

Globale Erwärmung und Ausbreitung von Infektionskrankheiten

Im 20. Jahrhundert hat sich das globale Klima unter Schwankungen erwärmt, besonders deutlich seit etwa 1980. Es handelt sich dabei um den Übergang von der kleinen Eiszeit zur gegenwärtigen Warmphase [1]. Seit Ende des 19. Jahrhunderts kann im globalen Mittel eine Erhöhung der Oberflächentemperatur um 0,6 ($\pm 0,2$)°C beobachtet werden [2]. Innerhalb dieses Erwärmungstrends lassen sich Klimaänderungssignale erkennen, die auf den anthropogenen Treibhauseffekt zurückzuführen sind. Der globale Trend zur Erwärmung wirkt sich regional und saisonal unterschiedlich aus: Die höchsten Werte finden sich im Breitengürtel zwischen 40° und 70°N über den Kontinenten im Winter und Frühjahr [1]. Gleichzeitig wird beobachtet, dass Pflanzen früher im Jahr blühen und Zugvögel früher eintreffen und brüten [2].

Da der Treibhauseffekt trotz Klimaschutzbemühungen weitere Jahre anhalten wird, ist im 21. Jahrhundert mit einer Beschleunigung des gegenwärtigen Trends zu rechnen [1]. Ausgehend von einer Verdoppelung des CO₂-Gehaltes der Atmosphäre prognostizieren verschiedene Klimamodelle eine globale Erwärmung um 1,4–5,8°C bis zum Jahr 2100. Dies wäre wesentlich schneller, als jemals zuvor registriert [2].

Der vorliegende Beitrag befasst sich mit den möglichen Auswirkungen der prognostizierten Klimaänderungen auf die Ausbreitung von tropischen Infektionserregern in bisher gemäßigten Klimazonen.

Klima und Infektionen

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts haben die Infektionskrankheiten wieder zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sie sind heute die zweithäufigste Todesursache weltweit. HIV, Tuberkulose und Influenza sind Beispiele aktueller Pandemien ohne geographische Limitationen. Die vektorgebundenen Infektionen Malaria und Denguefieber haben in vielen tropischen Regionen der Erde Besorgnis erregend zugenommen. Hingegen ist die Malaria im 20. Jahrhundert in Europa verschwunden, ebenso wie die Schistosomiasis (Bilharziose), die in Portugal vorkam [3].

Sehr viele Infektionskrankheiten werden direkt und indirekt vom Klima beeinflusst (■ **Tabelle 1**). Dazu gehören vor allem die vektorgebundenen Krankheiten wie Malaria, Leishmaniasis, Lyme-Borreliose, die rund 100 humanpathogenen Arbovirosen sowie die direkt übertragenen Zoonosen wie Hantavirusinfektionen und Q-Fieber. Auch sind Epidemien der Wasser übertragenen Cholera auf Klimaphänomene zurückgeführt worden [4]. Klimatische Temperaturgrenzen (z. B. Januarisothermen) beschränken die geographische Verbreitung einiger Vektoren. Wetterereignisse – wie Monsun, heiße Sommer, Trockenperioden etc. – beeinflussen den Zeitpunkt und die Intensität einer Epidemie [5]. Mindestens ebenso entscheidend für die Ausbreitung einer Infektionskrankheit sind jedoch ökophysiologische und sozioökonomische Faktoren, wie ■ **Tabelle 2** beispielhaft zeigt.

➤ Klimaveränderungen beeinflussen insbesondere die Verbreitung von vektorgebundenen Infektionskrankheiten

Seit Mitte der 1980er-Jahre wurden mathematische Modelle entwickelt, um die Auswirkungen des Klimawandels vorherzusagen, sei es auf den Anstieg des Meeresspiegels oder auf die Zunahme von (Infektions-)Krankheiten. Da vektorgebundene Infektionskrankheiten am stärksten auf Umweltveränderungen reagieren [6], wird darüber spekuliert, ob die globale Erwärmung die Übertragung bzw. die geographische Verbreitung vektorübertragener Erreger begünstigen wird oder bereits begünstigt hat. Auf den ersten Blick sprechen gute biologische Gründe für diese Annahme, denn Entwicklung, Verhalten, Verbreitung und Kompetenz von Vektoren sind direkt von der Temperatur und dem Niederschlag abhängig [7]. Durch den Einsatz von geographischen Informationssystemen (GIS) können historische Klimadaten, satellitengestützte Informationen über Landnutzungs- und Vegetationstypen mit Informationen über Vektorpopulationen und Erkrankungshäufigkeit verknüpft werden. Auf Grundlage dieser Daten werden Effekte einer Veränderung – z. B. einer Temperaturerhöhung – mathematisch modelliert [8]. Solche Modelle erfordern gute Kenntnisse der zugrunde liegenden Lebenszyklen der Vektoren und Erreger und sind daher nur für eine Auswahl vektorgebundener Erkrankungen wie Malaria (z. B. [9]) und Denguefieber (z. B. [10]) verfü-

Tabelle 1

Ausgewählte klimaabhängige Infektionskrankheiten. (Nach [43])

