

Piroplasmen der Wiederkäuer in der Schweiz und zoonotische Bedeutung der Babesien

A. Mathis, H. Hilpertshauer, P. Deplazes

Institut für Parasitologie der Universität Zürich

Zusammenfassung

Piroplasmen sind durch Zecken übertragene Blutparasiten der Gattungen *Babesia* und *Theileria*. In der West- und Südschweiz ist *Babesia divergens*, eine kleine Babesien-Art, seit langem als Parasit bei Rindern bekannt. Jüngste Untersuchungen haben das autochthone Auftreten dieses Parasiten auch in der Zentral- und Ostschweiz gezeigt. Anlässlich eines Anaplasmosis-Ausbruches in Graubünden wurden jedoch erstmals *B. bigemina*, eine grosse Babesien-Art, sowie *Theilerien* des *buffeli/sergenti/orientalis*-Art-Komplexes bei Rindern nachgewiesen; die Epidemiologie dieser zwei Piroplasmen-Erreger ist jedoch bisher für die Schweiz unbekannt. Die kürzlich mittels genetischen Analysen erfolgten Nachweise von *B. divergens* in Wildwiederkäuern bestreitet die bisher postulierte hohe Wirtsspezifität dieser Babesien-Art für Rinder. *B. divergens* wie auch die nah verwandte *Babesia* sp. Genotyp EU1 wurden in Einzelfällen auch in splenektomierten Menschen nachgewiesen. Die Nagetier-Babesie *B. microti*, welche in den USA eine als «emerging tick-borne disease» gehandelte Infektion des Menschen verursacht, ist in Nagerpopulationen der Schweiz weit verbreitet, scheint aber bei uns von geringer Bedeutung als Zoonoseerreger zu sein. Gründe dafür könnten eine unterschiedliche Virulenz der Erreger oder aber eine unterschiedliche Übertragung durch die jeweiligen Zecken-Vektoren auf den beiden Kontinenten sein.

Schlüsselwörter: Piroplasmen, *Babesia*, *Theileria*, Wiederkäuer, Zoonose

Piroplasms of ruminants in Switzerland and zoonotic significance of the Babesia

Piroplasms are tick-transmitted blood parasites belonging to the genera *Babesia* and *Theileria*. In western and southern Switzerland, *B. divergens*, a small *Babesia* species, has been known for a long time as a parasite of cattle. Recent investigations have revealed the autochthonous occurrence of this parasite also in central and eastern Switzerland. On the occasion of an outbreak of anaplasmosis in the canton of Grisons, however, *B. bigemina*, a large *Babesia* species, and *Theileria* of the *buffeli/sergenti/orientalis* species complex were for the first time identified; the epidemiology of these two piroplasms in Switzerland remains unknown until now. The recent identification by genetic analyses of *B. divergens* in wild ruminants contradicts the hitherto postulated strict host specificity of this *Babesia* species for cattle. *B. divergens* as well as the closely related *Babesia* spp. genotype EU1 have in single cases also been identified in splenectomized humans. The rodent babesia *B. microti* which causes a human infection that is considered an “emerging tick-borne disease” in the USA, is widespread in rodent populations in Switzerland, but seems to be of minor relevance as zoonotic pathogen here. Reasons for this could be differences in virulence of the parasites or in the transmission by the respective tick-vectors on the two continents.

Keywords: piroplasms, *Babesia*, *Theileria*, ruminants, zoonoses

Einleitung

Die Piroplasmen (Gattungen *Babesia* und *Theileria*) sind die wichtigsten Blutparasiten der Haussäugetiere; sie führen in unterschiedlichem Ausmass zu Krankheitssymptomen wie Apathie, Inappetenz, Fieber,

Anämie, zum Teil Hämoglobinurie und Ikterus sowie Kreislauf- und neurologischen Symptomen. *Theilerien* vermehren sich zuerst in Lymphozyten und später in den Erythrozyten der Säuger; Babesien

¹ Prof. Hans Lutz zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

parasitieren ausschliesslich die Erythrozyten und können lichtmikroskopisch in grosse und kleine Babesien unterteilt werden (grösser oder kleiner als 2.5 µm; Abb. 1). Die Artdiagnose erfolgte früher nebst den groben morphologischen Anhaltspunkten anhand von biologischen Merkmalen wie Spezifität im Säuger, Krankheitsverlauf und anderen Merkmalen. Heute beruht die genaue Art- und Genotypendiagnose auf genetischen Untersuchungen.

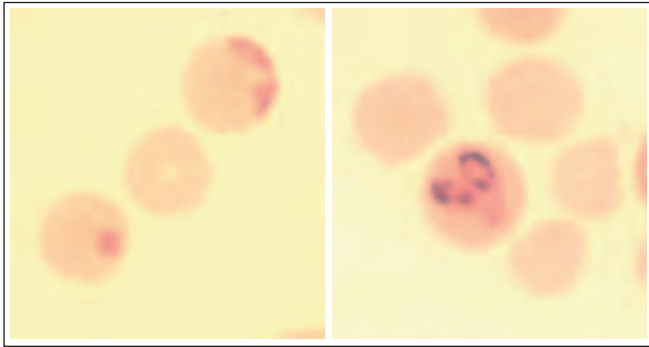


Abbildung 1: Giemsa-gefärbte Blutaussstriche mit kleinen (links: *B. divergens*) und grossen Babesien (rechts: *B. bigemina*).

