

Spezielle Bakteriologie

Tabelle 1.1. Staphylococcus: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	grampositive Kokken (Haufen)
aerob/anaerob	fakultativ anaerob
Kohlenhydratverwertung	fermentativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	nein
Katalase	positiv
Oxidase	negativ
Besonderheiten	Lysostaphin-Empfindlichkeit

Staphylokokken sind grampositive Kugelbakterien, die sich in Haufen, Tetraden oder in Paaren lagern und sich sowohl aerob als auch anaerob vermehren. Sie bilden eine Gattung innerhalb der Familie der Micrococcaceae (Tabelle 1.1).

Die Gattung untergliedert sich in zahlreiche Spezies, von denen Staphylococcus aureus (*S. aureus*) aufgrund der Bildung von freier Koagulase (s. S. 200) von den übrigen, d.h. koagulasenegativen Staphylokokkenspezies (KNS) abgetrennt wird. Diese Unterscheidung ist von medizinischer Relevanz, weil die KNS-Spezies Krankheitsbilder hervorrufen, die sich in Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie von den durch *S. aureus* hervorgerufenen unterscheiden (Tabelle 1.2).

Die Bezeichnung leitet sich von dem griechischen Wort Staphyle (= Traube) ab; sie bezieht sich auf die traubenförmige Lagerung im mikroskopischen Präparat.

Tabelle 1.2. Staphylokokken: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
Koagulasepositiv	
<i>S. aureus</i>	Lokalinfektionen oberflächlich-eitrig tief-invasiv Sepsis, Endokarditis toxinbedingte Syndrome SSSS (Scalded-Skin-Syndrom) TSS (Toxic-Shock-Syndrom) Nahrungsmittelintoxikation
Koagulasenegativ	
<i>S.-epidermidis-Gruppe</i>	
<i>S. epidermidis</i>	Endoplastitis Sepsis Peritonitis
<i>S. hominis</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>S. warneri</i> <i>S. capitis</i>	
<i>S.-saprophyticus-Gruppe</i>	
<i>S. saprophyticus</i> <i>S. xylosus</i> <i>S. cohnii</i>	Harnwegsinfektionen

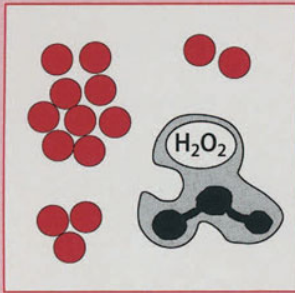
Christian Albert und Theodor Billroth (1829–1894) beschrieben 1874 Kokken in Eiterproben, desgleichen Robert Koch im Jahre 1878. Louis Pasteur züchtete Staphylokokken erstmals 1880 in flüssigen Kulturmedien an, und F.J. Rosenbach unterschied 1884 aufgrund der Pigmentierung *S. aureus* und *S. albus* (heute: KNS).



1.1 Staphylococcus aureus (S. aureus)

S. aureus verursacht oberflächliche und tief-invasive eitrige Infektionen, Sepsis und Endokarditis sowie Intoxikationen. Bei der Pathogenese wirken zahlreiche, bei allen Stämmen vorkommende Virulenzfaktoren zusammen. Darüber hinaus bilden einige Stämme spezifische Toxine, die jeweils für Brechdurchfall, das Toxic-Shock-Syndrom (TSS) bzw. Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom (SSSS) (dt. Schälblasensyndrom) verantwortlich sind

STECKBRIEF



Staphylococcus aureus grampositive Haufenkokken in Eiter entdeckt 1878 von Robert Koch. Abgegrenzt 1884 (F.J. Rosenbach)

Freie Koagulase. Dieses Protein besitzt für sich allein keine Enzymaktivität. Es bindet sich an Prothrombin, und der entstandene Komplex wirkt proteolytisch. Er löst direkt, d.h. unter Umgehung der Thrombinbildung, die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin aus. Auf diese Weise ist die freie Koagulase als Virulenzfaktor an der Bildung der charakteristischen Fibrinkapsel um Läsionen durch S. aureus herum beteiligt, v.a. beim Abszeß. Sie ist somit verantwortlich für die charakteristische Eigenschaft von S. aureus, lokalisierte Läsionen zu erzeugen. Diagnostisch ist die Koagulasebildung das Hauptmerkmal für die Speziesbestimmung von S. aureus.

Staphylokinase. Unter Einwirkung dieses Enzyms entsteht aus Plasminogen Plasmin (Synonym: Fibrinolytin). Plasmin lysiert die Fibrinkapsel, die sich in der frühen Phase um den Abszeß durch Koagulasewirkung gebildet hat. Sie ermöglicht als Virulenzfaktor die schubweise weitere Ausbreitung der Erreger im infizierten Gewebe.

DNase. Diese thermostabile Nuklease, die DNS und RNS spaltet, erleichtert die Ausbreitung der Erreger im Gewebe. Daneben kommt ihr eine diagnostische Bedeutung zu, da sie nur bei S. aureus und bei wenigen koagulase negativen Staphylokokkenarten vorkommt.

Lipasen. Sie beteiligen sich wahrscheinlich an der Ausbreitung der Erreger im Gewebe.

Hyaluronidase. In ähnlicher Weise wie der „spreading factor“ der A-Streptokokken (s. S. 213 ff.) bringt dieses Enzym die interzelluläre Hyaluronsäure zur Auflösung und trägt ebenfalls zur Ausbreitung der Staphylokokkeninfektion bei.

Hämolytine. Es sind vier membranschädigende Hämolytine bekannt: α -, β -, γ -, δ -Hämolytine (oder -Toxine). Ein Stamm kann 1 bis 4 dieser Hämolytine bilden. Als Virulenzfaktoren zerstören sie Erythrozyten, aber auch andere Säugetierzellen, und schädigen so das Gewebe. Das α -Hämolytine zerstört Phagozyten und behindert damit die Phagozytose.

Leukozidin. Dieser Virulenzfaktor zerstört polymorphkernige Granulozyten und Makrophagen und beeinträchtigt auf diese Weise ebenfalls die Phagozytose.

1.1.1 Beschreibung

Aufbau

Zellwand. Die Zellwand besteht aus einer dicken **Peptidoglykanschicht**. Ein zellwandständiges Protein ist der **Clumping Factor** (C.F.), der als Rezeptor für Fibrinogen wirkt. Als Virulenzfaktor vermittelt der C.F. die Bindung von Staphylokokken an Fibrinogen in verletztem Gewebe, auf medizinischen Implantaten sowie Kathetern, an die sich zu vor Fibrinogen angelagert hat.

Die meisten S.-aureus-Stämme bilden **Protein A**, das mit der Peptidoglykanschicht verbunden ist. Dieses bindet sich an das Fc-Stück von Immunglobulinen der Klassen IgA, IgM und der IgG-Unterklassen 1, 2 und 4. Dadurch können die Immunglobuline sich nicht mehr an den Fc-Rezeptor von Phagozyten binden: Protein A behindert als Virulenzfaktor die Opsonisierung und damit die Phagozytose (s. S. 114 ff.).

Kapsel. Einige Stämme von S. aureus bilden eine Kapsel aus Polymeren der Glukosaminuronsäure oder der Mannosaminuronsäure. Das Ausmaß der Kapselbildung hängt von den Wachstumsbedingungen ab: Sie erfolgt vorwiegend in vivo unter dem Selektionsdruck der Phagozytose. Die Kapsel behindert als Virulenzfaktor die Phagozytose.



Enterotoxine. Die Enterotoxine verursachen Durchfälle und Erbrechen. Enterotoxine sind 30-kDa-Proteine mit Aminosäuren-Homologie und wirken als Superantigene (s. S. 31 ff.). Sie werden durch Trypsin im oberen Magen-Darm-Trakt nur geringfügig abgebaut und durch Erhitzen bei 100 °C für 30 min nicht sicher inaktiviert. Es gibt sieben immunologische Varianten (A, B, C1, C2, C3, D und E), wobei Enterotoxin A für die meisten Fälle von staphylokokkenbedingter Nahrungsmittelvergiftung verantwortlich ist. Der Wirkungsmechanismus der Enterotoxine ist nicht geklärt. Nach einer Hypothese schädigen sie die Endigungen des *N. vagus* im Magen, was den heftigen Brechreiz erklären würde.

