

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. H. Wagner, Ph. D. (Melbourne))

**Überblick zur globalen Verbreitung der Tularämie und
seroepidemiologische Untersuchung zur menschlichen
Prävalenz von *Francisella tularensis* in Deutschland**

Heidi – Sabrina Priebe

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Dr. h.c. H. Wagner, Ph. D. (Melbourne)
2. apl. Prof. Dr. Th. Chr. Miethke

Die Dissertation wurde am 12.01.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.05.2006 angenommen.

Meinen Eltern und Mathias

III

1	Einleitung.....	1
1.1	Der Erreger	1
1.2	Ätiologie	1
1.3	Reservoir und Infektionswege.....	2
1.4	Klinik.....	3
1.5	Diagnose	4
1.6	Therapie, Prognose und Prophylaxe	5
2	Zielstellung.....	6
3	Material und Methoden.....	7
3.1	Die verwendeten Seren	7
3.2	Indirekter Sandwich-ELISA zum Antikörpernachweis	9
3.3	Der Western Blot.....	14
3.4	Die Literaturrecherche	16
4	Ergebnisse.....	18
4.1	Die globale Verbreitung der Tularämie	18
4.1.1	<i>Die Tularämie in Deutschland.....</i>	<i>18</i>
4.1.1.1	Die Tularämie in Deutschland 1949-1960.....	20
4.1.1.2	Tularämie in der DDR 1974-1989.....	22
4.1.1.3	Tularämie in der BRD 1961-1989.....	23
4.1.1.4	Tularämie in Deutschland seit 1990.....	24
4.1.1.5	Geographische Verteilung der Tularämie seit 1974	27
4.1.1.6	Sterblichkeitsrate der Tularämie	28
4.1.2	<i>Die Tularämie in Europa</i>	<i>30</i>
4.1.2.1	Nordeuropa.....	30
	Dänemark.....	30
	Finnland	30
	Norwegen.....	31
	Schweden	32
4.1.2.2	Mittel- und Westeuropa.....	34
	Belgien.....	34
	Frankreich	34
	Großbritannien.....	36
	Italien.....	36
	Niederlande	37
	Österreich.....	37
	Schweiz.....	39
	Spanien	39

IV

4.1.2.3	Südosteuropa	40
	Albanien.....	40
	Bosnien-Herzegowina.....	40
	Bulgarien.....	40
	Griechenland	41
	Serbien und Montenegro	41
	Kroatien	42
	Mazedonien.....	43
	Rumänien	43
	Slowenien.....	43
	Türkei.....	43
4.1.2.4	Osteuropa	45
	Estland	45
	Lettland.....	45
	Litauen.....	45
	Polen.....	45
	Russische Föderation	46
	Slowakei.....	46
	Tschechische Republik.....	47
	Ukraine	49
	Ungarn	50
	Weißrussland.....	50
4.1.3	<i>Die Tularämie in Nordamerika.....</i>	<i>51</i>
4.1.3.1	USA.....	51
4.1.3.2	Kanada.....	67
4.1.3.3	Mexiko.....	67
4.1.4	<i>Die Tularämie in Mittel- und Südamerika.....</i>	<i>67</i>
4.1.5	<i>Die Tularämie in Asien</i>	<i>68</i>
4.1.5.1	Japan.....	68
4.1.5.2	Georgien.....	68
4.1.5.3	Republik Kasachstan.....	69
4.1.6	<i>Die Tularämie in Afrika</i>	<i>69</i>
4.1.7	<i>Die Tularämie in Australien.....</i>	<i>69</i>
4.2	Seroepidemiologische Untersuchung in Deutschland.....	70
5	Diskussion	74
5.1	Die Tularämie in Deutschland.....	74
5.1.1	<i>Die Entwicklung der Tularämie in Deutschland und die aktuelle Situation.....</i>	<i>74</i>
5.1.2	<i>Die Verteilung innerhalb Deutschlands</i>	<i>75</i>
5.1.3	<i>Probleme bei der Datenauswertung.....</i>	<i>76</i>

5.2	Die globale Verbreitung der Tularämie	77
5.2.1	<i>Die Tularämie in Europa</i>	77
5.2.2	<i>Die Tularämie außerhalb Europas</i>	80
5.3	Die Tularämie - eine potenzielle biologische Waffe ?	82
6	Zusammenfassung	84
7	Literatur	85
8	Danksagung	96
9	Abkürzungen	97
10	Lebenslauf	98

1 Einleitung

1.1 Der Erreger

Die Tularämie ist eine auf den Menschen übertragbare Zoonose, welche durch die Infektion mit *Francisella tularensis* (früher: *Bacterium tularensis*) hervorgerufen wird. Sie wurde erstmalig im Jahre 1911 von G.W. McCoy bei Erdhörnchen im Tulare County, Kalifornien, als eine pestähnliche Erkrankung beschrieben, isoliert und später von Edward Francis intensiv untersucht (Jellison, 1996) wurde.

1974 benannte man ihm zu Ehren den Erreger offiziell in *Francisella tularensis* um. Andere Bezeichnungen der Tularämie wie „rabbit fever“ und „deerfly fever“ in den USA, „hare fever“ oder „Yato-Byo“ in Japan, „trappers ailment“ in Asien und Europa oder aber „Hasenpest“ in Deutschland lassen auf eine globale Verbreitung und eine lang bekannte Verbindung mit wilden Tieren schließen (Wong, 1999).

1.2 Ätiologie

F. tularensis (Familie: *Pasteurellaceae*, Genus: *Francisella*) ist ein 0,2–0,7 µm mal 0,2 µm kleines, gram-negatives, hochgradig pleomorphes, unbewegliches, strikt aerob wachsendes und fakultativ intrazellulär lebendes Bakterium. Es bildet keine Sporen, besitzt aber dennoch eine hohe Tenazität. Unter kühlen und feuchten Bedingungen wie zum Beispiel im Erdboden, in Oberflächengewässern oder Tierkadavern kann das Bakterium monatelang überleben (Grunow, 2001).

Innerhalb des Genus unterscheidet man phäno- und genotypisch die zwei Spezies:

F. tularensis und *F. philomiragia*. *F. tularensis* gliedert sich weiter in die vier Subspezies: *ssp. tularensis* (Jellison Typ A), *ssp. holarctica* (Jellison Typ B), *ssp. mediaasiatica* und *ssp. novicida*. Klinisch bedeutsam sind jedoch vorwiegend die beiden Erstgenannten.

F. tularensis ssp. tularensis kommt vorwiegend in Nordamerika vor und hat die höchste Virulenz im Vergleich zu den anderen Subspezies. Als Ursache hierfür wird unter anderem die Ausbildung einer relativ dicken Kapsel diskutiert (Grunow, 2001). Im Wesentlichen sind die Virulenzfaktoren allerdings noch nicht bekannt.

Von der gegenwärtig nahezu abgeschlossenen Entschlüsselung des Genoms erhofft man sich zu dieser Fragestellung einen erheblichen Erkenntniszuwachs. Bisher liegt die Gensequenz von *F. tularensis ssp. tularensis* SCHU S4 in ihrer Gesamtheit vor, was mit fortschreitender Annotierung bereits jetzt auf neue Erkenntnisse zu Virulenzmarkern und Strukturen dieser Bakterien hoffen lässt (Larsson, 2005).

Das Biovar B, *F. tularensis holarctica*, wird vorwiegend in Europa und Asien, seltener auch in Nordamerika gefunden. Eine serologische Unterscheidung der einzelnen Subspezies, ausgenommen *ssp. novicida*, ist bisher nicht möglich (Hoel, 1991; Gurycova, 1998).

1.3 Reservoir und Infektionswege

Die Tularämie ist in der Natur weit verbreitet und konnte bisher in über 250 Tierarten, darunter Säugetiere, Vögel, Fische, Amphibien, Arthropoden und Protozoen, nachgewiesen werden (Morner, 1992). Tatsächliche Reservoirs für *F. tularensis* sind hingegen bisher noch nicht eindeutig identifiziert (Tärnvik, 2003). Obwohl Krankheitsausbrüche zunehmend mit Säugetieren (vor allem Nagetieren) in Verbindung gebracht werden können (Tärnvik, 2003), existieren bisher keine Beweise dafür, dass sie auch ein Reservoir darstellen. Experimentelle Untersuchungen zeigten vielmehr, dass, sofern die betroffenen Tiere eine Infektion überleben, die Erreger effektiv eliminiert werden und sich eine starke, zellvermittelte Immunität ausbildet (Tärnvik, 2003; 2004).

Auch die Vermutung, dass Vögel ein Reservoir bilden, ließ sich bisher nicht beweisen. Zwar konnten lebende Erreger in den Exkrementen der Tiere nachgewiesen werden, für eine Verbreitung der Tularämie entlang der Flugrouten gibt es keinerlei Anhalt. Eine Weiterverbreitung durch Vögel ist daher nicht sehr wahrscheinlich. Ähnlich verhält es sich bei den Arthropoden. Zwar können auch sie die Tularämie übertragen, eindeutige Nachweise darauf, dass sie ein Reservoir darstellen (Tärnvik, 2003) gibt es jedoch nicht.

Ein weiterer wichtiger Übertragungsweg ist das Wasser. Krankheitsausbrüche nach Wasserkontakt sind in Osteuropa schon seit den 30er Jahren bekannt. Das aktuellste Beispiel ist eine kleine Epidemie, die sich in den Jahren 1997/1998 in Spanien ereignet hat. Hier erkrankten 19 Personen beim Fischen von Flusskrebsen an der ulceroglandulären Form der Tularämie (Anda, 2001).

Die Entdeckung eines Reservoirs für Legionellen, einer ebenfalls intrazellulär lebenden Bakterienart, in Protozoen warf die Frage auf, ob selbiges auch für *F. tularensis* zutreffen könnte. Eine Vermehrung des Erregers konnte allerdings bisher nur unter experimentellen Bedingungen nachgewiesen werden (Berdal, 1996; Tärnvik, 2003).

Menschen jeden Alters, Geschlechts oder Rasse können an Tularämie erkranken (Jacobs, 2001). Einem erhöhten Infektionsrisiko unterliegen unter anderem Jäger, Wildhändler und Beschäftigte in der Land- und Forstwirtschaft. Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko für Laborpersonal beim Umgang mit dem Erreger.

Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist dagegen unwahrscheinlich (Grunow, 2001).

1.4 Klinik

Die Tularämie beginnt meist mit den uncharakteristischen Symptomen einer Grippe, wie Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen, gefolgt von schmerzhaftem Anschwellen der Lymphknoten (Lymphadenopathie). Die Inkubationszeit kann zwischen einem Tag und mehr als einem Monat variieren, liegt aber meist zwischen 3-6 Tagen (Ohara, 1991). In Abhängigkeit von der Eintrittspforte, der Virulenz der Erreger sowie der Infektionsdosis können die nachfolgend aufgeführten Formen auftreten.

Der **ulceroglandulären** Form der Tularämie gehen meist Kontakt mit infizierten Tieren oder Insektenstiche bzw. -bisse voraus. Klinisch imponiert bei Krankheitsausbruch ein ulzerierender Primäraffekt an der Eintrittsstelle des Erregers über die Haut, gefolgt von teilweise massiver Schwellung der regionalen Lymphknoten. Die **glanduläre** Variante zeigt einen ähnlichen Verlauf, jedoch ohne Hautulzerationen.

Beim **oculoglandulären** Erscheinungsbild dominiert zumeist eine einseitige Konjunktivitis das klinische Krankheitsbild. Zusätzlich kann es zur Schwellung der präaurikulären Lymphknoten kommen. Eine Infektion erfolgt hier nicht selten als Schmierinfektion durch den Patienten selber oder aber bei Kontakt mit kontaminierten Stäuben.

Werden die Erreger über kontaminiertes Wasser oder Lebensmittel oral aufgenommen, so kann es neben Blasenbildung im Mund- und Rachenraum auch zu Stomatitiden und Pharyngitiden, begleitet von Schwellungen der Halslymphknoten, kommen. In solchen Fällen spricht man von der **oropharyngealen** Form der Tularämie.

Die **respiratorische** Variante kann sich durch verschiedene pulmonale Symptome wie z.B. Dyspnoe, Husten oder atemabhängige Schmerzen äußern. Im Röntgenbild lassen sich pneumonische Infiltrate und hiläre Lymphknotenschwellungen nachweisen. Diese schwerste Verlaufsform der Tularämie wird meist bei landwirtschaftlichen Arbeitern beobachtet, die sich durch Inhalation von kontaminiertem Staub infizieren.

Bei der **typhösen** Tularämie sind neben hohem Fieber und einem generellen Krankheitsgefühl keine spezifischen Symptome und Infektionswege zu erkennen und der Aufnahmeweg des Erregers ist nicht zu eruieren (Grunow, 2001; Tärnvik, 2003; Tärnvik, 2004).

Im Falle einer primären Generalisation können sich typhöse Verläufe unter pulmonaler Beteiligung auch ohne vorheriges Auftreten von Krankheitszeichen bis hin zum infektiös – septischen Schock entwickeln. Eine sekundäre Generalisierung nach hämatogener Ausbreitung des Erregers aus nekrotisierenden, einschmelzenden Lymphknoten oder aus lokalen Primärherden der Haut ist ebenfalls möglich. In seltenen Fällen werden Komplikationen wie Meningitis, Enzephalitis, Perikarditis, Peritonitis, Osteomyelitis, Milzruptur oder Thrombophlebitis beobachtet (Grunow, 2001).

1.5 Diagnose

Das klinische Bild der Tularämie kann sehr unspezifisch sein. Differentialdiagnostisch wegweisend sind Hautulzerationen in Kombination mit Lymphknotenschwellungen. Ein direkter Erregernachweis durch Anzucht aus peripherem Blut, Abstrichen und Biopsaten ist schwierig. Da es sich um einen hochinfektiösen Erreger handelt, sollte diese Diagnostik Speziallaboratorien (BSL 3) vorbehalten sein. Weiterhin stehen zum direkten Erregernachweis molekularbiologische Verfahren wie PCR und ELISA zur Verfügung (Grunow, 2001). Ein serologischer Nachweis kann durch den Anstieg (≥ 4 -fach) spezifischer Antikörper (meistens in der zweiten Krankheitswoche) geführt werden. Bereits ein einmalig hoher Antikörpertiter, insbesondere in nicht endemischen Regionen, kann die Diagnose bestätigen (z.B. ELISA, Mikroagglutination).

Differentialdiagnostisch sollte aufgrund der vielfältigen klinischen Erscheinungsformen der Tularämie an folgende Krankheitsbilder gedacht werden: Lymphadenitiden bei Streptokokken – oder Staphylokokkeninfektionen, Lymphome, Pest, Katzenkratzkrankheit,

Brucellose, infektiöse Mononukleose, Lungenmykosen, Mykoplasmen-Pneumonien, Mumps, Tuberkulose Aktinomykosen, Q-Fieber, Typhus, Lymphome, Karzinome.

Umgekehrt empfiehlt es sich bei oben aufgeführten Krankheiten, gerade bei „Tularämieverdächtigen“ Anamnesen (z.B. Jäger, Hasenkontakt) auch die Tularämie als Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen (Grunow, 2001).

1.6 Therapie, Prognose und Prophylaxe

Die Bestimmung des richtigen Antibiotikums zur Behandlung der Tularämie ist schwierig, da die Organismen auf den Medien, die bei standardisierten Empfindlichkeitstestungen verwendet werden, nicht anwachsen (Jacobs, 2001).

Zur medikamentösen Therapie haben sich Streptomycin und Gentamicin bewährt (Evans, 1985, Jacob, 2001, Grunow, 2001), es gibt aber auch verschiedene Untersuchungen, in denen von erfolgreichen Behandlungen mit Flourchinolonen (Ciprofloxacin, Levofloxacin) berichtet wird (Limaye, 1999; Johansson, 2000; 2001).

Streptomycin gilt als Mittel der Wahl in der Erwachsenenbehandlung. Initial werden 7,5 bis 10 mg/ kg alle 12 Stunden intramuskulär für 7 – 10 Tage verabreicht. Allerdings sind die bekannten Nebenwirkungen des Streptomycins und entsprechende Kontraindikationen zu beachten. Bei Kindern erfolgt eine Dosisanpassung auf 30 - 40 mg/kg/ Tag in zwei Dosen. Alternativ ist Gentamicin in einer Dosierung von 1,7 mg/kg i.v. oder i.m. alle 8 Stunden ebenso effektiv (Jacobs, 2001).

Unbehandelt bestehen die genannten Krankheitssymptome in der Regel zwischen einer und vier Wochen; Krankheitsverläufe über Monate hinweg sind jedoch auch möglich (Jacob, 2004). Prognostisch muss zwischen Infektionen mit *F. tularensis* Typ A und B unterschieden werden. Während *F. tularensis* Jellison Typ B für den Menschen nicht letal endet, wird beim unbehandelten Jellison Typ A eine Gesamtleblichkeit von 5 – 10 % beschrieben (Tärnvik, 2003).

2 Zielstellung

Ein Schwerpunkt der Forschungsarbeit des Institutes für Mikrobiologie der Bundeswehr in München ist die Tularämie. Neben der Entwicklung und Etablierung von Verfahren zum Erregernachweis und zur Diagnostik beschäftigt sich das Institut als nationales Konsiliarlaboratorium für Tularämie auch unter anderem mit Untersuchungen zur Prävalenz dieser Erkrankung in Deutschland.

Primäres Ziel dieser Arbeit ist es, mit Hilfe von Serumproben aus dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 des Robert Koch-Institutes in Berlin eine aktuelle Aussage zur gegenwärtigen Seroprävalenz der Tularämie in Deutschland treffen zu können.

Darüber hinaus soll die Frage beantwortet werden, ob Besonderheiten, wie z.B. geographische Ballungsräume, saisonale Höhepunkte der Erkrankung, besonders exponierte Berufsgruppen, identifiziert werden können oder aber ein oder mehrere Vektoren existieren, welche die Tularämie hierzulande bevorzugt übertragen.

Nach intensiver Literaturrecherche stellte sich heraus, dass im Vergleich zu anderen Ländern wie Österreich, USA, Schweden oder Japan für Deutschland nur spärliche und zudem kaum aktuelle Informationen über stattgehabte Infektionen vorliegen. Lediglich die Arbeit „Die globale Verbreitung der Tularämie“ von K. Pfahler-Jung (1989) gibt hierzu Auskunft, allerdings ausschließlich bis zum Jahr 1985. Weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit soll daher sein, im Rahmen einer eigenen Literaturrecherche Daten zur aktuellen Verbreitung der Tularämie weltweit sowie insbesondere auch in Deutschland zu präsentieren.

3 Material und Methoden

3.1 Die verwendeten Seren

3.1.1 Testseren

Die zur Ermittlung der Tularämie - Seroprävalenz in Deutschland verwendeten 6630 Serumproben stammen aus dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 und wurden freundlicherweise vom Robert Koch – Institut in Berlin zur Verfügung gestellt.

Bundes - Gesundheitssurvey 1998

Mit dem Bundes – Gesundheitssurvey 1998 begann im Oktober 1997 die erste gesamtdeutsche Studie zum Gesundheitszustand der deutschen Bevölkerung. In einer repräsentativen Querschnittsuntersuchung wurden 7124 Personen zwischen 18 bis 79 Jahren medizinisch untersucht und zu gesundheitsrelevanten Themen befragt. Die Datenerhebungen einschließlich der Nachfassaktionen waren im März 1999 abgeschlossen.

Wegen möglicher Unterschiede im Gesundheitszustand und im Gesundheitsverhalten zwischen Ost- und Westdeutschland wurde ein disproportionaler Ansatz der Stichproben zugunsten der neuen Bundesländer gewählt: 2419 Probanden in 40 Sample Points in den neuen und 4705 Probanden in 80 Sample Points in den alten Bundesländern (siehe auch Abbildung 1). Die Stichproben wurden aus den Einwohnermelderegistern gezogen; sie waren so angelegt, dass nach einer entsprechenden Gewichtung repräsentative Aussagen für Deutschland getroffen sowie Vergleiche zwischen Ost und West (neue und alte Bundesländer) vorgenommen werden konnten. Der Gesundheitssurvey (Kern), dem noch weitere Untersuchungsteile angegliedert waren, enthielt die wichtigsten Merkmale und Indikatoren, die zur Beschreibung der gesundheitlichen Lage, der Morbiditätstrends und der regionalen Differenzen notwendig waren. Zu ihnen gehörten unter anderem Angaben zur Inzidenz und Prävalenz von Krankheiten und Risikofaktoren, zu gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen und Lebensbedingungen sowie zur Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Thefeld, 1999). Aus dem so ermittelten Datenpool wurden uns folgende Items für die vorliegende Arbeit zur Verfügung gestellt: Alter, Geschlecht, Bundesland sowie Berufsstand.

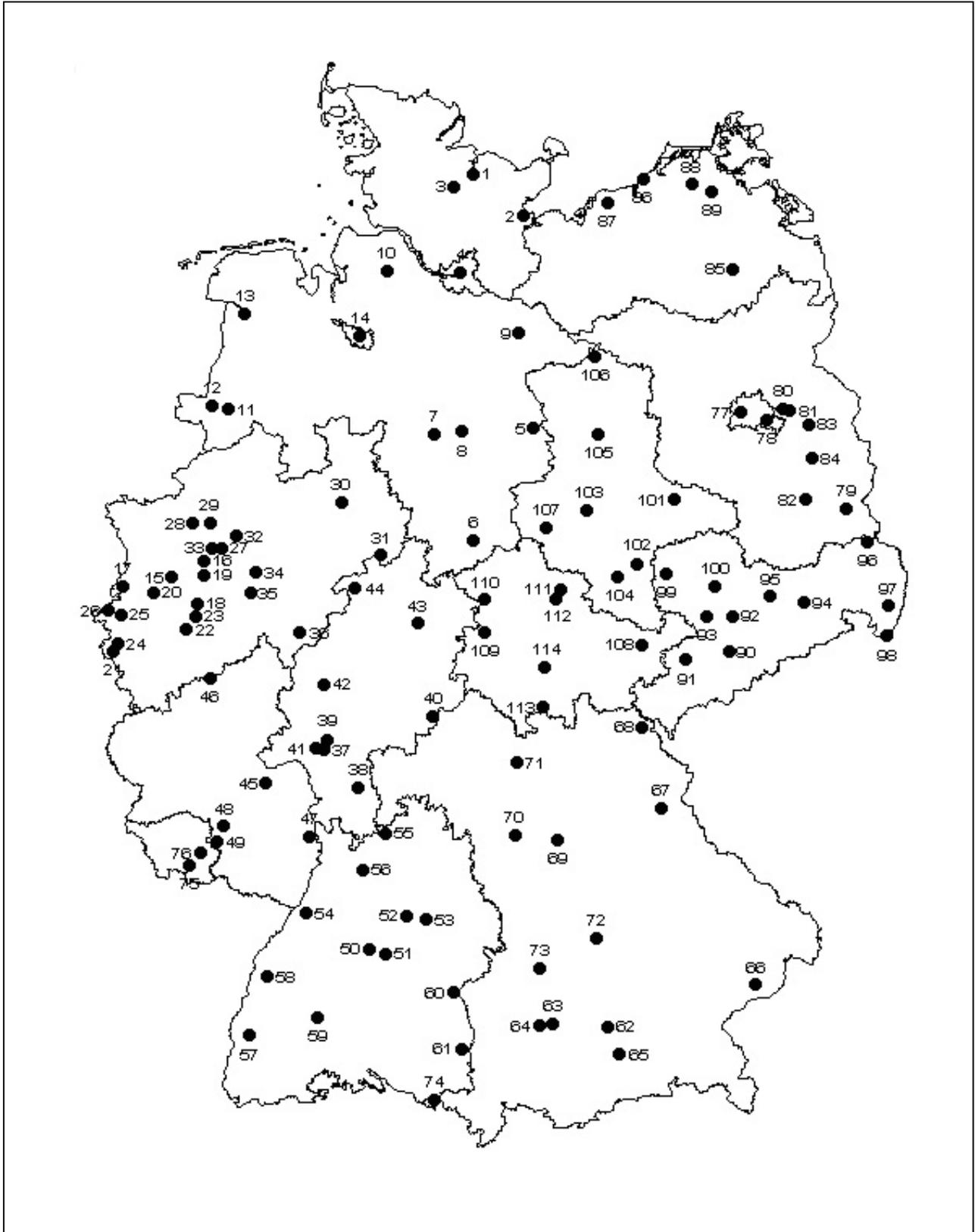


Abbildung 1: Sample –Points des Bundes – Gesundheitssurvey 1998

Quelle: Robert Koch-Institut, 2003

Übernahme und Transport der Seren

Von den 7124 Seren der Studie konnten für uns vom Robert Koch-Institut Berlin 6630 kryokonserviert im Rahmen einer zusätzlichen Nachuntersuchung bereitgestellt werden. Aus den einzelnen Eppendorf-Cups wurden, nach Auftauen, je 10 µl entnommen und mit 90 µl Verdünnungspuffer (Ziegenserum 1: 10 mit PBS/ Tween 0,05 %) in Mikrotiterplatten pipettiert. Für den Weitertransport nach München wurden die verdünnten Seren anschließend erneut tiefgekühlt.

Untersuchung der Seren

Die Untersuchung der Serumproben erfolgte in drei Arbeitsschritten. Zuerst wurden sämtliche Seren mittels ELISA unter Verwendung eines polyvalenten Antikörpers einem groben Primärscreening unterzogen. Alle Seren, die bei der photometrischen Messung einen OD_{450 nm} - Messwert von größer als 0,18 aufwiesen, wurden als „möglich positiv“ eingestuft und in einem Bestätigungs- ELISA mittels Isotypendifferenzierung (IgA, IgG und IgM) weiter spezifiziert. Mit Hilfe eines abschließenden Western Blots wurde das ELISA - Ergebnis dieser Seren validiert.

3.1.2 Positiv – und Negativkontrollen

Das Positivkontrollserum bestand aus einem Pool von drei bis fünf vorgetesteten positiven Patientenseren (Serumsammlung des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr).

Die Auswahl der Negativseren erfolgte randomisiert aus einem Kollektiv gesunder Blutspender.

3.2 Indirekter Sandwich-ELISA zum Antikörpernachweis

3.2.1 Verwendete Lösungen, Materialien und Geräte

Mikrotek MMP 4008

Mikrotec, Willich, Deutschland

96 – Well – Mikrotiterplatten (Polysorp)

Nunc, Wiesbaden, Deutschland

Mikroplate-Washer

Tecan, Crailsheim, Deutschland

Extraktionspuffer	Abbott, Wiesbaden, Deutschland
Ziegenserum, 10 %	Gibco, Eggenstein, Deutschland
Positiv-/Negativkontrolle	InstMikroBioBw, München, Deutschland
LPS (hochrein) <i>F. tularensis</i>	InstMikroBioBw, München, Deutschland
LVS <i>F. tularensis</i>	InstMikroBioBw, München, Deutschland
LVS	InstMikroBioBw, München, Deutschland
Tween® 20	Merck, Darmstadt, Deutschland
KH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , NaHCO_3	Merck, Darmstadt, Deutschland
Na_2CO_3 , H_2SO_4 , NaCl (0,9%)	Merck, Darmstadt, Deutschland
Phenolrot-Stammlösung	Merck, Darmstadt, Deutschland
Schwefelsäure (0,25 M)	Merck, Darmstadt, Deutschland
Testseren	RKI, Berlin, Deutschland
Proteinase K	Roche, Mannheim, Deutschland
TMB (66% for enzyme immunoassays)	Seramun, Dolgenbrodt, Deutschland
Goat-anti-human IgA-POD	Sigma, Taufkirchen, Deutschland
Goat-anti-human IgG-POD	Sigma, Taufkirchen, Deutschland
Goat-anti-human IgM-POD	Sigma, Taufkirchen, Deutschland
Goat-anti-human Ig - POD polyvalent	Sigma, Taufkirchen, Deutschland

Puffer:

Coatingpuffer (pH 9): 0,8 g Na_2CO_3 , 2,92 g NaHCO_3 ad 750 ml Aqua dest.

Verdünnungspuffer: 10% Ziegenserum ad 0,05% PBS/Tween 20

Waschpuffer (pH 7,2): PBS-Lösung unsteril + 0,05 % Tween® 20

3.2.2 Testbedingungen

Die Testdurchführung erfolgte in 96-Well-Mikrotiterplatten. Nach jedem Versuchsschritt wurden die Testplatten mit Folie abgeklebt und sofort inkubiert. Dies diente der Vermeidung von Kontaminationen und Austrocknung der zupipettierten Lösungen.

Die Durchführung erfolgte nach einer optimierten, standardisierten Verfahrensanweisung unter Qualitätssicherungsmaßnahmen, wie sie vom InstMikroBioBw zuvor festgelegt wurden (Grunow, 2005), um vergleichbare Ergebnisse bei verschiedenen aufeinander folgenden Testansätzen zu gewährleisten.

