



# West-Nile-Fieber

## Erreger: West-Nile-Virus

West-Nile-Fieber (WNF) wird durch das West-Nile-Virus (WNV) ausgelöst. Das WNV 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. Innerhalb der Flaviviren gehört das WNV zusammen mit anderen Meningitis und Enzephalitis auslösenden Viren zur Gruppe des japanischen Enzephalitis-Virus-Antigenkomplexes.

Das WNV besteht aus einer Lipidhülle, welche ein Nukleokapsid (schraubenförmige Proteinhülle) umgibt, und weist einen Durchmesser von 45-50 nm auf. Das Genom innerhalb des Nukleokapsids besteht aus einer positiven, einzelsträngigen RNA (einsegmentig) von ca. 11 kb (Kilobasen) Grösse. Das WNV kann in zwei genetische Linien unterteilt werden, wobei Infektionen beim Menschen hauptsächlich mit Viren der Linie 1 auftreten.

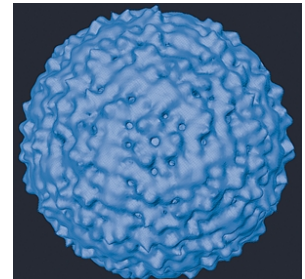


BILD: West-Nile Virus. Perdue University, West Lafayette, USA.

## Vorkommen

Das WNV wurde erstmals 1937 im West-Nile-Distrikt von Uganda isoliert. Es gibt jedoch die These, dass schon Alexander der Grosse am WNF starb, da nach einem Bericht von Plutarch vor Alexanders Tod Raben tot vom Himmel fielen. Betroffen sind auch weite Gebiete in Südosteuropa und Westrussland, im Mittleren Osten, in Südwestasien und Australien. Bis in die 90er Jahre waren Häufungen von WNV-Infektionen beim Menschen selten. 1957 wurde in Israel eine WNF-Epidemie gemeldet, bei welcher es erstmals zu schweren Verlaufsformen und Todesfällen kam. In jüngerer Zeit kam es vermehrt zu Epidemien mit vielen Erkrankten und schweren neurologischen Symptomen. 1996 trat in Rumänien eine grössere Epidemie auf, wo 89% der hospitalisierten Patienten eine Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS) aufwiesen. Die Sterberate betrug 4%. Im Jahre 2000 wurde eine Epidemie aus Israel gemeldet; 58% aller symptomatischen Infizierten erkrankten an einer Enzephalitis, 14% der hospitalisierten Patienten starben. 1999 wurde das WNV erstmals in Nordamerika nach einer Meningoenzephalitis-Epidemie in New York isoliert; über 40 Personen erkrankten, 4 hospitalisierte Patienten starben. Obwohl in den zwei Folgejahren relativ wenige WNV-Infektionen bei Menschen beobachtet wurden, breitete sich der Virus rasant auf 25 Staaten aus (siehe Bild). Im Jahre 2002 meldeten die USA die bisher grösste durch Arthropoden übertragene Virusepidemie mit über 4'000 Erkrankungen und 284 Todesfällen. Ein Jahr später zählten die USA in 45 Staaten insgesamt 9'862 Humaninfektionen mit 264 Todesopfern.

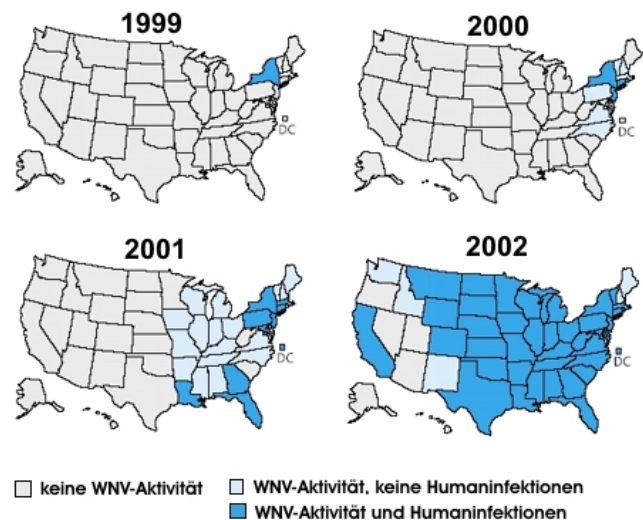


BILD: Ausbreitung der WNV-Infektionen in den USA. Petersen et al. West-Nile virus. JAMA 2003; 290; 524-8.

