durch direkten Kontakt angezeigt. Zusätzlich sind Mund-/Nasenschutz und Augenschutz für Personen angezeigt, die näher als einen Meter an den Patienten herankommen. Wenn Patienten mit diesen Diagnosen Husten, Erbrechen, Durchfall oder Blutungen aufweisen, sollten Vorkehrungen zum Atemschutz zu Vorkehrungen gegen aerogen übertragene Krankheiten ausgeweitet werden. Dazu gehören die Verwendung eines auf Dichtigkeit geprüften Respirators, ein batteriebetriebener Respirator mit Luftfilter oder ein Respirator mit Überdruckversorgung.

ÜBERBLICK

Die viralen hämorrhagischen Fieber sind eine Gruppe von verschiedenen Erkrankungen, die alle durch RNA-Viren aus vier Virusfamilien hervorgerufen werden. Zu den *Arenaviridae* gehören die Verursacher des Argentinischen, Bolivianischen und Venezolanischen hämorrhagischen Fiebers und des Lassa-Fiebers. Zu den *Bunyaviridae* gehören die Mitglieder des Genus *Hantavirus*, das hämorrhagische Krim-Kongo-Fieber aus dem Genus *Nairovirus* und das Rift Valley-Fieber aus dem Genus *Phlebovirus*. Die *Filoviridae* umfassen Ebola und das Marburg-Virus. Zu den *Flaviviridae* gehören Dengue und das Gelbfiebervirus. Diese Viren werden auf unterschiedliche Art verbreitet; einige können auf den Menschen über die Atemwege übertragen werden. Für viele dieser Viren gibt es keine Hinweise auf eine waffenfähige Aufbereitung. Wegen ihrer *möglichen Eignung* für eine Verbreitung als Aerosol oder eine waffenfähige Aufbereitung oder der Wahrscheinlichkeit einer Verwechslung mit ähnlichen Agenzien, die waffenfähig aufbereitet werden könnten, wurden sie trotzdem in dieses Handbuch aufgenommen.

GESCHICHTE UND BEDEUTUNG

Diese Viren sind sehr unterschiedlich und kommen in verschiedenen Regionen der Welt endemisch vor. Eine vollständige Darstellung ihrer Geschichte würde deshalb den Rahmen dieses Handbuchs sprengen. Einige bemerkenswerte Ereignisse können jedoch Einblick in ihre mögliche Bedeutung als biologische bedrohliche Erreger geben.

Arenaviridae: Das Argentinische hämorrhagische Fieber (AHF) wird vom Junin-Virus verursacht. Es wurde erstmals 1955 bei Maiserntearbeitern beschrieben. Jedes Jahr treten in der Argentinischen Pampa zwischen 300 und 600 Fälle auf. Bolivianische, Brasilianische und Venezolanische hämorrhagische Fieber werden durch die verwandten Machupo-, Guanarito- und Sabia-Viren verursacht. Das Lassa-Virus ist ein Krankheitserreger in Westafrika. Sein Reservoir sind Kleinnagetiere. Das Virus wird durch Inhalation von Staub übertragen, der mit den Ausscheidungen der Nager kontaminiert ist.

Bunyaviridae: Das hämorrhagische Krim-Kongo-Fieber ist eine durch Zecken übertragene Krankheit, die auf der Krim und in Teilen von Afrika, Europa und Asien vorkommt. Sie kann auch durch Kontakt mit infizierten Tieren sowie in Gesundheitseinrichtungen verbreitet werden. Rift Valley-Fieber (RVF) wird durch Stechmücken übertragen und kommt in Afrika vor. Hantaviren werden von Nagetieren beherbergt; sie haben eine weite geografische Verbreitung. Hantaan und eng verwandte Viren verursachen hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom. Sie sind auch als Koreanisches hämorrhagisches Fieber oder epidemische hämorrhagische Fieber bekannt. Dies ist die häufigste durch Hantaviren hervorgerufene Krankheit. Sie wurde vor dem 2. Weltkrieg in der Mandschurei entlang des Amur-Flusses beschrieben, später unter UN-Truppen während des Koreakrieges und in der Folgezeit in Japan, China und im russischen Fernen Osten. Schwere Krankheitsbilder treten auch in einigen Balkanländern einschließlich Bosnien, Serbien und Griechenland auf. Die Nephropathia epidemica ist eine leichtere Krankheit, die in Skandinavien und anderen Teilen Europas auftritt; sie wird durch Stämme verursacht, die von Rötelmäusen und anderen Wühlmausartigen (*Arvicolidae*) beherbergt werden. Darüber hinaus verursachen neu entdeckte Hantaviren auf dem amerikanischen Kontinent das Hantavirus Pulmonary

Syndrome (HPS). Die Hantaviren werden durch Inhalation von Staub, der mit Nagerexkrementen kontaminiert ist, auf den Menschen übertragen.

Filoviridae: Ebola-Fieber wurde erstmals 1976 in der westlichen äquatornahen Provinz des Sudan und der nahegelegenen Region von Zaire erkannt. Ein zweiter Ausbruch ereignete sich 1979 im Sudan. Ein großer Ausbruch mit 316 Fällen im Jahr 1985 in Kikwit (in Zaire) entwickelte sich aus einem einzigen Indexfall. Später kam es zu Ausbrüchen in Gabun und der Elfenbeinküste. Die afrikanischen Virusstämme verursachen schwere Krankheitsverläufe und Todesfälle. Warum diese Krankheit nur selten auftritt, ist unbekannt. Ein verwandtes Virus (Ebola Reston) wurde 1989 bei Affen isoliert, die aus den Philippinen in die USA eingeführt wurden und danach hämorrhagisches Fieber entwickelten. Obwohl subklinisch verlaufende Infektionen unter exponierten Tierpflegern auftraten, ist Ebola Reston wohl nicht humanpathogen. Sechsmal kam es zu Ausbrüchen von Marburg-Fieber: fünfmal in Afrika und einmal in Europa. Der erste erkannte Ausbruch ereignete sich in Marburg und in Jugoslawien unter Personen, die mit afrikanischen grünen Meerkatzen (African green monkeys) Kontakt hatten; es kam zu 31 Erkrankungen und 7 Todesfällen. Filoviren können durch direkten Kontakt mit infektiösem Blut, Körperausscheidungen, Organen oder Sperma von Mensch zu Mensch übertragen werden. Ebola Reston breitete sich offenbar unter Affen und von Affen auf den Menschen über die Atemwege aus. Die natürlichen Reservoirs der Filoviren sind unbekannt.

Flaviviridae: Gelbfieber und Dengue-Fieber sind zwei durch Stechmücken übertragene Krankheiten, die in der Militärgeschichte von Feldzügen und der Militärmedizin große Bedeutung haben. Zu den von Zecken übertragenen Flaviviren gehören die Erreger der Kyasanur-Forest-Krankheit in Indien und das hämorrhagische Omsk-Fieber in Sibirien.

Mit Ausnahme des Dengue-Virus sind alle Erreger von viralen hämorrhagischen Fiebern im Labor als Aerosol übertragbar. Angesichts ihrer Infektiosität als Aerosol und der bei einigen Viren hohen Letalität ist es vorstellbar, dass diese Viren von einem Gegner als biologische Kampfstoffe eingesetzt werden könnten.

KLINISCHE ZEICHEN

Das von diesen Erregern u. U. verursachte klinische Syndrom wird allgemein als virales hämorrhagisches Fieber oder VHF bezeichnet. Zielorgan beim VHF-Syndrom ist die Gefäßwand. Entsprechend geht das klinisch vorherrschende Bild in der Regel auf Schäden an kleinen Blutgefäßen und Veränderungen der Gefäßpermeabilität zurück.

Nicht alle infizierten Patienten entwickeln ein virales hämorrhagisches Fieber. Welche Wirtsfaktoren und welche Eigenschaften der Virusstämme für den Pathomechanismus verantwortlich sein könnten, ist divergent und unsicher zugleich. Zum Beispiel wurde für hämorrhagisches Dengue-Fieber ein immunpathogener Mechanismus identifiziert, der üblicherweise bei Patienten abläuft, die früher mit einem heterologen Dengue-Serotyp infiziert waren. Antikörper gegen den ersten Stamm fördern die Aufnahme von Dengue-Virus in zirkulierende Monozyten. Diese Zellen exprimieren dann auf ihrer Oberfläche virale Antigene. Eine Lyse der infizierten Monozyten durch zytotoxische T-Zellenantwort führt zur Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen, von Gerinnungsförderern und von gerinnungshemmenden Substanzen, die wiederum zur Verletzung und Permeabilität der Gefäße, zu Komplementaktivierung und einer systemischen Koagulopathie führen.

Eine disseminierte intravaskuläre Koagulopathie wurde bei Rift Valley-, Marburg- und Ebola-Fieber angegeben. Bei den meisten viralen hämorrhagischen Fiebern ist die Ätiologie der Koagulopathie multifaktoriell (z. B. Leberschädigung, Verbrauchskoagulopathie und primäre Knochenmarksschädigung der Megakaryozyten).

Gemeinsame Symptome sind Fieber, Muskelschmerzen und Erschöpfung. Die körperliche Untersuchung kann lediglich injizierte Konjunktiven, leichte Hypotonie, Gesichtsrötung und petechiale Blutungen erbringen. Das Vollbild eines viralen hämorrhagischen Fiebers entwickelt sich typischerweise hin zum Schock und einer generalisierten Schleimhautblutung, oftmals begleitet von Zeichen einer Beteiligung der Lungen, des blutbildenden und des Nervensystems. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion korreliert mit dem Grad der kardiovaskulären Funktionseinschränkung; Ausnahme ist das Hantaan-Fieber, bei dem das Nierenversagen Teil des eigentlichen Krankheitsprozesses ist.

Ausser epidemiologischen und nachrichtendienstlichen Erkenntnissen können einige charakteristische klinische Eigenschaften auf einen bestimmten Erreger hindeuten. So kommt eine Beteiligung der Leberfunktion bei viralen hämorrhagischen Fiebern häufig vor. Ein von Gelbsucht und anderen Zeichen einer Hepatitis dominiertes klinisches Bild sieht man aber nur bei einigen Fällen von Rift Valley-Fieber, Krim-Kongo-Fieber, Marburg- und Ebola-Fieber sowie Gelbfieber. Bei der Kyanasur-Forest-Krankheit und beim hämorrhagischen Omsk-Fieber ist eine Lungenbeteiligung bemerkenswert, weiter ein biphasischer Krankheitsverlauf mit nachfolgenden ZNS-Manifestationen. Unter den Arenavirusinfektionen vermag das Lassa-Fieber über Flüssigkeitsverlust durch gestörte Kapillarpermeabilität schwere periphere Ödeme zu verursachen, Blutungen sind hingegen ungewöhnlich, während die in Südamerika vorkommenden Arenaviren häufig Hämorrhagien verursachen. Schwere Blutungen und nosokomiale Übertragung sind typisch für das Krim-Kongo-Fieber. Beim Rift-Valley-Fieber sieht man häufig eine Retinitis. Eine Beeinträchtigung oder ein Verlust des Hörvermögens findet man häufig bei Personen, die ein Lassa-Fieber überlebt haben.

Wegen ihres weltweiten Vorkommens sollen Hantavirus-Infektionen näher betrachtet werden. Das klassische hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom hat einen schweren Verlauf, der von Fieber über Blutungen, Schock, Nierenversagen und Polyurie fortschreitet. Die Nephropathia epidemica zeigt auffälliges Fieber, Muskelschmerzen, Bauchschmerzen und Oligurie, jedoch ohne Schock oder schwere Hämorrhagien. Bei nordamerikanischen Fällen von Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) durch das Sin Nombre-Virus fehlen hämorrhagische Zeichen und Nierenversagen, trotzdem haben sie wegen einer schnell fortschreitenden und schweren pulmonalen Kapillarpermeabilitätsstörung eine sehr hohe Mortalität (Atemnotsyndrom). Diese Syndrome können sich überlagern. Ein subklinisches oder klinisches Lungenödem kann beim hämorrhagischen Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) und bei der Nephropathia epidemica auftreten. Ein durch südamerikanische Hantaviren und das Bayou und Black Creek Canal-Virus in Nordamerika ausgelöstes HPS wurde mitunter auch schon durch ein HFRS kompliziert.

Die Mortalität kann erheblich sein und zwischen 0,2 % bei der Nephropathia epidemica bis 50 zu 90 % bei Ebola-Opfern liegen.

DIAGNOSE

Eine genaue Reiseanamnese und ein hohes Maß an Wachsamkeit und Aufmerksamkeit sind für die Diagnose eines viralen hämorrhagischen Fiebers entscheidend. Patienten mit Arena- oder Hantavirusinfektionen erinnern sich oftmals daran, dass sie in der vermutlichen Inkubationszeit Ratten, Mäuse oder andere Nagetiere gesehen haben. Da die Viren über Staub bzw. Aerosol aus Exkrementen oder über Kontamination in der Umwelt infiziert haben könnten, ist ein direkter Kontakt mit Wirtstieren des Erregerreservoirs nicht erforderlich. In Zeiten der Übertragung von Rift Valley-Fieber oder von Flaviviren gibt es oft große Stechmückenpopulationen, aber ein Mückenstich in der Anamnese ist zu häufig, um von diagnostischer Wichtigkeit zu sein. Zeckenstiche hingegen oder eine nosokomiale Exposition sind bei der Vermutung eines Krim-Kongo-Fiebers von gewisser Bedeutung. Wenn eine größere Zahl von Soldaten in der gleichen geografischen Region innerhalb kurzer Zeit mit Zeichen eines viralen hämorrhagischen Fiebers erkrankt, sollte dies den Sanitätsdienst entweder an einen natürlichen Krankheitsausbruch in einem Endemiegebiet denken lassen oder aber an einen möglichen Angriff mit B-Waffen, insbesondere dann, wenn die betreffende Krankheit in der jeweiligen Gegend nicht natürlich vorkommt.

Ein virales hämorrhagisches Fieber sollte bei jedem Patienten vermutet werden, der sich mit einer schweren fieberhaften Erkrankung und Hinweisen auf eine Gefäßbeteiligung (haltungabhängige Hypotonie, Petechien, Blutungsneigung, Rötung von Gesicht und Thorax, Ödeme an nicht tiefliegenden Körperpartien vorstellt und der eine Region mit bekanntem Virusvorkommen bereist hat oder eine Region, in der nachrichtendienstliche Erkenntnisse eine B-Waffen-Bedrohung vermuten lassen. Symptome und klinische Zeichen, die auf eine Beteiligung weiterer Organsysteme hindeuten, sind häufig: Kopfschmerzen, Lichtscheu, Pharyngitis, Husten, Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Bauchschmerzen, Hyperästhesie, leichter Schwindel, Verwirrtheit, Tremor. Außer bei den oben unter „Klinische Zeichen“ dargestellten Ausnahmen beherrschen sie in der Regel jedoch üblicherweise nicht das Bild. Blutungen und Oedeme nach Kompression (ein sogen. positiver Tourniquet-Test) sind besonders bei der Diagnose von Dengue hilfreich, danach sollte jedoch auch bei anderen hämorrhagischen Fiebern gesucht werden.

Klinische Laborbefunde können sehr hilfreich sein. In der Regel bestehen Thrombozytopenie (Ausnahme: Lassa) und Leukopenie (Ausnahmen: Lassa, Hantaan und einige schwere Fälle von Krim-Kongo-Fieber). Verbreitet findet man auch Proteinurie und/oder Hämaturie; man findet sie regelmäßig bei Argentinischem HF und Bolivianischem HF sowie bei HFRS. Stark erhöhte Aspartat-Aminotransferase korreliert mit dem Schweregrad von Lassa-Fieber und Gelbsucht ist ein ungünstiges prognostisches Zeichen bei Gelbfieber.

In den meisten Regionen ist Malaria die wichtigste Differentialdiagnose. Man muss dabei bedenken, dass eine Parasitämie bei Patienten mit Teilimmunität gegen Malaria nicht beweist, dass die klinischen Symptome durch Malaria bedingt sind. Weitere Differentialdiagnosen können sein Typhus, Salmonellose, Leptospirose, Rickettsiosen, Shigellose, Rückfallfieber, fulminant verlaufende Hepatitis und Meningokokkensepsis. Auch andere Krankheiten können VHF vortäuschen, darunter akute Leukämie, Lupus erythematosus, idiopathische oder thrombotische thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom und verschiedene Ursachen einer disseminierten intravasculären Koagulation.

Die endgültige Diagnose wird im Einzelfall durch einen spezifischen Virusnachweis gestellt. Bei der Vorstellung besteht bei den meisten Patienten eine leicht nachweisbare Virämie (Ausnahme: Hantavirus-Infektionen). Mit schnellen Enzymimmunoassays können Virusantigene in Patientenserum aus der akuten Erkrankungsphase bei Argentinischem HF, Lassa-Fieber, Rift Valley-Fieber, Krim-Kongo-Fieber und Gelbfieber nachgewiesen werden. Bei Lassa und Hantaan lassen sich während der akuten Phase oftmals spezifische IgM-Antikörper nachweisen. Eine Diagnose durch Virusanzucht und Isolierung dauert 3-10 Tage und länger. Mit Ausnahme von Dengue sind für einen sicheren Umgang mit dem Virus besondere Maßnahmen zur Vermeidung einer Ausbreitung des Erregers erforderlich. Bei der Gewinnung, Handhabung, beim Versand und bei der Verarbeitung von Proben für die Diagnostik sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden. In den USA verfügen sowohl die Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, Georgia) als auch das U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID, Frederick, Maryland) über diagnostische Labors mit der höchsten Sicherheitsstufe (BL-4 or P-4). In Deutschland stehen L4-Labors beim Bernhard-Nocht-Institut in Hamburg und an der Universität Marburg (nur Filoviren) zur Verfügung.

MEDIZINISCHE MAßNAHMEN

Die hämodynamischen, hämatologischen, pulmonalen und neurologischen Manifestationen der viralen hämorrhagischen Fieber werden unabhängig vom spezifischen Erreger mit allgemeinen unterstützenden Therapiemaßnahmen behandelt. Nur eine intensivmedizinische Behandlung wird die am schwersten erkrankten Patienten retten. Bei der Anwendung von Flüssigkeitssubstitution bei hypotensiven Patienten muss man daran denken, dass einige virale hämorrhagische Fieber (z. B. HFRS) einen Flüssigkeitsverlust über das pulmonale Kapillarsystem und damit ein Lungenödem bewirken können. Oft werden drucksteigernde Medikamente benötigt. Der Einsatz von intravasalen Kathetern und eine invasive hämodynamische Überwachung sollte unter Abwägung der möglichen Vorteile gegen das Blutungsrisiko sorgfältig bedacht werden. Unruhe, Verwirrung, Muskelschmerzen und Hyperästhesie sollten konservativ, mit wohl überlegtem Gebrauch von Sedativa und Analgetika behandelt werden. Wie bei allen Patienten unter Intensivbehandlung mit invasiven therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen wie i. v.-Katheter und Sonden können Sekundärinfektionen auftreten.

