

1. Einleitung

Infektionskrankheiten sind heute die weltweit häufigste Todesursache von Kindern und jungen Erwachsenen. Die WHO gibt in ihrem „Infectious Diseases Report 1999“ mehr als 13 Millionen Todesfälle durch Infektionskrankheiten an, dies entspricht einem Drittel aller jährlich registrierten Todesfälle weltweit.

In den letzten 30 Jahren sind mehr als 30 neue Infektionserreger identifiziert worden (KISTEMANN und EXNER, 2000). Besonders in Nordamerika und Europa gewinnen durch Zecken übertragene Infektionskrankheiten an Bedeutung. Seit der Entdeckung der Lyme Borreliose im Jahr 1982 wurden allein in Europa 11 neue zeckenübertragene Infektionserreger nachgewiesen (PAROLA und RAOULT, 2001). Einer dieser Erreger verursacht die humane granulozytäre Anaplasmose (HGA). Diese wurde 1994 in den USA erstmals beschrieben (CHEN et al., 1994), der Erreger ist das Bakterium *Anaplasma phagocytophilum*.

1.1. Die Bakteriengattungen *Ehrlichia* und *Anaplasma*: Morphologie, Übertragung und Lebenszyklus

Die Bakteriengattung *Anaplasma* ist eng verwandt mit der Gattung *Ehrlichia*. Ehrlichien und Anaplasmen sind 0,2 - 0,8 µm große, obligat intrazellulär lebende gramnegative Bakterien, die zu der Familie der *Anaplasmataceae* und der Bakterienordnung *Rickettsiales* gehören. Sie besitzen eine dreischichtige Zellwand, deren sehr dünne äußere Membran weder Lipopolysaccharid, Lipooligosaccharid noch Peptidoglykan enthält (RIKIHISA, 1991). Ehrlichien und Anaplasmen benötigen ein tierisches Reservoir (z. B. Mäuse, Vögel, Hunde, Rotwild). In diesem Reservoir, und auch auf den Menschen, werden die Bakterien durch Schildzecken übertragen. Hierfür verantwortlich sind bei der HGA *Ixodes*-Zecken (Gemeiner Holzbock) in Europa und Nordamerika, bei der humanen monozytären Ehrlichiose (HME) *Dermacentor*- und *Amblyomma*-Zecken in Nordamerika. Je nach Spezies haben Ehrlichien/Anaplasmen einen Tropismus für im Blut zirkulierende Granulozyten, Monozyten und Thrombozyten, es wurde allerdings auch der Befall hämatopoetischer Vorläuferzellen im Knochenmark beschrieben. In diesen Zellen findet man die Bakterien innerhalb membranumschlossener Zytoplasmavakuolen (endosomalen Kompartimenten), wo sie sich vermehren. Nach ca. 5 Tagen kann man in infizierten Zellen mikroskopisch ein 0,8 - 2 µm

großes „Initialkörperchen“, eine Struktur aus dicht zusammenliegenden Einzelbakterien, erkennen (MCDADE, 1990). In den nächsten 7 bis 14 Tagen entstehen durch weitere Zweiteilung charakteristische Bakterienkolonien aus mehreren Elementarkörperchen. Die Erstbeschreiber wurden beim Anblick dieser 2 – 5 µm großen Mikrokolonien an Maulbeeren erinnert und nannten sie deshalb *Morulae* (lat. Maulbeeren). Elektronenmikroskopisch kann man zwischen frühen (retikulären) und späten (elektronendichten) Bakterienformen unterscheiden (WEBSTER et al., 1998). Sind in der Wirtszelle eine große Anzahl von Bakterien entstanden, kommt es zur Apoptose und zur Lyse der Zelle, wodurch sich die *Morulae* auflösen, die Bakterien wieder in die Blutbahn gelangen und neue Zielzellen befallen. Alternativ können die Bakterien auch durch Exozytose freigesetzt werden.

1.2. Taxonomie

1.2.1. Abgrenzung der Bakteriengattungen *Ehrlichia* und *Anaplasma* von anderen obligat intrazellulären Bakterien

Ehrlichien und Anaplasmen stehen Chlamydien und Rickettsien, anderen obligat intrazellulär lebenden Bakterien, nahe. Zum Entschlüsseln des Verwandtschaftsgrades dieser Bakteriengattungen werden molekulargenetische, morphologische und metabolische Charakteristika der Bakterien herangezogen. So deuten 16S-rRNA-Sequenzierungen darauf hin, dass Ehrlichien/Anaplasmen und Rickettsien von einem gemeinsamen Vorfahren abstammen. Ehrlichien/Anaplasmen gehören wie die Rickettsien der α -Subdivision der Purpurbakterien an (WEISBURG et al., 1989), und Ehrlichien/Anaplasmen und Rickettsien können im Gegensatz zu den Chlamydien L-Glutamin metabolisieren und ATP bilden. Demgegenüber sind Chlamydien phylogenetisch den Eubakterien näherstehende „Energieparasiten“ (WOESE, 1987). Vergleicht man hingegen den Aufbau der Zellwand und die bakterielle Vermehrung, so stehen Ehrlichien/Anaplasmen den Chlamydien verwandtschaftlich näher, denn sie besitzen nur eine sehr dünne Zellwand und vermehren sich in einer membranumschlossenen Zytoplasmavakuole, während sich Rickettsien frei im Zytoplasma der Wirtszelle vermehren. Lediglich die Spezialisierung auf bestimmte Zielzellen ist bei diesen Bakteriengattungen grundverschieden: Während Chlamydien Epithelzellen der Haut befallen und Rickettsien sich in Endothelzellen vermehren, infizieren Ehrlichien/Anaplasmen Abwehrzellen bzw. Vorläuferzellen im Knochenmark (Tab. 1).