Krankheit	Vektor	Globale Bedeutung	Epidemisches Potenzial	Klimaabhängigkeit	Vorkommen
I. Vektorgebundene Krankheiten im engeren Sinne, i. e. aktiv übertragen durch Blut saugende Arthropoden					
Malaria	Stechmücken (<i>Anopheles</i>)	2400 Mio. bedroht	+++++	*****	>100 Länder der Tropen und Subtropen
Denguefieber	Stechmücken (<i>Aedes</i>)	2500 Mio. bedroht	++++	***	>100 Länder der Tropen und Subtropen
Japan-B-Enzephalitis	Stechmücken	k.A.	+++	***	Südostasien
St.-Louis-Enzephalitis	Stechmücken	k.A.	+++	***	Nord- und Südamerika
Ross-River-Virus-Erkrankung	Stechmücken	k.A.	++	***	Australien und pazifische Inseln
Leishmaniose	Sandmücken (Phlebotomen)	350 Mio. bedroht	+++	**	Afrika, Zentralasien, Mittelmeerraum, Indien, Südamerika
Gelbfieber	Stechmücken	450 Mio. bedroht	+++++	**	Tropisches Südamerika, Afrika
West-Nil-Fieber	Stechmücken	k.A.	+++	**	Afrika, Asien, USA, gelegentlich epidemisch in Israel, Südosteuropa
Lyme-Borreliose	Schildzecken (Ixodidae)	k.A.	+	*	Europa, Nordamerika, Asien
II. Direkt übertragene Zoonosen					
Hantavirus pulmonary syndrome	Nagetiere	k.A.	k.A.	k.A.	Nord- und Südamerika
Q-Fieber	Schafe und Zecken	k.A.	k.A.	k.A.	Weltweit
Pest	Nagetiere und Flöhe	Epidemisch in 38 Ländern	k.A.	k.A.	Warmgemäßigte bis tropische Zonen außer Australien und Europa
III. Lebensmittelübertragene und an Wasser gebundene Krankheiten					
Cholera		k.A.	+++++	*****	
Schistosomiasis (Bilharziose)		600 Mio. bedroht	+	*	Afrika, Asien, Südamerika, Russland
Giardiasis (Lambliasis)		Bis zu 30% Prävalenz	k.A.	k.A.	Afrika, Asien
Kryptosporidiose		k.A.	k.A.	k.A.	Weltweit
<p>k.A. keine Angabe, epidemisches Potenzial (Evidenz für jährliche Schwankungen): + sehr schwach, ++ schwach, +++ moderat, ++++ hoch, +++++ sehr hoch, Klimaabhängigkeit: * sehr schwach, ** moderat, *** signifikant, **** hoch, ***** sehr hoch: Klimatische Einflüsse spielten bei der Entstehung zumindest einiger Epidemien eine entscheidende Rolle, die Stärke der Klimaabhängigkeit ist durch publizierte quantitative (statistische) Studien belegt.</p>					

Tabelle 2

Dominante Faktoren für die Ausbreitung einiger Infektionskrankheiten

	Malaria	Denguefieber	HIV/AIDS	Influenza
I. Faktoren für die Zunahme der Prävalenz				
a) Sozioökonomische und ökophysiologische Faktoren	Verfügbarkeit von <i>Anopheles</i> -Brutplätzen Zugang zu Medikamenten Geringe Immunität der Population	Urbanisierung Verfügbarkeit von <i>Aedes</i> -Brutplätzen (Trinkwasservorräte, Müll, Reifen)	Sexualverhalten Zugang zu Medikamenten	Sozialverhalten Verfügbarkeit von Impfstoffen
b) Klimafaktoren	Umgebungstemperatur, Niederschlag	Umgebungstemperatur, Niederschlag	Keine	Keine
II. Faktoren für die geographische Verbreitung				
a) Sozioökonomische Faktoren	Migration+Reiseverkehr (für Parasit)	Internationaler Reifenhandel (für Vektor) Migration+Reiseverkehr (für Virus)	Migration Reiseverkehr	Reiseverkehr
b) Klimafaktoren	Wind	Wind	Keine	Keine

bar. Der Einsatz von GIS-gestützten Frühwarnsystemen in endemischen Gebieten zur kurzfristigen Vorhersage von Epidemien aufgrund der Wetterlage wird mit unterschiedlich guten Ergebnissen erprobt [11, 12, 13]. Die Anwendung solcher Modelle für langfristige globale Vorhersagen sind in zweifacher Hinsicht beschränkt:

- a) die zugrunde liegenden ökophysiologischen und epidemiologischen Daten (z. B. über die Verbreitung von Vektorpopulationen) sind häufig älteren Datums oder ungenau,
- b) langfristig steigt die Wahrscheinlichkeit, dass Klimaeinflüsse von anderen Variablen, wie Bevölkerungsdichte, Urbanisierung, Landnutzung und Mobilität des Vektors und der Wirte überlagert werden.

Daher sind die Ergebnisse solcher Modellrechnungen nicht als Vorhersage der tatsächlich erwarteten Verbreitung vektorgebundener Erkrankungen, sondern als Risikoeinschätzungen zu betrachten.

Globale Erwärmung: Auswirkungen der Umgebungstemperatur auf die Übertragung und Verbreitung von vektorgebundenen Infektionskrankheiten

Die Umgebungstemperatur beeinflusst direkt die Physiologie der wechselwarmen Vektoren und der Erreger (■ **Tabelle 3**). In vielen Fällen findet eine Entwicklung des Erregers im Vektor (äußere Inkubation) nur innerhalb einer gewissen Temperaturspanne statt, auch wenn Vektor oder Erreger selbst durchaus extremere Werte tolerieren können [14]. Die Untergrenze der Temperaturspanne ist die Schwelle, ab der eine Übertragung des Erregers möglich ist. In nichtendemischen warmgemäßigten Regionen wie in Mitteleuropa sowie in den Höhenlagen Südamerikas und Afrikas ist die globale Erwärmung vor allem in Hinblick auf das Überschreiten solcher Vektor-Pathogen-Temperaturschwellen von Bedeutung, insbesondere, wenn geeignete Vektoren lokal bereits vorhanden sind [9]. Durch höhere Temperaturen verkürzen sich die äußere Inkubationszeit des Erregers und die Lebenszeit des Vektors mit gegensätzlichem Effekt auf die

Übertragungshäufigkeit (■ **Tabelle 3**). ■ **Tabelle 4** zeigt Beispiele für die Verkürzung der äußeren Inkubationszeit einiger Pathogene in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur.

Durch die Verkürzung des gonotrophischen Zyklus (häufigere Eiablage) erhöht sich mit der Umgebungstemperatur auch die Stechfrequenz der weiblichen Mücken und damit die vektorielle Kapazität der Vektorpopulation. Die vektorielle Kapazität (VK) beschreibt die Anzahl der sekundären Inokulationen in einer Vektorpopulation pro infektiösem Individuum (Wirt) und Tag [6]. Sie ist ein Indikator für die Schnelligkeit, mit der sich eine Epidemie entwickeln kann, wenn ein infektiöses Individuum in eine empfängliche Wirtspopulation eingeführt wird. Bei der mathematischen Simulation von Temperatureffekten auf die Übertragungshäufigkeit wird VK häufig als Vergleichsgröße eingesetzt.

