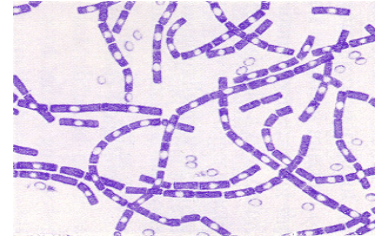


# Begründungspapier zur Einstufung von *Bacillus anthracis* in Risikogruppe 3 nach BioStoffV

Stand August 2012



*Bacillus anthracis* Gram-Färbung; sichtbar sind die nicht gefärbten, zentral lokalisierten Endosporen

## Allgemeine Angaben

### Name (Synonym):

*Bacillus anthracis* Cohn 1872 (Beiträge zur Biologie der Pflanzen 1, 127-224, 1872).

### Erstbeschreibung:

Cohn 1872 (s.o.); Synonyme: *Bacillus cereus* var. *anthracis* (Cohn 1872) Smith et al. 1946, *Bacteridium anthracis* (Cohn 1872) Hauduroy et al. 1953.

Als Mitglied der sog. „group A bacilli“ oder auch „*B. cereus*-Gruppe“ zeichnet sich *B. anthracis* hinsichtlich Morphologie, Physiologie und Genom-Sequenzen durch eine hohe Verwandtschaft zu anderen Spezies dieser Bakteriengruppe (*B. cereus*, *B. thuringiensis*, *B. mycoides*, *B. pseudomycoides*, *B. weihenstephanensis*) aus [11]. Erst kürzlich wurde daher vorgeschlagen, diese als verschiedene Subspezies innerhalb einer Spezies (*B. cereus*) zu reklassifizieren [7].

### Etymologie:

Gr. n. *anthrax*, Kohle, Karbunkel; N.L. n. *anthrax*, die Krankheit Milzbrand – Anthrax; N.L. gen. n. *anthracis*, des Anthrax.

### Pathovarietäten:

*B. anthracis* Sterne Impfstamm (34F2)(pXO1<sup>+</sup>,pXO2<sup>-</sup>), *B. anthracis* STI-1 (russ. Impfstamm) (pXO1<sup>+</sup>,pXO2<sup>-</sup>), *B. anthracis* Stamm Pasteur ATCC 4292 (pXO1<sup>-</sup>,pXO2<sup>+</sup>) und *B. anthracis* Stamm CDC1014 (pXO1<sup>-</sup>,pXO2<sup>-</sup>) sind attenuierte Impf- bzw. Laborstämme und können der **RG 2** zugeordnet werden.

**Typstamm (Wildtyp):** ATCC 14578 = CIP 66.17 = NCTC 10340

**Risikogruppe des Wildtyps:** **RG 3** (EU), **RG 3 Z** (TRBA 466), **RG 3 Z<sup>ng</sup>** (BGI 633-1)

### Konsiliarlabor/Referenzlabor:

Nationales Referenzlabor für Milzbrand, Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Institut f. bakterielle Infektionen und Zoonosen, Frau Dr. Mandy Elschner, Naumburger Str. 96a, 07743 Jena/Konsiliarlaboratorium für *Bacillus anthracis*, Dr. Beyer/Prof. Dr. Böhm, Institut für Umwelt- und Tierhygiene, Universität Stuttgart-Hohenheim, 70593 Stuttgart. Weitere Expertenlaboratorien: Robert Koch-Institut, Zentrum für Biologische Sicherheit, PD Dr. R. Grunow, Nordufer 20, 13343 Berlin; Institut f. Mikrobiologie der Bundeswehr, PD Dr. G. Graß/Dr. D. Frangoulidis, Neuherbergstr. 11, 80937 München.