Tab. 1: Vergleich von Ehrlichien/Anaplasmen mit anderen obligat intrazellulären Bakterien

	Ehrlichien/Anaplasmen (<i>Anaplasma phagocytophilum</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Neorickettsia (Ehrlichia)</i> <i>sennetsu</i>)	Rickettsien (<i>Rickettsia prowazekii</i> , <i>R.</i> <i>rickettsii</i> , <i>R. akari</i> , <i>R.</i> <i>tsutsugamushi</i> ; <i>Bartonella</i> <i>quintana</i> , <i>B. henselae</i> ; <i>Coxiella</i> <i>burnetii</i>)	Chlamydien (<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>C.</i> <i>pneumoniae</i> , <i>C. psittaci</i>)
Genetisch	Untergruppe der Purpurbakterien	Untergruppe der Purpurbakterien	Stehen phylogenetisch den Eubakterien näher
Zellwand	Keine oder nur Spuren einer muraminhaltigen Zellwand	Dicke muraminhaltige Zellwand	Zellwand wie gramnegative Bakterien
Energiehaushalt	Eigene ATP-Produktion	Eigene ATP-Produktion	Keine ATP-Bildung
Zielzellen	Granulozyten und Monozyten	Endothelzellen	Epithelzellen der Schleimhaut
Vermehrung	In einer membranumschlossenen Zytoplasmavakuole	Frei im Zytoplasma liegend	In einer membranumschlossenen Zytoplasmavakuole

1.2.2. Einteilung der Ehrlichien, Anaplasmen und Neorickettsien in Genogruppen

Aufgrund von 16S-rRNA-Homologien und Oberflächenproteinanalysen werden Ehrlichien/Anaplasmen in die folgenden drei Genogruppen eingeteilt, die jeweils nach der historisch zuerst entdeckten Spezies benannt sind: *E. chaffeensis* ist ultrastrukturell im Zellwandaufbau und genetisch den tierpathogenen *Ehrlichia*-Spezies *E. canis* und *E. ewingii* sehr ähnlich. *E. chaffeensis* wird daher der *Ehrlichia canis*-Genogruppe zugeordnet (Tab. 2). Die zweite Gruppe beinhaltet das Bakterium *Anaplasma phagocytophilum*, das identisch ist mit den tierpathogenen *E. phagocytophila* und *E. equi*, und die eng verwandten *Anaplasma platys* und *Anaplasma marginale*. Diese Erreger werden zur Bakteriengattung *Anaplasma* gezählt. Die *Neorickettsia (Ehrlichia) sennetsu*-Genogruppe ist genetisch sehr weit von den anderen zwei Gruppen entfernt, so dass die drei darin zusammengefassten Bakterien *Neorickettsia (E.) sennetsu*, *Neorickettsia (E.) ristici* und *Neorickettsia helminthoeca* seit dem Jahr 2001 zu der Bakteriengattung *Neorickettsia* gerechnet werden (DUMLER et al., 2001).

Tab. 2: Einteilung der Ehrlichien, Anaplasmen und Neorickettsien in Genogruppen

<i>Ehrlichia canis</i> - Genogruppe	<i>Anaplasma (Ehrlichia)</i> <i>phagocytophilum</i> -Genogruppe	<i>Neorickettsia (Ehrlichia)</i> <i>sennetsu</i> -Genogruppe
<i>E. canis</i>	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Neorickettsia (E.) sennetsu</i>
<i>E. chaffeensis</i>	(<i>E. phagocytophila</i> , <i>E. equi</i> ,	<i>Neorickettsia (E.) ristici</i>
<i>E. muris</i>	<i>HGE-Agens</i>)	<i>Neorickettsia helminthoeca</i>
<i>E. ewingii</i>	<i>A. (Ehrlichia) platys</i>	
<i>E. (Cowdria) ruminantium</i>	<i>Anaplasma marginale</i>	

1.3. Die Bakteriengattung *Ehrlichia*

1.3.1. Die tierpathogenen Erreger der Gattung *Ehrlichia*

Schon lange sind tierpathogene Ehrlichien in der Veterinärmedizin bekannt. DONATIEN und LESTOQUARD beschrieben 1935 Rickettsien-ähnliche Bakterienkolonien in Monozyten von Hunden, die nach einem Zeckenstich Fieber und eine Panzytopenie entwickelt hatten. Sie nannten den Erreger *Rickettsia canis* (DONATIEN und LESTOQUARD, 1935).