Klinische Blutungen sollten nach den gleichen Regeln wie Blutungen bei Patienten mit systemischer Koagulopathie unter Überwachung des Gerinnungsstatus behandelt werden. Intramuskuläre Injektionen, Aspirin und andere Antikoagulantien sollten vermieden werden.

Ribavirin, als Virostatikum in klinischer Prüfung, kann nach besonderen Protokollen zur Behandlung von Lassa-Fieber, Krim-Kongo-Fieber und Rift-Valley-Fieber herangezogen werden. Getrennte Phase-III-Studien weisen darauf hin, dass Ribavirin bei parenteraler Gabe die Morbidität bei HFRS vermindert und bei Lassa-Fieber sowohl die Morbidität als auch die Mortalität senkt. Im HFRS-Feldversuch war die Behandlung wirksam, wenn sie innerhalb der ersten vier Tage mit Fieber eingeleitet und über sieben Tage fortgesetzt wurde. Die Centers for Disease Control unterstützen ein Protokoll für einen Therapieversuch mit intravenöser Ribavirin-Gabe bei Lassa-Fieber. Die Dosierung weicht geringfügig ab, die Behandlung wird zehn Tage lang durchgeführt; sie ist am effektivsten, wenn sie innerhalb von 7 Tagen nach Krankheitsbeginn eingeleitet wird. Die einzige wesentliche Nebenwirkung von Ribavirin ist eine mäßige Anämie durch

reversible Hemmung der Erythropoese und eine leichte Hämolyse. Obwohl Ribavirin im Tierversuch teratogen ist, müssen bei Schwangeren, die schwer an einem dieser viralen hämorrhagischen Fieber erkrankt sind, die möglichen Vorteile gegen die möglichen Risiken abgewogen werden. Die Sicherheit der Anwendung bei Kleinkindern und Kindern ist nicht nachgewiesen. Ribavirin zeigt *in vitro* und *in vivo* nur schwache Aktivität gegen Filoviren (Ebola und Marburg) und Flaviviren (Dengue, Gelbfieber, hämorrhagisches Omsk-Fieber und Kyanasur-Forest-Krankheit).

Argentinisches hämorrhagisches Fieber spricht an auf Gabe von zwei oder mehr Einheiten von Rekonvaleszenten-Plasma mit adäquatem Gehalt von neutralisierenden Antikörpern, die innerhalb von 8 Tagen nach Beginn verabreicht wurden. Diese Therapie befindet sich in der klinischen Prüfung und ist nur unter besonderem Protokoll verfügbar.

PROPHYLAXE

Gelbfieber-Impfstoff ist der einzige gegen ein hämorrhagisches Fieber zugelassene Impfstoff. Die Gelbfieberimpfung ist für Reisende in Endemiegebiete Afrikas und Südamerikas vorgeschrieben. In den USA hat das USAMRIID einen attenuierten Lebendimpfstoff gegen das Argentinische hämorrhagische Fieber entwickelt, der sich sowohl in einem Tiermodell als auch in einem Feldversuch in Südamerika als wirksam erwies und auch gegen Bolivianisches hämorrhagisches Fieber zu schützen scheint. Gegen das Rift-Valley-Fieber befinden sich derzeit sowohl ein inaktiverter als auch ein attenuierter Lebendimpfstoff in der Prüfung. Am USAMRIID wird Laborkräften eine in der Untersuchung befindliche Vakzine gegen Hantaan angeboten. Derzeit sind weder in den USA noch in Deutschland Humanimpfstoffe gegen die anderen viralen hämorrhagischen Fieber verfügbar.

Personen, die Haut- oder Schleimhautkontakt mit Blut, Körperflüssigkeiten oder Ausscheidungen eines Patienten mit VHF-Verdacht sollten die betroffenen Hautstellen unverzüglich mit Wasser und Seife waschen. Schleimhäute sollten ausgiebig mit reichlich Wasser oder Kochsalzlösung gespült werden.

Enge Kontaktpersonen und medizinisches Personal, die gegenüber Blut oder Ausscheidungen von VHF-Patienten exponiert waren (insbesondere Lassa-Fieber, Krim-Kongo-Fieber und Filovirus-Krankheiten), sollten für die Dauer der Inkubationszeit auf Symptome, Fieber und andere klinische Zeichen überwacht werden. Es gibt ein Protokoll des US-Verteidigungsministeriums für eine versuchsweise prophylaktische orale Gabe von Ribavirin an Hochrisiko-Kontaktpersonen (direkte Exposition gegenüber Körperflüssigkeiten) von Patienten mit hämorrhagischem Krim-Kongo-Fieber. Eine ähnliche Strategie zur Postexpositionsprophylaxe wurde für Hochrisikokontakte von Patienten mit Lassa-Fieber vorgeschlagen. Die meisten Patienten vertragen diese Prophylaxe gut. Sie sollten aber unter Überwachung bleiben, um ein Durchbrechen der klinischen Erkrankung insbesondere nach Absetzen der Prophylaxe oder Nebenwirkungen des Medikaments (hauptsächlich Anämie) zu erkennen.

ISOLIERUNG UND EINGRENZUNG

Diese Viren stellen besondere Anforderungen an Maßnahmen zur Infektionskontrolle im Krankenhaus. Mit Ausnahme von Dengue (Virus vorhanden, aber kein Risiko von Sekundärinfektionen) und Hantaviren (zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik

befinden sich keine infektiöse Viren in Blut oder Ausscheidungen) weisen VHF-Patienten im allgemeinen erhebliche Virusmengen im Blut und oft auch in anderen Körperausscheidungen auf. Beim Umgang mit spitzen oder scharfen Gegenständen wie Nadeln und anderen möglichen Quellen einer parenteralen Exposition ist besondere Vorsicht angezeigt. Striktes Einhalten der Standardvorkehrungen verhindert eine nosokomiale Übertragung der meisten viralen hämorrhagischen Fieber.

Besonders die viralen Erreger von Lassa, Krim-Kongo-Fieber, Ebola und Marburg-Fieber kommen für eine nosokomiale Übertragung durch Aerosole in Betracht. Sekundärinfektionen unter Kontaktpersonen und medizinischem Personal, die nicht parenteral exponiert waren, sind belegt. Manchmal kam es zur Exposition, wenn sich das akute hämorrhagische Fieber (wie etwa das Krim-Kongo-Fieber) mit der scheinbaren Symptomatik eines chirurgischen Notfalls präsentierte wie z. B. einem blutenden Magengeschwür – mit nachfolgender Exposition und sekundärer Ausbreitung auf Notfall- und OP-Personal. Wenn eine dieser Krankheiten vermutet wird, sind deshalb zusätzliche Schutzvorkehrungen bei der Behandlung angezeigt. Der Patient sollte in ein Einzelzimmer aufgenommen werden. Nach Möglichkeit sollte ein angrenzendes Vorzimmer als Schleuse zum An- und Ablegen von Schutzkleidung, für Vorräte und zur Dekontaminierung von Behältnissen für Laborproben genutzt werden. Bei Patienten mit Husten, Blutungen oder Durchfall ist ein Raum ohne rezirkulierende Luftzufuhr und mit Unterdruck ratsam. Es mag sich empfehlen, den Patienten bereits primär in einen solchen Raum aufzunehmen, damit im Falle einer klinischen Verschlechterung keine Verlegung mehr erforderlich wird. Alle Personen, die das Krankenzimmer betreten, sollten Handschuhe und Schutzkleidung tragen (Vorkehrungen gegen direkten Kontakt und Schmierinfektionen). Zusätzlich sind bei Personen, die sich dem Patienten auf weniger als einen Meter annähern, ein Visier oder Maske und Schutzbrille angezeigt. Bei solchen Patienten mit deutlichem Husten, Erbrechen, Durchfall oder Blutungen sollten die Schutzmaßnahmen gegen eine Infektion über die Atemwege auf Maßnahmen gegen aerogen übertragbare Krankheiten ausgedehnt werden; dazu gehören der Gebrauch eines auf dichten Sitz geprüften Atemschutzgeräts mit HEPA-Filter, eines batteriebetriebenen Respirators mit Luftreinigung oder eines Überdruck-Atemschutzgeräts. Bei der Untersuchung und Behandlung von Patienten mit vermutetem viralen hämorrhagischen Fieber ist besondere Vorsicht angezeigt. Eine Überreaktion seitens des medizinischen Personals ist unangebracht und schadet dem Patienten und dem Personal gleichermaßen, aber die Vorsicht gebietet die rigidesten Maßnahmen zur Isolierung, die machbar sind.

Untersuchungsproben sollten in doppelte Beutel eingepackt werden, wobei das Äußere des zweiten Beutels vor dem Transport ins Labor dekontaminiert werden sollte. Ausscheidungen des Patienten und anderes kontaminiertes Material oder Gegenstände sollten autoklaviert oder durch großzügige Anwendung von chlor- oder aldehydhaltigen Desinfektionsmitteln (Gruppe B, RKI-Liste) dekontaminiert werden. Klinisches Laborpersonal unterliegt ebenfalls einem Expositionsrisiko und sollte beim Umgang mit Proben nach Möglichkeit eine Sicherheitswerkbank und Schutzkleidung bzw. -vorkehrungen verwenden.

Für keines der viralen hämorrhagischen Fieber wurde ein Carrier-Status beobachtet, aber Virus kann während der Rekonvaleszenz mit dem Urin (z. B. bei Lassa-Fieber) oder mit Samenflüssigkeit (z. B. Argentinisches hämorrhagisches Fieber) ausgeschieden werden. Verstirbt der Patient, sollte die Leiche so wenig wie möglich berührt und in flüssigkeitsdichtem Material für eine rasche Beerdigung oder Verbrennung eingesargt werden.

BIOLOGISCHE TOXINE

Toxine sind Schadstoffe, die von lebenden Organismen produziert werden (Tiere, Pflanzen, Mikroben). Sie unterscheiden sich von chemischen Kampfstoffen wie z. B. VX, Zyanide oder Senfgas unter anderem dadurch, dass sie nicht vom Menschen hergestellt sind, nicht flüchtig sind (also keine Gefahr durch Verdunstung besteht), in der Regel nicht hautaktiv sind (Ausnahme: Mykotoxine) und dass sie, bezogen auf das Substanzgewicht, im allgemeinen wesentlich toxischer sind als chemische Kampfstoffe. Das Fehlen der Flüchtigkeit ist bedeutsam: Es ist deshalb unwahrscheinlich, dass Toxine eine sekundäre Exposition oder eine Übertragung von Mensch zu Mensch bewirken können, ebenso wenig wie eine andauernde Umweltgefahr.

Die Tauglichkeit eines Toxins zur Anwendung als Aerosolwaffe wird bestimmt durch Giftigkeit, Stabilität und Einfachheit in der Herstellung. Bezogen auf das Gewicht sind die bakteriellen Toxine wie z. B. das Botulinustoxin, die giftigsten Substanzen, die wir kennen (siehe Anhang I). Andere Toxine wie z. B. die Mykotoxine sind um das Mehrtausendfache weniger giftig als Botulinustoxin und sind nur begrenzt zur Aerosolisierung geeignet. Die Beziehung zwischen Aerosoltoxizität und der Toxinmenge, die für eine wirksame Exposition in der freien Atmosphäre erforderlich ist, wird in Anlage J dargestellt. Sie zeigt, dass für einige Substanzen wie die Mykotoxine und Rizin sehr große Mengen (in der Größenordnung von Tonnen) benötigt würden, um einen wirksamen Angriff in freier Atmosphäre vorzutragen. Bei einigen Toxinen begrenzt die Stabilität ihre Eignung für Anwendungen im Freien. So sind Botulinus- und Tetanustoxine Proteine mit hohem Molekulargewicht, die leicht durch Umweltfaktoren (Hitze, Austrocknung UV-Strahlung) denaturiert werden und die deshalb nur eine geringe Gefahr in Richtung der Winddrift darstellen. Schließlich mögen manche Toxine wie z. B. Saxitoxin zwar stabil und zugleich hochtoxisch sein, dabei sind sie aber so schwierig zu gewinnen, dass sie nur in sehr kleinen Mengen produziert werden können.

Wie bei allen biologischen Waffen muss ihr Potential zur Schädigung der Einsatzfähigkeit ebenso wie ihre Letalität in Betracht gezogen werden. Je nach den Zielen des Gegners können Substanzen, die den Verletzten außer Gefecht setzen, effektiver sein als tödlich wirkende Kampfstoffe, indem sie die Infrastrukturen zur medizinischen Versorgung und Evakuierung überlasten oder in der Bevölkerung eine Panik auslösen. Verschiedene Toxine wie z. B. Staphylokokken-Enterotoxin B (SEB) verursachen bei Dosierungen weit unterhalb der tödlichen Menge schwere Krankheitsbilder und stellen deshalb eine signifikante Bedrohung der Einsatzfähigkeit dar.

Dieses Handbuch behandelt vier Toxine, deren Anwendung bei einem potentiellen Angriff gegen militärische und zivile Ziele als besonders wahrscheinlich gilt: Botulinustoxine, Rizin, Staphylokokken-Enterotoxin B und T2-Mykotoxine.

Botulinustoxin

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Symptome: Gewöhnlich Beginn mit Lähmungserscheinungen der Hirnnerven, einschließlich Ptosis, verschwommenes Sehen, Doppelbilder, trockener Mund und Rachen, Schluck- und Sprechbeschwerden. Danach symmetrische absinkende schlaffe Lähmung mit allgemeiner Schwäche und Fortschreiten bis zum Atemversagen. Die Symptome können bereits 12-36 Stunden nach Inhalation einsetzen, können aber bei Exposition gegenüber geringen Toxinmengen auch erst nach mehreren Tagen auftreten.

Diagnose: Die Diagnose wird primär klinisch gestellt. Verdacht auf einen biologischen Angriff sollte aufkommen, wenn gleichzeitig mehrere Personen mit progressiven absteigenden schlaffen Lähmungserscheinungen eingeliefert werden. Eine labordiagnostische Bestätigung ist über ein Bioassay mit Patientenserum möglich (Mäuse-neutralisationstest). Andere hilfreiche Labortests: ELISA oder ECL auf Antigen in Umweltproben, PCR auf bakterielle DNA in Umweltproben, Nervenreizleitung und Elektromyographie.

Behandlung: Frühzeitige Gabe von Botulinus-Antitoxin kann die Progression in die Atemlähmung aufhalten oder verlangsamen und die Besserung beschleunigen. Intubation und assistierte Beatmung bei respiratorischem Versagen. Eine Tracheostomie kann erforderlich sein.

Prophylaxe: In Deutschland nicht verfügbar. Bei den US-Streitkräften ist ein pentavalenter Toxoidimpfstoff (Typen A, B, C, D und E) für Personen mit hohem Expositionsrisiko verfügbar (ein IND-Produkt: Investigational New Drug).

Isolierung und Dekontamination: Standardvorkehrungen für medizinisches Personal. Das Toxin ist nicht hautaktiv und Sekundäraerosole des Patienten sind ungefährlich. Dekontamination mit Wasser und Seife. Botulinustoxin wird durch Sonnenlicht innerhalb von 1-3 Stunden inaktiviert. Hitze (80° C für 30 Minuten, 100° C über mehrere Minuten) und Chlor (> 99,7 % Inaktivierung durch 3 mg/L freies Chlor in 20 Minuten) zerstören ebenfalls das Toxin.

ÜBERSICHT

Als Botulinustoxine bezeichnet man eine Gruppe von sieben verwandten Neurotoxinen, die von dem sporenbildenden *Bacillus Clostridium botulinum* und zwei anderen Clostridienarten gebildet werden. Diese Toxine mit ihren Typen A bis G sind die wirksamsten bekannten Neurotoxine. Paradoxerweise wurden sie therapeutisch zur Behandlung spastischer Krankheitsbilder (Strabismus, Blepharospasmus, Torticollis, Tetanus) und kosmetisch zur Behandlung von Falten eingesetzt. Die Sporen kommen ubiquitär vor. Sie keimen unter anaerober Inkubation in das vegetative Bakterium aus. Durch industriell angelegte Fermentation lassen sich große Toxinmengen für den Gebrauch als biologischer Kampfstoff erzeugen. Es gibt drei epidemiologische Erscheinungsformen des natürlich vorkommenden Botulismus: Lebensmittel-assoziiert, infantil und Wundbotulismus. Botulinustoxin könnte als Aerosol oder zur Kontamination von Lebensmittel- oder Wasservorräten eingesetzt werden. Nach Inhalation rufen die Toxine ein klinisches Bild hervor, das einer Lebensmittelintoxikation sehr ähnlich ist, obwohl die Latenzzeit bis zum Auftreten von Lähmungserscheinungen länger sein kann als bei Fällen von Lebensmittelvergiftung. Die Symptomatik kann nach Art und Dosis des Toxins variieren. Das durch diese Toxine hervorgerufene klinische Syndrom wird als Botulismus bezeichnet.

GESCHICHTE UND BEDEUTUNG

Botulinustoxine haben nach Verzehr von fehlerhaft zubereiteten oder eingedosten Lebensmitteln zu zahlreichen Fällen von Botulismus geführt. Viele Todesfälle wurden nach solchen Ereignissen beschrieben. Botulinustoxin kann in Aerosolform als Biowaffe eingesetzt werden. Mehrere Länder und auch terroristische Gruppen haben solche Waffen hergestellt. Botulinustoxine wurden von den USA im ehemaligen B-Waffenprogramm hergestellt. Nach Erkenntnissen der Vereinten Nationen aus dem Jahr 1995 hat der Irak über 100 Geschosse mit nahezu 10.000 Litern Botulinustoxin abgefüllt und stationiert. Der Aum-Shinrikyo-Kult in Japan stellte Botulinustoxin her und versuchte vor dem Sarin-Anschlag in der Tokioter U-Bahn 1995 bei mehreren Gelegenheiten, das Toxin zu verteilen.

EIGENSCHAFTEN DES TOXINS

Bezogen auf das Substanzgewicht sind die Botulinustoxine die stärksten Gifte, die man kennt: eine Menge von nur 0,001 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht genügt, um die Hälfte aller Versuchstiere zu töten. Botulinustoxin Typ A ist 15.000-mal giftiger als VX und 100.000-mal giftiger als Sarin, zwei bekannte Nervengifte auf Organophosphatbasis.

Botulinustoxine sind Proteine mit einem Molekulargewicht von ungefähr 150.000 Dalton. Jedes der sieben unterschiedlichen, aber miteinander verwandten Neurotoxine A bis G wird von einem anderen *Clostridium*-Stamm erzeugt. Die Toxine haben nach Inhalation oder Einnahme ähnliche Wirkung, jedoch kann der Zeitablauf in Abhängigkeit vom Expositionsweg und der aufgenommenen Dosis unterschiedlich sein. Ein Angriff mit Aerosol ist das wahrscheinlichste Szenario für die Anwendung von Botulinustoxin. Die Substanz könnte aber auch zur Sabotage von Lebensmitteln eingesetzt werden. Feindliche Spezialeinheiten oder Terroristen könnten nach verschiedenen Gefähr-

dungsszenarien auf diese Weise Lebensmittelbotulismus in bestimmten Zielgruppen hervorrufen.

