

Doz. Dr. Ursula
Hollenstein

Babesiose

Victor Babes

- 1854 – 1926
- Geboren in Wien
- Studiert Medizin in Budapest und Wien
- Schließlich in Bukarest Director des neuen Institus für Pathologie und Bakteriologie

- entdeckt 1888 Mikroorganismen in Erythrozyten von Schafen und Rindern mit Hämoglobinurie, die er zuerst für Bakterien hält

IV.

Die Aetiologie der seuchenhaften Hämoglobinurie des Rindes.

Von Dr. V. Babes,

Director des bakteriologischen Instituts in Bukarest.

(Hierzu Taf. II.)

Eine eigenthümliche Krankheit verwüdet seit alten Zeiten die Heerden Rumäniens. Hiesige Thierärzte haben ihr den Namen Gastro-Entero-Nephritis gegeben. Nirgends finden sich in der Literatur Angaben über diese Seuche, welche früher mit der Rinderpest zusammengeworfen wurde. Nicht weniger furchtbar, als diese, in der Beständigkeit, mit welcher sie, an gewisse Gegenden, besonders die sumpfigen Donauniederungen gebunden, jährlich Tausende von Opfern unter den kräftigsten Zugochsen, besonders des ärmeren Theiles der Bevölkerung, fordert, aber nicht, wie die Pest, in furchtbarem Zuge, von einem Ende des Landes beginnend, alles auf ihrem Wege vernichtend und bis an's andere Ende fortschreitend, war dieselbe schon öfters der Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchung. Regierungscommissionen hatten es in früheren Epidemien versucht, das Wesen der Seuche zu ergründen, doch weder die Infectiosität noch die Contagiosität derselben konnte bisher constatirt werden; wohl aber wurde dieselbe als eine Art von Malariakrankheit betrachtet. Die rumänische Regierung entsandte nun mich an der Spitze einer, von den Thierärzten Herrn Starcovici, Mihailescu und Gavrilescu gebildeten Commission, um die Krankheit genauer zu studiren. Wir untersuchten einestheils die Erscheinungsweise der Krankheit, andernteils suchte ich im bakteriologischen Institute der Ursache derselben näher zu treten. Im Laufe dieses Jahres konnte nun Folgendes festgestellt werden:

Zunächst war es mir ein Leichtes, zu constatiren, dass wir es mit einer Seuche zu thun haben, deren Auftreten und Verlauf viel Aehnlichkeit mit jenem des Typhus abdominalis oder

Systematik

- Apicomplexa (im selben Phylum sind Plasmodien, Toxoplasmen und Cryptosporidien), Gruppe der Piroplasmen
- Nächste Verwandte: Gattung Theileria
- Über 100 Spezies

- Zoonose, beim Mensch opportunistische Infektion
- Verschiedene Zecken als Überträger (Schildzecken – Ixodidae)

Breites Wirtsspektrum

- Rinder: *Babesia divergens*, *Babesia bigemina*, *Babesia bovis*, *Babesia major*, *Babesia ovata*
- Pferde: *Babesia equi*
- Hunde: *Babesia canis*
- Katzen: *Babesia felis*
- Mäuse: *Babesia microti*
- beim Menschen vor allem *B. microti*, *B. divergens*, *B. bovis*

Rinderbabesiose

- Weideröte, Rotharnen, Blutharnen
 - Texas Fieber (mit Vektorkontrolle eradiziert)
 - Redwater (Australien)
 - Tristeza (Argentinien)
-
- In Europa: *B. divergens*, *B. major*
 - *B. divergens* hat ein sehr schmales Wirtsspektrum
-
- Kälber bis 1 Jahr werden infiziert, erkranken aber nicht (inverse age resistance)