Vektorgebundene Infektionskrankheiten: Zunahme und geographische Verbreitung

Mit dem Erreichen einer geeigneten Umgebungstemperatur ist eine geographische Region potenzielles Risikogebiet für das Auftreten einer vektorgebundenen tropischen Infektionskrankheit. Ob diese Tatsache sporadische Übertragungen, Epidemien oder eine endemische Ausbreitung der Infektionskrankheit nach sich zieht, wird vorwiegend von ökophysiologischen und sozioökonomischen Variablen beeinflusst. Für die Beurteilung der Wahrscheinlichkeit, mit der sich ein vektorgebundener Zyklus etabliert, spielt auch die Verfügbarkeit von Reservoirs eine wichtige Rolle. Die im Folgenden näher betrachteten vektorgebundenen Infektionskrankheiten sind in 2 Gruppen einzuteilen: Anthroponosen, bei denen der Mensch der Hauptwirt ist, sowie Zoonosen, bei denen der Zyklus von wild lebenden oder peridomestischen Tieren aufrechterhalten wird und der Mensch als Wirt eine „Sackgasse“ darstellt. Diese Zuordnung ist in ■ **Abb. 1** dargestellt.

Malaria

In den tropischen Regionen der Erde hat die Malaria nach anfänglich erfolgreichen Eradikationskampagnen in der zweiten

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2005 · 48:55–62
DOI 10.1007/s00103-004-0968-3
© Springer Medizin Verlag 2005

B. Ebert · B. Fleischer

Globale Erwärmung und Ausbreitung von Infektionskrankheiten

Zusammenfassung

Gegen Ende des 20. Jahrhunderts haben – nach anfänglich erfolgreicher Bekämpfung – die tropischen Infektionskrankheiten wieder an Bedeutung zugenommen. Vor dem Hintergrund der prognostizierten globalen Erwärmung um 1,4–5,8°C bis 2100 wird mit einer Ausbreitung vor allem der vektorgebundenen tropischen Infektionen gerechnet, die in besonderer Weise klimaabhängig sind. Biologische Gründe sprechen zunächst für diese Annahme, jedoch sind ökologische und sozioökonomische Faktoren bisher stets die stärkeren Triebfedern für die Verbreitung von Infektionskrankheiten gewesen.

Schlüsselwörter

Klima · Vektorgebundene Infektionskrankheiten · Globale Erwärmung

Global warming and spread of infectious diseases

Abstract

At the end of the twentieth century, tropical infectious diseases increased despite earlier successes of eradication campaigns. As a global warming of 1.4–5.8°C is anticipated to occur by 2100, mainly the vector-borne tropical diseases that are particularly sensitive to climate are expected to spread. Although biological reasons seemingly support this hypothesis, ecological and socioeconomic factors have in the past proven to be stronger driving forces for the spread of infectious disease than climate.

Keywords

Climate · Vector-borne diseases · Global warming

Tabelle 3

Effekte von Temperaturerhöhung auf Vektor (Stechmücke), Erreger und Übertragungshäufigkeit. (Nach [14])

	Stechmücke	Erreger
Übertragung erhöht durch	Verkürzte Entwicklungszeit von Larve und Puppe Verkürzter gonotrophischer Zyklus Häufigere Eiablage Höhere Stechfrequenz	Schnellere Replikation Verkürzte äußere Inkubationszeit (Erreger im Vektor)
Übertragung verringert durch	Verkürzte Lebensdauer	

Tabelle 4

Zusammenhang zwischen Umgebungstemperatur und äußere Inkubationszeit (ausgewählte Beispiele)

Erreger	Äußere Inkubationszeit [Tage]	Temperatur T [°C]	Quelle
Denguevirus Serotyp DEN-2 in <i>Aedes aegypti</i> (Übertragung auf Affen) ^a	7	35°C	[26]
	12	30°C	
	22	18°C	
West-Nil-Virus in <i>Culex pipiens</i> (% disseminated infections) ^a	15 (100%)	30°C	[44]
	25 (100%)	26°C	
	32 (30%)	18°C	
Japanese-Encephalitis-Virus in <i>Culex tritaeniorhynchus</i> (Virusnachweis in Speicheldrüse) ^a	5	32°C	[45]
	21	26°C	
<i>Plasmodium falciparum</i>	7,9	30°C	Eigene Berechnungen ^b
	55,5	18°C	
<i>Plasmodium vivax</i>	6,8	30°C	
	30	18°C	

^a Konstante Laborbedingungen, ^b $EIP(vivax)=105/(T-14,5)$; $EIP(falciparum)=110/(T-16)$. Beide Formeln entnommen aus [20].

Hälfte des 20. Jahrhunderts fast überall enorm zugenommen (zu den Ursachen s. **■ Tabelle 2**). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass heute weltweit 3 Milliarden Menschen in Malariarisikogebieten leben (48% der Weltbevölkerung). Infolge des Bevölkerungswachstums wird die jährliche Malariaprävalenz von ca. 350 Mio. auf 750–1100 Mio. im Jahr 2050 zunehmen. Für diesen Zeitraum wird zudem eine weitere Erhöhung um 200–400 Mio. als Folge einer globalen Erwärmung um 1,6°C und einer daraus resultierenden Ausweitung der Risikogebiete prognostiziert [9].

Die geographische Verbreitung der Malaria hat sich im 20. Jahrhundert jedoch trotz der dokumentierten globalen Erwärmung verringert. Zwischen 1900–2002 sank die Fläche der Risikogebiete von 53

auf 27% der Landoberfläche. Diese Entwicklung ist vor allem auf den Rückgang der Malaria in gemäßigten und subtropischen Regionen mit einer instabiler Übertragung zurückzuführen [15].

➤ Heute leben 48% der Weltbevölkerung in Malariarisikogebieten

In Europa war die Malaria seit dem 13. Jahrhundert weit verbreitet. In den warmgemäßigten Regionen waren v. a. *Plasmodium vivax* (Malaria tertiana) und *P. malariae* (M. quartana) von Bedeutung, im Mittelmeergebiet auch ein europäischer Stamm von *P. falciparum*. Der generelle Rückzug der Malaria aus Europa begann im 19. Jahrhundert. Er ist in vielen Regionen im Wesentlichen auf die Änderung landwirtschaft-

licher Praktiken zurückzuführen. So führte beispielsweise die räumliche Trennung von Mensch und Tier dazu, dass der vorwiegend zoophile Vektor *Anopheles atroparvus* kaum noch am Menschen saugte. In den 1940er-Jahren führten die Trockenlegung von Sumpfgebieten sowie der Einsatz von DDT zur vorübergehenden Ausrottung des Vektors *An. labranchiae* in Italien. Auch der europäische Stamm von *P. falciparum* gilt heute als ausgerottet [16]. Infektionsversuche mit den europäischen Vektoren (*An. maculipennis*-Komplex) zeigen, dass diese afrikanische *P. falciparum*-Stämme nicht übertragen können (Übersicht in [16]). Möglicherweise ist aber der Baumbrüter *An. plumbeus* dazu in der Lage [17].