Diese langkettigen Proteine werden durch Umwelteinflüsse leicht denaturiert. An der Luft werden die Toxine innerhalb von 12 Stunden unschädlich gemacht. Sonnenlicht inaktiviert die Toxine innerhalb von 1-3 Stunden. Hitze zerstört sie in 30 Minuten bei 80° C und in einigen Minuten bei 100° C. In Wasser werden die Toxine durch 3 mg/Liter freies Chlor zu über 99,7 % in 20 Minuten inaktiviert (ähnliche Konzentration wie bei der militärischen Wasseraufbereitung). Bei einer Konzentration von 0,4 mg freiem Chlor pro Liter sind 84 % nach 20 Minuten inaktiviert.

MECHANISMUS DER TOXIZITÄT

Botulinustoxin besteht aus zwei Polypeptid-Einheiten (die A- und die B-Kette). Die B-Kette binden an den Rezeptoren der Axone von motorischen Neuronen. Das Toxin wird in das Axon eingeschleust, wo die A-Kette ihre zytotoxische Wirkung ausübt: sie inaktiviert das Axon, indem sie die Freisetzung von Acetylcholin und die neuromuskuläre Transmission verhindert (präsynaptische Inhibition). Eine Erholung setzt erst nach der Bildung eines neuen Axons ein, was Monate dauern kann. Die präsynaptische Inhibition ergreift cholinerge autonome (Muscarin-) und motorische (Nikotin-) Rezeptoren. Diese Unterbrechung der Neurotransmission verursacht Lähmungen der Hirnnerven und der Skelettmuskulatur, die man beim klinischen Bild des Botulismus sieht.

Anders als bei einer Intoxikation durch Nervengifte, bei der wegen der Hemmung der Acetylcholinesterase zuviel Acetylcholin vorhanden ist, liegt das Problem beim Botulismus im Mangel des Neurotransmitters in der Synapse. Deshalb sind pharmakologische Maßnahmen wie Atropin bei Botulismus nicht angezeigt; sie würden die Symptomatik wahrscheinlich verschlechtern (siehe Anlage H).

KLINISCHES BILD

Erste Symptome eines Inhalationsbotulismus treten gewöhnlich 12 bis 36 Stunden nach Exposition auf. In Abhängigkeit von der aufgenommenen Toxindosis kann diese Zeit schwanken; nach einem Angriff bzw. Anschlag mit B-Waffen könnte sie kürzer ausfallen. Versuche an Primaten deuten darauf hin, dass klinische Symptome nach Inhalation einer kleinen Toxinmenge erst nach mehreren Tagen auftreten können, während die Latenzzeit nach oraler Einnahme oder nach Inhalation einer größeren Dosis kürzer ausfallen kann.

Lähmungen der Hirnnerven zeigen sich früh: Augensymptome wie unscharfes Sehen in Folge einer Akkomodationsparese, Doppelbilder durch Lähmung der äußeren Augenmuskeln, Ptosis und Lichtscheu, dazu andere Hirnnervensymptome wie Sprach- und Schluckstörungen. Es folgt eine schlaffe Lähmung der Skelettmuskulatur, die sich symmetrisch, absteigend und progressiv entwickelt. Durch Schwäche der oropharyngealen Muskulatur kann es zu einer Verlegung der oberen Atemwege kommen. Wenn die absteigende Lähmung das Zwerchfell und die respiratorische Hilfsmuskulatur ergreift, kann es plötzlich zum Atemversagen kommen. Bei schweren Fällen von Lebensmittelbotulismus wurde die Entwicklung des Krankheitsbildes vom Symptombeginn bis zum Atemversagen in lediglich 24 Stunden beschrieben.

Die Wirkung des Botulismus auf das autonome Nervensystem drückt sich in typischen anticholinergen Symptomen aus: trockener Mund, Darmlähmung, Verstopfung und Harnverhaltung. Übelkeit und Erbrechen können als unspezifische Folgeerscheinungen einer Darmlähmung auftreten. Erweiterte Pupillen (Mydriasis) werden bei etwa der Hälfte der Fälle gesehen.

Bewusstseinsstörungen treten üblicherweise nicht auf. Botulinustoxine passieren die Blut-Hirn-Schranke nicht und führen nicht zu Erkrankungen des Zentralnervensystems. Die psychologischen Folgen des Botulismus können jedoch schwer ausfallen und eine gezielte Behandlung erfordern.

Bei der körperlichen Untersuchung findet man für gewöhnlich einen fieberfreien, wachen und orientierten Patienten. Eine haltungsbedingte Hypotonie ist möglich. Schleimhäute können trocken und verkrustet sein und der Patient kann über einen trockenen Mund und einen rauhen Hals klagen. Möglicherweise sind Sprechen und Schlucken erschwert. Der Schluckreflex kann fehlen. Die Pupillen können dilatiert und sogar starr sein. Ptosis und Lähmungen der äußeren Augenmuskeln können ebenfalls vorhanden sein. Je nach Fortschritt der Lähmungserscheinungen kann eine Skelettmuskelschwäche unterschiedlich intensiv ausfallen. Tiefe Sehnenreflexe können vorhanden sein oder fehlen. Bei schwerer Lähmung der Atemmuskulatur kann der Patient zyanotisch werden oder in Folge der CO₂-Retention schläfrig erscheinen.

DIAGNOSE

Ein Krankheitsausbruch mit fieberfreien Patienten, die progressive symmetrische absteigende Lähmungen aufweisen, deutet stark auf eine Botulinusintoxikation hin. Lebensmittelassoziierte Ausbrüche ereignen sich meist in kleinen Clustern und sind niemals unter Soldaten aufgetreten, die mit Truppenverpflegung wie verzehrsfertigen Mahlzeiten versorgt wurden. Eine größere Anzahl von Erkrankungsfällen in einem Einsatzgebiet sollte zumindest an einen biologischen Angriff mit aerosolisiertem Botulinustoxin denken lassen.

Einzelne Erkrankungsfälle könnten klinisch mit anderen neuromuskulären Krankheitsbildern wie dem Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis oder Zeckenlähme verwechselt werden. Der Tensilon®-Test (Wirkstoff: Edrophoniumchlorid) kann bei Botulismus vorübergehend positiv ausfallen, so dass er ggf. nicht zwischen Botulinusintoxikation und Myasthenie trennen kann. Der Liquor ist bei Botulismus normal und die Lähmung ist allgemein symmetrisch, was ihn von einer Enterovirenmyelitis unterscheidet. Änderungen im mentalen Status, die man allgemein bei viraler Enzephalitis sieht, sollten bei einer Botulinusvergiftung nicht auftreten.

Unter Umständen kann es erforderlich werden, zwischen einem Nervengift und/oder einer Atropinvergiftung einerseits und einer Botulinusintoxikation zu unterscheiden. Vergiftungen durch Nervengas bewirken ausgiebige Sekretabsonderungen in den Atemwegen und enge Pupillen, während bei einer Botulinusintoxikation ein verminderter Sekretfluss wahrscheinlicher ist. Eine Überdosierung von Atropin unterscheidet sich von Botulismus durch die Anregung des Zentralnervensystems (Halluzinationen und Delirium), obwohl die Schleimhäute trocken und die Pupillen erweitert sind. Die klinischen Unterschiede zwischen Botulinusintoxikation und Vergiftung durch Nervengas sind in Anlage H beschrieben.

Die Diagnose eines Botulismus hängt üblicherweise nicht von Laboruntersuchungen ab. Ein Bioassay (Maustest) ist immer noch der empfindlichste Test; Serumproben sollten einem Labor übersandt werden, das diesen Test durchführen kann. In Umweltproben könnte Genmaterial von *C. botulinum* durch PCR nachweisbar sein. In klinischen oder in Umweltproben gelingt manchmal der Toxinnachweis durch ELISA oder einen ECL-Test. Humanproben können Serum, Magensaftaspirat, Stuhl und Atemwegssekret sein. Überlebende entwickeln üblicherweise keine Antikörperreaktion, da nur eine sehr geringe Toxinmenge ausreicht, um eine klinische Symptomatik auszulösen.

MEDIZINISCHE MAßNAHMEN

Unterstützende Pflege einschließlich prompter assistierter Beatmung kann lebensrettend sein. Versagen der Atmung durch Lähmung der Atemmuskulatur ist der schwerwiegendste Effekt und im allgemeinen auch die Todesursache. Vor 1950 publizierte Fälle von Botulismus hatten eine Letalität von 60 %. Bei Tracheotomie oder endotrachealer Intubation und assistierter Beatmung liegt die Letalität heute unter 5 %. Die Prävention nosokomialer Infektionen hat Priorität, gemeinsam mit Infusionstherapie, nasogastraler Absaugung wegen des Ileus, Blasenpflege und der Prophylaxe von Dekubitalgeschwüren und tiefer Venenthrombosen. Intensive und lang andauernde Pflege kann zur Genesung erforderlich werden, wobei die ersten Zeichen der Besserung bis zu drei Monate auf sich warten lassen können und eine völlige Rückbildung der Symptome erst nach einem Jahr erreicht sein kann.

Antitoxin: Die frühzeitige Gabe von Botulinus-Antitoxin ist entscheidend, da das Antitoxin bei Patienten mit progressiver Symptomatik nur das ungebunden zirkulierende Toxin neutralisieren kann. Sobald die Progression der Symptomatik zum Stillstand kommt, verbleibt kein zirkulierendes Toxin und das Antitoxin zeigt keine Wirkung. Antitoxin mag bei Lebensmittelassoziierten Fällen besonders effektiv sein, in denen vermutlich Toxin weiterhin über die Darmwand absorbiert wird. Tierversuche zeigen, dass das Botulinus-Antitoxin nach einer Aerosolexposition sehr wirksam ist, wenn es vor Einsetzen der klinischen Symptomatik gegeben wird. Wenn die Antitoxingabe erst nach Beginn der Symptome erfolgt, dann schützt sie nicht mehr gegen respiratorisches Versagen.

In den USA sind drei verschiedene Antitoxinpräparate verfügbar. Von den Centers for Disease Control and Prevention ist ein zugelassenes trivalentes Pferdeantitoxin (Typen A, B, E) zur Behandlung von Lebensmittelbotulismus verfügbar. Das Produkt hat alle Nachteile eines auf Pferdeserum basierenden Produkts einschließlich der Risiken für Anaphylaxie und Serumkrankheit. Ein monovalentes Humanantiserum (Typ A) ist von den California Department of Health Services für Kleinkinderbotulismus erhältlich. Ein "artbefreites" heptavalentes Pferdeantitoxin gegen alle 7 Serotypen wurde durch Abspaltung der Fc-Fragmente aus den IgG-Molekülen erzeugt, wobei die F(ab)₂-Fragmente übrig bleiben. Das Produkt wurde vom USAMRIID entwickelt und ist gegenwärtig als Medikament in der Prüfung verfügbar. In Tierversuchen war es effektiv. Allerdings verbleiben 4 % der Pferdeantigene, sodass auch ein Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen fortbesteht.

Vor Anwendung der Pferdeantitoxine muss eine Hauttestung auf Pferdeserum erfolgen. Für diesen Hauttest injiziert man 0,1 ml des 1:10 mit steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Antitoxins mit einer 26er- oder 27er-Nadel intrakutan auf der Beuge-seite des Unterarms des Patienten. Danach werden die Injektionsstelle und der Patient 20 Minuten lang beobachtet. Der Hauttest ist positiv beim Auftreten eines dieser

allergischen Zeichen: hyperämischer Hof von mehr als 0,5 cm Durchmesser um die Injektionsstelle; Fieber oder Schüttelfrost; Hypotonie mit einem Blutdruckabfall von mehr als > 20 mm Hg beim systolischen und diastolischen Blutdruckwert; Hautausschlag; Atemschwierigkeiten; Übelkeit oder Erbrechen, generalisierter Juckreiz. Das Botulinus-F(ab')₂ Antitoxin darf NICHT verabreicht werden, wenn der Hauttest positiv ausfällt. Wenn keine allergischen Symptome beobachtet wurden, wird das Antitoxin in einer Dosis intravenös in physiologischer Kochsalzlösung infundiert (10 ml über 20 Minuten).

Bei positivem Hauttest kann man eine Desensibilisierung versuchen, indem man 0,01-0,1 ml des Antitoxin subkutan appliziert und die zuvor verabreichte Dosis alle 20 Minuten verdoppelt wird, bis 1,0-2,0 ml ohne merkliche Reaktion vertragen werden. Die Desensibilisierung sollte vorzugsweise durch einen erfahrenen Allergologen vorgenommen werden. Bei der Applikation des Antitoxins sollte der behandelnde Arzt auf die Behandlung anaphylaktischer Reaktionen mit Adrenalin, Intubationsausrüstung und einen intravenösen Zugang vorbereitet sein.

PROPHYLAXE

Impfstoff: In Deutschland ist zurzeit kein Impfstoff verfügbar. In den USA ist ein pentavalentes Toxoid der Clostridium botulinum Toxintypen A, B, C, D und E als Medikament in Prüfung zur Präexposition prophylaxe verfügbar. Es wird wahrscheinlich in der Prüfphase verbleiben, da eine Wirksamkeitsprüfung beim Menschen nicht möglich ist. Das Produkt wurde mehreren Tausend freiwilligen Testpersonen und Beschäftigten mit beruflichem Expositionsrisiko verabreicht und induziert Serumantitoxinspiegel, die schutzwirksamen Antitoxinspiegeln bei Versuchstieren entsprechen. Das gegenwärtig empfohlene Schema für eine Erstimpfung mit Injektionen bei 0, 2 und 12 Wochen mit einer vierten Booster-Injektion nach einem Jahr induziert bei über 90 % der Geimpften schutzwirksame Antikörperspiegel. Nach den drei ersten Injektionen entstehen vorübergehend ausreichende Antikörperspiegel, die aber vor der Boosterung wieder absinken.

Kontraindikationen gegen den Impfstoff umfassen Überempfindlichkeit gegen Alaun, Formaldehyd und Thiomersal oder Überempfindlichkeit auf eine frühere Impfdosis. Die Impfreaktionen sind schwach: 2 bis 4 % der Geimpften berichten über Rötung und Schwellung an der Einstichstelle, die 24 bis 48 Stunden nach der Impfung ihr Maximum erreicht. Die Häufigkeit solcher Lokalreaktionen nimmt mit nachfolgenden Injektionen zu; nach der zweiten und dritten Dosis zeigen sieben bis 10 % der Geimpften örtliche Reaktionen, mit höherer Inzidenz (um 20 %) nach Boosterungen. Schwere Lokalreaktionen sind selten und bestehen aus größeren Ödemen oder Indurationen. Systemische Reaktionen werden bei bis zu 3 % berichtet und bestehen aus Fieber, Krankheitsgefühl, Kopfweg und Muskelschmerzen. Dienst- bzw. arbeitsunfähig machende Reaktionen (lokal oder systemisch) sind nicht verbreitet. Der Impfstoff sollte bei 2-8° C gelagert (nicht eingefroren) werden.

Der Impfstoff wird für ausgewählte Personen oder Gruppen empfohlen, die unter hohem Risiko einer Exposition gegenüber Botulinustoxin-Aerosol stehen. Derzeit ist die prophylaktische Anwendung von Botulinusantitoxin nur unter ganz besonderen, außergewöhnlichen Umständen indiziert.

Im Tierversuch erwies sich eine Postexposition prophylaxe mit dem heptavalenten Antitoxin als wirksam. Allerdings fehlen Beobachtungen am Menschen, sodass das Antitoxin für diese Indikation nicht empfohlen wird. Das Antitoxin sollte für diese Anwendung nur unter außergewöhnlichen Umständen in Betracht gezogen werden.

Rizin

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Zeichen und Symptome: Plötzlich einsetzendes Fieber, Engegefühl in der Brust, Husten, Atemnot, Übelkeit und Gelenkschmerzen treten 4 bis 8 Stunden nach Inhalation auf. Eine Nekrose der Atemwege und Flüssigkeitsverlust durch die Lungenkapillaren mit nachfolgendem Lungenödem würden wahrscheinlich innerhalb von 18-24 Stunden auftreten, gefolgt von schwerem respiratorischem Stress und Tod durch Hypoxämie innerhalb von 36-72 Stunden.

Diagnose: Akute Lungenverletzungen bei einer großen Zahl von Patienten in einem geographisch eng begrenzten Gebiet lassen an eine Exposition gegenüber aerosolisiertem Rizin denken. Der schnelle Verlauf hin zu schweren Symptomen und Tod wäre für ein infektiöses Geschehen ungewöhnlich. Serum und Atemwegssekrete sollten zum Antigennachweis eingesandt werden (ELISA). Seren aus Akut- und Rekonvaleszenzphase ermöglichen eine retrospektive Diagnose. Zu den unspezifischen Labor- und Radiologiebefunden gehören eine Leukozytose und beidseitige interstitiale Infiltrate.

Behandlung: Unterstützende Maßnahmen inklusive Therapie des Lungenödems. Magenspülung und Abführmittel sind nach Einnahme angezeigt; medizinische Kohle ist bei großen Molekülen wie Rizin von geringem Wert.

Prophylaxe: Derzeit gibt es weder einen Impfstoff noch ein prophylaktisch anwendbares Antitoxin zur Anwendung am Menschen, wenngleich in Tiermodellen eine Immunisierung Erfolg versprechend erscheint. Atemschutzmasken sind gegenwärtig der beste Schutz gegen Inhalation.

Isolierung und Dekontaminierung: Standardvorkehrungen für medizinisches Personal. Rizin ist nicht flüchtig und sekundäre Aerosole sind der Erwartung nach keine Gefahr für medizinisches Personal. Dekontamination mit Wasser und Seife. Hypochloritlösung (0,1 % Natriumhypochlorit) kann Rizin inaktivieren.

ÜBERSICHT

Rizin ist ein wirksames Zytotoxin, das aus den Bohnen der Rizinuspflanze gewonnen wird (*Ricinus communis*). Rizinusbohnen (engl. Castor beans) kommen weltweit vor und das Toxin lässt sich relativ leicht extrahieren. Rizin ist deshalb potentiell leicht verfügbar. Nach Inhalation als fein verteiltes Aerosol kann das Toxin innerhalb von 8 Stunden zu pathologischen Veränderungen führen; schwere respiratorische Symptome mit nachfolgendem akutem hypoxischem Atemversagen können innerhalb von 36-72 Stunden auftreten. Nach Einnahme ruft Rizin schwere gastrointestinale Symptome hervor, gefolgt von Gefäßschäden (vascular collapse) und Tod. Bei intravenöser Gabe im Tierversuch kann das Toxin auch eine disseminierte intravasale Gerinnung, Versagen der Mikrozirkulation und multiples Organversagen hervorrufen.