1932 entdeckte GORDON das Bakterium *Rickettsia phagocytophila* und vermutete, es sei der Erreger des Zeckenbissfiebers; eine Annahme, die FOGGIE 1951 bestätigte (FOGGIE, 1951; GORDON, 1932). Das Bakterium verursacht bei Wiederkäuern Fieber, Leukozytopenie und eine vermehrte Anzahl an Aborten. Zu Ehren von Paul Ehrlich (1854-1915) wurden diese beiden Erreger 1945 in der neuen Bakteriengattung *Ehrlichia* zusammengefaßt: MOSHKOVSKI nannte *Rickettsia canis* in *Ehrlichia canis* und *Rickettsia phagocytophila* in *Ehrlichia phagocytophila* um (MOSHKOVSKI, 1945).

In den Jahren 1969 (GRIBBLE, 1969) und 1971 (EWING et al., 1971) kamen zwei weitere tierpathogene *Ehrlichia*-Spezies hinzu: *E. equi* und *E. ewingii*.

1.3.2. Die drei humanpathogenen Erreger der Bakteriengattungen *Ehrlichia*, *Anaplasma* und *Neorickettsia* und die durch sie verursachten Infektionen

Die erste humanpathogene Spezies der Gattung *Ehrlichia*, *Ehrlichia sennetsu* (seit 2001 *Neorickettsia sennetsu*), wurde von MISAU und KOBAYASHI 1954 in Japan zunächst unter dem Namen *Rickettsia sennetsu* beschrieben (MISAU und KOBAYASHI, 1954). Sie verursacht das Sennetsu-Fieber, ein Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild, die Übertragung erfolgt durch Fischegel in rohem Fisch, und die Erkrankung kommt ausschließlich in Japan und Malaysia vor. Zielzellen des Erregers sind Monozyten und Makrophagen (Tab. 3).

1987 registrierten MAEDA et al. (MAEDA et al., 1987) den ersten klinischen Fall einer durch einen Zeckenstich übertragenen humanen Ehrlichiose in den USA. Die Erstbeschreiber hielten das der Infektion zugrundeliegende Bakterium für *E. canis*. 1991 konnten ANDERSON et al. (ANDERSON et al., 1991) bei ähnlich erkrankten Patienten den Erreger isolieren, und mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) stellte man Unterschiede zu *E. canis* fest. Es handelte sich somit um eine neue *Ehrlichia*-Spezies. Da es aus einer Blutprobe eines Soldaten aus Fort Chaffée im US-Bundesstaat Arkansas stammte, wurde das Bakterium *Ehrlichia chaffeensis* genannt. Das Krankheitsbild, das es auslöst, die humane monozytäre Ehrlichiose (HME), ist geprägt durch Fieber, Transaminasenerhöhung, Myalgien, Thrombopenie, Leukopenie und ein Exanthem. Zielzellen der durch *Amblyomma*- und *Dermacentor*-Zecken übertragenen Bakterien sind wie beim Sennetsu-Fieber Monozyten und Makrophagen. Bis auf Einzelfallbeschreibungen aus Europa (BROUQUI et al., 1995; MORAIS, 1991; PIERARD et al., 1995) ist diese Erkrankung nur in Nordamerika verbreitet, was möglicherweise damit zusammenhängt, dass die natürlichen Vektoren (*Amblyomma*- und *Dermacentor*-Zecken) bislang nicht in Europa nachgewiesen werden konnten (Tab. 3).

Für Europa ist besonders die humane granulozytäre Anaplasiose (HGA), von epidemiologischer Bedeutung. 1994 beschrieben CHEN et al. (CHEN et al., 1994) für 6 Patienten aus den US-Bundesstaaten Minnesota und Wisconsin ein grippeähnliches Krankheitsbild mit Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien, Leuko- und Thrombozytopenie. In Giemsa-Färbungen der Blutaussstriche wurden Einschlusskörperchen in den Granulozyten aufgefunden. Ein solitärer Befall der Granulozyten ist nicht vereinbar mit einer Infektion durch *E. chaffeensis*. Mit Hilfe der PCR konnte eine enge Verwandtschaft des krankheitsauslösenden Bakteriums mit *E. phagocytophila* und *E. equi* bewiesen werden, schließlich wurden diese drei Erreger unter dem Namen *Anaplasma phagocytophilum*

zusammengefaßt (DUMLER et al., 2001). Bis zu dieser Entdeckung ging man davon aus, dass diese beiden Spezies der Gattung *Ehrlichia* ausschließlich tierpathogen seien.