3.2.3 Belegung der Mikrotiterplatten

Die Mikrotiterplatten wurden wie in den folgenden Abbildungen belegt.

Es wurden zwei verschiedene ELISA - Ansätze durchgeführt: im ELISA Primär-Screening wurden als Detektorantikörper ein polyvalentes anti-human-Ig-POD Konjugat verwendet, im Bestätigungs - ELISA zur Isotypendifferenzierung zudem noch anti-human-IgA, -IgG und -IgM-POD Konjugate eingesetzt.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
B	PK	PK	P3	P3	P9	P9	P15	P15	P21	P21	P27	P27
C	PK	PK	P4	P4	P10	P10	P16	P16	P22	P22	P28	P28
D	NK	NK
E	NK	NK										
F	P1	P1										
G	P2	P2										
H	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
	1:250	1:500	1:250	1:500	1:250	1:500	1:250	1:500	1:250	1:500	1:250	1:500

Abbildung 2: Belegung der Mikrotiterplatten bei ELISA Primärscreening

PK= Positivkontrolle, NK= Negativkontrolle, B: Blank/Leerwert

P1, P2,..... Serumproben mit der Endverdünnung 1:250 bzw. 1:500

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Ig
A	PK	PK	P1	P1	P3		P5		P7		B	B	A
B	PK	PK	P1	P1							B	B	G
C	PK	PK	P1	P1							B	B	M
D	PK	PK	P1	P1							B	B	Poly
E	NK		P2		P4		P6		P8		B	B	A
F											B	B	G
G											B	B	M
H											B	B	Poly
	1:250	1:500	1:250	1:500	1:250	1:500	1:250	1:500	1:250	1:500	1:250	1:500	

Abbildung 3: Belegung der Mikrotiterplatten beim Bestätigungs-ELISA mittels Isotypendifferenzierung

PK= Positivkontrolle, NK= Negativkontrolle, B: Blank/Leerwert

P1, P2,..... Serumproben mit der Endverdünnung 1:250 bzw. 1:500

3.2.4 Durchführung des ELISA

LPS – Aufbereitung

Einige Ösen des LVS *F. tularensis* wurden in NaCl – Lösung oder PBS auf eine OD_{460 nm} von 1,0 suspendiert und in Extraktionspuffer 1: 2 verdünnt. Nach 30 min im Wasserbad (100°C) wurde die Verdünnung abgekühlt und steril filtriert. Proteinase K (3,3 mg/ml) wurde in Extraktionspuffer verdünnt und im Verhältnis 1:2 zur LPS- Lösung zugegeben. Nach anschließendem Erhitzen auf initial 60 °C (2 h) und nachfolgend auf 100°C (25 min) wird die Suspension über Nacht in PBS- Puffer dialysiert.

Beschichtung der Mikrotiterplatten

Jedes Well der Mikrotiterplatten (außer Blanks) wurde mit 50 µl einer 1:20 Verdünnung von LPS in Coatingspuffer beschichtet und über Nacht bei 4°C inkubiert.

Waschen

Zur Entfernung von überschüssiger LPS – Verdünnung wurde die Platte zweimal mit Hilfe eines Mikroplate-Washers mit PBS/Tween 0,05% gewaschen und danach sorgfältig auf Fließpapier ausgeklopft.

Blocken

Um eine spätere unspezifische Antikörperbindung an der Festphase zu vermeiden, wurden die Stellen, an denen kein Antigen gebunden hatte, mit einer 1:10 Verdünnung von Ziegen serum in PBS/ Tween 0,05% geblockt. Dazu wurden je 75 µl dieses Blockpuffers in jedes Well pipettiert. Die anschließende Inkubation erfolgt für 30 min bei 37°C. Durch abschließendes Waschen wurde überschüssiger Blockpuffer entfernt.

Probeninkubation

Die schon im Robert Koch-Institut 1: 10 vorverdünnten Probeseren wurden nun mit je 25 µl Phenolrot (1:2 verdünnt) und Verdünnungspuffer auf letztendlich 1:250 bzw. 1: 500 verdünnt. Im Anschluss daran wurden je 50 µl in die entsprechenden Wells pipettiert und bei 4°C eine Stunde im Kühlschrank inkubiert. Überschüssiges Probenmaterial und somit auch nichtgebundene Antikörper wurden durch einen weiteren Waschgang mit vier Durchgängen entfernt.

Konjugatreaktion

Im ELISA- Primärscreening wurden je 50 µl des 1: 2000 verdünnten polyvalentes anti-human Ig POD Konjugates in jedes Well (außer Blank) gegeben. Beim Bestätigungs-ELISA wurden zusätzlich noch anti-human - IgA, -IgG, und -IgM in der gleichen Verdünnung in die entsprechenden Wells (siehe Abbildung 2 bzw. Abbildung 3) pipettiert. Die Inkubation erfolgte bei 37° C für eine Stunde im Brutschrank. Nicht gebundene Antikörper wurden im letzten Waschgang durch fünfmaliges Waschen entfernt.

Substratreaktion und Stop-Reaktion

Die Bildung des gelben Farbstoffes wurde durch Zugabe von TMB gestartet und nach 15 min durch Schwefelsäure (0,25 M) gestoppt, womit ein Farbumschlag nach Blau verbunden war.

Extinktionsmessung und Datenauswertung

Die Farbintensität in den einzelnen Wells wurde photometrisch gemessen. Zur Verminderung von Messverfälschungen durch z.B. Hintergrundverunreinigungen erfolgte die Messung gegen den Blank bei einer Wellenlänge von 450 nm und einem Referenzfilter von 620 nm. Als Software zur Datenauswertung stand Mikro Win 3.33 zu Verfügung.

3.2.5 Bestimmung der Intra- und Interassay- Varianz

Aus den Ergebnissen aller Positiv- bzw. Negativkontrollen der in einer Serie durchgeführten (Intraassay) bzw. aller ELISA (Interassay) wurden das arithmetische Mittel (μ) und die Standardabweichung (s) nach den üblichen mathematischen Vorgehensweisen ermittelt. Aus den so gewonnenen Daten wurde anschließend die relative Standardabweichung (Variationskoeffizient) $VK=s:\mu * 100$ berechnet

3.3 Der Western Blot

3.3.1 Verwendete Materialien und Lösungen

Ziegenserum, 10 %	Gibco, Eggenstein, Deutschland
LVS –Suspension (OD 2,0)	InstMikroBioBw, München, Deutschland
Positiv-/Negativkontrolle	InstMikroBioBw, München, Deutschland
Transferpuffer	Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland
NuPage- Sample Buffer	Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland
SeeBlue – Marker	Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland
MOPS-Puffer	Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland
Tris-Glycin-Puffer (pH 8)	Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland
4-12% NuPage-Gel 2D – Well	Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland
KH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , NaCl (0,9%)	Merck, Darmstadt, Deutschland
Mercaptoethanol	Merck, Darmstadt, Deutschland
Magermilchpulver	Merck, Darmstadt, Deutschland
Test-Seren	RKI, Berlin, Deutschland
TMB (Membran Peroxidase Substrate)	Seramun, Dolgenbrod, Deutschland
Goat-anti-human Ig - POD polyvalent	Sigma, Taufkirchen, Deutschland

Puffer:

Blotting-Puffer:	40 ml Transfer-Puffer + 960 ml Aqua dest.
PBS-Lösung:	2,15 g KH ₂ PO ₄ , 5,95 g Na ₂ HPO ₄ , 33,95 g NaCl, 5 l Aqua dest.
TBS-Puffer:	8,77 g NaCl, 10ml 1 M Tris- Lösung (pH 8)
Waschpuffer:	1% Magermilchpulver/TBS
Verdünnungspuffer:	10% Ziegenserum ad 0,05% PBS/Tween 20

3.3.2 Durchführung des Western Blot

Vorbereitung des Antigens

Die LVS- Suspension wurde im Verhältnis 2:1:1 mit PBS und NuPAGE – Sample Puffer verdünnt. Mit der Zugabe von 5% Mercaptoethanol kommt es zur Aufspaltung der (verbliebenen) Disulfidbrückenbindungen. Im Anschluss daran wurde die Probe 15 min gekocht, dann sofort 5 min auf Eis gekühlt und 20 min bei 10.000 U/ min zentrifugiert.

Vorbereitung des Gels und Elektrophorese

Nach 4-maligem Spülen der Wells mit MOPS-Puffer wurden 250 µl der Testseren sowie 5 µl SeeBlue-Marker in die jeweiligen Geltaschen pipettiert und die Kammern mit Puffer aufgefüllt. Elektrophorese bei 200 Volt bzw. 120 Milliampere für mindestens 40 min.

Blotten und Blocken

Das Blotten erfolgt bei 25 Volt bzw. 160 mA für eine Stunde. Die Nitrocellulose wurde über Nacht bei 4°C in 50 ml 5% MMP/ TBS und 1 ml Ziegenserum geblockt, anschließend mit Aqua dest. abgespült und in ca. 3 cm breite Streifen geschnitten.

Detektion von Antikörpern gegen *F. tularensis* in den Seren

Inkubation der Seren

Die Serumproben wurden 1:40 mit Verdünnungspuffer verdünnt. Je ein Blotstreifen wurde mit der markierten Seite nach oben in eine Blotkammer gelegt und mit 1 ml der verdünnten Probe für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.

Waschen

Die verdünnten Seren und damit auch ungebundene Antikörper werden abgesaugt. Danach wurden für 5 min in jede Blotkammer 1 ml Waschpuffer gegeben. Dieser Waschschritt wird zweimal wiederholt.

Konjugatreaktion

Goat-anti-human Ig polyvalent POD wird 1:1000 in Puffer verdünnt. Nach Entfernung des Waschpuffers, wurden je 1 ml der Lösung auf die Streifen pipettiert und bei Raumtemperatur 45 min inkubiert. Anschließend 3-maliges waschen und absaugen.

Blotentwicklung

Die Farbentwicklung wurde durch die Zugabe von 800µl TMB – Substrat (precipitating) ausgelöst und nach 10 min durch Aqua dest. gestoppt. Der Streifen wurde zum Trocknen auf Filterpapier ausgelegt.

3.4 Die Literaturrecherche

Im Rahmen der Literaturrecherche wurde sowohl auf Originalliteratur als auch auf Quellen im Internet zurückgegriffen. Wie bereits in der Zielsetzung erwähnt, gibt es keine aktuellen Berichte zur Tularämie-Prävalenz in Deutschland. Zwar lassen sich zahlreiche Einzelfall- wie auch Epidemieberichte finden, diese stammen jedoch ausschließlich aus den 50er und 60er Jahren (Jusatz 1961). Ergänzende aktuellere Daten finden sich dann erst wieder für die 90er Jahre, zusammengetragen durch das Robert Koch-Institut. Eine Zusammenfassung von Infektionen bei Mensch und Tier mit ergänzenden Ausführungen zu potentiellen Vektoren bis zum Jahr 1985 findet sich in „Die globale Verbreitung der Tularämie“ von K. Pfahler-Jung (1989).

Eine chronologische Auflistung sämtlicher Erkrankungsfälle in Deutschland seit dem Jahr der Erstbeschreibung konnte unter Zuhilfenahme von Berichten über meldepflichtige Krankheiten des statistischen Bundesamtes in Wiesbaden, des epidemiologischen Zentrums der ehemaligen DDR sowie des Robert-Koch-Institutes in Berlin erstellt werden. Leider liegen zumeist keine weiterführenden Daten zu den jeweiligen Infektionen vor. Gemäß telefonischer Mitteilung des Robert Koch-Institut werden erst seit 1998 detaillierte Angaben zu Einzelfällen erfasst und dies lediglich auf freiwilliger Basis. Seit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2001 wird zudem für jeden gemeldeten Fall auch ein Datensatz angelegt. Unter der Internetadresse (www3.rki.de/SurvStat.de) erhält man neben personengebundenen Daten (Geschlecht, Alter, Bundesland) auch Informationen über den Zeitpunkt der Meldung der Gesundheitsämter an das Robert-Koch-Institut. Die vermutliche Infektionsquelle sowie das klinische Erscheinungsbilder sind nicht mit erfasst.

Informationen über Tularämie- Erkrankungen in anderen Ländern wurden hauptsächlich im Internet recherchiert. Besonders umfangreiche Internetseiten zu den verschiedensten übertragbaren Infektionskrankheiten mit jährlich aktualisierten, teilweise zusätzlich nach geografischen Gebieten aufgeschlüsselten Fallzahlstatistiken werden in den USA vom CDC (www.cdc.gov/mmwr/summary.html), vom schwedischen Smittskyddsinstitutet (www.smittskyddsinstitutet.se), vom finnländischen National Public Health Institute (<http://www3.ktl.fi/stat>), sowie vom Bundesministerium für Gesundheit und Frauen in Österreich (www.bmgf.gv.at) publiziert.

Neben der Recherche über Internetsuchmaschinen (z.B. www.google.de) wurden insbesondere zur Suche nach Primärliteratur die Literaturdatenbanken „Medline“ und „Pubmed“ zu Hilfe gezogen. Als Schlüsselwörter dienten: „Tularämie“ (oder ähnliche Schreibweisen wie zum Beispiel: tularemia, tularemie, tularemi, tularaemia), „*Francisella tularensis*“, „meldepflichtige/übertragbare Erkrankungen“ sowie „notifiable diseases“.

Vor allem bei Arbeiten aus dem osteuropäischen / asiatischen Raum war ein Zugriff auf die Originalarbeiten nur selten möglich, so dass lediglich die in den Abstracts befindlichen Informationen genutzt werden konnten.

Weitere Hilfsmittel waren zum einen die Internetseite: www.Epinorth.org, ein Bulletin des „Network for Communicable Disease Control in Northern Europe“, als auch die Seite der „World Organisation for Animal Health“ www.oie.int.

Erstere bilden in verschiedenen Statistiken das Vorkommen von Tularämie und weiteren Infektionskrankheiten der skandinavischen Länder, des Baltikums und Teilen der russischen Föderation (Murmansk, Leningrad, Kaliningrad, St. Peterburg) in den Jahren 1999 – 2004 ab. Letztere informiert mit dem Prototypen des „Handistatus II“ (Help with World Animal Disease Status- Version 2) über diverse wichtige Tiererkrankungen und über gemeldete menschliche Infektionen mit Zoonosen; die veröffentlichten Statistiken geben einen weltweiten Überblick für die Jahre 1996 – 2003. Anzumerken bleibt, dass die hier aufgeführten Zahlen bisweilen von den offiziell gemeldeten Zahlen mancher Staaten abweichen. Diese Differenzen sind jedoch zumeist nur sehr gering, sodass die vorliegenden Zahlen für Länder, zu deren Infektionszahlen keine offiziellen Berichte existieren, als Orientierungsgröße bezüglich des nationalen Tularämie-Vorkommens verwendet werden können.

Zusätzlich zur Internetrecherche wurden das „Abstractbook“ der 4. Internationalen Tularämie-Konferenz 2003 in Bath, UK und die „FEMS – Immunology and Medical Microbiology“ (1996) mit den Papers der 1. internationalen Tularämie-Konferenz 1995 in Umea, Schweden als Informationsquelle herangezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Die globale Verbreitung der Tularämie

Die im Folgenden aufgeführten Fallzahlen zur globalen Verbreitung der Tularämie erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da zu einigen Ländern nicht alle eventuell relevanten Dokumente und Informationen zur Verfügung standen. Dennoch ist anzunehmen, dass die Zahlen einen Überblick über die Verbreitung der Tularämie ermöglichen.

4.1.1 Die Tularämie in Deutschland

Tabelle 1 gibt Auskunft über sämtliche gemeldete Tularämiefälle von 1949 bis 2004; insgesamt handelt es sich um 671 Infektionen.

Bis zum Jahr 1989 werden die Gebiete der ehemaligen DDR und die Gebiete der BRD separat aufgeführt, ab 1990 gelten die Zahlen für Gesamtdeutschland. Die Tabelle gibt zudem einen Überblick über die Inzidenzen der einzelnen Jahrgänge sowie registrierte Todesfälle.

Im Anschluss an diesen allgemeinen Überblick folgt eine Darstellung aller aus der zugänglichen Literatur bekannter und gemeldeter Tularämie-Erkrankungen bzw. Epidemien. Wenn möglich erfolgte eine geographische Zuordnung; die Verteilung auf die einzelnen Bundesländer bzw. Regionen ist aus den vorliegenden Tabellen ersichtlich.

Bis 2001 waren Tularämie-Erkrankungen, Todesfälle und Krankheitsverdacht nach dem Bundesseuchengesetz meldepflichtig. Mit dem Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) muss nach §7 nunmehr lediglich eine Meldung bei direkte oder indirekte Erregernachweis erfolgen, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion hinweisen.

Nähere Angaben zu Einzelfällen (Bundesland, Geschlecht, Alter) wurden erst ab 1998 auf freiwilliger Basis erhoben (persönliche Mitteilung von Frau I. Schöneberg, RKI).

Tabelle 1: Gemeldete Tularämie-Erkrankungen und -todesfälle in der BRD, DDR sowie im vereinten Deutschland von 1949-2004

BRD	Jahr	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969
	Fälle		87	117	55	8	7	10	4	9	31	4	3	1	0	3	5	15	1	8	7	3
	Inzidenz		0,2	0,2	0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
	Todesfälle		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0

DDR	Fälle	38	50	1	14	51	8	2	4	2	9	4	0	0	5	1	1	0	0	6	8	0
	Inzidenz	0,2	0,3	< 0,1	< 0,1	0,3	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
	Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BRD	Jahr	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
	Fälle	1	2	1	3	3	6	1	2	0	3	5	2	0	0	3	1	2	1	1	1
	Inzidenz	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
	Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

DDR	Fälle	0	1	2	0	2	1	0	0	0	4	0	1	0	0	0	2	0	0	1	2
	Inzidenz	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
	Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Deutschland	Jahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
	Fälle	1	0	2	2	5	2	2	0	3	2	3	3	5	3	3
	Inzidenz	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
	Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Quellen: 1949-1989: Pöhn, 1994; DDR 1974-1989: Epidemiologisches Zentrum der DDR, Berlin; BRD 1961-1989: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden; 1989-2004 :Epidemiologische Bulletin des Robert-Koch-Institut, Berlin

4.1.1.1 Die Tularämie in Deutschland 1949-1960

Erste Berichte über die Tularämie im Deutschland der Nachkriegszeit liegen seit 1948 vor. Hierbei handelte es sich um einzelne Erkrankungen in Brandenburg (Kreis Teltow 4 Fälle, in Berlin/Mitte 3 Fälle) sowie in Mainz (3 Fälle innerhalb einer Familie). Bei allen Infizierten waren Feldhasen die Überträger. In der Folgezeit bildeten sich nach Jusatz (1961) in Deutschland drei Endemiegebiete: Mecklenburg-Vorpommern (Ostseeküste), die Nordseeküste sowie das Stromgebiet des Mains mit der Region Mainfranken.

Ostseeküste (Mecklenburg-Vorpommern)

Die Tularämie kam bis 1945 in Mecklenburg wie im übrigen Deutschland praktisch nicht vor. Allerdings konnten bis 1951 schon über 67 amtlich gemeldete Fälle, darunter auch Familien-erkrankungen, beobachtet werden. Sämtliche betroffenen Personen hatten sich durch erkrankte Feldhasen infiziert. Zwischen 1952 bis 1955 wurden weitere 89 Tularämiefälle serologisch bestätigt, bei denen in 64 (72%) Fällen Hasen als Infektionsquelle ursächlich waren. Das Alter der Patienten lag zwischen zwei und 81 Jahren. Die Mehrzahl der Infektionen trat an zwei Orten in und um Greifswald sowie in den Kreisen Gnoien und Malchin auf (Mochmann, 1955). In den folgenden Jahren berichtet Mochmann (1957) über eine Erkrankung im Jahr 1955 (42 jährige Frau mit Hasenkontakt) sowie über zwei Einzelerkrankungen und eine Familienerkrankung mit insgesamt sechs Beteiligten. Alle Patienten stammten aus dem Kreis Greifswald und hatten Kontakt mit Hasen. 1960 wurden vier weitere Erkrankungen in der Umgebung von Greifswald und Anklam registriert (Jusatz, 1961).

Nordseeküste (Schleswig-Holstein und Niedersachsen)

Einen besonderen Stellenwert in dieser Region hat die Halbinsel Eiderstedt. Hier trat die Tularämie erstmals im Winter 1950/51 mit mindestens 107 erkrankten Personen auf. Anamnestisch lag in fast allen Fällen Kontakt zu Hasen vor. Im gleichen Gebiet wurden im November 1957 fünf weitere Tularämiefälle registriert. Ein Auslöser der Erkrankung konnte nicht identifiziert werden.

Weitere 31 Tularämiefälle wurden von Ende Dezember 1957 bis Ende April 1958 beobachtet. In zehn Fällen handelte es sich um Gruppenerkrankungen, wobei in der Literatur keine Angabe über eine mögliche gemeinsame Infektionsquelle gemacht wird. Bei insgesamt 18 Personen waren Hasen die Krankheitsüberträger.

Zusammenfassend wurden auf der Halbinsel Eiderstedt von 1957 bis 1958 insgesamt 138 Tularämiefälle registriert (Knothe, 1959). Neben den beschriebenen Erkrankungen in Eiderstedt wurden im Jahr 1950 sieben Tularämieinfektionen in einer Kieler Wildhandlung festgestellt. Ein weiterer Fall ereignete sich im Januar 1958 im Norderdithmarschen und ein Fall im Dezember 1959 in Hamburg. Bei beiden Infektionen waren wahrscheinlich Hasen die Überträger (Jusatz, 1961).

Stromgebiet des Mains und Region Mainfranken (Unterfranken/ Nordbayern)

Die ersten Tularämiefälle in dieser Region traten im Winter 1949/50 im Taubertal (Röttingen, Strüth, Steigerwald) und im Herbst 1950 am Westrand des Steigerwaldes (Wiesenbronn, Castell) auf (Laun, 1953). März 1950 wurde ein Fall in der Universitätsklinik in Würzburg diagnostiziert. Im Verlauf wurden weitere 12 Tularämieinfektionen aus dem Bekanntenkreis dieser Person entdeckt (Schuermann, 1950).

Zwischen 1949-1952 erkrankten insgesamt 50 (im Einzelnen: 1949:18, 1950: 6, 1951: 15, 1952: 11) Personen in Unterfranken, wobei in 38 Fällen der direkte Kontakt mit lebenden, toten oder kranken Feldhasen bestätigt wurde. Die Mehrzahl der betroffenen Personen kam aus ländlichen Gebieten. Eine Ausnahme bildeten vier Patienten, welche sich wahrscheinlich in einer Würzburger Wildhandlung infizierten. Insgesamt überwog die ulceroglanduläre Form der Tularämie mit 23 Fällen. Außerdem traten zehn oropharyngeale, zwei oculoglanduläre, zehn glanduläre Formen ohne erkennbaren Primäreffekt und fünf typhöse Formen auf (Laun, 1953). 1952 ereigneten sich sechs weitere Streufälle in verschiedenen Dörfern der Kreise Aub, Rothenburg, Hassfurt, Neustadt a. d. Aisch und Schweinfurt.

Der erste serologisch gesicherte Todesfall in Deutschland ereignete sich, wie von Jusatz (1961) berichtet, im Juli 1960. Eine 51-jährige Frau aus Frauental (Kreis Mergentheim) infizierte sich ohne Hasenkontakt vermutlich beim Heumachen auf einer Waldwiese.

Verbreitung durch Wildhandlungen

Ein beträchtlicher Teil der zu der damaligen Zeit in Deutschland aufgetretenen Tularämiefälle wurde in Wildhandlungen akquiriert oder durch diese verbreitet.

Von November 1950 bis Mitte Januar 1951 infizierten sich z.B. in einer Frankfurter Wildhandlung acht Personen (eine Kundin, zwei Verkäufer, vier Metzger, ein Wildtransporteur). Die Übertragung erfolgte durch einen Hasen (Schiff, 1952). Zur gleichen Zeit erkrankten in Kiel 30 Personen. Eine dortige Wildhandlung hatte eine Hasenlieferung aus Eiderstedt erhalten und verkauft.

Anfang 1951 wurden neun Fälle aus dem Norderdithmarschen und einer aus Hofheim (Main-Taunus-Kreis) gemeldet (Jusatz, 1961). Von Oktober 1951 bis Januar 1952 infizierten sich vier Mitarbeiter einer Kölner Wildhandlung; ursächlich waren vermutlich Hasen aus Unterfranken (Schulten, 1952). Im Winter 1954/55 erkrankten zwei Mitarbeiter einer Heidelberger Wild- und Geflügelhandlung (Pöhling, 1955). Für den Jahreswechsel 1957/58 meldete Mochmann (1958) zwei weitere Fälle aus Berlin (Ost). Hierbei handelte es sich um ein älteres Ehepaar, das sich im Dezember 1957 einen Hasen in einer Wildhandlung kaufte, diesen zubereitete und Anfang 1958 vermutlich an der ulceroglandulären Form der Tularämie erkrankte. Die Herkunft des Hasen war im Nachhinein nicht mehr zu ermitteln (Mochmann, 1958).

Einzelfälle im übrigen Teil Deutschlands

Einzelne Tularämiefälle wurden zwischen 1950 und 1960 unter anderen aus den Kreisen Helmstedt, Hagen, Darmstadt, Giffhorn, Ziegenhagen (Hessen), Münster, Hildesheim und Tirschenreuth sowie aus dem Saarland berichtet. Zudem wurde im Kreis Melsungen 1951 bei einer 64-jährigen Frau der zweite Todesfall in Deutschland beobachtet. Sie hatte sich beim Abbalgen eines Hasen an der Hand verletzt (Jusatz, 1961).

4.1.1.2 Tularämie in der DDR 1974-1989

Aus dem Gebiet der ehemaligen DDR wurden in dieser Periode insgesamt elf Tularämieinfektionen beim Menschen gemeldet. Die Verteilung auf die verschiedenen Kreise kann man Tabelle 2 entnehmen.

Tabelle 2: Gemeldete Tularämie-Erkrankungen in der DDR 1974-1989

Jahr	Fälle	Kreis (Fälle)	heutiges Bundesland (Fälle)
1974	2	Neubrandenburg (2)	Mecklenburg-Vorpommern (2)
1975	1	Suhl (1)	Thüringen (1)
1976- 1978 keine Fälle gemeldet			
1979	4	Halle /Saale (4)	Sachsen-Anhalt (4)
1980	0		
1981	1	Rostock (1)	Mecklenburg-Vorpommern (1)
1982 – 1987 keine Fälle gemeldet			
1988	1	Neubrandenburg (1)	Mecklenburg-Vorpommern (1)
1989	2	Rostock (1)	Mecklenburg-Vorpommern (1)
		Leipzig (1)	Sachsen (1)

Quelle: Epidemiologisches Zentrum der DDR, 1974-1989

4.1.1.3 Tularämie in der BRD 1961-1989

Im Gebiet der BRD wurden in dieser Periode insgesamt 107 Tularämiefälle beobachtet. Die Verteilung innerhalb der einzelnen Bundesländer kann Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Gemeldete Tularämie-Erkrankungen in der BRD 1961-1989

Jahr	Fälle	Bundesland (Fälle)	Regierungsbezirk (Fälle)
1961	1	Niedersachsen	Hannover
1962 keine gemeldeten Fälle			
1963	3	Nordrhein-Westfalen (2)	Köln, Arnsberg
		Bayern	Unterfranken
1964	6	Bayern (3)	Unterfranken (2), Oberfranken
		Nordrhein-Westfalen (2)	Detmold, Arnsberg
		Berlin	Berlin
1965	15	Hessen (9)	Wiesbaden (6), Darmstadt (3)
		Niedersachsen (4)	Osnabrück (4)
		Bayern (1)	Niederbayern
		Nordrhein-Westfalen (1)	Arnsberg
1966	1	Schleswig-Holstein(1)	
1967	8	Bayern (8)	Unterfranken (6), Oberfranken (2)
1968	7	Schleswig-Holstein(6)	
		Bayern (1)	Mittelfranken
1969	3	Baden-Württemberg (2)	Nordbaden (2)
		Schleswig-Holstein(1)	
1970	1	Bayern (1)	Unterfranken
1971	2	Niedersachsen(2)	Hannover, Oldenburg
1972	1	Baden-Württemberg	Südwestfalen- Hohenzollern
1973	3	Rheinland-Pfalz (1)	Rheinhausen-Pfalz (1)
		Schleswig-Holstein(1)	
		Hessen (1)	Darmstadt
1974	3	Niedersachsen (2)	Hannover , Oldenburg
		Nordrhein-Westfalen (1)	Arnsberg
1975	6	Bayern (5)	Unterfranken (4), Mittelfranken (1)
		Rheinland-Pfalz (1)	Koblenz
1976	1	Rheinland-Pfalz (1)	Koblenz
1977	2	Nordrhein-Westfalen (1)	Münster
		Bayern (1)	Oberpfalz
1978 keine Fälle gemeldet			

1979	3	Hessen (2)	Darmstadt (2)
		Schleswig-Holstein(1)	
1980	5	Baden-Württemberg (2)	Karlsruhe, Tübingen
		Nordrhein-Westfalen (2)	Münster, Arnsberg
		Bayern (1)	Mittelfranken
1981	2	Niedersachsen (1)	Hannover
		Nordrhein-Westfalen (1)	Düsseldorf
1982/1983 keine Fälle gemeldet			
1984	3	Baden-Württemberg (1)	Tübingen
		Nordrhein-Westfalen (1)	Münster
		Hessen (1)	Darmstadt
1985	1	Niedersachsen	Weser-Ems
1986	2	Nordrhein-Westfalen (1)	Arnsberg
		Hessen (1)	Darmstadt
1987	1	Baden-Württemberg	Tübingen
1988	1	Schleswig-Holstein	
1989	1	Baden-Württemberg	Karlsruhe

Quelle: Statistisches Bundesamt, 1961-1989

4.1.1.4 Tularämie in Deutschland seit 1990

Von 1990 bis 2004 erkrankten in Deutschland insgesamt 30 Personen. Die Verteilung auf die einzelnen Regionen ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Ende Juni 1998 erkrankte ein 69-jähriger Jäger aus Baden-Württemberg (Landkreis Emmendingen). Sein Jagdhund hatte zwei Wochen zuvor in einem unbeobachteten Augenblick einen Feldhasen erbeutet (RKI, 44/98). Die beiden anderen gemeldeten Fälle betrafen eine 60-jährige Frau aus Baden-Württemberg (Landkreis Raststatt) sowie eine 58-jährige Frau aus Nordrhein-Westfalen (Landkreis Minden-Lübbecke). Letztere hatte sich vermutlich in Sibirien durch einen Insektenstich infiziert.