GESCHICHTE UND BEDEUTUNG

Die Bedeutung von Rizin als potentieller biologischer Kampfstoff hängt zum Teil mit seiner weiten Verfügbarkeit zusammen. Weltweit werden jährlich eine Million Tonnen Rizinusbohnen zu Rizinusöl verarbeitet. Der Abfall aus diesem Verfahren enthält 5 Gewichtsprozent Rizin. Das Toxin ist zudem recht stabil und bei Exposition über verschiedene Wege einschließlich der Atemwege äußerst giftig. Rizin wurde offensichtlich zur Ermordung des Exilbulgaren Georgi Markov in London im Jahr 1978 verwendet. Markov wurde mit einer besonderen, in einem Regenschirm verborgenen Schussvorrichtung angegriffen, die ein Rizin gefülltes Kügelchen in seinen Körper einbrachte. Das Verfahren wurde bei wenigstens sechs weiteren Mordversuchen in den späten 1970er- und frühen 1980er-Jahren angewandt. 1994 und 1995 wurden vier Männer einer steuerfeindlichen Protestgruppe namens "Minnesota Patriots Council" wegen des Besitzes von Rizin und der Verschwörung zur Ermordung von Polizisten verurteilt (durch Mischen von Rizin mit dem Lösungsmittel DMSO). Im Jahr 1995 versuchte Deborah Green, eine Onkologin aus Kansas City, ihren Ehemann durch Vergiftung seiner Speisen mit Rizin umzubringen. Im Jahr 1997 wurde Thomas Leahy aus Wisconsin verhaftet und angeklagt wegen des Besitzes von Rizin mit der Absicht, es als Waffe zu gebrauchen. Rizin hat ein hohes terroristisches Potential, da es leicht verfügbar und relativ leicht zu gewinnen ist und aus den Medien einschlägig bekannt ist.

EIGENSCHAFTEN DES TOXINS

Rizin besteht aus zwei Hämagglutininen und zwei Toxinen. Die Toxine RCL III und RCL IV sind Dimere mit Molekulargewichten um 66.000 Dalton. Die Toxine bestehen aus zwei Polypeptidketten, einer A-Kette und einer B-Kette, die durch eine Disulfidbrücke verbunden sind. Rizin kann vergleichsweise einfach und kostengünstig in großen Mengen mit einfacher Technologie hergestellt werden. Rizin lässt sich in flüssiger oder kristalliner Form oder durch Gefriertrocknung als trockenes Pulver darstellen. Es könnte als Aerosol verteilt, in ein Opfer injiziert oder zur Vergiftung von Lebensmitteln oder Wasser in kleinem Rahmen verwendet werden. Rizin ist unter Umweltbedingungen stabil, wird aber durch Hitze (80° C für 10 Minuten oder 50° C für etwa eine Stunde bei pH 7,8) und Chlor entgiftet (> 99,4 % Inaktivierung durch 100 mg/l freies aktives Chlor in 20 Minuten). Niedrige Chlorkonzentrationen wie 10 mg/l freies Chlor und auch Jod bis zu 16 mg/l haben auf Rizin keine Wirkung. Die Toxizität von Rizin ist gering, wenn man seine LD50 mit der anderer Toxine wie z. B. Botulinum und SEB vergleicht. Ein Gegner müsste davon große Mengen herstellen, um einen merklichen Anteil eines

Kampfgebiets abzudecken, was die Möglichkeiten für einen Großeinsatz von Rizin durch einen Angreifer begrenzt.

MECHANISMUS DER TOXIZITÄT

Rizin ist sehr zelltoxisch. Es inhibiert die Proteinsynthese. Die B-Kette bindet an Rezeptoren der Zelloberfläche und der Toxin-Rezeptor-Komplex wird in die Zelle aufgenommen; die A-Kette hat Endonuklease-Aktivität und inhibiert bei extrem niedrigen Konzentrationen die DNA-Replikation und Proteinsynthese. Bei Nagern ist nach Aerosolexposition das histopathologische Bild durch eine Nekrose der oberen und unteren Epithelschicht der Atemwege gekennzeichnet, was Tracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis und interstitielle Pneumonie mit perivaskulärem und alveolärem Ödem bewirkt. Im Tiermodell besteht eine Latenzzeit von 8 Stunden nach Inhalationsexposition, bevor histologisch Läsionen zu beobachten sind. Bei Nagern ist Rizin bei Aufnahme als Aerosol toxischer als durch andere Expositionspfade

KLINISCHES BILD

Das klinische Bild würde vom Expositionsweg abhängen. Nach Aerosolexposition würden klinische Zeichen und Symptome von der inhalierten Dosis abhängen. Unfälle mit nicht tödlicher Aerosolexposition in den 1940er-Jahren waren gekennzeichnet durch ein akutes Einsetzen der Symptome nach 4 bis 8 Stunden: Fieber, Engegefühl in der Brust, Husten, Dyspnoe, Übelkeit und Gelenkschmerzen. Der Beginn eines profusen Schwitzenseinige Stunden später war üblicherweise das Zeichen dafür, dass die meisten Symptome beendet waren. Obwohl beim Menschen keine tödlichen Aerosolexpositionen beschrieben wurden, sind die schweren pathophysiologischen Veränderungen des Atmungssystems im Tiermodell mit Nekrosen und massiv volllaufenden Alveolen wahrscheinlich ausreichend, um zum Tod unter einem Atemnotsyndrom und Atemversagen zu führen. Bei Versuchstieren ist die Zeit bis zum Eintritt des Todes dosisabhängig und beträgt 36-72 Stunden nach Inhalationsexposition. Beim Menschen würde man erwarten, dass sich eine schwere Lungenentzündung mit fortschreitendem Husten, Dyspnoe, Zyanose und Lungenödem entwickelt.

Über andere Expositionswege ist Rizin kein direkter Lungenreizstoff. Allerdings kann intravaskuläre Injektion über eine Schädigung des Gefäßendothels ein geringfügiges perivaskuläres Lungenödem hervorrufen. Einnahme bewirkt eine Nekrose des gastrointestinalen Epithels, lokale Blutungen und Nekrosen von Leber, Milz und Nieren. Intramuskuläre Injektion verursacht schwere örtliche Nekrosen von Muskel und regionalen Lymphknoten mit mäßiger Beteiligung der viszerale Organe.

DIAGNOSE

Ein Angriff mit Rizin-Aerosol würde primär über das klinische und epidemiologische Bild erkannt. Akute Lungenverletzungen bei einer großen Zahl von Patienten in einem geographisch eng begrenzten Gebiet lassen an eine Exposition gegenüber einem Lungenreizstoff wie aerosolisiertem Rizin denken. Andere Lungenpathogene können ähnliche Zeichen und Symptome bewirken. Zur Differentialdiagnose gehören andere biologische Schadstoffe wie SEB, Q-Fieber, Tularämie, Pest und einige chemische Kampfstoffe wie Phosgen. Ein durch Rizin hervorgerufenen Lungenödem würde man wesentlich später erwarten (1-3 Tage nach Exposition), wenn man mit den Latenzzeiten

bei SEB (etwa 12 Stunden nach Exposition) oder Phosgen (etwa 6 Stunden nach Exposition) vergleicht. Eine Ricinintoxikation würde im Gegensatz zu einem infektiösen Geschehen trotz antibiotischer Behandlung fortschreiten. Anders als bei Inhalationsanthrax würde man keine Mediastinitis sehen. Bei Rizin-Patienten würde man nicht erwarten, dass sich ein klinisch stabiler Zustand ohne Progredienz entwickelt, wie dies bei einer SEB-Intoxikation vorkommt.

Wenn verfügbar, können spezifische ELISA und ECL-Tests an Serum und Atemwegssekreten oder immunhistochemische Gewebefärbungen zur Sicherung der Diagnose beigezogen werden. Rizin ist ein äußerst immunogenes Toxin, weshalb bei Überlebenden Seren aus der akuten und der Erholungsphase zur Bestimmung der Antikörperantwort gewonnen werden sollten. Mittels PCR lässt sich in den meisten Rizin-Präparaten Rizinus-DNA nachweisen. Nach Aerosolexposition können weitere unterstützende klinische oder diagnostische Hinweise vorliegen: bilaterale Infiltrate im Röntgen-Thorax, arterielle Hypoxämie, neutrophile Leukozytose und ein eiweißreiches Bronchialaspirat, das im Vergleich zu Plasma als Ausdruck eines Lungenödems bei hoher Kapillarpermeabilität charakteristisch ist.

MEDIZINISCHE MAßNAHMEN

Das Management von Patienten mit Rizin-Intoxikation hängt vom Expositionsweg ab. Patienten mit pulmonaler Intoxikation werden durch angemessene Unterstützung der Atmung (Sauerstoff, Intubation, Beatmung, PEEP und hämodynamische Überwachung) und Behandlung des Lungenödems therapiert. Gastrointestinale Intoxikationen werden am besten durch intensive Magenspülung behandelt, gefolgt von Abführmitteln wie Magnesiumcitrat behandelt. Hyperaktive Kohle ist bei großen Molekülen wie Rizin von geringem Wert. Wichtig ist ein Volumenersatz des gastrointestinalen Flüssigkeitsverlusts. Bei perkutaner Exposition stünde eine unterstützende Behandlung im Vordergrund.

PROPHYLAXE

Atemschutzmasken vermeiden wirksam eine Aerosolexposition. Derzeit steht kein Impfstoff zur Verfügung. Es befinden sich jedoch Kandidaten für Impfstoffe in der Entwicklung, die immunogen sind und beim Versuchstier gegen tödliche Aerosolexpositionen schützen. Eine Präexpositionsprophylaxe mit solch einem Impfstoff verspricht die bestmögliche Abwehr gegen einen B-Waffen-Angriff mit Rizin.

Staphylokokken-Enterotoxin B

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Zeichen und Symptome: Auf eine Latenzzeit von 3-12 Stunden nach Aerosolexposition folgen plötzlich einsetzendes Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Husten ohne Auswurf. Manche Patienten können Atemnot und retrosternale Schmerzen entwickeln. Patienten neigen zur raschen Entwicklung auf ein ziemlich stabiles klinisches Niveau. Fieber kann 2 bis 5 Tage, Husten kann bis zu 4 Wochen anhalten. Falls das Toxin verschluckt wird, können Patienten auch mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfall zur Vorstellung gelangen. Vermutlich kann eine höhere Exposition zum septischen Schock und zum Tod führen.

Diagnose: Wird klinisch gestellt. Die Patienten kommen mit einem fieberhaften respiratorischen Syndrom ohne Auffälligkeiten im Röntgenbild zur Vorstellung. Eine große Zahl von Patienten, die sich innerhalb kurzer Zeit mit typischen Symptomen und Zeichen einer pulmonalen SEB-Exposition vorstellen, würden auf einen vorsätzlichen Angriff mit diesem Toxin hinweisen.

Behandlung: Die Behandlung beschränkt sich auf unterstützende Maßnahmen. Für sehr schwere Fälle könnte künstliche Beatmung erforderlich sein. Wichtig ist die Beachtung der Flüssigkeitsbilanz.

Prophylaxe: Gebrauch einer Schutzmaske. Zurzeit gibt es keinen Humanimpfstoff zur Vermeidung einer SEB-Vergiftung.

Isolierung und Dekontaminierung: Standardvorkehrungen für medizinisches Personal. SEB ist nicht hautaktiv und sekundäre Aerosole von Patienten stellen keine Gefahr dar. Dekontamination mit Wasser und Seife. Vernichten Sie alle Lebensmittel, die kontaminiert gewesen sein könnten.

ÜBERBLICK

Staphylococcus aureus produziert eine Reihe von Exotoxinen, darunter Staphylokokken-Enterotoxin B oder SEB. Solche Toxine werden als Exotoxine bezeichnet, da sie von den Organismen ausgeschieden werden. Weil sie ihre Wirkung üblicherweise im Magen-Darmtrakt ausüben, nennt man sie Enterotoxine. SEB ist eines der pyrogenen Toxine, die gemeinhin eine Lebensmittelvergiftung beim Menschen auslösen, nachdem das Toxin in unzureichend behandelten Lebensmitteln gebildet und anschließend verzehrt wurde. SEB hat ein sehr breites Spektrum biologischer Aktivität. Nach Inhalation verursacht das Toxin ein klinisches Syndrom, das sich deutlich vom typischen Bild nach einer Einnahme unterscheidet. Beide Expositionswege führen nach Aufnahme von SEB zu erheblicher Morbidität beim Patienten.

GESCHICHTE UND BEDEUTUNG

SEB ist die zweithäufigste Ursache von Ausbrüchen einer Lebensmittelvergiftung. Oftmals ereignen sich diese Ausbrüche im Umfeld eines Vereinsfests oder einer anderen Gemeinschaftsveranstaltung, wo sie auf eine gemeinsame Expositionsquelle durch Verzehr von kontaminierten Speisen zurückgeführt werden können. Eine Aerosolwaffe mit SEB-Toxin würde zwar wahrscheinlich nicht zu wesentlicher Mortalität führen, könnte aber 80 % der Exponierten klinisch krank und für 1 bis 2 Wochen einsatzunfähig machen. Medizinische und logistische Systeme könnten überlastet werden. Aus diesen Gründen war SEB einer der sieben biologischen Kampfstoffe, die von den USA während ihres ehemaligen, im Jahr 1969 beendeten Biowaffenprogramms bevorratet wurden.

TOXINEIGENSCHAFTEN

Staphylokokken-Enterotoxine sind Proteine mit einem Molekulargewicht von 23-29 kd (SEB hat 28,494 kd). Sie sind extrazelluläre Produkte von koagulase-positiven Staphylokokken. Bis zu 50 % der klinischen Isolate von *S. aureus* sondern Exotoxine ab. Diese werden in Nährmedien und auch in Lebensmitteln produziert, wenn es darin zu einem überschießenden Wachstum von Staphylokokken kommt. Zu den verwandten Toxinen gehören das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1) und exfoliative Toxine. SEB ist eines von wenigstens sieben serologisch unterscheidbaren Enterotoxinen, die man identifiziert hat. Diese Toxine sind mäßig stabil; SEB wird nach einigen Minuten bei 100° C inaktiviert. Wird SEB in sehr geringen Dosen vom Menschen inhaliert, ruft es Symptome hervor: eine Dosis, die um mehrere Zehnerpotenzen (wenigstens 100-mal weniger) niedriger liegt als die bei Inhalation tödliche Dosis würde ausreichen, um die Hälfte aller exponierten Personen einsatzunfähig zu machen. Dieses Toxin könnte auch zur Sabotage von Lebensmitteln oder kleinen Wasservorräten eingesetzt werden.

MECHANISMUS DER TOXIZITÄT

Staphylokokken-Enterotoxine gehören zu einer Klasse potenter Immunstimulantien, die als bakterielle Superantigene bezeichnet werden. Superantigene binden bei Monozyten an MHC-Rezeptoren vom Typ II (MHC = major histocompatibility complex) anstatt der üblichen Antigen bindenden Rezeptoren. Das führt zur direkten Stimulation einer großen Population von T-Helfer-Zellen, während die übliche Antigenverarbeitung umgangen wird. Dadurch wird eine schnelle Kaskade von entzündungsfördernden Zyto-

kinen ausgelöst (z. B. Tumornekrosefaktor, Interferon, Interleukin-1 und Interleukin-2), verbunden mit der Rekrutierung von anderen Immuneffektorzellen und relativ lückenhafter Aktivierung der gegenregulierenden negativen Feedback-Schleifen. Das führt zu einer intensiven Entzündungsantwort, die das Wirtsgewebe schädigt. Man nimmt an, dass freigesetzte Zytokine viele der toxischen Effekte von SEB vermitteln.

KLINISCHE EIGENSCHAFTEN

Symptome einer SEB-Intoxikation beginnen nach einer Latenzzeit von 3-12 Stunden nach Inhalation oder 4-10 Stunden nach Ingestion. Zu den Symptomen gehören unspezifische grippeähnliche Beschwerden (Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen) und spezifische Beschwerden in Abhängigkeit vom Expositionsweg. Eine orale Exposition führt zu vornehmlich gastrointestinalen Symptomen: Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Inhalationsexposition ruft überwiegend respiratorische Symptome hervor: unproduktiver Husten, retrosternale Brustschmerzen und Dyspnoe. Gastrointestinale Symptome können einer respiratorischen Exposition folgen, wenn in Folge der normaler mukoziliären Clearance das Toxin unbeabsichtigt verschluckt wird.

Die Pathologie der Atemwege wird durch die Aktivierung entzündungsfördernder Zytokinkaskaden in den Lungen hervorgerufen, die zu einem Kapillarleck in den Lungen und zum Lungenödem führt. Bei schweren Fälle kann sich ein akutes Lungenödem und Atemversagen entwickeln.

Das Fieber kann bis zu fünf Tage anhalten, zwischen 39,4 und 41,1 °C betragen (103-106 °Fahrenheit, d. Ü.) und von Schüttelfrost und Erschöpfung unterschiedlicher Intensität begleitet sein. Der Husten kann bis zu vier Wochen andauern und die Patienten können für zwei Wochen dienstunfähig sein.

Die körperlichen Untersuchungsbefunde von Patienten mit SEB-Intoxikation sind oft wenig auffällig. Die Konjunktiven können injiziert sein und wegen des Flüssigkeitsverlusts kann eine haltungsabhängige Hypotonie bestehen. Der Thorax ist klinisch unauffällig ausser im ungewöhnlichen Fall der Entwicklung eines Lungenödems. Das Röntgenbild des Thorax ist im allgemeinen ebenfalls unauffällig. Bei schweren Fällen können sich aber eine vermehrte interstitielle Zeichnung, Atelektasen und möglicherweise ein Lungenödem oder das Bild eines Atemnotsyndroms entwickeln.

DIAGNOSE

Die Diagnose einer SEB-Intoxikation stützt sich auf klinische und epidemiologische Merkmale. Zunächst kann die Diagnose unklar sein, da die Symptome einer SEB-Intoxikation ähnlich wie bei anderen Erregern von Atemwegserkrankungen (Influenza, Adenoviren, Mykoplasmen) sein können. All diese Erkrankungen können sich mit Fieber, trockenem Husten ohne Auswurf, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen äußern. Ein Angriff mit SEB würde zum Auftreten einer großen Fallzahl in sehr kurzer Zeit führen, möglicherweise innerhalb von nur 24 Stunden. Bei natürlich auftretenden Lungenentzündungen oder Influenza-Erkrankungen würden die Erkrankungen über einen längeren Zeitraum hinweg auftreten. Natürlich auftretende Fälle von Lebensmittelvergiftung durch Staphylokokken würden keine Lungensymptomatik zeigen. SEB-Vergiftungen neigen dazu, sich rasch zu einem einigermaßen stabilen klinischen Zustand zu entwickeln, während Inhalationsanthrax, eine Lungenentzündung bei Tularämia oder Lungenpest sämtlich ohne Behandlung progredient verlaufen

würden. Bei Tularämie, Pest und auch bei Q-Fieber würden sich im Röntgen-Thorax Infiltrate zeigen. Andere Krankheiten wie das pulmonale Syndrom bei Hantavirus-Infektionen, Chlamydien-Pneumonie und eine Inhalation von chemischen Kampfstoffen (Senfgas, Phosgen) sollten gleichfalls erwogen werden.