Im Jahre 1997 registrierte man in Slowenien den ersten europäischen Patienten mit einer HGA (PETROVEC et al., 1997). Seitdem sind zahlreiche weitere Berichte über die HGA in europäischen Ländern hinzugekommen. Übertragen werden die Bakterien durch *Ixodes*-Zecken, die sowohl in Nordamerika als auch in Europa heimisch sind. In allen Entwicklungsstadien (Larve, Nymphe, adulte Zecke) nehmen sie Blutmahlzeiten ein und sind somit potentiell infektiös. Die HGA teilt diesen Vektor mit der *Lyme-Borreliose*, der *Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis (FSME)* und der *Babesiose*. (Tab. 3).

Tab. 3: Humanpathogene Erreger der Bakteriengattungen *Ehrlichia*, *Anaplasma* und *Neorickettsia*

<u>Spezies</u>	<u>Verursachte Krankheit</u>	<u>Verbreitung</u>	<u>Erstbeschreibung</u>	<u>Bekannter Überträger</u>	<u>Zielzellen</u>
<i>Neorickettsia (E.) sennetsu</i>	Sennetsu-Fieber	Japan und Malaysia	1954 Japan	Fischegel in rohem Fisch	Monozyten, Makrophagen
<i>E. chaffeensis</i>	Humane monozytäre Ehrlichiose	Nordamerika	1986 USA (Detroit)	Zecken: <i>Amblyomma Dermacentor</i>	Monozyten, Makrophagen
<i>A. phagocytophilum</i>	Humane granulozytäre Anaplasmose	Nordamerika, Europa	1994 USA (Minnesota und Wisconsin)	Zecken: Ixodes	neutrophile Granulozyten

1.4. Pathomechanismen von *A. phagocytophilum*

A. phagocytophilum dringt in neutrophile Granulozyten ein, hemmt den normalen Phagozytosemechanismus, vermehrt sich in den Granulozyten und induziert schließlich deren Apoptose (Abb. 1).

Der spezifische Rezeptor, über den das Bakterium in seine Zielzellen eingeschleust wird, ist der Selectin-Ligand PSGL-1 (P-selectin Glycoprotein Ligand) auf der Oberfläche von neutrophilen Granulozyten (HERRON et al., 2000). Blockiert man diesen Rezeptor mit monoklonalen Antikörpern gegen den NH₂-Terminus oder das Tyrosinsulfatmotiv des PSGL-