## Molekularbiologie, Morphologie und Physiologie

**Genom:** Größe: 5,23Mb; 32–35 mol% G+C; 2 Virulenz-Plasmide: pXO1 (181kb) u. pXO2 (95kb)[17].

### Zelluläre und kulturelle Morphologie:

Gram-positives, unbewegliches Stäbchenbakterium mit 1–1,3 µm Dicke und 3–10 µm Länge mit ovalen, zentral subterminalen, nicht auftreibenden Endosporen, einzeln oder nicht verzweigt kettenförmig angeordnet (sog. „Bambusform“); flache, opak gräuliche, rauhe Kolonien mit irregulärem Rand („Medusenkopf-ähnlich“); Kapsel aus Poly-γ-D-Glutaminsäure [5].

**Physiologie:** chemoorganoheterotroph; obligat aerob, mesophil (Optimum 35–37°C, pH 6,8–7,0) [5].

**Charakteristische diagnostische Merkmale:**

Gute Anzüchtbarkeit durch relativ niedrige Nährstoffansprüche (z.B. auf Blut- oder Fleischextrakt-Medium mit Pepton; aerobe Bebrütung); Schlüsselreaktionen für die physiologische Identifizierung: nicht hämolytisch, Katalase-positiv, Lecithinase positiv, pos. Agglutination von Lectin; biochemische Charakterisierung über Bunte Reihe (API 50CH); ferner mikroskopisches Präparat, Phagen-Sensitivitäts-Test (Lysis von unbekapselten, vegetativen Zellen durch  $\gamma$ -Phagen) und Toxin-Nachweis; molekularbiologische Methoden (Sequenzierung, PCR) zum Nachweis von *B. anthracis*-spezifischer chromosomaler und Plasmid (pXO1/pXO2)-DNA [5]. Anmerkung: Es können in seltenen Fällen auch *B. cereus*-Stämme mit einem oder beiden Virulenzplasmiden von *B. anthracis* vorkommen. Diese können sich aber in anderen diagnostischen Merkmalen von *B. anthracis* unterscheiden [8, 13, 14].

**Natürlicher Standort**

Pflanzenfressende Säugetiere; die widerstandsfähigen Sporen können jahrzehntelang im Boden (Acker-, Grasland) überdauern [5].

**Wirtsbereich:**

Pflanzenfressende Säugetiere (Rinder, Schafe, Ziegen, Pferde) selten Schweine und Fleischfresser, Mensch als sekundärer „Fehlwirt“ [5].

**Pathogenität**

**Pathogen für:** Mensch und Tier.

**Pathogenitätsfaktoren/Pathogenese:**

Poly- $\gamma$ -D-Glutaminsäure-Kapsel (Schutz vor Phagozytose) (Gene auf Plasmid pXO2 codiert); Exotoxin = Anthrax-Toxin (Gene auf Plasmid pXO1 codiert), bestehend aus 3 Komponenten: protektives Antigen (PA) (Bindung an eukaryontische Zelloberfläche, Porenbildung), Ödemfaktor (EF) (Adenylatcyclase – führt zum Efflux v.  $H_2O$  aus der Zelle) und Lethalfaktor (LF) (Zell-Lyse und Tod, verantwortlich für nekrotische Läsionen des Milzbrandes); Expression chromosomal kodierter Phospholipasen, Enterotoxinen und Hämolytinen fraglich [15, 16, 20, 21].

**Ausprägung der Pathogenität:**

Obligat pathogen, wobei das Infektionsrisiko für Pflanzenfresser am höchsten ist, der Mensch wird nur selten infiziert, da hohe Erregerdosen und Kontakt mit infizierten Tieren bzw. Tierprodukten nötig sind; prädisponierende Faktoren: Verletzungen der Haut [4, 5, 6, 12].