Eine andere Hypothese führt die Wirkungen auf ihre Eigenschaft als Superantigene zurück. So könnten die Enterotoxine in der Blutbahn über eine polyklonale T-Zell-Aktivierung die Freisetzung von IL-2 aus T-Zellen und von TNF- α aus Makrophagen auslösen. IL-2 verursacht ähnlich wie die Enterotoxine von *S. aureus* Erbrechen, Übelkeit und Fieber.

Exfoliatine. Die *Exfoliatine A* und *B* verursachen das Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom (SSSS). Diese Serinproteasen binden sich an Zytoskelettproteine (Filaggrine) und lockern die Desmosomen: Innerhalb der Epidermis löst sich das Stratum corneum vom Stratum granulosum, und es entstehen die für das SSSS charakteristischen Blasen.

TSST-1. Das *Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1* (TSST-1) wird von einzelnen, zur TSST-1-Bildung befähigten Stämmen insbesondere in aerobem Milieu und bei Mg²⁺-Mangel produziert. Auch dieses Toxin ist ein Superantigen (s. S. 31 ff.), d.h. es bewirkt eine polyklonale CD4-T-Zell-Aktivierung mit unkoordinierter Freisetzung von TNF- α und IL-2 (Abb. 1.2, s. S. 204 ff.): Es resultiert das Toxic-Shock-Syndrom (TSS).

Resistenz gegen äußere Einflüsse

S. aureus gehört zu den widerstandsfähigsten humanpathogenen Bakterien überhaupt. Er übersteht Hitzeeinwirkung von 60 °C über 30 min; erst bei höheren Temperaturen bzw. längerer Expositionsdauer wird er abgetötet. *S. aureus* passiert den Magen und Darm und erscheint lebend im Stuhl. Aus getrockneten klinischen Materialien und aus Staub

lassen sich die Erreger noch nach Monaten isolieren („Trockenkeim“). Die hohe Tenazität ist ein Grund für die rasche Verbreitung von *S. aureus* im Krankenhaus, den *Staphylokokken-Hospitalismus* (s. S. 998 ff.).

Vorkommen

S. aureus kolonisiert bei 20–50% der gesunden Normalbevölkerung die Haut, insbesondere im Bereich des vorderen Nasenvorhofes und des Perineums, seltener das Kolon, Rektum und die Vagina. Häufig erfolgt die Besiedelung bereits in der Neugeborenenperiode.

Im Krankenhaus kann die Trägerrate bei Ärzten und beim Pflegepersonal über 90% betragen. Bei diesem Personenkreis findet sich der Erreger v.a. im Nasenvorhof, auf den Händen und im Perinealbereich.

Besondere Gefährlichkeit kommt dem Erreger deshalb zu, weil über 80% aller Stämme im Krankenhaus Penicillinase bilden und daher gegen Penicillin G und die meisten seiner Derivate resistent sind. Seit 1962 sind methicillinresistente *S.-aureus*-Stämme, sog. MRSA-Stämme aufgetaucht, die gegen alle β -Laktamantibiotika resistent sind (s. S. 206).

1.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

S. aureus verursacht 70–80% aller Wundinfektionen, 50–60% aller Osteomyelitiden, 15–40% aller Gefäßprotheseninfektionen, bis zu 30% aller Fälle von Sepsis und Endokarditis und 10% aller Pneumonien (ambulant und nosokomial). Er ist damit einer der häufigsten bakteriellen Erreger sowohl von ambulant erworbenen als auch von nosokomialen Infektionen.

Übertragung

Typischerweise wird *S. aureus* durch Schmierinfektion übertragen. Im Krankenhaus erfolgt die Übertragung von *S. aureus* zumeist durch den direkten Kontakt zwischen Patienten, Ärzten und Pflegepersonal über die Hand, z.B. bei der Versorgung von Wunden („Der größte Feind der Wunde ist die Hand des Arztes.“ [Bier]). Häufig entstehen



die Infektionen auch endogen, d.h. von Haut oder Schleimhaut des Patienten selbst ausgehend.

Pathogenese

Disponierende Faktoren. Infektionen durch *S. aureus* werden durch lokale und systemische disponierende Faktoren begünstigt. Neben Kathetern, Trachealkanülen und Fremdkörperimplantaten spielen Phagozytosedefekte durch verminderte Produktion von Granulozyten bei Patienten unter Chemotherapie oder ein funktioneller Phagozyten-defekt, wie z.B. bei Diabetes mellitus, eine Rolle. Auch die vorgeschädigte Haut bei Psoriasis, atopischer Dermatitis oder Unterschenkelulkus ist eine potentielle Eintrittspforte für *S. aureus*.

Zielgewebe. *S. aureus* kolonisiert primär die äußere Haut und die Schleimhäute.

Gewebsreaktion. *S. aureus* verursacht vorwiegend eitrige Lokalinfectionen der Haut und, von dort ausgehend, Sepsis mit Befall praktisch aller Organe (Abb. 1.1).

Adhärenz. Bei der Verankerung wirken hydrophobe Interaktionen und Adhäsine wie Teichonsäure, der fibrinogenbindende Clumpingfactor (s.o.), fibrin-, thrombin-, fibronectin-, kollagen- und lamininbindende Proteine zusammen. Die Häufigkeit von Wundinfektionen durch *S. aureus* resultiert daraus, daß in Wunden entsprechende Liganden in hohem Ausmaß vorhanden sind.

Invasion. Dieser Vorgang wird durch Phospholipasen, Kollagenasen und Hyaluronidasen unterstützt: Der Erreger kann tiefer in das Gewebe eindringen und dort mehr Adhäsinsliganden erreichen.

Bestandteile der Zellwand, insbesondere Teichonsäure und Peptidoglykan (Murein), aktivieren Komplement (s. S. 79 ff.): Es entstehen die chemotaktischen Faktoren C3a und C5a, so daß in der Folge polymorphkernige Granulozyten in den Herd einwandern und die Eiterbildung in Gang bringen.

Etablierung. Bei der Abwehr der Phagozytose im Gewebe kommt der Fibrinkapsel, die durch Koagulasewirkung entsteht, als mechanischer Barriere eine wesentliche Rolle zu. Zum anderen behindern die Zerstörung von Phagozyten durch Leukozidin und durch α -Toxin, die antiphagozytäre Kapsel sowie die Blockade des Fc-Rezeptors durch Protein A die Phagozytose.

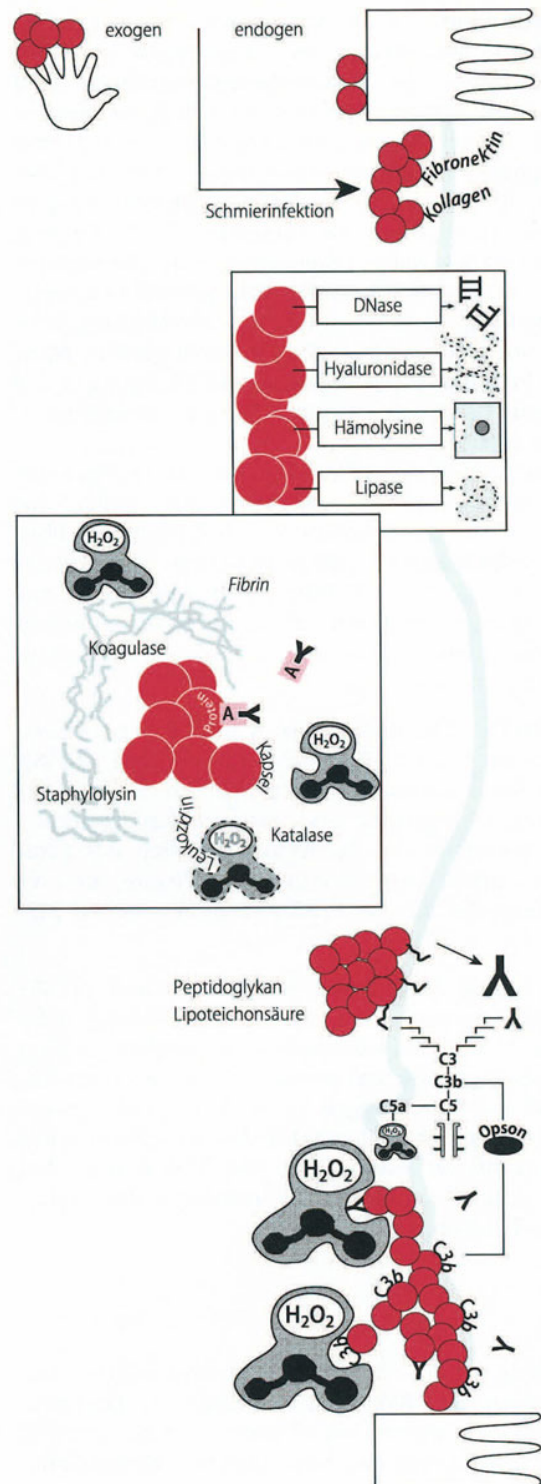
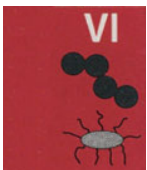