Die Übertragung der Piroplasmen ist nach allen heutigen Erkenntnissen streng an Schildzecken gebunden, die den Erreger zyklisch (d.h. in der Zecke findet eine Entwicklung der Parasiten statt) übertragen. Babesien und Theilerien werden in den Zecken transstadial, d.h. von Larven zu Nymphen und von Nymphen zu Adulten, weitergegeben. Die meisten Babesien befallen zudem das Ovar des Zeckenweibchens und werden vertikal (transovarial) auf Tochtergenerationen übertragen. Die bei vielen Piroplasmen-Arten postulierte spezifische Übertragung durch eine oder wenige bestimmte Zeckenarten wurde oft vom gleichzeitigen Auftreten dieser Zecken und von der Parasiten-induzierten Erkrankung abgeleitet und nur in wenigen Fällen mehr oder weniger umfassend experimentell bestätigt. Bereits ältere aber auch jüngere, vor allem epidemiologische Untersuchungen, deuten in der Tat darauf hin, dass die Assoziation von Parasiten und Vektoren weniger spezifisch ist als gemeinhin angenommen. Ebenso zeigen neueste Untersuchungen, dass die bisher postulierte strikte Wirtsspezifität von einigen dieser Parasiten weniger stark ausgeprägt zu sein scheint. So wurde *B. divergens*, die in Mitteleuropa am häufigsten vorkommende Babesien-Art der Rinder, kürzlich in Wildwiederkäuern und in Zecken von solchen Tieren identifiziert (Langton et al., 2003; Duh et al., 2005; Hilpertshauer et al., 2005).

Piroplasmen haben eine weite Verbreitung vor allem in den Tropen und Subtropen, doch finden sie auch in Mitteleuropa zunehmend Beachtung. Fälle von

caniner Babesiose sind seit Jahren gut bekannt im Jura und besonders auch in der Stadt Genf. Kürzlich wurden auch Fälle von *B. canis canis*-Infektionen im Kanton Solothurn beschrieben (Sager et al., 2005), und wir haben neue Orte der Übertragung von *B. canis canis* auch in der Ostschweiz identifiziert (weitergehende Untersuchungen werden im Rahmen eines aktuellen, vom BVET unterstützten Forschungsprojektes von Dr. H. Sager, Institut für Parasitologie der Universität Bern, durchgeführt). Bei Pferden in der Schweiz ist die durch *B. caballi* und *Theileria equi* verursachte Piroplasmose eine sehr wichtige Importerkrankung. Autochthone Fälle, vermutlich iatrogen oder durch Zecken übertragen, wurden auch in der Schweiz beschrieben (Hermann et al., 1987; Gottstein et al., 1995). Bei der ätiologischen Abklärung des kürzlichen Ausbruches von Anaplasmosen in einem Milchviehbetrieb in Graubünden (Brülisauer et al., 2004; Hofmann-Lehmann et al., 2004) wurden *Babesia bigemina* und *Theileria* des Artkomplexes *buffeli/sergenti/orientalis* erstmalig in der Schweiz diagnostiziert; die Herkunft dieser Erreger und die genaue Übertragung sind bisher jedoch unklar (Hilpertshauer et al., 2005). Schliesslich werden Babesien, besonders die bei Nagern vorkommende Art *B. microti*, auch in der Schweiz neuerdings als zoonotische Erreger vermutet (Meer-Scherrer, 1999).

Diese Übersichtsarbeit soll das aktuelle Wissen über die Verbreitung von Piroplasmen der Wiederkäuer in der Schweiz präsentieren und den zoonotischen Aspekt von Babesien kritisch diskutieren.

Piroplasmen der Nutztierwiederkäuer

Babesiose

Bei Rindern sind 4 Babesia-Arten bekannt (Tab. 1): die beiden kleinen Babesien, *B. divergens* und *B. bovis*, die durch ihre leicht unterschiedliche Lage in den parasitierten Erythrozyten unterschieden werden können, und die grossen Babesien, *B. bigemina* und *B. major*, die sich morphologisch nicht unterscheiden lassen. Entsprechend sind Nachweise dieser Parasiten, welche nur auf morphologischen Kriterien beruhen, mit Vorsicht zu beurteilen, und die genetische Identifizierung ist heutzutage Methode der Wahl.

Über Fälle von Babesiose beim Rind in Mitteleuropa wird seit Anfang des 20. Jahrhunderts berichtet (Galli-Valerio und Stalder, 1918). In einer Übersichtsarbeit wurden fünf Gebiete in der Schweiz beschrieben, in denen in der Vergangenheit Babesienbefall beim Rind nachgewiesen wurde (Aeschlimann et al., 1975): nördlich von Lausanne (Bassin de la Venoge), Thunersee-Gebiet, Jurakette, Wallis (Rhône-Ebene), Südschweiz (Tessin und Val Mesox). In den meisten

Tabelle 1: Piroplasmen von Wiederkäuern in Mitteleuropa: Arten, Wirtsspektrum und Übertragung.

Art	Erkrankung (Pathogenität)	Wirtsspektrum in Mitteleuropa	Zecken-Vektor(en) (?= fraglich); Zecken-Vorkommen in der Schweiz
<i>Babesia divergens</i>	seuchenhafte Hämoglobinurie, Weiderot, Mairot	Rind, Wildwiederkäuer (Gämse, Reh, Hirsch), Mensch ²	<i>Ixodes ricinus</i> ; sehr häufig
<i>B. bovis</i>	seuchenhafte Hämoglobinurie, unterschiedlich virulente Stämme	Rind	<i>Boophilus spp.</i> ; nein <i>Rhipicephalus bursa</i> (?); (eingeschleppt) <i>Ixodes ricinus</i> (?); sehr häufig
<i>B. major</i>	enzootische Milzruptur, wenig pathogen	Rind, Wildwiederkäuer (?)	<i>Haemaphysalis punctata</i> ; vereinzelt im Tessin und Wallis
<i>B. bigemina</i>	Texasfieber, 'red waters', unterschiedlich virulente Stämme	Rind	<i>Boophilus spp.</i> ; nein <i>Rhipicephalus evertsi evertsi</i> ; nein <i>Rhipicephalus bursa</i> (?); (eingeschleppt) <i>Haemaphysalis punctata</i> (?); vereinzelt im Tessin und Wallis
<i>Theileria. buffeli</i> -Komplex ¹	wenig pathogen	Rind	<i>Haemaphysalis punctata</i> ; vereinzelt im Tessin und Wallis
<i>B. motasi</i>	wenig pathogen	Schafe und Ziegen	<i>Haemaphysalis punctata</i> ; vereinzelt im Tessin und Wallis
<i>B. capreoli</i>		Wildwiederkäuer	<i>Ixodes ricinus</i> (?); sehr häufig
<i>Babesia sp.</i> EU1		Wildwiederkäuer, Mensch ²	<i>Ixodes ricinus</i> (?); sehr häufig

¹ *T. buffeli/orientalis/sergenti* Artkomplex; ²bisher nur in splenektomierten Menschen nachgewiesen.

