



Gelbfieber (Yellow Fever)

Erreger: *Gelbfieber-Virus*

Das Gelbfieber-Virus gehört zu der Familie der Flaviviren, zu welchen beispielsweise auch die Dengue-Viren, FSME-Viren, und Hepatitis-C-Viren gezählt werden. Die Gelbfieber-Viren haben einen Durchmesser von 35-45 nm und sind von einer Lipidhülle umgeben. Das Genom besteht aus einer einzelsträngigen Plus-Strang-RNA von ca. 10 kb (Kilobasen) Grösse. Auf dieser ist die Information für 3 Strukturproteine (Kapsel und Hüllproteine) und 7 Nichtstrukturproteine (Enzyme) kodiert. Die reifen Viren gelangen an die Zelloberfläche und werden dort durch Exozytose (Ausschleusen) oder Lyse (Platzen) der Zelle freigesetzt.

Die Bezeichnung "Gelbfieber" erhielt die Krankheit, weil es bei manchen Patienten durch die Beeinträchtigung der Leber zu einer gelblichen Verfärbung der Haut und Augen kommt.

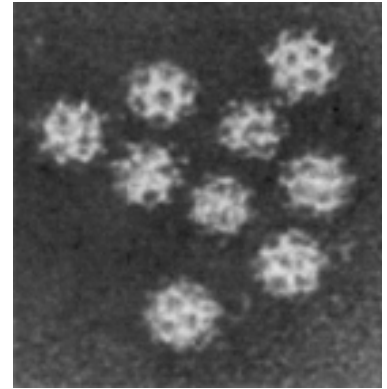


BILD: www.vaccines.mil/documents/images/yellow.gif

Vorkommen

Gelbfieber tritt in Afrika und Südamerika auf. Die Gelbfieberzone Afrikas erstreckt sich ca. von 15° nördlicher bis 10° südlicher Breite. In Südamerika reicht der Gelbfiebergürtel von 20° nördlicher bis 40° südlicher Breite, umfasst neun Länder und einzelne Inseln in der Karibik. Besonders gefährdet sind in dieser Region Bolivien, Brasilien, Ecuador, Kolumbien und Peru.

Das Gelbfiebertvirus kommt in Ost- und Westafrika in zwei unterschiedlichen Genotypen (so genannte Topotypen) vor. In den Endemiegebieten Amerikas werden ebenfalls zwei Typen unterschieden, von denen aber seit 1974 nur einer als Verursacher von Ausbrüchen in Erscheinung trat. Das Gelbfieber-Virus ist in diesen Regionen konstant vorhanden und bricht regelmässig in einer Epidemie aus.

Bis zu Beginn dieses Jahrhunderts kamen Gelbfiebersausbrüche auch in Europa und Nordamerika vor. Nach Angaben der WHO erkrankten weltweit jährlich ca. 200'000 Menschen an Gelbfieber, wovon ca. 30'000 starben. Erkrankungen bei Reisenden sind dank der für die Endemiegebiete vorgeschriebenen Impfung selten.



BILD: www.yellowfever.com.au/vaccine.html

Übertragung

Das Erregerreservoir für Gelbfieber-Viren sind Affen und Menschen, wobei die Viren durch Stechmücken übertragen werden. Nach Infektion einer Mücke bleibt diese infektiös und kann den Erreger über die Eier auf die Nachkommen weitergeben (Stechmückenzyklus). Dadurch kann der Erreger in Trockenperioden bis zur nächsten Regenzeit überleben. Die Mücken gelten deshalb auch als die eigentlichen Erregerreservoir für Gelbfieber-Viren. Mehrere Spezies der Aedes- und der Haemagogus-Mücken (nur in Amerika) übertragen das Gelbfieber-Virus. Ausgehend von



BILD: www.entomology.cornell.edu/Faculty_Staff/Harrington/default.html

den Lebensräumen der Mücken (nur in Siedlungen, nur im Urwald oder gemischt) werden drei Arten der Übertragungszyklen unterschieden:

Sylvatischer Zyklus (Busch- oder Dschungelgelbfieber): Die Infektionen spielen sich zwischen Affen und Mücken ab, im Urwald arbeitende Menschen werden sporadisch infiziert.

