



# Argentinisches-, Bolivianisches-, Venezuelanisches- und Brasilianisches Hämorrhagisches Fieber

## Erreger: Junin-, Machupo-, Guanarito- und Sabia-Virus

Die Junin-, Machupo-, Guanarito- und Sabia-Viren sind für das Argentinische, Bolivianische, Venezolanische respektive Brasilianische Hämorrhagische Fieber verantwortlich. Die vier Viren gehören zur Familie der Arenaviren der neuen Welt und kommen alle in Südamerika vor. Im Gegensatz dazu ist das zu den Arenaviren der alten Welt gehörende Lassavirus in Afrika endemisch (vorkommend). Die Bezeichnung Arenavirus leitet sich von einer charakteristischen dunklen Granulierung (Lateinisch *arenosus* = sandartig) der Viren in elektronenmikroskopischen Darstellungen ab. Diese werden durch Zellbestandteile (den Ribosomen) verursacht, welche beim Aussprossen der Viren mit eingeschlossen werden. Die Arenaviren bestehen aus einer Lipidhülle und sind pleomorph (vielförmig) mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 110-130 nm. Sie beinhalten zwei RNA-Segmente, welche die Information für Strukturproteine (Nucleocapsidprotein und Glycoproteine) und ein Enzym (virale Polymerase) enthält. Im fertigen Virus lagert sich das Nucleocapsid schützend um die RNA. Die Glycoproteine sind in der Lipidhülle verankert. Sie sind für das Erkennen und Eindringen in die Wirtszelle essentiell. Die Viren vermehren sich in der Zelle mithilfe der viralen Polymerase und verlassen diese durch Ausknospung aus der Zellmembran.

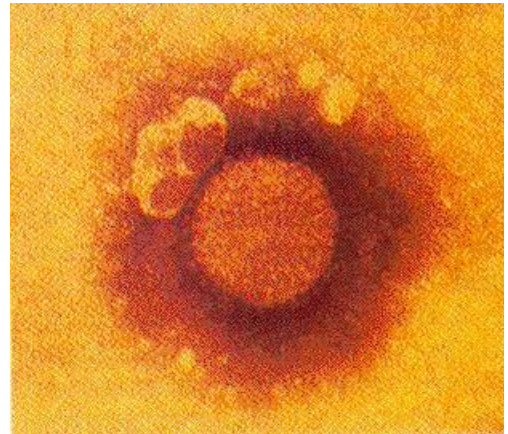


Bild: [http://www.virology.net/Big\\_Virology/BVRNAarena.html](http://www.virology.net/Big_Virology/BVRNAarena.html)

## Vorkommen

Das **Junin-Virus**, der Erreger des **Argentinischen Hämorrhagischen Fiebers (AHF)**, wurde erstmals 1958 in der nördlichen Provinz um Buenos Aires isoliert. 1958 war das Endemiegebiet ca. 16'000 km<sup>2</sup> gross. Inzwischen ist das Gebiet, in dem Junin-Viren vorkommen ca. 10-mal grösser und erstreckt sich vom Norden Buenos Aires zum Süden von Santa Fe bis Cordoba und dem Nordosten der Provinz La Pampa.

Das **Machupo-Virus** wurde 1964 als der Erreger des **Bolivianischen Hämorrhagischen Fiebers (BHF)** identifiziert. Die Verteilung des Virus scheint auf einen Teil des Departements Beni im Osten Boliviens beschränkt zu sein. Infektionen ereignen sich unter normalen Bedingungen nur in wenig bewohnten, ländlichen Regionen.

Das **Guanarito-Virus** wurde 1989 als Erreger des **Venezuelanischen Hämorrhagischen Fiebers (VHF)** identifiziert. Dieses Virus kommt hauptsächlich in der Umgebung von Guanarito, einer Gemeinde des Staates Portuguesa, und in Teilen des Staates Barinas in Venezuela vor.

Das **Sabia-Virus** wurde 1990 in Sao Paulo als Erreger des **Brasilianischen Hämorrhagischen Fiebers** isoliert. Sporadische Infektionen mit dem Sabia-Virus sind nur in der Gemeinde Sabia in der Nähe von Sao Paulo beschrieben worden.