**Infektionsdosis:** relativ hoch; 8000–50000 Keime (Sporen) pro Person (bei Inhalation) [4, 5, 6, 12].

**Allergenität:** nicht bekannt.

**Toxigenität:** Bildung von Anthrax-Toxin bei Anwesenheit des Plasmids pXO1 [4, 5, 6, 12, 13].

**Krankheit**

**Bezeichnung:**

Je nach Eintrittspforte bzw. Übertragungsweg tritt Milzbrand beim Menschen in 5 verschiedenen Formen auf: Hautmilzbrand (kutaner Anthrax) (ca. 95% der Fälle), in seltenen Fällen Lungenmilzbrand (inhalativer Anthrax) (ca. 5% der Fälle), Darmmilzbrand (gastrointestinaler Anthrax) (sehr selten), Injektionsmilzbrand (sehr selten) und septische Verlaufsformen (Milzbrand-Meningitis, Milzbrand-Sepsis) [1, 4, 5, 6, 12].

**Inkubationszeit:**

2–7 Tage (Hautmilzbrand), 2–4 Tage (Lungenmilzbrand), wenige Tage (Darmmilzbrand) [1, 4, 5, 6, 12].

**Symptome:**

**Hautmilzbrand:** An der Eintrittsstelle (meist kleinere Läsionen an den Armen oder im Gesicht) entwickelt

sich eine progrediente, stark infiltrierte Papel, gefolgt von einem flüssigkeitsgefüllten Bläschen, das sich in wenigen Tagen zu einem mit schwärzlichem Schorf bedeckten, nicht schmerzenden Geschwür (sog. „Milzbrand-Karbunkel“, „Pustula maligna“) entwickelt. Freigesetztes Anthrax-Toxin verursacht Fieber, Benommenheit und Herz-Kreislauf-Störungen. Unbehandelt tritt in ca. 20% der Fälle eine Sepsis auf (Milzbrand-Sepsis) [1, 4, 5, 6, 12].

**Lungenmilzbrand:** Eingeatmete *B. anthracis*-Sporen werden phagozytiert und gelangen zu den mediastinalen Lymphknoten. Dort keimen die Sporen, die Erreger vermehren sich im vegetativen Stadium weiter (Toxinbildung), verbreiten sich im Rahmen einer Septikämie und führen zu hämorrhagischer Lymphadenitis, Mediastinitis, Meningitis, Pneumonie. Klinisch unterscheidet man zwei Phasen: zunächst (2–3 Tage) unspezifische grippale Symptomatik (Fieber, trockener Husten), dann schlagartige Verschlechterung zu schwerer, akuter Pneumonie (hohes Fieber, Schüttelfrost, Atemnot), Lymphadenopathie, Mediastinalverbreiterung bis hin zu Herz-Kreislauf-Schock und Tod innerhalb kurzer Zeit (24 h) [1, 4, 5, 6, 12].

**Darmmilzbrand:** Durch kontaminierte tierische Nahrung oral aufgenommene Erreger vermehren sich im Darm und Toxinproduktion führt zu hämorrhagischer Enteritis und Lymphadenitis. Gastrointestinale Symptomatik mit starken Bauchschmerzen, blutigen Durchfällen, Karbunkel im Dünndarm, gefolgt von Fieber und Anzeichen einer Sepsis; bei Perforation Peritonitis, Herz-Kreislaufversagen und Tod (innerhalb von ca. 5 Tagen) [1, 4, 5, 6, 12].

**Injektionsmilzbrand:** durch Injektion der Sporen, z.B. bei Verabreichung kontaminierter Drogen. Multiple klinische Manifestation, Leitsymptom mehr oder weniger stark ausgeprägte Ödeme im Bereich der Injektionsstelle, Kompartmentsyndrom, selten „Milzbrand-Karbunkel“, Toxinämie, multiple Hämorrhagien, nekrotisierende Fasziitis, Multiorganversagen, Tod [18].

**Septische Verlaufsformen:** a) Milzbrand-Meningitis: meningeale Zeichen, wie Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, veränderte Bewusstseinslage oder Zeichen einer intrakraniellen Blutung [5, 12, 18]; b) Milzbrand-Sepsis: septisches Krankheitsbild [5, 6, 12, 18].