In den Staaten der Europäischen Union (EU) tritt die Malaria heute nur sporadisch auf. Seit 1969 sind rund 90 Fälle von Flughafenmalaria beschrieben worden [18], bei denen die Parasiten durch tropische infektiöse Mücken übertragen wurden. In 2 autochthonen Malariafällen in Deutschland wird hingegen die Übertragung durch eine einheimische Mückenart angenommen [17]. In den 1990er-Jahren registrierte die WHO Epidemien von *P. vivax* in 5 von 51 Staaten der Region Europa (Tadschikistan, Aserbaidschan, Turkmenistan, Ural, Usbekistan und Türkei). In der Türkei begünstigte ein groß angelegtes Bewässerungsprojekt in Südostanatolien die Wiederausbreitung des potenten Malariavektors *An. sacharovi*. Zwischen 1993 und 1998 wurden jährlich bis zu 80.000 Fälle registriert [19]. Zwischen 1999 und 2003 sank die Zahl von 20.000 auf rund 10.000 Fälle. Kiszewski et al. entwickelten – ausgehend von der Gleichung für die vektorielle Kapazität – einen Parameter für den Transmissionsdruck (transmission force) eines Malariavektors. Die Höhe des Transmissionsdrucks ist ein temperaturabhängiger Indikator für die Stabilität der Malariaübertragung einer Region. Nicht überraschend ist der Transmissionsdruck im subsaharischen Afrika am höchsten und in den gemäßigten Klimazonen der Welt am niedrigsten. Die Differenz impliziert, dass die Ausrottung der Malaria im subsaharischen Afrika möglicherweise stärker durch die biologischen Eigenschaften der Vektoren erschwert wird als durch die Unterschiede in der Gesundheitsversorgung und in den Anti-Malariakampagnen [20]. Zumindest für das warmgemäßigte Eu-

ropa wird dies historisch durch den weitgehenden Rückzug der Malaria ohne flächendeckende Eradikationskampagnen belegt.

Denguefieber

Denguefieber ist weltweit die bedeutendste Arbovirose (■ **Tabelle 1**) und hat sowohl in der Prävalenz wie der geographischen Verbreitung zugenommen (zu den Ursachen s. ■ **Tabelle 2**). Erreger der häufig grippeähnlich verlaufenden Erkrankung sind 4 Serotypen des Denguevirus (DEN1–4, Familie Flaviviridae). Es gibt keine spezifische Therapie oder Impfung, die Infektion verleiht jedoch eine anhaltende Immunität gegen eine zweite Infektion mit dem gleichen Serotyp. Die Zweitinfektion mit einem anderen Serotyp scheint dagegen die Ausprägung des klinisch ernsteren Dengue-hämorrhagischen Fiebers (DHF) zu begünstigen. Überträger sind Stechmücken der Gattung *Aedes*. Eine transovariable Übertragung der Erreger durch die Mücke ist beschrieben und spielt möglicherweise eine Rolle bei der Aufrechterhaltung des Zyklus [21].

Die weltweite Zunahme von Denguefieber und DHF geht vor allem mit einer fortschreitenden Urbanisierung einher. In den dicht besiedelten tropischen Großstädten, in denen das Bevölkerungswachstum die Infrastrukturentwicklung deutlich an Geschwindigkeit übertrifft, finden die Vektoren in offenen Wasservorratsbehältern sowie in alten Plastikcontainern, in leeren Dosen und in Altreifen ideale Brutbedingungen [22].

Die geographische Ausbreitung von Denguefieber und DHF hat 2 Komponenten:

1. Vektorverbreitung: Die Eier der *Aedes*-Vektoren gelangten durch den florierenden Altreifenhandel in alle Welt. Im pazifischen Raum hat der *Ae. aegypti* den schwächeren Vektor *Ae. albopictus* verdrängt [23]. In Südamerika hat sich *Ae. aegypti* nach dem Ende der Insektizidkampagnen in den 1960er-Jahren graduell ausgebreitet und seit 1995 wieder seine ursprüngliche Verbreitung erreicht [22].

2. Verbreitung der Serotypen DEN 1–4: Zwischen 1970 und 1995 hat sich die Zahl der Länder, in denen DHF-Epidemien auftreten, vervierfacht [24]. Im pazifischen Raum traten DHF-Epidemien ab 1950

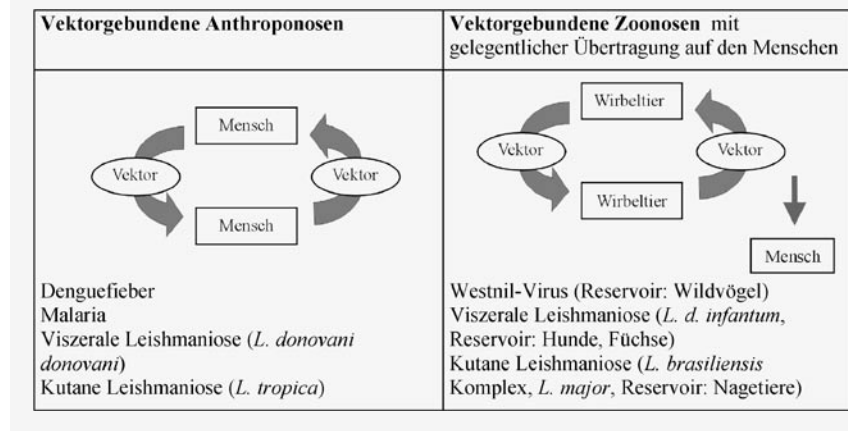


Abb. 1 ▲ Vektorgebundene Zyklen mit ihren Hauptwirten

als Folge der Verbreitung unterschiedlicher Denguevirus-Serotypen während des Zweiten Weltkriegs durch Truppen- und Migrationsbewegungen auf. Auch in Südamerika korreliert das Auftreten von DHF-Epidemien mit der Verbreitung neuer Serotypen ab 1977 [25].

