



Erforschung der molekularen Pathogenese des Q-Fiebers und ihre Anwendung in der Diagnostik und Epidemiologie in Deutschland



Epidemiologie des Q-Fiebers beim Menschen

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. P. Kimmig

Konsiliarlaboratorium für *Coxiella burnetii* Landesgesundheitsamt BW



seit 1558

Q-Fieberausbruch Jena: Deskriptive Analyse, Evaluierung neuer diagnostischer Verfahren und Verlaufsbeobachtung chronischer Erkrankungen

Prof. Dr. med. Eberhard Straube, Institut für Medizinische Mikrobiologie*,

PD Dr. Dr. Wolfgang Bischof, Institut für Arbeits- Sozial- und Umweltmedizin*,

Dr. Thomas Seidel, Klinik für Innere Medizin II*, *Friedrich-Schiller-Universität Jena



Übertragungswege und Pathogenese des Q-Fieber-Erregers *Coxiella burnetii* bei Schafen

Prof. Dr. med. vet. M. Ganter (Tierärztlichen Hochschule Hannover)

PD Dr. med. vet. Dr. rer. nat. M. Runge (LAVES Veterinärinstitut Hannover)

FLI

Epizootiologie von Q-Fieber bei Wiederkäuern und wild lebenden Säugetieren und differenzierende molekulare Pathogenese von *Coxiella burnetii* bei Mensch und Tier

PD Dr. med. vet. Heinrich Neubauer, Dr. med. vet. Klaus Henning

Friedrich-Loeffler Institut, Jena, Wusterhausen & Riems



Identifizierung und Charakterisierung immundominanter Proteine und Antigene von *Coxiella burnetii* mittels comparative genomics und Aufbau der molekularen Epidemiologie des Q-Fiebers in Deutschland

Dr. med. Dimitrios Frangoulidis und Dr. med. Wolf Splettstößer

Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München

Fortschritt - Teilvorhaben 1.1

Epidemiologie des Q-Fiebers beim Menschen

Anschliessender Hauptvortrag des Verbundes



Chronisches Q-Fieber beim Menschen: Vorkommen, Klinik und
Therapie der Q-Fieber-assoziierten Endokarditis

PD Dr. med. Silke Fischer
Konsiliarlabor für *Coxiella burnetii*, National Consulting Laboratory for
Coxiella burnetii

Fortschritt - Teilvorhaben 1.2

Q-Fiebersausbruch Jena: Deskriptive Analyse, Evaluierung neuer diagnostischer Verfahren und Verlaufsbeobachtung chronischer Erkrankungen

- Als Stufendiagnostik unter Berücksichtigung von Praktikabilität und Durchführbarkeit der Teste empfehlen wir, bei Einzeluntersuchungen in der ersten Erkrankungswoche den IFT, hingegen bei Ausbruchsuntersuchungen mit hohen Fallzahlen den ELISA in Kombination mit der PCR durchzuführen.
- Unsere Untersuchung relativiert die bisherige Datenlage zu Q-Fieber in der **Schwangerschaft: es traten in D keine Komplikationen auf**. Als Empfehlung für die Therapie würden wir **Clarithromycin anstelle von Cotrimoxazol** geben.
- Die Kosten für einen unkomplizierten Q-Fieber-Fall beliefen sich 2005 auf **1.166 EUR**, für einen Fall mit Grunderkrankung auf 1.731 EUR (Nikotinabusus), 2.603 EUR (arterielle Hypertonie, Adipositas), **bis 28.996 EUR** (Kardiomyopathie, COPD). Ambulante Therapiekosten beliefen sich auf 500 bis 2.000 EUR.



Keimzahlquantifizierung, Methodenvergleiche und –entwicklung, Expositionsbestimmungen im Feld und Q-Fieber und Fatigue/Chronic Fatigue sowie Chronifizierung

Fortschritt - Teilvorhaben 1.3

Epizootiologie von Q-Fieber bei Wiederkäuern und wild lebenden Säugetieren und differenzierende molekulare Pathogenese von *Coxiella burnetii* bei Mensch und Tier

- Die Versuche werden nun in einer **natürlich mit *C. burnetii*-infizierten Schafherde** in der Nähe von Stuttgart (Versuchsgut der Universität Hohenheim) durchgeführt.
- Teilversuch 1: „Orale Infektion von Lämmern“ begonnen.
- Biobank mit Proben 49 Q-Fieber infizierter Ziegen und 15 Schaflämmer.
- Die Erregerprävalenz in einer ehemals hochgradig infizierten Schafherde kann ohne weitere Bekämpfungsmaßnahmen auf ein sehr niedriges Niveau sinken, der **Erreger jedoch persistiert**.
- Neu ist der Nachweis *C. burnetii*-spezifischer Genomsequenzen in **Blutproben**. Als geeignet und sensitiv zum PCR-Nachweis von *C. burnetii* haben sich **Vaginaltupfer** bei kleinen Wiederkäuern erwiesen.