Abb. 1.1. Pathogenese der Staphylokokken-Eiterung



Gewebeschädigung. Beispielhaft für eine lokal begrenzte S.-aureus-Läsion ist der **Abszeß**. Zunächst entsteht durch Koagulasewirkung die Fibrinkapsel, welche die Staphylokokken gegen die Umgebung abgrenzt. Granulozyten gruppieren sich um den Herd. Nach Verbrauch der Nährstoffe im Inneren des Herdes wird durch Staphylolysin die Fibrinkapsel wieder aufgelöst, so daß sich die Bakterien weiter ausbreiten können. Dies wiederum erlaubt den Granulozyten den Zugriff auf die freigesetzten Bakterien, die sich nun wieder vermehren können, da ihnen frische Nährstoffe im Gewebe zur Verfügung stehen. Gleichzeitig baut sich erneut eine Fibrinkapsel auf. Im Inneren des Herdes zerstören die bakteriellen Hämolysine, Leukozidin, DNase und Kollagenase sowie gewebeabbauende Substanzen aus den zerfallenden Granulozyten das Gewebe: Es resultiert die charakteristische **Abszeßhöhle**, wobei sich der Herd in Schüben vergrößert („Stop and go“).

Klinik

Infektionen durch S. aureus lassen sich in drei Gruppen einteilen, nämlich

- Lokalinfectionen, die oberflächliche-eitrig und tief-invasiv verlaufen,
- sowie Sepsis und
- toxinbedingte Syndrome (Tabelle 1.2):

Pyodermien. Häufig spielt sich die Infektion an der Haut oder ihren Anhangsorganen ab und tritt dann als **Abszeß** in Erscheinung. Wenn sich die Infektion an der Wurzel eines Haarbalgs entwickelt, entsteht ein **Furunkel**. Verschmelzen mehrere Furunkel miteinander, entsteht ein **Karbunkel**. Furunkel und Karbunkel finden sich v.a. an Nacken, Axilla oder Gesäß. Sitzt der Furunkel im Nasen- oder Oberlippenbereich, besteht wegen der anatomischen Verhältnisse die Gefahr einer lebensbedrohlichen eitrigen Thrombophlebitis der Vena angularis. Rezidivierende Furunkel und Karbunkel treten gehäuft bei Patienten mit konsumierenden Grunderkrankungen, Stoffwechselkrankheiten (z.B. Diabetes mellitus) und Immundefekten (z.B. Leukämie) in Erscheinung und können der erste Hinweis auf das Vorliegen solcher Erkrankungen sein.

Impetigo contagiosa (Borkenflechte). Diese, auch als kleinblasige Form der Impetigo (s.u. Pemphigus) bezeichnete hochkontagiöse oberflächliche Hautinfektion tritt vorwiegend bei Kindern auf. In 80% aller Fälle wird sie durch A-Streptokokken (s. S. 213 ff.) hervorgerufen, in etwa 20%

durch S. aureus. Es können sich auch beide Erreger in den Herden finden. Typisch sind eitrig Hautbläschen, die sog. Impetigopusteln, die bald nach Entstehen unter Hinterlassung einer charakteristischen „honiggelben“ Kruste platzen. Die Bläschen enthalten massenhaft Erreger.

Infektionen der Hautanhangsorgane. Gefürchtet wegen der Gefahr der schnellen Abszedierung, der Sepsis und der Gefahr der Neugeboreneninfektion ist die **Mastitis puerperalis** stillender Mütter, eine eitrig Entzündung der Milchgänge der laktierenden Brust.

Die eitrig **Parotitis** ist fast immer durch S. aureus ausgelöst, ebenso die **Dakryozystitis**, eine eitrig Entzündung der Tränendrüse, und das **Hordeolum** (Gerstenkorn), eine akute Infektion der Lidranddrüsen.

Postoperative und posttraumatische Wundinfektionen. Als postoperative Komplikationen sind sie in der Chirurgie gefürchtet. In erster Linie werden die Erreger durch Ärzte und Pflegepersonal übertragen. Kurze OP-Dauer und sachgerechtes Operieren tragen dazu bei, postoperative Wundinfektionen zu verhüten. Im Anschluß an intrakranielle Operationen können sich eine eitrig **Staphylokokkenmeningitis** oder **Hirnabszesse** entwickeln, ebenso durch Erregereinschleppung nach offenem Schädel-Hirntrauma.

Osteomyelitis. Die Osteomyelitis bei Neugeborenen entsteht meistens hämatogen über infizierte Katheter und befällt vorwiegend das Mark der langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten. In 50% der Fälle läßt sich der Erreger aus Blutkulturen isolieren. Bei Erwachsenen ist eine Osteomyelitis häufig in den langen Röhrenknochen und in den Wirbelkörpern lokalisiert.

Pneumonie, Lungenabszeß, Pharyngitis. Dem Lungenabszeß und der Pneumonie gehen häufig Schädigungen durch Virusinfektionen, Aspiration, Immunsuppression oder Trauma voraus. Eine eitrig S.-aureus-Pharyngitis weist gelegentlich als erstes Symptom auf eine akute Leukämie hin.

Empyeme. Hierunter versteht man Eiteransammlungen in natürlichen Körperhöhlen. Am häufigsten sind Pleura-, Perikard-, Peritoneal-, Gelenk-, Nebenhöhlen- und Nierenbeckenempyem. Je nach Lage werden die Empyeme auch als eitrig Pleuritis, Perikarditis etc. bezeichnet.



Sepsis, Endokarditis. 30% aller Sepsisfälle werden von *S. aureus* hervorgerufen. Die Sepsis (s. S. 915 ff.) kann von primär extravasalen Herden (Abszesse, Wunden, Osteomyelitis, Pneumonie) ausgehen, sie kann ihren Ursprung aber auch in intravasalen Herden haben, wie sie nach Legen eines intravenösen Katheters oder durch kontaminiertes Injektionsbesteck bei i.v. Drogenabusus entstehen. Die Sepsis entwickelt sich bei Patienten mit intravasalen Kathetern fast immer aus einer sekundär entstandenen eitrigen Thrombophlebitis. Häufig besteht bei *S.-aureus*-Sepsis eine ulzerierende Endokarditis mit destruktiven Klappenveränderungen. Eine Endokarditis an der Trikuspidalklappe ist für i.v. injizierende Drogenabhängige typisch: ein dramatisches Krankheitsbild, da die Klappe von Zerstörung mit folgender akuter Herzinsuffizienz bedroht ist.

Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom (SSSS). Im Anschluß an eine Otitis, Pharyngitis oder eitrige Konjunktivitis durch exfoliatinbildende *S.-aureus*-Stämme kann sich am ganzen Körper ein scharlachförmiges Exanthem, nach weiteren 24–48 h eine großflächige Blasenbildung intraepidermal zwischen Stratum corneum und Stratum granulosum ausbilden. Der Inhalt der Blasen ist zunächst klar und trübt sich nach Einwanderung von Zellen schnell ein. Die Blasen platzen, und die Haut löst sich ab (Epidermolysis acuta toxica, dt. Schälblasensyndrom, Dermatitis exfoliativa neonatorum Ritter von Rittershain). Scalded leitet sich ab von scald (engl.) verbrühen, da die Läsionen verbrühter Haut ähneln. Die Erkrankung tritt im frühen Säuglingsalter auf. Die Blasen enthalten keine Erreger, weil sie durch Fernwirkung der Toxine entstehen (Ausnahme: Pemphigus neonatorum, s.u.). In seltenen Fällen werden auch immungeschwächte Erwachsene befallen. Als primäre Infektionsquellen kommen staphylokokkenträgendes Pflegepersonal oder Patienten mit *S.-aureus*-Infektionen in Betracht, bei Neugeborenen auch die erregerttragende Mutter.

Differentialdiagnostisch ist das SSSS vom Lyell-Syndrom abzugrenzen, das allergisch bedingt und daher ganz anders, d.h. mit Kortikosteroiden, jedoch nicht mit Antibiotika zu behandeln ist.

Pemphigus neonatorum (großblasige Impetigo). Wenn sich exfoliatinbildende Erreger primär in der Haut absiedeln und dort die Exfoliatine bilden, entstehen Schälblasen lokal an der Infektionsstelle. Der Pemphigus neonatorum ist eine Sonder-

form des SSSS mit der Besonderheit, daß die am Infektionsort entstandenen Blasen Erreger enthalten.

Toxic-Shock-Syndrom (TSS). Dieses schwere Krankheitsbild ist definiert durch drei Hauptsymptome:

- Fieber über 38,9 °C;
- Diffuses makuläres Exanthem, besonders an Handflächen und Fußsohlen, nach 1–2 Wochen übergehend in Hautschuppungen, die sich am ganzen Körper ausbilden können;
- Hypotonie (<100 mm Hg systolisch)

und des weiteren durch Beteiligung von mindestens drei der folgenden Organsysteme:

- Gastrointestinaltrakt: Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe;
- Muskulatur: Myalgien mit Erhöhung des Serumkreatinins bzw. der Phosphokinase;
- Schleimhäute: vaginale, oropharyngeale, konjunktivale Hyperämie;
- Nieren: Erhöhung von Harnstoff und/oder Kreatinin im Serum, Pyurie ohne Nachweis einer Harnwegsinfektion;
- Leber: Erhöhung von Transaminasen, Bilirubin und alkalischer Phosphatase;
- ZNS: Desorientiertheit, Bewußtseinsstörung (Abb. 1.2).

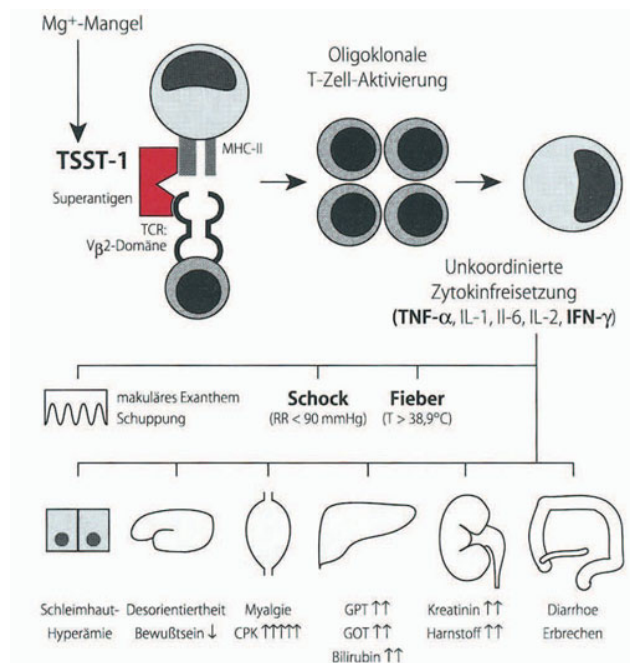


Abb. 1.2. Pathogenese des Staphylokokken-Toxic-Shock-Syndroms

Das TSS wurde 1978 in den USA bei jungen Frauen beschrieben, die neuartige, hochgradig saugfähige Vaginaltampons benutzt hatten, die nicht so oft gewechselt werden mußten wie bislang übliche Tampons.

Normalerweise findet sich *S. aureus* nur in geringen Mengen in der Vaginalflora, da der Erreger sich gegen die Laktobazillenflora nicht behaupten kann. Die Tampons bildeten jedoch eine Nische, in der sich *S. aureus* vermehren und, falls es sich um einen Produzenten des TSST-1 handelte, TSST-1 produzieren konnte. Das TSST-1 gelangte aus den Tampons in die Blutbahn und löste das TSS aus.

Nachdem die Tampons vom Markt genommen waren, verschwand das TSS jedoch nicht, sondern fand sich auch bei Patienten, die an anderen Stellen mit *S. aureus* infiziert waren. TSST-1-Produktion ist also nicht an den vaginalen Standort gebunden, sondern kann an jeder Körperstelle erfolgen, wenn ein Stamm die Fähigkeit der Toxinproduktion besitzt und die lokalen Gegebenheiten die Produktion des Toxins erlauben. Das TSST-1 löst als Superantigen (s. S. 31 ff.) „Hyperinflammation“ durch die Freisetzung einer Kaskade inflammatorischer und proinflammatorischer Zytokine aus.

Staphylogene Nahrungsmittelvergiftung. Wenn enterotoxinbildende Stämme von *S. aureus* von Trägern in Metzgereien, Küchen oder Backstuben etc. in Nahrungsmittel, insbesondere Milch oder Milchprodukte, Eier, Fleisch und Soßen gelangen, können sie dort Enterotoxine produzieren.

4–6 h nach Aufnahme der toxinhaltigen Nahrungsmittel – am häufigsten ist Enterotoxin A verantwortlich – klagten die Patienten über Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Diarrhoe. Gewöhnlich bilden sich die Symptome innerhalb von 24 h zurück: („Die Krankheit geht so schnell wie sie gekommen ist“). Fälle mit tödlichem Ausgang sind aber beschrieben.

Immunität

Als typischer Eitererreger wird *S. aureus* durch Phagozytose im Zusammenwirken mit spezifischen Antikörpern und Komplement bekämpft. Umgekehrt versteht es der Erreger, durch Leukozidin und α -Hämolysin die Phagozyten zu schädigen und sich der Phagozytose auf diese Weise oder aber durch Blockade des IgG über Protein A und durch den Aufbau einer Fibrinkapsel mittels Koagulasewirkung zu entziehen. Eine Infektionsimmunität kommt daher nach

einer *S. aureus*-Infektion trotz Vorhandenseins spezifischer Antikörper nicht zustande.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt in der Anzucht des Erregers, dem Nachweis der Koagulation sowie im Antibiogramm.

Untersuchungsmaterialien. Je nach Lokalisation des Krankheitsprozesses eignen sich Eiter, Sputum, Abstriche, Blut bzw. Liquor cerebrospinalis sowie entnommene Katheterspitzen bzw. Endoprothesen.

Transport. Wegen der hohen Tenazität des Erregers sind keine besonderen Maßnahmen für den Materialtransport erforderlich.

Mikroskopie. Die mikroskopische Untersuchung der Proben erlaubt häufig schon eine Verdachtsdiagnose.

Anzucht. Das Material wird auf Blutagar angelegt und bei 37 °C für 18–24 h aerob bebrütet.

Differenzierung. Die Differenzierung erfolgt über den Nachweis der Bildung von freier Koagulase: In NaCl-Lösung aufgeschwemmte Staphylokokken werden in EDTA-Plasma von Kaninchen eingebracht. Im positiven Falle koaguliert das Plasma innerhalb von 4 h. Auch die DNase-Bildung wird diagnostisch herangezogen. Eine häufig genutzte Alternative ist der Nachweis des Fibrinogenrezeptors (Clumping Factor).

Brechdurchfall. Wenn sich mehr als 10^6 Erreger pro g in Lebensmitteln bei entsprechender Anamnese finden, gilt eine staphylokokkenbedingte Ätiologie der Nahrungsmittelvergiftung als gesichert. Die Nahrungsmitteluntersuchungen werden v.a. unter forensischen und seuchenhygienischen Gesichtspunkten durchgeführt.

