

Yersinia pestis

Eine Bedrohung für die Menschheit

Zusammenfassung

Die Pest ist eine hochinfektiöse bakterielle Erkrankung von Nagetieren, die durch Vektoren auf dem Blutweg übertragen wird. Als Vektor (Zwischenwirt) dient der Rattenfloh, der für die Verbreitung des Pesterregers (*Yersinia pestis*) hauptsächlich verantwortlich ist. Der Erreger wird nur unter besonderen Umständen auf den Menschen übertragen, bei dem schwere Verlaufsformen der Erkrankung mit hoher Letalität auftreten. Die Pest lässt sich nicht vollständig ausrotten, kann aber durch entsprechende Surveillance-Programme in den weltweit auftretenden Endemiegebieten besser kontrolliert werden. Das Pestbakterium ist eine der wahrscheinlichsten Biowaffen für terroristische Anschläge. Auch wenn Opfer nach solchen Anschlägen nicht völlig verhindert werden können, kann ihre Zahl durch eine schnelle Identifizierung des Erregers und die schnelle Einleitung entsprechender Gegenmaßnahmen gering gehalten werden.

Schlüsselwörter

Zoonose · Krankheitsverlauf · Überwachung · Bioterroristisches Mittel · Abwehr

Nach dem 11. September 2001 ist die Wahrscheinlichkeit für eine versehentliche oder absichtliche Freisetzung eines sog. biologischen Agens gestiegen. Die Pest, eine primäre Erkrankung von Nagetieren, hat 25% der Bevölkerung Europas im 14. Jahrhundert hinweggerafft und eine tief greifende Auswirkung auf die europäische Zivilisation gehabt, die bis in die Gegenwart weiterwirkt. Der Erreger der Pest, *Yersinia pestis*, wird heute aufgrund seiner biologischen Eigenschaften – hohe Infektiosität, Letalität und Stabilität – auch als ein potenzieller biologischer Kampfstoff betrachtet, der bei Attentaten mit bioterroristischem Hintergrund verwendet werden könnte. Ist die Bedrohung für die Menschheit heute genauso groß, wie vor Jahrhunderten? Oder hat sich unser Wissen über den Pesterreger so weit verbessert, dass es uns die notwendigen Werkzeuge liefern kann, um uns auch bei einer absichtlichen Freisetzung ausreichend zu schützen?

Geschichte

In der neueren Geschichte werden 3 große Pestpandemien dokumentiert. Eine vierte Beschreibung von Beulenpest und Pestpneumonie (die „ägyptische Pest“) findet man möglicherweise sogar schon in der Bibel.

Die justinianische Pest. Die justinianische Pest (531–580 nach Chr.) begann mit einigen Pestfällen in Konstantinopel und breitete sich 542 bis nach Ägypten aus, wo sie eine Epidemie verursachte [1, 2]. Von dort kehrte sie wieder nach Europa zurück und erreichte über Italien schließlich das Rheingebiet.

Die Pest des 14. Jahrhunderts. Die Pest des 14. Jahrhunderts, d. h. die zweite Pandemie oder der „Schwarze Tod“ breitete sich von der Hafenstadt Caffa am Schwarzen Meer (dem heutigen Feodosiya auf der Insel Krim), die den Genuesen als Handelszentrum diente, in ganz Europa aus. 1346 belagerten die Tartaren Caffa, als unter ihnen die Pest ausbrach. Um sich der vielen Pestopfer zu entledigen, bauten sie Katapulte und warfen die Toten über die Stadtmauern. Die verwesenden Leichen verunreinigten die Straßen von Caffa, und die Pest verbreitete sich schnell in der belagerten Stadt. Die Genuesen verließen Caffa mit ihren Schiffen und segelten zurück nach Italien. Sie brachten Ratten, Flöhe und somit den „Schwarzen Tod“ in ihre Heimat. Dieses Ereignis kann als erstes Beispiel für die Verwendung des Pesterregers als Biowaffe betrachtet werden. Die Pest breitete sich dann schnell entlang der Handelswege aus, die durch Italien, Frankreich, England, Deutschland, Dänemark, Schweden, Polen und Finnland führten, und erreichte schließlich Grönland. Ungefähr 25% der damaligen europäischen Bevölkerung wurde durch die Pest getötet.

Die „Große Pest“ änderte die Lebenseinstellung der Menschen, verursachte neuen Aberglauben und prägte die europäische Folklore in der Re-

© Springer-Verlag 2003

A. Rakin
Max von Pettenkofer-Institut für
Hygiene und Medizinische Mikrobiologie,
Pettenkofer Straße 9a, 80336 München
E-Mail: rakin@m3401.mpk.med.uni-
muenchen.de

A. Rakin

***Yersinia pestis*. A threat to mankind**

Abstract

Plague is a highly contagious bacterial vector-borne disease transmitted by rodent fleas (vectors). *Yersinia pestis*, the causative plague agent, infects human (target)s only under special conditions, resulting in severe forms of disease with high lethality. Plague cannot be eradicated, but it can be put under surveillance in the endemic loci of infection, which are distributed throughout the world. Plague is supposed to be one of the most probable candidates for intentional release in bioterrorist attacks. Although it is impossible to exclude initial casualties, we can greatly decrease them by efficient early detection of the bacteriological agent and immediate response.