1999 erkrankten zwei Personen: ein 38-jähriger Mann aus Brandenburg (Kreis Luckenwald) und eine 31-jährige Frau aus Mecklenburg-Vorpommern (Landkreis Nordwest-Mecklenburg). In beiden Fällen ist die Infektionsquelle unklar (Schöneberger, 2003).

In Berlin wurde Anfang 2000 bei einem älteren Ehepaar (beide 61 Jahre) eine Tularämie diagnostiziert. Zur Infektion kam es mit hoher Wahrscheinlichkeit durch den Verzehr eines infizierten Hasen (Hasenrücken, medium gebraten) am 29.12.1999 in einem Berliner Restaurant. Bei dem Hasen handelte es sich um einen über einen Großhändler aus Nordrhein-Westfalen bezogenen Import (RKI, 18/2000). Die dritte Person, von der in diesem Jahr eine Tularämieinfektion berichtet wurde, war ein 28-jähriger Mann aus Brandenburg (Landkreis Dahme-Spreewald).

Im Jahr 2001 infizierten sich im Oktober ein 71-jähriger Mann und seine 44-jährige Tochter aus Baden-Württemberg (Ortenaukreis) durch den Genuss eines Wildhasen. Der Vater hatte das Tier überfahren, nach Hause mitgenommen, abgebalgt und zubereitet (RKI, 9/2002).

Eine weitere Infektion in diesem Jahr wurde bei einem 46-jährigen Mann aus Bayern (Landkreis Augsburg) diagnostiziert (Schöneberger, 2003).

Die fünf gemeldeten Tularämie-Erkrankungsfälle des Jahres 2002 verteilen sich wie folgt: eine 32-jährige Frau aus Niedersachsen (Landkreis Stade) und ein 23-jähriger Mann aus Hessen (Stadtkreis Frankfurt/ Main), welche sich beide vermutlich in Jugoslawien infiziert hatten, weiterhin eine 31-jährige Frau aus Berlin, bei der die Infektionsquelle unbekannt ist. Die anderen beiden erkrankten Personen waren ein 39-Jähriger aus Nordrhein-Westfalen (Stadtkreis Mönchengladbach) und ein 59-Jähriger aus Baden-Württemberg (Stadtkreis Karlsruhe). Nach Angaben des Robert Koch-Institut war einer der Betroffenen tiermedizinisch tätig, der andere gab an, gerne blutiges Fleisch zu essen und sich einen Hasen zubereitet zu haben (RKI 46/03).

Im Jahr 2003 wurden drei Tularämieinfektionen verzeichnet. Betroffen waren ein 26-jähriger Mann aus dem Bundesland Nordrhein-Westfalen (Stadtkreis Hagen), der sich vermutlich in der Türkei infiziert hatte sowie ein 24-jähriger Mann aus dem Landkreis Karlsruhe und eine 45-jährige Frau aus dem Landkreis Ludwigsburg; beides Baden-Württemberg. Die Infektionsquelle ist in diesen beiden Fällen unbekannt (RKI 28/05, <http://www3.rki/survstat.de>).

2004 erkrankten wie im Vorjahr drei Personen: eine 44-jährige Frau und ein 31-jähriger Mann aus Baden-Württemberg (Landkreis Rhein-Neckar) sowie ein 63-jähriger Mann aus Mecklenburg-Vorpommern (Landkreis Müritzt). Vermutlich hatten sie sich in Deutschland, Finnland bzw. Österreich infiziert (RKI, 28/05, <http://www3.rki/survstat.de>)

Tabelle 4: Gemeldete Tularämie-Erkrankungen in Deutschland seit 1990

Jahr	Fälle	Bundesland (Fälle)	Regierungsbezirk (Fälle)
1990	1	Rheinland-Pfalz (1)	Rheinhessen-Pfalz
1991 keine gemeldeten Fälle			
1992	2	Baden-Württemberg (1)	Karlsruhe
		Nordrhein-Westfalen (1)	Köln
1993	2	Baden-Württemberg (1)	Karlsruhe
		Berlin (1)	Berlin
1994	5	Nordrhein-Westfalen (2)	Arnsberg, Detmold
		Bayern (1)	Schwaben
		Rheinland-Pfalz (1)	Rheinhessen-Pfalz
		Saarland (1)	
1995	2	Mecklenburg-Vorpommern (1)	
		Saarland (1)	
1996	2	Baden-Württemberg (1)	Karlsruhe
		Bayern (1)	Oberfranken
1997 keine gemeldeten Fälle			
1998	3	Baden-Württemberg (2)	Landkreis Emmendingen, Kreis Raststatt
		Nordrhein-Westfalen (1)	Kreis Minden-Lübbecke
1999	2	Mecklenburg-Vorpommern (1)	Nordwest-Mecklenburg
		Brandenburg (1)	Kreis Luckenwalde
2000	3	Berlin (2)	Berlin-Spandau
		Brandenburg (1)	Dahme- Spreewald
2001	3	Baden-Württemberg (2)	Stadtkreis Karlsruhe, Ortenaukreis
		Bayern (1)	Landkreis Augsburg
2002	5	Baden-Württemberg (1)	Stadtkreis Karlsruhe
		Nordrhein-Westfalen (1)	Stadtkreis Mönchengladbach
		Niedersachsen (1)	Landkreis Stade
		Berlin (1)	Stadtkreis Berlin-Spandau
		Hessen (1)	Stadtkreis Frankfurt /M.
2003	3	Baden-Württemberg (1)	Landkreis Karlsruhe
		Baden-Württemberg (1)	Landkreis Ludwigsburg
		Nordrhein-Westfalen (1)	Stadtkreis Hagen
2004	3	Baden-Württemberg (2)	Landkreis Rhein-Neckar
		Mecklenburg-Vorpommern (1)	Landkreis Müritz

Quelle: Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 1990-2001; Epidemiologisches Jahrbuch des RKI 2001-2004; 2001 -2004 RKI, www3.rki/survstat.de, Datenstand 01.07.2005

4.1.1.5 Geographische Verteilung der Tularämie seit 1974

Seit dem Jahr 1974 ist eine geografische Zuordnung alle gesamtdeutschen gemeldeten menschlichen Tularämieinfektionen möglich. Würde man nur die gemeldeten Erkrankungsfälle aus den westlichen Bundesländern untersuchen, wäre eine Zuordnung schon ab 1961 möglich. Einen Überblick über die Verteilung der Tularämiefälle auf die einzelnen Bundesländer gibt im Folgenden die Tabelle 5. Da entsprechende Daten aus den Gebieten der ehemaligen DDR erst ab dem Jahr 1974 verfügbar waren, wurden die entsprechenden Felder innerhalb der Spalte „BRD 1961- 1973“ schraffiert dargestellt. Weiterhin ist anzumerken, dass Fallzahlen bis 1973 aus Gründen der vollständigen Darstellung des gesamtdeutschen Gebietes nicht bei der Summenbildung berücksichtigt wurden.

Tabelle 5: Verteilung der gemeldeten Tularämieinfektionen auf die Bundesländer

	BRD 1961-1973	BRD+DDR 1974-1989	BRD 1990-2004	Summe 1974-2004
Baden-Württemberg	3	5	12	17
Bayern	15	7	3	10
Berlin	1	0	4	4
Brandenburg		0	2	2
Bremen	0	0	0	0
Hamburg	0	0	0	0
Hessen	10	4	1	5
Mecklenburg-Vorpommern		5	3	8
Niedersachsen	7	4	1	5
Nordrhein-Westfalen	5	7	6	13
Rheinland-Pfalz	1	2	2	4
Saarland	0	0	2	2
Sachsen		1	0	1
Sachsen-Anhalt		4	0	4
Schleswig-Holstein	9	2	0	2
Thüringen		1	0	1

Quellen: Statistisches Bundesamt, 1961-2000; RKI, 1998-2004; Epidemiologisches Zentrum der DDR 1974-1989

Betrachtet man die gemeldeten Fallzahlen der letzten 30 Jahre aus einzelnen Bundesländern so fallen etwa 51% (40 Infektionen) auf Baden-Württemberg, Nordrhein-Westfalen und Bayern. Auch innerhalb der Bundesländer gibt es Bezirke die scheinbar häufiger betroffen sind, als andere. In Baden-Württemberg ist dies der Regierungsbezirk Karlsruhe, in Nordrhein-Westfalen der Regierungsbezirk Arnsberg und im Bundesland Bayern der Regierungsbezirk Unterfranken.

Die anschließend aufgeführte Karte in Abbildung 4 soll einen Eindruck über die Verteilung der Tularämie geben. In ihr sind alle gemeldeten menschlichen Erkrankungsfälle seit 1974 als Summen der einzelnen Regierungsbezirke eingetragen.

4.1.1.6 Sterblichkeitsrate der Tularämie

Die Letalität der Tularämie in Deutschland ist sehr gering. Von Pöhn (1993) werden in der Statistik der meldepflichtigen Krankheiten 1965 zwei Todesfälle im Gebiet der ehemaligen BRD und drei Todesfälle 1958 im Gebiet der ehemaligen DDR aufgeführt.

Jusatz (1961) hingegen meldet einen Todesfall 1951 (64 jährige Frau nach Abbalgen eines Hasen) und einen Todesfall 1960 bei einer 51jährigen Frau (vermutlich beim Heumachen auf einer Waldwiese). Eine amtliche Bestätigung dieser von Jusatz beschriebenen Fälle gibt es nicht. Weitere Todesfälle in Deutschland sind nicht bekannt.

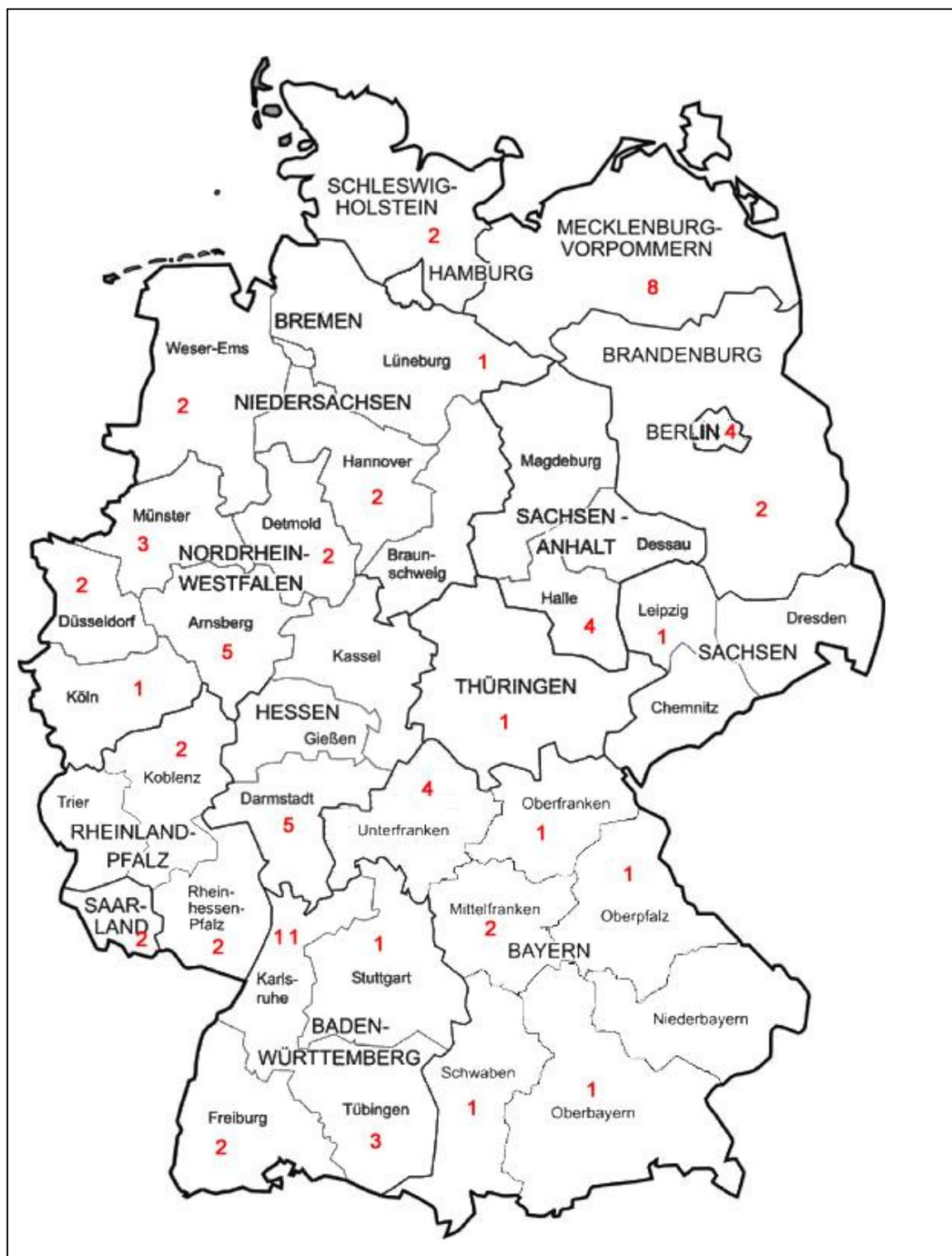


Abbildung 4: Verteilung der in Deutschland zwischen 1974 bis 2004 gemeldeten menschliche Tularämiefälle auf die einzelnen Regierungsbezirke

Quellen: Karte: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden; Daten: Statistisches Bundesamt, 1974-2000; Robert Koch-Institut, 1998- 2005; Epidemiologisches Zentrum der DDR 1974-1989

4.1.2 Die Tularämie in Europa

4.1.2.1 Nordeuropa

Dänemark

Die Tularämie ist ein seltenes Krankheitsbild in Dänemark. Bis 1985 gab es keinerlei Berichte über ein Auftreten auf dänischem Gebiet (Pfahler- Jung, 1989). Im Jahr 2001 berichtet Rønne in den Epi-News des Staten Serum Institut (SSI), über insgesamt neun Fälle serologisch bestätigter Tularämieinfektionen in den letzten 14 Jahren. In acht Fällen erfolgte die Infektion wahrscheinlich in Dänemark; die Erkrankungen verteilten sich über ganz Dänemark mit einer geringfügigen Häufung in den Wäldern um Bornholm. Von drei Patienten ist zudem bekannt, dass sie sich beim Schlachten von Wildbret infizierten.

Den ersten durch PCR verifizierten Tularämie-Fall in Dänemark schildert Böcher (2003). Im Juli des Jahres 2003 erkrankte ein 8-jähriger Junge, nachdem er auf der Insel Fur von einer Mücke gestochen wurde, an der ulceroglandulären Form.

Finnland

Die ersten Berichte über menschliche Erkrankungen an Tularämie in Finnland gehen auf das Jahr 1932 zurück. Bis 1956 wurden allerdings nur vereinzelte Erkrankungen nachgewiesen. In den Jahren 1966/67 und 1974 kam es schließlich zu zwei größeren Epidemien. Im Rahmen des ersten Krankheitsausbruches wurden über 200 Krankheitsfälle hauptsächlich entlang der schwedischen Grenze registriert. Im Jahre 1974 trat die Tularämie wiederum im Grenzgebiet zu Schweden sowohl epidemisch als auch sporadisch auf, wobei insgesamt etwa 110 Personen erkrankten (Pfahler-Jung, 1989). In den folgenden Jahren wurden durchschnittlich 100 Fälle pro Jahr gemeldet. 1995 und 1996 ereigneten sich jeweils zwei größere Epidemien mit 467 bzw. 397 gemeldeten Erkrankungen (Klements, 2000; OIE, 2005).

Die bislang größte Epidemie ereignete sich im Jahr 2000, als zwischen dem 1. Juli und dem 31. Oktober 926 mikrobiologisch bestätigte Fälle an die National Infectious Disease Register gemeldet wurden. 59 % der erkrankten Menschen waren männlich, das mittlere Alter lag bei 46 Jahren. Der Großteil der Infektionen ereignete sich in den Monaten August (443 Fälle) und September (313 Fälle). Geografisch waren die Provinzen Westfinnland und Oulo mit jeweils mehr als 400 Erkrankungsfällen am stärksten betroffen (KTL, 2001).

Aus diesen beiden Gebieten im Nordwesten Finnlands wurden bereits bei vorherigen Epidemien überdurchschnittlich viele Fälle gemeldet. Im Jahr 2001 wurden insgesamt 29 Tularämie-Erkrankungen, insbesondere in Süd- und Westfinnland, registriert. Wiederum waren August (8 Fälle) und September (9 Fälle) die Monate mit der höchsten Erkrankungszahl (KTL, 2002). Im Jahr 2003 ereignete sich eine Epidemie mit ähnlicher Ausbreitung und Dimension wie im Jahr 2000; von Juli bis Oktober erkrankten insgesamt 803 Personen. Die höchsten Infektionsraten wurden im August (491 Fälle) bzw. September (222 Fälle) verzeichnet und wiederum waren die Provinzen Westfinnland und Oulo die am stärksten betroffenen Regionen (KTL, 2005).

Tabelle 6: Finnland: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1995–2004

Jahr	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Fälle	467	397	109	117	87	926	29	106	823	151

Quelle: National Public Health Institute (KTL), Datenstand Juli 2005

Norwegen

Die Tularämie wurde verhältnismäßig früh in Norwegen beobachtet; der erste Fall wurde bereits 1929 gemeldet, als ein Jäger nach dem Ausnehmen eines Hasen an der ulceroglandulären Form erkrankte. Von 1929 bis 1931 wurden mehr als 50 weitere Fälle bekannt (Knothe, 1955; Pfahler-Jung, 1989). Die Gesamtzahl der von 1931 bis 1972 gemeldeten Tularämiefälle lag bei insgesamt 54 (Pfahler-Jung, 1989).

Im Zeitraum von 1975 bis 1983 variierte die jährliche Inzidenz von keiner gemeldeten Erkrankung (1977, 1980, 1981, 1983) bis zu 13 Fällen im Jahr 1979. Die bisher größte Epidemie in Norwegen ereignete sich 1984/85. Insgesamt 57 Tularämieinfektionen wurden von September 1984 bis Dezember 1985 in Zentralnorwegen (insbesondere Trøndelag) diagnostiziert. Das Alter der Patienten lag zwischen 5 und 70 Jahren. Die klinischen Bilder der einzelnen Patienten zeigten saisonale Variationen. So dominierte die ulceroglanduläre Form während der Jagdsaison im Herbst, die oropharyngeale und andere Manifestationen inklusive der pulmonalen und gastrointestinalen Formen dominierten im Winter (Bevanger, 1988).

In den Jahren 1998 und 2002 kam es zu zwei durch Wasser übertragenen kleineren Epidemien. Bei ersterer erkrankten Anfang 1998 acht Personen im County Trøms; es wurden vorwiegend ulceroglanduläre und oropharyngeale Formen beobachtet. Im Vorfeld der Epidemie wurde ein Peak in der Lemmingpopulation im Norden des Landes registriert (Berdal, 2000).

Über die Epidemie 2002 ist bisher nur soviel bekannt, dass sich im August 11 Personen aus dem County Trøndelag vermutlich durch verseuchtes Wasser mit der Tularämie infizierten. (MISI, 2002). Bis heute wurden aus Norwegen keine Todesfälle gemeldet.

Tabelle 7: Norwegen: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1995–2004

Jahr	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Fälle	2	1	0	11	4	3	6	16	22	21

Quelle: Staten Institute for folkehelse; MSIS – Rapport, Datenstand Juli 2005

Schweden

Die Tularämie wird in Schweden erstmals 1931 erwähnt. Seitdem sind über 6000 Fälle registriert worden, davon mehr als 4000 in den Jahren 1960-1972. Bezüglich der einzelnen Jahre gibt es starke Variationen hinsichtlich der Inzidenz: von sehr wenigen Fällen bis hin zu über 2700 im Jahre 1967 (Pfahler- Jung, 1989, Eliasson, 2002;). Gewöhnlich wurden Episoden mit hohen Fallzahlen durch Jahre mit niedrigen oder gar keinen Erkrankungen unterbrochen. Nur einmal, 1970-1971, wurden zwei auf einander folgende Tularämie-Ausbrüche mit Fallzahlen von mehr als 100 Erkrankten beobachtet (Tärnvik, 1996).

Ein Großteil der Erkrankungen ereignete sich in der Landesmitte, insbesondere im Bezirk Gävleborg, welchen schon Jusatz (1952) als Endemiegebiet beschrieb, aber auch in den Bezirken Örebro, Södermanland und Dalarna kam es gehäuft zu Erkrankungsfällen. Klinisch gehörten etwa 90% der Fälle zur ulceroglandulären, die übrigen zur glandulären Form. Das Hauptvorkommen der Erkrankungen lag in den Monaten Juli, August und September. Der saisonale Charakter der Krankheit lässt sich dadurch erklären, dass die Übertragung des Erregers auf den Menschen in dieser Region zumeist durch Insekten erfolgte (Pfahler- Jung, 1989), welche insbesondere in Sommer und Frühherbst proliferieren. Eine Ausnahme machte die Epidemie in den Herbst- und Wintermonaten der Jahre 1966/67, als im Norden des Landes über 2739 Menschen erkrankten. Die zu dieser Jahreszeit ungewöhnlich hohe Zahl der Erkrankungen war auf eine massive aerogene Infektion zurückzuführen. Als Infektionsquelle wurde Heu ermittelt, das in diesem Jahr wegen der enormen Vermehrung von Feldmäusen und Hasen stark mit erregerehaltigen Fäkalien kontaminiert war (Tärnvik, 2002; Pfahler-Jung, 1989). Im Sommer 1967 brach eine Epidemie mit insgesamt 1799 Erkrankungen aus, von denen 1308 Fälle im Bezirk Norbotten registriert wurden.

Die Übertragung der Infektion erfolgte hier vermutlich durch Mücken, für die der heiße Sommer optimale Lebensbedingungen geschaffen hatte.

Im Sommer 1981 kam es zu einer erneuten Epidemie mit 529 Erkrankungen im Bezirk Gävleborg und in der Region Dalarna. Auch bei diesem Ausbruch dominierte die ulceroglanduläre Form der Krankheit. Gemäß den Statistiken des Nationalen Bakteriologischen Labors in Stockholm sind in den Jahren von 1982 bis 1985 insgesamt 118 menschliche Erkrankungen an Tularämie registriert worden (Pfahler-Jung, 1989).

Eine weitere Epidemie ereignete sich von August bis November 2000 mit 455 Infektionen. Wie auch in den früheren Jahren fanden die meisten Erkrankungen in einem umschriebenen geografischen Gebiet im Zentrum von Schweden (Gävleborg und Örebro) statt. Bei 187 Fällen, immerhin 40%, waren jedoch Bezirke betroffen, in denen vorher noch nie oder aber sehr selten Tularämie-Erkrankungen beobachtet wurden. Der Grund für diesen Shift ist unbekannt (Eliasson, 2002). Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Hauptmonate der Infektionen in die Zeit hineinfallen, in der die meisten Menschen sich auf Grund der Ferien nicht an ihrem Heimatort aufhalten (Ekdahl, 2000).

Die letzte gemeldete Epidemie fand zwischen Juli und Dezember des Jahres 2003 statt. In diesem Zeitraum erkrankten insgesamt 694 Personen. Mit 57 % der Erkrankten waren Männer geringfügig häufiger betroffen als Frauen (43%). Alle Altersklassen waren vertreten, wobei die Mehrzahl der Erkrankten zwischen 40 bis 60 Jahren alt war. Nach Angaben des Smittskyddsinstitutet ereigneten sich 88% der Infektionen in Schweden und 9% im Ausland, hier insbesondere in Finnland und der Türkei (Smittskyddsinstitutet, 2005).

In Schweden gilt die Tularämie seit 1968 als meldepflichtige Erkrankung und spielt gesundheitspolitisch gesehen eine nicht unerhebliche Rolle.

Tabelle 8: Schweden: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1989-2004

Jahr	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Fälle	24	0	2	2	7	7	133	48	14	121	83
Jahr	2000	2001	2002	2003	2004						
Fälle	464	27	160	698	52						

Quelle: Smittskyddsinstitutet, Datenstand Juli 2005

4.1.2.2 Mittel- und Westeuropa

Belgien

In Belgien sind in den Jahren von 1949 – 1957 insgesamt 52 Tularämie-Erkrankungen beim Menschen registriert worden (Pfahler-Jung, 1989). Die ersten 20 Fälle sind nach Angaben von Knothe (1955) in den Provinzen Luxembourg und Namur durch positive Serumreaktionen nachgewiesen worden; bei 18 dieser Infektionen wurden Feldhasen, in zwei Fällen wilde Kaninchen als Überträger der Krankheit ermittelt.

Über weitere Tularämiefälle gibt es keine Meldungen in der einschlägigen Literatur.

Frankreich

Die Tularämie wird schon seit den 30er Jahren in Frankreich vermutet. Doch erst G. Girard und seine Mitarbeitern konnten diese Vermutungen im Januar 1946 mit der ersten serologisch gesicherten Diagnose bestätigen. Lediglich ein Jahr später erreichten die Tularämiefälle beim Menschen infolge einer ausgedehnten Hasen-Epizotie an der Côte d'Or mit 42 Fällen einen ersten Höhepunkt. Allein 23 Fälle wurden aus dem Departement Côte d'Or gemeldet (Jusatz, 1951). Von hier breitete sich die Infektion in die angrenzenden Gebiete aus (Knothe, 1955). Im Winter 1949/50 ereignete sich dann die erste Epidemie in Frankreich. In Lothringen / Lorraine wurden über 100 Fälle ärztlich behandelt (Jusatz, 1951). In den folgenden Jahren kam es zu zahlreichen Tularämie-Erkrankungen bei Menschen.

So ereigneten sich zum Beispiel im Jahre 1952 und 1953 Epidemien mit 367 bzw. 44 Erkrankungen im Gebiet von Ardennes, Aube, Eure et Loire, Finistère, Nièvre, Nord und Somme. In den Departements Oise, Somme, Pas de Calaise und Indre erkrankten von Dezember 1959 bis Februar 1960 ca. 43 Personen. Im April und September des gleichen Jahres wurden 62 bzw. 43 Fälle aus dem Departement Oise berichtet (Jusatz, 1961).

In den folgenden Jahren kam es zu einem spontanen Rückgang der Tularämie. Erst 1983 erkrankten im Departement Meuse wieder insgesamt 10 Menschen. 99% aller menschlichen Tularämiefälle konnten auf Hasenkontakte zurückgeführt werden (Pfahler-Jung, 1989).

Von 1987-1991 ereigneten sich zwischen 18 bis 72 Fälle, zumeist in den Gebieten Elsass, Poitou, Südwest-Frankreich und der Auvergne. Als tularämiefrei gelten die Bretagne, Landes, die Pyrenäen, das Bassin méditerrané, die Alpen sowie Korsika (Institut de Veille Sanitaire, 2001).