Fällen handelte es sich um kleine *Babesia*-Arten, die höchstwahrscheinlich *B. divergens* zugeordnet werden können. Dies konnte kürzlich mit molekularen Methoden sowohl für den Jura (Nachweis aus erkrankten Rindern) als auch für die Gebiete Tessin und Puschlav (Nachweis in Zecken) verifiziert werden (Casati, 2005; Hilpertshauer et al., 2005). Zudem wurde *B. divergens* in neuen Gebieten in der Schweiz identifiziert, nämlich im Raume des Lac de Gruyère (Casati, 2005) und kürzlich im Zürcher Oberland (präliminäre Daten der Forschungsgruppe von Prof. H. Lutz und unseres Institutes). Überträger ist *Ixodes ricinus*, eine der am meisten verbreiteten Zecken in Mitteleuropa.

In einer Studie im Clos-du-Doubs wiesen 90% der Rinder Antikörper gegen *B. divergens* auf, es erkrankten aber nur etwa 1% der Tiere jedes Jahr in dieser Gegend (Gern und Brossard, 1986). Die Mehrheit der erkrankten Tiere war zwischen 9 Monate und 3 Jahre alt. Die Erkrankungen wurden vor allem im Mai und Juni, wie auch im September beobachtet, zusammenfallend mit der bimodalen Saisonaktivität von *I. ricinus* (Gern et al., 1982). Tiere jünger als 9 Monate, die infiziert werden, zeigen nur eine geringe klinische Symptomatik, bedingt durch kolostrale Antikörper und danach durch die Jugendresistenz. In dieser hoch durchsuchten epidemiologischen Situation entsteht eine endemische Stabilität ohne gravierende wirtschaftliche Verluste. Werden jedoch Tiere aus Nichtendemiegebieten importiert, können diese an schwe-

rer Babesiose erkranken. *B. bovis*, die andere kleine Rinderbabesie, wurde morphologisch aufgrund der zentraleren Lage im Erythrozyten im Vergleich zu *B. divergens* im Unterwallis vermutet (Aeschlimann et al., 1975). Die anerkannten Vektorzecken (Tab. 1) dieser Art wurden jedoch in dieser Gegend nicht gefunden. Die Übertragung durch *B. bovis* durch *I. ricinus* wurde berichtet (Morisod et al., 1972), doch bedarf dieser Befund weiterer Abklärungen.

Berichte aus der Schweiz über den Nachweis grosser *Babesia*-Arten des Rindes sind selten. Im Tessin wurden grosse Babesien im Blut nachgewiesen, und das Vorliegen von *B. major* wurde vermutet, gestützt auf das Vorkommen der Zecke *H. punctata* im Tessin (Brossard und Aeschlimann, 1975). Diese Verdachtsdiagnose wurde jedoch nicht durch weiterführende Untersuchungen bestätigt, doch konnte der Parasit kürzlich in Zecken aus dem Tessin mit molekularen Methoden identifiziert werden (Hilpertshauer et al., 2005). Beim Anaplasmosen-Ausbruch in einem Milchkuhbestand in Graubünden liessen sich auch grosse Babesien diagnostizieren (Hofmann-Lehmann et al., 2004), welche mit molekularen Methoden als *B. bigemina* identifiziert wurden; dies ist der erstmalige Nachweis dieses Parasiten in der Schweiz (Hilpertshauer et al., 2005). *B. bigemina* ist weit verbreitet bei Kühen im Mittelmeerraum. Im nächstgelegenen Endemiegebiet, in Mittelitalien, wurde mit mikroskopischen Untersuchungen eine Herdenprävalenz von 32% bestimmt (Savini et al., 1999). Die Fragen,

woher diese Erreger kamen, wie sie übertragen wurden und ob sie anderswo in der Schweiz vorkommen, werden im Rahmen eines vom BVET unterstützten Forschungsprojektes an unserem Institut untersucht. Bei Schaf und Ziege in Mitteleuropa wurde ein als apathogen geltender Stamm von *B. motasi* beschrieben (Tab. 1), welcher durch *H. punctata* übertragen wird (Friedhoff, 1997).

Theileriose

Ebenfalls im Zusammenhang mit den Abklärungen des Anaplasmosen-Ausbruchs bei Kühen in Graubünden wurden Theilerien mittels PCR diagnostiziert (Hofmann-Lehmann et al., 2004). Molekulare Diagnostik ergab den Nachweis von Theilerien des Artkomplexes *T. buffeli/orientalis/sergenti*. Diese Theilerien, welche allgemein als wenig pathogen gelten, sind weit verbreitet in Südeuropa (Savini et al., 1998; Ceci et al., 1999; Almeria et al., 2001; Georges et al., 2001), und es wurden Prävalenzen von bis 100% gemeldet (Georges et al., 2001). In Mittel- und Nordeuropa wurde auch über das Vorkommen von Theilerien beim Rind berichtet (Friedhoff und Liebisch, 1978; Purnell, 1978). Die verwendete Artbezeichnung *T. mutans* dürfte jedoch inkorrekt sein, da die europäischen, kaum pathogenen Isolate sich von den pathogenen *T. mutans* aus Afrika unterscheiden; vielmehr dürfte es sich in diesen Fällen um *T. buffeli* handeln. Ausser im oben erwähnten Fall wurde unseres Wissens in der Schweiz Theilerien bei Rindern noch nie nachgewiesen. Die für die Übertragung dieser Arten in Frage kommenden Zecken (*Haemaphysalis* spp., Tab. 1) wurden zwar in der Schweiz punktuell gefunden (Aeschlimann und Papadopoulos, 1998; Bernasconi et al., 2002), doch fehlen weitgehend systematische Erhebungen.