## Übertragung (Transmission)

Die Übertragung des WNV auf den Menschen erfolgt mehrheitlich durch Stiche von Mückenarten (Gattung *Culex*), die sowohl Vögel als auch Menschen stechen. Nach 10 bis 15 Tagen Inkubation in der Mücke wird das WNV durch Stechen weitergegeben. Als Wirt dienen über 150 Vogelarten, vor allem Sperlingsvögel wie Haussperling („Spatz“) und Rabenvögel, aber auch verschiedene Säugetiere (Pferde, Hunde, Katzen, Ziegen und Eichhörnchen). Folglich kann das WNV in deren Exkrementen und oralen Ausscheidungen isoliert und nachgewiesen werden. Die Bedeutung der oralen Übertragung über WNV-haltige Nagetierexkremente ist jedoch noch unbekannt.



BILD: *Culex pipino*. Istituto Superiore di Sanita, Rom, Italien.

Eine Voraussetzung für eine effiziente Verbreitung der Viren ist eine starke, lang anhaltende Virämie (Virenkonzentration im Blut). Diese wird insbesondere bei den weit verbreiteten Sperlingsvögeln beobachtet. Die hohen Sterberaten bei infizierten Vögeln, welche in den letzten Epidemien in Israel und in den USA beobachtet wurden, deuten darauf hin, dass sich das Virus in eine unübliche Richtung verändert hat. Da bei Menschen und anderen Säugern die Virämie nur über einen kurzen Zeitraum und mit niedriger Viruskonzentration vorliegt, sind diese als Wirte ungeeignet. Einen weiteren wichtigen Übertragungsweg stellen Bluttransfusionen dar; im Jahre 2002 infizierten sich in den USA über 20 Personen auf diesem Weg. Darüber hinaus findet in seltenen Fällen eine (transplazentare) Übertragung des Virus auf den Fötus statt. Es wurden auch Übertragungen des Virus über Muttermilch, bei Organtransplantationen und bei Laborunfällen beschrieben.

## Krankheitsverlauf (Symptomatik)

Es wird angenommen, dass nach Übertragung des Virus durch den Speichel der Mücke zunächst eine Virusreplikation in der Haut und den regionalen Lymphknoten erfolgt. In zwei folgenden Virämien werden verschiedene Organe und später das zentrale Nervensystem (ZNS) infiziert.

Nach den letzten WNF-Epidemien in Israel und in den USA, wo der Prozentsatz der klinischen Verlaufsformen mit schweren neurologischen Manifestationen dramatisch zunahm, kann keine allgemeingültige Aussage über die Virulenz (Grad der Pathogenität) gemacht werden. Ca. 80% der Humaninfektionen verlaufen zwar nach wie vor subklinisch oder asymptomatisch, statistische Auswertungen in den USA haben allerdings ergeben, dass neurologische Verlaufsformen mit zunehmendem Alter stark zunehmen. In der Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen sind schwere neurologische Erkrankungen 10-mal, bei über 80-Jährigen sogar 43-mal häufiger als bei den unter 20-Jährigen. Altersabhängige Faktoren wie eine verminderte Immunabwehr oder die Veränderungen in der Blut-Hirn-Schranke scheinen wichtige Faktoren für eine neurologische Infektion zu sein. Je nach WNV-Subtyp liegt die Sterberate zwischen 3 und 7%.

Neben den häufigeren asymptomatischen Erkrankungen werden zwei Verlaufsformen unterschieden:

**1. Grippeähnliche Verlaufsform** (ca. 20% der Infektionen): Diese Verlaufsform wird gängig als WNF bezeichnet, weil Fieber über 38 °C charakteristisch ist. Da aber über 90% der Patienten mit schweren neurologischen Symptomen ebenfalls Fieber haben, sollte diese Bezeichnung nicht als Oberbegriff für die leichtere Verlaufsform verwendet werden.

Nach einer Inkubationszeit von 2 bis 14 Tagen tritt meistens ein plötzlich eintretendes Fieber auf, häufig von allgemeinen Krankheitsgefühlen (Magen-Darm-Beschwerden, Augen- und Kopfschmerzen und Myalgien) begleitet. In seltenen Fällen werden Nasenlaufen, Husten und Halsschmerzen beobachtet. Hautausschläge und -flecken, Erkrankungen der Lymphknoten und masernähnliche Hautveränderungen galten in der Vergangenheit als charakteristische Symptome, wurden aber in den letzten Jahren selten diagnostiziert.

**2. Neurologische Manifestationen:** Mehrere Tage nach Fieberschub und grippeähnlichen Symptomen können neurologische Erkrankungen das Krankheitsbild bestimmen. West-Nile-Meningitis und West-Nile-Enzephalitis sind die häufigsten schweren Manifestationen. Die neurologischen Symptome umfassen insbesondere Bewusstseinsstörungen, Muskelschwäche, Schluckstörungen, Koordinationsstörungen, Schwindel, Schweißausbrüche, Doppelsehen oder Lähmungen des Augenmuskels, Sprechstörungen, Zittern, Muskelzuckungen und selten Parkinsonismus. West-Nile-Enzephalitiden sind zudem durch Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen geprägt. Diese äussern sich als Reizbarkeit, Verwirrtheit oder Orientierungslosigkeit. Die erwähnten

Symptome können über Monate bestehen. Acht Monate nach Krankheitsbeginn klagen die meisten WNV-seropositiven Patienten mit neurologischen Symptomen über eine anhaltende Müdigkeit und kognitive Defizite (psychische Störungen).