Diagnose des TSS. Hier beruht die Diagnose in erster Linie auf der klinischen Symptomatik (s. o.) in Verbindung mit dem Nachweis von *S. aureus* im Blut, vaginal- bzw. Zervixabstrich oder in sonstigem Material. Die Toxinbildung wird mittels Latex-Test nachgewiesen. Entscheidend ist, daß der Arzt die Verdachtsdiagnose klinisch stellt! Das TSS ist eine häufig nicht erkannte Krankheit.



Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. *S. aureus* ist primär empfindlich gegenüber β -Laktamantibiotika, also Penicillinen, Cephalosporinen (Ausnahme: Ceftazidim) und Carbapenemen, des weiteren gegenüber Makroliden sowie Clindamycin, Fosfomycin, Glykopeptiden (Vancomycin, Teicoplanin), Rifampicin und Fusidinsäure.

Unter dem Selektionsdruck der Penicilline haben sich penicillinasebildende Stämme durchgesetzt, so daß v.a. in Krankenhäusern bis zu 80% aller Stämme **Penicillinasen** bilden. Sie hydrolysieren sämtliche Penicillinabkömmlinge mit Ausnahme der Isoxazolylpenicilline (Oxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin). Penicillinasebildung ist bei den meisten Stämmen plasmidkodiert. Anders als die R-Faktoren gramnegativer Stäbchen, die meistens Mehrfachresistenzen kodieren, übertragen die Penicillinaseplasmide von *S. aureus* nur die Fähigkeit zur Penicillinasebildung, allenfalls noch zur Ausbildung einer Erythromycinresistenz. Die Übertragung kann durch Transduktion oder Konjugation erfolgen. Im Gegensatz zu den β -Laktamasen gramnegativer Bakterien werden die Penicillinasen von *S. aureus* in das umgebende Medium abgegeben. Dies ist bei der Empfindlichkeitsbestimmung gegen Penicilline von Bedeutung. Die Penicillinasen von *S. aureus* lassen sich durch die Zugabe eines Penicillinaseblockers (z.B. Sulbactam, Tazobactam) blockieren, wodurch sich die Wirksamkeit der Penicilline gegen *S. aureus* und andere β -Laktamasebildner wiederherstellen läßt.

Ein weiterer Resistenzmechanismus beruht darauf, daß der Erreger ein verändertes **Penicillinbindende Protein (PBP)** (s. S. 175) besitzt, an das sich die β -Laktamantibiotika, auch Isoxazolylpenicilline, Cephalosporine und Carbapeneme, nicht mehr binden können. Diese Form der Resistenz findet sich bei den methicillinresistenten, sog. MRSA (**Methicillin-Resistente-Staphylococcus-Aureus**)-Stämmen. Letztere sind neben Penicillinen auch gegen Cephalosporine und Carbapeneme resistent. Einige Autoren bezeichnen sie wegen ihrer Oxacillin-Resistenz auch als ORSA-Stämme. MRSA-Stämme stellen wegen ihrer breiten Resistenz eine Gefahr in Krankenhäusern dar und erfordern strenge Hygienemaßnahmen und Isolierung der Patienten. Ihr Anteil liegt in Deutschland bei ca. 2–5% aller Krankenhausisolate, wobei lokale Häufungen beobachtet wurden. In den USA erreichen sie in einzelnen Krankenhäusern bis zu 70%.

Bei Vorliegen von MRSA-Stämmen muß auf ein staphylokokkenwirksames Antibiotikum aus einer anderen Substanzklasse ausgewichen werden, so z.B. Clindamycin, Rifampicin oder – als letzte Reserve – Vancomycin bzw. Teicoplanin.

Therapie lokal-oberflächlicher Eiterungen. Die Therapie des Abszesses besteht primär in der chirurgischen Sanierung, d.h. Abszeßspaltung bzw. bei Wundinfektionen in der Fremdkörperentfernung; die antibiotische Therapie wirkt unterstützend. Eingesetzt werden Penicillin V, falls der Erreger gegenüber Penicillin G empfindlich ist, oder ein orales Cephalosporin (z.B. Cefuroxim-Axetil oder Cefaclor).

Therapie tief-invasiver Infektionen. Diese bedürfen der systemischen antibiotischen Therapie.

Zur kalkulierten **Initialtherapie** (vor Erregernachweis und Antibiogramm) verordnet man, sofern eine Beteiligung von *S. aureus* vermutet wird, ein Cephalosporin der 3. Generation (z.B. Ceftriaxon) in Kombination mit einem Aminoglykosid oder ein gegen β -Laktamase geschütztes Breitbandpenicillin oder ein Carbapenem. Zur **gezielten Behandlung** (nach Erregernachweis und Erstellung eines Antibiogramms) eignen sich ein Cephalosporin der 2. Generation (z.B. Cefotiam) bzw. ein penicillinasefestes Penicillin (Oxa-, Dicloxa-, Flucloxacillin). Für Infektionen durch MRSA-Stämme stehen als Reservemittel Rifampicin, Clindamycin, Fusidinsäure und Fosfomycin zur Verfügung. Vancomycin oder Teicoplanin sind nur als Mittel der **Reserve** einzusetzen.

Gezielte Therapie der Endokarditis. Hier besteht die Therapie der Wahl, sofern *S. aureus* nachgewiesen ist, in einer Kombination von Flucloxacillin (4–6 Wochen) und Gentamicin (3–5 Tage). Bei MRSA-Stämmen gelangen die Reserveantibiotika Vancomycin oder Teicoplanin zum Einsatz (4–6 Wochen).

Gezielte Therapie der Meningitis. Bei nachgewiesenen oxacillinsensiblen Stämmen verordnet man Flucloxacillin plus Gentamicin, bei MRSA-Stämmen Rifampicin wegen seiner guten Liquorgängigkeit.

Therapie des SSSS. Eine antibiotische Therapie mit penicillinasefesten Penicillinen oder Cephalosporinen der 2. Generation (Cefotiam, Cefuroxim) bzw. als Reservemittel Vancomycin oder Teicoplanin (bei MRSA-Stämmen) ist unumgänglich!

Außerdem muß der zugrundeliegende Lokalinfektionsherd saniert werden.



Therapie des TSS. Die Therapie des TSS besteht in

- Schockbekämpfung durch allgemeine Maßnahmen und
- chirurgischer Herdsanierung und Therapie mit einem penicillinasefesten Penicillin (z. B. Flucloxacillin i.v.) bzw. einem Cephalosporin der 2. Generation (z. B. Cefotiam i.v.) oder als Reserveantibiotikum (bei MSRA-Stämmen) Vancomycin oder Teicoplanin. Clindamycin soll in vitro die Produktion von TSST-1 unterdrücken und wird daher von einigen Autoren empfohlen.

Brechdurchfall. Eine Kausaltherapie gibt es nicht, die Antibiotika-Gabe ist sinnlos. Bei sehr alten oder sehr jungen Patienten können kreislaufstabilisierende Maßnahmen erforderlich werden.

Prävention

Allgemeine Maßnahmen. Träger von *S. aureus* (Ärzte und Pflegepersonal) sollten in Operationsälen, Neugeborenenstationen und beim Umgang mit abwehrgeschwächten Patienten besondere Vorsicht walten lassen. Auch Patienten mit Staphylokokken-Eiterungen, mit SSSS oder mit TSS müssen von Risikopatienten ferngehalten werden. Hygienische Händedesinfektion, Tragen eines Mundschutzes, Sorgfalt beim Verbandwechsel, Staubbekämpfung, Einwegwäsche und sauberes, rasches und gewebechonendes Operieren tragen dazu bei, Infektionen durch *S. aureus* einzuschränken.

MRSA-Problematik. Obwohl in Deutschland insgesamt noch nicht mehr als 2–5% aller Staphylokokkenisolate MRSA sind, stellen MRSA-Stämme den Kliniker wegen ihrer multiplen Antibiotikaresistenz vor besondere Probleme.