Keywords

Zoonosis · Plague forms · Surveillance · Intentional release · Protection



Abb. 1 ▲ **Weltweites Vorkommen natürlicher Pestherde in Nagertierpopulationen [5]. Die grauen Flächen zeigen, dass die Pest gegenwärtig in vielen Ländern Afrikas, Amerikas und Asiens enzootisch bzw. auch endemisch verbreitet ist**

naissance. Die Pest war auch der Hauptgrund dafür, dass die Hygiene verbessert wurde. So setzte sich der Gebrauch von Seife als Desinfektionsmittel immer mehr durch. Häuser aus Stein boten Flöhen ebenfalls weniger Möglichkeiten, sich zu verbergen und so zu überleben. Die Ratten- und Flohpopulationen wurden bekämpft, und Rattenfänger waren wichtige Beamte, die sogar in Shakespeares *Romeo und Julia* (Akt 3, Szene 1) erwähnt werden. Die Überträger der Pest, die schwarzen Ratten der Gattung *Rattus rattus*, wurden schließlich von braunen Ratten (*Rattus norvegicus*) verdrängt, die normalerweise nicht in der näheren Umgebung des Menschen leben [2, 3]. Entsprechendes wurde auch in den 50er-Jahren des letzten Jahrhunderts in der Stadt Antananarivo in Madagaskar beobachtet, als *R. norvegicus* nach und nach *R. rattus*, den dortigen Hauptüberträger der Pest, ersetzte [4]. Jedoch sind beide Arten normalerweise gegen Pest relativ resistent ($LD_{50} 10^3$ bzw. 10^5). Es kann aber auch nicht ausgeschlossen werden, dass eine mutierte, weniger virulente *Y. pestis*-Variante oder die Ausbreitung der enteropathogenen Spezies *Y. pseudotuberculosis*, einer nahen Verwandten von *Y. pestis*, eine natürliche Immunisierung von Ratten und Mensch hervorgerufen hat.

Die dritte Pandemie. Die dritte Pandemie begann 1894 in den Hunan- und Canton-Regionen von China, die natürliche Pestendemiegebiete sind. Die Krankheit wurde durch kleine Nagetiere auf die lokale menschliche Bevölkerung übertragen und gelangte schließlich in die Ha-

fenstadt Hongkong. Von dort verbreitete sich die Pest mithilfe der modernen Transportmittel, z. B. mit Dampfschiffen, schnell weltweit. 1894 entdeckte der Schweizer Biologe Alexandre Yersin den Pesterreger und konnte dadurch Robert Kochs Annahme bestätigen, dass Pest durch Bakterien verursacht wird. Yersin nannte den Erreger *Pasteurella pestis*, jedoch wurde dieser wissenschaftliche Name im 20. Jahrhundert zu Ehren Alexandre Yersins in *Yersinia pestis* umbenannt.

Die Pest heute

Pest ist gegenwärtig in Naturherden in vielen Ländern Afrikas, Amerikas und Asiens enzootisch bzw. auch endemisch verbreitet (Abb. 1) [5]. Wie die WHO im Jahr 1999 berichtete, traten in 14 Länder insgesamt 2.603 Pestfälle (mit 212 Todesfällen) auf [6]. Diese Werte sind mit den bekannten Durchschnittswerten (von 1988–1997: 2.547 Fälle, 181 Todesfälle) vergleichbar. In der letzten Dekade wurden 76,2% der Fälle und 81,8% der Todesfälle aus Afrika berichtet. Das Auftreten des Pesterregers korreliert somit mit der geographischen Verteilung seiner natürlichen Reservoirs in einigen Ländern Afrikas (z. B. Uganda, Madagaskar, Demokratische Republik Kongo, Vereinigte Republik von Tansania) und Lateinamerikas.

Im Jahr 1900 kam der Pesterreger über den Hafen von San Francisco auch in die Vereinigten Staaten [7]. Dort trat die Lungenpest letztmalig in den Jahren 1924–1925 in Los Angeles auf. Während dieser Epidemie erkrankten 32 Personen

an einer Pestpneumonie, 31 davon starben. Danach waren in den Vereinigten Staaten meist nur Einzelpersonen betroffen, die in den sylvatischen Gebieten in der Nähe von durchseuchten Nagetierpopulationen lebten [8, 9]. *Y. pestis* wurde also erst vor relativ kurzer Zeit nach Amerika eingeschleppt.

Während der dritten Pandemie kam die Pest auch nach Australien, konnte sich dort aber nicht etablieren, möglicherweise aufgrund der nicht vorhandenen Zwischenwirte und der fehlenden natürlichen Wildnager-Reservoirs.

Biologie des Pesterregers

Y. pestis ist ein unbewegliches, gramnegatives kokkoides Stäbchenbakterium der Gruppe der Enterobacteriaceae. Es ist fakultativ anaerob und bildet keine Sporen. Der Erreger wächst optimal bei 28°C auf bluthaltigem Nährboden und benötigt 48 Stunden für ein wahrnehmbares Wachstum. Das Vorhandensein von CO₂ unter anaeroben Bedingungen kann die Wachstumsrate deutlich verbessern. Pest ist eine typische, auf dem Blutweg übertragene zoonotische Krankheit, die Nagetiere befällt; Menschen spielen im längerfristigen Überlebenszyklus des Pesterregers keine Rolle. Für eine effektive Übertragung des Erregers benötigt *Y. pestis* Flöhe als Zwischenwirte [10].

Vektoren

Die Pest kann durch mehr als 30 Floharten übertragen werden.