In seltenen Fällen kann eine weitere lebensbedrohliche neurologische Verlaufsform eintreten. Unter der WNV-assoziierten AFP (acute flacid paralysis) versteht man akute Muskel- und Gliederschwäche, aus der sich innerhalb weniger Tage Lähmungen der betroffenen Körperteile ausbilden. Die Lähmungen scheinen auf eine Infektion der Vorderhornzellen im Rückenmark zurückzugehen, woraus ein Poliomyelitis-ähnliches Syndrom resultiert. Wird die Erkrankung überlebt, bessert sich der Zustand auch nach mehreren Monaten kaum.

## Nachweis (Diagnostik)

Eine frühe Diagnose ist für eine effektive Therapie essentiell. Die klinischen Symptome und die Patientengeschichte, insbesondere bei Reisen in endemische Gebiete, sind gute Hinweise auf WNF. Die Diagnose erfolgt primär über die Serologie. Mittels ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) werden spezifische IgM-Antikörper im Liquor oder im Serum (vierfacher Titeranstieg als Bestätigung) nachgewiesen. Da der Verwandtschaftsgrad in der Familie der Flaviviren hoch ist, sind Antikörper-Kreuzreaktionen und Fehlbefunde möglich. Daher sollten IgM-positive Proben durch einen zweiten Nachweis bestätigt werden. Zwei bis vier Wochen nach einem positiven IgM-Befund sollte das Rekonvaleszenzserum auf spezifische WNV-IgG untersucht werden. Fällt der IgM-Test negativ aus obwohl die Symptome auf WNF hindeuten, sollte einige Tage später eine zweite Serumprobe erneut auf IgM getestet werden. WNV können zudem sehr sensitiv über molekularbiologische Verfahren genetisch nachgewiesen werden. Dabei wird über Real-Time Reverse Transkription-Polymerasen-Kettenreaktion (RT-PCR) ein spezifischer Bereich des Erregers bestimmt.

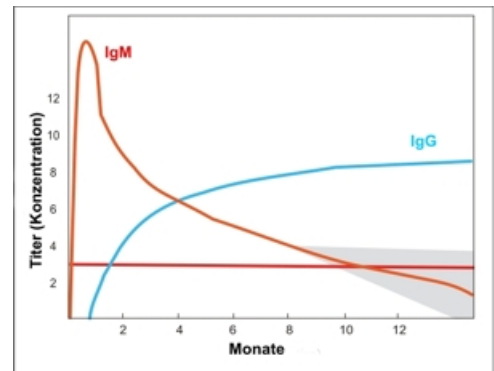


BILD: Culex pipino, Istituto Superiore di Vanita, Rom, Italien.

Zwei bis vier Wochen nach einem positiven IgM-Befund sollte das Rekonvaleszenzserum auf spezifische WNV-IgG untersucht werden. Fällt der IgM-Test negativ aus obwohl die Symptome auf WNF hindeuten, sollte einige Tage später eine zweite Serumprobe erneut auf IgM getestet werden. WNV können zudem sehr sensitiv über molekularbiologische Verfahren genetisch nachgewiesen werden. Dabei wird über Real-Time Reverse Transkription-Polymerasen-Kettenreaktion (RT-PCR) ein spezifischer Bereich des Erregers bestimmt.

## Therapie

Die Behandlung von WNV-Infektionen ist rein symptomatisch, d. h. eine gegen das Virus gerichtete Medikation gibt es nicht. Zuerst wurde Hoffnung in das Virusstatikum (Medikament, welches die Vermehrung von Viren hemmt) Ribavirin gesteckt. Dieses wird als fehlerhaftes Nukleosid (Bausteine der Gene) anstelle der korrekten Nukleoside bei der Vermehrung verschiedener DNA- und RNA-Viren eingebaut. Da für einen Therapieerfolg eine tägliche intravenöse Dosis von 4 g appliziert werden müsste und schwere Nebenwirkungen auftreten können, ist der klinische Nutzen fraglich. Die Abgabe von Ribavirin bei Schwerstkranken während einer israelischen WNF-Epidemie im Jahre 2000 hatte eine erhöhte Sterberate zur Folge.