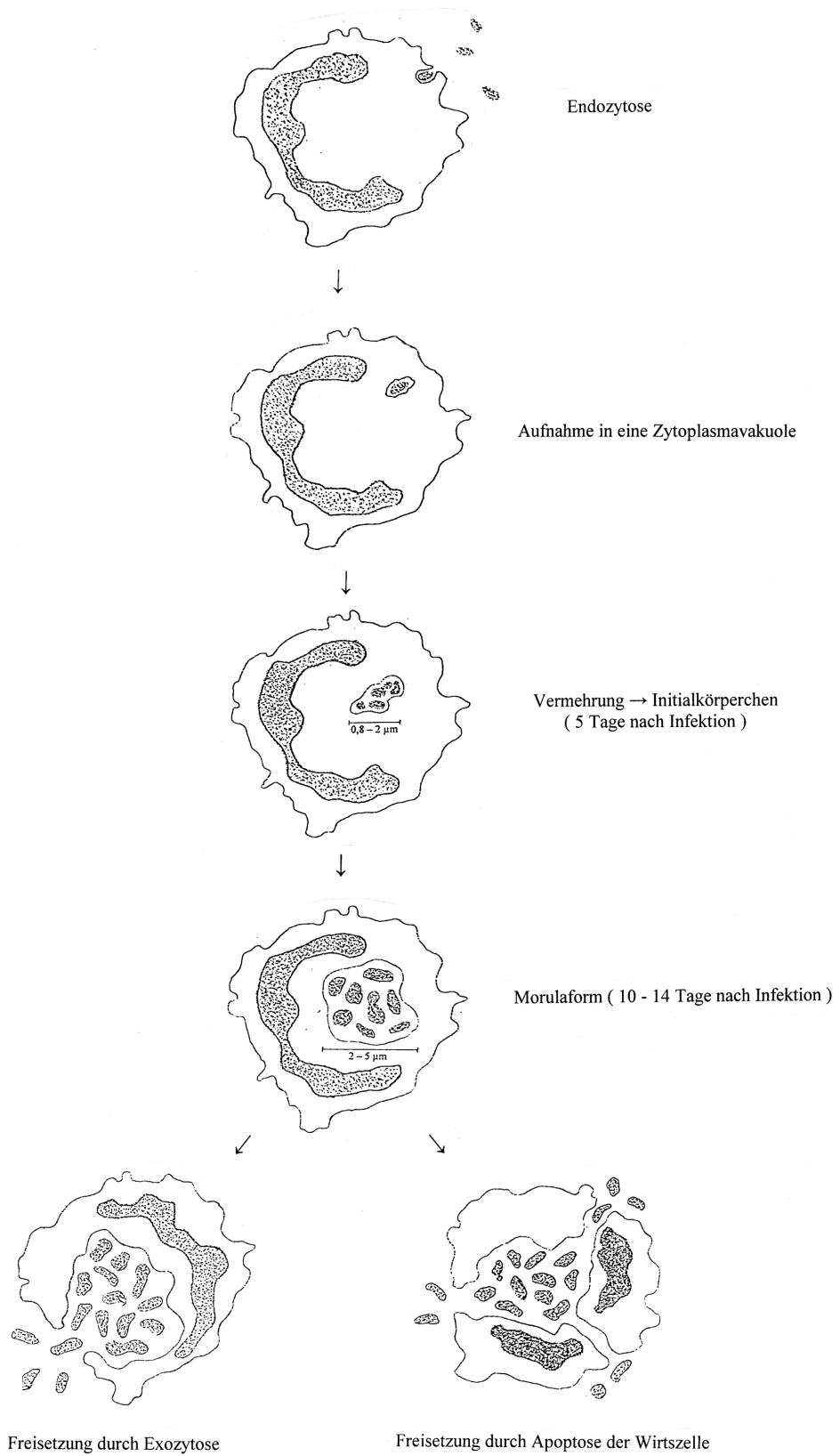


Abb. 1: Infektionszyklus von *A. phagocytophilum*

1-Rezeptors, so kann das Bakterium die Zellen nicht mehr befallen. Mit Hilfe dieses Rezeptors kommt es zur Endozytose und damit zur Aufnahme des Erregers in die Wirtszelle. Nach dem Eindringen in den neutrophilen Granulozyten hält sich *A. phagocytophilum* in einem Einschlusskörperchen (Endosom) auf, das weder einem frühen noch einem späten Endosom entspricht. Das Bakterium verhindert die Fusion der es umschließenden Zytoplasmavakuole sowohl mit zur Bakterienabtötung bestimmten Lysosomen als auch mit Vesikeln des Golgi-Apparates (MOTT et al., 1999; WEBSTER et al., 1998). Der genaue Mechanismus ist jedoch noch unbekannt.

Im Mausmodell wurde gezeigt, dass der Erreger im befallenen Granulozyten die Produktion von Sauerstoffradikalen drosselt, indem er selektiv eine der Hauptkomponenten der NADPH-Oxidase, gp91^{phox}, hemmt. In derselben Studie wurden auch bei HGA-Patienten Populationen von neutrophilen Granulozyten nachgewiesen, die während einer Infektion mit *A. phagocytophilum* keine Sauerstoffradikale produzierten (WANG et al., 2002).

A. phagocytophilum greift mehrfach in die Apoptoseregulation der befallenen neutrophilen Granulozyten ein. Zunächst löst das Bakterium einen antiapoptotischen Effekt aus und verlängert deren Lebenszeit, um sich zu ausreichenden Zahlen zu vermehren. YOSHIE et al. (YOSHIE et al., 2000) stellten eine signifikante Verzögerung der morphologischen Apoptose und des Erscheinens von histonassozierten DNA-Fragmenten im Granulozyten fest. BEDNER et al. (BEDNER et al., 1998) entdeckten dagegen, dass sich in mit *A. phagocytophilum* infizierten HL-60-Zellen zahlreiche für eine Apoptose charakteristische DNA-Strangbrüche entwickelten. Außerdem wird das vor Apoptose schützende Protein Bcl-2 vermindert gebildet und korrelierend mit der stetig steigenden Bakterienzahl in der befallenen Zelle schließlich die Apoptose induziert.

1.5. Prävalenz von *A. phagocytophilum* in europäischen *Ixodes*-Zecken

Ixodes-Zecken sind der natürliche Vektor von *A. phagocytophilum*. Die Prävalenz des Bakteriums in Zecken gibt Auskunft über dessen Verbreitung und hilft außerdem dabei, die Wahrscheinlichkeit einer humanen Infektion nach einem erfolgten Zeckenstich in einer bestimmten Region zu beurteilen. Zur Einschätzung der Prävalenz der HGA in Zecken existieren Studien aus verschiedenen europäischen Ländern. Dazu wurden Zecken gesammelt und anschließend mittels PCR auf das Vorliegen von *A. phagocytophilum* untersucht. Die 9 in