Der orientalische Rattenfloh, *Xenopsylla cheopis*, soll der effektivste Pestüberträger sein. Normalerweise nimmt der Floh bei einer ausreichend starken Bakteriämie des Wirtes ca. 300 *Y. pestis*-Zellen auf. Im Laufe von 3–9 Tagen können die Bakterien den Proventriculus des Flohs blockieren. Der hungrige infizierte Floh sucht sich einen neuen Wirt und würgt den Blutklumpen zusammen mit ca. 2×10⁴ Bakterien in die Bisswunde des Säugetierwirts [8, 11]. Mehr als 30 weitere Floharten sind nachgewiesene Pestüberträger, einschließlich des Menschenfloh *Pulex irritans*, der eine wichtige Rolle bei der direkten Mensch-zu-

Mensch-Übertragung der Pest während der 2. Pandemie gespielt hat [3].

Während des zweiten Weltkrieges haben die Japaner *P. irritans* benutzt, um Menschen in China mit Pest zu infizieren [12]. In den USA ist der gewöhnliche Floh von Felsen- und Bodeneichhörnchen – *Diamesus montanus* – der wichtigste Überträger der menschlichen Pest [8]. Der Floh trockenet – wenn er nicht auf dem Wirt parasitieren kann – bei sehr heißem und trockenem Wetter schnell aus. Feuchtigkeit über 65% und Temperaturen zwischen 20°C und 26°C begünstigen sein Überleben. Der Floh kann 6 Monate ohne Nahrungszufuhr überleben.

Wirte

Es gibt eine heterogene, wirtsspezifische Empfänglichkeit für die Infektion mit *Y. pestis* – einige Tierarten sind hoch empfindlich, die meisten aber sind gemäßigt resistent [8, 10]. Viele Arten entwickeln eine klassische Beulenpest mit Bakteriämie. Der optimale Wirt für eine effektive Pestübertragung ist mäßig resistent. Dies ist notwendig, um eine hohe Bakterienkonzentration im Blut (Bakteriämie) zu erreichen, die die Übertragung des Erregers auf einen neuen Wirt und somit den Erhalt seines Lebenszyklus gewährleistet.

In den Epidemiegebieten liegt der Pesterreger latent in einer geringen Anzahl von Tieren vor. In einem solchen enzootischen Zustand wird ein beständiger Nagetier-Floh-Infektionszyklus in einer verhältnismäßig resistenten Wirtspopulation aufrechterhalten, und die Flöhe müssen nicht mit weniger geeigneten Wirten vorlieb nehmen. Die Epizootie betrifft die gemäßigt resistenten, besonders aber die sehr anfälligen Säugetiere, in deren Population es nach einer Ausbreitung des Pesterregers zu einer hohen Sterblichkeit kommt. Nach dem Tod ihrer Wirte müssen sich die Flöhe neue Nahrungsquellen suchen. Sie können unter diesen Umständen dann auch den Menschen befallen. Jedoch spielt der Mensch als Wirt für *Y. pestis* keine entscheidende Rolle.

Katzen sind im Gegensatz zu den meisten Fleisch fressenden Tieren sensitiv gegenüber dem Pesterreger und erkranken nach der Infektion meist an Lungenpest. Beim Husten einer Hauskatze entstehen sehr effektive kleinste

Aerosoltröpfchen, die leicht vom Menschen inhaliert werden können [13]. Gewöhnlich reichen schon 1 bis 10 Bakterien aus, um Nagetiere und Primaten auf oralem, intradermale, subkutanem oder intravenösem Wege zu infizieren. Eine aerogene Infektion ist bei nicht humanen Primaten erst ab ca. 100 bis 2×10⁴ Bakterien erfolgreich.

Tenazität

Y. pestis kann:

- bis zu 7 Monaten im Boden,
- 5–6 Monate auf Kleidung,
- bis zu 40 Tagen auf Getreide,
- 80–90 Tage in Milch,
- in Wasser, Lebensmitteln und Getreide über Wochen,
- in Flöhen bis zu 2 Monaten,
- bis zu 2 Monaten bei 35°C in Kadavern

überleben [8, 10, 11]. Der Pesterreger wird leicht durch hohe Temperaturen (60°C – 30 Minuten, 100°C – einige Sekunden) und Desinfektionsmittel abgetötet. Der Erreger ist anfällig gegen Sonnenlicht.

Die Virulenzfaktoren von *Yersinia pestis*

Die vollständige Genomsequenz von *Y. pestis* [14] und von verwandten Yersinienarten hat gezeigt, dass alle humanpathogenen Yersinien chromosomale Virulenzdeterminanten sowie das auf dem 75-Kb-Virulenzplasmid kodierte Typ-III-Sekretionssystem besitzen. Letzteres paralyisiert die Makrophagen durch kontaktabhängige Injektion der Effektorproteine [15]. Zwei zusätzliche Plasmide sind allerdings spezifisch für den Pesterreger. Ein 110 Kb großes Plasmid (pFra) kodiert für ein Oberflächenkapsel-Protein, das Fraktion-1-Antigen (Fra1). Es wirkt der Phagozytose durch die Makrophagen entgegen. Das Plasmid trägt auch das Gen für eine Phospholipase D (PLD), die das bakterielle Überleben innerhalb des Flohdarms sichert [16]. Ein 9,5 Kb großes Plasmid (pPCP1) kodiert zudem für den Plasmidnogenaktivator (Pla), der für die Verbreitung des Bakteriums, ausgehend vom ursprünglichen Eintrittsort, notwendig ist [17]. Es werden aber auch hochvirulente *Y. pestis*-Stämme be-

schrieben, die im Hinblick auf die Produktion des Fraktion-1-Antigens oder des Plasminogenaktivators Defekte aufweisen [18, 19, 20, 21]. So können aerosolisierte Pla-negative *Y. pestis*-Stämme mit der gleichen Effektivität wie der Wildtyperreger eine Lungenpest verursachen [22]. Das Endotoxin von *Y. pestis* könnte eine bedeutende Rolle für die Pathogenese spielen, zumindest wurde es im Blut von Patienten mit Beulenpest und auch im Blut von Rekonvaleszenten nachgewiesen [30].