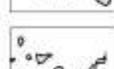
Rinderbabesiose

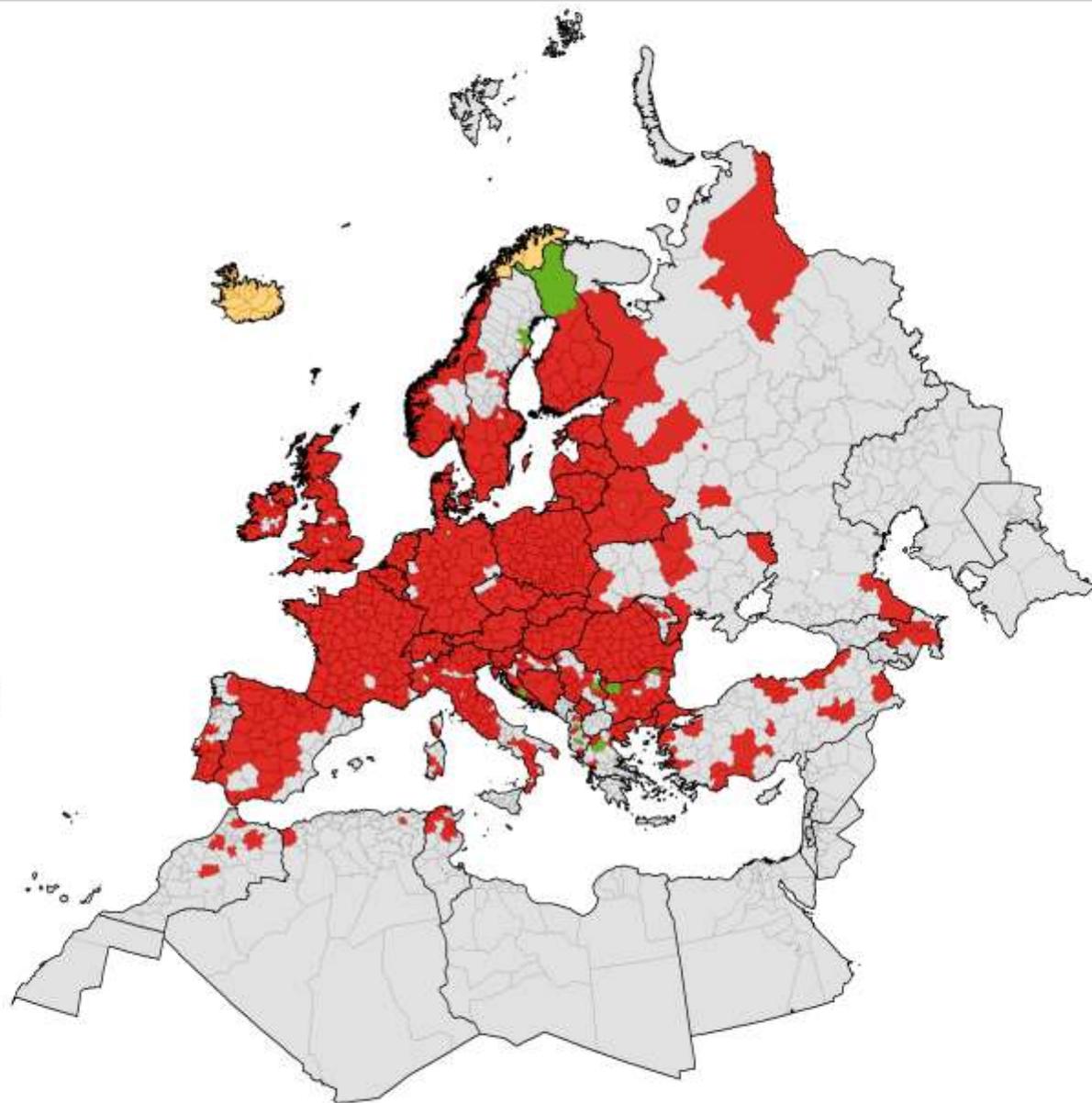
- Frühe Maßnahmen: Cattle dipping (nachdem die Übertragung durch Zecken definiert worden war)
- 1940 erstes Therapeutikum Quinuronium sulfat (Fa. Bayer)
- ab 1980 Versuche mit Impfung gegen Zecken
 - Versuche mit „concealed antigens“ und „exposed antigens“
- Entwicklung von Impfstoffen gegen Babesien

Legend

- Present
- Introduced
- Antic. Absent
- Obs. Absent
- No data
- Unknown

Countries/Regions not viewable in the main map extent*

-  Malta
-  Monaco
-  San Marino
-  Gibraltar
-  Liechtenstein
-  Azores (PT)
-  Canary Islands (ES)
-  Madeira (PT)
-  Jan Mayen (NO)