In einem Fallbericht aus dem Jahr 1997 (Mai) beschreibt Fournier (1998) die Isolierung von *F. tularensis* aus der Wunde eines 52-jährigen Mannes. Dieser wurde während einer Wanderung in den Wäldern bei Mulhouse im Elsass von einer Mücke in den Rücken gestochen. Sechs Tage später entwickelte er neben einer schmerzhaften, zentral nekrotisierenden Papel im Bereich des Bisses, eine supraclaviculäre Lymphadenopathie begleitet von allgemeinen Krankheitssymptomen wie Abgeschlagenheit, Fieber (bis 40 °C) und Myalgien. Unter antibiotischer Therapie mit Tetrazyklinen kam es jedoch zu einer raschen Besserung der Symptomatik (Fournier, 1998).

Zwischen 1. Oktober 2002 und 31. Dezember 2004 wurden in Frankreich insgesamt 48 sporadisch aufgetretene Tularämie-Erkrankungen registriert; 20 Fälle ereigneten sich im Jahr 2003, 21 Fälle im Jahr 2004. Weiterhin kam es im August 2004 zu einer kleineren Epidemie mit 15 Erkrankungsfällen im Département Vendée (Mailles, 2005). Bei den sporadischen Fällen lag das mittlere Alter bei 52 Jahren (Altersspanne zwischen 24 und 85 Jahren). Die einzelnen Infektionen waren in insgesamt 24 Départements lokalisiert, vor allem in Deux Sèvres, Vienne, Indre et Loire und Indre. 27% der Patienten war in der Landwirtschaft beschäftigt, 29% in der Industrie und 33% im Dienstleistungsgewerbe. Die meisten Erkrankungen ereigneten sich in den Monaten Oktober bis Februar der Jahre 2003/2004 mit einem zweiten Peak im April 2004. Die ulceroglanduläre und die glanduläre Form der Tularämie dominierten, jedoch waren auch alle anderen Krankheitsverläufe vertreten. 24 Patienten bestätigten Hasenkontakt und zehn Patienten berichteten über Zeckenbisse. Als weitere mögliche Überträger wurden Hunde, Damwild, Katzen und Geflügel genannt.

Bei der bereits oben erwähnten kleinen Epidemie im August 2004 erkrankten insgesamt fünf Familien (zehn Erwachsene und fünf Kinder) im Alter zwischen 6 und 49 Jahren; alle Personen waren im gleichen Ferienhaus untergebracht. Klinisch dominierte mit 80% die (pleuro-)pulmonale Form, es wurden jedoch auch drei typhöse Krankheitsverläufe beobachtet.

Weitere Meldungen über bestätigte Tularämie-Erkrankungen kamen aus dem Département Deux Sèvres. Hier infizierten sich zwischen Oktober und November fünf Personen (Jäger bzw. ihre Frauen) durch Umgang mit erkrankten Hasen, die alle aus dem gleichen Waldgebiet stammten. Das Institut de Veille Sanitaire geht davon aus, dass sich neben den gemeldeten und serologisch gesicherten Fällen noch weitere Erkrankungen in diesem Gebiet ereignen haben (Mailles, 2005).

Die Tularämie ist in Frankreich seit 1947 meldepflichtig und wurde im Oktober 2002 in die Liste der obligat meldepflichtige Krankheiten ausgenommen (Mailles, 2005).

Großbritannien

In Großbritannien wurden 1972 und 1974 je eine Infektion beim Menschen nachgewiesen.

In einem Fall erfolgte die Infektion im europäischen Ausland, im anderen in Nordamerika (Pfahler-Jung, 1989; Wood, 1976).

Weitere Berichte über Erkrankungen liegen nicht vor. Laut Public Health Laboratory Service (PHLS) gibt es in Großbritannien keine natürlichen Tularämieherde. Bei allen Erkrankungen erfolgte eine Infektion im europäischen oder nordamerikanischen Ausland.

Italien

Aus Italien wurde in der 20er und 30er Jahren einige Male voreilig über das Vorkommen der Tularämie berichtet. Allerdings konnte die Diagnose nie durch Erregernachweis gesichert werden (Knothe, 1955). Zu ersten serologisch bestätigten Berichten kam es erst ab 1980. Eine Region, in der die Tularämie in Italien immer wieder überdurchschnittlich häufig und in größeren Fallzahlen auftritt, ist die Toskana; sporadisches Vorkommen wird allerdings auch in den Gebieten der Lombardei, der Emilia Romagna, von Piemont, Umbrien und Venedig berichtet (Mignani, 1988; ISS).

1982 ereigneten sich zwei Epidemien in der Toskana, zum einen in der Region um Grosseto und zum anderen in der Region um Arezzo (Sansepolcro). Beim letztgenannten Ausbruch erkrankten zwischen März und April 49 Personen an cervicalen oder submandibulären Lymphadenitiden. Untersuchungen zeigten, dass in beiden Fällen die Tularämie durch Wasser übertragen wurde (Mignani, 1988, Greco 1987).

Im späten Frühling 1988 wurde ein Ausbruch in den ligurischen Apenninen (Val di Vara) gemeldet. Die Krankheit wurde bei vier Personen diagnostiziert, die zwischen April und Mai an einer cervicalen Lymphadenopathie mit anschließender exsudativer Tonsillitis erkrankten. Die Infektionen wurden histologisch und serologisch bestätigt. Alle Patienten kamen aus der gleichen Gegend und so wurden weitere 160 Personen im Alter zwischen sechs bis 89 Jahren aus diesem Gebiet untersucht, von denen letztendlich 20 (12,5%) seropositiv für *F. tularensis* waren. Als Krankheitsüberträger wurde Wasser in Betracht gezogen: alle Infizierten bezogen ihr Wasser aus dem gleichen Aquädukt, während die seronegativen Personen ihr Wasser aus anderen Quellen bezogen (Mignani, 1988).

Ein weiterer Krankheitsüberträger in Italien ist der Hase. 1985 berichtete Greco über eine Familieninfektion mit Tularämie nach Kontakt mit einem erkrankten Hasen und Pintus beschrieb 1984 zwei weitere Fälle in der Provinz Siena.

1985 berichtet Pippi über eine kleine Epidemie im gleichen Gebiet; vermutlich beziehen sich beide Artikel auf das gleiche Ereignis. Eine Epidemie mit 84 Fällen in der Toskana beschreibt Paci (1983); genauere Angaben hierüber liegen jedoch nicht vor. Seit 1995 wurden insgesamt 70 Fälle an das ISS (Istituto Superiore di Sanita) gemeldet; die Mehrzahl ereignete sich in der Toskana (29) und in der Lombardei (28).

Tabelle 9: Italien: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1995-2004

Jahr	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Fälle	5	3	4	10	14	21	15	5	6	4	3	0

Quelle: ISS, Italien, Datenstand Juli 2005

Niederlande

In den Niederlanden wurden 1953 sieben menschliche Tularämie-Infektionen gemeldet.

Es handelte sich dabei um eine Familienerkrankung in Horn am Rhein (Kreis Roermond).

Die Infektionsquelle war ein Hase, welcher wahrscheinlich aus Belgien stammte (Jusatz, 1961). Aktuelle Daten aus den Niederlanden liegen zurzeit nicht vor.

Österreich

Im äußersten Nordosten Österreichs, im Bundesland Niederösterreich, besteht ein aktiver Tularämie-Endemieherd, der mit Endemiegebieten in der Slowakei und Tschechien entlang den Flüssen March und Thaya zusammenhängt (Jusatz 1961, Hofer, 2002). Laut Hofer existiert weiterhin im südlichen Burgenland und der angrenzenden Steiermark ein Endemiegebiet, das mit dem in Niederösterreich in keinerlei Zusammenhang steht. Sporadische Tularämiefälle treten auch in anderen Gebieten Österreichs wie z.B. Oberösterreich auf (Hofer, 2002). In den letzten drei Jahrzehnten wurden in Österreich durchschnittlich 10 Tularämiefälle pro Jahr amtlich gemeldet. (Hofer, 2002). Einen Überblick über die Tularämieinfektionen der Jahre 1962 bis 2004 sowie die Verteilung auf die einzelnen Bundesländer zeigt Tabelle 10. Die Daten wurden Berichten des Bundesministeriums für soziale Sicherheit und Generationen (1990-2001) und des Statistischen Zentralamtes Österreich (1962-1998) entnommen.

Das Marchfeld gehörte mit zu den ersten Tularämie-Gebieten in Mitteleuropa. Hier wurde auch der erste Fall in Österreich von Pillat und David im Oktober 1935 bei einem Mann klinisch, bakteriologisch und serologisch festgestellt, welcher drei Tage vor seiner Erkrankung einen krank aufgefundenen Feldhasen abgehäutet hatte. Nur ein Jahr später kam es im gleichen Gebiet zu einer ersten Epidemie. Von November 1936 bis Anfang Januar 1937 erkrankten mehr als 200 Personen, wobei die Mehrzahl der Betroffenen im Vorfeld Kontakt mit toten oder krank aufgefundenen Hasen hatte. Nachdem in den folgenden Jahren immer nur Einzelfälle gemeldet wurden, häuften sich die Erkrankungen Ende November 1945 zu einer neuen Epidemie mit wiederum über 200 Fällen. Am stärksten betroffen war der Bezirk Mistelbach. Aus der angrenzenden Tschechoslowakei wurden zur gleichen Zeit lediglich 10 Fälle gemeldet. Mutmaßliche Überträger der Erkrankung waren Feldhasen und Wildkaninchen (Jusatz, 1952). Die zahlenmäßig größte Epidemie bisher wurde im Winter 1959/60 registriert, als von der mehr als 700 Personen zählenden Belegschaft einer Zuckerfabrik in Bruck a.d. Leitha über 500 an der Tularämie erkrankten. Die Infektion erfolgte wahrscheinlich bei der Verarbeitung von feuchten Zuckerrübenschnitzen, welche höchstwahrscheinlich von infizierten Hasen verunreinigt worden waren (Jusatz 1960, Pfahler-Jung, 1989). In den Jahren 1994/95 und 1997/98 ereigneten sich im Anschluss an eine Mäuseplage zwei kleinere Epidemien mit 42 bzw. 46 gemeldeten Erkrankungen (Hofer, 2002).

Tabelle 10: Österreich: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1962-2004

	Burgen- land	Kär- nten	Nieder- österreich.	Ober- österreich.	Salz- -burg	Steier- mark	Tirol	Vorarl- berg	Wien
2002-2004	2	0	2	0	0	1	0	0	4
1997-2001	4	0	32	1	0	0	0	1	6
1992-1996	0	0	47	2	0	1	0	0	7
1987-1991	5	0	15	5	1	0	0	0	6
1982-1986	12	0	58	0	0	0	0	0	7
1977-1981	9	0	27	1	2	0	0	0	18
1972-1976	6	0	18	0	0	0	0	0	6
1967-1971	33	1	124	5	0	0	0	0	41
1962-1966	7	0	142	1	0	0	0	0	18
Summe	78	1	465	15	3	2	0	1	111

Quelle: Statistisches Zentralamt Österreich; Bundesministerium für Gesundheit und Frauen

Schweiz

Das Auftreten der Tularämie beim Menschen wurde in der Schweiz erstmalig im Jahre 1967 bei fünf Schlachthofarbeitern in Basel registriert. Die Infektion erfolgte durch Verletzungen an den Händen nach Kontakt mit tiefgefrorenen Wildhasen, die aus Niederösterreich stammten (Gsell, 1968; Pfahler-Jung, 1989). 1970 wurde von einem weiteren Fall in Zürich berichtet, wobei ein Metzger an einer Lobärpneumonie erkrankte, nachdem er vier Tage zuvor aus Österreich bzw. Polen importierte Wildkaninchen und Hasen verarbeitet hatte. Die Tularämie konnte mittels Agglutinationstest serologisch nachgewiesen werden (Gürtler, 1972; Pfahler-Jung, 1989). Im weiteren Verlauf pendelten sich die Krankheitsmeldungen auf Basis serologischer Befunde bei etwa zwei pro Jahr ein (BVET, 2002). Im Jahr 2004 wurden insgesamt vier Fälle registriert. Seit dem 1.1.2004 gehört die Tularämie zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten (schriftliche Mitteilung Jürgen Oberreich, Bundesamt für Gesundheit, 2005).

Tabelle 11: Schweiz: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1988–2001

Jahr	1988	1989-1994	1995	1996	1997	1998-2000	2001	2002-2003	2004
Fälle	2	0	2	2	1	0	1	Keine Meldungen	4

Quellen: BAG (1996), OIE, Datenstand 2005

Spanien

Die ersten menschlichen Tularämieinfektionen in Spanien ereigneten sich im Jahr 1997, als von Oktober 1997 bis April 1998 insgesamt 585 Personen erkrankten (Anda, 2001). Betroffen waren vor allem die Bezirke Palencia und Valladolid in der Provinz Castilla y Leon, aus welchen auch nach dieser ersten Epidemie immer wieder sporadische Fälle berichtet wurden. (Luque, 1998, Montejo, 1998, Perez-Castrillon, 2001, Anda, 2001). Der größte Teil der Betroffenen berichtete über stattgefundenen Hasenkontakt; das klinische Bild der ulceroglandulären Tularämie dominierte. Unklar ist allerdings, wie sich die Hasen infizierten. Die wahrscheinlichste Hypothese ist der Import von infizierten Hasen aus Ländern, in denen die Tularämie endemisch auftritt. (Perez-Castrillon, 2001). Zu einem zweiten Ausbruch kam es ein Jahr später am Mayor River in den Bezirken Cuenca und Guadalajara der Provinz Castilla la Mancha.

Zwischen Juli und August des Jahres 1998 konnten dort in einer retrospektiven Untersuchung 19 Erkrankungen nachgewiesen werden. 58% (11) der betroffenen Personen waren männlich, das mittlere Alter betrug 59,1 Jahre (38 bis 75). Sämtliche infizierten Personen hatten Kontakt mit Flusskrebsen (*P. clarkii*) aus dem Mayor River und wiesen durchweg Läsionen an Händen

bzw. Fingern auf. Bei zwei Personen bestand zusätzlich noch Kontakt zu Hasen. Insgesamt überwog das klinische Bild der ulceroglandulären Tularämie.

Das Vorhandensein von *F. tularensis* sowohl im Wasser als auch in den Flusskrebse selber in Verbindung mit der Erkrankung und den Handverletzungen während des Fischens oder der Krebszubereitung lassen auf eine Verseuchung des Wassers mit dem Erreger schließen (Anda, 2001). In einem zweiten Bericht beschreibt Diaz de Tuesta (2001) einen weiteren Krankheitsausbruch von Juni 1998 – März 1999 mit 19 Patienten. Der Anteil der männlichen Infizierten betrug 63,1 %, das mittlere Alter lag bei 60 Jahren. Alle Patienten hatten ulceroglanduläre Läsionen im Handbereich, welche durch Flusskrebse verursacht wurden. Auch hier wird mit *F. tularensis* verseuchtes Wasser als Krankheitsüberträger vermutet.

4.1.2.3 Südosteuropa

Albanien

Es liegen bisher keine Meldungen über menschlichen Tularämie-Infektionen vor.

Bosnien-Herzegowina

Der einzige gemeldete Tularämie-Ausbruch in Bosnien fand 1995 in der Folgezeit des bosnischen Unabhängigkeitskrieges statt. Betroffen waren hauptsächlich die zentralen und westlichen Gebiete des Landes. Krankheitsüberträger waren vermutlich infizierte Hasen. Die ulceroglanduläre Form dominierte (Reintjes, 2002). In den Folgejahren wurden keine weiteren Erkrankungsfälle gemeldet (OIE, Datenstand 2005).

Bulgarien

Bis 1961 wurde die Tularämie in Bulgarien lediglich aufgrund des klinischen Bildes suspiert. Erst nachdem der Erreger aus einem toten Bisam aus dem Srebrana-See unweit der Donau im Nordosten des Landes isoliert wurde war, erfolgten umfangreiche serologische Untersuchungen bei Menschen und wild lebenden Tieren im vermeintlichen Endemiegebiet.

Hierbei wurden 308 von 8863 untersuchten Personen als serologisch positiv befunden (3,3%). Im folgenden Jahr wurden die ersten Krankheitsfälle sowie die erste Epizootie unter den Bisams (*Ondatra zibethica*) in derselben Region nachgewiesen (Pfahler-Jung, 1989).

Im Zeitraum von 1998 bis 2003 wurden in Bulgarien insgesamt 262 Tularämie-Infektionen serologisch bestätigt. Die Mehrheit der Patienten (89,7%) wies das klinische Bild der oropharyngealen Tularämie auf, es wurden aber auch glanduläre, oculoglanduläre und pulmonale Verlaufsformen beobachtet. Als Infektionsquelle werden durch Nagerexkrementen verseuchte Nahrungsmittel und Wasser angegeben (Christova, 2004).

Tabelle 12: Bulgarien: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1996–2003

Jahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	0	0	97	44	29	7	9	76

Quelle: OIE, Datenstand 2005, Christova, 2004

Griechenland

Aus Griechenland ist bis jetzt ein einziger, serologisch bestätigter Fall von Tularämie bekannt. Im Jahr 1938 infizierte sich in Athen ein 28-jähriger Mann wahrscheinlich beim Sortieren von Schafs- und Ziegenfellen aus dem Gebiet von Chalkis in einem mit Ratten bevölkerten Schuppen (Knothe, 1955).

Serbien und Montenegro

Die Tularämie im Kosovo, einem Gebiet im Süden Serbiens, wurde erstmals zu Beginn der Nachkriegszeit 1999 beschrieben. Bis zum Juni 2000 konnten über 900 klinisch tularämieverdächtige Erkrankungen identifiziert werden, von denen 912 serologisch untersucht und 327 bestätigt wurden. Die meisten Erkrankungen wurden im Januar verzeichnet; betroffen waren vor allem ländliche Gebiete. Beide Geschlechter waren etwa gleich stark betroffen (weiblich 51,8%, männlich 48,2 %); das Erkrankungsalter reichte von einem Jahr bis 76 Jahren (mittleres Alter 18 Jahre).

Das unerwartete Auftreten der Tularämie, zudem unmittelbar im Anschluss an den Kosovo-Krieg, warf die Frage auf, ob es sich um einen natürlichen Ausbruch oder um die Folgen eines biologischen Angriffs gehandelt haben könnte. Feldstudien erbrachten jedoch schnell Beweise dafür, dass es sich um ein natürliches Ereignis, begünstigt durch die schlechten Umweltbedingungen als Folgen des Krieges, gehandelt hatte.

Zerstörte Agrarlandschaft, verlassene Häuser und ungeschützte Lebensmittellager waren wohl Auslöser für eine rasante Vermehrung von Nagetieren, was eine weitläufige Verteilung der

Tularämie begünstigte. Insgesamt waren 21 der 29 Bezirke des Kosovo betroffen, die meisten Erkrankungsfälle ereigneten sich jedoch im westlichen Teil des Landes (Reintjes, 2002).

Eine zweite Epidemie in gleicher Lokalität grassierte von November 2001 bis Mai 2002. Hier meldete die WHO insgesamt 1462 Fälle, von denen 319 bestätigt wurden; Todesfälle gab es nicht. Der Erkrankungsgipfel lag auch hier im Januar (4. Woche). Das Erkrankungsalter lag zwischen 16 und 44. Auch bei dieser Epidemie zeigten sich diffuse Epidemiespots (insgesamt 23). Diese lagen vor allem in ländlichen Regionen, es gab allerdings auch zwei bestätigte Infektionen im Stadtgebiet von Pristina (WHO, 2002).

Zusätzlich zu den Epidemien im Kosovo wurde eine weitere mit 31 Fällen aus dem Bezirk Nish (grenzt östlich an den Kosovo) gemeldet. 1999 waren hauptsächlich Patienten in der Gemeinde Sokobanja betroffen, im Jahr 2000 dann auch in anderen Gemeinden des Bezirkes Nish. Die meisten Patienten waren Bauern oder Hausfrauen; die glanduläre Form der Tularämie dominierte (Kostic, 2002). In der ersten Jahreshälfte 2003 kam es zu einem weiteren Ausbruch der Krankheit im Südosten von Serbien. Die meisten der 31 serologisch bestätigten Fälle kamen aus der Soko Banja Gemeinde; 20 waren männlich, elf weiblich; das durchschnittliche Alter lag bei 42,3 Jahren. Auch in diesem Fall waren die meisten Betroffenen Bauern oder Hausfrauen bzw. hatten Kontakt mit Ratten. Mit insgesamt 27 Fällen der oropharyngealen dominierte dieses Erscheinungsbild, gefolgt von drei Fällen glandulärer und einem Fall ulceroglandulärer Form. Klinisch manifestierte sich die Tularämie meist mit hohem Fieber und einseitiger Tonsillitis, gefolgt von einer cervicalen Lymphadenopathie. Bei fünf Patienten kam es zu Hautulzerationen (Djordjevic, 2003).

Kroatien

Der erste klinische Nachweis der Tularämie bei Menschen wurde im Jahr 1952 erbracht. Kleine Epidemien wurden in den Jahren 1953/54 sowie 1967 bis 1969 beobachtet. Die Gesamtzahl der Erkrankungen bis 1969 wird mit 94 angegeben. Aktuelle Fallzahlen sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Kroatien: gemeldete menschlichen Tularämie-Erkrankungen 1996-2003

Jahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	6	15	10	29	4	4	0	7

Quelle: OIE, Datenstand 2005

Mazedonien

In Mazedonien wurden bisher lediglich fünf Tularämiefälle im Jahr 1996 verzeichnet (OIE, Datenstand 2005).

Rumänien

Die erste nachgewiesene Tularämie-Epidemie in Rumänien ereignete sich in den Jahren 1948/1949. Betroffen waren etwa 1/6 des gesamten Landesgebietes, hauptsächlich jedoch der Landesteil Moldava (Moldau). Offiziell wurden 910 Erkrankungen registriert, vermutlich waren jedoch bei deutlich eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten wesentlich mehr Menschen betroffen. Weitere Tularämiemeldungen liegen aus dem Jahr 1955 mit 44 Erkrankungsfällen im Gebiet von Turda (Thorenburg) sowie aus dem Jahr 1967 mit 33 Erkrankungsfällen im Bistrita Tal vor (Jusatz, 1961, Pfahler-Jung, 1989). Seither sind keine weiteren Fälle oder Epidemien bekannt geworden.

Slowenien

In Slowenien wurde die Tularämie zum ersten Mal 1936 sowie nachfolgend 1946 bei drei Schlachthofarbeitern in Ljubljana diagnostiziert (Pfahler-Jung, 1989). Weitere detaillierte Fallberichte liegen nicht vor.

Tabelle 14: Slowenien: gemeldete menschlichen Tularämie-Erkrankungen 1996–2003

Jahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	0	2	2	0	2	1	0	0

Quelle: OIE, Datenstand 2005

Türkei

Die erste nachgewiesene menschliche Tularämie-Erkrankung wurde 1931 in Nordanatolien beobachtet (Knothe, 1955). Im europäischen Teil des Landes (Thrakien) ereignete sich darauf zwischen 1935 bis 1937 eine erste Epidemie mit über 350 Erkrankten sowie 1945 ein zweite mit lediglich 25 Erkrankten (Jusatz, 1952). Bis 1953 kam es in verschiedenen Gebieten der Türkei immer wieder zu kleinen Tularämieausbrüchen (Pfahler-Jung, 1989).

Nächste Fallberichte liegen dann erst wieder seit dem Jahr 1990 vor. Rund um das Gebiet von Bursa erkrankten zwischen 1990 und 2000 insgesamt 205 Personen.

Sämtliche Infektionen wurden klinisch diagnostiziert und sowohl serologisch als auch bakteriologisch bestätigt. Mit insgesamt 83 % war die oropharyngeale Form das häufigste klinische Krankheitsbild; als Krankheitsauslöser wurde verseuchtes Wasser genannt. Alle registrierten Fälle ereigneten sich in den Herbst- und Wintermonaten. Betroffen waren vor allem Personen zwischen dem 16. und 40. Lebensjahr (51%) und hier vor allem Frauen (69 %); es kam zu keinen Todesfällen (Helvaci, 2000). Der nächste gemeldete Krankheitsausbruch ereignete sich im September des Jahres 2001 in einem Dorf der West-Schwarzmeer-Region. Hier erkrankten innerhalb einer Woche fünf Personen an der Tularämie. Alle Fälle konnten serologisch bestätigt werden. Bei Ausbruch der Erkrankung sowie drei Jahre später im Januar und April 2004 wurden sowohl die die Dorfbewohner als auch die örtlichen Trinkwasserreservoirs auf *F. tularensis* untersucht. Bei insgesamt 14 Personen konnte serologisch eine Tularämie-Infektion nachgewiesen werden; klinisch wurde ausschließlich die oropharyngeale Form beobachtet. Die Untersuchung der Wasserproben ergab zwar eine Verunreinigung mit koliformen Bakterien, *F. tularensis* konnte jedoch nicht isoliert werden (Gurcan, 2004). Der aktuellste Krankheitsausbruch ereignete sich im Januar des Jahres 2005. Insgesamt erkrankten 134 aus Goluk (Provinz Kokaeli). Alle Infektionen konnten per PCR bestätigt werden. Ein Krankheitsauslöser war nicht zu eruieren (Karadenizli, 2005).

4.1.2.4 Osteuropa

Estland

Das Vorkommen der Tularämie in Estland wurde zuerst 1956 erwähnt. Ohne genaue Zahlen wurde von menschlichen Krankheitsfällen berichtet, welche auf Zeckenbisse zurückgeführt werden konnten (Pfahler-Jung, 1989). In den Statistiken von OIE und EpiNorth (jeweils Datenstand 2005) wurden im Zeitraum 1996 bis 2004 nur im Jahr 2001 zwei Erkrankungsfälle verzeichnet.

Lettland

Es liegen bisher keine Meldungen über menschlichen Tularämie-Infektionen vor.

Litauen

Es liegen bisher keine Meldungen über menschlichen Tularämie-Infektionen vor.

Polen

Die ersten Tularämie-Erkrankungen in Polen wurden in den Jahre 1943/44 im Raum Allenstein beobachtet. Im Jahr 1950 konnte die Krankheit bei einer Epidemie mit 42 Erkrankungsfällen serologisch bestätigt werden.

In den Jahren 1952 bis 1959 kam es in acht Kreisen bei jährlich auftretenden sporadischen Erkrankungen noch zu 18 weiteren Krankheitsfällen, während 1971, nach einer zwölfjährigen Periode ohne Tularämie-Fälle, elf Erkrankungen in ein und dem selben Kreis registriert wurden (Pfahler-Jung, 1989). Seitdem liegen keine weiteren detaillierten Fallberichte vor.

Tabelle 15: Polen: gemeldete menschlichen Tularämie -Erkrankungen 1996-2003

Jahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	1	0	2	3	2	0	3	0

Quelle: OIE, Datenstand 2005

Russische Föderation

Es gibt Anzeichen dafür, dass die Tularämie auf dem Gebiet der Russischen Föderation schon seit langer Zeit existiert. Anhand einer seuchengeschichtlichen Überprüfung konnten mehrere Epidemien des vorigen Jahrhunderts nachträglich als Tularämie identifiziert werden. Hierunter fallen eine Epidemie, welche 1825 im damaligen Wolynischen Gouvernement beobachtet wurde, ferner die so genannte „Steinkrankheit“ der Schermäusefänger im Raum Omsk, die „Tataryk“ genannte Krankheit der Fischer an der Donmündung sowie die Astrachaner Epidemie im Jahre 1877 (Pfahler-Jung, 1989).

Eine sehr umfangreiche Zusammenfassung der stattgehabten Tularämiefälle in den einzelnen Regionen und Bezirken kann in dem von Pfahler-Jung (1989) veröffentlichten Buch nachgelesen werden. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, diese Daten zu vervollständigen. In der Russischen Föderation wurden von 1987 bis 1997 insgesamt 2019 Tularämiefälle beschrieben. Von diesen ereigneten sich 60-75% in den Nord- und Zentralregionen und in Westsibirien. Die durchschnittliche jährliche Erkrankungszahl schwankte zwischen 100 und 400 Fällen. Zu größeren Ausbrüchen kam es 1993 in Rostovoblast (226 Fälle), 1995 in Smolensk (91 Fälle; durch Wasser übertragen), 1995 in Moskau (20 Fälle, durch Milch übertragen) und 1998 in Bashkortistan (mehr als 70 Fälle). Klinisch traten die ulceroglanduläre und glanduläre Form der Tularämie auf. Charakteristisch für die Ausbrüche der letzten Jahre sind ein Anstieg der gemeldeten Fallzahlen aus ländlichen Gebieten (60-73%) sowie der Morbiditätsrate bei Kindern unter 14 Jahren (20-30%) (Vladyko, 1999).

Weitere Infektionen werden von Tikhenko (2001) für das Jahr 1999 (64 Fälle) aus der Republik Dagestan sowie von Pshenichnaya aus dem Jahr 2005 gemeldet. In diesem Jahr erkrankten in den Regionen Nizhny Novgorod (99 Fälle), Voronezh (28 Fälle), Moscow (135 Fälle) und Vladimir (82 Fälle) insgesamt 344 Personen (darunter 54 Kinder) an der Tularämie; 128 Infektionen konnten serologisch bestätigt werden (Pshenichnaya, 2005).