Tabelle 4 zusammengefassten Studien verdeutlichen, dass das Vorkommen dieses Bakteriums in Zecken regional sehr unterschiedlich in Europa verteilt ist. Während in der Schweiz nur 1,3% der untersuchten Zecken von *A. phagocytophilum* befallen waren, konnte in Nordpolen in fast jeder fünften untersuchten Zecke der Erreger nachgewiesen werden. Dabei muss man berücksichtigen, dass in den verschiedenen Studien unterschiedliche Anzahlen an Zecken untersucht wurden. Mit der größeren Anzahl an untersuchten Zecken steigt die Aussagekraft der jeweiligen Studie. Zwei Studien kommen zu dem Ergebnis, dass innerhalb der Entwicklungsstadien der Zecken (schematisch dargestellt in Abb. 2) mit unterschiedlicher Häufigkeit *A. phagocytophilum* aufzufinden ist (HILDEBRANDT et al., 2002; OTEO et al., 2001). Neben Thüringen (6,5%) wurden mit *A. phagocytophilum* infizierte Zecken auch in Süddeutschland (2,2%) nachgewiesen (BAUMGARTEN et al., 1999; HILDEBRANDT et al., 2002). Damit ist auch für Deutschland die Möglichkeit einer Übertragung der HGA auf den Menschen gezeigt. Es wären allerdings weitere epidemiologische Studien wünschenswert, die genauere Zahlen der infizierten Zecken und die Verteilung des Erregers innerhalb der verschiedenen Entwicklungsstadien der Zecken untersuchen.

Tab. 4: Vorkommen von *A. phagocytophilum* in *Ixodes*-Zecken

Land	Autoren, Veröffentlichungsjahr	Zeckenzahl (<i>Ixodes ricinus</i>)	Testmethode	Anzahl der mit <i>A. phagocytophilum</i> infizierten Zecken
South Wales, United Kingdom	(GUY et al., 1998)	60 Zecken	PCR	4 (7%)
Slowenien	(PETROVEC et al., 1999)	93 adulte Zecken	PCR	3 (3,2%)
Schweiz	(PUSTERLA et al., 1999)	1667 Zecken	PCR	21 (1,3%)
Süddeutschland	(BAUMGARTEN et al., 1999)	275 adulte Zecken	PCR	6 (2,2%)
Norwegen	(JENKINS et al., 2001)	341 Zecken	PCR	37 (10,9%)
Spanien	(OTEO et al., 2001)	76 adulte Zecken 203 Nymphen	PCR	4 (5,3%) 49 (24,1%)
Thüringen	(HILDEBRANDT et al., 2002)	62 adulte Zecken 243 Nymphen	PCR	4 (6,5%) 3 (1,2%)

Polen	(STANCZAK et al., 2002)	424 adulte Zecken	PCR	19,2%
Italien	(SANTINO et al., 2002)	1475 Nymphen	PCR	2,7%

