



Dengue-Fieber

Erreger: Dengue-Virus

Dengue-Fieber wird durch das Dengue-Virus ausgelöst und nach seinem Krankheitsbild auch "Siebentage-" oder "Knochenbrecherfieber" genannt. Das Dengue-Virus gehört zu der Familie der Flaviviren (Flaviviridae; lat. *flavus* = gelb) und wird familienübergreifend zu den Arboviren (arthropode-borne viruses) gezählt. Diese umfassen alle Viren, welche sich in blutsaugenden Arthropoden vermehren und auf Wirbeltiere und Menschen übertragen werden können.

Dengue-Viren bestehen aus einer Lipidhülle, welche ein Nukleokapsid (schraubenförmige Proteinhülle) umgibt, und weisen einen Durchmesser von 40-60 nm auf. Das Genom innerhalb des Nukleokapsids besteht aus einer positiven, einzelsträngigen RNA (einsegmentig) von ca. 10.7 kb (Kilobasen) Grösse. Im Jahre 1944 identifizierten Albert Sabin und J. Schlesinger die Dengue-Viren aus Blut von infizierten Soldaten. Inzwischen sind vier Serotypen (Typ 1, 2, 3 und 4) der Dengue-Viren bekannt.

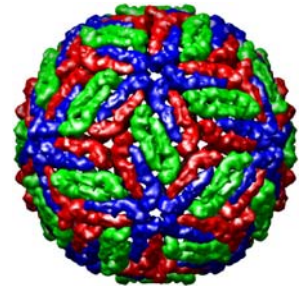


BILD: Dengue virus; University of California, California, USA.

Vorkommen

Die erste dokumentierte Epidemie verlief zwischen 1779 und 1780 gleichzeitig in Asien, Afrika und Nordamerika, was auf eine mindestens 200 Jahre alte weltweite Verbreitung belegt. Laut neusten Untersuchungen stammen Dengue-Viren ursprünglich aus Afrika, wo das Wort „dengue“ „Knochenbrecher“ bedeutet und auf die dabei auftretenden starken Gliederschmerzen hinweist.

Durch das rasante Bevölkerungswachstum, die Urbanisierung und den internationalen Flugverkehr haben Dengue-Erkrankungen in den letzten Jahren dramatisch zugenommen. Heute ist Dengue-Fieber weltweit die wichtigste durch Arthropoden übertragene, humanpathogene Viruserkrankung. Die vier Serotypen des Dengue-Virus werden von verschiedenen Stechmücken der Gattung *Aedes* übertragen.

Heute leben über 2.5 Milliarden Menschen in den Risikogebieten der Tropen und Subtropen. Die WHO schätzt jährlich 50-100 Millionen Erkrankungen, wovon 250-500'000 die schwerere Verlaufsform, das hämorrhagische Dengue-Fieber (DHF), ausmachen. Obwohl sich die 4 Serotypen weltweit rapide verbreitet haben, dominieren in bestimmten Regionen gewisse Subtypen oder deren Mischungen. Während in Südostasien und der Karibik alle vier Virustypen vertreten sind, herrschen in Südamerika die Serotypen 1, 2 und 4 vor. In Mittelamerika, in den USA und in Ostafrika sind die Subtypen 2 und 3 vertreten. In Westafrika treten die Typen 1 und 2 auf, und in der Pazifikregion (Polynesien) ist Typ 2 verbreitet. Folgende Beispiele zeigen die weltweite Verbreitung:

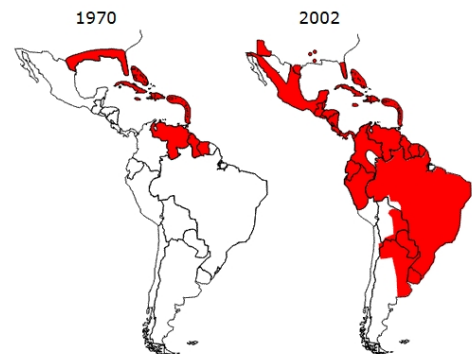


BILD: Zunahme der Verteilung von *Aedes aegypti* in Südamerika zwischen 1970 und 2002: CDC, Atlanta, USA.