Slowakei

Die ersten Tularämie-Erkrankungen wurden in den Jahren 1936/37 in der Westslowakei entlang der unteren March registriert. Nachfolgend kam es zu periodisch aufflammenden Epidemien, insbesondere im Gebiet der Ostslowakei. Seit 1960 ist die Krankheit auch in der gesamten Westslowakei verbreitet. In den Jahren 1959/60 erkrankten in der Slowakei insgesamt 362 Personen an der Tularämie, in 42 % der Fälle nach Kontakt mit Hasen. Weitere Epidemien traten in den Jahren 1965, 1967 und 1972 mit je 416, 508 bzw. 167 Erkrankungen auf.

Ab 1974 (149 Fälle) kam es zu einem kontinuierlichen Rückgang der jährlich gemeldeten Infektionen. So wurden im Jahr 1976 nur noch 29 und in den Jahren 1979/80 lediglich vier Fälle registriert. Insgesamt erkrankten zwischen 1946 und 1980 3276 Personen an der Tularämie (Pfähler-Jung, 1989). In den folgenden Jahren sank die Morbidität von 5,5/100.000 (1960-1969) auf 0,3/100.000 Einwohner (1980-1994). Zwischen 1985 und 1994 wurden insgesamt 126 Tularämieinfektionen registriert, von denen über 96 % in der Westslowakei und dort vor allem in den Bezirken Nitra und Nove Zamky stattfanden. Im Gegensatz zu den früheren Infektionen waren bei diesen Fällen neben Hasen auch Zecken sowie andere Arthropoden Überträger. Die Mehrzahl der Infektionen trug sich im Sommer zu; Schüler, Studenten und Forstarbeiter waren am häufigsten betroffen (Gurycova, 1997). Zwischen 1995 und 1996 kam es mit insgesamt 213 gemeldeten Fällen zu einer erneuten Epidemie. Die durchschnittliche Morbidität lag bei 6,2/100.000 Einwohner. Mit über 59 % der Erkrankungen waren wieder die Gebiete Nitra und Zove Zamky am häufigsten betroffen (Gurycova, 1999).

Tabelle 16: Slowakei: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1996-2004

Jahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Fälle	79	28	34	37	56	22	1	19	15

Quelle: OIE, Datenstand 2005, Ministerstvo zdravotnictva SR, Datenstand 2005

Tschechische Republik

Die ersten Tularämiefälle in der Tschechischen Republik wurden im Zusammenhang mit einer in den Jahren 1936/37 in Niederösterreich ausgebrochenen Tularämie-Epidemie gemeldet. Betroffen waren hier vor allem das Mährische Becken und die Gebiete entlang des Flusses Thaja. Die Gesamtzahl der im Lauf dieser Epidemie in der Tschechoslowakei gemeldeten Fälle betrug 416 (Knothe 1955, Pfähler-Jung 1989).

Böhmen

Nach der bereits genannten überregionalen Epidemie von 1936/37 wurde erst wieder in den Jahren 1945/46 über zehn Tularämieerkrankungen bei Menschen berichtet. Betroffen waren die Gebiete um Hodonin (Göding) und Mikulov (Nikolsburg) sowie Prag (Knothe, 1955).

Im Winter 1952/53 konnte mit Hilfe serologischer sowie hautallergischer Untersuchungen bei 90 Personen in Westböhmen Tularämie diagnostiziert werden. Das klinische Erscheinungsbild wurde durch die glanduläre und oculoglanduläre Form dominiert.

Alle Infektionen erfolgten vermutlich durch Hasen. In den Wintermonaten der Jahre 1961/62 erkrankten in Nordböhmen 269 Personen, hauptsächlich Landarbeiter, an der pulmonalen Form der Tularämie. Weitere Krankheitsmeldungen liegen aus den Kreisen Nymburk, Melnik und Porebrady vor. Hier infizierten sich, serologisch bestätigt, in den Jahren 1978/79 insgesamt 50 Patienten. Die ulceroglanduläre Form (82%) dominierte (Pfahler-Jung, 1985).

Mähren

Nach der schon mehrfach erwähnten Epidemie von 1936/37, bei der die meisten Patienten an der ulceroglandulären oder der glandulären Form erkrankten, kam es in Mähren erst wieder in den 60ern Jahren zu größeren Tularämieausbrüchen. Von 1959 bis 1970 ereigneten sich insgesamt sechs große Epidemien, welche abgesehen von einigen Bezirken im Nordosten die ganze Region betrafen. Bei fast allen dominierte die pulmonale Form der Tularämie.

In den folgenden 25 Jahren ereigneten sich nur sporadisch Erkrankungen. Die einzige Epidemie während dieser Periode trat im November 1978 in einem Altersheim durch mit *F. tularensis* verseuchten Apfelsaft auf. Innerhalb von drei Wochen erkrankten insgesamt 131 Heimbewohner und Mitarbeiter an der oroglandulären bzw. typösen Form.

Von 1986 bis 1994 folgte eine Periode mit sehr wenigen Tularämie-Infektionen. Insgesamt erkrankten in diesem Zeitraum lediglich 45 Personen. Jedoch wurden in dieser Zeit die ersten Fälle gemeldet, bei denen Zecken die Krankheitsüberträger waren.

Beginnend im Herbst 1994 stieg die Zahl der Tularämiefälle wieder an. Diesmal war vor allem die Region Brněnský (und besonders die Bezirke Hodonín, Znojmo, Třebíč, Brno-venkov Žďár nad Sázavou und Vyškov) im Südosten des Landes betroffen. Zwischen August 1994 und Juni 1998 wurden 266 Tularämie-Erkrankungen, hauptsächlich der ulceroglandulären Form, gemeldet. Die vermutlichen Krankheitsüberträger waren Hasen. Für die Jahre 1998 bis 1999 wurden 115 Infektionen verzeichnet.

Zusammenfassend wurden von 1959 bis 1999 in Mähren insgesamt 2865 Tularämiefälle registriert. Mit einem Anteil von 42,3% (1212) waren die pulmonalen Formen am häufigsten vertreten, gefolgt von den ulceroglandulären bzw. glandulären Formen mit 34,7 % (994). Die Infektionen erfolgten meist durch Kontakt mit infizierten Hasen (ulceroglandulär/ glandulär) oder durch direkten bzw. indirekten (z.B. über verseuchtes Wasser) Kontakt mit Nagetierexkrementen. Die Monate mit den höchsten Erkrankungszahlen (76% der Fälle) waren November, Dezember und Januar (Cerny, 2001).

Tabelle 17: Südmähren: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1936-2000

Jahr	1936	1937-1939		1940	1941	1942	1943-1958		1959	1960
Fälle	290	0		40	0	0	Keine Daten		125	0
Jahr	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970
Fälle	739	0	0	242	0	437	364	186	0	33
Jahr	1971	1972	1973-1976		1977	1978	1979	1980	1981-183	
Fälle	0	0	Keine Daten		0	140	0	92	Keine Daten	
Jahr	1984	1985	1986	1987	1988-1992		1993	1994	1995	1996
Fälle	0	41	0	0	Keine Daten		0	61	30	0
Jahr	1997	1998	1999	2000						
Fälle	60	115	63	28						

Quelle: Cerny, 2001

Tabelle 18: Tschechische Republik: gemeldete Tularämie-Erkrankungen 1993-2004

Jahr	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Fälle	25	40	85	31	46	222	225	103	94
Jahr	2002	2003	2004						
Fälle	110	50	61						

Quelle: Epidata, Datenstand 2005

Ukraine

Die meisten Berichte über die Tularämie in der Ukraine existieren aus den Kriegs- und Nachkriegsjahren des 2. Weltkriegs. So kam es in der nordöstlichen Region Charkiv in den Jahren 1941/42 in fünf Bezirken zu einer Epidemie unter der Zivilbevölkerung sowie bei 4500 Kavalleriesoldaten der deutschen Armee. 1948 erkrankten während einer weiteren Epidemie in diesem Gebiet ein erheblicher Teil der Bevölkerung sowie 42 deutsche Kriegsgefangene. Hierbei wurden hauptsächlich typhöse Fälle beobachtet (Knothe 1955, Pfahler-Jung, 1998). Weitere Tularämie-Epidemien ereigneten sich in den Regionen Luhansk (1949: 522 Fälle) und Donetsk (1946: 193), sowie auf der Halbinsel Krim (1951/52: 355 Fälle). Die höchsten Erkrankungszahlen wurden aus der Region Odessa gemeldet. In den Jahren 1948/49 wurden hier 25823 menschliche Tularämiefälle registriert (Pfahler-Jung, 1989).

In Tabelle 19 sind die Erkrankungsfälle von 1996 bis 2003 aufgelistet.

Tabelle 19: Ukraine: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1996-2003

Jahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	2	4	104	5	5	4	2	4

Quelle: OIE, Datenstand 2005

Ungarn

Die Tularämie konnte in Ungarn erstmals Ende 1951 nachgewiesen werden. Bis 1966 wurden insgesamt 721 Fälle amtlich registriert (1954: 8 1955: 28 1956: 17, 1957: 4, 1958: 38 Fälle) (Jusatz, 1961). 1967 ereigneten sich nochmals 177 Erkrankungen, insbesondere im nordwestlichen Teil Transdanubiens (Komitaten Győr-Soprin und Vas). Im Komitat Vas kam es in den Jahren 1964/65 zu einem Tularämieausbruch mit insgesamt 56 serologisch bestätigten Krankheitsfällen. Klinisch dominierte mit 48 Fällen die glanduläre Form. Als Infektionsursache wurde Kontakt mit Feldhasen angegeben. Im Komitat Szabolcs-Szatmar erkrankten im Jahre 1966 18 Hamsterjäger nach Kontakt mit selbigen. Bei 50 Tularämie-Erkrankungen zwischen 1970 und 1976 in der Region Debrecen wurde der gleiche Übertragungsweg beschrieben. Die Erkrankungen verliefen hauptsächlich in der ulceroglandulären Form (Pfahler-Jung, 1989). Detaillierte Fallberichte seit dem Jahr 1985 liegen nicht vor.

Tabelle 20: Ungarn: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1996-2003

Jahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	106	148	90	131	69	87	69	28

Quelle: OIE Datenstand 2005, Ministry of Health, Social and Family Affairs, 2003

Weißrussland

Über Tularämie-Erkrankungen bis 1985 berichtet Pfahler-Jung (1989), seit dem liegen keine weiteren Meldungen über menschlichen Tularämie-Infektionen vor.

4.1.3 Die Tularämie in Nordamerika

4.1.3.1 USA

Die Tularämie ist bereits seit Anfang des Jahrhunderts ein bekanntes Krankheitsbild in den USA. Mit Ausnahme von Hawaii wurden bisher aus allen Bundesstaaten Infektionen mit *F. tularensis* beim Menschen gemeldet (Dennis, 2001).

Der erste Erregernachweis gelang 1911 in Kalifornien im Bezirk (County) Tulare bei Erdhörnchen (*Citellus beecheyi*) durch McCoy. Bereits 1910 wurde das „deerfly fever“ in Utah beobachtet, und dank der detaillierten klinischen Beschreibung konnte es später als Tularämie identifiziert werden. Im Jahre 1927 wurde die Meldepflicht für Tularämie-Erkrankungen beim Menschen eingeführt.

Von der Hochphase der Erkrankungen im Jahre 1939 mit 2291 Fällen hat sich die Zahl bis 1979 deutlich verringert; in den 70er Jahren wurden im Durchschnitt 161 Erkrankungen pro Jahr registriert. Hinsichtlich der Verbreitung der Krankheit führten bis 1935 die Staaten Ohio und Illinois die Jahresstatistik der menschlichen Tularämiefälle an, während bis Ende der 70er Jahre die meisten Fälle in den Staaten Arkansas und Missouri gemeldet wurden. Der Schwerpunkt der Tularämie-Erkrankungen verlagerte sich somit in Richtung mittlere Zentralstaaten (Pfähler-Jung, 1989). Von 1990 bis 2000 wurden insgesamt 1368 Erkrankungsfälle aus 44 Bundesstaaten an das CDC gemeldet. Der Jahresdurchschnitt lag bei 124 Erkrankungen. Mit zusammen 56% aller in diesem Zeitraum gemeldeten Tularämiefälle waren die Bundesstaaten Arkansas (315 Fälle; 23 %), Missouri (265 Fälle; 19%), South Dakota (96 Fälle; 7%) und Oklahoma (90 Fälle; 7%) am häufigsten betroffen. Die meisten Tularämiefälle (654 = 70%) ereigneten sich zwischen Mai und August. Am häufigsten erkrankten Kinder im Alter zwischen fünf und neun Jahren sowie Personen über 75 Jahren. Männer waren häufiger betroffen als Frauen.

Die Übertragung der Tularämie erfolgte in den meisten Fällen durch Arthropodenbisse. Sporadisch wurden auch Erkrankungsfälle durch verseuchtes Wasser oder Laborinfektionen angegeben. Zwischen 1995 und 1999 wurde die Tularämie in den USA nicht mehr als meldepflichtige Krankheit geführt. Diese Entscheidung wurde im Jahre 2000, unter anderem auch wegen des potentiellen Einsatzes als biologischer Kampfstoff, wieder revidiert (CDC, 2002).

Tabelle 21: Gemeldete Tularämie-Erkrankungen (1944- 2003) und –todesfälle (1982-2001) der USA

	1944	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959
Fälle	781	900	1355	1401	1086	1179	927	702	668	601	481	584	522	601	587	459
Inzidenz	0,51	0,59	0,89	0,92	0,71	0,77	0,61	0,46	0,44	0,39	0,32	0,38	0,34	0,39	0,39	0,30
Todesfälle	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975
Fälle	390	365	328	327	342	144	208	184	186	149	172	187	152	171	144	129
Inzidenz	0,22	0,20	0,18	0,18	0,19	0,08	0,12	0,10	0,10	0,08	0,08	0,09	0,07	0,08	0,07	0,06
Todesfälle	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
Fälle	157	165	141	196	234	288	275	310	291	177	170	214	201	152	152	193
Inzidenz	0,08	0,08	0,07	0,10	0,10	0,13	0,12	0,14	0,12	0,07	0,07	0,09	0,08	0,06	0,06	0,08
Todesfälle	*	*	*	*	*	*	2	1	2	3	4	4	2	1	1	2

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	159	132	96	*	*	*	*	*	142	129	90	129
Inzidenz	0,06	0,05	0,04	*	*	*	*	*	0,06	0,05	0,03	0,04
Todesfälle	3	0	0	2	0	1	1	1	3	0	*	*

Quelle: CDC 1982-2005

* keine Daten vorhanden

Anschließend an die Ausführungen von Pfahler-Jung (1989) über menschlichen Tularämie-Erkrankungen bis zum Jahr 1985 soll nachfolgend ein Überblick über den aktuellen Stand in den einzelnen Bundesstaaten der USA gegeben werden. Fehlende Fallzahlen im Zeitraum von 1995 bis 1999 (hier bestand für die Tularämie keine Meldepflicht) werden mit einem * gekennzeichnet.

Alabama

Zwischen 1990 und 1998 erkrankten in diesen Bundesstaat insgesamt fünf Personen (davon eine im Jahr 1993) (CDC 1990-1998). Im Jahr 2000 wurde keine und in den Jahren 2001 bis 2003 je eine Infektion pro Jahr gemeldet. (CDC 1993-2005).

Alaska

Von 1972 bis 2003 wurden in Alaska insgesamt 25 Erkrankungsfälle (davon acht zwischen 1990 und 1998) registriert. Davon waren 75% (18/24) männlich. Das mittlere Alter lag bei 36 Jahren (von 18-54). Der größte Teil der Patienten (13) stammte aus dem Fairbanks Gebiet, acht andere aus Anchorage/Mat-Susitna Valley Gebiet, zwei aus dem Nordwesten und einer aus dem Südosten Alaskas. Detaillierte Informationen liegen über zehn Fälle vor: acht Personen infizierten sich durch direkten Tierkontakt, z.B. durch das Abhäuten von Schneehasen oder Bisams. Bei den anderen beiden waren einmal der Biss einer Katze und das andere Mal der Biss eines Insektes die Infektionsursache (Epidemiology Bulletin, 2001, CDC 1990 - 1998).

Arizona

Von 1977 bis 2004 wurden aus diesem Bundesstaat insgesamt 29 Tularämieinfektionen gemeldet. Davon ereigneten sich neun Fälle im Zeitraum zwischen 1990 und 2004 (Arizona Department of Health Services, 2004, CDC 1993-2005).

Tabelle 22: Arizona: Gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen von 1990-2004

Jahr	1990	1991	1992-1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Fälle	0	3	0	1	0	2	1	1	0	1	0

Quelle: Arizona Department of Health Services, 2004

Arkansas

Im Bundesstaat Arkansas erkrankten im Zeitraum von 1981 bis 1987 insgesamt 402 Personen. Die Inzidenz lag zwischen 19,7 und 36,3 / 100.000 / Jahr (zum Vergleich: die Inzidenz der gesamten USA in diesem Zeitraum: 0,9). Bei 76% der Personen erfolgte die Infektion durch Zecken (Taylor, 1991). Zwischen 1990 und 2003 wurden 370 Erkrankungen gemeldet. Somit fanden 23% aller Tularämiefälle dieser Periode in diesem Bundesstaat statt (CDC 1993-2005).

Tabelle 23: Arkansas: Gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen von 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995-1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	36	23	*	23	9	14	32

Quelle: CDC, 1993-2005

Colorado

In der folgenden Tabelle sind die Erkrankungsfälle von 1976 bis 2003 aufgelistet. In Fallberichten den letzten Jahre werden Insektenbisse als Infektionsquelle beschrieben (Pape, 2001).

Tabelle 24: Colorado: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1976-2003

Jahr	1976-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2003
Fälle	25	51	25	23	16	6

Quelle: Colorado Department of Public Health and Environment, 2003; CDC, 1993-2005

Connecticut

Es liegen keine Daten über Infektionsfälle nach 1985 vor (CDC 1990-1998; 1993-2005).

Delaware

In Zeitraum von 1990 bis 2003 wurden insgesamt neun menschliche Tularämie-Erkrankungen an das CDC gemeldet (CDC 1990-1998; 1993-2005).

Tabelle 25: Delaware: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995-1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	0	0	*	3	1	1	2

Quelle: CDC 1993-2005

District of Columbia (Washington D.C.)

Es liegen keine Daten über Infektionsfälle nach 1985 vor (CDC, 1990-2005).

Florida

Im Bundesstaat Florida erkrankten zwischen 1975 und 1984 sieben und zwischen 1985 und 1994 drei Personen (alle im Jahr 1993). Seit 1995 wurden keine weiteren Fälle mehr gemeldet (Bigler, 1999; CDC 1993-2005).

Georgia

Über Tularämie-Erkrankungen in den Jahren nach 1985 fehlen offizielle Berichte. In der Zeit von 1990 bis 1998 wurden in diesem Bundesstaat insgesamt vier Fälle beobachtet (CDC 1990-1998). Weiter wurden vom CDC jeweils ein Fall im Jahr 1994 und einer für 2000 gemeldet (CDC, 1993-2000).

Hawaii

Es liegen keine Daten über Infektionsfälle nach 1985 vor (CDC, 1990-2005).

Idaho

Zwischen 1984 und 2004 wurden aus diesem Bundesstaat zehn Tularämie-Erkrankungen gemeldet. Als Ursachen werden das Häuten von Bären sowie Insektenstiche angegeben (Idaho Disease Bulletin, 2004).

Illinois

Seit 1990 wurden insgesamt 63 Tularämiefälle aus Illinois gemeldet. Die genaue Verteilung über die einzelnen Jahre ist aus Tabelle 26 ersichtlich.

Tabelle 26: Illinois: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1990-2003

Jahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Fälle	6	5	2	3	3	4	4	5	5	2	4
Jahr	2001	2002	2003								
Fälle	14	5	1								

Quelle: Illinois Department of Public Health, 2005

Indiana

In der Zeit von 1990 bis 1998 erkrankten insgesamt sieben Personen in Indiana (CDC 1990-1998). Genaue Angaben zur Verteilung über die einzelnen Jahre liegen nicht vor. Die gemeldeten Erkrankungen ab 1999 sind aus Tabelle 27 ersichtlich.

Tabelle 27: Indiana: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995-1998	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	1	0	*	2	5	1	1	0

Quelle: CDC 1993-2005

Iowa

Im Zeitraum von 1990 bis 2003 erkrankte in diesem Bundesstaat eine einzige Person an der Tularämie. Die genaue Jahreszahl ist nicht bekannt (CDC, 1990-2005).

Kalifornien

1993 bis 2000 108 gemeldete Erkrankungen (CDC, 1993-2005, Department of Health Services, California, 2005).

Tabelle 28: Kalifornien: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	3	2	2	86	4	3	3	1	1	1	2

Quelle: Department of Health Services, California, 2005

Kansas

Von 1981 bis 1987 erkrankten im Bundesstaat Kansas 48 Personen, immerhin 5% der gesamten gemeldeten Tularämiefälle der USA für diesen Zeitraum (Taylor, 1991), und von 1988 bis 2003 85 Personen (Kansas Department of Health and Environment 1996-2005).

In der letztgenannten Periode waren vorwiegend Männer betroffen. Kinder erkrankten vor allem in den Sommermonaten, während das Maximum bei den Erwachsenen in den Wintermonaten während der Hasenjagdsaison lag. Geographisch lagen die Wohnorte der Patienten in den östlichen und dabei vor allem ländlichen Gebieten des Bundesstaates (Kansas Department of Health and Environment 1996-2005).

Tabelle 29: Kansas: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1983-2003

Jahr	1983-1987	1988-1992	1993-1997	1998-2002	2003
Fälle	39	29	27	26	3

Quelle: Kansas Department for Health an Environment 1996-2005

Kentucky

Von 1990 bis 1998 erkrankten laut CDC (1990-1998) 15 Menschen in diesem Bundesstaat, davon im Jahr 1993 eine Person und im Jahr 1994 zwei (CDC 1993-2000). Von 1997 bis 2003 wurden in Kentucky insgesamt 15 Tularämieinfektionen verzeichnet. Die genaue Aufteilung über die Jahre kann man aus Tabelle 30 entnehmen:

Tabelle 30: Kentucky: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	1	2	*	*	1	0	3	3	4	2	2

Quelle: Department for Public Health, KY 2005, CDC 1993-2005

Louisiana

Von 1990 bis 1998 wurden insgesamt fünf (davon eine 1994) menschliche Tularämie-Erkrankungen gemeldet. Seitdem wurden aus Louisiana keine weiteren Infektionen berichtet. (CDC 1990-1998; CDC 1993-2005)

Maine

Zwischen 1990 und 1998 erkrankte lediglich eine Person an der Tularämie. Aus den folgenden Jahren liegen keine weiteren Meldungen vor (CDC 1990-2005; Department of Human Services Maine 2003).

Maryland

Die gemeldeten menschlichen Tularämiefälle seit 1990 sind in Tabelle 31 aufgelistet.

Tabelle 31: Maryland: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995-1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	0	1	*	0	1	2	1

Quelle: CDC 1993-2005

Massachusetts

Im Juli 2000 wurden 15 Patienten mit Tularämie-Infektionen gemeldet: 11 Patienten mit der pulmonalen Form, zwei mit der ulceroglandulären Form und zwei Patienten, bei denen keine Tularämie-Form zuzuordnen war. Fast alle Personen waren männlich (10); das mittlere Alter lag bei 43 Jahren (von 13 bis 59); ein Mann (43 Jahre) starb. Alle hatten sich vermutlich beim Rasenmähen oder beim Zuschneiden von Büschen an der Südküste von Martha's Vineyard, also der gleichen Gegend wie beim einen Tularämie-Ausbruch im Jahr 1978, infiziert. Aus anderen Gebieten gibt es keine Berichte über Tularämie-Erkrankungen (Feldman, 2001).

Tabelle 32: Massachusetts: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1990-2003

Jahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Fälle	4	5	1	0	1	0	1	0	3

Jahr	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	2	15	5	5	5

Quelle: Department of Public Health, Massachusetts 2005

Michigan

Von 1990 bis 1998 wurden sechs menschliche Tularämiefälle bei registriert (CDC 1990-1998). Zwischen 1997 und 2001 meldete das Department of Community Health von Michigan (2002) insgesamt vier Tularämie-Erkrankungen.

Tabelle 33: Michigan: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2004

Jahr	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002-2004
Fälle	1	1	*	*	1	0	0	1	2	0

Quelle: CDC 1993-2005, Department of Community Health von Michigan, 2005

Minnesota

Für die Jahre 1990 bis 1998 meldete das CDC insgesamt drei Tularämie-Erkrankungen (CDC 1990-1998). Die weiteren jährlichen Erkrankungsfälle sind in Tabelle 34 aufgelistet.

Tabelle 34: Minnesota: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995-1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	0	1	*	2	0	1	1

Quelle: CDC 1993-2005

Mississippi

Alle zwischen 1993 und 2003 an das CDC gemeldeten Tularämie-Erkrankungen werden in Tabelle 35 aufgeführt.

Tabelle 35: Minnesota: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995-1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	0	1	*	0	0	1	1

Quelle: CDC 1993-2005

Missouri

Der Bundesstaat Missouri hatte unter aller Bundesstaaten in den Zeiträumen von 1981 bis 1987 mit 271 von landesweit 1041 Meldungen und von 1990 bis 2000 mit 265 von 1368 gemeldeten menschlichen Tularämie-Erkrankungen hinter Arkansas das zweithäufigste Vorkommen von Tularämie-Erkrankungen (Taylor, 1991, CDC, 2001).

Tabelle 36: Missouri: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1980-2003

Jahr	1980-1984	1985-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2003
Fälle	174	206	1952	59	103

Quelle: Kansas City Health Department, 2001, CDC 1993-2005

Montana

Von 1993 bis 2003 erkrankten insgesamt 21 Personen. Einen Überblick über die jährlich gemeldeten Fallzahlen gibt Tabelle 37.

Tabelle 37: Montana: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	5	3	2	5	2	1	1	0	2	0	0

Quellen: CDC 1993-2005; Montana Department of Public Health and Human Services

Nebraska

Zwischen 1990 bis 1998 wurden 25 menschliche Tularämiefälle vom CDC gemeldet. Eine Aufschlüsselung der vorliegenden Daten auf die einzelnen Jahre erfolgt in Tabelle 38.

Tabelle 38: Montana: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995-1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	2	3	*	2	5	1	5

Quelle: CDC 1993-2005

Nevada

Zwischen 1986 und 2003 meldeten das CDC und die Gesundheitsbehörde von Nevada insgesamt 14 Fälle (CDC 1993-2005; Nevada State Health Division).

Tabelle 39: Nevada: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1986-2003

Jahr	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2003
Fälle	5	8	2	0

Quelle: Nevada State Health Division, 2003, CDC 1993-2005

New Hampshire

Im Zeitraum 1990 bis 2003 wurde lediglich eine menschliche Tularämie-Erkrankung im Jahr 2001 gemeldet (CDC, 1990-2005).

New Jersey

Im Dezember 1985 erkrankten drei Personen aus Gloucester County an der ulceroglandulären Form der Tularämie. Hierbei handelte es sich um einen 18-jährigen Mann und ein älteres Ehepaar (67 und 64 Jahre). Alle drei hatten Kontakt mit infizierten Hasen (CDC, 1986). Zwischen 1988 und 2002 erkrankten nach Angaben der Gesundheitsbehörde in New Jersey (2002) sechs Personen (1988, 1991, 1992, 1996, 1997 und 2001 je eine).

New Mexiko

In der Zeit von 1990 bis 1998 wurden insgesamt 13 Tularämiefälle beobachtet (CDC 1990-1998). Aus dem Jahr 1999 gibt es zusätzlich einen Bericht über vier Fälle. Hier erkrankte unter anderem eine 55 jährige Frau aus dem Bernalillo County; die Ursache ist unbekannt. Weiter Fälle ereigneten sich in den Counties Cibola, Santa Fe und Colfax (Ettestad, 1999).

Tabelle 40: New Mexiko: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995-1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	0	1	*	0	1	2	1

Quelle: CDC 1993-2005

New York

Die Verteilung der Krankheitsfälle in New York State gesamt und speziell in New York City zwischen 1993-2003 kann Tabelle 41 entnommen werden (New York State Department of Health, 2005).

Tabelle 41: New York: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000-2002	2003
Fälle gesamt	2	2	1	2	0	5	1	0	1
Fälle N.Y. City	0	1	0	1	0	1	0	0	0

Quelle: New York Department of Health, 2003

North Carolina

Von 1991 bis 2004 erkrankten insgesamt 16 Personen an Tularämie (Department of Health and Human Services, NC, 2003). Die Verteilung auf die einzelnen Jahre zeigt Tabelle 42.