Zur labordiagnostischen Bestätigung einer SEB-Intoxikation gehören Antigennachweis (ELISA, ECL) in klinischen und Umweltproben und Genamplifikation (PCR – zum Nachweis von Staphylokokken-Genen) in Umweltproben. SEB mag zum Zeitpunkt des Auftretens der Symptome nicht im Serum nachweisbar sein; unabhängig davon sollte eine Serumprobe so bald wie möglich nach der Exposition gewonnen werden. Studien an Kaninchen zeigen eindeutig, dass SEB im Serum nur vorübergehend vorhanden ist, aber im Urin akkumuliert und dort für mehrere Stunden nach Exposition nachweisbar ist. Deshalb sollten auch Urinproben gewonnen und auf SEB untersucht werden. In Atemwegssekreten und Nasenabstrichen kann das Toxin frühzeitig (innerhalb von 24 Stunden) nach Exposition nachweisbar sein. Da die meisten Patienten eine kräftige Antikörperantwort auf das Toxin entwickeln, sollten Seren aus der Akut- und der Erholungsphase für eine retrospektive Diagnose gewonnen werden. Zu den unspezifischen Befunden gehören eine neutrophile Leukozytose, eine beschleunigte BSG und Veränderungen im Röntgen-Thorax wie bei einem Lungenödem.

MEDIZINISCHE MAßNAHMEN

Zurzeit beschränkt sich die Therapie auf unterstützende Maßnahmen. Wichtig ist eine aufmerksame Überwachung von Sauerstoffsättigung und Flüssigkeitsbilanz; bei schweren Fällen mit Lungenödem können eine Beatmung mit positivem endexpiratorischem Druck (PEEP), Vasopressoren und Diuretika notwendig sein. Paracetamol gegen Fieber und Antitussiva können dem Patienten Entlastung bringen. Ob Steroide einen klinischen Wert haben, ist nicht bekannt. Prognostisch würde man bei den meisten Patienten erwarten, dass sie sich nach der initialen Akutphase recht gut entwickeln, aber im allgemeinen für ein bis zwei Wochen dienstunfähig sein werden. Schweren Fällen droht der Tod durch Lungenödem und Atemversagen.

PROPHYLAXE

Zurzeit steht kein Humanimpfstoff zur Immunisierung gegen eine SEB-Vergiftung zur Verfügung. Mehrere Kandidaten-Impfstoffe befinden sich jedoch in der Entwicklung. Erste Tierversuche verliefen ermutigend. Für einen dieser Impfstoffe rücken fortgeschrittene Untersuchungen zur Impfstoffsicherheit und zur Immunogenität beim Menschen näher. Im Tierexperiment vermag eine passive Immunisierung die Mortalität der Versuchstiere zu senken, aber nur, wenn sie innerhalb von 4-8 Stunden nach der Inhalation von SEB erfolgt. Wegen der schnellen Bindung von SEB an MHC-Rezeptoren (< 5 min in vitro) wird eine aktive Immunisierung als praktikabelste Abwehrstrategie angesehen. Interessanterweise haben die meisten Menschen nachweisbare Antikörpertiter gegen SEB und SEC1. Allerdings vermittelt die durch natürliche Exposition gegenüber SEB erworbene Immunität keinen vollständigen Schutz gegen eine Aerosol-Challenge, obwohl sie die emetische Wirkung vermindern kann.

T2-Mykotoxine

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Zeichen und Symptome: Eine Exposition ruft Schmerzen auf der Haut, Juckreiz, Rötung, Bläschen, Nekrosen und eine Abstoßung der Epidermis hervor. Zu den Wirkungen auf die Atemwege gehören Schmerzen in Nase und Rachen, Ausfluss aus der Nase, Juck- und Niesreiz, Husten, Atemnot, keuchende Atmung, Brustschmerzen und Bluthusten. Das Toxin zeigt auch nach Verschlucken oder Augenkontakt Wirkung. Eine schwere Vergiftung führt zu Erschöpfung, Schwäche, Ataxie, Kreislaufkollaps, Schock und Tod.

Diagnose: Sollte vermutet werden, wenn ein Angriff mit einem Aerosol erfolgt, das wie ein „gelber Regen“ aussieht, der Kleidung und Umgebung mit kleinen, unterschiedlich gefärbten Tröpfchen einer öligen Flüssigkeit kontaminiert. Zur Bestätigung sind Untersuchungen von Blut-, Gewebe- und Umweltproben erforderlich.

Behandlung: Es gibt kein spezifisches Antidot. Unterstützende Therapie. Waschungen mit Wasser und Seife können selbst 4-6 Stunden nach Exposition die Hauttoxizität signifikant vermindern, Abwaschen innerhalb einer Stunde kann sie ggf. ganz verhindern. Bei oraler Aufnahme sollte Aktivkohle gegeben werden.

Prophylaxe: Einzige Abwehrmöglichkeit ist die Vermeidung der Exposition durch eine Schutzmaske und Schutzkleidung oder lokalen Hautschutz während des Angriffs. Für den Feldeinsatz gibt es keine spezifische Immuntherapie oder Chemotherapie.

Isolierung und Dekontamierung: Die äußere Kleidung sollte entfernt und die exponierte Haut mit Wasser und Seife gewaschen werden. Bei Exposition die Augen mit reichlich Kochsalzlösung spülen. Sekundäre Aerosole sind keine Gefahr, jedoch kann ein Kontakt mit kontaminierter Haut oder Kleidung zu einer sekundären Hauptexposition führen. Schutzvorkehrungen gegen direkten Kontakt sind bis zum Abschluss der Dekontaminierung angezeigt. Danach Standardschutzvorkehrungen für medizinisches Personal. Zur Dekontaminierung der Umgebung bedarf es einer alkalischen Hypochloritlösung wie z. B. 1 %iges Natriumhypochlorit mit 0,1M NaOH bei 1 Stunde Einwirkungszeit.

ÜBERBLICK

Die Trichothecene oder T2-Mykotoxine sind eine Gruppe von über 40 Substanzen, die von Pilzen des Genus *Fusarium*, einem verbreiteten Getreideschädling abgesondert werden. Sie haben ein geringes Molekulargewicht und sind in der Umwelt extrem stabil. T2-Toxine sind die einzige Toxinklasse, die hautaktiv ist und nach relativ kurzer Einwirkungszeit (Minuten bis Stunden) Bläschenbildung hervorruft. Nach einem Angriff mit Mykotoxinen würde man Expositionen von Haut, Augen, Atemwegen und Magendarmtrakt erwarten.

GESCHICHTE UND BEDEUTUNG

Das Potential der T2-Toxine als biologische Waffe wurde für das russische Militär kurz nach dem 2. Weltkrieg erkennbar, als von *Fusarium-Species* befallenes Mehl unwissentlich zu Brot verbacken und von Zivilisten verzehrt wurde. Einige der Betroffenen entwickelten eine prostrahiert verlaufende tödliche Krankheit, die alimentäre toxische Aleukie (ATA) genannt wurde und initial von Bauchschmerzen, Durchfall, Erbrechen und Erschöpfung gekennzeichnet war. Innerhalb weniger Tage traten Fieber, Schüttelfrost, Muskelschmerzen und Knochenmarksdepression mit Granulozytopenie und sekundärer Sepsis auf. Bei Patienten, die dieses Stadium überlebten, konnten sich schmerzhaft Ulzerationen im Pharynx und Larynx sowie diffuse Einblutungen in die Haut (Petechien und Ekchymosen), Melaena, blutiger Durchfall, Hämaturie, Bluterbrechen, Epistaxe und vaginale Blutungen entwickeln. Eine Panzytopenie und gastrointestinale Ulzerationen und Erosionen waren auf die Fähigkeit dieser Toxine zurückzuführen, die Proteinsynthese in Knochenmark und Schleimhäuten sowie den Zellzyklus mit DNA-Replikation zum Erliegen zu bringen.

Mykotoxine sollen bei Zwischenfällen mit „gelbem Regen“ in Laos (1975-81), Kambodscha (1979-81) und Afghanistan (1979-81) von Flugzeugen aus freigesetzt worden sein. Man hat die Anzahl der Todesfälle auf über 6.300 Tote in Laos, 1.000 in Kambodscha und 3.042 in Afghanistan geschätzt. Die möglichen Opfer waren in der Regel unbewaffnete Zivilisten oder Guerrillakämpfer. Diese Gruppen waren nicht durch Masken oder C-Schutzkleidung geschützt und hatten kaum oder keine Möglichkeit zur Zerstörung der angreifenden gegnerischen Flugzeuge. Die Angriffe sollen sich in entlegenen Dschungelregionen zugetragen haben, was die Bestätigung der Angriffe und die Sicherstellung von Proben des Kampfstoffs äußerst schwierig gestaltete. Einige Untersucher behaupteten, dass es sich bei den „gelben Wolken“ in Wirklichkeit um Bienenkot gehandelt haben soll, der von Schwärmen wandernder Insekten ausging. Um die Zuverlässigkeit der Berichte von Augenzeugen und Opfern rankten sich große Kontroversen. Es gibt jedoch Hinweise, nach denen die behaupteten Einsätze von B-Waffen in den betreffenden Gebieten möglich gewesen sein könnten.

TOXINEIGENSCHAFTEN

Trichothecene sind Mykotoxine mit einem niedrigen Molekulargewicht (250-500 Dalton). Die nichtflüchtigen Substanzen werden von Fadenpilzen der Arten *Fusarium*, *Myrotecium*, *Trichoderma*, *Stachybotrys* und anderen gebildet. In der Literatur sind die Strukturen von ungefähr 150 Trichothecen-Derivaten beschrieben. Diese Substanzen sind relativ unlöslich in Wasser, aber sehr gut löslich in Ethanol, Methanol und Propylenglykol. Trichothecene sind äußerst stabil gegenüber Hitze und ultraviolettem Licht. Sie behalten ihre Bioaktivität selbst nach dem Autoklavieren. Zur Inaktivierung ist ein Erhitzen auf

815 °Celsius (1500 °Fahrenheit, d. Ü.) über 30 Minuten erforderlich. Hypochloritlösung allein inaktiviert die Toxine nicht wirksam. Einer 1 %igen Hypochloritlösung muss vielmehr 0,1 M NaOH zugesetzt werden; die erforderliche Einwirkzeit beträgt eine Stunde. Wasser und Seife entfernen das ölige Toxin wirksam von exponierter Haut und anderen Oberflächen.

MECHANISMUS DER TOXIZITÄT

Die T2-Mykotoxine haben offenbar zahlreiche Aktionswege, von denen viele nur unzulänglich aufgeklärt sind. Ihre auffälligste Wirkung beruht auf der Fähigkeit zur schnellen Inhibition der Eiweiß- und Nukleinsäuresynthese. Deshalb wirken sie stark zytotoxisch auf Zellen mit hoher Teilungsrate, wie im Knochenmark, im Magen-Darm-Trakt (Schleimhautepithel), in der Haut und den Keimzellen. Weil sie so den hämatopoetischen und lymphatischen Wirkungen der Strahlenkrankheit ähnlich sind, werden die Mykotoxine auch als "radiomimetische Substanzen" bezeichnet. Die Mykotoxine verändern auch die Struktur und Funktion der Zellmembran, inhibieren die mitochondriale Atmung und inaktivieren verschiedene Enzyme.

KLINISCHE EIGENSCHAFTEN

Bei einem B-Angriff mit Trichothecenen kann sich Toxin an die Haut anlagern und sie durchwandern, es kann inhaliert oder verschluckt werden. Bei den behaupteten Zwischenfällen mit „gelbem Regen“ bestanden gleichzeitig Symptome einer Exposition über alle drei Expositionspfade. Kontaminierte Bekleidung kann als Reservoir für fortgesetzte Toxinexposition dienen. Zu den Frühsymptomen, die innerhalb weniger Minuten nach Exposition beginnen, gehören brennende Hautschmerzen, Rötung, Druckschmerzhaftigkeit, Blasenbildung und ein Fortschreiten zu Hautnekrosen mit lederartiger Schwärzung und großflächiger Ablösung der Haut. Eine Exposition der oberen Atemwege kann zu einer juckenden Nase, Schmerzen, Niesreiz, Nasenbluten und Nasenlaufen führen. Toxische Wirkung auf Lungen und Tracheobronchialtrakt führt zu Atemnot, keuchender Atmung und Husten. Eine Exposition von Mundhöhle und Rachen verursacht Schmerzen und blutig tingierten Speichel bzw. Sputum. Anorexie, Übelkeit, Erbrechen und wässriger oder blutiger Durchfall mit krampfartigen Bauchschmerzen begleiten die gastrointestinale Toxizität. Augenschmerzen, Tränenfluss, Rötung, Fremdkörpergefühl und verschwommene Sicht können auf eine Exposition der Augen folgen. Hautsymptome treten nach Minuten bis Stunden, Augensymptome nach Minuten auf. Zeichen einer systemischen Toxizität können nach Exposition auf jedem Weg auftreten und zu Schwächegefühl, Erschöpfung, Unsicherheit, Ataxie und Koordinationsstörungen führen. Tachykardie, Hypothermie und Hypotonie folgen bei letalen Verläufen. Der Tod kann nach Minuten, Stunden oder Tagen eintreten. Die häufigsten Symptome sind Erbrechen, Durchfall, Hautbeteiligung mit brennenden Schmerzen, Rötung und Juckreiz, Ausschlag oder Bläschen, Blutungen und Atemnot. Eine Panzytopenie ist Spätfolge der systemischen Adsorption; sie prädisponiert zu Blutungen und Sepsis.

DIAGNOSE

Klinische und epidemiologische Befunde liefern Hinweise auf die Diagnose. Hohe Attackraten, verendete Tiere verschiedener Arten und physikalische Zeichen wie eine gelbliche, rote, grüne oder andersfarbige ölige Flüssigkeit deuten auf Mykotoxine hin. Ein schneller Beginn der Symptome innerhalb von Minuten bis Stunden stützen die Diagnose

eines chemischen oder Toxin-Angriffs. Senfgas und andere Hautreizstoffe müssen in Erwägung gezogen werden, haben aber einen Geruch, sind sichtbar und können im Feld schnell mit chemischen Tests nachgewiesen werden (US-Armee: M8-Papierstreifen, M256 Kit). Durch Senfgas hervorgerufene toxische Symptome treten ebenfalls mit mehreren Stunden Verzögerung auf. Eine Inhalation von Staphylokokken-Enterotoxin B oder Rizin-Aerosol kann Fieber, Husten, Atemnot und pfeifende Atmung hervorrufen, geht aber ohne Beteiligung der Haut einher.

Derzeit ist kein Schnelltest für eine spezifische Diagnose der T2-Mykotoxine im Feld verfügbar. Serum und Urin sollten gesammelt und in ein Referenzlabor zum Antigen-nachweis eingesandt werden. Die Mykotoxine und ihre Metaboliten werden über Urin und Stuhl ausgeschieden. Innerhalb von 24 Stunden werden 50-75 % eliminiert. Allerdings können Metaboliten bis zu 28 Tagen nach Exposition nachgewiesen werden. Pathologisches Probenmaterial zur Untersuchung ist Blut, Urin, Lunge, Leber und Mageninhalt. Umweltproben und klinische Proben können mit einem GCMS-Verfahren untersucht werden. Dieses System kann bereits kleinste Mengen wie 0,1-1,0 ppb T2 aufspüren, was empfindlich genug ist für eine Bestimmung der T2-Spiegel im Plasma von Toxinopfern.

MEDIZINISCHE MAßNAHMEN

Zurzeit gibt es weder ein spezifisches Antidot noch ein gezieltes Therapieschema. Die Behandlung ist unterstützend. Wenn ein Soldat während eines Angriffs ungeschützt war, sollte die äußere Uniformkleidung innerhalb von 4 Stunden abgelegt und in 5 %iger Hypochloritlösung für 6-10 Stunden dekontaminiert werden. Die Haut sollte gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Dies kann noch 4 bis 6 Stunden nach Exposition die Hauttoxizität vermindern. Der M291-Kit (*der US-Armee, d. Ü.*) zur Hautdekontamination kann ebenfalls zur Entfernung von anhaftendem T2-Toxin von der Haut verwendet werden. Bei Hautbeteiligung sind Standardpflegemaßnahmen für Verbrennungen angezeigt. Bei ungeschützten Opfern eines Angriffs mit Aerosol sollte eine Standardtherapie gegen orale Vergiftungen einschließlich der Gabe von Aktivkohle zur Adsorption von verschluckten T2 eingeleitet werden. Eine Unterstützung der Atmung kann erforderlich sein. Die Augen sollten mit physiologischer Kochsalzlösung oder mit Wasser gespült werden, um das Toxin zu entfernen.

PROPHYLAXE

Bei einem Angriff sind ein physikalischer Schutz der Haut, der Schleimhäute und der Atemwege (durch Gebrauch einer chemischen Atemschutzmaske und Schutzbekleidung) die einzigen nachweislich wirksamen Schutzmaßnahmen. Immunologische (Impfstoffe) und chemoprotektive Vorbehandlungen werden im Tiermodell untersucht, stehen aber nicht für den Gebrauch im Feld zur Verfügung. Ein topischer Hautschutz kann die Hautexposition möglicherweise begrenzen. Waschen mit Wasser und Seife kann selbst eine Stunde nach der Exposition der Haut gegenüber T2 die Hauttoxizität wirksam vermeiden.

SPÜR- UND NACHWEISVERFAHREN

Vorbemerkung: Dieser Abschnitt folgt relativ eng der amerikanischen Quelle. Er entspricht weder nach den beschriebenen Szenarien noch nach den für den Zivilschutz verfügbaren Methoden dem deutschen Stand. Es erschien jedoch angezeigt, diese Darstellung zur allgemeinen Hintergrundinformation in die Bearbeitung zu übernehmen. Auf die Medienberichterstattung zum Thema wird verwiesen.

Genauere Aufklärung ist die Voraussetzung für die Entwicklung einer wirksamen Abwehr gegen biologische Angriffe. Sobald ein Kampfstoff freigesetzt wurde, ist das Aufspüren bzw. der Nachweis des biologischen Aerosols vor seiner Ankunft über dem Ziel – und das rechtzeitig genug, um Schutzkleidung anzulegen – der beste Weg zur Minimierung bzw. Vermeidung von Verlusten. Allerdings werden vorläufige Spürsysteme zum Nachweis biologischer Substanzen gerade erst in beschränkter Stückzahl ausgeliefert. Bis verlässliche Detektoren in ausreichender Zahl zur Verfügung stehen, wird der erste Hinweis auf einen biologischen Angriff auf ungeschützte Truppen ein erkrankter Soldat sein.