- In Zentralamerika wurden 2005 (bis Oktober) 42'000 Dengue-Erkrankungen bestätigt; davon entwickelten 320 DHF und 11 Personen verstarben.
- In Südamerika wurden 2005 (bis Oktober) 160'000 Dengue-Erkrankungen gemeldet; 247 davon lösten DHF aus und 25 Personen verstarben.
- In Südostasien wurden 2004 über 107'000 Dengue-Erkrankungen bestätigt.
- In Singapur erkrankten 2005 (bis Oktober) über 10'000 Personen an Dengue-Fieber; 12 Personen verstarben.

Übertragung (Transmission)

Dengue-Viren werden durch die Weibchen der Stechmücken der Gattung *Aedes* auf den Menschen übertragen. Neben *Aedes aegypti* sind auch die sich weltweit ausbreitende Tigermücke *Aedes albopictus* und die im tropischen Pazifik heimische *Aedes polynesiensis* wichtige Überträger (Vektoren) von Dengue-Viren. Die Mücken infizieren sich hauptsächlich über das Stechen von bereits erkrankten Personen (urbaner Transmissionszyklus). Zusätzlich wird vermutet, dass Dengue-Viren auch von den Mückenweibchen auf ihre Eier (transovarisch) übertragen werden. Nach einer Inkubation von 8 bis 10 Tagen innerhalb der Mücke können Dengue-Viren lebenslänglich auf den Menschen übertragen werden. Bisher wurden Menschen als einziges grösseres Reservoir für Dengue-Viren angenommen. Neue Studien zeigen, dass gewisse Affenarten ebenfalls an Dengue erkranken und vielleicht auch als Quelle für Mücken dienen könnten (zoonotischer Zyklus). Die infektiöse Dosis beim Menschen liegt bei einigen wenigen (1-10) Viruspartikeln.



BILD: *Aedes aegypti*, Yale University, Connecticut, USA.

Krankheitsverlauf (Symptomatik)

Eine Infektion mit einem Dengue-Virus kann sowohl asymptomatisch (insbesondere bei Primärinfektionen bei Kindern unter 15 Jahren) verlaufen als auch ein breites Spektrum an Symptomen hervorrufen und sogar tödlich sein. Die Anfälligkeit für eine Dengue-Erkrankung ist von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich und korreliert unter anderem mit der genetisch bedingten Oberflächenbeschaffenheit (HLA Antigene) von (Blut-)Zellen. Bei Schwarzen wurde ein äusserst resistentes Gen nachgewiesen, welches ein Eindringen der Dengue-Viren in die menschlichen Zellen verhindert und so eine Infektion verunmöglicht.

Kommt es zu einer Infektion, beginnt die Erkrankung nach einer Inkubationszeit von 4-7 Tagen. Es werden zwei Verlaufsformen unterschieden:

1. Klassisches Dengue-Fieber (DF): Nach Eintritt in die Blutbahn durch den Mückenstich vermehren sich die Dengue-Viren bevorzugt in Makrophagen (weisse Blutkörperchen; „Fresszellen“), wandern über Lymphbahnen zu den Lymphknoten und bestimmten Organen, wo sich die Viren in Zellen weiter vermehren. Nach dieser Phase ist der Patient virämisch (Viren im Blut) und es lassen sich bis zu einer Million Viren pro Milliliter Blut nachweisen. Die Virämie dauert 4-5 Tage an. Neben den Makrophagen sind Endothelzellen (Zellen der Blutgefässwand) und möglicherweise auch Knochenmarkszellen Ziel der Dengue-Viren. Am 1. oder 2. Erkrankungstag kann ein vorübergehendes, makuläres Exanthem (fleckentartiger Hautausschlag) an den Extremitäten auftreten. Gleichzeitig zeigt sich ein grippeähnlicher Verlauf mit Fieber, Kopf- und starken Gelenk- und Muskelschmerzen (Myalgie) oder Knochenschmerzen („Knochenbrecherfieber“); charakteristisch sind Rückenschmerzen. Das Fieber kann 6-7 Tage anhalten oder seltener einen biphasischen Verlauf nehmen. Dabei steigt das Fieber in den ersten 3-4 Tagen hoch an (40 °C), sinkt in den folgenden 2 Tagen unter starkem Schwitzen und steigt ab dem 7. Tag wieder stark an. Insgesamt verläuft das DF relativ mild (manchmal langwierig) und heilt ohne Komplikationen aus. In sehr seltenen Fällen entwickelt eine Primärinfektion ein hämorrhagisches Dengue-Fieber (DHF, siehe unten). Die Infektion mit einem Serotyp hinterlässt eine lebenslange serotypenspezifische Immunität. Eine erneute Infektion (Sekundärinfektion) mit einem anderen Dengue-Serotyp kann mit einer 100-mal höheren Wahrscheinlichkeit (als bei einer Primärinfektion) DHF auslösen.