Tabelle 42: N. Carolina: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1991-2004

Jahr	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Fälle	1	1	2	0	1	1	1	3	1

Jahr	2000	2001	2002	2003	2004
Fälle	2	1	1	1	0

Quelle: Department of Health and Human Services, North Carolina, 2005

North Dakota

Zwischen 1990 und 1998 wurden vom CDC insgesamt Tularämieinfektionen beim Menschen gemeldet (CDC 1990-1998). Die jährlichen Erkrankungsfälle seit dem Jahr 2000 finden sich in Tabelle 43.

Tabelle 43: North Dakota: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995-1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	0	1	*	2	1	0	0

Quelle: CDC 1993-2005

Ohio

Von 1989 bis 2004 wurden im Bundesstaat insgesamt 10 Tularämiefälle beim Menschen registriert. Sämtliche Erkrankungen ereigneten sich in den Wintermonaten; als Überträger wurden Hasen und Bisamratten genannt (Ohio Department of Health, 1999, 2005).

Tabelle 44: Ohio: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2004

Jahr	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000-2002	2003	2004
Fälle	0	1	1	0	1	0	0	je 1	0	1

Quelle: Ohio Department of Health, 2005

Oklahoma

Zwischen 1981 und 1987 erkrankten in Oklahoma 196 Personen (19% alle landesweit gemeldeten Fälle) an Tularämie. Im Landesvergleich lag dieser Bundesstaat somit hinter Arkansas und Missouri auf Platz drei. Die Inzidenz in dieser Periode schwankte zwischen 0,4 bis 1,5 pro 100.000 Einwohner. Bei ca. 50% waren Zeckenbisse die Auslöser (Taylor, 1991).

Tabelle 45: Oklahoma: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1980-2004

Jahr	1980-1984	1985-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2004
Fälle	161	89	50	28	56

Quelle: Oklahoma State Department of Health, 2005, CDC 1993-2000

Im Jahr 2002 berichtete die CDC über menschliche Tularämie-Erkrankungen in den USA im Zeitraum von 1990 bis 2000. Während dieser Zeit erkrankten landesweit insgesamt 1368, in Oklahoma 90 (7%) Personen; dieser Bundesstaat lag somit auf Rang vier bezüglich der Inzidenz. Für das Jahr 2000 liegen genauere Angaben zu den 11 gemeldeten Fällen vor. Das mittlere Alter lag hier bei 50 Jahren (3 – 77 Jahre); unter den Patienten waren sechs Frauen. Insgesamt gab es zwei Todesfälle. Alle betroffenen Personen kamen aus Gebieten Zentral- oder Ostoklahomas.

Wahrscheinliche Krankheitsüberträger waren bei sechs Personen Zecken (davon drei fragliche Fälle), zwei hatten Kontakt zu Hasen und eine Person infizierte sich im Labor. Die Infektionsquellen in den restlichen Fällen sind unklar (CDC, 2001).

Oregon

Im Zeitraum von 1983 bis 2003 erkrankten in Oregon insgesamt 47 Personen. Die Mehrzahl der Erkrankungsfälle ereignete sich in den Sommermonaten Juni bis August, es gab jedoch auch Meldungen für Januar. Jugendliche und Personen über 40 Jahren waren etwas häufiger betroffen als Personen aus anderen Altersgruppen. Betroffen waren vor allem die westlichen Counties Douglas, Lane und Multnomah (Oregon Department of Human Services, 2003).

Tabelle 46: Oregon: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1983-1987	1988-1992	1993-1997	1998-2002	2003
Fälle	11	11	14	10	0

Quelle: Oregon Department of Human Services, 2005

Pennsylvania

Zwischen 1990 und 1998 wurden zwei Krankheitsfälle aus Pennsylvania gemeldet (CDC 1990-1998). Seit dem gab es keine weiteren menschlichen Infektionen (CDC, 1990-2005).

Rhode Island

Es liegen keine Daten über Infektionsfälle nach 1985 vor (CDC, 1990-2005).

South Carolina

Von 1990 bis 1998 wurden lediglich zwei Erkrankungen gemeldet. Seit dem liegen keine weiteren Berichte vor (CDC, 1990-1998; CDC, 1993-2005).

South Dakota

Im Jahr 1984 ereignete sich von Mai bis Juli eine kleine Epidemie in zwei benachbarten Indianerreservaten (Lower Brule und Crow Creek). Insgesamt erkrankten 28 Personen (20 bestätigte Fälle), das Alter lag zwischen 2 und 31 Jahren (Median 6 Jahre), 17 der betroffenen Personen waren männlich. Bei 22 Erkrankten (79%) erfolgte die Infektion vermutlich durch einen Zeckenbiss (CDC, 1984). Genauere Informationen liegen zudem zu den 13 Fällen aus dem Jahr 2000 vor.

Betroffen waren die Counties Aurora, Corson, Roberts und Todd; die Haupterkrankungszeit lag in den Sommermonaten (7 Fälle von Juni bis August). Elf der betroffenen Personen waren männlich, das mittlere Alter lag bei acht Jahren (South Dakota Department of Health, 2003).

Tabelle 47: South Dakota: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1980-2004

Jahr	1980-1984	1985-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2004
Fälle	49	41	39	44	32

Quelle: South Dakota Department of Health, 2005

Tennessee

Die jährlich gemeldeten menschlichen Tularämie-Erkrankungen der Jahre 1993 bis 2003 sind in Tabelle 48 aufgeführt.

Tabelle 48: Tennessee: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	2	0	2	1	0	0	0	1	6	4	3

Quelle: Tennessee Department of Health, 2005, CDC, 1993-2005

Texas

Zwischen 1981 und 1987 erkrankten in diesem Bundesstaat insgesamt 82 Personen. Damit lag Texas während dieser Periode hinter Arkansas, Missouri und Oklahoma an vierter Stelle der Erkrankungshäufigkeit (Taylor, 1991). Für die Jahre 1990 bis 2003 wurden nur noch siebzehn menschliche Tularämieinfektionen gemeldet, darunter fünf im Jahr 1993, drei im Jahr 2002 sowie zwei im Jahr 2003 (CDC 1990-1998; CDC 1993-2005).

Utah

Zwischen 1990 und 1997 wurden aus dem Bundesstaat Utah 23 menschliche Tularämiefälle, darunter auch ein Todesfall, gemeldet. 87% der Infizierten waren männlich, das Alter lag zwischen zwei und 75 Jahren (Median: 38,2 Jahre). Als Auslöser der Krankheit wurden unter anderem Insekten- oder Zeckenbisse (sechs Personen), Bisse oder Kratzwunden von Katzen (vier Personen) sowie indirekter oder direkter Hasenkontakt (drei Personen) genannt. In sieben Fällen ist die Infektionsquelle unbekannt. (Utah Department of Health, 1998).

Von 1998 bis 2003 wurden weitere 15 erkrankte Personen (13 männlich, 2 weiblich) registriert. Die meisten Infektionen ereigneten sich in den Sommermonaten (Juli-September). Betroffen waren Personen jeden Alters (Utah Department of Health, 2005).

Tabelle 49: Utah: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1990-2003

Jahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Fälle	4	6	2	2	2	0	3	4	2

Jahr	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	4	2	4	1	2

Quelle: Utah Department of Health 2005, CDC 1993-2005

Vermont

Bis 1968 wurde aus dem Bundesstaat Vermont im Nordosten der USA kein einziger Fall von Tularämie registriert. Erst Ende März 1968 kam es durch Übertragung von Bisams im County Addison zu einer Epidemie unter Jägern, welche vier Wochen andauerte. Es wurden 47 Krankheitsfälle diagnostiziert, von denen 46 serologisch sowie einer durch Exsudatuntersuchung einer Hautläsion nachgewiesen werden konnten. Durch Intrakutanproben konnten vier weitere Erkrankungen im Jahr 1968 und 16 im Jahr 1969 ermittelt werden (Young, 1969). Seit dem liegen keine weiteren Infektionsmeldungen vor (CDC 1990-2003).

Virginia

Im Zeitraum von 1990 bis 1998 wurden aus diesem Bundesstaat acht menschliche Tularämieinfektionen vom CDC gemeldet (CDC 1990-1998). Die jährlich gemeldeten Fälle ab dem Jahr 1994 sind aus Tabelle 50 ersichtlich.

Tabelle 50: Virginia: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1994-2003

Jahr	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	0	1	0	0	3	2	1	0	1	4

Quelle: Virginia Department of Health, Datenstand 2005

Washington

Zwischen 1985 und 2004 erkrankten in diesem Bundesstaat insgesamt 48 Personen. Die Verteilung im 5-Jahres-Intervall ist aus Tabelle 51 ersichtlich.

Tabelle 51: Washington: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1985-2004

Jahr	1985-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2004
Fälle	8	11	18	16

Quelle: Washington State Department of Health, Datenstand 2005

West Virginia

Aus diesem Bundesstaat liegt seit 1969 lediglich eine Meldung einer menschlichen Tularämieinfektion aus dem Jahr 2002 vor (West Virginia Department of Health an Human Resources, 2001).

Wisconsin

Seit dem Jahr 1980 erkrankte in Wisconsin durchschnittlich weniger als eine Person pro Jahr (Wisconsin Department of Health & Family Services, 2003). Für die Jahre 1990 bis 1998 wurden insgesamt sechs Fälle vom CDC (1990-1998) gemeldet, darunter einer im Jahr 1994. Die aktuellen jährlichen Fallmeldungen sind in Tabelle 52 dargestellt (CDC 1993-2000).

Tabelle 52: Wisconsin: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1993-2003

Jahr	1993	1994	1995-1999	2000	2001	2002	2003
Fälle	0	1	*	3	0	0	1

Quelle: CDC 1993-2005

Wyoming

Nach Daten des Wyoming Department of Health (2005) erkrankten zwischen 1971 und 2000 insgesamt 66 Personen. Die meisten Infektionen ereigneten sich in den Sommermonaten. Einen geografischen Fokus gab es nicht, jedoch waren vor allem ländlichen Gebiete betroffen (Wyoming Department of Health, 2001).

Tabelle 53: Wyoming: gemeldete menschliche Tularämie-Erkrankungen 1971-2004

Jahr	1971- 1975	1976- 1980	1981- 1985	1986- 1990	1991- 1995	1996- 2000	2001- 2004
Fälle	10	4	14	12	5	4	13

Quelle: Wyoming Department of Health, 2005

4.1.3.2 Kanada

Der erste Nachweis einer menschlichen Tularämieinfektion in Kanada gelang im Jahre 1929. Es wurde jedoch bereits im Jahr 1912 eine Epidemie mit tularämietypischen Krankheitsbildern beschrieben. Zwischen 1929 und 1979 wurden insgesamt 290 Krankheitsfälle mit elf Todesfällen (6,4%) registriert. Bis 1945 lag der Erkrankungsschwerpunkt in der Provinz Alberta (58% von 65 gemeldeten Fällen), von 1960 bis 1969 wurden 66% aller Infektionen aus Ontario gemeldet und zwischen 1979 und 1983 wanderte der Fokus in die Nachbarprovinz Quebec (68 von insgesamt 97 Fällen). Hauptinfektionsquelle waren bis etwa 1945 Hasen, nachfolgend gewann die Übertragung durch Bisams deutlich an Bedeutung (Pfahler-Jung, 1989, Levesque, 1995).

Im Herbst des Jahres 1992 sowie im Winter 1992/93 wurden Blutproben von insgesamt 165 Jägern (157 männlich, 8 weiblich) aus der Provinz Quebec auf Antikörper gegen *F. tularensis* getestet. Bei vier Personen (2,4%) waren die Proben positiv. Ein Zusammenhang zwischen Antikörper-Positivität einerseits und Alter, Zahl der Arbeitsjahre oder dem Verwenden von Handschuhen beim Häuten der Tiere existierte nicht; einzig bezüglich der Bisamjagd bestand eine Verbindung. Während 4 von 15 (27%) Jägern, die in der letzten Saison 100 oder mehr Bisams erlegt hatten, serologisch positiv waren, waren alle Jäger, die weniger als 100 Bisams erlegt hatten seronegativ. Dieser Zusammenhang zwischen Tularämie und Bisamjagd wurde bereits mehrfach berichtet (Young, 1969, Martin, 1982, Levesque, 1995). Im November 2001 wurden aus der Provinz New Brunswick zwei Tularämie-Erkrankungen gemeldet, von denen eine bestätigt und die andere als fraglich eingestuft wurde (PPHB, 2001). Genauere Angaben liegen nicht vor. Die Tularämie ist in Kanada keine meldepflichtige Krankheit.

4.1.3.3 Mexiko

1923 wurde 40 Meilen von der Grenze zu den USA der erste Krankheitsfall der Tularämie beim Menschen beobachtet. 1944 erfolgte der erste sichere bakteriologische und serologische Nachweis des Erregers in dieser Gegend. Weitere Fälle wurden in den Jahren 1945 (1) und 1946 (2) berichtet (Pfahler-Jung, 1989). Aktuelle Zahlen liegen nicht vor.

4.1.4 Die Tularämie in Mittel- und Südamerika

Es liegen keine Daten über menschliche Tularämieinfektionen vor.

4.1.5 Die Tularämie in Asien

4.1.5.1 Japan

Die älteste Aufzeichnung über die Tularämie in Japan stammt aus dem Jahr 1837 und wurde von Homma unter dem Titel „Vergiftungen durch Hasengenuss“ veröffentlicht (Pfahler-Jung, 1989). Von 1924 bis 1996 wurden insgesamt 1374 Tularämie-Erkrankungen in Japan registriert (Ohara, 1998). Davon ereigneten sich 96% in Nordosten der japanischen Hauptinsel. Die restlichen Teile des Landes waren nur sporadisch betroffen. Die durchschnittliche jährliche Erkrankungsrate lag zwischen 1924 und 1944 bei 13,8 Fällen. Danach kam es zu einem Anstieg bis zu einem Maximum mit 73 Fällen im Jahre 1948. Für die nächsten 8 Jahre bis 1955 erkrankten durchschnittlich 64,5 Personen pro Jahr und zwischen 1956 und 1965 waren es 40,8. Nach 1965 sank die Zahl der Infektionen auf durchschnittlich 8 pro Jahr. Die meisten Erkrankungen wurden zwischen November und Januar sowie April bis Juni beobachtet. Die Übertragung erfolgte in 93 % aller Fälle durch Kontakt zu kranken oder toten Hasen (Ohara, 1996). Im Gegensatz zu den USA dominiert in Japan der glanduläre Typ der Tularämie mit dreimal soviel registrierten Erkrankungsfällen wie für die ulceroglandulären Form. Pleuropulmonale Fälle wurden bisher noch nicht beschrieben. Seit dem 2. Weltkrieg ist allerdings ein Anstieg der oropharyngeale Form zu beobachten. Vermutlich besteht hier einen Zusammenhang mit den Essgewohnheiten der Japaner (Ohara, 1991).

4.1.5.2 Georgien

Die ersten Tularämiefälle in Georgien wurden 1946 registriert. Seitdem wurde die Krankheit immer wieder in verschiedenen Regionen im Osten des Landes beobachtet. Nach Untersuchungen in den 40er Jahren zeigte sich, dass in zwei Gebieten des Landes ein natürlicher Fokus vorhanden war: zum einen in der Meskhet-Javakheti Bergregion und zum andern im Kartl-Kakheti Tal (Bakanidze, 2003). Daten und Berichte über Erkrankungen oder Epidemien liegen nicht vor.

4.1.5.3 Republik Kasachstan

Die erste Tularämieinfektion in Kasachstan wurde im Jahre 1928 während eines Krankheitsausbruch am Ural in Verbindung mit einer Lieferung von Schermaushäuten (*Arvicola terrestris*) beobachtet. 1947 ereignete sich ein großer Ausbruch mit 658 erkrankten Personen in der Taldi-Kurgan Region und 1954 ein weiterer im Überschwemmungsgebiet des Flusse Ir-tish. Mit 1791 gemeldeten Fällen war dies die größte Tularämieepidemie. Ab dem Jahr 1950 begann die damalige UdSSR mit der systematischen Immunisierung. Trotzdem erkrankten zwischen 1950 und 1977 noch immer 5049 Menschen an der Tularämie. Als Grund dafür wird die Einwanderung von nicht geimpften Personen aus anderen Gebieten der UdSSR in die endemischen Gebiete Kasachstans genannt. Seit 1978 sank die Zahl der registrierten Fälle zunehmend und von 1992 bis 2002 wurden nur noch 48 menschliche Infektionen gemeldet. Die Infektionen erfolgten meist durch verunreinigtes Wasser oder durch Kontakt mit infizierten Tieren, z.B. Hasen (Kunitsa, 2003), aber auch durch Insektenbisse. Das klinische Bild der glandulären Tularämie (62,5 %) dominiert (Meka-Mechanko, 2003).

4.1.6 Die Tularämie in Afrika

Bei der einzigen gesicherten Meldung der Tularämie handelte es sich um eine Epizootie unter den Exemplaren einer Kaninchenzucht in Tunis. Der Farmer hatte seinen Betrieb wegen zahlreicher unklarer Todesfälle eingestellt. Aus einem der Kaninchen wurde *F. tularensis* gezüchtet (Knothe, 1955). Seit dem wurde über keine weiteren Tularämiefälle berichtet.

4.1.7 Die Tularämie in Australien

Der erste Bericht über die Tularämie in Australien und überhaupt aus der südlichen Hemisphäre stammt aus dem Jahr 2003 von Chu. Sie berichtete über die Isolation und Identifikation von *F. tularensis ssp. novicida* aus der Fußwunde eines Patienten aus dem nördlichen Teil des Landes, der sich vermutlich durch verunreinigtes Wasser infizierte (Chu, 2003). Weitere Informationen liegen derzeit nicht vor.

4.2 Seroepidemiologische Untersuchung in Deutschland

4.2.1 Präzision

Bestimmung der Interassay – Varianz

Die Interassay – Varianz beschreibt die interserielle Streuung der Messungen. Hierzu wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten aller Positiv- bzw. Negativkontrollen herangezogen.

Tabelle 54: Interassay – Varianzen der Positiv- und Negativkontrollen

Interassay - Varianzen der Positivkontrollen			
1:250		1:500	
Mittelwert (μ)	1,82	Mittelwert (μ)	1,7
Varianz	0,07	Varianz	0,09
Standardabweichung (SD)	0,26	Standardabweichung (SD)	0,30
Variationskoeffizient	14,38	Variationskoeffizient	17,64

Interassay – Varianz der Negativkontrollen			
1:250		1:500	
Mittelwert (μ)	0,049	Mittelwert (μ)	0,028
Varianz	0,004	Varianz	0,002
Standardabweichung (SD)	0,067	Standardabweichung (SD)	0,039
Variationskoeffizient	136,44	Variationskoeffizient	143,32

Wie aus Tabelle 54 ersichtlich, sind die Variationskoeffizienten der Negativkontrollen nicht aussagekräftig. Durch Berechnung der Standardabweichungen konnte aber nachgewiesen werden, dass bei einer 1:250 Verdünnung 92% bzw. bei 1:500 94% der Messwerte innerhalb der ersten Standardabweichung und 96% bei beiden Verdünnungen innerhalb der dreifachen Standardabweichung befinden. Der Cut-off der Negativkontrolle wurde bereits vorher mit einer OD von 0,18 evaluiert, was der 3-fachen Standardabweichung ($\mu + 3 \text{ SD}$) der 1:250 Verdünnung entspricht. Bei den Positivkontrollen lagen alle Werte innerhalb der gesetzten Grenzen. Der vorher festgesetzte Cut off von OD =1,2 wurde durch die Testung von verschiedenen Positivseren evaluiert.

Bestimmung der Intraassay - Varianz

Die Intraassay-Varianz beschreibt die Streuung der einzelnen Werte innerhalb der Testreihen eines Tages. Hierzu wurden aus allen Positiv- bzw. Negativkontrollen aller ELISA des Tages die Mittelwerte, Standardabweichungen und daraus der Variationskoeffizient (VK) ermittelt. Der Maximalwert des VK wurde im Vorfeld auf maximal 20% festgelegt.

Bei den Positivkontrollen lagen die VK an den einzelnen Tagen zwischen 3,6% und 16 % (1:250) bzw. zwischen 2,8% und 17,3 % (1:500). Beim zu geringen Messergebnis der Negativkontrollen war eine Berechnung von aussagekräftigen Variationskoeffizienten kaum möglich. Die Ergebnisse lagen teilweise über 100 %. Zur Abschätzung der Streuung wurde die Intraassay-Varianz zu Hilfe genommen. Die OD-Werte lagen aber alle deutlich im Bereich von negativen Messwerten. Der maximale Durchschnittswert lag bei einer OD von 0,18.

4.2.2 Validität

Seren, die im ELISA in der 1:500 Verdünnung eine OD von $\geq 35\%$ der jeweiligen Positivkontrolle erreichten, wurden als positiv gewertet, Seren mit einer OD zwischen 15% und 35% als fraglich positiv. Positive (n= 39) und fraglich positive (n= 125) Seren wurden im Anschluss mit dem Westernblot getestet. Die Spezifität des Westernblot in Kombination mit dem ELISA wurde im Vorfeld mit 98 % evaluierte (mündliche Mitteilung von Dr. Grunow).

Tabelle 55: Westernblot - Testung der positiven Seren

		Westernblot		
		Positiv	Negativ	Σ
ELISA	Positiv	6	33	39
	Negativ	0	6591	6591
	Σ	6	6626	6630

Tabelle 56: Westernblot - Testung fraglich positive Seren

		Westernblot		
		Positiv	Negativ	Σ
ELISA	Positiv	9	116	125
	Negativ	0	6505	6505
	Σ	9	6621	6630

Bezugnehmend auf die Ergebnisse der Tabellen 55 und 56 wurden die Sensitivität, Spezifität sowie der prädiktive Wert (positiv und negativ) des ELISA in Verbindung mit dem Westernblot nach den gängigen Methoden berechnet.

	Positive Seren	Fraglich positive Seren
Sensitivität	100 %	100 %
Spezifität	99,5 %	98,3 %
Positiv prädiktiver Wert	15,4 %	7,2 %
Negativ prädiktiver Wert	100 %.	100 %.
Diagnostische Effizienz	100 %	100 %

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Ergebnisse des ELISA in Verbindung mit dem Westernblot als zuverlässig anzusehen sind. Man sieht am positiven prädiktiven Wert allerdings auch, dass die Ergebnisse vom ELISA alleine, also ohne Bestätigung durch den Westernblot, häufig falsch positiv sind.

4.2.3 Auswertung der Bundes-Survey-Seren

Aus dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 standen uns insgesamt 6630 Seren zur Verfügung. Zuerst wurden diese mit einem Antikörper – ELISA untersucht. Alle Seren mit einer OD zwischen 15 % und 35 % der zugehörigen Positivkontrolle wurden fraglich positiv gewertet, Seren mit einer OD größer gleich 35% der zugehörigen Positivkontrolle galten als positiv. Insgesamt waren dies 164 Seren (39 positiv und 125 fraglich positiv), die anschließend noch mit einem Westernblot getestet wurden. Letztendlich konnten 15 dieser 164 Seren als positive Proben bestätigt.

Somit lässt sich mit der Gesamtserenanzahl aus dem Survey eine Tularämie-Prävalenz in Deutschland von 0,2 % errechnen.

Von den 15 als positiv getestet Seren erhielten wir vom Robert-Koch-Institut zu 14 Seren genauere Daten. Die Geschlechterverteilung ist ausgeglichen; betroffen sind je 7 Frauen und Männer aller Altersschichten.

Tabelle 57: Überblick der positiv getesteten Seren aus dem Bundes-Survey

Nr.	Geschlecht	Alter	Beruf	Berufliche Stellung	Bundesland
10	weiblich	28	Hilfsarbeiter ohne nähere Tätigkeitsangabe	2	Baden-Württemberg
14	weiblich	34	Kassierer	11	Bayern
1	männlich	43	Betriebswirt	13	Berlin
2	weiblich	36	Fremdenverkehrsfachleute	12	Berlin
5	weiblich	24	übrige Gästebetreuer	11	Berlin
3	männlich	56	Techniker des Elektrofaches	13	Bremen
11	weiblich	34	Backwarenhersteller	2	Hamburg
12	männlich	60	Arbeitskräfte ohne nähere Tätigkeitsangabe	12	Hamburg
4	männlich	29	Keine Angaben		Hessen
9	weiblich	38	Angaben		Hessen
13	männlich	19	Maler, Lackiere	19	Mecklenburg-Vorpommern
6	weiblich	67	Bankfachleute	12	Rheinland – Pfalz
7	männlich	61	Arbeitskräfte ohne nähere Tätigkeitsangabe	12	Rheinland – Pfalz
8	männlich	50	Sonstiger Ing.	3	Sachsen

Quelle: Robert-Koch-Institut, Berlin, 2003

Die Verschlüsselung der beruflichen Stellung erfolgte Maßgaben des Statistischen Bundesamtes. Auszug der verwendeten Nummer: 2 = angelernter Arbeiter; 3 = gelernter Arbeiter oder Facharbeiter; 11 = Angestellter mit einfacher Tätigkeit (z.B. Verkäufer, Stenotypist); 12 = Angestellter mit qualifizierter Tätigkeit (z.B. technischer Zeichner); 13 = Angestellter mit hochqualifizierter Tätigkeit oder Leitungsfunktion; 19 = Auszubildender, Schüler, Student, Praktikant, Wehrdienstleistender.

5 Diskussion

5.1 Die Tularämie in Deutschland

Mit dem Bundes-Gesundheitssurvey des Robert Koch-Institutes ergab sich zum ersten Mal die Möglichkeit einer repräsentativen seroepidemiologischen Untersuchung der Tularämie-Prävalenz der deutschen Bevölkerung. Neben der Ermittlung des allgemeinen Durchseuchungsgrades hoffte man darüber hinaus geographische Ballungsräume, saisonale Höhepunkte oder krankheitsübertragende Vektoren zu identifizieren.

5.1.1 Die Entwicklung der Tularämie in Deutschland und die aktuelle Situation

Offizielle Fallzahlen über menschliche Tularämie-Erkrankungen liegen für Deutschland seit dem Jahr 1949 aus dem Gebiet der ehemaligen DDR bzw. seit 1950 aus dem Gebiet der ehemaligen BRD vor. Die meisten Infektionen wurden von 1949 bis etwa 1953 gemeldet. In diesen fünf Jahren erkrankten insgesamt 421 Personen, was etwa 63% aller bis 2004 registrierten Meldungen entspricht. Eine Erklärung hierfür bietet die Lebenssituation während der deutschen Nachkriegszeit. Schlechte hygienische Bedingungen, insbesondere die Trinkwasserqualität, eine zerstörte Infrastruktur, mangelhafte Lebensmittelversorgung und eine rasant wachsende Nagerpopulation könnten die schnelle Ausbreitung der Tularämie begründet haben. Krankheitsüberträger und zugleich Hauptinfektionsquelle waren vermutlich kleine Säugetiere (z.B. Hasen). Mögliche Übertragungswege waren durch Tierexkremate verseuchtes Wasser, verunreinigte Nahrungsmittel sowie der direkte Kontakt vor allem mit Hasen, die als Nahrungsquelle dienten. Die meisten Infektionen in dieser Zeit wurden aus den ländlichen Gebieten der Nord- und Ostseeregion berichtet. Mit der Verbesserung der Lebensqualität in Deutschland nahm die Infektionsrate zusehends ab. Aktuell werden jährlich durchschnittlich drei Tularämie-Erkrankungen vom Robert Koch-Institut gemeldet.

Mit der Auswertung der Serumproben aus dem Bundes-Gesundheitssurvey konnte für Deutschland eine Tularämie-Prävalenz von 0,2% berechnet werden. Legt man dieser Zahl eine Gesamtbevölkerung von etwa 82,5 Millionen Einwohnern (Stand 31.12.2004) zu Grunde, würde dies bedeuten, dass etwa 165.000 Menschen in Deutschland seropositiv für Tularämie-Antikörper wären.

In Anbetracht der jährlich gemeldeten Erkrankungen und der bisherigen Gesamtzahl von 671 registrierten menschlichen Tularämieinfektionen (1949-2004) fällt eine deutliche Diskrepanz auf. Es stellt sich also die Frage nach möglichen Ursachen für diesen Sachverhalt.

Eine Ursache könnte das stark variierende klinische Erscheinungsbild der Tularämie sein. So wäre es z.B. möglich, dass von den Betroffenen ein asymptomatischer Verlauf nicht wahrgenommen wird. Auch muss man bedenken, dass Patienten in Anbetracht der derzeitigen gesundheitspolitischen Situation bei milden Krankheitsverläufen, welche einem grippalen Infekt gleichen können, eventuell keine medizinische Versorgung in Anspruch nehmen und so der Erfassung entgehen. Ebenso führen möglicherweise der geringe Bekanntheitsgrad der Krankheit und die Unkenntnis der diagnostischen Möglichkeiten gehäuft zu einem Nichterkennen der Tularämie und somit zur Fehldiagnose. Eine weitere Erklärung ist eine statistische Überschätzung bei der Extrapolation der Ergebnisse, begründet durch den relativ niedrigen positiven prädiktiven Wert.