Phänotypie

Die Biovare Antiqua, Mediaevalis und Orientalis werden aufgrund ihrer unterschiedlichen Befähigung, Glycerinvergärung, Nitratreduktion und Ammoniakoxidation durchführen zu können, unterschieden [23]. Alle 3 Biovare ähneln sich jedoch in ihrer Pathogenität und in ihrem epizootischen Potenzial. Eine weitere Untergruppe, die sich von der *Y. pestis*-Hauptgruppe durch ihre Fähigkeit, Rhamnose zu verwerten, sowie im Hinblick auf ihre Virulenz für Nagetiere unterscheidet, bildet die Gruppe der Rhamnose-positiven Stämme (sog. *Y. pestoides*) [24]. Sie sind ebenfalls humanpathogen. *Y. pestoides*-Stämme tragen vergrößerte Varianten des pFra-Plasmids, das für die Proteine Fra1 und Ymt (PLD) kodiert. Einige Gruppen (wie z. B. *Y. pestoides* F) besitzen kein pPCP1-Plasmid und exprimieren somit nicht den mit der bakteriellen Invasion assoziierten Plasminogenaktivator. Diese Gruppe von atypischen *Y. pestis*-Stämmen kann jedoch für BT-Zwecke besonders interessant sein, da auch hier eine hohe Virulenz mit dem Verlust der für die Diagnostik verwendeten Marker (wie z. B. Fra1 oder Pla) einhergeht (s. auch Kapitel zur Diagnostik).

Wildtypstämme sind normalerweise gegen die meisten Antibiotika in hohem Grade empfindlich. Jedoch wurden in unterschiedlichen Teilen der Welt bereits multiresistente Isolate identifiziert [25, 26, 27]. Diese Isolate sind eine zusätzliche potenzielle Bedrohung, da hier eine optimale antibiotische Behandlung erst nach Isolierung des Agens und nach seiner Resistenztestung möglich ist, was einen Zeitverlust von mehreren Tagen bedeutet (s. auch Kapitel zur Therapie).

Krankheitsformen

Beulenpest

Die Beulenpest (regionale Lymphadenitis) ist das Resultat eines Flohbisses, der das Bakterium unter die Haut verbringt. Danach wandert der Erreger über das Lymphgefäßsystem zum nächstgelegenen Lymphknoten. Eine schmerzhafte Lymphadenitis (Bubo) entwickelt sich innerhalb von 2–7 Tagen. Die Beulenpest war die am häufigsten beobachtete Form des „Schwarzen Todes“. Als Symptome fallen vor allem vergrößerte und geschwollene Lymphknoten (am häufigsten Inguinallymphknoten) auf. Erkrankte leiden auch unter Kopfschmerzen, Übelkeit, schmerzenden Gliedern, Fieber, Erbrechen, neurologischen Störungen und an einem allgemeinen Krankheitsgefühl [11]. Der Tod wird durch Atmungs- oder Herzversagen verursacht. Die Letalität bei unbehandelter Pest liegt über 50%, nach Behandlung bei 10–15%. Beulenpest ist nicht von Person zu Person übertragbar. Eine Bakteriämie ist in etwa 80% der Beulenpestfälle durch positive Blutkulturen nachweisbar [28].

Pestseptikämie

Die Pestseptikämie ist eine Bakteriämie ohne ein sichtbares Bubo (primäre Pestseptikämie). Die Symptome entsprechen denen der Beulenpest, jedoch treten vermehrt Erschöpfung, Kreislaufkollaps, septischer Schock, Organausfall, Blutungen, DIC (disseminierte intravasale Koagulation) und in ernstesten Fällen Nekrosen der Extremitäten auf. Die DIC kann eine dunkel violette Färbung der Haut verursachen. Der „Schwarze Tod“ erhielt seinen Namen von dieser tiefpurpurnen, fast schwarzen Verfärbung. Kranke verstarben normalerweise noch an dem Tag, an dem die Symptome auftraten. Die Letalität beträgt unbehandelt fast 100% [29]. Auch bei Behandlung liegt die Sterblichkeit noch bei 30–50%. Bei Pestbakteriämie enthält Blut zwischen 10^8 und 4×10^7 Zellen/ml. Dennoch ist zumindest ein Patient bekannt, der 10^7 Pestbakterien/ml Blut hatte und die Infektion überlebte [30].

Pestpneumonie

Die Lungenpest wird durch die hämatogene Weiterverbreitung der lokalen Beu-

lenpest, der Pestseptikämie (sekundäre Pestpneumonie) oder durch die Einatmung von infektiösen Tröpfchen (primäre Pestpneumonie) hervorgerufen. Zum Krankheitsbild, wie es bereits für die Pestseptikämie beschrieben wurde, tritt noch Atemnot hinzu [31]. Die primäre Pneumonie hat eine Inkubationszeit von 1–3 Tagen. Die Sterblichkeit lag früher unbehandelt bei 90–95%. Es wird angenommen, dass trotz Behandlung immer noch 5–10% der Patienten versterben würden [29]. Die Lungenpest war die zweithäufigste Form des „Schwarzen Todes“. Typisch war ein schleimiges Sputum, das Blut enthielt. Während des weiteren Krankheitsverlaufs verflüssigte sich das Sputum zunehmend und wurde hellrot. Bei einer absichtlichen Verbreitung von Pestaerosolen ist zu erwarten, dass eine primäre Lungenpest die am häufigsten anzutreffende Erkrankungsform wäre.