Detektorsysteme werden entwickelt; ihnen gilt intensives Interesse bei höchster Priorität unter Forschern und Entwicklern. Mehrere Systeme werden derzeit *an die US-Armee* ausgeliefert. Das integrierte biologische Nachweissystem (Biological Integrated Detection System, BIDS) wird auf Fahrzeuge montiert und konzentriert Aerosolpartikel aus der Umweltluft, die danach genetischen und antikörper-basierten Testverfahren zum Nachweis ausgewählter Substanzen zugeführt werden. Ein weitreichendes System (Long Range Biological Standoff Detection System, LRBSDS) wird eine Erstwarnung zu biologischen Substanzen als Frühwarnsystem ermöglichen. Dabei werden Aerosolwolken auf eine Entfernung von bis zu 30 Kilometern durch Infrarot-Laser aufgespürt. Eine verbesserte Version befindet sich im Entwicklungsstadium, die den Spürbereich auf bis zu 100 Kilometer ausdehnen soll. Dieses System soll fest montiert oder in verschiedene Transportmittel wie Flugzeuge oder Helikopter eingebaut werden. Ein Spürgerät für kurze Distanzen (Short-Range Biological Standoff Detection System, SRBSDS) befindet sich in der Forschungs- und Entwicklungsphase. Es wird biologische Aerosolwolken mit ultraviolettem Licht und Laser-indizierter Fluoreszenz auf Entfernungen bis zu 5 Kilometern nachweisen. Die Information wird zur Frühwarnung sowie zur Verbesserung der Vorkehrungen gegen Kontamination dienen und weitere Spürmaßnahmen auslösen.

Das Grundproblem beim Aufspüren von Biowaffen-Aerosolen liegt darin, künstlich erzeugte Biowaffen-Wolken vom Hintergrund der natürlich in der Atmosphäre vorkommenden organischen Materie zu unterscheiden. Deshalb müssen die oben erwähnten Spürverfahren zusammen mit Aufklärung, physikalischem und medizinischen Schutzmaßnahmen (Impfungen und andere Maßnahmen zur Chemoprophylaxe) eingesetzt werden, um für eine abgestufte Erstverteidigung gegen einen biologischen Angriff zu sorgen.

ANHANG

Anhang B: Schutzmaßnahmen bei der Isolierung von Patienten

STANDARDMAßNAHMEN

- Hygienische Händedesinfektion nach jedem Kontakt mit dem Patienten.
- Tragen Sie Handschuhe bei Kontakt mit Blut, Körperflüssigkeiten, Ausscheidungen oder kontaminierten Gegenständen. Danach hygienische Händedesinfektion.
- Tragen Sie Maske und Schutzbrille oder ein Visier bei Tätigkeiten, bei denen es zum Verspritzen von oder zur Aerosolbildung mit Blut, Körperflüssigkeiten oder Ausscheidungen kommen kann.
- Behandeln Sie Gegenstände, die zur Patientenpflege benutzt wurden sowie Textilien derart, dass es nicht zur Übertragung von Mikroorganismen auf Personen oder Gegenstände kommen kann.

Gehen Sie vorsichtig mit scharfen oder spitzen Gegenständen um und benutzen Sie ein Mundstück oder ein Beatmungsgerät als Alternative zur Mund-zu-Mund-Beatmung, wann immer dies zweckmäßig ist.

Standardmaßnahmen werden bei der Pflege ALLER Patienten angewendet.

VORKEHRUNGEN BEI KRANKHEITEN, DIE ÜBER DIE LUFT ÜBERTRAGEN WERDEN (AEROGEN ÜBERTRAGBARE KRANKHEITEN)

Standardmaßnahmen und zusätzlich:

- Bringen Sie den Patienten in einem Raum unter, der überwachten Unterdruck hat mit einer Austauschrate von sechs Luftwechseln pro Stunde und adäquater Filterung der Abluft.
- Tragen Sie beim Betreten des Raums einen Schutzkittel und Mund-/Nasenschutz.
- Beschränken Sie Verlegungen und Transport des Patienten auf das unbedingt Notwendige. In einem solchen Fall muss der Patient einen Mund-/Nasenschutz tragen.

Konventionelle Krankheiten, die Vorkehrungen gegen Luftübertragung erforderlich machen: Masern, Varizellen, Lungentuberkulose.

Biogefährliche Krankheiten, die Vorkehrungen gegen Luftübertragung erforderlich machen: Pocken.

VORKEHRUNGEN GEGEN TRÖPFCHENINFEKTIONEN

Standardmaßnahmen und zusätzlich:

- Bringen Sie den Patienten in einem Einzelzimmer unter oder legen Sie ihn mit einem Patienten zusammen, der an der gleichen Infektion erkrankt ist. Falls dies nicht möglich ist, sorgen Sie für wenigstens einen Meter Abstand zwischen den Patienten.

- Tragen Sie einen Mund-/Nasenschutz, wenn Sie in weniger als 1 Meter Entfernung zum Patienten arbeiten.
- Beschränken Sie Verlegungen und Transport des Patienten auf das unbedingt Notwendige. In einem solchen Fall muss der Patient einen Mund-/Nasenschutz tragen.

Konventionelle Krankheiten, die Vorkehrungen gegen Tröpfcheninfektion erfordern: Invasive Erkrankungen an Haemophilus influenzae und Meningokokken, antibiotikaresistente Pneumokokken-Infektionen, Diphtherie, Pertussis, Mykoplasmen-Infektionen, Influenza, Mumps, Röteln, Parvovirus-Infektionen.

Biogefährliche Krankheiten, die Vorkehrung gegen Tröpfcheninfektionen erfordern: Lungenpest.

VORKEHRUNGEN BEI KRANKHEITEN, DIE DURCH SCHMIERINFEKTIONEN ODER DIREKTEN KONTAKT ÜBERTRAGEN WERDEN KÖNNEN

Standardmaßnahmen und zusätzlich:

- Bringen Sie den Patienten in einem Einzelzimmer unter oder legen Sie ihn mit einem Patienten zusammen, der an der gleichen Infektion erkrankt ist.
- Tragen Sie Handschuhe beim Betreten des Raums. Wechseln Sie die Handschuhe nach Kontakt mit infektiösem Material. Nach Ablegen der Handschuhe hygienische Händedesinfektion.
- Tragen Sie Schutzkleidung beim Betreten des Raums, wenn Sie voraussichtlich mit dem Patienten in Berührung kommen werden oder wenn der Patient Durchfall hat oder eine Kolostomie oder eine Wunddrainage, die nicht abgedeckt ist.
- Beschränken Sie Verlegungen und Transport des Patienten auf das unbedingt Notwendige.
- Stellen Sie sicher, dass Gegenstände zur Patientenpflege, Geräte am Krankenbett und häufig berührte Oberflächen täglich gereinigt und desinfiziert werden.
- Beschränken Sie den Gebrauch von Gegenständen zur Patientenpflege wie Stethoskope auf einen einzigen Patienten oder legen Sie Patienten mit Infektionen durch den gleichen Erreger zusammen. Falls nicht möglich, ist eine adäquate Desinfektion der Gegenstände vor Gebrauch bei einem anderen Patienten erforderlich.

Konventionelle Krankheiten, die Vorkehrungen gegen Schmierinfektionen oder Übertragung durch direkten Kontakt erforderlich machen: MRSA, VRE, Clostridium difficile, RSV, Parainfluenza, Enteroviren, Enteritiden bei inkontinenten Patienten, Hautinfektionen (SSSS, HSV, Impetigo, Läuse, Skabies), hämorrhagische Konjunktivitis.

Biogefährliche Krankheiten, die Vorkehrungen gegen Schmierinfektionen oder Übertragung durch direkten Kontakt erforderlich machen: Virale hämorrhagische Fieber.

Näheres siehe bei: Garner JS. Guideline for Infection Control Practices in Hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 53-80.

Anhang C: Eigenschaften biologischer Kampfstoffe

Krankheit	Übertragung von Mensch zu Mensch	Infektiöse Dosis (Aerosol)	Inkubationszeit	Dauer der Erkrankung	Letalität (angenäherte Sterblichkeit)	Persistenz des Erregers	Impfstoffwirksamkeit (bei Exposition gegen Aerosol)
Inhalation von Anthrax	Nein	8.000-50.000 Sporen	1-6 Tage	3-5 Tage (unbehandelt in der Regel tödlicher Verlauf)	Hoch	Sehr stabil – Sporen im Boden bleiben > 40 Jahre lebensfähig	2 Dosen sind wirksam gegen bis zu 1.000 LD ₅₀ bei Affen
Brucellose	Nein	10-100 Organismen	5-60 Tage (gewöhnlich 1-2 Monate)	Wochen bis Monate	Unbehandelt < 5 %	Sehr stabil	Kein Impfstoff
Cholera	Selten	10-500 Organismen	4 Stunden bis 5 Tage (gewöhnlich 2-3 Tage)	≥ 1 Woche	Behandelt niedrig, unbehandelt hoch	Instabil in Aerosolen & und Süßwasser; stabil in Salzwasser	Keine Daten zu Aerosolen
Rotz	Niedrig	Gilt als niedrig	10-14 Tage über Aerosol	Tod in 7-10 Tagen bei septikämischer Verlaufsform	> 50 %	Sehr stabil	Kein Impfstoff
Lungenpest	Hoch	100-500 Organismen	2-3 Tage	1-6 Tage (in der Regel tödlich)	Hoch falls innerhalb von 12-24 Stunden unbehandelt	Bis zu 1 Jahr in Boden; 270 Tage in lebendem Gewebe	3 Dosen schützen nicht gegen 118 LD ₅₀ bei Affen
Tularämie	Nein	10-50 Organismen	2-10 Tage (im Mittel 3-5)	≥ 2 Wochen	Mäßig falls unbehandelt	Über Monate in feuchtem Boden oder anderen Medien	80 % Schutz gegen 1-10 LD ₅₀
Q Fieber	Selten	1-10 Organismen	10-40 Tage	2-14 Tage	Sehr niedrig	Über Monate auf Holz oder Sand	94 % Schutz gegen 3.500 LD ₅₀ bei Meerschweinchen
Pocken	Hoch	Gilt als niedrig (10-100 Organismen)	7-17 Tage (im Mittel 12)	4 Wochen	Hoch bis Mäßig	Sehr stabil	Impfstoff schützt bei Primaten gegen große Dosen
Venezolanische Pferdeenzephalitis	Niedrig	10-100 Organismen	2-6 Tage	Tage bis Wochen	Niedrig	Relativ instabil	TC 83 schützt gegen 30-500 LD ₅₀ bei Hamstern
Virale Hämorrhagische Fieber	Mäßig	1-10 Organismen	4-21 Tage	Tod nach 7-16 Tagen	Hoch für Zaire-Stamm, Mäßig für Sudan	Relativ instabil – hängt vom Erreger ab	Kein Impfstoff
Botulismus	Nein	0,001 µg/kg ist die LD ₅₀ für Typ A	1-5 Tage	Tod nach 24-72 Stunden; über Monate andauernd bei nichttödlichem Verlauf	Hoch ohne unterstützende Beatmung	Über Wochen in unbewegtem Wasser und Lebensmitteln	3 Dosen wirksam zu 100 % gegen 25-250 LD ₅₀ bei Primaten
Staph Enterotoxin B	Nein	0,03 µg/Person handlungsunfähig	3-12 Stunden nach Inhalation	Stunden	< 1 %	Stabil gegen Einfrieren	Kein Impfstoff
Rizin	Nein	3-5 µg/kg ist LD ₅₀ bei Mäusen	18-24 Stunden	Tage – Tod innerhalb 10-12 Tagen nach Einnahme	Hoch	Stabil	Kein Impfstoff
T2 Mycotoxine	Nein	Mäßig	2-4 Stunden	Tage bis Monate	Mäßig	Über Jahre bei Raumtemperatur	Kein Impfstoff

Anhang D: Biologische Kampfstoffe – Impfstoffe, Medikamente und Prophylaxe

KRANKHEIT	IMPFSTOFF	CHEMOTHERAPIE	CHEMOPROPHYLAXE	ANMERKUNGEN
Anthrax	In Deutschland ist kein Impfstoff zugelassen. In den USA: Zugelassener Impfstoff (Bioport) 0,5 ml s. c. zu 0, 2, 4 Wochen, 6, 12, 18 Monate, danach jährlich Auffrischungen.	Ciprofloxacin 400 mg i. v. alle 12 h ..Oder: Doxycyclin 200 mg i. v., danach 100 mg i. v. alle 12 h	Ciprofloxacin 500 mg per os zweimal täglich über 4 Wochen.	Mögliche Alternativen zur Behandlung: Gentamycin, Erythromycin und Chloramphenicol
		Penicillin 4 Millionen Einheiten i. v. alle 4 Stunden	Doxycyclin 100 mg p. o. zweimal täglich über 4 Wochen	Penicillin nur bei empfindlichen Erregern
Cholera	Wyeth-Ayerst Impfstoff 2 Dosen 0,5 ml i. m. oder s. c. zu 0, 7-30 Tagen, dann Auffrischungen alle 6 Monate	Orale Rehydrationsbehandlung während der Phase mit hohem Flüssigkeitsverlust	Nicht anwendbar	Der Impfstoff wird nicht zum Routineschutz in Endemiegebieten empfohlen (50 % Wirksamkeit, kurze Schutzdauer)
		Tetrazyklin 500 mg alle 6 Std.für3 Tage		Alternativen zur Behandlung: Erythromycin, Trimethoprim und Sulfamethoxazol und Furazolidon
		Doxycyclin 300 mg einmalig oder 100 mg alle 12 Stunden für 3 Tage		Quinolone bei Tetra-/Doxycyclinresistenten Stämmen
		Ciprofloxacin 500 mg alle 12h f. 3 Tage		
		Norfloxacin 400 mg alle 12 h f. 3 Tage		
Q-Fieber	In den USA: neuer Impfstoff in klinischer Prüfung IND 610 – Impfstoff aus inaktivierten ganzen Erregern als einmalige s. c. Injektion von 0,5 ml	Tetrazyklin 500 mg p. o. alle 6 Stunden für 5-7 Tage, fortgesetzt für wenigstens 2 Tage nach Fieberfreiheit	Tetrazyklin 500 mg p. o. viermal täglich über 5 Tage (Beginn 8-12 Tage nach Exposition)	Der Impfstoff wird gegenwärtig daraufhin geprüft, ob vor Impfung ein Hauttest erforderlich ist.
		Doxycyclin 100 mg p. o. alle 12 Std. für 5-7 Tage, fortgesetzt für wenigstens 2 Tage nach Fieberfreiheit	Doxycyclin 100 mg p. o. zweimal tägl für 5 Tage (Beginn 8-12 Tage nach Exposition)	
Rotz	Kein Impfstoff verfügbar	Schemata zur antibiotischen Behandlung variieren nach Ort des Befalls und Schwere – siehe Text	Ein Versuch zur Postexpositionsprophylaxe kann mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol unternommen werden	Wegen der Seltenheit der natürlich vorkommenden Erkrankung wurden keine großen Therapiestudien beim Menschen durchgeführt.

Anhang D: Biologische Kampfstoffe – Impfstoffe, Medikamente und Prophylaxe (Fortsetzung)

KRANKHEIT	IMPfstOFF	CHEMOTHERAPIE	CHEMOPROPHYLAXE	ANMERKUNGEN
Pest	Der früher in den USA zugelassene inaktivierte Greer-Impfstoff ist nicht mehr verfügbar.	Streptomycin 30 mg/kg/Tag i. m., aufgeteilt auf 2 Dosen über 10-14 Tage Oder Gentamycin 5 mg/kg .i. m. oder i. v. einmal täglich über 10-14 Tage Oder Ciprofloxacin 400 mg i. v. alle 12 Std. bis zur klinischen Besserung, danach 750 mg p. o. zweimal täglich für insgesamt 10-14 Tage	Doxycyclin 100 mg p. o. zweimal täglich für 7 Tage oder für die Dauer der Exposition Ciprofloxacin 500 mg p. o. zweimal täglich für 7 Tage	Chloramphenicol für Pest-Meningitis ist erforderlich 25 mg/kg i. v., danach 15 mg/kg viermal täglich für 14 Tage
		Doxycyclin 200 mg i. v., danach 100 mg i. v. zweimal tägl. Bis zur klinischen Besserung, danach 100 mg p. o. zweimal täglich für insgesamt 10-14 Tage	Tetrazyklin 500 mg p. o. viermal täglich für 7 Tage	Alternativ zur Behandlung: Trimethoprim und Sulfamethoxazol
Brucellose	Kein Humanimpfstoff verfügbar	Doxycyclin 200 mg/Tag p. o. plus Rifampicin 600 mg/Tag p. o. für 6 Wochen	Doxycyclin 200 mg/Tag p. o. plus Rifampicin 600 mg/Tag p. o. für 6 Wochen	An Stelle von Rifampicin kann Trimethoprim-Sulfamethoxazol gegeben werden; die Rückfallquote kann jedoch 30 % erreichen
		Ofloxacin 400/Rifampicin 600 mg/Tag p. o. für 6 Wochen		
Tularämie	IND – in klinischer Prüfung befindlicher attenuierter Lebendimpfstoff: eine Dosis zu 0,1ml durch Skarifizieren	Streptomycin 7,5-10 mg/kg i. m. zweimal täglich für 10-14 Tage	Doxycyclin 100 mg p. o. zweimal täglich für 14 Tage	
		Gentamycin 3-5 mg/kg/Tag i. v. über 10-14 Tage	Tetracycline 500 mg p. o. viermal täglich für 14 Tage	
		Ciprofloxacin 400 mg i. v. alle 12 h bis zur Besserung, danach 500 mg p. o. alle 12 h für insgesamt 10-14 Tage Ciprofloxacin 750 mg p. o. alle 12 h für 10-14 Tage	Ciprofloxacin 500 mg p. o. alle 12 h für 14 Tage	

Anhang D: Biologische Kampfstoffe – Impfstoffe, Medikamente und Prophylaxe (Fortsetzung)

KRANKHEIT	IMPfstOFF	CHEMOTHERAPIE	CHEMOPROPHYLAXE	ANMERKUNGEN
Virale Enzephalitiden	VEE DOD TC-83 attenuierter Lebendimpfstoff (IND): 0,5 ml s. c. 1 Dosis	Unterstützende Therapie: Analgetika und Antikonvulsiva	Nicht anwendbar	TC-83 ist reaktogen bei 20 % Keine Serokonversion bei 20 % Nur wirksam gegen Subtypen 1A, 1B und 1C C-84 Impfstoff wird angewandt bei Nonrespondern auf TC-83
	VEE DOD C-84 (Formalin-inaktivierter TC-83) (IND): 0,5 ml s. c. bis zu 3 Dosen			
	EEE inaktivierter (IND): 0,5 ml s. c. bei 0 und 28 Tagen			Die inaktivierten Impfstoffe gegen EEE und WEE sind nur wenig immunogen. Wiederholte Impfungen sind erforderlich.
	WEE inaktivierter (IND): 0,5 ml s. s. bei 0, 7 und 28 Tagen			
Virale Hämorrhagische Fieber	AHF attenuierter Lebendimpfstoff (Kreuz protektion gegen BHF) (IND)	Ribavirin (CCHF/Lassa) (IND) 30 mg/kg i. v. als Initialdosis, danach 16 mg/kg i. v. alle 6 h für 4 Tage; dann 8 mg/kg i. v. alle 8 h für 6 Tage	Nicht anwendbar	Intensive unterstützende Behandlung und Beherrschung der Hypotonie sind sehr wichtig
	RVF inaktivierter Impfstoff (IND)	Passive Antikörper gegen AHF, BHF, Lassa-Fieber und CCHF		
Pocken	Wyeth Vakzinia-Impfstoff aus Kalbslymphe (zugelassen): 1 Dosis durch Skarifizierung	Gegenwärtig nur unterstützende Therapie; Cidofovir (wirksam in vitro); Tierversuche laufen	Vakzinia-Immunglobulin 0,6 ml/kg i. m. (innerhalb 3 Tage nach Exposition, am besten innerhalb von 24 h)	Prä- und postexpositionelle Impfung empfohlen, falls letzte Impfung länger als 3 Jahre zurück liegt