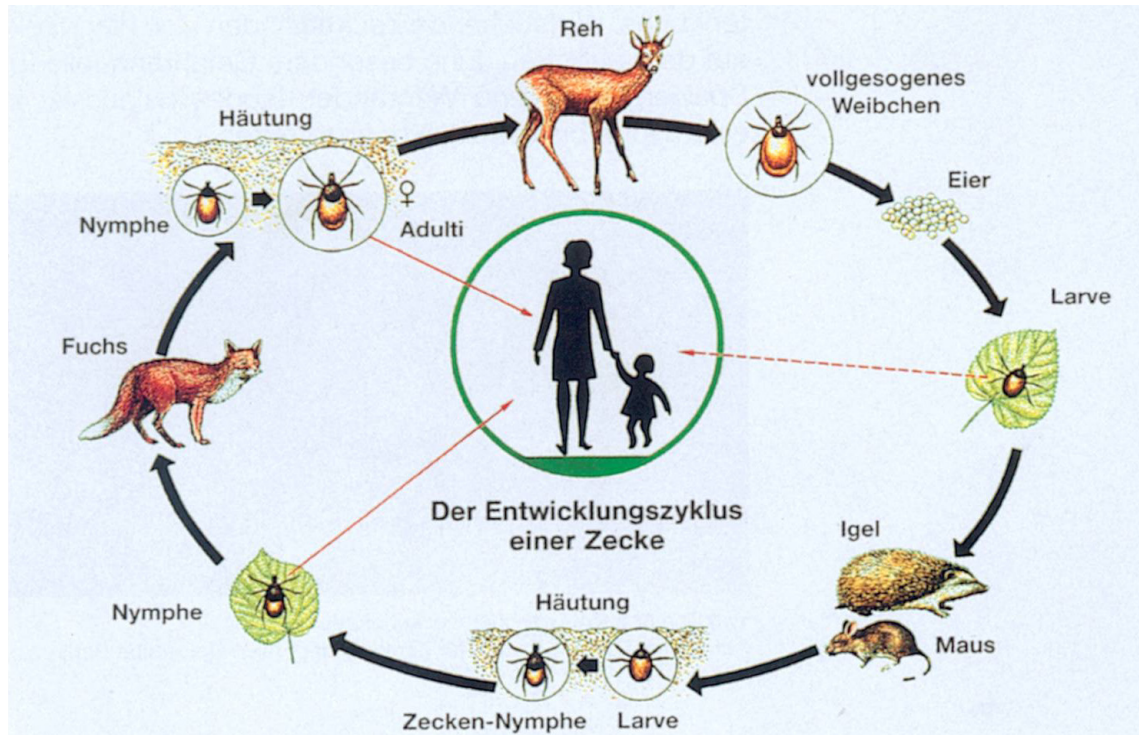


Abb. 2: Der Entwicklungszyklus der *Ixodes*-Zecken

1.6. Die humane granulozytäre Anaplasmosose

1.6.1. Die Klinik der HGA

In zwei Drittel der Fälle verläuft die Infektion asymptomatisch. Nur bei einem Drittel der Infizierten entwickelt sich eine mild oder schwer, u. U. sogar tödlich verlaufende, fiebrige Infektion mit grippeähnlicher Symptomatik. Schwere oder fatale Verläufe kommen besonders bei alten oder immunsupprimierten Patienten und bei Patienten mit schwerer Grunderkrankung vor.

Nach einer Inkubationszeit von 7 bis 28 Tagen manifestiert sich die Krankheit mit unspezifischen Symptomen, wie hohem Fieber ($>38,5^{\circ}\text{C}$), Myalgien, Arthralgien, Schüttelfrost, Schweißausbrüchen, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Auch Organmanifestationen sind möglich. Hepatitis, Nierenfunktionsstörung,

interstitielle Pneumonie, aseptische Meningitis mit Nackensteifigkeit und Verwirrtheit bis zum Koma wurden beschrieben. Selten können eine Rhabdomyolyse oder ein makulo-papulöses Exanthem auftreten. Komplikationen sind akute Niereninsuffizienz, Lungenversagen, opportunistische Sekundärinfektionen, Multiorganversagen und Hämorrhagien. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik sollte man bei einem ähnlichen klinischen Bild differentialdiagnostisch z. B. an folgende Erkrankungen denken:

1. Bei Zeckenstichanamnese: Lyme-Borreliose, FSME, Rückfallfieber, HME, Babesiose, Q-Fieber, Rocky Mountain Spotted Fever.
2. Bei fehlender Zeckenstichanamnese: Leukämie, virale Infektionen oder Autoimmunerkrankungen.

Laborbefunde bei bestehender Infektion sind eine Thrombozytopenie, Leukopenie und eine Erhöhung der Lebertransaminasen (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und Glutamat-Pyruvat-Transaminase), der alkalischen Phosphatase und der Laktatdehydrogenase im Serum. Das C-reaktive Protein und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit sind ebenfalls regelmäßig erhöht. Eine amerikanische und eine österreichische Studie (WALDER et al., 2003; WONG und THOMAS, 1998) zeigten in Seren von HGA-Patienten das Vorhandensein von Anti-Thrombozyten-Antikörpern, welche die Thrombozytopenien im Verlauf einer HGA erklären könnten.

Sowohl Patienten mit HGA als auch solche mit HME haben im Falle einer Symptomatik Fieber, Myalgien, Leukopenie, Thrombopenie und eine Transaminasenerhöhung (Tab. 5). Ein mögliches klinisches Unterscheidungskriterium besteht im gehäuft auftretenden Exanthem bei der HME.

In den USA, in New Haven, Connecticut konnte bei einem HIV-Patienten eine HGA diagnostiziert werden (SPRINGER und ALTICE, 2003). Inwieweit für immunsupprimierte Menschen ein zusätzliches Risiko für eine Infektion mit *A. phagocytophilum* besteht, müssen weitere Studien zeigen.

Der erste pädiatrische Fall einer durch Immunfluoreszenztest (IFT) und PCR bestätigten HGA in Europa wurde 2001 in Slowenien registriert (ARNEZ et al., 2001). HOROWITZ et al. (HOROWITZ et al., 1998) konnten darüber hinaus zeigen, dass eine HGA, die während der Schwangerschaft erworben wurde, perinatal auf das Neugeborene übertragen werden kann. Ob eine in einem frühen Stadium der Schwangerschaft erworbene HGA Auswirkungen auf Mutter und/oder Kind hat, ist nicht bekannt. Allerdings weiß man aus der Veterinärmedizin,

dass das mit dem Erreger der HGA seit 2001 als identisch angesehene Bakterium *E. phagocytophila* in Kühen und Schafen Tot- oder Fehlgeburten verursacht.

Tab. 5: Symptome von HGA und HME.

Humane Granulozytäre Anaplasiose		Humane Monozytäre Ehrlichiose	
Fieber	100%	Fieber	97%
Myalgien	98%	Transaminasenerhöhung	86%
Schüttelfrost	95%	Kopfschmerzen	81%
Thrombopenie	92%	Myalgien	68%
Transaminasenerhöhung	91%	Thrombopenie	68%
Kopfschmerzen	80%	Gewichtsabnahme	66%
Leukopenie, Anämie	50%	Leukopenie	60%
Schwindel	39%	Schwindel	48%
Gewichtsabnahme	37%	Exanthem	36%
Erbrechen	34%	Lymphknotenschwellungen	25%
Nackensteife	22%	Durchfälle	25%
Verwirrtheit	17%	Leibschmerzen	22%
Durchfälle	10%	Verwirrtheit	20%
Leibschmerzen	8%		
Lymphknotenschwellungen	2%		
Exanthem	2%		

1.6.2. Diagnostik

Zur Diagnostik der HGA stehen grundsätzlich 3 verschiedene Methoden zur Verfügung.