Weitere Formen

Pharyngitis und zervikale Lymphadenitis werden durch die Einatmung einer größeren Menge infektiöser Tröpfchen als Resultat des Gebrauches aerosolisierter Pesterreger oder durch die Aufnahme von infektiösem Gewebe hervorgerufen [32]. Die Pestmeningitis tritt in 6–7% der Fälle meist 9–14 Tage nach erfolgloser Behandlung bei Kindern auf [33]. Auch Haut- und enterische Formen der Pest wurden beschrieben [31, 34]. Die seltenere selbstlimitierende Form der Pestinfektion – Pestis Minor (*Pestis laevissima*) – tritt normalerweise am Anfang und am Ende von Epizootien oder von Epidemien auf.

Diagnose

Die Darstellung von gramnegativen, bipolar gefärbten, sicherheitsnadelförmigen, kokkoiden Stäbchen in Schmierpräparaten aus Lymphknotenproben in der lichtmikroskopischen Färbung (Abb. 2) sollte den Verdacht auf *Y. pestis* lenken. Die direkte oder indirekte Fluoreszenzmikroskopie mittels eines polyklonalen oder monoklonalen anti-Fra1-Kapselan-tigen-Antikörpers zeigt in Schmierpräparaten leuchtend grün gefärbte kokkoiden Stäbchen. Diese Technik kann bei einem positiven Ergebnis als Schnellnachweismethode benutzt werden. Dies trifft auch für den Nachweis von *Y. pestis*-spe-

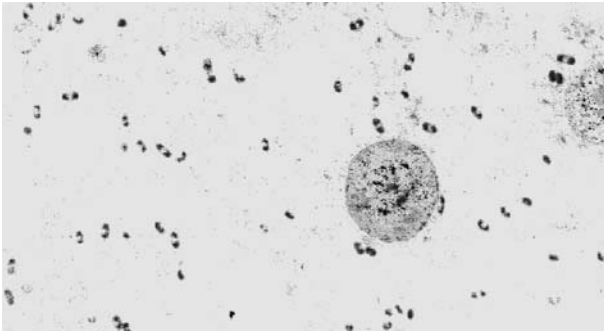


Abb. 2 ◀ **Bipolare Färbung der *Y. pestis*-Stäbchen mit Methylenblau**

zifischen Genabschnitten (wie z. B. des Fra1-Kapselantigen-Gens, des V-Antigen-Gens, des Plasminogenaktivator-Gens) in Verdachtsproben zu [35, 36, 37, 38, 39, 40, 41]. Zur schnelleren Auswertbarkeit der Assays können auch Lightcycler-, Smartcycler- oder TaqMan-Technologien zum Einsatz kommen. *Y. pestis* kann aus Blut, aus Sputum und aus Bubomaterial verhältnismäßig einfach kultiviert werden. Das Kapselantigen Fra1 lässt sich durch Immunoassays (wie z. B. Capture-ELISA) oder durch chromatographische Dipsticktests sowie mittels des indirekten Hämagglutinationstests nachweisen. Ein vierfacher Anstieg des *Y. pestis*-Antikörpertiters im Patientenserum wird als Beweis für eine stattgefundenen Infektion gewertet. Im Allgemeinen basiert die Diagnose jedoch auf dem Nachweis des Vorhandenseins des Kapsel-Antigens Fra1 oder seines Gens in einer Probe. Anzumerken ist, dass das Antigen vom Bakterium kontinuierlich erst bei einer Temperatur von 37°C, d. h. im Säugetierwirt exprimiert wird. Wie bereits erwähnt, gibt es aber voll virulente Peststämme, die das Fra1-Gen verloren haben bzw. das Protein nicht produzieren. Diese werden daher von Routinediagnostika nicht erfasst. Sie stellen in einem BT-Szenario eine besondere Gefahr dar, da mit einer verzögerten Diagnosestellung und folglich mit einem verzögerten Behandlungsbeginn zu rechnen ist.

Therapie

Kranke und Infektionsverdächtige sind sofort stationär unter Barrierebedingungen zu isolieren. Die meisten Infizierten können mit Antibiotika und einer unterstützenden Therapie erfolgreich behandelt werden, besonders wenn die Behandlung in frühen Stadien der Krankheit eingeleitet wird [10, 42]. Die Behandlungsdauer muss mindes-

tens 10 Tage betragen (Streptomycin, Gentamicin, Tetracyclin, Fluoroquinolon, Chloramphenicol bei Pestmeningitis, Sulfonamid bei Exposition). Trotz Behandlung beträgt die Letalität aber immer noch ca. 10%. Nach einem unerwarteten BT-Angriff wäre mit einer großen Anzahl von Erkrankten zu rechnen. Bei einer epidemieartigen schweren Pneumonie (Fieber >38,5°C, Lymphknotenschwellung und einsetzendem Husten) von vorher gesunden Erwachsenen sollte immer eine antibiotische Behandlung durchgeführt werden. Das Auftreten einer solchen Symptomatik sollte auch den Verdacht auf eine absichtliche Freisetzung von Pestbakterien erregen.

Bei Ansteckungsverdächtigen muss ebenfalls eine Antibiotikagabe erfolgen. Dies trifft auch für alle Mitglieder eines Haushaltes sowie für alle Kontaktpersonen zu, die sich einem Erkrankten, der weniger als 48 h behandelt worden ist, in einem Abstand von weniger als 2 m genähert haben. Zur Prophylaxe sind Doxycyclin (100 mg p.o. für 7 Tage) und Ciprofloxacin (500 mg für 7 Tage) die bevorzugten Antibiotika. Als Alternative kann im begründeten Einzelfall auch Chloramphenicol (1 mg p.o. für 7 Tage) appliziert werden.