### **Schwere, Verlauf und Prognose:**

**Hautmilzbrand:** Oftmals eine selbstlimitierende Erkrankung, die in 80–90% der Fälle spontan ausheilt, unbehandelt kommt es jedoch bei einer Ausbreitung der Entzündung über die Lymphbahnen zu einer schmerzhaften Lymphangitis bis hin zu Toxinämie und Sepsis, die in 10–20% der Fälle letal endet [1, 4, 5, 6, 18, 19].

**Lungenmilzbrand:** Wegen der Aggressivität und des raschen Fortschreitens der Infektion ist eine frühzeitige Therapie besonders wichtig, ohne Behandlung verläuft sie meist innerhalb von 1–2 Tagen tödlich. Bei fehlendem Anfangsverdacht und aufgrund allgemeiner unspezifischer Initialsymptome ist die Prognose deutlich schlechter als bei Hautmilzbrand [1, 4, 5, 6, 12, 18, 19].

**Darmmilzbrand:** Ebenfalls schlechte Prognose (ähnlich wie Lungenmilzbrand) aufgrund des aggressiven und raschen Verlaufs, daher ist auch hier eine rechtzeitige Therapie wichtig. Trotzdem sterben 25–50% der Patienten [1, 4, 5, 6, 12, 18, 19].

**Injektionsmilzbrand:** Ebenfalls schlechte Prognose, insbesondere wenn spät erkannt, Letalität ca. 30% [18, 19].

**Septische Verlaufsformen:** Milzbrand-Meningitis und Milzbrand-Sepsis: Letalität ebenfalls sehr hoch, Letalität bis >90% [8a].

### **Komplikationen/Folgekrankheiten:**

**Hautmilzbrand:** Sepsis, Schock, Nierenversagen, Meningitis [1, 4, 5, 6, 12, 18, 19].

**Lungenmilzbrand:** Sepsis, Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts, Herz-Kreislaufversagen, respiratorische Insuffizienz, Meningitis [1, 4, 5, 6, 12, 18, 19].

**Darmmilzbrand:** Sepsis, Peritonitis, Meningitis, Herz-Kreislaufversagen [1, 4, 5, 6, 12, 18, 19].

**Injektionsmilzbrand:** Hämorrhagien, Multiorganversagen.

### **Pathologie:**

Bei allen Milzbrandformen ruft die Infektion eine stürmische Entzündung hervor, die durch eine starke Gefäßschädigung mit Blutungen gekennzeichnet ist, während Fibrin fast völlig fehlt. Die „Pustula maligna“ zerfällt im Zentrum relativ rasch nekrotisch, was mit ein Grund für das bedrohliche Aussehen dieser Milzbrandmanifestation ist. In der Lunge und im Darm entwickelt sich ebenfalls eine hämorrhagische Entzündung; bei der meist folgenden Milzbrandsepsis ist die Milz stark vergrößert und dunkelblutrot gefärbt (Milzbrand!). Bei Lungenmilzbrand ist radiologisch eine mediastinale Verbreiterung zu erkennen, autoptisch wird dabei eine hämorrhagische Mediastinitis und Lymphadenitis erkennbar [23].

### **Diagnose:**

Darstellung des Erregers im mikroskopischen Präparat und Anzüchtung in der Kultur. Bei Haut- und

Injektionsmilzbrand wird der seröse Bläscheninhalt aus Wundabstrichen, bei Lungenmilzbrand Sputum und bei Darmmilzbrand Stuhl untersucht; weitere Ausgangsmaterialien sind Blut und Liquor. Molekularbiologisch mittels PCR zum Nachweis von *B. anthracis*-spezifischer chromosomaler DNA bzw. plasmidkodierter Kapsel- oder Toxin-Gene, molekulare Fingerprinting-Methoden wie VNTR (variable number of tandem repeat)-Sequenz oder SNP (single nucleotide polymorphisms)-Analysen [1, 5, 6, 9, 12].