Ixodes

- Viele Zecken sind auf **einen** Wirt spezialisiert
- Ixodes-Zecken haben aber eine geringe Wirtsspezifität
- Ixodes ricinus
 - Larve – Kleinsäuger, v. a. Mäuse
 - Nymphe – auch größere Säugetiere
 - Adulte Zecke – überwiegend große Tiere: Rehe, Rotwild, Rinder, Pferde, Hunde
- Ixodes scapularis
 - Larven und Nymphen – vor allem Weißfußmaus, auch Ratten, Kaninchen
 - Adulte Zecke – vor allem Weißwedelhirsch

„Lebens“zyklus der Erkrankung

- Larve schlüpft im Frühjahr aus Ei, bei Blutmahlzeit (fast immer Mäuse – Weißfußmaus) Infektion mit Babesia*, Babesien vermehren sich im Darm der Zecke und werden dann in den Speicheldrüsen konzentriert
- Innerhalb eines Jahres (meist im nächsten Frühjahr) Entwicklung zur Nymphe, dabei wird die Babesia weitergegeben (transstadiale Übertragung)
- Nymphe saugt bei Nagern aber auch anderen Kleinsäugetieren, entwickelt sich bis zu Herbst zur adulten Zecke
- Adulte Zecken paaren sich und saugen auf großen Säugetieren (Reh, Hirsch, etc.), legen Eier und sterben
- Alle 3 Stadien können Menschen stechen, aber die Nymphe ist für fast alle Babesien-Übertragungen auf Menschen verantwortlich
- Nymphe ist auch im vollgesaugten Zustand nur ~2 mm groß → meist keiner Erinnerung an Zeckenstich

„Lebens“zyklus der Erkrankung

- Im Säugetierwirt asexuelle Vermehrung
Endwirt mit Vereinigung der Gameten und Sporogonie ist die Zecke
- Im Erythrozyten Vermehrung durch Sprossung (1 Trophozoit teilt sich in 2-4 Merozoiten)
- Austritt der Merozoiten und Lyse des Erythrozyten geschehen zur selben Zeit. Freie Merozoiten befallen andere Erythrozyten
- Einige der intraerythrozytären Formen sind Gametozyten (mit 2x soviel DNA, männlich/weiblich). Wenn von der Zecke aufgenommen, verlassen Sie den Erythrozyten im Darm der Zecke und fusionieren zu einer Ookinete. Diese invadiert die Speicheldrüsen, transformiert in einen Sporoblasten und bleibt in einem Ruhezustand, während die Zecke ins nächste Stadium transformiert. Wenn das nächste Stadium eine Blutmahlzeit beginnt, werden die Sporoblasten aktiviert und beginnen die Sporogonie. Bis zu 10 000 Sporozoiten werden freigesetzt, wandern in die Speicheldrüsendgänge und werden in der Haut des Wirts deponiert.

Pathogenese

- Direkte Lyse von Erythrozyten durch den Parasiten
- Babesien-Exportproteine werden in die Erythrozytenmembran integriert
- Veränderungen der Erythrozytenmembran verringern Verformbarkeit und erhöhen Adhärenz → nichtkardiales Lungenödem und ARDS bei schweren Verläufen möglich
- Ery-Fragmente blockieren Kapillaren und verursachen mikrovaskuläre Stase → Organschäden an Leber, Milz, Niere und ZNS
- Zellen des RES in der Milz beseitigen beschädigte Erys aus der Zirkulation → wichtige Rolle der Milz in der Abwehr von Babesien

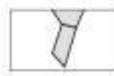
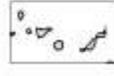
Hundebabesiose