Chirurgische Masken (besser Masken der Schutzstufe 3P), Einmal-Kleidung, Einmal-Handschuhe und Augenschutz müssen vom Pflegepersonal während der Behandlung getragen werden. Die Ansteckungsverdächtigen müssen isoliert werden. Der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod sind namentlich zu melden.

Schutzmaßnahmen

Es müssen alle Maßnahmen ergriffen werden, um den Kontakt mit dem Bakterium zu vermeiden. Hierzu zählen z. B. die Entwesung zur Bekämpfung der

Flohvektoren und der Reserviertiere, Vermeidung des direkten Kontakts mit kontaminierten Geweben und keimhaltigen Aerosolen. Der Umgang mit an Pestpneumonie Erkrankten ist auf das Notwendigste zu beschränken.

Impfstoffe

Mehrfach wurden Versuche durchgeführt, einen Pestimpfstoff zu entwickeln. Der erste Impfstoff aus abgetöteten vollständigen Zellen wurde vom russischen Arzt W. Haffkine bereits im Jahr 1890 hergestellt. 1942 entwickelte K. F. Meyer den sog. USP-Impfstoff aus virulenten, mit Formalin abgetöteten Pestbazillen, der weniger Nebenwirkungen aufwies [43]. Mit dem attenuierten Peststamm *Y. pestis* EV76 [44] wurden Immunisierungen bei mehr als 10 Millionen Personen durchgeführt. Dieser Stamm wurde 1926 auf Madagaskar von einem Pesttoten isoliert und anschließend durch Labpassagen in seiner Virulenz stark abgeschwächt. Beide Impfstoffe schützten jedoch nicht vor der Infektion mit Aerosolen. Zudem ist nach ihrer Applikation mit einer Vielzahl an unerwünschten Wirkungen zu rechnen.

Eine Eradikation der Pest dürfte mit den zurzeit verfügbaren Mitteln unmöglich sein.

Rekombinante(r) Subunit-Impfstoffe, die auf dem Kapsel-Antigen (rFra1) oder dem V-Antigen (rV-Ag) bzw. auf einer Kombination aus rFra1 und rV-Ag basieren, haben in Impfstudien an Tieren bereits viel versprechende Ergebnisse geliefert [45]. Neueste Impfstoffentwicklungen befassen sich auch mit der Applikation von rekombinanten Antigenen (rV-Ag, rV-Ag mit IL6 oder rV in Kombination mit rFra1), die mittels Poly-L-lactid (PLLA) mikroverkapselt sind, oder mit der Verwendung von gentechnisch veränderten *Salmonella*-Stämmen als mögliche Lebendimpfstoffe [46, 47]. Einatmung oder intranasale Applikation der Impfstoffe könnten eine weitere Möglichkeit sein, um die Leistungsfähigkeit von Impfstoffen zu erhöhen.

Eradikation

Kann die Pest ebenso ausgerottet werden wie die Pocken? Im Hinblick auf

diese Frage gibt es einen kritischen Unterschied zwischen diesen beiden Krankheiten. Der Mensch ist der einzige Wirt für *Variola vera*, den Erreger der echten Menschenpocken. Die Pest ist hingegen eine zoonotische Erkrankung, die viele Reservoirs in der Umwelt hat. Der Mensch ist für *Y. pestis* letztendlich nur ein Fehlwirt und somit evolutionär gesehen ein totes Gleis. So kann man nur mittels leistungsfähiger Surveillance-Programme versuchen, die enzootische Pest zu steuern. Eine Eradikation dürfte mit den zurzeit verfügbaren Mitteln unmöglich sein.

Y. pestis als mögliches bioterroristisches Mittel

Während des zweiten Weltkrieges gründete das damalige japanische Kaiserreich eine Spezialeinheit zur Erforschung und Erprobung der biologischen Kriegsführung [12]. Diese Einheit arbeitete auch auf dem Gebiet der Entwicklung von Methoden zur Ausbringung von *Y. pestis* in die Umwelt. Sie prüfte die „Wirksamkeit“ der Pestausbringung zuerst an chinesischen Kriegsgefangenen, die mit pestinfizierten Flöhen in Kontakt gebracht wurden. Die Sterblichkeit betrug ca. 50–60%. Später wurden große Mengen an mit Pest infizierten Flöhen, die aus Flugzeugen abgeworfen wurden, gegen die Bevölkerung der Mandschurei eingesetzt. Diese ungenaue Weise der Erregerausbringung führte aber auch regelmäßig zu Infektionen der Flugzeugbesatzungen. Die Flöhe wurden in den oberen Teil einer Bombe eingebracht, die dann über chinesischen Städten zur Explosion gebracht wurde. Diese Angriffe führten zu kleineren Epidemien und verbreiteten Terror unter der Bevölkerung.

Folgende Eigenschaften lassen *Y. pestis* als besonders geeignetes bioterroristisches (BT) Mittel erscheinen [48]:

- *Y. pestis* ist hochvirulent (1–10 Bakterien können Nagetiere und Primaten infizieren),
- es gibt in der menschlichen Bevölkerung keine natürliche Immunität. Eine Wiederinfektion ist jederzeit möglich,
- Pest hat eine kurze Inkubationsperiode (1–7 Tage),
- bis jetzt liegt kein wirksamer Impfstoff gegen die Pestpneumonie vor,

- *Y. pestis* kann aus enzootischen Gegenden (zahlreiche Quellen weltweit!!) leicht verfügbar gemacht werden,
- *Y. pestis* ist einfach und in großen Mengen mit minimaler Ausrüstung zu kultivieren,
- Pestsuspensionen können einfach aerosolisiert werden,
- eine Infektion lässt sich wegen der Ähnlichkeit zur Symptomatik anderer Krankheiten (z. B. Tuberkulose, Rotz, Sepsis, Melioidose, Tularämie) selten schnell klinisch identifizieren,
- multiresistente Stämme wurden von Pestopfern isoliert und sind somit verfügbar.