Die Vermehrung von Dengueviren im Vektor erfordert ein Temperaturoptimum von $>30^{\circ}\text{C}$ [26] und wird bei Temperaturen unter 20°C selten aufrechterhalten [28]. Die vektorielle Kapazität (VK) des Denguefiebers steigt mit höheren Temperaturen fast linear an [9]. Zur Bestimmung des Effektes einer Temperaturerhöhung auf das Übertragungsrisiko für Denguefieber wurde aus der VK eine kritische Vektordichte abgeleitet [10]. In Regionen mit regelmäßiger Dengueübertragung ist die kritische Vektordichte stets >1 . Für ausgewählte Regionen wurde anhand der wöchentlichen Durchschnittstemperaturen die Zeitspanne pro Jahr bestimmt, in denen diese Vektordichte erreicht wird und eine Dengueübertragung erfolgen kann [10]. Für Mexiko City – derzeit frei von Denguefieber – zeigen die Simulationen, dass bei einer Erwärmung um 2°C erstmals eine Dengueübertragung erfolgen könnte (■ **Tabelle 5**). Da Denguefieber in den tiefer gelegenen Nachbarregionen der Stadt bereits endemisch ist, besteht somit ein konkretes Risiko der Einführung und Etablierung der Krankheit [10]. In den europäischen Städten Belgrad, Rom und Athen ist bereits unter gegenwärtigen Temperaturbedingungen eine saisonale Dengueübertragung möglich (■ **Tabelle 5**). Historisch kamen im Mittelmeerraum zwischen 1800 und 1930 sporadische Dengueepidemien vor [27, 28]. Der Vektor *Ae. aegypti*

war bis 1948 [19] auf der iberischen Halbinsel, in Südfrankreich, entlang der Adriaküste und am Schwarzen Meer heimisch. Verbreitungsgrenze war die $12,8^{\circ}\text{C}$ -Jahresisotherme [3]. Seit 1979 wurde der ursprünglich südostasiatische (und dort sekundäre) Denguevektor *Ae. albopictus* in mehreren ehemaligen Verbreitungsgebieten von *Ae. aegypti* nachgewiesen: in Albanien [29], Italien [30] und Belgien [31].

Die Wahrscheinlichkeit einer Dengueepidemie steigt mit regelmäßigen und häufigen Denguefieberimporten, die zeitlich mit Perioden hoher Vektordichte einhergehen. Ohne diese Koinzidenz ist eine Etablierung des Zyklus unwahrscheinlich [10]. In den Jahren 2002 und 2003 wurden 231 bzw. 133 meldepflichtige Denguefieberfälle registriert [32]. Die Zahl der jährlich in Europa importierten Denguefieberfälle ist nicht systematisch erfasst.

West-Nil-Fieber

Das West-Nil-Virus (WNV) gehört zu den geographisch am weitesten verbreiteten Flaviviren. In ca. 20% der Fälle macht sich die Infektion als grippaler Infekt bemerkbar, der innerhalb von 3–5 Tagen selbstlimitierend verläuft. Nur in einem von 150–320 Fällen treten schwere Verlaufsformen auf (Meningitis, Enzephalitis). Der WNV-Zyklus ist zoonotisch, Reservoirwirte des Virus sind vor allem Zugvögel, aber auch synanthrope Vögel (Raben, Krähen, Tauben) sowie Hausvögel (Hühner, Gänse, auch Zootiere). Vektoren sind vorwiegend ornithophile Stechmücken, z. B. Vertreter des *Culex-pipiens*-Komplexes. Säugetiere können WNV vermehren, spielen aber

Tabelle 5

Wochen pro Jahr, in denen urbane Populationen von *Ae. aegypti* die kritische Dichte für eine Übertragung von Denguefieber erreichen könnten^a. (Nach [10])

Ort	Land	Höhe über NN	Wochen in denen $m_t < 1$ bei Temperaturerhöhung um		
			0°C	2°C	4°C
Athen	Griechenland	107	21	25	28
Rom	Italien	46	16	20	24
Belgrad	Serbien	132	11	20	20
Mexiko City	Mexiko	2485	0	6	26
New York	USA	96	13	17	19
Nairobi	Kenia	1798	0	7	36
Kapstadt	Südafrika	17	7	17	24
Bangkok	Thailand	2	53	53	53
Shanghai	VR China	5	19	22	26

^aAnwesenheit von Vektor und Virus vorausgesetzt, m_t kritische Vektordichte.

aufgrund der kurzen Virämie als Reservoir eine marginale Rolle [33]. Eine geringe transvarielle Weitergabe von WNV ist beschrieben, scheint aber wenig Einfluss auf die Aufrechterhaltung des Zyklus in Nordamerika zu haben [34].

► Das West-Nil-Virus hat sich in den USA auffällig ausgebreitet

WNV-Infektionen beschränken sich in der Regel auf warme Gebiete. In den USA korrelieren Epidemien von West-Nil-Fieber wie auch von St.-Louis-Enzephalitis mit einer Kombination aus warmen Wintern und heißen, trockenen Sommern [35]. Die Temperaturen begünstigen die Überwinterung des Vektors und beschleunigen die äußere Inkubationszeit der viralen Erreger im Vektor (▣ Tabelle 4). Die Trockenheit begünstigt z. B. die Vermehrung des urbanen WNV-Vektors *Culex pipiens*, der unterirdisch in Gullys oder in U-Bahn-Schächten brütet und verschmutztes Wasser bevorzugt. Bei Regen werden diese Brutplätze überflutet und die Larven fortgeschwemmt [35].

West-Nil-Fieber ist enzootisch in den Überwinterungsgebieten von Zugvögeln in Afrika und den Südstaaten der USA. Epidemisches Auftreten von West-Nil-Fieber wird aus Frankreich, Israel, Rumänien, den GUS-Staaten und aus verschiedenen US-amerikanischen Bundesstaaten berichtet. Die geographische Verbreitung des

West-Nil-Fiebers in mehr als 40 US-Bundesstaaten seit 1999 ist jedoch weniger mit etwaigen Klimaveränderungen als mit der zufälligen Einschleppung des Virus und der nachfolgenden Etablierung eines neuen Naturherdes in den Überwinterungsgebieten von Zugvögeln zu erklären [34].