Piroplasmen der Wildwiederkäuer

Beim bisher einzigen beschriebenen Fall einer Babesiose bei einem Wildwiederkäuer in der Schweiz wurden kleine Babesien in Blutaussstrichen von einer Gämse aus Liestal entdeckt und *B. bovis* zugeordnet (Bouvier, 1965). In Europa wurde eine *B. divergens*-ähnliche Babesien-Art in Wildwiederkäuern als *B. capreoli* bezeichnet. Erstmals wurde *B. capreoli* in einem Reh in Deutschland beschrieben mit morphologischen Unterschieden bezüglich Grösse und Lage im Erythrozyten im Vergleich zu *B. divergens*, *B. major* oder *B. motasi*. Diese Babesien-Art konnte experimentell wohl auf Rot- und Damhirsche übertragen werden, nicht aber auf entmilzte Rinder, Ziegen und Schafe (Enigk und Friedhoff, 1962; Enigk und Friedhoff, 1963). Bei serologischen Untersuchungen und Analysen von Blutaussstrichen wurde in Rot-

hirschen in Schottland und England (Latif und Adam, 1973; Adam et al., 1976), in Rothirschen in Frankreich (Blancou, 1983) sowie bei mehreren plötzlich verstorbenen Rehen in den Niederlanden (Dorrestein et al., 1996) *B. capreoli* vermutet. In kürzlich publizierten Untersuchungen, welche sich auf molekulare Diagnostik (PCR/Sequenzierung) stützten, wurde aber bei Wildwiederkäuern durchwegs *B. divergens* identifiziert, so bei sieben an einer Babesien-Infektion verstorbenen Tieren einer Rentierherde in Schottland (Langton et al., 2003) und bei Rehen und Rothirschen aus Slovenien (Duh et al., 2005). Eigene Untersuchungen ergaben ebenfalls den Befund *B. divergens* bei Zecken von Wildwiederkäuern aus dem Tessin und dem Puschlav (Hilpertshäuser et al., 2005) sowie, im Zusammenarbeit mit der Forschungsgruppe von Prof. H. Lutz, bei einer Gämse und einem Reh aus dem Zürcher Oberland. Diese jüngsten Befunde von *B. divergens* bei Wildwiederkäuern werfen die Frage auf, ob diese in der Epidemiologie der bovinen Babesiose als Reservoirwirte eine Rolle spielen.

Bei der Studie aus Slowenien (Duh et al., 2005) wurde überraschenderweise auch *Babesia* sp. Genotyp EU1, ein zoonotischer Erreger, in Milzproben von Rehen mit PCR nachgewiesen. Unsere Untersuchungen an Zecken von Wildwiederkäuern aus dem Tessin und Puschlav ergaben ebenfalls Hinweise, dass diese Tiere natürliche Wirte dieser Babesie sein könnten (Hilpertshäuser et al., 2005). *Babesia* sp. EU1 wurde kürzlich auch aus Zecken nachgewiesen, welche im Feld in der Gegend von Neuchâtel gesammelt wurden (Casati, 2005).

Zoonotische Bedeutung von Babesien

Babesien-Infektionen beim Menschen sind in den USA von wachsender Bedeutung und gelten als «emerging tick-borne disease» (Kjemtrup und Conrad, 2000). In 95% der Fälle bei immunkompetenten Menschen handelt es sich um *B. microti*, eine Babesien-Art der Nager, die von *Ixodes scapularis* übertragen wird (Gorenflot et al., 1998), bei den anderen Fällen um verschiedene Genotypen von Babesien (WA1, CA1, MO1), welche am nächsten verwandt sind mit *B. divergens* (Tab. 2). Seit 1969 der erste *B. microti*-Fall bei einem nicht splenektomierten Patienten diagnostiziert wurde, konnten bis ins Jahr 2000 weitere 300 Fälle diagnostiziert werden (Kjemtrup und Conrad, 2000) (Tab. 2). Auch wurde bisher ein aus den USA importierter Fall von *B. microti* in der Schweiz diagnostiziert (Baumann et al., 2003).

B. microti ist in Europa in kleinen Säugern, vor allem in Mäusen der *Apodemus*-, *Clethrionomys*-, *Microtus*- und *Mus*-Gattungen sowie der Spitzmaus-Gattungen

Tabelle 2: Molekulargenetisch charakterisierte Babesien, die bei Menschen diagnostiziert wurden.

Art oder Genotyp	Anerkannte Überträgerzecken	Anzahl Patienten mit gesicherter Diagnose (Ort); Referenzen
<i>Babesia divergens</i> *	<i>Ixodes ricinus</i>	3 (Europa); (Berry et al., 2001; Centeno-Lima et al., 2003; Olmeda et al., 1997)
<i>Babesia</i> sp. Genotyp EU1*	<i>I. ricinus</i> **	2 (Europa); (Herwaldt et al., 2003)
<i>B. microti</i> (USA)	<i>I. scapularis</i>	mehr als 300 (USA); (Gorenflot et al., 1998)
<i>B. microti</i> (Europa)	<i>I. trianguliceps, I. ricinus</i>	Keine***
<i>Babesia</i> spp. WA1, CA1, MO1	?	10 (USA); (Herwaldt et al., 2004)

* bisher nur in splenektomierten Patienten nachgewiesen, ** vermutet durch den Nachweis von *Babesia*-DNA in dieser Zeckenart; *** Verdachtsdiagnose (Meer-Scherrer et al., 2004).

Sorex und *Neomys* verbreitet (Sebek et al., 1977; Gern und Aeschlimann, 1986; Duh et al., 2003; Karbowiak, 2004). Wichtigste Überträgerzecke in Europa ist *I. trianguliceps*, eine Art, die Menschen nicht befällt (Randolph, 1995). Die Vektorkompetenz für *I. ricinus* wurde experimentell belegt (Walter und Weber, 1981; Gray et al., 2002) und *B. microti*-DNA wurde kürzlich durch PCR in *I. ricinus* in Slowenien und Polen nachgewiesen (Duh et al., 2001; Skotarczak et al., 2002).