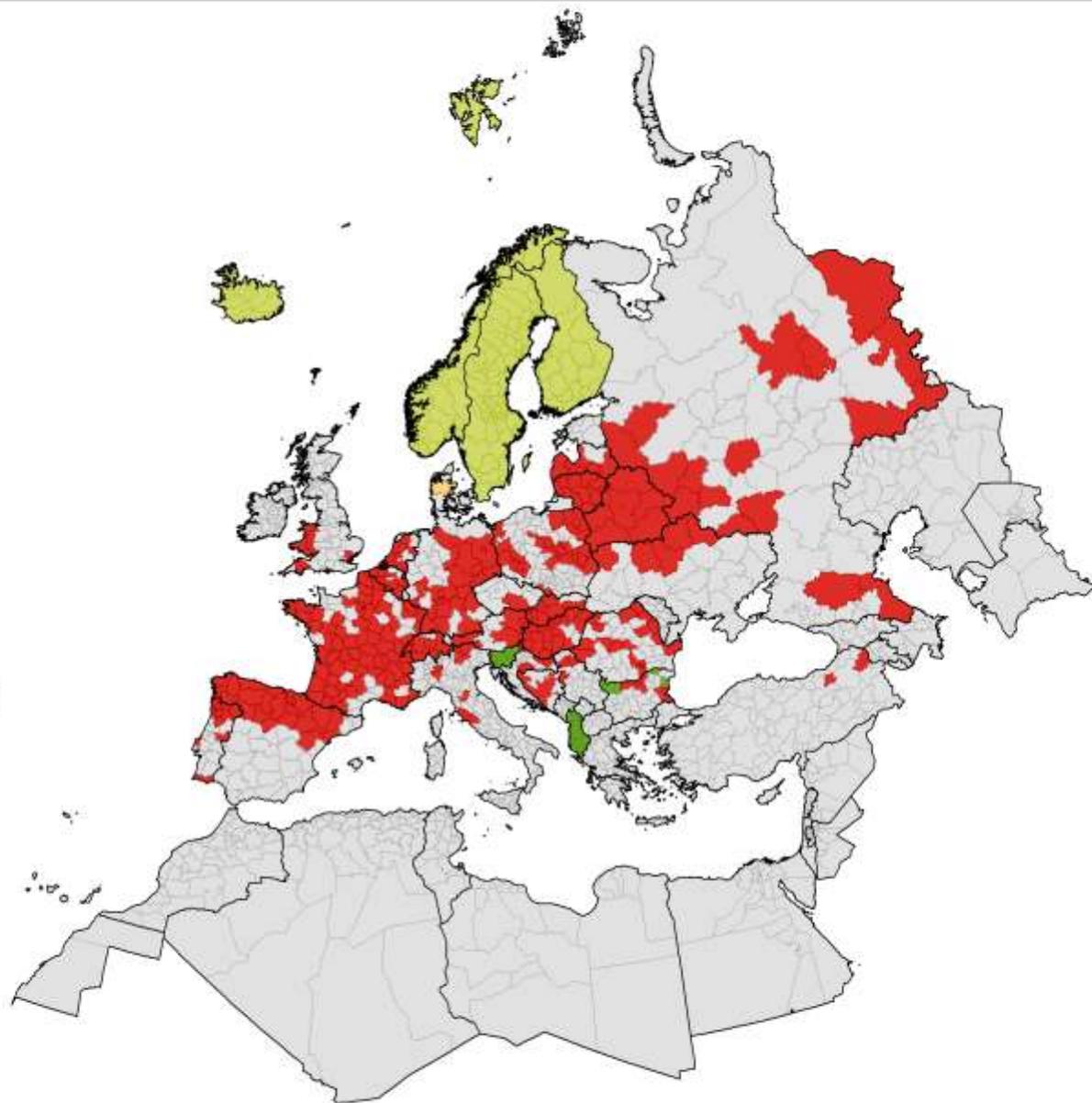
- Schon Ende des 19. Jahrhunderts erstbeschrieben
- Ursprünglich Hunde-Piroplasmose genannt
- In Europa: *B. canis*, *B. vogeli*, *B. microti*-ähnliche Babesien und *B. gibsoni*
- Überträger: *Dermacentor reticularis* (Auwaldzecke)
- In gemäßigteren Zonen: *Rhipicephalus sanguineus*
- V.a. direkte Übertragung durch Bissverletzungen

Legend

- Present
- Introduced
- Antic. Absent
- Obs. Absent
- No data
- Unknown

Countries/Regions not viewable in the main map extent*

-  Malta
-  Monaco
-  San Marino
-  Gibraltar
-  Liechtenstein
-  Azores (PT)
-  Canary Islands (ES)
-  Madeira (PT)
-  Jan Mayen (NO)