So könnte die frühe Meldung einer bioterroristischen Anwendung der Pest eine wichtige Rolle spielen, um die Zahl der Todesopfer zu verringern. Bestimmte Feststellungen und Beobachtungen müssen die Aufmerksamkeit des behandelnden Arztes aber vor allem der Gesundheitsbehörden auf eine mögliche BT-Attacke lenken. Diese sind:

- Auftreten der Pest an nicht enzootischen Orten,
- Erkrankung von Personen ohne bekannte Exposition,
- Fehlen der sog. „ratfalls“ (Nagetiertodesfälle) vor einer Endemie/Epidemie,
- Beobachtung von Aerosolwolken,
- Auftreten infizierter oder untypischer Vektoren (Flöhe und Nagetiere),
- Kontamination der Nahrungsmittel- oder Wasserversorgungen kann nicht ausgeschlossen werden, obgleich diese Art der Ausbringung weniger wahrscheinlich ist.

Die WHO hat den ersten Schritt zur Etablierung eines internationalen Programms zum Schutz gegen BT unternommen [49].

Auswertung des Beulenpestfalles in Manhattan vom November 2002

Ein Paar aus dem US-Bundesstaat New Mexiko stellte sich nachts in einem Krankenhaus mit Grippe-ähnlichen Symptomen vor [50]. Beide Patienten wurden mit Aminoglykosiden und Doxzyklin behandelt. Der 53 Jahre alte

Mann, der auch Diabetiker war, verfiel in einen kritischen Zustand mit den Primärsymptomen sekundäre Septikämie und Multisystemausfall. Die 47 Jahre alte Frau erholte sich schnell. Eine Blutkultur des männlichen Patienten wurde mittels Polymerasekettenreaktion und Immunfluoreszenz auf das Vorhandensein von *Y. pestis* untersucht und war mit beiden Techniken positiv. Diese Patienten erkrankten innerhalb von 48 Stunden nach ihrer Ankunft in New York City. Eine feldepidemiologische Studie zeigte, dass Tiere (Flöhe und Nagetiere), die im Umfeld des Paares in New Mexiko lebten, mit *Y. pestis* infiziert gewesen waren. Hätten sich diese Patienten nicht in einem Endemiegebiet vor dem Ausbruch der Erkrankung aufgehalten, hätte von einem BT-Hintergrund ausgegangen werden müssen.

Danksagung Ich möchte mich bei Herrn Dr. Neubauer und Frau Noelting für ihre Unterstützung bedanken.

Literatur

1. Mee C (1990) How a mysterious disease laid low Europe's masses. *Smithsonian* 20:66–79
2. McEvedy C (1988) The bubonic plague. *Sci Am* Feb 118–123
3. Bayliss JH (1980) The extinction of bubonic plague in Britain. *Endeavour* 4:58–66
4. Rahalison L, Ranjalaly M, Duplantier JM et al. (2003) Susceptibility to plague of the rodents in Antananarivo, Madagascar. *Adv Exp Med Biol* 529:439–442
5. WHO. *Weekly Epidemiological Record* (1999) No. 41, 15 October, 74:337–348
6. WHO. *Plague* (2002) Fact Sheet No 267. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact267.html>
7. Risse GB (1992) A long pull, a strong pull and all together: San Francisco and bubonic plague, 1907–1908. *Bull Hist Med* 66:260–286
8. Harrison FJ. (1995) *Prevention and control of plague*. Aurora, Colo: US Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine, Fitzsimons Army Medical Center. Technical Guide 103
9. Gage KL, Lance SE, Dennis DT, Monteneri JA (1992) Human plague in the United States: a review of cases from 1988–1992 with comments on the likelihood of increased plague activity. *Border Epidemiol Bull* 19:1–10
10. Perry RD, Fetherston JD (1997) *Yersinia pestis* – etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev* 10:35–66