#### **Therapie:**

Frühzeitige antibiotische Therapie bei begründetem Verdacht, vorzugsweise mit Chinolonen, wie Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin oder Penicillin G (5–7 Tage) oder alternativ mit Tetracyclinen in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum z.B. Gentamicin, Clarithromycin, Roxitromycin, Rifampicin, Vancomycin, Clindamycin oder Imipenem [22] (siehe auch „Anthrax in humans and animals“, 4<sup>th</sup> Edition, 2008, WHO) [23].

#### **Prophylaxe (Prävention):**

In Deutschland kein zugelassener Impfstoff verfügbar; bei bestehendem Expositionsrisiko ist eine antibiotische Chemoprophylaxe durchzuführen (Ciprofloxacin, Doxycyclin oder Ampicillin für mehrere Wochen); Schutz vor natürlicher Übertragung, d.h. Vermeidung von ungeschützten Hautkontakten mit erkrankten Tieren bzw. Tierprodukten; strikte Einhaltung von Schutzmaßnahmen und Hygienevorschriften bei berufsbedingter Exposition, z.B. Tragen von Schutzhandschuhen/Schutzkleidung, bei Verdacht auf Aerosolbildung Tragen von Atemschutzmasken, im Falle eines Ausbruchs sind Desinfektion, Dekontamination und Gesundheitskontrollen besonders wichtig [1, 5, 6, 9, 19, 22, 23].

## **Epidemiologie**

#### **Übertragungswege und Eintrittspforten:**

*B. anthracis*-Sporen werden von pflanzenfressenden Tieren beim Grasen aufgenommen, vermehren sich im tierischen Wirt, töten das Tier und können im Sporenstadium sehr lange Zeit am Kadaver bzw. am tierischen Material und im Boden überleben. Auch eine Weiterverbreitung der Sporen über Insekten bzw. Raubvögel kommt vor.

Die Übertragung auf den Menschen geht von erkrankten Haustieren bzw. kontaminierten tierischen Materialien aus, z.B. beim Verarbeiten von tierischen Organen, Fellen, Haaren, Häuten, Wolle oder ähnlichen staubbildenden Tierprodukten (sog. „Haderkrankheit“).

Mögliche Eintrittspforten sind: bei Hautmilzbrand perkutan über kleine Hautläsionen oder Insektenstiche bzw. bei Injektionsmilzbrand [18] über die Verabreichung kontaminierter Drogen, bei Lungenmilzbrand aerogen über Inhalation von sporenhaltigen Aerosolen, bei Darmmilzbrand oral über Ingestion von infektiösem, ungenügend erhitztem Fleisch [1, 2, 5, 6, 9, 10, 12]. Menschliche Milzbrand-Infektionen treten in Deutschland nur noch sporadisch und sehr selten auf. Jedes gehäufte Auftreten von Milzbrand-Fällen muss daher den Verdacht auf eine absichtliche Erreger-Freisetzung wecken [1, 19].

#### **Erregerreservoir:**

Pflanzenfressende Säugetiere (Rinder, Schafe, Ziegen, Pferde, Büffel, Kamele, Rentiere), sehr selten Schweine und Fleischfresser, Mensch als Sekundär(Fehl)wirt [5].

#### **Zooanthroponose:**

Milzbrand ist beim Tier als Zoonose endemisch in Afrika, Asien, Mittlerer Osten [5].

Als Zooanthroponose erfolgt die Übertragung auf den Menschen fast ausschließlich vom infizierten/kontaminierten Tier/Tierprodukt, eine Übertragung von Mensch zu Mensch kommt in der Regel nicht vor, ist jedoch möglich [1, 2, 4, 5, 6, 9, 10].