In der Schweiz wurde *B. microti*-DNA bei *I. ricinus*-Nymphen im Prättigau (Foppa et al., 2002) und in 2 von 246 *I. ricinus*-Nymphen (am Stadtrand von Zürich gesammelt) mit PCR amplifiziert (Casati, 2005). Ähnliche Erreger, die mit Vorsicht als *Babesia* spp. bezeichnet wurden, die jedoch wie von den Autoren vermutet *B. microti* zugerechnet werden können, wurden auch früher bereits in Mäusen der Gattung *Apodemus*, *Clethrionomys* und *Microtus* gefunden (Aeschlimann et al., 1975; Gern und Aeschlimann, 1986). Es kann somit vermutet werden, dass *B. microti* auch in der Schweiz in der Nagerpopulation weit verbreitet ist.

Nach unserer Kenntnis wurden autochthone *B. microti*-Infektionen beim Menschen in Europa jedoch noch nie bewiesen. In einer serologischen Untersuchung bei 396 Personen aus dem Prättigau zeigten fünf Titer über 1:64, was von den Autoren bereits als spezifische Reaktionen gewertet wurde (Foppa et al., 2002). Bei einer weiteren, in der Nordschweiz durchgeführten Studie mit 75 Seren von Personen mit nachweislicher Zeckenexposition und darauf folgender Fiebererkrankung wurde nur bei einer Probe ein hoher Antikörpertiter nachgewiesen. Diese positive Antikörperreaktion stammte von einem eingereisten Amerikaner mit mikroskopisch gesicherter Babesiose (Baumann et al., 2003). In einer sorgfältig evaluierten serologischen Untersuchung bei 467 Personen mit Zeckenexposition aus dem Rhein-Main-Gebiet in Deutschland zeigten 5.4% einen Titer von $\geq 1:64$, was signifikant höher war als eine Kontrollgruppe von gesunden Blutspendern (Hunfeld et al., 2002). Diese

serologischen Studien lassen vermuten, dass zumindest in einigen Fällen Menschen mit *Babesia*-Arten in Europa infiziert wurden. Die Vermutung, dass in der Vergangenheit *B. microti*-Infektionen beim Menschen wegen gleichzeitig vorliegender Lyme-Borreliose in der Schweiz übersehen worden seien (Meer-Scherrer, 1999), muss mit weiteren Studien und spezifischen Untersuchungsmethoden überprüft werden. Ein sehr interessanter Fall einer Borreliose und vermuteter Piroplasmose, der von den Autoren als erster autochthoner Fall einer *B. microti*-Infektion in der Schweiz beschrieben wurde (Meer-Scherrer et al., 2004), muss leider kritisch kommentiert werden. Ein immunkompetenter Patient mit Zeckenexposition, Erythema migrans und serologisch positiver Borrelia-Serologie zeigte 2 und 6 Monate nach antibiotischer Chemotherapie unter anderem starke Ermüdungserscheinungen, Muskelschmerzen und Durchfall. Zu diesem Zeitpunkt war die Borrelia-Serologie wiederum positiv, die Untersuchung auf *B. microti* (in einem Privatlabor in den USA durchgeführt) war für IgG negativ, für IgM 1:40 positiv und negativ in einer PCR (ohne Angaben der Primer). Noch während der Tripeltherapie mit Antibiotika wurde die Babesien-Serologie auch für IgG 1:40 positiv, die PCR blieb jedoch negativ. Zum gleichen Zeitpunkt wurden extra- und intraerythrozytäre Einschlüsse in nach Giemsa gefärbten Blutausstrichen entdeckt, die von den Autoren als *B. microti* bezeichnet wurden. Einige Monate später jedoch wurde wegen Verschlechterung des Zustands des Patienten eine erneute PCR-Untersuchung auf Babesien-DNA (in einem anderen Privat-Labor in den USA) angeordnet und diese fiel positiv aus (wiederum keine Angaben zur PCR, mikroskopische und serologische Untersuchungen nicht erwähnt). Leider kann dieser Fallbericht in mancher Hinsicht nicht ganz überzeugen. Bei einem solchen Krankheitsverlauf hätte die Serologie kaum bei einem sehr tiefen Titer von 1:40 stagniert. Weiter ist nicht zu verstehen, warum zum Zeitpunkt der angeblichen Parasitämie die PCR negativ ausfiel, nach langer Therapie jedoch positiv. Da eine professionelle Beschreibung der PCR

in der Publikation fehlt, kann die angebliche positive Reaktion nicht kritisch hinterfragt werden und die publizierten intra- und extrazellulären Gebilde lassen keine Babesia-Artdiagnose zu.

In Europa sind bisher beim Menschen etwa 30 Fälle von Babesiose diagnostiziert worden. In der älteren Literatur beruhte der Erregernachweis auf morphologischen Kriterien. Bei 23 splenektomierten Patienten konnten *Babesia divergens*-ähnliche Erreger diagnostiziert werden (Kjemtrup und Conrad, 2000). In wenigen Fällen wurden auch andere Babesien wie *B. microti*, *B. canis* oder *B. bovis* vermutet (Gorenflot et al., 1998). Nach neustem Stand der Forschung ist jedoch eine morphologische Art-Identifikation von Babesien bei nicht typischen Wirten kaum zulässig. Kürzlich wurden drei *B. divergens*-Infektionen bei splenektomierten Patienten molekular erhärtet. Bei einer tödlich verlaufenen Infektion in einem splenektomierten Patienten aus Portugal gelang die Diagnose vorerst durch die Analyse von Blutausstrichen, und später wurde dieses Resultat mit PCR/Sequenzieren bestätigt (Centeno-Lima et al., 2003). Trotz Therapievorsuchen mit Clindamycin (600 mg iv. alle 6h), Vibramycin (199 mg 2× täglich), Quinin (600 mg po. 3× täglich) und einer Bluttransfusion verstarb der Mann wegen eines Nierenversagens. Der in Portugal lebende Mann war kurz vor seiner Erkrankung von einer Reise nach Florida und Grossbritannien zurückgekehrt und hatte mehrere Jahre seines Lebens in Südostasien verbracht (Centeno-Lima et al., 2003). Weiter wurde eine *B. divergens*-Infektion mittels Blutausstrichen und PCR/Sequenzieren bei einem 34-jährigen Patienten auf den Kanarischen Inseln festgestellt, welcher unter Fieber, Schüttelfrost, Kopf-