## Übertragung

Arenaviren werden grundsätzlich von infizierten Nagetieren verbreitet. Diese Nagetiere können persistierend (andauernd) infiziert sein und das Virus über längere Zeit ausscheiden. Die Verbreitung des Virus innerhalb der Nagerpopulation geschieht horizontal (auf die gleiche Generation) und nicht vertikal auf den Nachwuchs. Die Übertragung auf den Menschen ereignet sich meist über

Exkreme und Sekrete (Stuhl, Urin und Speichel). Das Virus wird entweder über kleine Verletzungen in der Haut aufgenommen oder es gelangt durch Inhalation von kontaminierten Staubpartikeln und Aerosolen in die Atemwege. Dass sich das Virus durch Aerosole übertragen lässt, wurde bei Nagetieren auch experimentell nachgewiesen. Die Infektionsdosis für Mensch und Tier wird auf 1-10 Viren geschätzt. Ausserdem wurde gezeigt, dass die Viren in der Umwelt während mehreren Stunden stabil sind.

Das **Junin-Virus** wird hauptsächlich durch wildlebende, kleine Nagetiere (*Calomys musculinus* und *Calomys laucha*) und in seltenen Fällen durch die Hausmaus übertragen. Die Tiere bewohnen Korn-, Mais- oder Sonnenblumenfelder und infizieren Feldarbeiter über kontaminierten Staub und Getreideprodukte oder Aerosole, die entstehen, wenn Nagetiere von Feldmaschinen erfasst und zerkleinert werden. In einer Periode von 30 Jahren wurden ca. 21'000 Fälle registriert, mit saisonalen Schwankungen und starken Unterschieden zwischen einzelnen Jahren.

Das einzig bekannte Reservoir für das **Machupo-Virus** ist die kurzschwänzige Ratte (*Callomys Callosus*), welche hauptsächlich am Rande von tropischem Grasland und tropischem Wald im Osten Boliviens, aber auch in Paraguay und im Westen Brasiliens vorkommt. Bereits in den Jahren 1959 bis 1963 ereigneten sich mehrere Ausbrüche des BHF mit über 1'000 Infektionen. 1963 kam es in der Folge einer starken Vermehrung dieser Tiere zur Invasion der bolivianischen Stadt San Joaquin und zur Übertragung des Virus auf mehrere hundert Personen. Durch ein effektives Nagetierkontrollprogramm wurde die Epidemie beendet.

Der Hauptwirt für das **Guanarito-Virus** ist die Zuckerrohr ratte (*Zygodontomys brevicauda*). Wie auch die Baumwollratte (*Sigmodon alstoni*), welche möglicherweise ebenfalls mit dem Guanarito-Virus infiziert werden kann, lebt die Zuckerrohr ratte im venezolanischen Grasland. In den Jahren 1989 bis 1997 wurden 220 Fälle von VHF beschrieben.

Das natürliche Reservoir für das **Sabia-Virus** ist nicht bekannt. Es wird vermutet, dass es sich dabei um ein Nagetier handelt, welches in der Umgebung der kleinen brasilianischen Gemeinde Sabia in der Nähe von Sao Paulo vorkommt. Infektionen ereignen sich gewöhnlich wie bei den anderen Arenaviren über Exkreme und Sekrete. Es sind bis jetzt nur ganz wenige Infektionen mit dem Sabia-Virus bekannt geworden. Gut dokumentiert wurde aber eine Laborinfektion, bei welcher sich ein Wissenschaftler über Aerosole, die beim Zentrifugieren von kontaminiertem Material entstanden, infizierte.

Ausserdem stellen Patienten eine wichtige Infektionsquelle dar. Sekundäre Übertragungen vom Patienten auf medizinisches Personal wurden mehrmals beschrieben. Patienten mit viralem hämorrhagischen Fieber haben meist grosse Mengen Viren im Blut und auch in anderen Sekreten und müssen deshalb mit äusserster Vorsicht behandelt werden.

### Krankheitsverlauf (Symptomatik)

Bei den südamerikanischen hämorrhagischen Fieber-Viren dauert es von der Ansteckung bis zum Auftreten erster Symptome (Inkubationszeit) 1-2 Wochen. Die Krankheit beginnt gewöhnlich schleichend mit Malaise, Fieber und Myalgien, ein abrupter Krankheitsbeginn wurde auch schon beschrieben. Es folgen oft Schmerzen im Bereich der Lenden, des Magens und der Augen, verbunden mit Photophobie (Überempfindlichkeit der Augen), Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen. Das Fieber bleibt relativ konstant hoch bei 40°C.