Intermediärer Zyklus: Kommt nur in kleinen Siedlungen in den Savannen Afrikas vor, wo teilweise adaptierte Mücken sowohl Affen als auch Menschen infizieren. Dies stellt die häufigste Art von Ausbrüchen dar und ist aus epidemiologischer Sicht eine wichtige Ausgangslage für die gefährlicheren urbanen Epidemien.

Urbaner Zyklus (klassisches oder urbanes Gelbfieber, Stadtgelbfieber): Grössere Epidemien können auftreten, wenn infizierte Individuen in eine dicht besiedelte Region migrieren. Stadtadaptierte Mücken der Spezies *Aedes aegypti* verbreiten dabei das Virus in der Bevölkerung und verursachen grössere Epidemien.

Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nur im Ausnahmefall über Blutspenden möglich.

Krankheitsverlauf (Symptomatik)

Die Inkubationszeit nach Gelbfiebervirusinfektion beträgt drei bis sechs Tage. Der klinische Verlauf kann sehr unterschiedlich sein. Bei einem Teil der infizierten Patienten kommt es zu asymptomatischen Verläufen (ohne Krankheitszeichen) oder auch zu Erkrankungen mit einer relativ milden Symptomatik (besonders bei Kindern). Kommt es zu einer symptomatischen Erkrankung verläuft diese üblicherweise in zwei Phasen: Die erste, **akute Phase** ist gekennzeichnet durch grippale Beschwerden wie Fieber, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, ausgeprägte Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und Erbrechen. Paradoxerweise ist das hohe Fieber mit einem verlangsamten Puls (Brachikardie) assoziiert. Bei den meisten Patienten verschwinden die Symptome nach drei bis vier Tagen.

Bei etwa 15% der Erkrankten entwickelt sich innerhalb kurzer Zeit eine so genannte **toxische Phase**. Das Fieber steigt bei fallendem Puls (bis 40/min) erneut an und es treten kaffeesatzartiges Bluterbrechen, blutige Durchfälle und Blutungen aus verschiedenen Körperöffnungen sowie Blutungen in die Organe und in die Haut auf. Durch die Beteiligung der Leber kommt es zum Ikterus (Gelbfärbung der Haut und Augen durch erhöhte Konzentration von Bilirubin), der jedoch meist weniger intensiv ist, als es der Name der Krankheit vermuten lässt. Störungen der Nierenfunktion können bis zur Anurie (Ausfall der Harnproduktion) reichen. In manchen Fällen treten zentralnervöse Störungen auf, die sich in Sprachschwierigkeiten, Bewegungsstörungen, Tremor (Zittern) und Krämpfen äussern können. Ein grosser Teil der Patienten mit einer toxischen Phase stirbt an deren Folgen, die Gesamtl mortalität des Gelbfiebers beträgt 10-20%.

Die **pathophysiologischen Veränderungen** wurden hauptsächlich von experimentell infizierten Affen abgeleitet. Nach der Infektion kommt es zur Vermehrung des Virus in den lokalen Lymphknoten und anschliessender Streuung über das Blut in die Organe. Das Virus repliziert in der zweiten Phase in der Milz, im Knochenmark, in der Leber, der Lunge und den Adrenalin drüsen. Die Leber und die Niere zeigen die stärksten pathologischen Veränderungen. Der Leberzellschaden bewirkt einen Mangel an Gerinnungsfaktoren, was die hämorrhagischen Manifestationen wie Petechien (Blutungen in die Haut), Blutungen in der Magenschleimhaut und das damit verbundene Erbrechen von schwarzem Blut verursachen. Die Infektion der Niere führt zu tubulärer Nekrose (Absterben der Nierenzellen) und Albuminurie. Die cerebralen Symptome werden durch ein Ödem oder Blutungen im Gehirn verursacht.

Nachweis (Diagnostik)

Für den Nachweis des Gelbfieber-Virus im Blut ist die RT-PCR (molekularbiologische Methode für die Detektion von Viren-RNA) die Methode der Wahl. Sie ermöglicht in der Regel bereits am ersten Fiebertag einen zuverlässigen Nachweis. Ein direkter Virusnachweis durch Kultivierung auf Zellkulturen gelingt meist erst im Verlauf der Erkrankung (3.-8. Fiebertag). Das Virus wird dann mittels spezifischer Antikörper identifiziert.