#### **Infektionsentstehung:** exogen

#### **Inzidenz/Prävalenz:**

Weltweit 20.000–100.000 menschliche Fälle pro Jahr, dabei kommt es in wärmeren Klimazonen regelmäßig, in industrialisierten Ländern selten zu Erkrankungsfällen [5, 9, 23]. In Deutschland waren es Anfang des 20. Jahrhunderts 200–300 Fälle pro Jahr mit rückläufiger Tendenz bis hin zu nunmehr sehr seltenen einzelnen Ausnahmefällen [1, 5, 23].

#### **Mortalität/Letalität:**

Unter rechtzeitiger Antibiotika-Therapie ist die Letalität des Hautmilzbrandes praktisch auf 0% gesunken, bei

Lungen- und Darmmilzbrand ist sie jedoch noch beachtlich hoch (bis zu 50%) [1, 5, 19].

#### **Infektiosität/Kontagionsindex:**

Obwohl eine Übertragung von Mensch zu Mensch unwahrscheinlich ist, können erkrankte Personen infektiös sein und sollten deshalb abgesondert behandelt werden. Eine Quarantäne ist jedoch nicht erforderlich [1, 19].

#### **Widerstandsfähigkeit–Tenazität**

##### **Endosporenbildung:**

Ausbildung von zentralen-subterminalen ovalen Endosporen unter ungünstigen Wachstumsbedingungen [5].

##### **Resistenzen (Trocknungs-, Chemo-, Thermo-, Strahlenresistenz):**

*B. anthracis*-Endosporen zeigen eine hohe Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen und zeichnen sich durch eine sehr lange Überlebenszeit (Jahrzehnte) im Boden aus, die durch einen erhöhten Calcium-Gehalt und einen basischen pH-Wert (pH >6,1) verlängert wird. Die Sporen sind resistent gegenüber Hitze, Austrocknung, UV-Strahlung, Kälte und gegen einige chemische Desinfektionsmittel [10, 19].

##### **Antibiotikaresistenz:**

Bei einigen *B. anthracis*-Stämmen sind Resistenzen gegenüber  $\beta$ -Laktamantibiotika bekannt [23].

#### **Arbeits- und Gesundheitsschutz**

Schutzstufe/Sicherheitsstufe: **Schutzstufe 3** nach BioStoffV bzw. **Sicherheitsstufe 3** nach GenTSV

Gefährdende Tätigkeiten/Expositionssituationen: Umgang mit an Milzbrand erkrankten Patienten; enger Kontakt mit infektiösen Tieren (z.B. in der Tierhaltung, Tiermedizin, Land-, Forst- und Jagdwirtschaft), Verarbeiten von Fleisch und anderen Tierprodukten (z.B. Schlacht- und Kürschnerei-Betriebe); Tätigkeiten mit Boden sowie bei Grundwasser- und Bodensanierungsarbeiten; im Labor Kontakt mit erregerehaltigen Untersuchungsmaterialien.

Spezielle tätigkeitsbezogene Sicherheitsmaßnahmen: Einhaltung von Hygienemaßnahmen, Tragen von Arbeitsschutzkleidung, Vermeidung von Aerosolbildung bzw. Verwendung einer mikrobiologischen Sicherheitswerkbank, Desinfektion und ggf. Dekontamination (siehe [24], [25] und [26]).

Persönliche Schutzausrüstung (PSA): Schutzkleidung beim Umgang mit Patienten, Schutzkleidung und Atemschutz bei Arbeiten mit infizierten Tieren oder entsprechenden Tierprodukten; Atemschutz im Labor in Abhängigkeit von den Arbeitsabläufen (siehe [24], [25] und [26]).

Berufsbedingte Erkrankungen/gefährdete Personen und Berufsgruppen: Personen mit beruflichem Kontakt zu an Milzbrand erkrankten Patienten, Tierkontakt oder Kontakt mit Tierprodukten (z.B. Land- oder Forstwirte, Jäger, Tierärzte, Schlachter, Kürschner, Melker) oder mit kontaminierten Boden; sog. „Haderkrankheit“ bei Arbeitern in der Papierindustrie.