schmerzen und Hämoglobinurie litt. Nach einer Behandlung mit Clindamycin und Quininsulfat sank das Fieber, und zehn Tage später konnten in Blutausstrichen keine Piroplasmen mehr festgestellt werden (Olmeda et al., 1997). Der dritte Fall wurde in Frankreich behandelt. In Blutausstrichen eines splenektomierten Kaukasen wurden Babesien entdeckt und mittels PCR als *B. divergens* identifiziert (die PCR allerdings ist nicht überzeugend beschrieben). Auch bei diesem Patienten trat rasche Besserung auf nach Clindamycin/Quinin-Applikation und Bluttransfusion (Berry et al., 2001).

Kürzlich wurden bei zwei splenektomierte Patienten aus Italien und Österreich Babesia-Erreger identifiziert, die zwar sowohl morphologisch mit *B. divergens* identisch waren als auch im *B. divergens*-IFAT positive Titer aufwiesen, aber sich anhand von den 18S rRNA-Sequenzen von dieser Art eindeutig unterschieden und als *Babesia* sp. Genotyp EU1 vorläufig typisiert wurden (siehe auch Babesien der Wildwiederkäuer). Beide Patienten erholten sich von der Babesien-Erkrankung nach Clindamycin-Therapie, wobei beim schwerer erkrankten italienischen Patienten auch Quininsulfat eingesetzt und eine Bluttransfusion vorgenommen wurde (Herwaldt et al., 2003).

Im Gegensatz zur Situation in den USA kann die Babesiose des Menschen in Europa zurzeit nicht als aufkommende Krankheit («emerging disease») bezeichnet werden. Unklar sind die Gründe, die dazu führen: ist *B. microti*, die für die Grosszahl der Babesiosen in den USA verantwortlich ist, weniger virulent in Europa oder ist deren Zecken-Übertragung auf den Menschen in Europa ineffizient?

Piroplasmes des ruminants en Suisse et importance des Babésia en tant que Zoonose

Les piroplasmes sont des parasites sanguins des espèces *Babesia* et *Theileria* qui sont transmis par les tiques. En Suisse occidentale et méridionale, *Babesia divergens*, une babesia de petite taille est connue depuis longtemps comme parasite des bovins. Des examens récents ont montré la présence autochtone de ce parasite en Suisse centrale et orientale également. Lors d'un cas d'anaplasmose aux Grisons, on a toutefois identifié pour la première fois chez des bovins *Babesia bigemina*, une babesia de grande taille ainsi que des *Theileria* des variétés *buffeli/sergenti/orientalis*; l'épidémiologie de ces deux piroplasmes est toutefois encore inconnue en Suisse. La présence de *Babesia divergens* chez des ruminants sauvages, démontrée récemment par des analyses génétiques, fait douter de la haute spécificité d'hôtes de cette variété pour les bovins, telle qu'elle a été postulée jusqu'à présent. *Babesia divergens* ainsi que les espèces babesia du génotype EU1 qui en sont proches parentes ont été mises en évidence ponctuellement chez des humains splénectomisés. *Babesia microti*, qui cause aux Etats-Unis une infection humaine considérée comme «emerging tick-borne disease», est largement représentée dans la population de rongeurs en Suisse mais semble n'avoir chez nous qu'une faible importance en tant que zoonose. Ceci peut s'expliquer par une virulence variable de l'agent ou par une transmission différente selon les espèces de tiques présentes sur les deux continents.

Piroplasmii nei ruminanti in Svizzera e significato zoonotico della babesia

I piroplasmii sono parassiti del sangue del genere babesia e theileria che vengono trasmessi dalle zecche. Nella Svizzera meridionale e occidentale la *Babesia divergens*, una piccola specie di babesia, è già da molto tempo conosciuta quale parassita nei bovini. Le più recenti analisi hanno trovato questo parassita in forma autoctona anche nella Svizzera centrale e orientale. Nei bovini, in occasione di un'epidemia di anaplasmosi nei Grigioni sono state identificate per la prima volta *B. bigemina*, una grande specie di babesia e *theileria* della specie complessa *buffeli/sergenti/orientalis*; l'epidemiologia di questi due agenti patogeni di piroplasmii è finora sconosciuta in Svizzera. Le prove risultanti dalle analisi genetiche effettuate ultimamente di *B. divergens* nei ruminanti selvatici contrastano la finora postulata alta specificità dell'ospite di questa specie di babesia nei bovini. *B. divergens* come anche l'apparentata *Babesia* sp. genotipo EU1 è stata riscontrata in casi particolari anche in persone che hanno subito una splenectomia. La babesia dei roditori *B. microti* che provoca nell'uomo un'infezione chiamata negli USA «emerging tick-borne disease», è molto diffusa nella popolazione di roditori svizzeri ma da noi risulta di poco significato come agente patogeno di una zoonosi. Motivi di questa differenza possono essere la differente virulenza dell'agente patogeno o la diversa trasmissione grazie ai rispettivi vettori (zecche) sui due continenti.

Literatur

Adam K.M., Blewett D.A., Brocklesby D.W., Sharman G.A.: The isolation and characterization of a *Babesia* from red deer (*Cervus elaphus*). Parasitology 1976, 73: 1–11.

Aeschlimann A., Brossard M., Quenet G.: Contribution to the knowledge of Swiss piroplasms. Acta Trop. 1975, 32: 281–289.

Aeschlimann A., Papadopoulos B.: Einheimische und importierte Zecken der Schweiz. Swiss Vet. 1998, 12: 21–24.