Antikörper der IgM-Klasse können ca. 5 Tage nach Krankheitsbeginn mit immunologischen Verfahren (Immunfluoreszenz, ELISA, HHT, Neutralisationstest) im Serum nachgewiesen werden. Es ist zu beachten, dass Kreuzreaktionen mit Antikörpern gegen andere Flaviviren vorkommen. Neutralisierende IgG-Antikörper sind erst ca. 8-10 Tage nach Infektion detektierbar, verbleiben aber lebenslang und schützen vor Reinfektionen.

Therapie

Da eine spezifische Therapie gegen das Virus nicht möglich ist, werden nur die Symptome der Patienten behandelt. Dies erfordert eine genaue Überwachung der Blutwerte des Patienten, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, pH-Wert, Elektrolyte, Leberenzyme und harnpflichtige Substanzen. Die medizinische Betreuung erfordert orale oder parenterale Rehydratation (Infusion), eventuell Ersatz von roten Blutkörperchen und Gerinnungsfaktoren und eventuell eine Dialyse. Das Fieber kann durch Paracetamol (nicht Acetylsalicylsäure) gesenkt werden und Dopamin verbessert die Herzfunktion. Superinfektionen mit Bakterien müssen sofort mit adäquaten Antibiotika behandelt werden.

Prävention

Die Impfung ist die wichtigste Prophylaxe gegen Gelbfieber und sollte bei einer Reise in betroffene Gebiete zwingend gemacht werden. Der Gelbfieberimpfstoff gilt als sehr effektiv und sicher. Trotzdem sind einige Kontraindikationen zu beachten z. B. sollte der Lebendimpfstoff nicht bei Immungeschwächten oder Schwangeren angewendet werden und eine vermutete Hühnereiweissallergie sollte vorgängig abgeklärt werden. Wegen den möglichen Komplikationen sollte eine Impfung nur vor Reisen in Endemiegebieten appliziert werden. Nach Gabe einer einmaligen Dosis setzt der Impfschutz 7-10 Tage später ein und hält mindestens 10 Jahre an.

Allgemeine präventive Massnahmen bestehen im Schutz vor Mückenstichen, z. B. durch geeignete Kleidung, Moskitonetze und Repellents. Zu beachten ist, dass die übertragenden Spezies der Gattung *Aedes* sowohl tag- als auch nachtaktiv sind. In betroffenen Ländern stellt ausserdem die Eliminierung potentieller Brutstellen für Mücken und das Abtöten der Mücken durch Gifte ein wichtiges Mittel zur Eindämmung der Ausbreitung der Gelbfieber-Viren dar.

Überwachung (Surveillance)

In endemischen Gebieten ist die Impflage nicht optimal, so dass eine Überwachung von Neuinfektionen in diesen Ländern wichtig ist, um bei Ausbrüchen sofort ein Impfprogramm einzuleiten. Bei entsprechendem Krankheitsverdacht sollte eine stationäre Einweisung in eine Klinik mit tropenmedizinischen Erfahrungen und der Möglichkeit einer intensivmedizinischen Betreuung erfolgen. Massnahmen für Kontaktpersonen sind nicht erforderlich.

Gelbfierviren als biologische Kampfstoffe

Das Gelbfieber-Virus wurde bereits auf die Waffenfähigkeit getestet. Unter speziellen Bedingungen scheint das Virus auch aerogen (über die Luft) infektiös zu sein. Hingegen lässt sich das Virus nicht von Mensch zu Mensch übertragen. Die als Vektoren für die Übertragung notwendigen Mücken sind zurzeit in Europa nicht verbreitet. Obwohl die Herstellung des Virus in Zellkulturen relativ einfach ist und die Symptome einer Infektion schwer sein können, ist es für einen terroristischen oder militärischen Einsatz aufgrund der geringen Infektiösität und des Fehlens der Vektoren in Europa kaum geeignet.

Literatur

BOSSI P. et al.: Bichat guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses, Eurosurveillance-2004- (online publication).

CDC - Yellow Book: [4] Yellow Fever - CDC Travellers' Health (online publication).

WHO - Yellow Fever, Fact sheets (online publication).