Leishmaniasis

Die parasitären Erreger der viszeralen und kutanen Leishmaniose (VL und KL) werden durch zoophile, wärmeliebende Sandmücken (Phlebotomen) übertragen und sind in den Tropen und Subtropen, auch im Mittelmeerraum, heimisch. *Leishmania*-Zyklen sind zoonotisch oder anthroponotisch (▣ Abb. 1) und treten nur selten epidemisch auf. Die Zunahme von anthroponotischen *Leishmania*-Zyklen wird in Regionen mit starken Migrationsbewegungen und schlechter Gesundheitsversorgung begünstigt. In Kabul, Afghanistan, wurden 2001 20-mal mehr KL-Fälle registriert als 1995 [36]. Die Zunahme zoonotischer KL in Südamerika ist mit der Urbanisierung und der Besiedelung ehemaliger Waldgebiete korreliert. Im Mittelmeerraum sind Hunde die wichtigsten Wirte für die Erreger. Sie sind aufgrund der Zoophilie des Vektors *Phlebotomus* einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt als der Mensch. In Catania auf Sizilien, einem aktiven Fokus Italiens, werden jährlich bis zu 38 humane VL-

Fälle registriert, bis zu 60% der Hunde sind seropositiv für *Leishmania donovani infantum* [37]. Die Infektion mit *L. d. infantum* hat in Italien während der letzten 20 Jahre an Bedeutung zugenommen [38].

In den letzten Jahren nahmen zudem die *Leishmania*/HIV-Koinfektionen stark zu mit einer meist vektorunabhängigen Übertragung: 70% der südeuropäischen Fälle sind auf die Übertragung durch die gemeinsame Benutzung von Spritzbesteck unter Drogenabhängigen zurückzuführen [24].

Nach Deutschland werden Leishmanien sporadisch durch infizierte Hunde oder Menschen importiert (ca. 50 humane Fälle pro Jahr, die Zahl infizierter Hunde ist nicht bekannt). In 18 von 25 analysierten Fällen viszeraler und in 10 von 35 Fällen kutaner Leishmaniose erfolgte die Infektion in Europa [39]. In den vergangenen 10 Jahren wurden 4 Fälle mit einer möglichen autochthonen Übertragung publiziert [40].

Für die geographische Verbreitung der Leishmaniose ist die 10°C-Jahresisotherme bedeutsam, die das Vorkommen des Vektors *Phlebotomus* begrenzt [3]. In Deutschland sind die Sandmückenart *Phlebotomus mascittii* mehrfach (Vektorkompetenz für *Leishmania*-Arten nicht beschrieben) sowie auch einige Exemplare von *P. perniciosus*, einem Vektor von *Leishmania d. infantum*, nachgewiesen worden [40].

Diskussion und Fazit – Tropische Erreger in Europa?

Die vektorgebundenen Infektionskrankheiten sind weltweit ein zunehmendes Problem. Bei der Beurteilung ihrer Ausbreitung muss jedoch zwischen einer Zunahme der Prävalenz und der geographischen Verbreitung unterschieden werden. Die Malaria ist – trotz der bereits registrierten globalen Erwärmung – geographisch weniger verbreitet als noch vor 100 Jahren. Ihre Prävalenz hat jedoch in den verbliebenen endemischen Regionen vor allem aufgrund demographischer und sozioökonomischer Veränderungen enorm zugenommen. Die zunehmende geographische Verbreitung von Denguefieber ist vor allem mit Migrationsbewegungen und der Wiederausbreitung des Vektors *Aedes aegypti* nach Beendigung der Vektorkontrollprogramme korreliert. Die Einwanderung von *Ae. albopictus* nach Europa hat bisher

nicht zu sekundären Denguefieberfällen geführt.

Die Prävalenz von Leishmaniose hat in Mitteleuropa graduell zugenommen, eine geographische Ausbreitung ist nicht dokumentiert. Das West-Nil-Fieber hat sich in den USA auffällig ausgebreitet und wird daher auch in anderen Ländern stärker beobachtet. Diese vektorgebundenen Zoonosen sind global nicht so bedeutsam wie Malaria und Denguefieber (■ **Tabelle 1**), jedoch sind ihre Naturherde ein kaum zu kontrollierendes Krankheitsreservoir (Gleiches gilt für die Lyme-Borreliose in Deutschland). Das Risiko einer Übertragung der Erreger auf den Menschen steigt durch Verlagerung des Zyklus auf domestizierte oder synanthrope Wirte (Hunde und Leishmanien bzw. Krähen und West-Nil-Virus).

► Die Risikobeurteilung für alle Zoonosen krankt an der lückenhaften Datenlage bezüglich möglicher Vektoren und ihrer Übertragungskompetenz

Die Risikobeurteilung für alle Zoonosen krankt an der lückenhaften Datenlage bezüglich möglicher Vektoren und ihrer Übertragungskompetenz. Viele Daten zu den Verbreitungsgebieten von Vektoren in Europa, die in geographischen Informationssystemen (GIS) verwendet werden, stammen aus den 1920er- bis 1970er-Jahren. Die medizinische Entomologie hat seitdem an Bedeutung verloren, ein Trend, der sich zukünftig negativ bemerkbar machen wird. Der Nutzen von GIS-basierten Frühwarnsystemen für die schnelle Reaktion auf epidemiologische Frühwarnsysteme wird auch entscheidend von der Verfügbarkeit hochauflösender epidemiologischer Daten abhängen, die derzeit vielerorts nicht vorliegen [41].

Malaria in Europa – im 20. Jahrhundert ausgerottet, im 21. Jahrhundert zurückgekehrt?

In Europa sind geeignete Vektoren heimisch, nicht aber die Erreger („Anopheles sine malaria“). Die Erreger werden jedoch sporadisch über den Reiseverkehr eingeschleppt. Innerhalb eines funktionierenden Gesundheitssystems wird durch umgehende Behandlung importierter Fälle das Auftreten von Sekundärfällen in der

Regel schnell einzudämmen sein. Als reine Anthroponose ohne tierisches Reservoir stellt die Malaria ein geringes Risiko innerhalb der EU dar, solange der Standard heutiger Gesundheitsversorgung aufrechterhalten werden kann. Auch unter Klimaerwärmungsszenarien wird die Malariaübertragung in Europa nicht die Stabilität der heutigen holo- und hyperendemischen Regionen erreichen, was eine Ausrottung nach Wiedereinführung erleichtert.