Almeria S., Castella J., Ferrer D., Ortuno A., Estrada-Pena A., Gutiérrez J.F.: Bovine piroplasms in Minorca (Balearic Islands, Spain): a comparison of PCR-based and light microscopy detection. Vet. Parasitol. 2001, 99: 249–259.

Baumann D., Pusterla N., Peter O., Grimm F., Fournier P.E., Schar G., Bossart W., Lutz H., Weber R.: Fieber nach Zeckenstich: Klinik und Diagnostik von akuten Zeckenstich-assoziierten Infektionskrankheiten in der Nordostschweiz. Dtsch. Med. Wochenschr. 2003, 128: 1042–1047.

Bernasconi M.V., Casati S., Peter O., Piffaretti J.-C.: Rhipicephalus ticks infected with *Rickettsia* and *Coxiella* in Southern Switzerland (Canton Ticino). Infect. Genet. Evol. 2002, 2: 111–120.

Berry A., Morassin B., Kamar N., Magnaval J.F.: Clinical picture: human babesiosis. Lancet 2001, 357: 341.

Blancou J.: Serologic testing of wild roe deer (*Capreolus capreolus* L.) from the Trois Fontaines forest region of eastern France. J. Wildl. Dis. 1983, 19: 271–273.

Bouvier G.: Observations sur les maladies du gibier et des animaux sauvages faites en 1963 et 1964. Schweiz. Arch. Tierheilk. 1965, 107: 634–47.

Brossard M., Aeschlimann A.: Piroplasmoses bovines en Suisse italienne. Schweiz. Arch. Tierheilk. 1975, 117: 287–292.

Brülisauer F., Thoma R., Cagienard A., Hofmann-Lehmann R., Lutz H., Meli M.L., Regula G., Jorger K., Perl R., Dreher

- U.M., Braun U., Stark K.D.: Anaplasmose in einem Milchviehbetrieb in Graubünden: Epidemiologische Ausbruchuntersuchungen. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2004, 146: 451–9.
- Casati S.: Etude sur la diversité génétique des tiques *Rhipicephalus sanguineus* et *Ixodes ricinus*, et des agents pathogènes *Rickettsia* sp., *Coxiella* sp., *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Babesia* sp. et le virus de l'encéphalite à tique en Suisse. PhD Thesis, University of Neuchâtel, 2005.
- Ceci L., Jongejan F., Carelli G., Tassi P., Sparagano O.: Identification of *Theileria buffeli/orientalis* and *Babesia bigemina* in Apulian cattle using molecular techniques and study of changes in blood parameters. *Parassitologia* 1999, 1: 31–32.
- Centeno-Lima S., do Rosario V., Parreira R., Maia A.J., Freudenthal A.M., Nijhof A.M., Jongejan F.: A fatal case of human babesiosis in Portugal: molecular and phylogenetic analysis. *Trop. Med. Int. Health* 2003, 8: 760–764.
- Dorrestein G.M., Jongejan F., Rijpkema S.: Survey of tick related problems in roe deer (*Capreolus capreolus*) in The Netherlands. *Vet Q.* 1996, 18, Suppl. 3: 148.
- Duh D., Petrovec M., Avsic-Zupanc T.: Diversity of *Babesia* infecting European sheep ticks (*Ixodes ricinus*). *J. Clin. Microbiol.* 2001, 39: 3395–3397.
- Duh D., Petrovec M., Bidovec A., Avsic-Zupanc T.: Cervids as babesiae hosts, Slovenia. *Emerg. Infect. Dis.* 2005, 11: 1121–1123.
- Duh D., Petrovec M., Trilar T., Avsic-Zupanc T.: The molecular evidence of *Babesia microti* infection in small mammals collected in Slovenia. *Parasitology* 2003, 126: 113–117.
- Enigk K., Friedhoff K.T.: *Babesia capreoli* n. sp. beim Reh (*Capreolus capreolus* L.). *Tropenmed. Parasitol.* 1962, 13: 8–20.
- Enigk K., Friedhoff K.T.: Zur Empfänglichkeit von Rot- und Damhirsch für *Babesia capreoli* (Piroplasmidea). *Tropenmed. Parasitol.* 1963, 14: 57–62.
- Foppa I.M., Krause P.J., Spielman A., Goethert H., Gern L., Brand B., Telford S.R., III: Entomologic and serologic evidence of zoonotic transmission of *Babesia microti*, eastern Switzerland. *Emerg. Infect. Dis.* 2002, 8: 722–726.
- Friedhoff K.T.: Tick-borne diseases of sheep and goats caused by *Babesia*, *Theileria* or *Anaplasma* spp. *Parassitologia* 1997, 39: 99–109.
- Friedhoff K.T., Liebisch A.: Piroplasmeninfektionen der Haustiere. *Tierärztl. Prax.* 1978, 6: 125–139.
- Galli-Valerio B., Stalder H.: La piroplasmiose des bovidés en Suisse. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 1918, 60: 471–477.
- Georges K., Loria G.R., Riili S., Greco A., Caraccappa S., Jongejan F., Sparagano O.: Detection of haemoparasites in cattle by reverse line blot hybridisation with a note on the distribution of ticks in Sicily. *Vet. Parasitol.* 2001, 99: 273–286.
- Gern L., Aeschlimann A.: Etude séroépidémiologique de 2 foyers à babésie de micromammifères en Suisse. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 1986, 128: 587–600.
- Gern L., Brossard M.: Evolution annuelle de l'infestation de bovins par la tique *Ixodes ricinus* L. et de l'infection de ces ectoparasites par *Babesia divergens* dans le Clos-du-Doubs (Jura, Suisse). *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 1986, 128: 361–363.
- Gern L., Brossard M., Aeschlimann A., Broquet C.-A., Quenet G., Stucki J.-P., Ackermann J.: Piroplasmose bovine dans le Clos-du-Doubs (Jura, Suisse): observations préliminaires. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 1982, 124: 549–556.
- Gorenflot A., Moubri K., Precigout E., Carcy B., Schettlers T.P.: Human babesiosis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998, 92: 489–501.
- Gottstein B., Pauli H., Böse R., Hentrich B., Tschudi P.: *Babesia equi* – Infektion bei einem Pferd ohne Auslandsaufenthalt. *Swiss Vet.* 1995, 12: 14–19.
- Gray J., von Stedingk L.V., Gurtelschmid M., Granstrom M.: Transmission studies of *Babesia microti* in *Ixodes ricinus* ticks and gerbils. *J. Clin. Microbiol.* 2002, 40: 1259–63.
- Hermann M., Baumann D., Weiland G., von Salis B.: Erstmalige Feststellung von equiner Babesiose als Bestandsproblem in der Schweiz. *Pferdeheilkd – Zeitschr. Wissensch. Prax.* 1987, 3: 17–24.
- Herwaldt B.L., Caccio S., Gherlinzoni F., Aspöck H., Slemenda S.B., Piccaluga P., Martinelli G., Edelhofer R., Hollenstein U., Poletti G., Pampiglione S., Loschenberger K., Tura S., Pieniazek N.J.: Molecular characterization of a non-*Babesia divergens* organism causing zoonotic babesiosis in Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2003, 9: 942–948.
- Herwaldt B.L., de Bruyn G., Pieniazek N.J., Homer M., Lofy H., Slemenda S.B., Fritsche T.R., Persing D.H., Limaye A.P.: *Babesia divergens*-like Infection, Washington State. *Emerg. Infect. Dis.* 2004, 10: 622–629.
- Hilpertshäuser H., Deplazes P., Schnyder M., Mathis A.: Genotyping of *Babesia bigemina* from an unexpected outbreak in a cattle herd in Switzerland and preliminary survey of bovine babesiosis in Switzerland. Conference proceedings Annual Congress of the Swiss Society of Tropical Medicine and Parasitology 2005, 36.
- Hofmann-Lehmann R., Meli M.L., Dreher U.M., Gonczi E., Deplazes P., Braun U., Engels M., Schupbach J., Jorger K., Thoma R., Griot C., Stark K.D., Willi B., Schmidt J., Kocan K.M., Lutz H.: Concurrent infections with vector-borne pathogens associated with fatal hemolytic anemia in a cattle herd in Switzerland. *J. Clin. Microbiol.* 2004, 42: 3775–80.
- Hunfeld K.P., Lambert A., Kampen H., Albert S., Epe C., Brade V., Tenter A.M.: Seroprevalence of *Babesia* infections in humans exposed to ticks in midwestern Germany. *J. Clin. Microbiol.* 2002, 40: 2431–2436.
- Karbowiak G.: Zoonotic reservoir of *Babesia microti* in Poland. *Pol. J. Microbiol.* 2004, 53 Suppl: 61–65.
- Kjemtrup A.M., Conrad P.A.: Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. *Int. J. Parasitol.* 2000, 30: 1323–1337.
- Langton C., Gray J.S., Waters P.E., Holman P.J.: Naturally acquired babesiosis in a reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*) herd in Great Britain. *Parasitol. Res.* 2003, 89: 194–198.
- Latif B.M., Adam K.M.: Antibody to *Babesia* in Scottish red deer (*Cervus elaphus*). *Nature* 1973, 241: 476–477.