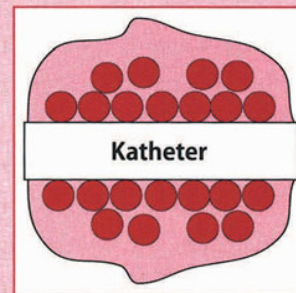
Bei Kolonisation von Haut oder Schleimhäuten mit MRSA stehen Hygiene- und Dekontaminationsmaßnahmen im Vordergrund. Patienten sollten isoliert werden, bei nasaler Kolonisation kann mit Mupirocinsalbe eine (zeitweise) Elimination erreicht werden. Die Besiedlung der Haut wird durch tägliches Körperwaschen mit chlorhexidinhaltiger Seife reduziert.

Meldepflicht. Die durch *S. aureus* verursachte Nahrungsmittelvergiftung ist nach § 3 BSeuchG bereits bei Verdacht meldepflichtig („Enteritis infectiosa, übrige Formen, einschließlich mikrobiell verursachter Lebensmittelvergiftung“). Nach § 45 BSeuchG besteht bei Impetigo contagiosa Schulverbot.

1.2 Koagulasenegative Staphylokokken: *Staphylococcus epidermidis*

Die koagulase negativen Staphylokokken (KNS)-Arten (Tabelle 1.1, s. S. 199) unterscheiden sich von *S. aureus* dadurch, daß sie weder Koagulase bilden noch eine Reihe von Virulenzfaktoren exprimieren, die bei *S. aureus* vorkommen.

Von den zahlreichen KNS-Arten ist *S. epidermidis* v.a. als Erreger der Endoplastitis, d. h. von Infektionen im Zusammenhang mit der Verwendung von Kunststoffimplantaten gefürchtet (Tabelle 1.2, s. S. 199).



Staphylococcus epidermidis
grampositive Haufenkokken in einer Polysaccharid-schleim-Matrix an einem Kunststoffkatheter

STECKBRIEF

1.2.1 Beschreibung

Aufbau

Murein. *S. epidermidis* besitzt wie *S. aureus* eine mehrschichtige Mureinschicht. Funktionell bedeutsam sind die oberflächlichen Polysaccharide PS/A, Proteine und Hämagglutinine; sie vermitteln die Adhärenz.

Resistenzplasmide. Von praktischer Bedeutung ist das häufige Vorkommen von Plasmiden, auf denen zahlreiche Antibiotika-Resistenzfaktoren kodiert sind. Diese Plasmide können durch Konjugation auf andere Bakterien inklusive *S. aureus* übertragen werden.

Extrazelluläre Produkte

Polysaccharidschleim. *S. epidermidis* sezerniert nach der Adhärenz an Kunststoffmaterialien Polysaccharide, die eine Schleimschicht im Sinne eines Biofilms bilden. In diesem bildet der Erreger Kolonien und wird vor Phagozyten geschützt.

Einige Arten (*S. lugdunensis*, *S. schleiferi*, *S. intermedius*, *S. delphini*, *S. hyicus*) können wie *S.*



aureus eine sezernierte Plasmakoagulase oder thermostabile DNase oder Clumping Faktor bilden. Dies kann bei der Labordiagnose zu Verwechslungen mit *S. aureus* führen.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

S. epidermidis ist ebenso wie *S. aureus* hochresistent gegen äußere Einflüsse wie Austrocknung, Hitze, Trockenheit.

Vorkommen

S. epidermidis ist ein Hauptbestandteil der physiologischen Haut- und Schleimhautflora.

1.2.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Die Fortschritte der modernen Medizin, die die Zahl abwehrgeschwächter Patienten stark vermehrt haben, und der Einsatz von Plastikmaterialien haben *S. epidermidis* zu einem gefürchteten fakultativ pathogenen Krankheitserreger im Krankenhaus werden lassen.

Er verursacht bis zu 40% der Endokarditiden durch kontaminierte künstliche Herzklappen. 10–30% aller gelegten Katheter werden von *S. epidermidis* besiedelt, was zur Infektion führen kann. Ebenso verursacht *S. epidermidis* 50% der shunt-assoziierten Meningitiden, 50% der Peritonitiden bei Peritonealdialyse und 50% der Gelenkimplantatinfektionen.

Patienteneigene sowie die vom Krankenhauspersonal getragenen Stämme von *S. epidermidis* stellen das Erregerreservoir dar.

Übertragung

Die Übertragung der Erreger erfolgt beim Einbringen von Implantaten aus Kunststoff, z. B. Herzklappen, Gelenkprothesen oder von Kathetern. Transkutane Katheter können auch nach dem Legen von der physiologischen Flora an der Durchtrittsstelle besiedelt werden: Die Bakterien gelangen rasch entlang der Außenseite des Katheters in die Tiefe des Hauttunnels.

Pathogenese

Adhärenz. *S. epidermidis* adhärert mittels verschiedener Oberflächenmoleküle, insbesondere mittels des Polysaccharids PS/A, an der Katheteroberfläche. Die Adhäsion wird durch Rauigkeiten des Kathetermaterials begünstigt.

Etablierung. Binnen weniger Stunden bildet sich ein Biofilm aus Polysaccharidschleim, in dem sich die Staphylokokken vermehren (Abb. 1.3). Die Schleimschicht wirkt zum einen als physikalische Barriere gegen die Wirtsabwehr, zum anderen hemmt sie aktiv die Phagozytose, die T- und B-Zell-Proliferation sowie die Antikörperproduktion; außerdem behindert der Schleim den Zutritt von Antibiotika.

Invasion. Von dem besiedelten Implantat/Katheter können sich die Staphylokokken ablösen und sich ausbreiten. Liegt der Katheter in einer sterilen Körperhöhle (Liquor-Ventrikelsystem: AV-Shunt, Peritoneum: Intraperitonealkatheter bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse = CAPD), entsteht dort eine eitrige Entzündung: **Meningitis** bzw. **Peritonitis** (CAPD-Peritonitis). Von intravasalen Kathetern und Implantaten aus kann der Erreger hämatogen generalisieren und septische Metastasen bilden: **Katheterassoziierte Sepsis**. Eine Generalisation wird bei bestehender Abwehrschwäche gefördert; besonders gefährdet sind Patienten mit malignen Erkrankungen und unter immunsuppressiver Therapie, v.a. in der neutrozytopenischen Phase, sowie unreife Neugeborene und Diabetiker.

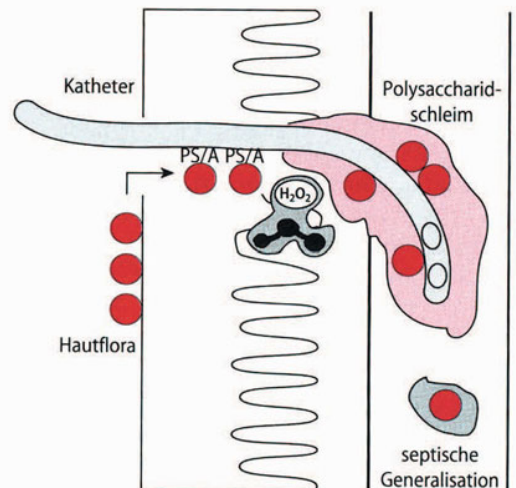


Abb. 1.3. Pathogenese der Staphylokokken-Endoplastitis

Gewebeschädigung. Die lokale Entzündungsreaktion wird wahrscheinlich durch Zellwandbestandteile der Staphylokokken (Murein, Teichonsäure) induziert. Implantate, z.B. künstliche Herzklappen, können auf Grund der Entzündungsreaktion abgestoßen werden.

Klinik

Die Durchtrittsstelle an der Haut weist Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung und Überwärmung auf. Infektionen um tiefer gelegene Implantate äußern sich durch Fieber und Schmerzen. Je nach Lokalisation des Entzündungsprozesses entstehen eine Shunt-Meningitis mit Kopfschmerzen und Meningismuszeichen, eine CAPD-Peritonitis mit Bauchschmerzen und Abwehrspannung, eine Endophthalmitis nach Linsenimplantation mit Schmerzen im Auge und Sehstörungen oder eine Arthritis/Osteomyelitis nach Gelenkimplantation mit Schmerzen, Schwellung und Fehlstellungen. Bei Sepsis und Endokarditis ist Fieber das Leitsymptom.