Denguefieber in Europa

Das Risiko von Dengueepidemien wird derzeit dadurch begrenzt, dass Infektionen nur sporadisch durch Reisende eingeschleppt werden und die EU nicht unmittelbar an hyperendemische Gebiete mit hoher Bevölkerungsdichte grenzt. Das hohe Temperaturoptimum für eine Dengueübertragung würde eine Etablierung des Zyklus auf subtropische Regionen beschränken. Für die warmgemäßigten Regionen Europas besteht daher kein saisonales Übertragungsrisiko, auch wenn eine autochthone Übertragung in Einzelfällen nicht ausgeschlossen werden kann. Eine Änderung dieses Zustands wird auch unter Klimaszenarien mit einer Erwärmung von 4°C nicht prognostiziert [10]. Eine Erwärmung würde die Ansiedlung der Vektoren begünstigen. Der potenzielle Vektor *Ae. albopictus* hat seit ca. 1980 Europa erreicht. Zwar ist dieser Vektor anscheinend weniger kompetent als *Ae. aegypti* [23], da er jedoch auch verschiedene andere Arboviren überträgt (u. a. WNV), wird der genaueren Untersuchung der *Ae.-albopictus*-Populationen in Europa besondere Bedeutung zukommen.

West-Nil-Fieber in Europa

In Mitteleuropa gibt es derzeit sporadische Fälle von West-Nil-Fieber, aber keine endemischen Foci, in denen das Virus ganzjährig übertragen wird. Es ist jedoch denkbar, dass bei einem Trend zu wärmeren Wintern Zugvögel zunehmend in Mitteleuropa überwintern und sich ganzjährige Naturherde entwickeln könnten.

Untersuchungen der Seroprävalenz von WNV in Zugvögeln sowie in der Bevölkerung werden eine bessere Beurteilung der aktuellen Übertragungssituation in Europa ermöglichen. Aufgrund der ge-

ringen Wahrscheinlichkeit einer Epidemie und der niedrigen Erkrankungsrate (Inzidenz des klassischen Verlaufs 20%, Inzidenz des komplizierten Verlaufs <1%) ist unseres Erachtens die infektionsepidemiologische Bedeutung des West-Nil-Virus in Deutschland für die unmittelbare Zukunft als gering einzuschätzen. Sollten sich die Sommertemperaturen in Deutschland im Verlauf der Klimaerwärmung stark erhöhen (>3°C), sind zumindest epidemische Ausbrüche nicht auszuschließen.

Leishmaniose in Deutschland

Die Verbreitung der Leishmaniosevektoren wird durch die 10°C-Jahresisotherme beschränkt, die in Deutschland derzeit auf der Höhe von Köln verläuft [42]. Als Quelle autochthoner Übertragungen sind in Deutschland derzeit nur importierte Infektionen relevant, wie sie bei Hunden oder Menschen auftreten. Geeignete Temperaturen und Vektorkompetenz vorausgesetzt, wären in diesen Fällen eine Übertragung auf einheimische *Phlebotomus*-Arten und eine Weitergabe der Infektion an einen einheimischen Säugetierwirt denkbar. Verdachtsfälle dieser Art sind in Deutschland sporadisch beschrieben worden, infizierte Phlebotomen sind nicht nachgewiesen.

Aufgrund der langen Inkubationszeit können Leishmanieninfektionen unerkannt persistieren, während der Wirt bereits infektiös ist. Dadurch erhöht sich das Übertragungsrisiko, das ansonsten beim Menschen durch eine Behandlung schnell zu kontrollieren wäre. Problematisch ist auch die Leishmaniose des Hundes (canine Leishmaniose), die asymptomatisch verlaufen und dadurch als Infektionsquelle unerkannt bleiben kann. Dauerhaft etablieren könnten sich Zyklen dann, wenn die infektiösen Hunde – wie in ärmeren Regionen Südeuropas – unkontrolliert in *Phlebotomus*-Verbreitungsgebieten streuen und für eine Durchseuchung der Vektorpopulation sorgen. In Deutschland ist dies nicht unmittelbar zu erwarten.

Unter einem Klimaerwärmungsszenario wäre für Deutschland zunächst davon auszugehen, dass das Risiko autochthoner Übertragungen steigt, diese aber weiterhin als Sekundärfälle importierter Infektionen auftreten. Eine Erfassung der leishmaniosepositiven Hunde würde die Einschätzung der gegenwärtigen Ausgangssi-

tuation erleichtern. Da in Deutschland die – autochthon nicht übertragene – Dengueinfektion meldepflichtig ist, könnte man ebenso eine Meldepflicht für humane und canine Leishmaniose in Betracht ziehen.

Ökologische und sozioökonomische Faktoren haben einen stärkeren Einfluss auf die Ausbreitung von Infektionskrankheiten als klimatische

Abschließend bleibt zu bemerken, dass eine Reihe guter Argumente für eine Verschärfung des Problems „Tropenkrankheiten“ infolge der globalen Erwärmung spricht – denn eine Region mit geeigneten Temperaturen ist prinzipiell anfälliger für den Import der Erreger. Es ist jedoch sicher davon auszugehen, dass auch im 21. Jahrhundert ökologische und sozioökonomische Faktoren einen stärkeren Einfluss auf die Ausbreitung von Infektionskrankheiten haben werden als die klimatischen. In afrikanischen Ländern mit zunehmender Malariainzidenz hat nicht die Bedrohung durch Klimaveränderungen oberste Priorität, sondern die Bekämpfung der unmittelbaren Ursachen. Sollten im 21. Jahrhundert die Standards der Gesundheitsversorgung und der Lebensverhältnisse in Deutschland grundlegend sinken, wird das Problem der Infektionskrankheiten mit oder ohne Klimaerwärmung eine neue Dimension erreichen.

Korrespondierender Autor

Dr. B. Ebert

Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg
E-Mail: barbaraebert@bni-hamburg.de

Danksagung

Die Autoren danken Prof. Dr. Rolf Garms, BNI, für die wertvolle und anregende Diskussion.