5.1.2 Die Verteilung innerhalb Deutschlands

Betrachtet man die Übersichtskarte der seit 1974 gemeldeten Tularämieinfektionen (Abbildung 4), so könnte der Eindruck entstehen, dass es in Deutschland drei Foci gibt: die Region Arnsberg in Nordrhein-Westfalen, die Region Karlsruhe in Baden-Württemberg sowie Mecklenburg-Vorpommern insgesamt. Sie bilden geografische Ausgangspunkte mit einer relativ hohen Falldichte, von denen ausgehend zentrifugal immer weniger Infektionen gemeldet werden. Zudem fallen geographische Gemeinsamkeiten auf.

Sowohl die Region Arnsberg im Sauerland, als auch die Region um Karlsruhe in Schwarzwaldnähe bieten mit ihren reichlichen Waldbeständen und weitläufigen Naturparks gute Lebensbedingungen für mögliche Überträger der Tularämie. Die Landschaft in Mecklenburg-Vorpommern unterscheidet sich zwar bezüglich ihrer Vegetation, doch bieten auch hier die bewaldeten Niederungen und ausgedehnten Seenplatten der zahlreichen Naturschutzgebiete optimale Umstände für die Tularämie. Ein weiterer Faktor, bei allen drei Regionen gleich, ist ein bewusst naturorientierter Tourismus, welcher eine Infektion des Menschen, aber auch die Weiterverbreitung der Tularämie wesentlich unterstützen könnte.

Ein anderer Grund für die im Vergleich zu anderen Gebieten häufigeren Fallmeldungen könnte aber auch ein besserer Wissenstand um die Krankheit an sich und ihr klinisches Bild seitens der Ärzteschaft sein.

Vergleicht man die drei genannten Regionen mit den in den 50er – und 60er Jahren betroffenen Regionen Mecklenburg-Vorpommern, Nordseeküste und Landstrichen im Stromgebiet des Mains (Jusatz, 1961), so fällt eine räumliche Ausweitung der Tularämie auf

Als mögliche Gründe hierfür können, wie schon erwähnt, zum einen der naturorientierte Tourismus und zum anderen die Weiterverschleppung der Erkrankung durch Tiere in angrenzenden Regionen angeführt werden. Insgesamt ist jedoch anzunehmen, dass die Tularämie in ganz Deutschland verbreitet ist. Außer aus den Stadtstaaten Hamburg und Bremen liegt bisher aus jedem Bundesland zumindest eine Meldung vor.

5.1.3 Probleme bei der Datenauswertung

Fallberichte über menschliche Tularämieinfektionen, vorwiegend aus den westlichen Bundesländern, liegen aus den Jahren 1945 bis 1960 vor. Eine genaue Zuordnung der amtlich gemeldeten Zahlen zu verschiedenen Regionen bzw. Bundesländern ist jedoch nicht möglich.

Seit dem Jahr 1961 besteht nach dem Bundesseuchengesetz und ab dem Jahr 2001 auf der Grundlage des Infektionsschutzgesetzes eine amtliche Meldepflicht bei Krankheitsverdacht, Erkrankung oder Tod. Seit diesem Zeitpunkt liegen Aufzeichnungen der jährlichen Infektionen aufgeschlüsselt nach den einzelnen Bundesländern vor. Angaben zu Einzelfällen wurden erst ab 1998 auf freiwilliger Basis erhoben, allerdings lediglich zum Bundesland der Infektion und nicht zu den Infektionsquellen (persönliche Mitteilung von Frau I. Schöneberg, RKI). Detaillierte Informationen zur Darstellung der Charakteristik der Tularämie in Deutschland an sich fehlen. Interessant wäre die Erfassung von Infektionsmonat, klinischem Krankheitsbild und Verlauf sowie möglicher Krankheitsüberträger.

Bezüglich des gemeldeten Infektionsortes muss mit in Betracht gezogen werden, dass der Überträger der Tularämie nicht immer auch aus dem Bundesland stammt, aus dem die Infektion gemeldet wurde. Das beste Beispiel liefert ein Fallbericht aus dem Jahre 2000, als sich ein älteres Ehepaar in Berlin durch den Verzehr von Hasenfleisch in einem Berliner Lokal infizierte und der betreffende Hase aus Nordrhein-Westfalen stammt. Für die weitere Erforschung der Tularämie wäre ein ähnlich detaillierter Informationsgehalt der gemeldeten Fälle sehr hilfreich.

Ein weiteres Problem bei der Datenauswertung liegt in der Natur des Bundesgesundheits-Surveys selbst. Konzipiert zur Untersuchung des Gesundheitszustandes der deutschen Bevölkerung enthielten die verwendeten Fragebögen keine tularämie-relevanten Items. Hier muss des Weiteren darauf hingewiesen werden, dass eine Verwendung der innerhalb des Surveys gesammelten Seren zur Bestimmung der Seroprävalenz von *F. tularensis* nicht geplant war. Erst auf eine spätere Anfrage des InstMikroBioBw wurden uns diese freundlicherweise vom Robert Koch-Institut zur weiteren Diagnostik zur Verfügung gestellt.

Die uns zu Verfügung stehenden serenspezifischen Daten enthielten Geschlecht, Alter und berufliche Stellung der einzelnen Personen sowie das Bundesland des Heimatortes. Dies sind jedoch nur Informationen über den Ist-Zustand, welche keine Rückschlüsse auf die Umstände einer stattgefundenen Infektion zulassen.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass es zur weiteren Erforschung der Tularämie in Deutschland und zum Vergleich mit anderen Ländern wünschenswert und hilfreich wäre, aktuell noch fehlende Daten wie den genauen Infektionsort und -zeitpunkt, mögliche Krankheitsüberträger sowie den Krankheitsverlauf bei Bekannt werden einer Infektion zu erfragen und zu registrieren.

5.2 Die globale Verbreitung der Tularämie

5.2.1 Die Tularämie in Europa

Im Jahr 1939 veröffentlichte Juszatz, nachdem die Tularämie zuerst nur in Amerika und Japan beobachtet wurde, in der „Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten“ seine erste medizinisch-geographische Übersicht über die Tularämie-Vorkommen in Europa. Grundlage hierfür waren Berichte über die Epidemien in Russland (1921-1929), Mittelschweden (1931 und 1937), dem europäischen Gebiet der Türkei (1936) sowie dem Mährischen Becken (1936/37). Einzelfälle, die nicht an eine bestimmte Landschaft, sondern mit bestimmten Berufsgruppen (z.B. Jäger oder Waldarbeiter) verbunden waren, wurden nicht berücksichtigt.

Dabei warf er die Frage auf, wie es wohl möglich war, dass der Erreger innerhalb eines Jahrzehnts, in so weit von einander entfernten Gebieten ohne menschliches Zutun auftrat. Eine Möglichkeit, die er damals in Betracht zog, war, dass *F. tularensis* in der Landschaft bereits vorhanden war und nur noch bestimmte örtliche und zeitliche Bedingungen zum Ausbruch benötigte.

Als mögliche Reservoirs in Europa sah er vor allem die Lemmings in Nordeuropa und die Bisamratten in Osteuropa, weiterhin verschiedene Hausrattenarten, den Hamster und den Hasen. Darüber hinaus beschrieb er die mögliche Beteiligung blutsaugender Insekten als Zwischenträger, z.B. Bremsen, Stechmücken oder andere Arthropoden.

Eine Erklärung für das regional beschränkte Auftreten der Tularämie sah Jusatz in den vorherrschenden Klimabedingungen. Bei Vergleichen mit Wetterkarten stellte er nämlich fest, dass die jährliche Niederschlagsmenge in allen europäischen Epidemiegebieten weniger als 1000 mm betrug und eine sich dort eine steppenähnliche Vegetation fand.

Bereits im Jahr 1952 veröffentlichte Jusatz in der gleichen Zeitschrift einen zweiten Artikel.

Kam die Tularämie bis 1936 nur in Teilen von Ost- und Mitteleuropa vor, hatte sie sich bis 1946, also innerhalb von nur zehn Jahren, um ca. 1000 km weiter nach Westen bis Südfrankreich ausgeweitet. Während dieser „zweiten Welle“ konnte man zudem zwei indirekte Infektionswege beobachten. Zum einen durch die Inhalation von Nagerexkrementen (z.B. beim Verarbeiten von Getreide) und zum anderen durch die Verseuchung von Wasser, Lebensmitteln und Gebrauchsgegenständen durch diese Exkremente. Ein direkter Kontakt zu erkrankten Nagern, welchen Jusatz für die Ausweitung der Tularämie in die Stadtgebiete verantwortlich gemacht hatte, war also nicht mehr die alleinige Ursache der Erkrankung. Mit dem Wissen über die neuen Übertragungswege stand nun zusätzlich auch ein neues klinisches Bild der Tularämie im Vordergrund.

Überwogen bei den direkten Infektionen die äußeren Erscheinungsbilder der Tularämie, so dominierten jetzt die inneren Verlaufsformen wie die pulmonale oder die typhöse Form.

Zusammenfassend stellte Jusatz (1952) fest, dass mit einem weiteren Fortschreiten der Tularämie in Europa gerechnet werden müsse. Als mögliche Länder führte er Spanien, Dänemark als unmittelbaren Nachbar von Schleswig-Holstein, sowie Oberitalien und die Poebene auf.

Ein weiteres schnelles Fortschreiten blieb jedoch zunächst aus. Vielmehr stellte Jusatz zusammenfassend in seinem „Dritten Bericht über das Vordringen der Tularämie nach Mittel- und Westeuropa über den Zeitraum von 1950 bis 1960“ (1961) fest, dass sich der Erreger in den vergangenen Jahren nun fest als autochthone Seuche unter den Nagern in West- und Mitteleuropa etabliert hatte und damit eine potentielle Infektionsquelle für den Menschen darstellte.

Die von Jusatz schon viel früher erwartete „dritte Welle“ begann erst in den 80er-Jahren. Die ersten Meldungen aus bisher Tularämie-freien Gebieten kamen aus Oberitalien. Im Jahr 1982 ereigneten sich nach Mignani (1988) zwei kleinere Epidemien in der Toskana. Übertragen wurden die Infektionen vermutlich durch verseuchtes Wasser. In den folgenden Jahren kam es dann in den Regionen Oberitaliens intermittierend zu weiteren Tularämie-Ausbrüchen. Hierbei war die Toskana immer wieder überdurchschnittlich stark betroffen. Krankheitsüberträger waren Hasen (Greco, 1985) und wie schon erwähnt verseuchtes Wasser.

Aus Spanien wurden 1997 die ersten menschlichen Tularämiefälle gemeldet. Dort erkrankten zwischen Oktober 1997 und April 1998 insgesamt 585 Personen, größtenteils durch Hasen (Anda, 2001). Ähnlich verhält es sich mit Dänemark. Bis 1985 gab es dort keinerlei Berichte über ein Auftreten der Tularämie. Von 1987 bis 2001 meldete das Department of Epidemiology (Rønne, 2001) insgesamt neun serologisch bestätigte Fälle; acht davon infizierten sich wahrscheinlich im Land. Informationen zu Infektionswegen liegen nur für drei Personen vor; sie infizierten sich beim Schlachten von Wildbret.

Die Tularämie hat sich demnach, wie bereits von Jusatz prognostiziert, weiter wellenförmig nach Westeuropa, inklusive angrenzender Länder in Nord- und Südeuropa, ausgebreitet. Gemäß den offiziellen Meldungen der einzelnen Länder sind in Europa scheinbar nur noch Portugal, die europäischen Inseln wie z.B. Irland, Island und Großbritannien sowie Albanien, Lettland und Litauen „tularämiefrei“. Aus Belgien, den Niederlanden, Griechenland und Rumänien liegen seit ca. 40 Jahren keine Fallberichte mehr vor, jedoch wurden in diesen Ländern in der Vergangenheit vereinzelt Fälle beobachtet.

Bei vielen dieser Länder, in besonderem Maße bei den osteuropäischen, stellt sich die Frage, ob in diesen Regionen tatsächlich keine Erkrankungen auftreten, oder ob sie nur nicht erkannt bzw. gemeldet werden. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass bei der vorliegenden Arbeit hauptsächlich Daten, Dokumente und Berichte verwendet wurden, welche in Literaturdatenbanken gelistet sind, bzw. auf offiziellen Internetseiten der betreffenden Länder veröffentlicht werden. Aus diesem Grund kann kein Anspruch auf Vollständigkeit der Daten und Fakten erhoben werden.

Einen weiteren interessanten Aspekt bezüglich der Verteilung der Tularämie in Europa stellen die Länder dar, die nur während kriegerischer Auseinandersetzungen oder in deren Folgezeit betroffen zu sein schienen, wie z.B. Bosnien-Herzegowina.

Hier wird lediglich ein Tularämie-Ausbruch 1995 von Reintjes (2002) beschrieben, welcher im zeitlichen Zusammenhang zum bosnischen Unabhängigkeitskrieg stand. Weder aus den Jahren davor, noch aus den Jahren danach wurden weitere Infektionen gemeldet.

Eine andere Region, für die ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Krieg und Tularämie-Erkrankungen besteht, ist der Kosovo. Hier erkrankten zwischen Oktober 1999 und Mai 2000, also genau zum Zeitpunkt der kriegerischen Auseinandersetzungen zwischen Albanern und Serben, insgesamt 699 Personen. Aufgrund des plötzlichen Auftretens der Infektion in einem (scheinbar) bisher tularämiefreiem Gebiet, gab es Spekulationen, ob es sich möglicherweise um einen biologischen Angriff gehandelt haben könnte, wofür es offenbar jedoch keinen stichhaltigen Beweis gab. Schlechte hygienische Bedingungen, eine zerstörte Agrarwirtschaft in Verbindung mit ungeschützten Nahrungsmittellagern und zerstörten oder verlassenen Häusern hatten in Folge der Kriegsgeschehnisse zu einer rasanten Vermehrung der Nagerpopulation geführt und damit die rasche und weitläufige Ausbreitung der Tularämie begünstigt (Reintjes, 2002). Im Gebiet des Kosovo ereigneten sich in den nächsten Jahren noch zwei weitere Epidemien; bei beiden waren überwiegend ländliche Gebiete betroffen.

In Zusammenschau aller vorhandenen Daten lässt sich sagen, dass sich die meisten Tularämie-Epidemien in Europa in Regionen ereignen, die schon seit langer Zeit als Epidemiegebiete bekannt sind (z.B. 464 Erkrankte im Jahr 2000 in Schweden). Jedoch waren auch Gebiete betroffen, in denen die Tularämie bisher nicht beobachtet wurde. Ursachen hierfür waren meist schlechte hygienische Bedingungen wie z.B. durch Exkremate verunreinigtes Wasser oder Nahrungsmittel.

5.2.2 Die Tularämie außerhalb Europas

Bei Tularämie-Berichten außerhalb Europas, mit Ausnahme der USA, ist es wichtig, die hohe Wahrscheinlichkeit unvollständig vorliegender Meldungen zu berücksichtigen.

Im asiatischen Raum ist die Tularämie in Japan am besten dokumentiert und untersucht.

Bereits im Jahr 1837 wurde sie dort als Folge von Hasengenuss erstbeschrieben. Im Jahr 1998 veröffentlichte Ohara dann einen generellen Überblick. Er beschrieb die sinkenden Fallzahlen in den letzten Jahren, ordnete sie den verschiedenen Regionen zu (96% ereigneten sich im Nordosten der Hauptinsel) und identifizierte den Hasen als dominierenden Krankheitsvektor.

Weitaus weniger Informationen sind aus den restlichen asiatischen Ländern zu erhalten. So liegen nur Meldungen aus der Georgien und Kasachstan vor.

Obwohl bekannt ist, dass die Tularämie auch in China eine relativ große Verbreitung hat, kann in dieser Arbeit aufgrund fehlender Daten nicht auf die vorherrschende Situation eingegangen werden. Ursache hierfür ist vor allem die sprachliche Barriere; offizielle Veröffentlichungen in englischer Sprache fehlen.

Über den ersten Tularämiefall in Australien berichtete Chu im Jahr 2003. Aus Afrika gibt es bisher nur einen Fallbericht von Knothe (1955). Hier ist eine weitere epidemiologische Überwachung zur Ausbreitung der Tularämie nötig.

Das Land, in dem die Tularämie wohl am besten und umfangreichsten dokumentiert wird, sind die USA. Geographisch betrachtet kommt die Tularämie, mit Ausnahme von Hawaii, in allen Bundesstaaten vor. Im Zeitraum von 1990-2000 erkrankten laut den CDC (2002) 1368 Personen. Über die Hälfte der Infektionen wurden in den Bundesstaaten Arkansas, Missouri, South Dakota und Oklahoma verzeichnet. Die Übertragung erfolgte meist durch Insektenbisse, üblicherweise in den Monaten Mai bis August.

Besonders bedeutsam sind die durch die Tularämie verursachten Todesfälle. Von 1982 bis 1995 starben insgesamt 27 Personen (CDC, 2002). Grund dafür ist die überwiegend in Nordamerika vorherrschende Spezies *F. tularensis* ssp. *tularensis* (Jellison Typ B), für welche eine wesentlich höhere Virulenz und Letalität bekannt ist (Tärnvik, 2003).

Aus Mexiko, dem südlich anschließenden Nachbarland der USA, fehlen aktuelle Zahlen. Es wurde dort jedoch schon 1923 der erste Tularämie-Fall (Pfahler-Jung, 1989) beschrieben; man muss allerdings davon ausgehen, dass sich auch dort in den letzten Jahren bzw. Jahrzehnten wenigstens sporadisch Infektionen ereignet haben. Ähnlich verhält es sich in Kanada. Hier liegen zwar einige Fallbeschreibungen mehr vor, doch gehört die Tularämie, laut dem kanadischen Gesundheitsministeriums wegen ihres sehr seltenen Vorkommens, dort nicht zu den meldepflichtigen Infektionen. Auffällig ist hier, dass im Gegensatz zu den USA die meisten Infektionen während der Wintermonate registriert wurden; die Hauptüberträger waren Hasen und Bisams (Levesque, 1995).

Im Vergleich zu den europäischen Ländern lässt sich anhand des vorliegenden Datenmaterials keine deutliche Weiterverbreitung der Tularämie erkennen. Der einzige schriftlich fixierte Hinweis dafür ist die Fallbeschreibung aus Australien. Internationale englischsprachige Veröffentlichungen über stattgefunden Infektionen wären gerade aus den asiatischen, südamerikanischen und afrikanischen Ländern zur Komplettierung und Bewertung der aktuellen globalen Situation der Tularämie notwendig.

5.3 Die Tularämie - eine potenzielle biologische Waffe ?

Der Erreger der Tularämie, *F. tularensis*, gehört mit zu den virulentesten Bakterien überhaupt. Um die Krankheit auszulösen reichen bereits etwa 10 Organismen pro Inhalation oder Inokulation. Eine Infektion ist durch die verschiedensten Umweltfaktoren (Wasser, etc.) möglich, wobei eine Übertragung direkt von Mensch zu Mensch noch nicht beobachtet wurde.

Die Arbeitsgruppe für zivile Biowaffenabwehr schätzte *F. tularensis* wegen der extremen Ansteckungsfähigkeit, der leichten Verteilung und des erheblichem Erkrankungs- und Tötungspotential als gefährliche, potentielle biologische Kampfwaffe ein (Dennis, 2001).

Ihre Leistungsfähigkeit als biologische Waffe ist schon lange bekannt. Sowohl in den USA als auch in der ehemaligen Sowjetunion war sie ein fester Bestandteil der B-Waffen-Forschung. Ken Alibek, ein hochrangiger russischer Forscher auf diesem Gebiet, vermutete sogar, dass Tularämie-Bakterien bei der Schlacht von Stalingrad 1942-1943 im 2. Weltkrieg gegen die deutschen Truppen eingesetzt wurden. Er stützt seine Behauptung auf eine sehr hohe Prozentzahl der pulmonalen Infektionen (über 70%), die einen Angriff mit Tularämie-Aerosolen vermuten lässt. Dem gegenüber behauptete Croddy (2001), dass es sich bei diesem Ausbruch höchstwahrscheinlich um einen natürlichen Ausbruch der Tularämie handelte und verwies auf eine Epidemie in der Region mit über 14000 Tularämie-Erkrankungen im Januar des Jahres 1942. Überträger der Krankheit waren Mäuse und Wasserratten (Croddy, 2001)

1969 schätzte eine Expertenkommission der WHO, dass die Verbreitung von 50 kg der virulenten *F. tularensis* Stämme als Aerosol über eine Metropole mit 5 Millionen Einwohnern 250.000 Erkrankungen inklusive 19.000 Todesfälle zur Folge haben würde. Die Krankheit würde einige Wochen andauern und noch nach Wochen oder Monaten zu Rezidiven führen. Weiterhin wurde angenommen, dass selbst eine Impfung den Personen nur teilweise Schutz gegen die Aerosole bieten würde (Dennis, 2001).

Im Bezug auf dieses Model untersuchte 1997 eine Gruppe des CDC in Atlanta die wirtschaftlichen Auswirkungen eines biologischen Angriffes. Durch Krankenhauskosten, Arbeitsausfall und ohne wirksame und effiziente Behandlung nach dem Anschlag, würden der Wirtschaft ein Schaden von 5,4 Billionen Dollar / 100.000 Personen entstehen (Kaufmann, 1997).

In Hinblick auf die Auswirkungen einer Verwendung von *F. tularensis* als biologische Kampfzelle und zur Prävention ist ein möglichst genauer Kenntnisstand über Prävalenz, Inzidenz und natürliches Vorkommen in den verschiedenen Regionen notwendig. Nur damit ist im Zweifelsfall eine Differenzierung zwischen einem natürlichen und unnatürlichen Krankheitsausbruch möglich. Hinweise auf einen möglichen nicht natürlichen Tularämie-Ausbruch sind z.B. plötzliche größere Epidemien, welche sich außerhalb der Sommer- oder Wintermonate oder in einem bisher „tularämiefreien“ Gebiete ereignen. Bei natürlichen Ausbrüchen, vor allem wenn Säugetiere die Überträger waren, kam es im Vorfeld meist zu einem Massensterben derselben. Ein Ausbleiben dieses Massensterbens könnte ebenfalls ein Indikator für eine nicht natürliche Ursache sein. Hinweis könnte auch das vermehrte Auftreten von seltenen Krankheitsverläufen wie z.B. der pulmonalen oder typhösen Form sein (Grunow, 2003).

Zusammenfassend lässt sich ein biologischer Angriff mit *F. tularensis* bei Epidemien nie sicher ausschließen. Jedoch könnte das Wissen um die landestypische Charakteristik der Tularämie (saisonales Vorkommen, hauptsächlich Gebiete, Vektoren) eine gute Differenzierung zwischen natürlichen und unnatürlichen Vorkommen ermöglichen.

6 Zusammenfassung

Ein Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe von Serumproben aus dem Bundesgesundheitsurvey des Robert Koch-Institutes, Berlin aus dem Jahr 1998 eine aktuelle Aussage zur gegenwärtigen Seroprävalenz für *F. tularensis* in der deutschen Bevölkerung treffen zu können. Zur Verfügung standen insgesamt 6630 Serenproben. Um eine repräsentative Aussage für ganz Deutschland zu ermöglichen, wurde für das Bundesgesundheits-Survey ein disproportionaler Ansatz der Stichproben gewählt (40 Sample Points in den ostdeutschen und 80 in den westdeutschen Bundesländern).

Zu Beginn wurden alle Seren in zwei verschiedenen ELISA-Ansätzen getestet: einem Primär-Screening mit polyvalentes Ig-POD sowie einem anschließenden ELISA zur Isotypendifferenzierung (IgA, IgG und IgM). Zu Bestätigung der 125 fraglich positiv und 39 positiv gewerteten Seren erfolgte zum Abschluss ein Western Blot. Bei insgesamt 15 Proben konnte das positive Ergebnis bestätigt werden. Somit konnte eine Tularämie-Prävalenz in Deutschland von 0,2 % errechnet werden.

In einer anschließenden Literatuarbeit sollte darüber hinaus die Frage beantwortet werden, ob in Deutschland Besonderheiten, wie z.B. geographische Ballungsräume, saisonale Höhepunkte der Erkrankung, besonders exponierte Berufsgruppen identifiziert werden können oder aber ein oder mehrere Vektoren existieren, welche die Tularämie hierzulande bevorzugt übertragen. Dieses Ziel konnte jedoch aufgrund der unvollständigen Datenlage nicht erreicht werden. Zwar lassen sich einzelne mögliche geographische Foci der Erkrankung innerhalb Deutschlands erahnen (siehe Abbildung. 4), jedoch ist eine eindeutige Aussage in Anbetracht der in dieser Arbeit errechneten Seroprävalenz von 0,2% im Gegensatz zur den seit 1949 amtlich gemeldeten 671 menschlichen Tularämieinfektionen nicht möglich. Weiterhin fehlen Daten zu Krankheitsüberträgern sowie Krankheitsverläufen von stattgefundenen Infektionen.

Zum Abschluss dieser Arbeit erfolgt, anknüpfend an die Arbeit von K. Pfahler-Jung: „Die globale Verbreitung der Tularämie“ (1989), eine Aufstellung der aktuellen Tularämie-Ausbreitung weltweit. Größere Krankheitsausbrüche ereigneten sich in bereits bekannten Endemiegebieten (z.B. Schweden) ebenso wie in bisher „tularämiefreien“ Gebieten (z.B. Kosovo). Weiterhin lässt sich anhand der Datenlage eine Ausbreitung der Tularämie vor allem nach Südwesteuropa und Australien aufzeigen.