TOXINE

KRANKHEIT	IMPfstOFF	CHEMOTHERAPIE	CHEMOPROPHYLAXE	ANMERKUNGEN
Botulismus	DOD pentavalentes Toxoid gegen Serotypen A-E (IND): 0,5 ml tief s. c. bei 0, 2 & 12 Wochen, danach jährliche Auffrischungen	DOD heptavalentes gereinigtes (entartetes) Pferdeantitoxin gegen Serotypen A-G (IND): 1 Ampulle (10 ml) i. v.	Nicht anwendbar	Hauttest auf Hypersensibilität vor Anwendung des Pferdetoxins
		CDC trivalentes Pferedeantitoxin gegen Serotypen A, B, E (zugelassen)	Nicht anwendbar	
Staphylococcus Enterotoxin B	Kein Impfstoff verfügbar	Unterstützung der Atmung/Beatmung bei Exposition durch Inhalation	Nicht anwendbar	
Rizin	Kein Impfstoff verfügbar	Inhalation: Unterstützende Therapie Ingestion: Magenspülung, aktivierte Holzkohle; Abführmittel	Nicht anwendbar	
T2 Mykotoxine	Kein Impfstoff verfügbar		Dekontamination von Haut und Kleidung	

Anhang E: Medizinische Probennahme bei biologischen Gefahrstoffen

Diese Anleitung hilft bei der Entscheidung, welches klinische Untersuchungsmaterial bei Personen gewonnen werden soll, die biologischen Gefahrstoffen in Aerosolform ausgesetzt waren. Die richtige Probennahme hängt von der seit Exposition verstrichenen Zeit ab. Die Probennahme wird für die Zeitabschnitte "Frühzeitig nach Exposition", "Klinisch" und "Rekonvaleszent/Terminal/Postmortal" beschrieben. Diese Zeitabschnitte sind nicht starr und variieren in Abhängigkeit von der Konzentration des eingesetzten Gefahrstoffs, dem Stamm des Erregers und der Prädisposition durch den Gesundheitszustand des Patienten.

- Frühzeitig nach Exposition: Sobald bekannt wird, dass eine Person einem biologischen Aerosol ausgesetzt war, soll intensiv versucht werden, das angegebene Untersuchungsmaterial zu erhalten
- Klinisch: Proben von Patienten mit klinischen Symptomen
- Rekonvaleszent/Terminal/Postmortal: Proben, die während der Erholungsphase, im terminalen Stadium oder postmortal während einer Autopsie gewonnen werden

Probenversand: Die meisten Proben, die schnell (weniger als 24 h) an ein Untersuchungslabor gesandt werden, bedürfen nur einer Kühlung mit Eis bzw. auf 2 bis 8° C. *Versandvorschriften für Deutschland sind beim RKI erhältlich..*

Blutproben: Je nach Verfügbarkeit von Probenröhrchen sind mehrere Möglichkeiten aufgeführt. Wählen Sie nur eines der aufgeführten Röhrchen aus – senden Sie nicht von jedem Röhrchen eines. Abzentrifugierte Serumröhrchen sind besser als rote Röhrchen mit Gerinnungsförderer, aus denen das Serum abgezogen wurde; letztere reichen aber aus. Blutkulturflaschen sind Zitratblut für Bakterienkulturen vorzuziehen.

Material zur pathologischen Untersuchung: Routinemäßig werden Leber, Lunge, Milz und regionale oder mesenteriale Lymphknoten einbezogen. Bei einigen Krankheiten werden zusätzliche Proben angefordert: Hirngewebe bei Enzephalomyelitis-Fällen (Sterblichkeit ist gering) und die Nebenniere bei Ebola (günstig, aber nicht unbedingt erforderlich).

Anhang E: Medizinische Probennahme bei biologischen Gefahrstoffen – Bakterien und Rickettsien

Früh nach Exposition

Anthrax

Bacillus anthracis

0-24 h

Nasen- und Rachenabstriche, Sputum für Kultur, IF und PCR

Plague

Yersinia pestis

0-24 h

Nasenabstriche, Sputum, induziertes Atemwegssekret für Kultur, IF und PCR

Tularämie

Francisella tularensis

0-24 h

Nasenabstriche, Sputum, induziertes Atemwegssekret für Kultur, IF und PCR

Rotz

Burkholderia mallei

0-24 h

Nasenabstriche, Sputum, induziertes Atemwegssekret für Kultur und PCR

Rekonvaleszent/Klinisch

24 bis 72 h

Serum (S, RS) zur Toxinbestimmung
Blut (E, Z, H) für PCR.
Blut (BK, Z) für Kultur

24-72 h

Blut (BK, Z) und blutiges Sputum für Kultur und IMMUNFLUORESZENZ (Z), F-1 Antigen assays (S, RS), PCR (E, Z, H)

24-72 h

Blut (BK, Z) für Kultur
Blut (E, Z, H) für PCR
Sputum für Immunfluoreszenz und PCR

24-72 h

Blut (BK, Z) für Kultur
Blut (E, Z, H) für PCR
Sputum & Exsudat aus Hautläsionen für PCR & Kultur.

Terminal/Postmortal

3 bis 10 Tage

Serum (S, RS) zur Toxinbestimmung
Blut (BK, Z) für Kultur.
Pathologie-Proben

> 6 Tage

Serum (S, RS) für IgM
später für IgG .
Pathologie-Proben

> 6 Tage

Serum (S, RS) für IgM und
später IgG, Agglutinationstiter.
Pathologie-Proben

> 6 Tage

Blut (BK, Z) und Gewebe für Kultur. Serum (S, RS) für Immunassays.
Pathologie-Proben.

BK: Blutkulturflasche
Z: Zitratblut (3 ml)
IF: direkte und indirekte Immunfluoreszenz

E: EDTA (3 ml)
H: Heparin (3 ml)

S: Serumröhrchen (5-10 ml)
RS: Roter Stopfen falls kein Serumröhrchen z. Hd.

Anhang E: Medizinische Probennahme bei biologischen Gefahrstoffen – Bakterien und Rickettsien (Fortsetzung)

Früh nach Exposition

Rekonvaleszent/Klinisch

Terminal/Postmortal

Brucellose

Brucella abortus, suis und *melitensis*

0-24 h

Nasenabstriche, Sputum, induziertes Atemwegssekret für Kultur und PCR.

24-72 h

Blut (BK, Z) für Kultur.
Blut (E, Z, H) für PCR.

> 6 Tage

Blut (BK,Z) und Gewebe für Kultur. Serum (S, RS) für Immunassays.
Pathologie-Proben

Q-Fieber

Coxiella burnettii

0-24 h

Nasenabstriche, Sputum, induziertes Atemwegssekret für Kultur und PCR.

2 bis 5 Tage

Blut (BK, Z) für Kultur in Hühnereiern oder Mausmodell
Blut (E, Z, H) für PCR.

> 6 Tage

Blut (BK, Z) für Kultur in Hühnereiern oder Mausmodell
Pathologie-Proben.

Botulismus

Botulinustoxin aus *Clostridium botulinum*

0-24 h

Nasenabstriche, induziertes Atemwegssekret für PCR (Kontamination durch bakterielle DNA) und Toxinassays. Serum (S, RS) für Toxinassays

24 bis 72 h

Nasenabstriche, induziertes Atemwegssekret für PCR (Kontamination durch bakterielle DNA) und Toxinassays.

> 6 Tage

In der Regel kein IgM oder IgG
Pathologie-Proben (Leber und Milz zum Toxinnachweis)

BK: Blutkulturflasche
Z: Zitratblut (3 ml)

E: EDTA (3 ml)
H: Heparin (3 ml)

S: Serumröhrchen (5-10 ml)
RS: Roter Stopfen falls kein Serumröhrchen z. Hd.

Anhang E: Medizinische Probennahme bei biologischen Gefahrstoffen – Toxine

Früh nach Exposition

Rizinvergiftung

Rizintoxin aus Rizinusbohnen

0-24 h

Nasenabstriche, induziertes Atemwegssekret für PCR (auf kontaminierende Rizinus-DNA) und Toxinassays.
Serum (S) für Toxinassays

Staph.-enterotoxikose

Staphylokokken-Enterotoxin B

0-3 h

Nasenabstriche, induziertes Atemwegssekret für PCR (auf kontaminierende bakterielle DNA) und Toxinassays.
Serum (S, RS) für Toxinassays

T2-Toxikose

0-24 h nach Exposition

Nasen- und Rachenabstriche, induziertes Atemwegssekret für Immunassays, HPLC/Massenspektrometrie (HPLC/MS).

Rekonvaleszent/Klinisch

36 bis 48 h

Serum (S, RS) für Toxinassay
Gewebe für immunhistologische Färbung in Pathologie-Proben.

2-6 h

Urin für Immunassays
Nasenabstriche, induziertes Atemwegssekret für PCR (auf kontaminierende bakterielle DNA) und Toxinassays.
Serum (S, RS) für Toxinassays

1 bis 5 Tage

Serum (S, RS), Gewebe zum Toxinnachweis

Terminal/Postmortal

> 6 Tage

Serum (S, RS) für IgM und IgG bei Überlebenden

> 6 Tage

Serum für IgM und IgG

> 6 Tage nach Exposition

Urin zum Nachweis von Toxinmetaboliten

BK: Blutkulturflasche
Z: Zitratblut (3 ml)

E: EDTA (3 ml)
H: Heparin (3 ml)

S: Serumröhrchen (5-10 ml)
RS: Roter Stopfen falls kein Serumröhrchen z. Hd.

Anhang E: Medizinische Probennahme bei biologischen Gefahrstoffen – Viren

Früh nach Exposition

Pferdeenzephalomyelitis

VEE, EEE und WEE-Viren*)

0-24 h

Nasenabstriche und induziertes Atemwegssekret für RT-PCR und Viruskultur

*) VEE = Venezolanische, EEE = Östliche, WEE = Westl. Pferdeenzephalomyelitis

Rekonvaleszent/Klinisch

24 bis 72 h

Serum und Rachenabstriche für Kultur (S, RS), RT-PCR (E, Z, H, S, RS) und Antigen ELISA (S, RS), Liquor, Rachenabstriche bis zu 5 Tagen

Terminal/Postmortal

> 6 Tage

Serum (S, RS) für IgM Pathologie-Proben und Hirngewebe

Ebola

0-24 h

Nasenabstriche und induziertes Atemwegssekret für RT-PCR und Viruskultur

2 bis 5 Tage

Serum (S, RS) für Viruskultur

> 6 Tage

Serum (S, RS) für Viruskultur. Pathologie-Proben und Nebenniere.

Pocken (Echte Pocken, Affenpocken)

Orthopoxvirus

0-24 h

Nasenabstriche und induziertes Atemwegssekret für RT-PCR und Viruskultur

2 bis 5 Tage

Serum (S, RS) für Viruskultur

> 6 Tage

Serum (S, RS) für Viruskultur. Exsudat aus Hautläsionen/Abkratzproben für Mikroskopie, Elektronenmikroskopie, Viruskultur, PCR. Pathologie-Proben

BK: Blutkulturflasche
Z: Zitratblut (3 ml)

E: EDTA (3 ml)
H: Heparin (3 ml)

S: Serumröhrchen (5-10 ml)
RT: Roter Stopfen falls kein Serumröhrchen z. Hd.

Anhang F: Probenmaterial für die Labordiagnostik

Erreger	Gesichts- oder Nasenabstrich	Blutkultur	Ausstrich	Seren aus der Akut- und Rekonvaleszenzphase	Stuhl	Urin	Anderes
Anthrax	+ (1)	+	Pleuraflüssigkeit- und Liquor Mediastinal	+	+ (24-48 Stunden nach Exposition)	-	Aspirat aus Hautläsionen
Brucellose	+	+	-	+	-	-	Kultur aus Knochenmark und Liquor; Gewebe, Exsudate
Cholera	-	-	-	+	+		
Pest	+	+	Sputum	+	-	-	Bubo-Aspirat, Liquor, Sputum
Tularämia	+	+	+ (2)	+	-	-	Kratzproben aus Hautläsionen, Lymphknoten
Q-Fieber	+	(4)	Läsionen	+			Lunge, Milz, Lymphknoten Knochenmark
Krim-Kongo-Fieber	+	(3)	-	+	-	-	Leber
VEE	+	(3)	-	+	-		Liquor
Clostridientoxine	+		Wundgewebe	+	+	-	
SEB Toxin	+	-	-	+	+	+	Lunge, Niere
Rizin Toxin	+	-	-	+	+	+	Milz, Lunge, Niere

(1) Innerhalb von 18-24 Stunden

(2) Fluoreszierender Antikörpertest im Ausstrich von infizierten Lymphknoten. Gramfärbung hat geringen Wert.

(3) Virusisolierung aus Blut oder Rachenabstrichen in geeignetem Behältnis.

(4) *C. burnettii* kann über Tage im Blut persistieren und ist unempfindlich gegen Austrocknung. Vorzugsweise EDTA-Blut. Eine Anzucht sollte nur in einem L3-Labor erfolgen.

Anhang G: Laborverfahren zur Identifikation von biologischen Substanzen und Kampfstoffen

Erreger, Substanz	Goldstandard	Antigen-nachweis	Immunoessays		PCR	Tiervers.
			IgG	IgM		
Aflatoxine	Massenspektrometrie					
Arboviren (einschl. Alphaviren)	Virusisolierung/Immunfluoreszenz, Neutralisation	X	X	X	X	X
<i>Bacillus anthracis</i>	Immunfluoreszenz/Std. Mikrobiologie	X (PA)	X	X	X	X
<i>Bacillus globigii</i>	Std. Mikrobiologie				X	
<i>Bacillus thuringiensis</i>	Std. Mikrobiologie				X	
Botulinus-Toxine (A-G)/ <i>C. botulinum</i>	Maus-Neutralisationstest/Std. Mikrobiologie	X (A,B,E Toxin)			X	X
<i>Brucella sp.</i>	Immunfluoreszenz/Std. Mikrobiologie	X	X	X	X	X
<i>C. burnettii</i>	Immunfluoreszenz/Hühner- ei- oder Zellkultur/Serologie	X	X	X	X	X
<i>C. perfringens</i> /toxins	Std. Mikro./ELISA (Alpha und Enterotoxin)	X	X		X	
<i>F. tularensis</i>	Immunfluoreszenz/Std. Mikrobiologie	X	X	X	X	X
Filoviren	Virusisolierung/Neutralisation	X	X	X	X	X
Hantaviren	Virusisolierung/Immunfluoreszenz/Neutralisation	X	X	X	X	X
Orthopox-Viren	Virusisolierung/Immunfluoreszenz/Neutralisation	X	X		X	X
Rizin Toxin	ELISA	X	X	X	X	X
Saxitoxin	Bioassay		(neutralisierende Antikörper)			X
SEA Toxin	ELISA	X	X		*	
SEB Toxin	ELISA	X	X		*	X
<i>Shigella sp.</i>	Std. Mikrobiologie	X			X	
Tetrodotoxine	Bioassay	X	(neutralisierende Antikörper)			X
<i>Vibrio cholerae</i>	Std. Mikrobiologie/Serologie	X(Toxin)	X	X	X	
<i>Yersinia pestis</i>	Immunfluoreszenz/Std. Mikrobiologie	X (F1)	X	X	X	X

*Toxingen nachgewiesen

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assays

IF – indirekte oder direkte Immunfluoreszenztests

Std. Mikrobiologie/Serologie – es stehen Standardverfahren der Mikrobiologie zur Verfügung, einschließlich Elektronenmikroskopie

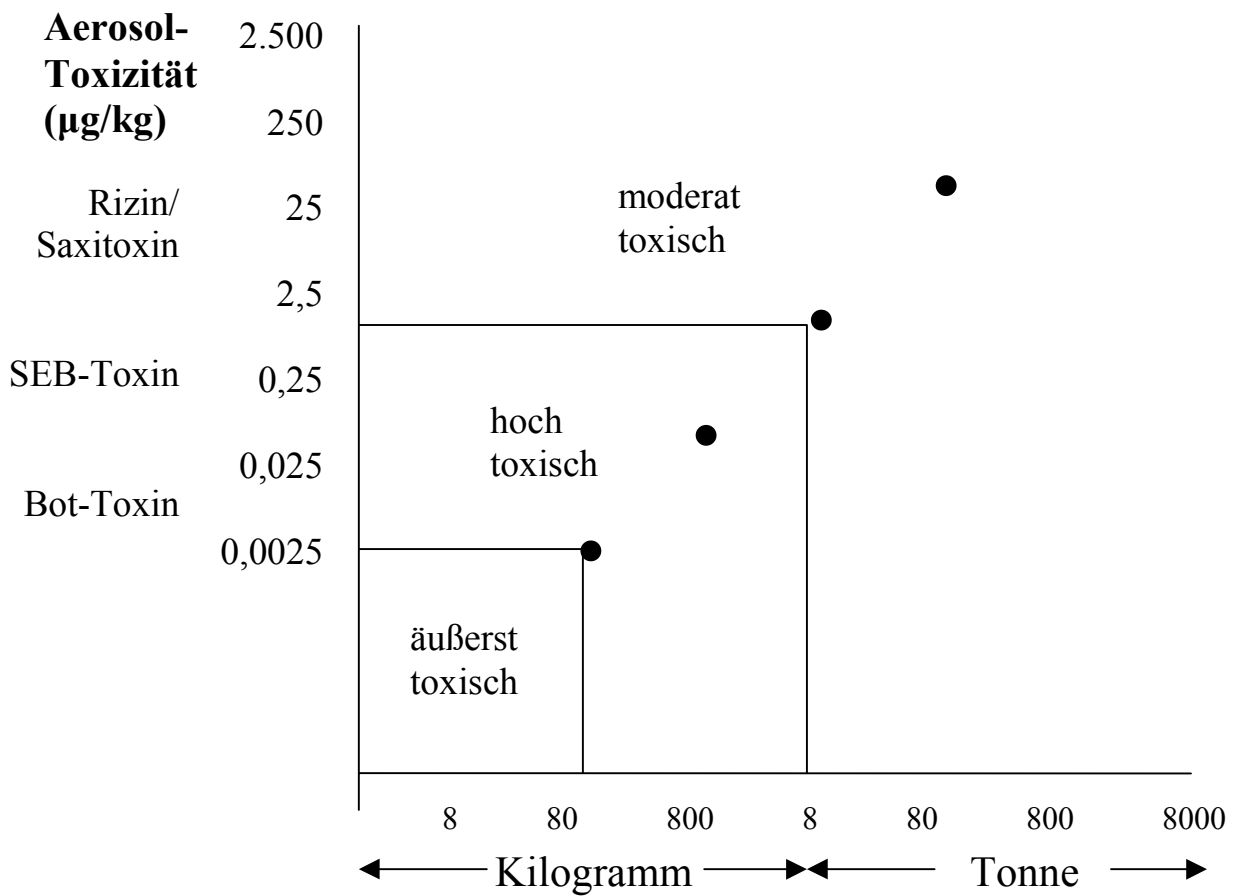
Anhang H: Differentialdiagnose zwischen chemischem Nervengift, Botulinus-Toxin und SEB-Intoxikation nach Inhalation