Serologisch können Antikörper mittels IFT und Western Blot nachgewiesen werden. Im IFT gilt hierbei eine Probe als positiv, wenn eine Serokonversion (Titer ≥ 64), ein einzelner hoher Titeranstieg auf ≥ 128 oder ein vierfacher Titeranstieg innerhalb von 2 Wochen vorliegt. Trotzdem ist die Serologie zur Diagnose einer akuten Anaplasiose wenig geeignet, da messbare Antikörper-Titer bei mehr als 60% der Patienten erst 7 bis 28 Tage nach der Infektion auftreten (BAKKEN et al., 1996b). Insgesamt kommt es bei 80% der Patienten zu einer Antikörperbildung. Sind Antikörper nachweisbar, bleiben sie oft über mehrere Jahre bestehen. Für retrospektive Untersuchungen ist die Serologie die bevorzugte Methode.

Die PCR aus EDTA-Blut ermöglicht durch die Amplifikation der bakterienspezifischen Nukleotidsequenzen auch die Diagnose der Bakterienspezies (EDELMAN und DUMLER, 1996). Die PCR ist die geeignete Methode zur frühen Diagnosestellung bei einem HGA-Verdacht.

Das Verfahren ist jedoch arbeitsintensiv und kann nur von spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden.

Die Giemsafärbung eines Blut- oder Knochenmarksausstrichs dient zum Nachweis der basophil angefärbten Bakterienkolonien (Morulae) in infizierten Granulozyten. Die mikroskopische Auswertung kann zwar zu einer schnellen Diagnosestellung führen, jedoch ist die Methode nicht sehr sensitiv, denn nicht alle Patienten weisen Morulae in ihren Granulozyten auf. Außerdem erfordert dieser Test eine Durchmusterung einer großen Anzahl von Leukozyten (mindestens 800-1000) in Blutausstrichen von oft leukopenischen Patienten (EVERETT, 1995; AGUERO-ROSENFELD, 2003). Im Gegensatz zur HME, bei der nur 7% der Patienten Morulae in befallenen Zellen im Blutausstrich aufwiesen, wurden bei HGA-Patienten in 20-80% der Fälle Morulae in neutrophilen Granulozyten nachgewiesen (BAKKEN et al., 1996b).

1.6.3. Therapie

Mittel der Wahl bei einer humanen granulozytären Anaplasiose sind Tetracycline. Vorzugsweise wird Doxycyclin in einer Dosierung von 2×100 mg pro Tag für den Zeitraum von 10 – 14 Tagen gegeben. Setzt man Tetracyclin ein, müssen 4×500 mg pro Tag für denselben Zeitraum eingenommen werden.

Liegen Kontraindikationen gegen Tetracycline vor, z. B. Unverträglichkeitsreaktionen oder Schwangerschaft, kann auch Rifampicin in einer Dosierung von 1×600 mg pro Tag für 10 – 14 Tage verabreicht werden. Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline und Cephalosporine) sind nicht wirksam bei einer HGA; im Gegensatz zu vielen anderen intrazellulären Erregern ist *A. phagocytophilum* ebenfalls gegen Erythromycin und Clarithromycin resistent (HOROWITZ et al., 2001; KLEIN et al., 1997).

Die Mehrzahl der Patienten reagiert innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Beginn der Therapie mit einem schnellen Fieberabfall. Nach 2 bis 4 Wochen sind die Patienten meist vollständig genesen.

1.7. Fragestellungen und Ziele

Zurzeit gibt es noch keine epidemiologischen Daten über die Existenz von *A. phagocytophilum* in der Region Berlin/Brandenburg. Daraus ergaben sich folgende Fragestellungen dieser Arbeit:

1. Kommt die HGA in Berlin/Brandenburg vor, so dass man bei entsprechender Symptomatik und Zeckenstichanamnese differentialdiagnostisch an diese Erkrankung denken muss?
2. Bei dem ebenfalls durch Zecken übertragenen Krankheitsbild der Lyme-Borreliose geht das Stadium des *Erythema chronicum migrans* (ECM) mit einer typischen saisonalen Häufung der Infektionen einher. Daher stellte sich auch die Frage nach einer möglichen saisonalen Häufung der HGA.
3. Bei Identifizierung von Personen mit Antikörper-Titern gegen *A. phagocytophilum* sollten darüber hinaus epidemiologische Daten (z. B. Alter, Geschlecht) erhoben werden.
4. Außerdem sollten mögliche Einflüsse auf die Inzidenz der HGA, sofern aus den Daten ableitbar, ermittelt werden.