Beim **AHF** und **BHF** sind Konjunktivitis (Bindehautentzündung) und Erythema (Hautrötungen) am Gesicht, Nacken und Thorax prominent und kommen bei etwa der Hälfte der Patienten vor. Eine relative Bradikardie (langsamer Herzschlag) wird ebenfalls oft beobachtet. Nach 6 Krankheitstagen beginnt die Krankheit abzuklingen (bei 70-80% der Patienten) oder geht in die zweite Phase über, welche durch schwere hämorrhagische Blutungen, Blut im Stuhl und akute neurologische Symptome gekennzeichnet ist. Lungenoedeme und Superinfektionen mit Bakterien sind ebenfalls häufig. Die neurologischen Manifestationen können in Krämpfe und Koma übergehen und haben eine sehr schlechte Prognose. Neben den neurologischen Symptomen ist der Schock aufgrund des Flüssigkeitsverlustes bedingt durch die erhöhte Gefässdurchlässigkeit die wichtigste Todesursache beim AHF und BHF. Die Sterblichkeitsrate liegt bei 22%.



Bild: [www.telemedicine.org/BioWar/biologic.htm](http://www.telemedicine.org/BioWar/biologic.htm)

Beim **VHF** sind die Symptome ähnlich wie beim AHF und BHF. Es kommt aber in der Anfangsphase neben den allgemeinen Symptomen wie Fieber, Malaise, Kopfschmerzen, Zahnfleischblutungen und Gliederschmerzen typischerweise auch zu Halsschmerzen. Petechien (stecknadelkopfgrosse Blutungen in die Haut oder Schleimhäute) sind hingegen weniger häufig als bei AHF und BHF. Die hämorrhagischen Blutungen und neurologischen Manifestationen in der zweiten Phase sind für die hohe Sterblichkeitsrate von 33% verantwortlich.

Beim **Brasilianischen Hämorrhagischen Fieber** wurden ebenfalls ähnliche allgemeine Symptome (Malaise, Kopfschmerzen, Augenschmerzen, Konjunktivitis, Hautverfärbungen, verminderte Reflexe) und hämorrhagische Manifestationen (Nasenbluten, Bluterbrechen, Blut im Urin und Blutungen in die Mundhöhle) dokumentiert. Die Sterblichkeitsrate wird mit 15-30% angegeben.

**Pathophysiologisch** kommt es nach initialer Vermehrung der Viren am Eintrittsort zur generalisierteren Multiorganinfektion. Insbesondere Lymphknoten, Lunge und später auch andere Organe sind wichtige Orte der Virusreplikation. Das Virus infiziert bevorzugt Zellen des Immunsystems und scheint so über die Freisetzung von Zytokinen (Botenstoffen) die Gefässdurchlässigkeit zu erhöhen und die Abwehrreaktion zu stören. Ob das Virus auch die Zellen der Gefässwände direkt infiziert, ist nicht sicher geklärt. Durch die erhöhte Gefässdurchlässigkeit, kommt es zum Verlust von Blutproteinen und Flüssigkeit und somit zum Schockzustand. Die neurologischen Symptome sind möglicherweise durch die Ablagerung von Immunkomplexen in den Hirngefässen bedingt.

## Nachweis (Diagnostik)

Die Labordiagnose von Arenaviren sollte grundsätzlich unter Bedingungen der Biosicherheitsstufe 4 durchgeführt werden, insbesondere wenn das Virus kultiviert werden muss. Für serologische und molekularbiologische Untersuchungen können die Proben zuvor inaktiviert und bei tieferen Sicherheitsstufen bearbeitet werden.

Die RT-PCR (Nachweis von RNA mittels molekularbiologischer Technik) ist eine zuverlässige Methode und erlaubt die frühe und schnelle Diagnose der südamerikanischen Arenaviren. Die Virusisolierung aus dem Blut auf Zellkulturen ist während der akuten Phase der Infektion (8-14 Tage nach Ansteckung) möglich. Die Virusisolierung aus Rachenabstrich, Urin, Liquor (Cerebrospinalflüssigkeit) und anderen Flüssigkeiten wurde ebenfalls beschrieben. Das Virus kann in der Zellkultur mittels Immunfluoreszenz identifiziert werden. Mit dem Elektronenmikroskop kann das Virus visualisiert werden, eine eindeutige Identifizierung des Virus ist aber damit nicht möglich.