Versuch zur Sanierung einer Schafherde von Q-Fieber

Fortschritt - Teilvorhaben 1.4

Epizootiologie von Q-Fieber bei Wiederkäuern und wild lebenden Säugetieren und differenzierende molekulare Pathogenese von *Coxiella burnetii* bei Mensch und Tier

- Es wurden 1942 Seren und 867 Organproben mittels ELISA bzw. PCR untersucht. Insgesamt konnten in bisher nur 24 Monaten **11 Isolate** rein dargestellt werden (Rind, Schaf, Ziege).
- Unsere Untersuchungen weisen aber auch darauf hin, dass die in der Literatur postulierte **,'ubiquitäre' Verbreitung von *C. burnetii* zumindest in Deutschland so nicht gegeben** ist.
- **Ohne Abortstürme bzw. klinische Symptomatik** aufzuweisen, können **Schafe den Erreger über mehrere Jahre tragen** und sind somit eine ständige Gefahr für den Menschen.
- **Erstaunlich hohe Antikörper- und DNA-Prävalenzen in unauffälligen Herden in TH.**
- Es wurden Laborkurse für die **2 neuen S3 Laborbereiche in der Humanmedizin** in Jena und Stuttgart ausgerichtet.

Fortschritt - Teilvorhaben 1.5

Identifizierung und Charakterisierung immundominanter Proteine und Antigene von *Coxiella burnetii* mittels comparative genomics und Aufbau der molekularen Epidemiologie des Q-Fiebers in Deutschland

- Alle publizierten Gesamtgenomdaten von *C. burnetii* wurden in einer eigenen Datenbank zusammengefaßt (**comprehensive *Coxiella burnetii* database „CBDB“**).
- Es konnten **44 potentielle Proteinkandidaten** identifiziert werden, die für die Immundiagnostik geeignet erscheinen.
- Aktuell konnten bei 53 Coxiellenisolaten 17 Genotypen mittels MLVA-Methode bzw. 11 Genotypen mittels IS1111-Verfahren bestimmt werden. Spezifisch **regionale Genotypen** konnten verschiedenen Orten **in Hessen und Baden-Württemberg** zugeordnet werden. **Tierart-spezifische Genotypen existieren nicht.**



Funktioneller Genom- und Proteomvergleich von *Coxiella burnetii* zur Diagnostik und Therapieentwicklung des Q-Fiebers einschl. Untersuchung der Wechselwirkung der „Host-Pathogen“ Interaktion auf der Ebene der RNA Transkripte beim Menschen

Erforschung der molekularen Pathogenese des Q-Fiebers und ihre Anwendung in der Diagnostik und Epidemiologie in Deutschland

IBIZ: Institut für bakterielle Infektionen und Zoonosen (Jena)

IMB: Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr (München)