Bei Eintritt eines Virus in die Blutbahn bilden Leukozyten (weisse Blutkörperchen) ein Gewebshormon namens Interferon-alpha. Dieses aktiviert umliegende virusinfizierte sowie nicht infizierte Zellen. In diesen Zellen werden folglich Proteine gebildet, welche einerseits eine weitere (Virus-)Proteinsynthese hemmen, andererseits den Abbau von viraler und zellulärer RNA bewirken. Seit 1990 ist bekannt, dass bei fetalen Mäusen eine Behandlung mit Interferon-alpha und -beta eine Schädigung des Rückenmarkgewebes durch eine WNV-Infektion verhindern kann. Der Grund für diese Wirkung konnte 2005 aufgezeigt werden, als molekularbiologisch nachgewiesen wurde, dass die Produktion von Interferon-alpha in WNV-infizierten Säugerzellen gehemmt wird. Somit kann durch die Behandlung mit Interferon-alpha die Zellaktivierung und die damit verbundene Abwehr wieder eingeleitet werden. Weitere klinische Studien sind im Gange um möglichst bald eine Therapie anbieten zu können.

## Prävention

Bisher sind weder Impfstoffe zur Vorbeugung der WNV-Infektionen, noch geeignete antivirale Therapeutika verfügbar. Klinische Studien wurden durchgeführt, in denen die Wirksamkeit von Gelbfieber-, Kunjin- und Japanische-Enzephalitis-Impfungen auf WNV-Infektionen getestet wurde.

Da diese Viren sehr nahe miteinander verwandt sind, konnte ein mässiger Schutz nachgewiesen werden. Für eine effektive Behandlung ist der Schutz jedoch noch ungenügend. Mittels DNA-Impfungen konnte bei Pferden, Mäusen und gewissen Vogelarten eine Schutzwirkung erzielt werden. Für Pferde wurde diese Impftechnik anfangs 2005 freigegeben, klinische Studien sind im Gange. Bei der DNA-Impfung (DNA-Immunsierung) wird die virale RNA, welche für Oberflächenproteine eines bestimmten Virus kodiert, in DNA umgeschrieben und (mittels Plasmide) in den Patienten injiziert. Die fremde DNA wird zusammen mit der körpereigenen DNA in Proteinstrukturen umgesetzt, wodurch virale Proteine entstehen, welche vom Immunsystem erkannt werden.

Eine weitere Möglichkeit ist die Herstellung von chimärischen Viren. Für WNV handelt es sich um einen modifizierten Gelbfieber-Impfstamm, welcher an seiner Oberfläche WNV-Oberflächenproteine trägt, ohne eine WNV-Infektion verursachen zu können. Wird dieser injiziert, bildet das Immunsystem die nötigen Antikörper gegen WNV.

Als Prophylaxe können WNF-Erkrankungen aktiv vermieden werden, indem man sich vor Mückenstichen schützt. Massnahmen sind: Mückengitter, Moskitonetz über dem Bett, Klimaanlage, bedeckende Kleidung, Vorsicht bei Aufhalten über Tag und abends im Freien (besonders Kinder). Unbedeckte Hautstellen sollten unbedingt mit Repellentien (Substanzen, welche Insekten fernhalten) behandelt werden.

### West-Nile-Viren als biologische Kampfstoffe

Obwohl WNV nicht direkt von Mensch zu Mensch übertragbar sind, muss deren möglicher Einsatz als biologischer Kampfstoff ernst genommen werden. WNV können weltweit in tropischen und subtropischen, aber auch in kontinentalen Regionen über infizierte Mücken gestreut werden. Diese Aussage zählt für alle Viren (Arboviren), welche über Insekten auf den Menschen übertragen werden können.

Die erste amerikanische WNF-Epidemie im Jahre 1999 in New York wird von diversen Institutionen als ein möglicher bioterroristischer Akt angesehen. Einerseits weil in den USA innert sehr kurzer Zeit über 40 Personen an WNF erkrankten und 4 Patienten daran starben, andererseits weil zum ersten Mal auch die beteiligten Vögel an WNF verstarben. Dasselbe Phänomen wurde zum selben Zeitpunkt auch bei einer Epidemie in Israel beobachtet. Israel hatte zwar schon seit einigen Jahren periodische WNF-Epidemien, zuvor ist aber in diesem Zusammenhang nie ein Vogelsterben beschrieben worden. Genetische Untersuchungen haben ergeben, dass der israelische und der amerikanische Virusstamm zu 99% identisch sind. Alle anderen bisher bekannten WNV-Stämme zeigen deutliche genetische Unterschiede.

### Literatur

HAYES E.B.: Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2005 Aug; 11(8):1174-9.

GUO J.T. et al.: West Nile virus inhibits the signal transduction pathway of alpha interferon. *J Virol.* 2005 Feb; 79(3): 1343-50.