Humane Babesiose

- Erster humaner Fall 1956, tödliche Erkrankung bei einem splenektomierten Mann aus Jugoslawien
Skrabalo Z, Deanovic Z. Piroplasmosis in man; report of a case. Doc Med Geogr Trop. 1957;9(1):11–6.
- 1969 erste Fall bei einem nicht-splenektomierten Menschen (Nantucket)
- Jetzt geht man von weltweiter Verbreitung aus
Humane Erkrankungen in Nordwest- und Nordost USA, Europa, Asien, - vor kurzem Erstbeschreibung Australien
praktisch keine Daten aus Malariaregionen, wo fast immer eine Fehlinterpretation als Malaria erfolgt

Humane Babesiose

- Vektor Genus *Ixodes*
- US *Ixodes scapularis* (= *Ixodes dammini*)
- Europa *Ixodes Ricinus*
- Praktisch immer dieselbe Zeckenart, die vor Ort auch *Borrelia burgdorferi* überträgt

- Übertragung durch Blutkonserven in endemischen Gebieten dokumentiert
- Einzelne Fallberichte über transplazentare und perinatale Übertragung

Epidemiologie

- In den USA vor allem im Nordosten beschrieben (Nantucket Island, Martha's Vinyard, Cape Cod, Block Island, Long Island, Shelter Island, Fire Island)
- Seroprävalenz in Cape Cod 3,7%
- Vereinzelte Fälle in den übrigen US-staaten
- 450 Fälle in 30 Jahren, Tendenz steigend – emerging disease
- In Europa seit der Erstbeschreibung 1957 etwa 40 Fälle
- Sporadische Fallberichte Japan, Korea, Mexiko, Südafrika, Ägypten, Kolumbien
- Männer = Frauen, ev. etwas häufiger im höheren Lebensalter

USA

- Vor allem *B. microti*
- Prognose gut, zumeist spontane Heilung
- 25% der Erwachsenen und 50% der Kinder sind asymptomatisch und/oder gesunden spontan
- Mortalität < 10%, zumeist Ältere oder Milzexstirpierte sowie Immunsupprimierte (auch HIV)

Europa

- Vor allem *B. divergens*
- Meist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Fast alle symptomatischen Patienten sind splenektomiert.
- Mehr als 50% der Patienten werden komatös und versterben

Symptome

- Inkubationszeit 1 Woche bis mehrere Monate
- Breites Spektrum von Krankheitsintensität
 - Asymptomatische Infektion
 - Milder Verlauf, ähnlich einem viralen Infekt
 - Schwere, fulminanter Verlauf mit hoher Letalität
- Asymptomatische Infektionen können über Monate bestehen
- Trotz Therapie manchmal noch 1-2 Monate Infektion nachweisbar

Asymptomatische Erkrankung

- Serosurveys im NO der USA zeigen immer ausgeprägte Diskrepanz Seroprävalenz und Fallzahlen → ca. 25% der Infektionen bei Erwachsenen und 50% der Infektionen bei Kindern verlaufen asymptomatisch
- 1979 erster Transfusions-assoziiertes Fall in den USA
- Seit 2011 meldepflichtige Erkrankung in den USA
- Ist zur häufigsten nicht-bakteriellen Transfusions-assoziierten Erkrankung in USA geworden!
Survey CDC fand >150 Fälle, davon 70% in den letzten 10 Jahren

Milde Erkrankung

- Inkubationszeit 1-3 Wochen (maximal 9 Wochen)
- Schleichender Beginn mit Krankheitsgefühl und Müdigkeit, intermittierendes Fieber
- Manchmal Schüttelfrost, Schweißausbrüche, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Husten
- Selten abdominale Symptome, Erbrechen, Gewichtsverlust, Photophobie, Depression
- Manchmal milde Splenektomie und Hepatomegalie
- Verlauf unbehandelt für Wochen bis Monate
- Parasitämie noch nach subjektiver Gesundung des Patienten andauernd

Schwere Erkrankung

- Bei Patienten mit HIV, Malignom, immunsuppressiver Therapie, Splenektomie
- Lange Krankheitsverläufe mit häufigen Rückfällen, oft über >1a
- 20% Letalität trotz korrekter Therapie
- DIC, Leber- und Nierenversagen, Milzinfarkt, auch kardiale Komplikationen beschrieben MCI, Herzversagen, seit einigen Jahren wiederholt Berichte von Milzruptur (keine Korrelation mit Immunstatus oder Parasitendichte)
- Pulmonalödem und ARDS; respiratorische Komplikationen beginnen oft nach Therapieeinleitung.