Immunität

Die Abwehr von koagulasen negativen Staphylokokken beruht auf der Phagozytose durch polymorphkernige Granulozyten, unterstützt durch die Opsonisierung durch Komplement und Antikörper.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt liegt, wie bei *S. aureus*, in der Erregeranzucht.

Untersuchungsmaterial. Je nach Infektionsort gelangen Plastikmaterial (Katheterspitze, Implantat), Blutkulturen (durch transkutane Punktion und aus dem Katheter), Material vom Implantationsort (Wundabstriche, Peritonealdialysat, Liquor, Kammerwasser) oder Urin zur Einsendung an das Labor.

Anzucht. Die Erreger wachsen bei Übernachtbrütung auf Basiskulturmedien zu sichtbaren Kolonien heran.

Differenzierung. Die Abgrenzung zu *S. aureus* erfolgt durch den fehlenden Nachweis von Clumping Factor, Protein A bzw. von Plasmakoagulase. Die Empfindlichkeit gegen Novobiocin unterscheidet

die *S. epidermidis*- von der *S. saprophyticus*-Gruppe (s. u.).

Da einige Arten Plasmakoagulase, Protein A oder Clumping Faktor bilden, müssen für die endgültige Abgrenzung zu *S. aureus* weitere biochemische Leistungen geprüft werden: z.B. Acetoinproduktion, Pyrollidonase-Aktivität.

Interpretation. Als Hauptbestandteil der Hautflora treten diese Bakterien häufig als Kontaminanten von Untersuchungsmaterial in Erscheinung, stellen also nicht den eigentlichen Erreger dar. Dies gilt sowohl für Wundabstriche, die bei der Gewinnung mit der Haut in Kontakt kommen, als auch für alle aseptisch, transkutan gewonnenen Punktate.

In enger Zusammenarbeit von Kliniker und Mikrobiologen ist zu klären, ob disponierende Faktoren vorliegen, und ob der Patient entsprechende klinische Zeichen aufweist.

Für eine Erregerschaft eines Isolats von *S. epidermidis* sprechen:

- Isolierung des gleichen Isolats aus mehreren unabhängig voneinander gewonnenen Proben,
- Isolierung des gleichen Isolats aus Blutkulturen via Katheter und via Punktion,
- Anzucht großer Mengen des Isolats.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. *S. epidermidis* weist kein konstantes Antibiotika-Resistenzspektrum auf. Im Krankenhaus sind 80% aller Stämme penicillin- und oxacillinresistent. Fast immer ist *S. epidermidis* empfindlich gegenüber Glykopeptiden (Vancomycin, Teicoplanin), ebenfalls Rifampicin und Fosfomicin.

Therapeutisches Vorgehen. Mittel der Wahl zur kalkulierten Therapie bei lebensbedrohlichen Infektionen, bei denen Verdacht auf KNS-Beteiligung besteht, ist Vancomycin bzw. Teicoplanin.

Die gezielte Therapie erfolgt nach Antibio-gramm, dessen Erstellung sich hier als besonders notwendig erweist, um einem ungerechtfertigten Einsatz des Reserveantibiotikums Vancomycin vorzubeugen. Aus dem gleichen Grund erhellt nochmals die besondere Bedeutung der sachgerechten Interpretation der Anzucht von *S. epidermidis*.



Prävention

Für die Verhütung von Infektionen durch etation der Anzucht von ist die sorgfältige Einhaltung der allgemeinen Regeln der Krankenhaushygiene erforderlich. Ebenso müssen die disponierenden Faktoren schnellstmöglich beseitigt oder mindestens reduziert werden.

1.3 Staphylococcus-saprophyticus-Gruppe

Harnwegsinfektionen. Über die Pathogenese bestehen nur bruchstückhafte Kenntnisse. Oberflä-

chenproteine, z. B. Hämagglutinin, sind an der Adhärenz beteiligt, eine Urease an der Invasion.

Der Erreger besiedelt die vordere Urethra und das Rektum. Von dort gelangt er ascendierend in die Harnblase. Dies wird möglicherweise durch mechanische Einflüsse (Geschlechtsverkehr) und andere Faktoren beeinflusst.

Es können charakteristische Beschwerden einer Zystitis mit Dysurie und Pollakisurie sowie Leukozyturie auftreten. Typische Patienten sind junge, sexuell aktive Frauen, weshalb man auch von „Honeymoon-Zystitis“ spricht. Darüber hinaus können das Urethralesyndrom oder eine unspezifische Urethritis mit ähnlichen Beschwerden, jedoch ohne signifikante Bakteriurie (s. S. 958 ff.) auftreten.



ZUSAMMENFASSUNG: Staphylokokken (*S. aureus* und KNS (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*))

Bakteriologie. Grampositive Haufenkokken, aerob und anaerob schnellwachsend, anspruchslos. Koagulasebildung grenzt *S. aureus* von KNS ab.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Ausgeprägt gegen Hitze, Salze, Austrocknung.

Epidemiologie. Ubiquitäres Vorkommen auf Haut und Schleimhäuten, *S. aureus* besonders bei Krankenhauspersonal (Hospitalismus).

S. aureus: häufigster Erreger von Wundinfektionen (neben *E. coli*).

S. epidermidis: Zweithäufigster Erreger von Sepsis (>30% aller Fälle): häufige Endoplastitis-Erreger bei immunsupprimierten Patienten.

Zielgruppe. *S. aureus*: Patienten mit normaler Abwehr (eitrige Hautinfektionen) und immungeschwächte Patienten: (tiefgelegene eitrige Infektionen, Sepsis, Endokarditis).

S. epidermidis: Immunkompromittierte Patienten, Transplantatempfänger, Katheter- und Endoprothesenträger.

S. saprophyticus: Junge Frauen („Honeymoon-Zystitis“).

Pathogenese. *S. aureus*: Lokal-oberflächliche und tief-invasive eitrige Entzündungen, Sepsis

und Endokarditis, v.a. bei Abwehrgeschwächten, Brechdurchfall, Toxic-Shock-Syndrom und Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom durch spezifische toxinbildende Stämme.

S. epidermidis: Ansiedlung auf Plastikmaterial im Körper mit Schleimbildung → Endoplastitis, Sepsis.

Pathomechanismen. *S. aureus*: Zusammenwirken von zahlreichen Virulenzfaktoren, insbesondere Hämolysinen, Ausbreitungsfaktoren, antiphagozytären Faktoren und gewebschädigenden Faktoren. Spezifisch wirksame Toxine: Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1, Exfoliatine A und B, Enterotoxine A bis E. TSST-1 und Enterotoxine sind Superantigene.

S. epidermidis: Besiedlung von Plastikoberflächen.

Labordiagnose. Erregernachweis mikroskopisch und Anzucht, Koagulasebildung, ggf. Toxinnachweis.

Therapie. Kalkulierte Initialtherapie schwerer Infektionen bei Verdacht auf *S. aureus*-Beteiligung: Cephalosporine der 3. Generation (z. B. Ceftriaxon) in Kombination mit einem Aminoglykosid, Carbapenem. Nicht: Ceftazidim. Gezielte Weiterbehandlung bei nachgewiesener Empfindlichkeit: Penicillin G oder Cephalosporin der 2. Generation (z. B. Cefotiam).

VI





Bei penicillinasebildenden Stämmen (>80%): Penicillinasefeste Penicilline, Cephalosporine der 2. Generation, Erythromycin. Reservemittel bei Infektionen durch MRSA: Vancomycin, Teicoplanin oder Rifampicin, Clindamycin.

S. epidermidis: Rifampicin, Fosfomycin, Glykopeptide.

Immunität. Trotz Antikörpern, Komplement, Phagozytose keine wirksame Infektionsimmunität wegen antiphagozytärer Virulenzfaktoren.

Prävention. Persönliche Hygiene, v.a. beim Krankenhauspersonal. Vermeiden von Kontakt gefährdeter Patienten mit *S.-aureus*-Trägern oder HIV-infizierten Patienten.

KNS: Gründliche Hautdesinfektion, sauberes Operieren.

Vakzination. Keine.