11. Cavanaugh DC, Cadigan FC, Williams JE, Marshall JD (1982) Plague. In: Ognibene AJ, Barrett O'N (eds) General medicine and infectious diseases, Vol 2. In: Ognibene AJ, Barrett O'N. Internal Medicine in Vietnam. Washington, DC: Office of the Surgeon General and Center of Military History. Chap 8, Sec 1
12. Williams P, Wallace D (1989) Unit 731: Japan's secret biological warfare in world war II. The Free Press, New York
13. Gage KL, Dennis DT, Orloski KA et al. (2000) Cases of cat-associated human plague in the Western US, 1977–1998. *Clin Infect Dis* 30:893–900
14. Parkhill J, Wren BW, Thomson NR et al. (2001) Genome sequence of *Yersinia pestis*, the causative agent of plague. *Nature* 413:523–527
15. Cornelis GR (1998) The *Yersinia* deadly kiss. *J Bacteriol* 180:5495–5504
16. Hinnebusch BJ. (2003) Transmission factors: *Yersinia pestis* genes required to infect the flea vector of plague. *Adv Exp Med Biol* 529:55–62
17. Sodeinde OA, Subrahmanyam YVBK, Stark K et al. (1992) A surface protease and the invasive character of plague. *Science* 258:1004–1007
18. Winter CC, Cherry WB, Moody MD (1960) An unusual strain of *Pasteurella pestis* isolated from fatal human case of plague. *Bull WHO* 23:408–409
19. Williams JE, Harrison DN, Quan TJ et al. (1978) Atypical plague bacilli isolated from rodents, fleas, and man. *Am J Public Health* 68:262–264
20. Drozdov IG, AP Anismov, SV Samoilova et al. (1995) Virulent non – encapsulated *Yersinia pestis* variants constructed by insertion mutagenesis. *J Med Microbiol* 42:264–268
21. Davis KJ, DL Fritz, ML Pitt et al. (1996) Pathology of experimental pneumonic plague produced by fraction 1-positive and fraction 1-negative *Yersinia pestis* in african green monkeys (*Ceropithecus aethiops*). *Arch Pathol Lab Med* 120:156–163
22. Worsham PL, Roy C (2003) Pestoides F, a *Yersinia pestis* strain lacking plasminogen activator, is virulent by the aerosol route. *Adv Exp Med Biol* 529:129–131
23. Devignat R (1951) Varietes de l'espece *Pasteurella pestis*: nouvelle hypothese. *Bull WHO* 4:247–263
24. Martinevskij IL (1969) Biology and genetic features of plague and plague-related microbes. Meditsina Press, Moscow
25. Wong JD, Barash JR, Sandfort RF, Janda JM (2000) Susceptibilities of *Yersinia pestis* strains to 12 antimicrobial agents. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 44:1995–1996
26. Galimand M, Guiyoule A, Gerbaud G et al. (1997) Multidrug resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid. *N Engl J Med* 337:677–680
27. Guiyoule A, Gerbaud G, Buchrieser C et al. (2001) Transferable plasmid-mediated resistance to streptomycin in a clinical isolate of *Yersinia pestis*. *Emerg Infect Dis* 7:43–48
28. Conrad FG, LeCocq FR, Krain R (1968) A recent epidemic of plague in Vietnam. *Arch Intern Med* 122:193–198
29. Legters LJ, Cottingham AJ Jr, Hunter DH (1970) Clinical and epidemiologic notes on a defined outbreak of plague in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 19:639–652
30. Butler T (1983) Plague and other *Yersinia* infections. Plenum Medical Book Company, New York London
31. Crook LD, Tempest B (1992) Plague. A clinical review of 27 cases. *Arch Intern Med* 152:1253–1256
32. Marshall JD, Quy DV, Gibson FL (1967) Symptomatic pharyngeal plague infection in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 16:175–177
33. Becker TM, Poland JD, Quan TJ et al. (1987) Plague meningitis—A retrospective analysis of cases reported in the United States, 1970–1979. *West J Med* 147:554–557
34. Welty TK (1986) Plague. *Am Fam Phys* 33:159–164
35. Russell P, Nelson M, Whittington D et al. (1997) Laboratory diagnosis of plague. *Br J Biomed Sci* 54:231–236
36. Chu M (2000) Laboratory manual of plague diagnostic tests. WHO, Geneva
37. Heesemann J, Rakin A (2002) Epidemiologie, Klinik und mikrobiologische Diagnostik der Pest. *Antibiotikamonitor* 18:8–13
38. Norkina OV, Kulichenko AN, Gintsburg AL et al. (1994) Development of a diagnostic test for *Yersinia pestis* by the polymerase chain reaction. *J Appl Bacteriol* 76:240–245
39. Tsukano H, Itoh K, Suzuki S, Watanabe H (1996) Detection and identification of *Yersinia pestis* by polymerase chain reaction (PCR) using multiplex primers. *Microbiol Immunol* 40:773–775
40. Neubauer H, Spletstösser W, Prior J et al. (2000) A comparison of different PCR assays for the rapid and presumptive diagnosis of *Yersinia pestis*. *J Vet Med, Series B*, 47:573–580
41. Neubauer H, Rahalison L, Brooks TJ et al. (2000) Serodiagnosis of human plague by an anti-F1 capsular antigen specific IgG/IgM ELISA and immunoblot. *Epidemiol Infect* 125:593–597
42. Bonacorsi SP, Scavizzi MR, Guiyoule A et al. (1994) Assessment of a fluoroquinolone, three betalactams, two aminoglycosides, and a tetracycline in treatment of murine *Yersinia pestis* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 38:481–486
43. Meyer KF (1970) Effectiveness of live or killed plague vaccines in man. *Bull WHO* 42:653–666
44. Girard G, Robic J (1938) Vaccination antipesteuse par germes vivants (virus vaccin E.V.). Trois annees d'application a Madagascar. *Extrait Bull l'Academie Medicine* 120:26, 54
45. Williamson ED, Eley SM, Stagg AJ et al. (2000) A single dose sub-unit vaccine protects against pneumonic plague. *Vaccine*. 19:566–571
46. Reddin KM, Easterbrook TJ, Eley SM et al. (1998) Comparison of the immunological and protective responses elicited by microencapsulated formulations of the F1 antigen from *Yersinia pestis*. *Vaccine* 16:761–767
47. Titball RW, Williamson ED (2003) Second and third generation plague vaccines. *Adv Exp Med Biol* 529:397–406
48. Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA et al. (2000) Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group On Civilian Biodefense Medical Aspects Of Chemical And Biological Warfare. *JAMA* 283:2281–2290
49. A new threat ... Global Alert and Response: responding to potential intentional use of biological agents. <http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/newthreat/en>
50. New York City Department of Health & Mental Hygiene Press Release. (6 Nov 2002) ProMED-mail <promed@promedmail.org