2. Hämorrhagisches Dengue-Fieber (DHF) und Dengue-Schocksyndrom (DSS): Bei Menschen mit bereits existierenden Antikörpern einer ersten DF-Erkrankung kann eine Sekundärinfektion mit einem anderen Dengue-Virus-Serotyp zu einer immunologischen Überreaktion führen. Dabei kreuzreagieren die vorhandenen Antikörper gegen den ersten Serotyp mit dem neuen Serotyp, ohne jedoch die Immunantwort einzuleiten und die Infektion zu verhindern. Dadurch wird den Dengue-Viren der Eintritt in die Makrophagen erleichtert und es kommt zu einer rasanten Vermehrung. Zudem besitzen Dengue-Viren unterschiedliche Virulenzen („Aggressivität der Krankheit“), wodurch periodisch grössere Epidemien auftauchen können. Bei hochvirulenten Stämmen kann es sogar vorkommen, dass bereits eine Primärinfektion DHF auslösen kann. Bei Sekundärinfektionen sind hauptsächlich Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren in den Endemiegebieten von DHF betroffen,

gelegentlich auch Erwachsene. Die Symptome sind wie bei der klassischen Verlaufsform ein schneller Fieberanstieg, Kopf- und Gliederschmerzen. Zusätzlich kann Erbrechen und Atemnot (Bronchopneumonie, Myokarditis) auftreten. 2 bis 6 Tage nach Krankheitsbeginn leitet ein plötzlicher Fieberabfall die Hämorrhagien (Blutungen) ein. Dabei wird die Durchlässigkeit der Blutgefäßwände erhöht und es kommt im ganzen Körper zu unkontrollierten Blutungen. Es treten Petechien (punktförmige Haut- oder Schleimhautblutungen), Blutungen im oberen Teil des Gastrointestinaltraktes (Magen-Darm-Trakt), eine erhöhte Neigung zu Blutergüssen und neurologische Beschwerden ein. Durch Austritt von Blutplasma in die Körperhöhlen kommt es zu Schockzuständen (DSS). 2.5 bis 5% der Sekundärerkrankungen lösen DHF/DSS aus. Die Letalität (Sterblichkeitsrate) beträgt bis zu 50%, wobei der Wert bei Kleinkindern besonders hoch liegt.

Nachweis (Diagnostik)

Eine frühe Diagnose ist für eine effektive Therapie essentiell. Die klinischen Symptome und Patientengeschichte, insbesondere bei Reisen in endemische Gebiete, sind die ersten Hinweise auf Dengue-Fieber. Ab dem fünften Krankheitstag wird eine Dengue-Erkrankung durch die erzeugten Antikörper im Blut nachgewiesen. Dabei werden immunologisch mittels ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) spezifische IgM-Antikörper nachgewiesen. Zwei bis drei Wochen nach der Infektion erreichen IgG-Antikörper ihre maximale Konzentration, welche ebenfalls mittels ELISA detektiert werden können. Eine zweite Möglichkeit ist der direkte Nachweis der Dengue-Viren. Dafür können Dengue-Viren bei maximaler Virämie mittels Antigen-ELISA, oder bei schwacher Virenkonzentration im Blut über wenige Tage in spezifischen Zellkulturen gezüchtet und anschliessend mittels spezifisch markierten Antikörpern mikroskopisch detektiert (IF-Nachweis) werden. Dengue-Viren können zudem sehr sensitiv molekularbiologisch über Real-Time Reverse Transkription-Polymerasen-Kettenreaktion (RT-PCR) eindeutig bestimmt werden.