7 Literatur

- Anda, P.**, Pozo, J.S., Garcia, J.M.D., Escudero, R., Pena, F.J.G., Velasco, M.C.L., Sellek, R.E., Chillaron, M.R.J., Serrano, L.P.S., Navarro, J.F.M.: Waterborne outbreak of tularemia associated with crayfish fishing. *Emerg. Infect. Dis.* 7 (2001), 575-582
- Arizona Department of Health Services**, Office of Infectious Disease Services, 2004
www.hs.state.az.us
- Bakanidze, L.**, Velijanashvili, I., Imnadze, P., Tsanova, Sh., Tsertsvade, N.: Ecology of *Francisella tularensis* in Georgia. Programme and Abstract Book, P45 (2003), Fourth International Conference on Tularemia, Bath, UK
- Berdal, B.P.**, Mehl, R., Haaheim, H., Løksa, M., Grunow, R., Burans, J., Morgan, C., Meyer, H.: Field Detection of *F. tularensis*. *Scand. J. Infect. Dis.* 32 (2000), 287-291
- Berdal, B.P.**, Mehl, R., Meidell, N.K., Lorentzen-Styr, A.-M., Scheel, O.: Fieldinvestigation of tularemia in Norway. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 13 (1996), 191-195
- Berichte über das Gesundheitswesen in Österreich: Jahrgänge 1962-1994.**
Bundesministerium für Gesundheit und Konsumentenschutz in Zusammenarbeit mit dem Österreichischen Statistischen Zentralamt
- Bevanger, L.**, Maeland, J.A., Naess, A.I.: Agglutinins and Antibodies to *Francisella tularensis* outer Membrane Antigens in the early Diagnosis of Disease during an Outbreak of Tularemia. *J. Clin. Microbiol.* 26 (1988), 433-437
- Bigler, B.**: Tularemia. Department of Health, Florida, Bureau of Epidemiology, 1999;
www.doh.state.fl.us
- Böcher, S.**, Herzt, B., Prag, J., Andresen, K., Schiellerup, P. Christensen, J.J. : Danish cases of Tularaemia. *Epi News.* 38, 2003
- BAG:** Bundesamt für Gesundheit, Schweiz: Infektionskrankheiten in der Schweiz 1988- 1996. www.bag.admin.ch
- BVET:** Bundesamt für Veterinärwesen, Schweiz: Zoonosebericht 2001.
Magazin BVET 3/2002
- Bundesministerium für Gesundheit und Frauen:** Jahresausweis über angezeigte übertragbare Krankheiten 1990-2004, Wien
www.bmgf.gv.at/cms/site/detail.htm?thema=CH0019&doc=CMS1038913958779
- California Department of Health Services**, Division of Communicable Disease Control, 2005; www.dhs.cahwnet.gov
- CDC:** Tularemic Pneumonia – Tennessee. *MMRW* 32 (1983), 262 – 269

- CDC:** Outbreak of Tick-borne Tularemia – South Dakota. MMWR 33 (1984), 601-602
- CDC:** Tularemia – New Jersey. MMWR 35 (1986) 747-753
- CDC:** Tularemia – Oklahoma, 2000. MMWR 50 (2001), 704-706
- CDC:** Tularemia – United States, 1990-2000. MMWR 51 (2001), 181-184
- CDC:** Tularemia 1990-1998, www.precision.rotor.com/trialpgs/reconn-tularemia.shtml
- CDC:** Summary of Notifiable Diseases, United States, 1993-2005, MMWR
www.cdc.gov/mmwr/summary.html
- Cerny, Z.:** Changes of the epidemiology and the clinical picture of tularemia in Southern Moravia (CR) during the period 1936-1999. Eur.J.Epidemiol. 17 (2001), 637-642
- Christova, I.,** Velinov, T., Kantardjiev, T., Galev, A.: Tularemia Outbreak in Bulgaria. Scan. J. Infect. Dis. 36 (2004), 785-789
- Chu, M.,** Whipp, M., Davis, J., Lum, G., de Boer, J., Zhou, Y., Bearden, S., Petersen, J., Hogg, G.: Characterisation of a Novicidia-like subspecies of *F.tularensis* isolated in Australia. Programme and Abstract Book, S11 (2003), Fourth International Conference on Tularemia, 2003 Bath, UK
- Colorado Department of Public Health and Environment:** Disease Control and Environmental Epidemiology Division, 2005, www.cdphe.state.co.us
- Croddy, E.:** Tularemia, Biological Warfare, and the Battle for Stalingrad (1942-1943), Military Medicine 166 (2001)
- Dennis, D.T.,** Inglesby, T.V., Henderson, D.A., Bartlett, J.G., Ascher M.S., Eitzen, E., Fine, A.D., Friedlander, A.M., Hauer, J., Layton, M., Lillibridge, S.R., McDade, J.E., Osterholm, M.T., O'Toole, T., Parker, G., Perl, T.M., Russell, P.K., Tonat, K.: Tularemia as a Biological Weapon. JAMA, 285 (2001) 2763-2773
- Department for Public Health:** Kentucky Five –Year Summary for Reportable diseases 1997-2001. Kentucky Cabinet for Health Services 2003; chs.state.ky.us
- Department of Community Health:** Michigan Reportable Diseases and Conditions. Michigan Disease Surveillance System, 2005; www.michigan.gov
- Department of Health an Human Services, North Carolina:** Communicable Disease Statistics 1991-2004, www.epi.state.nc.us/epi/gcdc.html
- Department of Human Services, Maine 2003;** www.maine.gov
- Department of Public Health:** Number of Confirmed Cases of Communicable Diseases Reported to the MDPH 1990-2001. Division of Epidemiology and Immunization; Bureau of Communicable Disease Control, Massachusetts, 2002, www.mass.gov

- Diaz de Tuesta, A.M.**, Chow-Quan, Martinez, G., Nunez, D., Diaz de Tuesta F.J., Herranz C.R., Val Perez, E.: Tularemia outbreak in the province of Cuenca associated with crab handling. *Rev. Clin. Esp.* 201 (2001) 385-389
- Djordjevic, M.**, Kostic, V., Lako, B., Ristanovic, E.: Epidemiological Situation and Clinical Manifestations of Human Tularemia in the Southeastern Serbia in 2003. Programme and Abstract Book, P40 (2003) Fourth International Conference on Tularemia, Bath, UK
- Ekdahl, K.**, Nuorti P.: Epidemics of tularemia in Sweden and Finland. *Eurosurveillance* weekly 2 (2001), www.eurosurveillance.org
- Ekdahl, K.**: Communicable diseases in Sweden 2000. Department of Epidemiology, Swedish Institute for Infectious Disease Control.
- Eliasson, H.**, Lindback, J., Nuorti, J.P., Arneborn, M., Giesecke, J., Tegnell, A.: The 2000 tularemia outbreak: a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. *Emerg. Infect. Dis.* 8 (2002), 956-960
- Epidat**: Incidence of selected infectious diseases in the Czech Republic, years 1993-2002. NRL – Centre for analysis of epidemiological data, NIPH Prague, 2003; www.szu.cz
- Epidemiologisches Zentrum** der staatlichen Hygiene-Inspektion der DDR: Jahresbericht über die aufgetretenen meldepflichtigen übertragbaren Krankheiten in der DDR. 1974-1984 (ab 1982 im Institut für angewandte Virologie).
- Epidemiologisches Zentrum** der staatlichen Hygiene-Inspektion: Jahresbericht über die aufgetretenen meldepflichtigen übertragbaren Krankheiten in der DDR. 1985-1988. Im Zentralinstitut für Hygiene, Mikrobiologie und Epidemiologie.
- Epidemiologisches Zentrum**: Jahresbericht über die aufgetretenen meldepflichtigen übertragbaren Krankheiten in Ostdeutschland 1989. Im Zentralinstitut für Hygiene, Mikrobiologie und Epidemiologie.
- Epidemiology Bulletin**: Tularemia – A Diagnostic Challenge of An Unusual Alaska Disease. *Bulletin* 10 (2001); www.epi.hss.state.ak.us/bulletins/bullidx.asp
- EpiNorth**: Netzwerk von Kontrollinstituten für Infektionskrankheiten der nordeuropäischen und der baltischen Staaten, sowie dem Nordwesten Russlands, Datenstand 2005, www.epinorth.org
- Ettestad, P.**: Human Plague and Tularemia Cases confirmed in New Mexico. New Mexico Department of Health, 1999; www.health.state.nm.us
- Evans, M.E.**, Gregory, D.W., Schaffner, W., McGee, Z.A.: Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine* 64 (1985), 251-269

- Feldman, K.A.**, Enscoe, R.E., Lathrop, S.L., Matyas, B.T., McGuill, M., Schriefer, M.E., Stiles-Enos, D., Dennis, D.T., Petersen, L.R., Hayes, E.B.: An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N. Engl. J. Med.* 29 (2001), 1601-1606
- Fournier, P.E.**, Bernabeu, L., Schubert, B. Mutilod M., Roux V., Raoult D.: Isolation of *F. tularensis* by centrifugation of shell vial cell culture from an inoculation eschar. *J. Clin. Microbiol.* 36 (1998), 2782-2783
- Gesundheitsstatistische Jahrbuch:** Jahrgänge 1995-1998; Statistisches Zentralamt Wien, Austria
- Greco, D.**, Ninu, E.: A family outbreak of tularemia. *Eur. J. Epidemiol.* 3 (1985), 232-3
- Greco, D.**, Allegrini, G., Tizzi, T., Ninu, E., Lamanna, A., Luzi, S.: A waterborne Tularemia Outbreak. *Eur. J. Epidemiol.* 3 (1987),35-38
- Grunow, R.**, Splettstößer, W., Hirsch, F.W., Kleemann, D., Finke, E.-J.: Differentialdiagnose der Tularämie; *Dtsch. Med. Wschr.* 126 (2001), 408-413
- Gsell, O.:** Tularämie in der Schweiz. *Schweiz. Med. Wschr.* 98 (1968), 380-393
- Gurcan, S.**, Otkun, M.T., Otkun, M., Arikan, O.K., Ozer, B. : An outbreak of tularemia in Western Black Sea region of Turkey. *Yonsei. Med. J.* 45 (2004), 17-22
- Gürtler, B.**, Hany, A.: Ein Fall von Tularämie mit lobärer Pneumonie. *Schweiz. Med. Wschr.* 102 (1972) 678-680
- Gurycova, D.:** Analysis of the incidence and routes of transmission of tularemia in Slovakia. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. (Czech Republic)* 46 (1997), 67-72
- Gurycova, D.:** First isolation of *Francisella tularensis* ssp. *tularensis* in Europe. *Eur. J. Epidem.* 14 (1998), 797-802
- Gurycova, D.**, Varga, V., Vyrostekova, V.: A tularemia epidemic in western Slovakia 1995-1996. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. (Czech Republic)* 48 (1999), 97-101
- Helvacı, S.**, Gedikoglu, S., Akalin, H., Oral, H.B.: Tulaemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur. J. Epidemiol.* 16 (2000), 271-276
- Hoel, T.**, Scheel, O., Nordahl, S.H.G., Sandvik, T.: Water - and Airborne *F. tularensis* biovar palaeartica isolated from Human Blood. *Infection* 19 (1991), 348 - 350
- Hofer, E :** Epidemiologie, Klinik und mikrobiologische Diagnostik der Tularämie. Antibiotikamonitor (2002); Bundesanstalt für veterinärmedizinische Untersuchungen
- Idaho Disease Bulletin:** Tularemia in Idaho. 11(2004) Division of Health, <http://www.healthandwelfare.idaho.gov/site/3619/default.aspx>
- Illinois Department of Public Health:** Health Statistics. Reportable Communicable Disease Cases, 1990- 2003. www.idph.state.il.us/health/statshome.htm

Institut de Veille Sanitaire: Guide pour l'investigation épidémiologique: Tularémie.

Mise à jour, 2001

ISS Instituto Superiore di Sanita; www.iss.it

Jacobs, F.J.: Tularemia. In: Harrison's Principles of internal medicine. Braunwald, E., Fauci, A.S., Kaspers, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (Hrsg.), McGraw – Hill Medical publishing division, New-York, 2001, 15th edition, 990-993

Jellison, W.L.: Tularemia: Dr. Edward Francis and his first 23 isolates of *Francisella tularensis*. Bull. Hist. Med. 46 (1972), 477-485

Johansson, A., Berglund, L., Gothefors, L., Sjostedt, A., Tärnvik, A.: Ciprofloxacin for treatment of tularemia in children. Pediatr. Infect. Dis. J. 19 (2000), 449-53

Johansson, A., Berglund, L., Sjostedt, A., Tärnvik, A.: Ciprofloxacin for treatment of tularemia. Clin. Infect. Dis. 33 (2001), 267-268

Jusatz, H.J.: Das Vordringen der Tularämie nach Mitteleuropa in der Gegenwart. Zeitschrift für Hygiene 122 (1939) 447-482

Jusatz, H.J.: Zweiter Bericht über das Vordringen der Tularämie nach Mittel – und Westeuropa in der Gegenwart. Zeitschrift für Hygiene 134 (1952), 350-374

Jusatz, H.J.: Dritter Bericht über das Vordringen der Tularämie nach Mittel – und Westeuropa über den Zeitraum von 1950 –1960. Zeitschrift für Hygiene 148 (1961), 69-93

Karadenizli, A., Gurcan, S., Kolayli, F., Vahaboglu, H.: Outbreak of tularaemia in Golluk, Turkey in 2005: Report of 5 cases and an overview of the literature from Turkey. Scand. J. Infect. Dis. 37 (2005), 712-716

Kansas City Health Department: Tularemia as a Biological Weapon. Community & Hospital Letter 22 (2001), www.kcmo.org

Kansas Department of Health and Environment: Reportable Infectious Diseases in Kansas 1996-2001, Summary. Division of Health; Bureau of epidemiology and Disease Prevention; www.kdhe.state.ks.us

Kaufmann, A.F., Meltzer, M.I., Schmid, G.P.: The Economic Impact of a Bioterrorist Attack: Are Prevention and Postattack Interventionen Programs Justifiable? Emerg. Infect. Dis. 3 (1997), 83-94

Klements, P., Kuusi, M., Nuorti, P.: Outbreak of tularaemia in finland. Eurosurveillance Weekly, 32 (2000)

Knothe, H. : Über die Epidemiologie der Tularämie. J.A.Bathe Verlag, Leipzig (1955)

- Knothe H.**, Zimmermann O., Havemeister G.: Über die Tularämie in Schleswig-Holstein. Dtsch. Med. Wschr. 84 (1959), 906-909
- Kostic, V.**, Jovanovic, B., Krstic, M.: An epidemic of tularemia in the Nish area. Srp. Arh. Celok. Lek. 130 (2002), 94- 97
- KTL:** National Public Health Institute Finland: The National Infections Disease Register 1995-2004, Datenstand 2005 www3.ktl.fi/stat
- Kunitsa, T.N.**, Aikimbayev, A.M., Temiralieva, G.A., Meka-Mechenco, T.V., Aimanova, O.Ya.: Tularemia in Kasachstan. Programme and Abstract Book, S07 (2003), Fourth International Conference on Tularemia, Bath, UK
- Larsson, P.**, Oyston P., Chain, P., Chu, M., Duffield, M., Fuxelius, E.G., Hälltorp, G., Johanson, D., Isherwood, K.E., Karp, P.D., Larson, E., Liu, Y., Michell, S., Prior, J., Prior, R., Malfatti, s., Sjöstedt, A., Sevansson K., Thompson, N., Vergez, L., Wagg, J., Brendan W.W., Lindker, L.E., Andersson, S.G.E., Forsman, M., Titball R.W.: The complete genome sequence of *F. tularensis*, the causative agent of tularemia. Nat. Gen. 2, 2005, 153-159
- Laun, R.H.**, Donle, W.: Über zwei ganz verschiedenartige Tularämieepidemien. Münch. Med. Wschr. 4 (1953), 146-148
- Levesque, B.**, De Serres, G., Higgins, R., D'Halewyn, M.A., Artsob, H., Grondin, J., Major, M., Garvie, M., Duval, B.: Seroepidemiologic Study of Three Zoonoses (Leptospirosis, Q Fever and Tularemia) among Trappers in Québec, Canada. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2 (1995), 496-498
- Limaye, A.P.**, Hooper, C.J.: Treatment of tularemia with fluoroquinolones: two cases and review. Clin. Infect. Dis. 29 (1999), 922-924
- Luque, B.**, Castrillon, P., Luquero, M., Martin, M.: Preliminary report of an Epidemic tularemia outbreak in Valladolid. Rev. Clin. Esp. 198 (1998), 789-793
- Mailles, A.**, Vaillant, V.; La surveillance de la tularémie chez l'homme en France: description des cas déclarés en 2003 et 2004 et recommandations pour l'investigation des cas sporadique et groupés. Institut de veille sanitaire, 2005
- Martin, T.**, Holmes, I.H., Wobeser, G.A., Anthony, R.F., Greefkes, I.: Tularemia in Canada with a focus on Saskatchewan. Can. Med. Assoc. J. 127 (1982), 279-282
- Meka-Mechenko, T.**, Aikimbayev, A., Kunitza, T., Ospanov, K., Temiralieva, G., Dernovaya, V., Luchnova, L., Abdirassilova, A.: Clinical and epidemiological characteristic of tularemia in Kazakhstan. Przegl. Epidemiol. 57 (2003), 587-591

- Mignani, E.,** Palmieri, F., Fontana, M., Marigo, S.: Italian epidemic of waterborne tularemia. *Lancet* 2 (1988), 1423
- Ministerstvo zdravotníctva SR :** Výskyt prenosných ochorení v Slovenskej republike – 2003 + 2004, Datenstand 2005, <http://www.health.gov.sk>
- Ministry of Health, Social and Family Affairs, Hungary:** Morbidity statistics. Notified cases of communicable diseases, 2003. <http://www.eum.hu>
- Mochmann H.:** Tularämiefälle im Raum Mecklenburg in den Jahren 1952 bis 1955. *Zbl. Bakt.* 164 (1955), 106-109
- Mochmann, H.:** Epidemiologische Betrachtung über eine neue Gruppenerkrankung an Tularämie im Raume Mecklenburg. *Münch. Med. Wschr.* 32 (1957), 1153-1154
- Mochmann, H.P.:** Tularämieinfektionen, ausgehend von einer Wildhandlung. *Dtsch. Gesundheitswes.* 13 (1958), 1532
- Montana Department of Public Health and Human Services:** Disease Summary 1996-2003, Communicable disease program, 2005, www.dphhs.mt.gov
- Montejo, M.,** Perez-Irezabel, J., Gonzales de Zarate, P., Aguirrebengoa, K., Vicente, J.M., Martinez, E., Ibarra, S., Bereciartua, E., Castell, C.: Tularemia: report of 16 cases in the Castilla – Leon community. *Rev. Clin. Esp.* 198 (1998), 794-798
- Morner, T.:** The ecology of tularaemia. *Rev. Sci. Tech.* 11 (1992), 1123-1130
- MSIS,** Statens institutt for folkehelse 1999 – 2004, Datenstand 2005, www.msis.no
- Nevada State Health Division:** Diseases Summary Reports 1986-2003. Communicable Diseases Program, 2005, health2k.state.nv.us/disease/reports.htm
- New Jersey Department of Health and Senior Services:** New Jersey Reportable Disease Statistics, Statewide totals. 2002, www.state.nj.us/health
- New York State Department of Health:** Communicable Disease Annual Reports 1994-2000. 2003, www.health.state.ny.us
- Ohara, Y.,** Sato, T., Fujita, H., Ueno, T., Homma, M.: Clinical manifestation of tularemia in Japan – Analysis of 1.355 cases observed between 1924 and 1987. *Infection* 19, (1991), 14-17
- Ohara, Y.,** Sato, T., Homma, M.: Epidemiological analysis of tularemia in Japan (yato-byo). *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 13 (1996), 184-189
- Ohara, Y.,** Sato, T., Homma, M.: Arthropod-borne tularemia in Japan: clinical analysis of 1374 cases observed between 1924 and 1996. *J. Med. Entomol.* 35 (1998), 471-473

- Ohio Department of Health:** Reported Cases of Notifiable Diseases by Year of Report. 1994-2004. 2005 Annual Summary.
http://www2.odh.ohio.gov/Data/Inf_Dis/idann/TOC.htm
- Ohio Department of Health: Tularemia, 1999.** www.odh.state.oh.us
- OIE:** World Organisation for Animal Health; Handistatus II Zoonoses (human cases), Datenstand 2005, www.oie.int
- Oklahoma State Department of Health:** Reportable Infectious Diseases 1980-2004
<http://www.health.state.ok.us/program/cdd/infec.html>
- Oregon Department of Human Services:** Reportable Communicable Disease Summary. Disease surveillance data 1988-2003, Datenstand 2005
<http://egov.oregon.gov/DHS/ph/acd/index.shtml>
- Oregon Department of Human Services:** Selected Cases of Notifiable Diseases by Year of Report, Oregon, 1983-2001. 2002, www.healthoregon.org/acd
- Paci, P.,** Leoncini, F., Paoli, M.: 85 cases of tularemia in Tuscany. Epidemiological considerations. *Recenti. Prog. Med.* 74 (1983), 430-437
- Pape J.:** Memorandum: 1999/2000 Summary. Colorado Department of Public Health and Environment, 2001
- Perez-Castrillon, J.L.,** Bachiller-Luque, P., Martin-Luquero, M., Mena-Matrin, F.J., Herreros, V.: Tularemia Epidemic in Northwestern Spain: Clinical description and Therapeutic Response. *Clin. Inf. Dis.* 33 (2001), 573-576
- Pfahler-Jung, K.:** Die globale Verbreitung der Tularämie.
 Duncker & Humblot, Berlin, 1989
- Pintus, G.G.,** Campanella, G., Caprio, B., Castro, R. Benvenuti, A., Vercellino, G.: Two Cases of tularemia observed at Monte Amiata. *Minerva. Med.* 75 (1984), 1961-1964
- Pippi, L.,** Toti, M., Alegente, G.: An epidemic focus of tularemia in the Province of Siena. *Minerva. Med.* 76 (1985), 1961-1964
- Pöhling, W.:** Wildversand als Ursache menschlicher Tularämie-Erkrankungen.
 Gesundheitsdienst 8 (1955), 295-297
- Pöhn, H. Ph.,** G. Rasch: Statistik meldepflichtiger übertragbarer Krankheiten: vom Beginn der Aufzeichnungen bis heute (Stand 31. Dezember 1989). MMV Medizin Verlag GmbH München, 1994 (bga-Schriften 5/93)
- PPHB:** Population and Public Health Branch, Infectious Diseases News Brief, 2001
- Pshenichnaya, N.:** Tularemia - Russia (European), ProMed- Mail 8/2005, International Society for Infectious Diseases, <http://www.regions.ru/article/any/id/1874781.html>

- Reintjes, R.,** Dedushaj, I., Gjini, A., Jorgensen, T.R., Cotter, B., Lieftucht, A., D'Ancona, F., Dennis, D.T., Kosoy, M.A., Mulliqi-Osmani, G., Grunow, R., Kalaveshi, A., Gashi, L., Humolli, I.: Tularemia Outbreak Investigation in Koservo: Case Control and Environmental Studies. *Emerg. Infect. Dis.* 8 (2002), 69-73
- RKI 44/1998:** Tularämie. *Epidemiologisches Bulletin*, 44 (1998), 312
- RKI 18/2000:** Fallbericht: Tularämie nach Verzehr von Hasenfleisch. *Epidemiologisches Bulletin*, 18 (2000), 146
- RKI 09/2002:** Tularämie – zwei Erkrankungen nach Verarbeiten und Verzehr eines Wildhasen. *Epidemiologisches Bulletin*, 9 (2002), 71-72
- RKI 46/2003:** Tularämie. *Epidemiologisches Bulletin*, 46 (2003), 379
- RKI 28/2005:** Tularämie. *Epidemiologisches Bulletin*, 28 (2005), 242
- RKI 1998-2004:** Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionserkrankungen. *Epidemiologisches Bulletin*, 1998-2004
- RKI 2001-2004:** *Epidemiologisches Jahrbuch*. Robert-Koch-Institut, Berlin 2001-2004
- Rønne, T.:** Tularaemia – Occurrence in Denmark. *Epi-News*. National surveillance of communicable diseases 23, 2001
- Smittskyddsinstitutet (SMI):** Swedish Institute for Infectious Disease Control. Surveillance statistics. 1997-2004, Datenstand 2005, gis.smittskyddsinstitutet.se/mapapp/build/intro_eng.html
- Schöneberger, I.** persönliche schriftliche Mitteilung, 2003
- Schuermann H.,** Hüttner K.: Tularämie in Deutschland. *Klin.Wschr.* 28 (1950),758
- Schulten, H.,** Petry, A.: Tularämie in Westdeutschland. *Die Med.* 24 (1952), 813-815
- South Dakota Department of Health:** *Infectious Diseases*, South Dakota 1980-1989. Office of Diseases Prevention, 2003, www.State.sd.us,
- South Dakota Department of Health:** *Reportable Diseases in South Dakota 1980-2004*. Office of Diseases Prevention, 2005, <http://www.state.sd.us/doh/ID/site.htm>
- Statistisches Bundesamt:** *Neuerkrankungen an meldepflichtigen Krankheiten*. Bevölkerung und Kultur. Reihe 7 Gesundheitswesen; Wiesbaden 1961-1979
- Statistisches Bundesamt:** *sonstige meldepflichtige Krankheiten*. Gesundheitswesen Reihe 2.3. (ab 1982 nur noch Reihe 2) Fachserie 12 ; Wiesbaden 1961-2000
- Statistisches Zentralamt:** *Bericht über das Gesundheitswesen in Österreich 1962-1994*. Bundesministerium für Gesundheit und Konsumentenschutz; Wien (Austria)
- Statistisches Zentralamt:** *Gesundheitsstatistisches Jahrbuch 1995-1998*, Wien (Austria)

- Tärnvik, A., Sandström, G., Sjöstedt, A.:** Epidemiological analysis of tularemia in Sweden 1931-1993. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 13 (1996), 201-204
- Tärnvik, A., Berglund, L.:** Tularaemia. *Eur. Respir. J.* 21 (2003), 361-373
- Tärnvik, A., Priebe, H.-S., Grunow, R.:** Tularemia in Europe: An Epidemiological Overview. *Scand. J. Infect. Dis.* 36 (2004), 350-355
- Taylor, J.P., Istre, G.R., McChesney, Th.C., Satalowich, F.T., Parker, R.L., McFarland, L.M.:** Epidemiologic characteristic of human tularemia in the southwest-central Staates, 1987-1987. *Am. J. Epidemiol.* 133 (1991), 1032-1038
- Tennessee Departement of Health,** Communicable and Environmental disease service, Notifiable Diseases 1995-2003, Datenstand 2005,
<http://www2.state.tn.us/health/CEDS/notifiable.htm>
- Thefeld, W., Stolzenberg, H., Bellach, B.-M.:** Bundes-Gesundheitssurvey: Response, Zusammensetzung der Teilnehmen und Non-responder-Analyse. *Gesundheitswesen* 61 (1999) Sonderheft 2, 57-61
- Tikhenko, N.I., Efremenko, V.I., Omarieva, E.I., Levchenko, B.I., Aliev S.G., Chernyshov, S.N., Isaev, A.N., Asvarov, B.M., Batsin, V.T., Davydov, M.S., Shvets, O.G., Khasaev, S.M., Evchenko I.M.:** Outbreak of tularemia in the Republic of Dagestan. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 6 (2001),68-72
- Utah Department of Health:** Annual Report 1998-2001. Bureau of Epidemiology, 2003
Health.utah.gov
- Utah Department of Health:** Caution: Ticks Ahead. Report on Selected Vector-borne Diseases Utah 1990-2003. Bureau of Epidemiology; Datenstand 2005
<http://health.utah.gov/els/epidemiology/anrpt/index.html>
- Virginia Department of Health:** Reportable Disease Surveillance in Virginia, 2003.
<http://www.vdh.virginia.gov/epi/survdata.asp>
- Vladyko, A.:** Tularemia, Human – Russia: 1987-1997. ProMedMail 1999, International Society for Infectious Diseases, www.promedmail.org
- Washington State Department of Health:** Notifiable Conditions. Tularemia, 2005
<http://www.doh.wa.gov/Notify/nc/tularemia.htm>
- West Virginia Department of Health and Human Resources:** Information for the Public – Tularemia. Bureau for Public Health, 2001 www.wvhhr.org
- WHO:** 2002 - Tularemia in Kosovo. Disease Outbreak News, 2002, Communicable Disease Surveillance & Response (CSR), <http://www.who.int/csr/en/>

8 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. H. Wagner für die freundliche Überlassung des Themas.

Für die Betreuung meiner Arbeit danke ich PD Dr. R. Grunow, der mir bei Bedarf jederzeit als Ansprechpartner mit wertvollen Hinweisen zur Verfügung stand.

Herrn Oberstarzt Dr. E.-J. Finke, Leiter des Institutes für Mikrobiologie der Bundeswehr, danke ich für die freundliche Bereitstellung der notwendigen Materialien und Geräte.

Für die stets freundliche und kollegiale Hilfe bedanke ich mich herzlich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr. Insbesondere danke ich Herrn U. Hohenester, für seine schier unendliche Geduld.

Mein ganz besonderer Dank gilt weiterhin Frau H. Meister.

9 Abkürzungen

Ak	Antikörper
BAG	Bundesamt für Gesundheit, Schweiz
BSL	Bio Safety Level
BVET	Bundesamt für Veterinärwesen
bzw.	Beziehungsweise
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<i>F.</i>	<i>Francisella</i>
Ig	Immunglobulin
InstMikroBioBw	Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
ISS	Instituto Superiore di Sanita
KH_2PO_4	Kaliumdihydrogenphosphat
LPS	Lipopolysaccharid
LVS	Lebendvakzinstamm
min	Minute
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report
MOPS	3-{N-Morpholino}-Propansulfonsäure
Na_2CO_3	Natriumcarbonat
Na_2HPO_4	Di-Natriumhydrogenphosphat
NaCl	Natriumchlorid
NaHCO_3	Natriumhydrogencarbonat
Niederösterr.	Niederösterreich
Oberösterr.	Oberösterreich
$\text{OD}_{450 \text{ nm}}$	optimal density 450 nm
PBS	Phosphate-buffered-saline, Phosphatpuffer
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
POD	Peroxidase
ssp.	Subspezies
TBS	Tris Buffered Saline
TMB	Tetramethylbenzidin
VK	Variationskoeffizient
z.B.	zum Beispiel

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Anschrift: Heidi-Sabrina Priebe
 Parkweg 10
 89134 Blaustein

Geburtstag: 12.12.1978

Geburtsort: Friedrichroda

Schulische Laufbahn

1985-1991 Polytechnische Oberschule „GutsMuths“, Waltershausen

1991-1997 Staatliches Gymnasium Salzmannschule, Schnepfenthal

Universitäre Laufbahn

09/1998 Immatrikulation im Studiengang Humanmedizin der Universität
 Regensburg

08/2000 Physikum

10/2000 Immatrikulation im Studiengang Humanmedizin an der Technischen
 Universität München

08/2001 Erstes Staatsexamen

08/2003 Zweites Staatsexamen

10/2003 Praktisches Jahr im Krankenhaus Barmherzige Brüder, München sowie in der
 Kinderklinik Schwabing

10/2004 Drittes Staatsexamen und Approbation

Berufliche Laufbahn

seit 11/2004 Assistenzärztin im Bundeswehrkrankenhaus Ulm Abt. Innere Medizin

Militärische Laufbahn

1998 Eintritt in die Bundeswehr als Sanitätsoffizieranwärter

2002 Beförderung zum Leutnant (w)

2005 Beförderung zum Stabsarzt (w)