- Meer-Scherrer L.: Babesia-Infektionen nun auch in der Schweiz? Bull. Swiss Fed. Off. Public Health 1999, 52: 3–4.
- Meer-Scherrer L., Adelson M., Mordechai E., Lottaz B., Tilton R.: *Babesia microti* infection in Europe. Curr. Microbiol. 2004, 48: 435–437.
- Morisod A., Brossard M., Lambert C., Suter H., Aeschlimann A.: *Babesia bovis*: transmission by *Ixodes ricinus* (Ixodoidea) on the Rhone plain. Schweiz. Arch. Tierheilk. 1972, 114: 387–391.
- Olmeda A.S., Armstrong P.M., Rosenthal B.M., Valladares B., del Castillo A., de Armas F., Miguelez M., Gonzalez A., Rodriguez Rodriguez J.A., Spielman A., Telford S.R., III: A subtropical case of human babesiosis. Acta Trop. 1997, 67: 229–234.
- Purnell R.E.: Bovine babesiosis in the European Community. Vet. Sci. Communicat. 1978, 1: 289–296.
- Randolph S.E.: Quantifying parameters in the transmission of *Babesia microti* by the tick *Ixodes trianguliceps* amongst voles (*Clethrionomys glareolus*). Parasitology 1995, 110: 287–295.
- Sager H., Casati S., Hartmeier G., Sommer B.: Autochthone Fälle von caniner Babesiose im Kanton Solothurn. Schweiz. Arch. Tierheilk. 2005, 147: 259–65.
- Savini G., Conte A., Semproni G., Scaramozzino P.: Tick-borne diseases in ruminants of Central and Southern Italy: epidemiology and case reports. Parasitologia 1999, 1: 95–100.
- Savini G., Onuma M., Scaramozzino P., Kakuda T., Semproni G., Langella V.: First report of *Theileria sergenti* and *T. buffeli/orientalis* in cattle in Italy. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998, 849: 404–407.
- Sebek Z., Rosicky B., Sixl W.: The occurrence of babesiasis affecting small terrestrial mammals and the importance of this zoonosis in Europe. Folia Parasitol. 1977, 24: 221–228.
- Skotarczak B., Wódecka B., Cichocka A.: Coexistence DNA of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Babesia microti* in *Ixodes ricinus* ticks from north-western Poland. Ann. Agric. Environ. Med. 2002, 9: 25–28.
- Walter G., Weber G.: Untersuchungen zur Übertragung (transstadial, transovarial) von *Babesia microti*, Stamm «Hannover I», in *Ixodes ricinus*. Tropenmed. Parasitol. 1981, 32: 228–230.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Alexander Mathis, Institut für Parasitologie, Winterthurerstr 266A, 8057 Zürich;
Tel. +41 44 635 85 36; E-Mail: alexander.mathis@access.unizh.ch

Manuskripteingang: 16. November 2005

Angenommen: 25. November 2005