Sofortmaßnahmen bei Unfällen/Erste Hilfe: Im Falle eines Ausbruchs schnelle Desinfektion bzw. Dekontamination und Gesundheitskontrollen der Mitarbeiter, bei Verdacht auf erfolgte Exposition prophylaktische Antibiotika-Behandlung.

Arbeitsmedizinische Vorsorge: § 5 und Anhang Teil 2 Abs.2 Nr. 1b ArbMedVV.

Andere gesetzliche Regelungen: Meldepflicht nach § 6 IfSG (Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie Tod) und § 7 IfSG (direkter oder indirekter Nachweis des Erregers); ABAS Beschluss 604.

#### **Literatur**

- [1] Adam, D., Doerr, H.W., Link, H., Lode, H. (Hrsg.): Die Infektiologie, Springer, Berlin-Heidelberg 2004
- [2] Beyer, W. & Turnbull, P.C.B., Anthrax in animals, Mol. Aspects Med. 2009, 30 (6), 481-489
- [3] Cohn, F., Beiträge zur Biologie der Pflanzen 1, 127-224, 1872.
- [4] Collier, L., Balows, A., Sussman, E. (Eds.): Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Vol. 3, 9<sup>th</sup> Ed., Arnold, London-Sydney-Auckland 1998

- [5] Farrar, W.E. & Reboli, A.C., The Genus *Bacillus*–Medical, Vol.4, 609-630, 2006, in: Dworkin, M., Falkow, S., Rosenberg, E., Schleifer, K.-H. & Stackebrandt, E., The Prokaryotes, part 6, 2006, Springer (New York)
- [6] Hahn, H., Falke, D., Kaufmann, S.H.E., Ullmann, U. (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, 4. Aufl., Springer, Berlin-Heidelberg 2001
- [7] Helgason, E., Okstad, O.A., Caugant, D.A., Johansen, H.A., Fouet, A., Mock, M., Hegna, I., Kolsto, A.B., *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, and *Bacillus thuringiensis* – one species on the basis of genetic evidence, *App. Environ. Microbiol.* 2000, 66, 2627-2630
- [8] Hoffmaster, A.R., Ravel, J., Rasko, D.A., Chapman, G.D., Chute, M.D., Marston, C.K., De, B.K., Sacchi, C.T., Fitzgerald, C., Mayer, L.W., Maiden, M.C.J., Priest, F.-G., Barker, M., Jiang, L., Cer, R.Z., Rilstone, J., Peterson, S.N., Weyant, R.S., Galloway, D.R., Read, T.D., Popovic, T., Fraser, C.M., Identification of anthrax toxin genes in a *Bacillus cereus* associated with an illness resembling inhalation anthrax, *PNAS* 101 (22), 8449-8454, 2004.
- [8a] Holty, J.E., Bravata, D.M., Liu, H., Olshen, R.A., McDonald, K.M., Owens, D.K., Systematic Review: A century of Inhalational Anthrax cases from 1900 to 2005, *Ann. Intern. Med.* 2006, 144 (4), 270-280
- [9] Hudson, M.J., Beyer, W., Böhm, R., Fasanella, A., Garofolo, G., Golinski, R. Goossens, P.L., Hahn, U., Hallis, B., King, A., Mock, M., Montecucco, C., Ozin, A., Tonello, F., Kaufmann, S.H., *Bacillus anthracis*: balancing innocent research with dual-use potential, *Int. J. Med. Microbiol.* 2008, 298 (5-6), 345-364
- [10] Hugh-Jones, M. & Blackburn, J., The ecology of *Bacillus anthracis*, *Mol. Aspects Med.* 2009, 30 (6), 356-367
- [11] Keim, P., Gruendike, J.M., Levytska, A.M., Schupp, J.M., Challacombe, J., Okinaka, R., The genome and variation of *Bacillus anthracis*, *Mol. Aspects Med.* 2009, 30 (6), 397-405
- [12] Köhler, W., Eggers, H.J., Fleischer, B., Marre, R., Pfister, H., Pulverer, G. (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie, 8. Aufl., Urban & Fischer, München-Berlin 2001