Literatur

- Hupfer P, Schoenwiese CD (1998) Zur beobachteten Klimaentwicklung im 19. und 20. Jahrhundert: Gefahr im Verzug? In: Lozán J, Graßl H, Hupfer P (Hrsg) Warnsignal Klima. Wissenschaftliche Auswertungen. Hamburg, S 99–113
- Watson R (2001) Climate change 2001: Synthesis report. Intergovernmental Panel on Climate Change

- Rodenwaldt E, Juszat H (1954) Welt Seuchenatlas. Falk-Verlag, Hamburg
- Pascual M, Rodo X, Ellner SP et al. (2000) Cholera dynamics and El Niño-Southern Oscillation. *Science* 289:1766–1769
- Epstein PR (2001) Climate change and emerging infectious diseases. *Microbes Infect* 3:747–754
- Wilson ML (2001) Ecology and infectious disease. In: Aron JL, Patz JA (eds) Ecosystem change and public health. Johns Hopkins University Press, Baltimore London, pp 283–324
- Molyneux DH (1997) Patterns of change in vector-borne diseases. *Ann Trop Med Parasitol* 91:827–839
- Rogers DJ, Randolph SE (2003) Studying the global distribution of infectious diseases using GIS and RS. *Nat Rev Microbiol* 1:231–237
- Martens P (1998) Health and climate change – modelling the impacts of global warming and ozone depletion. Earthscan Publications Ltd., London
- Jetten TH, Focks DA (1997) Potential changes in the distribution of Dengue transmission under climate warming. *Am J Trop Med Hyg* 57:285–297
- Hay SI, Were EC, Renshaw M et al. (2003) Forecasting, warning, and detection of malaria epidemics: a case study. *Lancet* 361:1705–1706
- Hay SI, Omumbo JA, Craig MH, Snow RW (2000) Earth observation, geographic information systems and *Plasmodium falciparum* malaria in Sub-Saharan Africa. *Adv Parasitol* 47:173–215
- Woodruff RE, Guest CS, Garner MG et al. (2002) Predicting Ross River virus epidemics from regional weather data. *Epidemiology* 13:384–393
- Mellor PS, Leake CJ (2000) Climatic and geographic influences on arboviral infections and vectors. *Rev Sci Tech* 19:41–54
- Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ et al. (2004) The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *Lancet Infect Dis* 4:327–336
- de Zulueta J (1994) Malaria and ecosystems: from prehistory to posteradication. *Parasitologia* 36:7–15
- Krüger A, Rech A, Su XZ, Tannich E (2001) Two cases of autochthonous *Plasmodium falciparum* malaria in Germany with evidence for local transmission by indigenous *Anopheles plumbeus*. *Trop Med Int Health* 6:983–985
- Thang HD, Elsas RM, Venstra J (2002) Airport malaria: Report of a case and a brief review of the literature. *Neth J Med* 60:441–443
- Kovats S, Menne B, McMichael AJ et al. (2000) Climate change and stratospheric ozone depletion. World Health Organisation, Copenhagen
- Kiszewski A, Mellinger A, Spielman A et al. (2004) A global index representing the stability of malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg* 70:486–498
- Joshi V, Mourya DT, Sharma RC (2002) Persistence of Dengue-3 virus through transovarial transmission passage in successive generations of *Aedes aegypti* mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg* 67:158–161
- Gratz NG (1999) Emerging and resurging vector-borne diseases. *Annu Rev Entomol* 44:51–75
- Vazeille M, Rosen L, Mousson L, Failloux AB (2003) Low oral receptivity for Dengue type 2 viruses of *Aedes albopictus* from Southeast Asia compared with that of *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg* 68:203–208
- Anker M, Schaaf D (2000) Who report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases. World Health Organization, WHO/CDS/CSR/ISR/2000.1
- Gubler DJ, Clark GG (1995) Dengue/Dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. *Emerg Infect Dis* 1:55–57
- Watts DM, Burke DS, Harrison BA et al. (1987) Effect of temperature on the vector efficiency of *Aedes aegypti* for Dengue 2 virus. *Am J Trop Med Hyg* 36:143–152
- Halstead SB, Papaevangelou G (1980) Transmission of Dengue 1 and 2 viruses in Greece in 1928. *Am J Trop Med Hyg* 29:635–637
- Ulmann E (1954) Dengue-Epidemien im Mittelmeerraum 1800–1950. In: Rodenwaldt E, Juszat H (Hrsg) Welt Seuchenatlas. Falk-Verlag, Hamburg, S 79
- Adhami J, Reiter P (1998) Introduction and establishment of *Aedes (Stegomyia) albopictus* Skuse (Diptera: Culicidae) in Albania. *J Am Mosq Control Assoc* 14:340–343
- Romi R, Di Luca M, Majori G (1999) Current status of *Aedes albopictus* and *Aedes atropalpus* in Italy. *J Am Mosq Control Assoc* 15:425–427
- Schaffner F, Van Bortel W, Coosemans M (2004) First record of *Aedes (Stegomyia) albopictus* in Belgium. *J Am Mosq Control Assoc* 20:201–203
- Krause G (2004) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch 2003. Robert-Koch Institut, Berlin
- Hubalek Z, Halouzka J (1999) West Nile Fever – a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis* 5:643–650
- Rappole JH, Derrickson SR, Hubalek Z (2000) Migratory birds and spread of West Nile virus in the western hemisphere. *Emerg Infect Dis* 6:319–328
- Epstein PR (2001) West Nile virus and the climate. *J Urban Health* 78:367–371
- Desjeux P (2001) The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 95:239–243
- Orndorff GR, Cooper BA, Smith W, Ryan JR (2000) Canine visceral leishmaniasis in Sicily. *Mil Med* 165:29–32
- di Martino L, Gramiccia M, Occorsio P et al. (2004) Infantile visceral leishmaniasis in the Campania region, Italy: experience from a paediatric reference centre. *Parasitologia* 46:221–223
- Harms G, Schonian G, Feldmeier H (2003) Leishmaniasis in Germany. *Emerg Infect Dis* 9:872–875
- Naucke TJ, Pesson B (2000) Presence of *Phlebotomus (Transphlebotomus) mascittii* Grassi, 1908 (Diptera: Phlebotomidae) in Germany. *Parasitol Res* 86:335–336
- Kuhn KG, Campbell-Lendrum DH, Davies CR (2002) A continental risk map for malaria mosquito (Diptera: Culicidae) vectors in Europe. *J Med Entomol* 39:621–630
- Maier WA (2003) Mögliche Auswirkungen von Klimaveränderungen auf die Ausbreitung von primär humanmedizinisch relevanten Krankheitserregern über tierische Vektoren sowie auf die wichtigsten Humanparasiten in Deutschland. Umweltbundesamt, Berlin, 200 61 218/11
- Kuhn KG, Campbell-Lendrum D, Haines A, Cox J (2004) Using climate to predict outbreaks: a review. World Health Organization, Genf
- Dohm DJ, O'Guinn ML, Turell MJ (2002) Effect of environmental temperature on the ability of *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) to transmit West Nile virus. *J Med Entomol* 39:221–225
- Takahashi M (1976) The effects of environmental and physiological conditions of *Culex tritaeniorhynchus* on the pattern of transmission of Japanese Encephalitis Virus. *J Med Entomol* 13:275–284