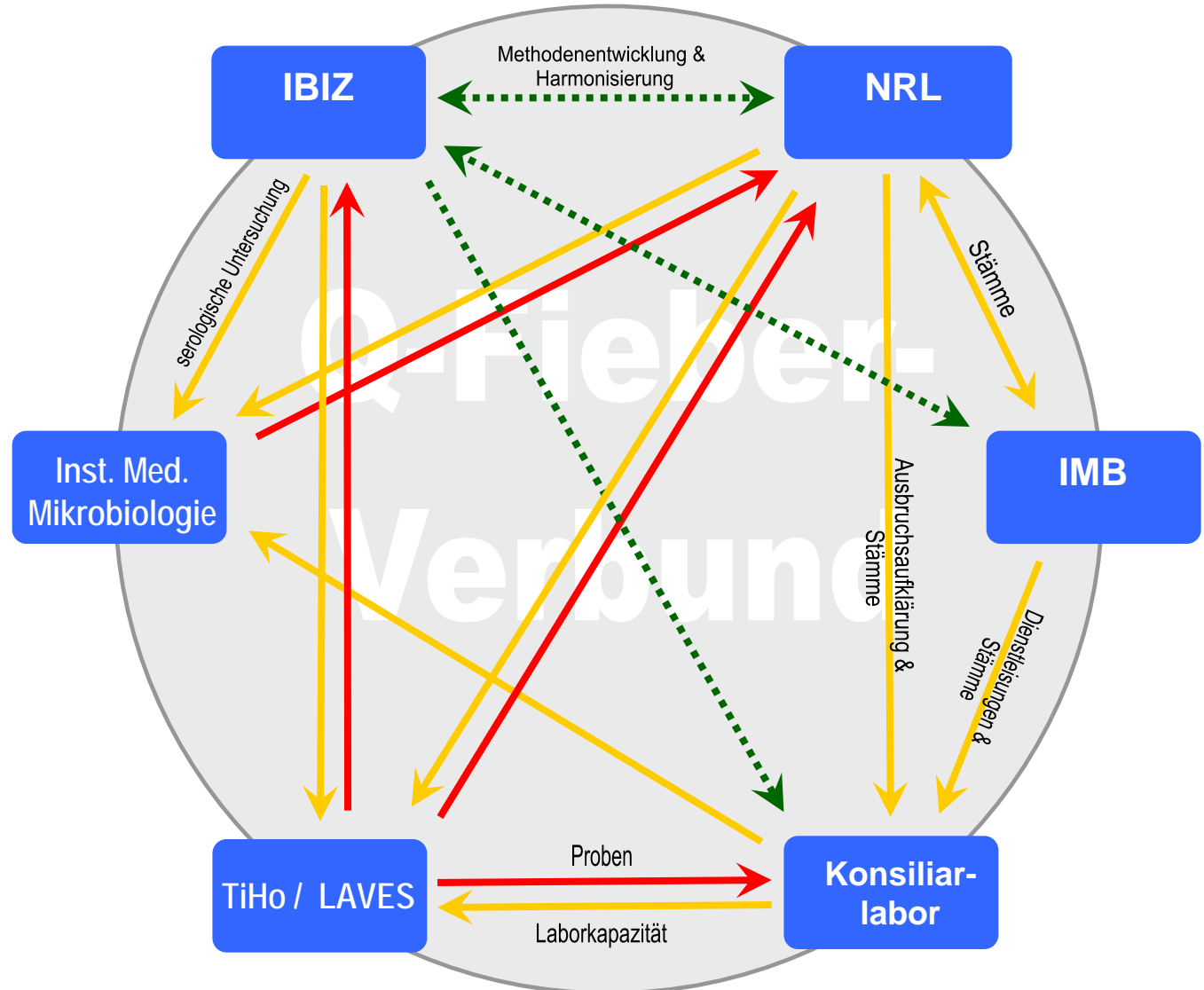
Inst. Med. Mikrob.: Institut für Medizinische Mikrobiologie (Jena)

Konsiliarlabor: Konsiliarlabor für *Coxiella burnetii* / Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg (Stuttgart)

NRL: Nationales Referenzlabor für Q-Fieber (Wusterhausen)

TiHo / VI LAVES: Klinik für kl. Klautiere, Tierärztliche Hochschule / Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (Hannover)

- ■ ■ ■ Methoden
- Dienstleistung
- Probenmaterial



Neues Teilvorhaben 1.6.

FLI

Determinanten der Ausscheidung von *Coxiella burnetii* durch tierische Wirte



PD Dr. med. vet. Christian Menge; Carsten Heydel, Prof. Dr. med. vet. Dr. habil. Georg Baljer
Friedrich-Loeffler Institut, Jena; Justus-Liebig-Universität Giessen

- Virulenzmarker für humanes Gefährdungspotential von *C. b.*-Stämmen fehlen
- Gefährdungspotential determiniert durch Umfang und Dauer der *C. b.*-Ausscheidung bei tierischen Wirten
- Hypothese:
Stammunterschiede zeigen sich in:
 - der Effizienz der Replikation in Makrophagen der Wirtstiere
 - der Verzögerung der Apoptose der Wirtszellen
 - der Induktion einer Th2-lastigen Immunantwort
- Untersuchung zur Interaktion genetisch unterschiedlicher, epidemiologisch unabhängiger *C. b.*-Stämme und „monocyte-derived macrophages“ von Rind, Schaf und Ziege
- Ziel: Biomarker für Persistenzvermögen und Ausscheidungsmenge bei natürlichen Wirten