- [13] Köhler, T.M., *Bacillus anthracis* physiology and genetics, *Mol. Aspects Med.* 2009, 30 (6), 386-396
- [14] Kolsto, A.B., Tourasse, N.J., Okstad, O.A., What sets *Bacillus anthracis* apart from other *Bacillus* species?, *Ann. Rev. Microbiol.* 63, 451-476, 2009.
- [15] Lebrun, I., Marques-Porto, R., Pereira, A.S., Pereira, A., Perpetuo, E.A., Bacterial toxins: an overview on bacterial proteases and their action as virulence factors, *Mini Rev. Med. Chem.* 2009, 9 (7), 820-828
- [16] Moayeri, M., Leppla, S.H., Cellular and systemic effects of anthrax lethal toxin and edema toxin, *Mol. Aspects Med.* 2009, 30 (6), 439-455
- [17] Read, T.D. et al., The genome sequence of *Bacillus anthracis* Ames and comparison to closely related bacteria, *Nature* 423, 81-86, 2003
- [18] Robert-Koch-Institut–"Bacillus anthracis" – aktualisierte Faldefinition gemäß IfSG; [www.rki.de](http://www.rki.de)
- [19] Robert-Koch-Institut & Bundesamt f. Bevölkerungsschutz u. Katastrophenhilfe–"Biologische Gefahren II–Entscheidungshilfen zu medizinisch angemessenen Vorgehensweisen in einer B-Gefahrenlage; 4.1. Anthrax; [www.bevoelkerungsschutz.de](http://www.bevoelkerungsschutz.de).
- [20] Tang, W.J. & Guo, Q., The adenyl cyclase activity of anthrax edema factor, *Mol. Aspects Med.* 2009, 30 (6), 423-430
- [21] Tonello, F. & Montecucco, C., The anthrax lethal factor and its MAPK kinase-specific metalloprotease activity, *Mol. Aspects Med.* 2009, 30 (6), 431-438
- [22] Yu, V.L., Weber, R., Raoult, D. (Eds): Antimicrobial Therapy and Vaccines, Vol. I: Microbes, 2<sup>nd</sup> Ed., Apple Trees Prod., LLC, New York
- [23] WHO [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547536\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547536_eng.pdf) – "Anthrax in humans and animals", 4<sup>th</sup> Edition, 2008.
- [24] RKI-Information „Umgang mit an Milzbrand erkrankten Patienten im Krankenhaus und in OP-Einheiten“, [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/Anthrax/Milzbrand\\_Hinweise-UmgangPatientenKrankenhaus-OP.html](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/Anthrax/Milzbrand_Hinweise-UmgangPatientenKrankenhaus-OP.html)
- [25] TRBA 100 „Schutzmaßnahmen für gezielte und nicht gezielte Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen in Laboratorien“, Ausgabe: Dezember 2006, GMBI. Nr. 21 vom 10. April 2007, S. 435–451, <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/TRBA-100.html>
- [26] BGI 583 „Handlungsanleitung zur Gefährdungsbeurteilung nach Biostoffverordnung (BioStoffV) – Tätigkeiten mit Boden sowie bei Grundwasser- und Bodensanierungsarbeiten“, April 2009, Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft

Das Dossier wurde im Rahmen des Kooperationsmodells von der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI) erstellt. Es repräsentiert den Stand von Wissenschaft und Technik, der federführend von Herrn Professor K. P. Schaal, Universität Bonn, zusammengestellt wurde.