	<u>Chemisches Nervengift</u>	<u>Botulinus-Toxin</u>	<u>SEB</u>
Zeit bis zum Eintreten von Symptomen	Minuten	Stunden (12-24)	Stunden (1-6)
Neurologisch	Krämpfe Muskelzuckungen	Fortschreitende Lähmung	Kopfschmerzen Muskelschmerzen
Kardiovaskulär	Langsame Herzfrequenz	Normale Frequenz	Normale oder beschleunigte Herzfrequenz
Respiratorisch	Erschwerte Atmung Verengung der Atemwege	Normal, dann zunehmende Lähmung	Nicht produktiver Husten. In schweren Fällen: Brustschmerzen/ erschwerte Atmung
Gastrointestinal	Erhöhte Darmmotilität, Schmerzen, Durchfall	Verminderte Peristaltik	Übelkeit, Erbrechen und/oder Durchfall
Augen	Verengte Pupillen	Hängende Augenlider, Ptosis, weite Pupille	“rote Augen” möglich (konjunktivale Injektion)
Speichelfluss	Profus, wässriger Speichel	Normal Erschwertes Schlucken	Leicht erhöhte Speichel- menge möglich
Eintritt des Todes	Minuten	2-3 Tage	Unwahrscheinlich
Reaktion auf Atropin/ 2-PAM Chlorid	Ja	Nein	Atropin kann gastro- intestinale Symptome vermindern

Anhang I: Vergleich der Letalität von ausgewählten Toxinen und chemischen Substanzen im Laborversuch bei Mäusen

SUBSTANZ	LD ₅₀ (µg/kg)	MOLEKULAR- GEWICHT	HERKUNFT
Botulinus-Toxin	0,001	150.000	Bakterium
Shiga-Toxin	0,002	55.000	Bakterium
Tetanus-Toxin	0,002	150.000	Bakterium
Abrin (Paternostererbse)	0,04	65.000	Pflanze
Diphtherie-Toxin	0,10	62.000	Bakterium
Maitotoxin Dinoflagellaten	0,10	3.400	Marine
Palytoxin Weichkoralle	0,15	2.700	Marine
Ciguatoxin Dinoflagellaten	0,40	1.000	Marine
Textilotoxin	0,60	80.000	Giftnatter
C. perfringens-Toxine	0,1-5,0	35-40.000	Bakterium
Batrachotoxin	2,0	539	Pfeilgiftfrosch
Rizin (Castorbohne)	3,0	64.000	Pflanze
alpha-Conotoxin	5,0	1.500	Kegelschnecke
Taipoxin	5,0	46.000	Giftnatter
Tetrodotoxin	8,0	319	Pufferfisch
alpha-Tityustoxin	9,0	8.000	Skorpion
Saxitoxin Dinoflagellaten	10,0 (Inhal 2,0)	299	Marine
VX Substanz	15,0	267	Chemische
SEB (Rhesus/Aerosol)	27,0 (ED ₅₀ ~pg)	28.494	Bakterium
Anatoxin-A(s)	50,0	500	Blualge
Mikrocystin	50,0	994	Blualge
Soman (GD) Substanz	64,0	182	Chemische
Sarin (GB) Substanz	100,0	140	Chemische
Aconitin	100,0	647	Pflanze (Eisenhut)
T2 Toxin	1.210,0	466	Pilz (Mykotoxin)

Anhang J: Toxizität von Aerosolen als LD₅₀ gegen Toxinmenge



Aerosoltoxizität als LD₅₀ (siehe Anhang C) gegen die Toxinmenge, die unter idealen Wetterbedingungen im Freien für eine theoretisch wirksame Exposition auf einer Fläche von 100 km² erforderlich ist. Rizin, Saxitoxin und Botulinustoxin sind bei den eingetragenen Konzentrationen tödlich. (Patrick and Spertzel, 1992: Nach Cader KL, BWL Tech Study #3, Mathematical models for dosage and casualty resulting from single point and line source release of aerosol near ground level, DTIC#AD3 10-361, Dec 1957)

Anhang K: Literaturnachweise

ZEITSCHRIFTEN MIT BIOLOGISCHEN WAFFEN ALS SCHWERPUNKT-THEMA

Annals of Emergency Medicine-August 1999
Emerging Infectious Diseases-July/August 1999
Journal of the American Medical Association-August 6, 1997
Journal of Public Health Management and Practice- July 2000

HINTERGRUND-/ÜBERSICHTSARBEITEN

Cieslak TJ, Eitzen EM. Bioterrorism: Agents of concern. J Public Health Management Practice 2000; 6: 19-29.

Cieslak TJ, Christopher GW, Kortepeter MG, Rowe JR, Pavlin JA, Culpepper RC, Eitzen EM. Immunization against potential biological warfare agents. Clin Infect Dis 2000 [in press].

Henretig FM, Cieslak TJ, Madsen JM, Eitzen EM, Flesher GR. The emergency department response to incidents of chemical and biological terrorism. In: Textbook of Pediatric Emergency Medicine, Fleisher GR, Ludwig S, eds. Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia, 2000: pp. 1763-84.

Kortepeter MG, Parker GW. Potential Biological Weapons Threats. Emerging Infectious Diseases 2000; 5(4): 523-527.

Macintyre AG, Christopher GW, Eitzen EM Jr., Gum R, Weir S, DeAtley C, Tonat K, Barbera JA. Weapons of mass destruction events with contaminated casualties: effective planning for health care facilities. JAMA 2000; 283: 242-249.

McGovern TW, Christopher GW, Eitzen EM Jr. Cutaneous manifestations of biological warfare and related threat agents. Arch Dermatol 1999; 135: 311-322.

BÜCHER

Biological Weapons: Limiting the Threat. Lederberg J (ed.). Cambridge, Mass; The MIT Press; 1999.

Institute of Medicine and National Research Council. Chemical and Biological Terrorism. Research and Development to Improve Civilian Medical Response. Washington, D.C.; National Academy Press; 1999.

Ali J, Dwyer A, Eldridge J, Lewis FA, Patrick WC, Sidell, FR. Jane's Chemical-Biological Defense Guidebook. Alexandria, Va; Jane's Information Group; 1999.

Alibek K, with Handelman S. Biohazard. New York; Random House; 1999.

Benenson, AS. Control of Communicable Diseases Manual (16th ed.) American Public Health Association, Baltimore: United Book Press Co; 1995.

Falkenrath RA, Newman RD, Thayer BA. America's Achilles' Heel. Nuclear, Biological, and Chemical Terrorism and Covert Attack. Cambridge, Mass; The MIT Press; 1998.

Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its Eradication. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1988.

Fields Virology (3d ed.), Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al (eds). Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.

Guillemin J. Anthrax: The investigation of a deadly epidemic. Berkeley CA: University of California Press; 1999.

Hunter's Tropical Medicine (8th ed.). Strickland GT, (ed.). 2000: W. B. Saunders Co., Philadelphia.

Medical aspects of chemical and biological warfare. (TMM series. Part I, Warfare, weaponry, and the casualty). Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR (eds.). Office of The Surgeon General at TMM Publications, Borden Institute, Washington, D. C.; 1997.

Medical Management of Biological Casualties Handbook (3rd ed.). Eitzen E, Pavlin J, Cieslak T, Christopher G, Culpepper R (eds.). Fort Detrick, Frederick, MD: U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases; 1998.

Principles and Practice of Infectious Diseases (5th ed.). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. 2000: Churchill Livingstone, Philadelphia.

Regis E. The Biology of Doom. New York; Henry Holt and Co.; 1999.

FUNDSTELLEN IM INTERNET

www.rki.de/GESUND/GESUND-BT.HTM Die Website des Robert Koch-Instituts zur Abwehr von bioterroristischen Bedrohungen.

Fortbildungsvorträge im Internet:

www.nbc-med.org/SiteContent/MedRef/OnlineRef/GovDocs/BioWarfare

www.nbc-med.org/SiteContent/MedRef/OnlineRef/GovDocs/Anthrax

www.nbc-med.org/SiteContent/MedRef/OnlineRef/GovDocs/BioAgents.html

www.nbc-med.org/SiteContent/MedRef/OnlineRef/GovDocs/SmallPox/index.htm

www.nbc-med.org/SiteContent/MedRef/OnlineRef/GovDocs/Viral/index.htm

www.nbc-med.org. Die Website des Generalarztes der US Army zur nuklearen, biologischen und chemischen Verteidigung.

www.usamriid.army.mil. USAMRIID website.

www.apic.org. Association of Professionals in Infection Control and Epidemiology. Enthält ein Antwortschema auf Bioterroristische Anschläge.

www.hopkins-biodefense.org Johns Hopkins University Center for Civilian Biodefense.

www.anthrax.osd.mil Website über das Anthrax-Impfprogramm der US-Streitkräfte.

www.bt.cdc.gov Die Website der Centers for Disease Control zu Bioterrorismus.

ZEITSCHRIFTENAUFsätze

Anthrax

Abramova FA, Grinberg LM, Yampolskaya OV, Walker DH. Pathology of Inhalational Anthrax in 42 Cases from the Sverdlovsk Outbreak of 1979. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA (1993), 90: 2291-4.

Centers for Disease Control and Prevention. Bioterrorism Alleging Use of Anthrax and Interim Guidelines for Management-United States, 1998. Morbidity and Mortality Weekly Report 1999; 48: 69-74.

Cieslak TJ, Eitzen EM. Clinical and epidemiologic principles of anthrax. Emerging Infect Dis 1999; 5: -5.

Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. New Engl J Med 1999; 341: 815-826.

Friedlander AM, Welkos SLL, Pitt MLM, et al. Postexposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. J Infect Dis 1993; 167: 1239-42.

Jackson PJ, Hugh-Jones ME, Adair DM, et al. Polymerase Chain Reaction Analysis of Tissue Samples from the 1979 Sverdlovsk Anthrax Victims: The Presence of Multiple Bacillus Anthracis Strains in Different Victims. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA (1998), 95: 1224-9.

Garner JS. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for Isolation Precautions in Hospitals. Infectious Control Hospital, Epidemiology 1996; 17: 53-80, and American Journal of Infection Control 1996, 24: 24-52.

Meselson M, Guillemin JG, Hugh-Jones M, et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science;1994: 266: 1202-1207.

Pile JC, Malone JD, Eitzen EM, Friedlander AM. Anthrax as a potential biological warfare agent. Arch Intern Med 1998; 158: 429-34.

Pomerantsev AP, Staritsin NA, Mockov YV, Marinin LI. Expression of Cereolysine AB Genes in Bacillus anthracis Vaccine Strain Ensures Protection Against Experimental Hemolytic Anthrax Infection. Vaccine 1997; 15: 1846-1850.

Brucellose

Mousa ARM, Elhag KM, Khogali M, Marafie AA. The nature of human brucellosis in Kuwait: study of 379 cases. *Rev Infect Dis* 1988;10: 211-7.

Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 283-90.

Rotz/Melioidosis

CDC. Laboratory-acquired human glanders – Maryland, May 2000. *MMWR* 2000; 49: 532-535.

Chaowagul W, Suputtamongkol Y, Dance DAB, et al. Relapse in Melioidosis: incidence and risk factors. *J Infect Dis.* 1993;168: 1181-5.

Howe C, Miller WR. Human Glanders: report of six cases *Ann Int Med* 1947; 26: 93-115.

Leelarasamee A, Bovornkitti S. Melioidosis: review and update. *Rev Infect Dis.* 1989; 11(3): 413-23.

Misra VC, Mukesh S, Thakur V. Glanders: an appraisal and its control in India. *Indian Veterinary Medical Journal* 1995; 19(2): 87-98.

Pest

Byrne, WR, Welkos, SL, Pitt, ML, et.al. Antibiotic Treatment of Experimental Pneumonic Plague in Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1998; 42: 675-681.

CDC. Prevention of Plague: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45: 1-15.

Heath, DG, Anderson, GW, Mauro, JM, et.al. Protection Against Experimental Bubonic and Pneumonic Plague by a Recombinant Capsular F1-V Antigen Fusion Protein Vaccine. *Vaccine* 1998; 16: 1131-1137.

Inglesby, TV, Dennis, DT, Henderson, DA, et.al. Plague as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. *JAMA* 2000; 283: 2281-2290.

Perry, RD and Fetherson, JD *Yersinia pestis* – Etiologic Agent of Plague. *Clinical Microbiol Reviews* 1997; 10: 35-66.

Pocken

Barquet N, Domingo P. Smallpox: The triumph over the most terrible of the ministers of death. *Ann Intern Med* 1997; 127; 635-642.

Breman JG, Henderson DA. Poxvirus dilemmas-monkeypox, smallpox, and biologic terrorism. *N Engl J Med* 1998; 339: 556-9.

CDC. Human monkeypox-Kasai Oriental, Zaire, 1996-1997. *MMWR* 1997; 46: 301-7.

CDC. Human Monkeypox-Kasai Oriental, Democratic Republic of Congo, February 1996-October 1997. MMWR 1997; 46: 1168-71.

CDC. Vaccinia (Smallpox) Vaccine: Recommendations of the ACIP. Morbidity and Mortality Weekly Report 1991; 40: RR-14 (Suppl).

Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (HIV) disease. N Engl J Med 1987; 316: 673-6.

Henderson DA. Edward Jenner's vaccine. Publ Health Rep 1997; 112: 117-121.

Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG, et al. Smallpox as a biological weapon. Medical and Public Health Management. JAMA 1999; 281: 2127-2137.

Kesson A, Ferguson JK, Rawlinson WD, Cunningham AL. Progressive vaccinia treated with ribavirin and vaccinia immune globulin. Clin Infect Dis 1997; 25: 911-4.

McClain DJ, Harrison S, Yeager CL, et al. Immunologic responses to vaccinia vaccines administered by different parenteral routes. J Infect Dis 1997; 175: 756-63.

Radetsky M. Smallpox: a history of its rise and fall. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 85-93.

Vaccinia (smallpox) vaccine: recommendations of the Immunization Practices + Advisory Committee (ACIP). MMWR 1991; 40: RR-14 (Suppl).

Virale Hämorrhagische Fieber

Armstrong LR, Dembry LM, Rainey PM, Russi MB, et al. Management of a Sabia virus-infected patient in a US Hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 176-82.

Barry M, Russi M, Armstrong L, et al. Brief report: treatment of a laboratory acquired Sabia virus infection. N Engl J Med 1995; 333: 294-6.

CDC. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. MMWR 1988; 37: S-3 (Suppl).

CDC. Update: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever-United States. MMWR 1995; 44: 475-9.

CDC. Ebola virus infection in imported primates-Virginia, 1989. MMWR 1989; 38: 831-9.

CDC. Update: Filovirus infections among persons with occupational exposure to nonhuman primates. MMWR 1990; 39: 266-7.

Christopher GW, Eitzen EM Jr. Air evacuation under high-level biosafety containment: the Aeromedical Isolation Team. Emerg Infect Dis 1999; 241-246. Available from: URL <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol5no2/christopher.htm>

Clausen L, Bothwell TH, Isaacson M, et al. Isolation and handling of patients with dangerous infectious disease. S Afr Med J 1978; 53: 238-42.

Dalgard DW, Hardy, RJ, Pearson SL, et al. Combined simian hemorrhagic fever and ebola virus infection in cynomolgus monkeys. *Lab Anim Sci* 1992; 42: 152-7.

Fisher-Hoch SP, Price ME, Craven RB, et al. Safe intensive-care management of a severe case of Lassa fever with simple barrier nursing techniques. *Lancet* 1985; 2: 1227-9.

Hill EE, McKee KT. Isolation and biocontainment of patients with highly hazardous infectious diseases. *J US Army Med Dept* 1991; PB 8-91-1/2: 10-4.

Holmes GP, McCormick JB, Trock SC, et al. Lassa fever in the United States: investigation of a case and new guidelines for management. *N Engl J Med* 1990; 323: 1120-3.

Jahrling PB, Geisbert TW, Dalgard DW, et al. Preliminary report: isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet* 1990; 335: 502-5.

Johnson KM, Monath TP. Imported Lassa fever-reexamining the algorithms. *New Engl J Med* 1990; 323: 1139-40.

Peters CJ, Sanchez A, Rollin PE, Ksiazek TG, Murphy FA. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. pp 1161-76, *Fields Virology* (3d ed.), Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al (eds). Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.

Trexler PC, RTD Emond, Evans B. Negative-pressure plastic isolator for patients with dangerous infections. *Brit Med J* 1977; 559-61.

Wilson KE, Driscoll DM. Mobile high-containment isolation: a unique patient care modality. *Am J Infect Cont* 1987; 15: 120-4.

Toxine

Burrows, WD and Renner, SE. Biological Warfare Agents as Threats to Potable Water. *Environmental Health Perspectives*, 1999; 107: 975-984.

Franz, DR. Defense Against Toxin Weapons. 1997 Medical Research and Materiel Command, pp. 1-49.

Franz, DR, Pitt, LM, Clayton, MA, et.al. Efficacy of Prophylactic and Therapeutic Administration of Antitoxin for Inhalation Botulism. *Botulinum and Tetanus Neurotoxins [Proc. Int. Conf.]* 1993; 473-6.

Goldfrank, LR and Flomenbaum, NE. Botulism, in *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6th ed. Stamford, CT: Appleton and Lange, 1177-1189.

Parker, DT, Parker, AC, Ramachandran, CK. Joint CB Technical Data Source Book, Volume VI. Toxin Agents, Part 3, Rizin. 1996 DPG/JCP-96/007.

Patrick, WC. Analysis of Botulinum Toxin, Type A, as a Biological Warfare Threat. May 1998, pp.1-26 (unpublished monograph).

Rutala, WA and Weber, DJ. Uses of Inorganic Hypochlorite (Bleach) in Health-Care Facilities. *Clinical Microbiology Reviews*, 1997; 10: 597-610.