Therapie

Die Behandlung des Dengue-Fiebers ist rein symptomatisch, d. h. eine gegen die Erreger gerichtete Medikation gibt es nicht. Gute Pflege, ausreichender Flüssigkeitsersatz (zusätzliche Trinkmenge 3-4l) und die Abgabe von Schmerz- und evtl. Beruhigungsmitteln sind die wichtigsten Schritte. Bei den fiebersenkenden und schmerzstillenden Mitteln sollten Salicylate (z. B. Aspirin) unbedingt vermieden werden, da diese zu einer verringerten Blutgerinnung führen. Eventuell ist die Gabe von Plasma oder humanem Serumalbumin (= Bluteiweiss) angezeigt. Spontane Blutungen (Nasenbluten, spontan eingetretene blaue Flecke, deutlich verstärkte Regelblutung, Zahnfleischbluten o. ä.) sind äusserst wichtige Symptome und müssen dem Arzt umgehend mitgeteilt werden. Strenge Bettruhe und ärztliche Überwachung sind dringend geboten. Oft ist eine intensivmedizinische Behandlung in einem Krankenhaus erforderlich.

Prävention

Bisher sind weder Impfstoffe zur Vorbeugung der Dengue-Virus-Infektionen noch geeignete antivirale Therapeutika verfügbar. Dengue-Fieber kann aber aktiv vermieden werden, wenn man sich vor Mückenstichen schützt. Prophylaktische Massnahmen sind: Mückengitter, Moskitonetz über dem Bett, Klimaanlage, bedeckende Kleidung, Vorsicht bei Aufenthalt über Tag und abends im Freien (besonders Kinder). Unbedeckte Hautstellen sollten unbedingt mit Repellentien (Substanzen, welche Insekten fernhalten) behandelt werden. Eine weitere wirksame Präventionsmöglichkeit ist die Bekämpfung von Mückenbrutplätzen in der näheren Umgebung.

Dengue-Viren als biologische Kampfstoffe

Obwohl Dengue-Viren nicht direkt von Mensch zu Mensch übertragbar sind und Primärinfektionen meistens ohne Komplikationen ausgehen, muss deren möglicher Einsatz als biologischer Kampfstoff ernst genommen werden. Dengue-Viren können insbesondere in tropischen oder subtropischen Regionen über infizierte Mücken gestreut werden. Da vermutet wird, dass Stechmückenweibchen die Dengue-Viren ihren Nachkommen weitergeben, breitet sich das DF in feuchten, dicht bevölkerten Gebieten rapide aus. Werden zudem mehrere virulente Serotypen vermischt, häufen sich DHF-Erkrankungen. Zudem ist eine bioterroristische Attacke mit Dengue-Viren sehr schwer zu

beweisen, da diese weltweit gut vertreten sind. Als möglicher bioterroristischer Einsatz von Dengue-Viren wird eine Epidemie im Jahre 1981 auf Kuba beschrieben. Dabei erkrankten in 5 Monaten über 350'000 Personen an DF und DHF/DSS, wovon 158 verstarben. Zwar wurden vier Jahre zuvor ebenfalls über 400'000 Erkrankungen gemeldet, jedoch über das ganze Jahr verstreut und ohne hämorrhagische Formen. Kuba meldete bis 1981 überhaupt kein hämorrhagisches Dengue-Fieber. Auffälligerweise wurde der in Kuba isolierte Dengue-Virus-Serotyp 2 bisher nur im Jahre 1924 in Neu Guinea nachgewiesen. Es konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass das amerikanische Personal der US-Militärbasis Guantanamo auf Kuba kurz vor der Epidemie im Jahre 1981 mit Dengue-Viren des Serotyps 2 geimpft wurde. Bereits 1982 publizierte das US Magazin „Covert Action“ einen Artikel, in dem der Verdacht ausgesprochen wird, die Epidemie in Kuba sei auf einen CIA-Anschlag zurückzuführen (Covert Action, 6. August 1982, Institute for Media Analysis, NY, US).

Literatur

ALEJANDRIA M.: Dengue fever: Clin Evid. 2005 Jun; (13):887-95.

CHATURVEDI U.C. et al.: Dengue vaccines: Problems & prospects: Indian J Med Res 121. May 2005:639-652.

JOHNSON B.W. et al.: Serotype-Specific Detection of Dengue Viruses in a Fourplex Real-Time Reverse Transcriptase PCR Assay; J Clin Microbiol. 2005 Oct; 43(10):4977-4983.