Laborbefunde

- Unspezifischen Befunde von Hämolyse:
 - normozytäre hämolytische Anämie
 - Bili erhöht, indirektes Bili
 - erhöhte LDH
 - niedriges Haptoglobin
- Erhöhte Retikulozyten, Thrombopenie
- Leukos normal bis leicht erniedrigt, Linksverschiebung
- Erhöhte Transaminasen und aPh in 50% der Patienten
- BSG etwas erhöht
- Hämoglobinurie

Diagnose

- Schnelle Diagnose NUR durch Nachweis der Babesien im Ausstrich möglich.
- bei niedriger Parasitämie sind oft, wie auch bei Malaria, mehrere Ausstriche nötig
- Parasitendichte normalerweise 1-10%, aber Fallberichte bis zu 85%!!

Serologie

- Indirekte Immunfluoreszenz (IIFT)
 - IgM > 1:256 gilt als diagnostisch für rezente Infektion
 - Stamm-spezifisch, dh. Test für B. microti detektiert NICHT B. bovis oder divergens
 - Kreuzreaktion mit Malaria möglich
- Immunoblot Assays
- ELISA für Borreliose zum Ausschluss von Co-Infektionen
- Tierversuch, Inokulation von Hamster (microti) oder Rennmaus (divergens)
 - Dauert 6-8 Wochen!
- PCR

Ausstrich

- Intraerythrozytäre Ringformen mit zentraler Aufhellung
- Gelegentlich Ausformung von Tetraden – Malteserkreuz (pathognomonisch)
- Unterschied Malaria
 - Kein Hämozoin („Malariapigment“)
 - Nur Merozoiten, keine anderen Stadien sichtbar, wie Schizonten oder Gametozyten
 - Höhere Variabilität in Form und Größe
 - Bei hoher Parasitendichte auch außerhalb der Erythrozyten sichtbar

Therapie

- Clindamycin (4 x 300-600mg iv oder 3x600 mg po) + Quinin (3 x 650 mg po)
- oder
- Atovaquon (2x 750 mg po) + Azithromycin (500-1000 mg am ersten Tag, dann 250-1000 mg / die) – 7 Tage (viel besser verträglich)
- B. microti beim Immunsupprimieren: 6 Wochen Therapie!
- Asymptomatische Patienten: behandeln wenn >3 Monate Ausstrich / PCR positiv
- Wenn erforderlich: Antipyretika, Vasopressoren, Transfusionen, Austauschtransfusion, Beatmung
- Cave Endotoxin-Release bei Therapiebeginn

Fallbericht

- Mann 56 Jahre
- Bezirk Krems Land
- Besitzt Schrebergarten
- begeisterter Jäger (Dunkelsteiner Wald) – zumeist Wildschweine, gelegentlich Füchse, Dachse
- Splenektomie 1980 wegen M. Hodgkin
- Reiseanamnese Barbados 1989, Türkei 1999
- 23.7.2000: Krankheitsbeginn mit Müdigkeit, dann dunkler Harn ohne Dysurie
- Blutbefund: komisch
- Stationäre Aufnahme am 25.7.

Fallbericht

- HB 15 (Wert vor der Erkrankung immer 16)
- Leucos 7,3
- Thrombozyten 15 000
- LDH 944 (120-240)
- Bili 3,27 (0,2-1) – v.a. indirektes
- Crea 1,04

- Parasitämie 1,3%
- IIFT Titer 1:256 → 1:1024 (31.7. → 8.8.) – Antikörper gegen *B. divergens* (keine Reaktion mit *B. microti*)

Fallbericht

- Therapie aufgrund des milden Verlaufs nur mit Clindamycin als Monotherapie
- Komplikationsloser Verlauf – kein Rückfall