Für den Antikörpernachweis wird ebenfalls ein Immunfluoreszenztest (IFA) durchgeführt, wobei die Seren auf infizierten und inaktivierten Zellen getestet werden. Die Antikörper gegen das Machupo- oder Guanarito-Virus erscheinen relativ spät (12-30 Tage nach Krankheitsbeginn) und sind meist bereits mit einer Verbesserung des klinischen Verlaufs assoziiert. Der Spiegel von neutralisierenden Antikörpern kann im Plaque-Reduktionsassay gemessen werden.

## Therapie

Bei Infektionen mit den südamerikanischen hämorrhagischen Fieberviren werden hauptsächlich die Symptome der Infektion behandelt. Bei vielen Patienten ist eine leichte Sedierung (Beruhigung) und die Schmerzbehandlung mittels Opiaten angezeigt. Blutungen sollten durch Transfusionen von Blutplättchen und Gerinnungsfaktoren therapiert werden. Das Auftreten neuer Blutungen muss unbedingt vermieden werden (keine unnötige Transporte, keine intramuskuläre Injektionen oder Einnahmen von Acetylsalicylsäure). Der Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt muss korrigiert werden, bevor es zum Schockzustand kommt. Die Infusion von Flüssigkeit birgt aber das Risiko eines Lungenödems und muss deshalb gut überwacht werden.

Untersuchungen an Patienten mit AHF ergaben, dass die Infusion von Immunplasma (Plasma von rekonvaleszenten Patienten) die Sterblichkeitsrate von 10% auf 1% reduzieren konnte, wenn die Behandlung innerhalb der ersten 8 Krankheitstage erfolgte. Für den Erfolg der Therapie mussten allerdings vorübergehende neurologische Nebenwirkungen in Kauf genommen werden. Ein kommerzielles Immunglobulin zur Therapie von AHF gibt es noch nicht. Bei Patienten mit BHF konnte die Wirkung von Immunplasma bis anhin nicht statistisch evaluiert werden, weil es an BHF-rekonvaleszenten Blutspendern mangelt.

Das antivirale Medikament Ribavirin scheint zumindest bei Junin- und Machupo-Virus-Infektionen einen positiven Einfluss auf deren Ausgang zu haben. Um aber eine definitive Aussage über die Wirksamkeit machen zu können, muss eine breitere Analyse durchgeführt werden.

## **Prävention**

Eine ideale Methode, um die Übertragung der Viren von Nagetieren auf den Menschen zu unterbinden, besteht darin, die Kontaktmöglichkeiten zwischen den Tieren und dem Menschen zu minimieren. Die Anzahl Nagetiere kann mittels Fallen und Gift vermindert werden. Dies hat sich in urbanen Gebieten bewährt, die aufgrund der Nagetierausbreitung speziell hohe Infektionsraten aufwiesen. Die Nagetierkontrolle auf den Feldern ist hingegen schwieriger, sodass sich sporadische Infektionen dort kaum unterbinden lassen.

Ein Impfstoff für AHF basierend auf einem abgeschwächten Virus ist in der zweiten klinischen Versuchsphase. Von Primaten wurde der Impfstoff gut vertragen und gewährleistete einen guten Schutz gegen eine experimentelle Infektion der Tiere. Erste Tests mit dem Impfstoff an Menschen in Risikogebieten weisen auf einen recht guten Schutz gegen die Infektion mit dem Junin-Virus hin. Es wird zurzeit evaluiert, ob der Impfstoff gegen das AHF auch einen Schutz gegen das sehr ähnliche Machupo-Virus gewährleistet.

## **Südamerikanische Arenaviren als biologische Kampfstoffe**

Südamerikanische Arenaviren sind hochinfektiös und können via Aerosole übertragen werden. Die Viren sind in Form von Aerosolen recht stabil. Die meisten der Viren lassen sich in Zellkulturen auf hohe Konzentrationen vermehren. Ausserdem verursachen die Viren schwere Krankheitssymptome und können von Patienten auch auf Dritte übertragen werden. Sie erfüllen somit wichtige Kriterien für den Einsatz als biologische Waffen. Die Freisetzung der Viren im Rahmen eines terroristischen Aktes z. B. durch die Verbreitung im Belüftungssystem eines Gebäudes wäre denkbar.

## **Literatur**

VAINRU B. et al.: Latin American hemorrhagic fever; *Infect Dis Clin North Am.* 8 (1994), 47-59.

McCORMICK J.B. *Fields Virology.* Fields B.N. and Knipe D.M (eds), pp. 1231-1241 (Raven Press, New York, 1990).

THE PATHOGEN PORTAL PROJECTION: Junin virus, Machupo virus, Guarani virus (online publication).