Meldepflicht. Durch *S. aureus* verursachte Nahrungsmittelvergiftung (§ 3 BSeuchG). Bei Impetigo contagiosa (Borkenflechte) besteht Schulverbot (§ 45 BSeuchG).



2 Streptokokken

H. HAHN, K. MIKSITS, S. GATERMANN

Tabelle 2.1. Streptococcus: Gattungsmerkmale

Merkmale	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	grampositive Kokken (Ketten)
aerob/anaerob	fakultativ anaerob
Kohlenhydratverwertung	fermentativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	nein
Katalase	negativ
Oxidase	negativ
Besonderheiten	keine Vermehrung bei 6,5% NaCl Unterteilung nach Hämolyseart

Die Gattung *Streptococcus* (*S.*) umfaßt zahlreiche Spezies grampositiver Kokken, die sich in Ketten oder Paaren lagern und die sich sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen vermehren (Tabelle 2.1).

Von den Staphylokokken grenzen sie sich über die negative Katalase-Reaktion ab. Streptokokken sind typische Schleimhautparasiten.

Hämolyse. Auf hammelbluthaltigen festen Kulturmedien zeigen die einzelnen Streptokokkenarten ein unterschiedliches Hämolyseverhalten:

Die **β -Hämolyse** ist eine vollständige Hämolyse; d.h., wenn man den Hämolysehof unter dem Mikroskop betrachtet, finden sich im Hämolysehof keine intakten Erythrozyten mehr: Er ist klar durchsichtig („Man kann die Zeitung durch ihn hindurch lesen.“).

Die **α -hämolisierenden Streptokokken** sezernieren H_2O_2 , welches Fe^{2+} im Hämoglobin zu Fe^{3+} oxidiert. Dies ändert das Absorptionsspektrum des Hämoglobins, so daß die Kolonien von einem grünlichen Hof umgeben sind, der noch einzelne intakte Erythrozyten enthält. Als **γ -Hämolyse** bezeichnet man fehlende Hämolyse.

Die Unterteilung der Streptokokken nach dem Hämolyseverhalten ist praktisch relevant, da die vergrünenden Arten mit Ausnahme der Pneumokokken zur physiologischen Schleimhautflora gehören und als Opportunisten Krankheiten auslösen,

Tabelle 2.2. Betahämolisierende Streptokokken: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>S. pyogenes</i> (Gruppe A)	Oberflächliche Eiterungen Tiefe Eiterungen Sepsis Scharlach Nachkrankheiten
<i>S. agalactiae</i> (Gruppe B)	Meningitis (Neugeborenes) Sepsis (Neugeborenes) Eiterungen
Gruppen C, G, F	Eiterungen Sepsis

während die β -hämolisierenden Streptokokken obligat pathogene Krankheitserreger darstellen.

Weitere Einteilung der β -hämolisierenden Streptokokken. Die β -hämolisierenden Streptokokken werden unter Ausnutzung der antigenen Unterschiede des C-Polysaccharids nach Rebecca Lancefield (1895–1981) weiter in Serogruppen unterteilt. Die einzelnen Serogruppen werden durch lateinische Großbuchstaben (A–T) unterschieden (Tabelle 2.2) (Lancefield-Schema). Von diesen besitzen die Spezies *S. pyogenes* (Serogruppe A) und *S. agalactiae* (Serogruppe B) die größte medizinische Bedeutung.

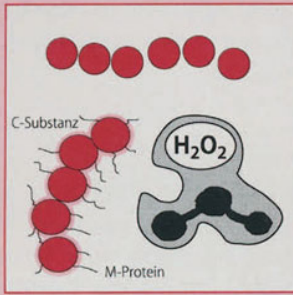
Einteilung der vergrünenden Streptokokken. Da die vergrünenden Streptokokken nur ausnahmsweise ein C-Polysaccharid tragen, entfällt die Einteilung in Serogruppen. Hier werden die einzelnen Arten auf Grund anderer Merkmale als das C-Polysaccharid bestimmt.

1874 belegten Theodor Billroth (1829–1894) und Paul Ehrlich (1854–1915) kettenbildende Kokken, welche sie in infizierten Wunden sahen, mit dem Namen *Streptococcus* (*streptos*, gr. gewunden). Die Auftrennung der Streptokokken nach dem Hämolyseverhalten erfolgte 1903 durch Hugo Schottmüller (1867–1937) und die Einteilung der β -hämolisierenden Streptokokken an Hand des C-Polysaccharids in Serogruppen durch Rebecca Lancefield (s.o.).



2.1 Streptococcus pyogenes (A-Streptokokken)

Die β -hämolisierenden Streptokokken der Serogruppe A (A-Streptokokken, *S. pyogenes*) erzeugen eitrige Lokalinfektionen (Angina, Pharyngitis, Pyodermien), Sepsis, toxinbedingte Erkrankungen (Scharlach, Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom), sowie immunpathologisch bedingte Folgeerkrankungen (akutes rheumatisches Fieber, akute Glomerulonephritis).



Streptococcus pyogenes
grampositive Kettenkokken
in Eiter entdeckt 1881 von
T. Billroth, benannt 1884
von F. Rosenbach

2.1.1 Beschreibung

Aufbau

Mureinschicht. Als grampositive Bakterien besitzen A-Streptokokken eine mehrschichtige Zellwand aus Peptidoglykan.

C-Gruppen-Polysaccharid. Beiderseits der Peptidoglykanschicht lagert sich bei den β -hämolisierenden Streptokokken das gruppenspezifische C-Polysaccharid auf. Die C-Polysaccharide bestehen aus verzweigten Zuckerpolymeren und sind mit der Mukopeptidschicht kovalent verbunden. *S. pyogenes* besitzt das Gruppenantigen A.

Fimbrien: M-Protein und Lipoteichonsäure. Die Fimbrien der A-Streptokokken sind in der zytoplasmatischen Membran verankert und durchdringen die gesamte Zellwand. Sie bestehen aus M-Protein und Lipoteichonsäure und ragen aus der Oberfläche der A-Streptokokken wie ein feinfädiger Pelzbesatz heraus.

Das M-Protein wirkt antiphagozytär und ist damit ein wichtiger Virulenzfaktor, der das Überleben der Bakterien sicherstellt. M-Protein kommt fast ausschließlich bei A-Streptokokken vor. Es gibt über 80 serologisch unterscheidbare Varianten (Serovare) des M-Proteins, aufgrund derer eine

Einteilung der A-Streptokokken in Serotypen erfolgt. Die Typen werden mit arabischen Zahlen bezeichnet. Man spricht also z. B. von „ β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A, Typ 12“ etc.

F-Proteine. Diese neuentdeckten Oberflächenproteine werden heute als die wichtigsten Adhäsine angesehen, die die Anheftung an die Epithelzellen des Rachens vermitteln. Sie binden sich an Fibronektin.

T-Antigen und R-Antigen. Die biologische Bedeutung dieser Proteinantigene ist unbekannt. T-Antigene werden gelegentlich bei der Typisierung von Streptokokken mitbestimmt.

Kapsel. Viele A-Streptokokken-Stämme tragen eine Kapsel aus Hyaluronsäure. Die Kapsel schützt die Erreger vor der Phagozytose, ist also ein Virulenzfaktor.

C5a-Peptidase. A-Streptokokken tragen an der Oberfläche eine C5a-Peptidase, die von der chemotaktischen Komplementkomponente C5a proteolytisch deren Bindungsstelle für polymorphkernige Granulozyten abtrennt. Dadurch werden die chemotaktische Wirkung von C5a zerstört und der Einstrom von Phagozyten in die Läsion gemindert. Die C5a-Peptidase ist also ein wichtiger antiphagozytärer Virulenzfaktor.

Extrazelluläre Produkte

Streptolysin O und Streptolysin S. Die β -Hämolysen durch A-Streptokokken geht auf Streptolysin O (SLO) und Streptolysin S (SLS) zurück.

Sauerstoff führt zu einer reversiblen Inaktivierung von SLO (O = ohne Sauerstoff), was bedeuten soll, daß dieses Exotoxin nur unter Sauerstoffabschluß rote Blutzellen zerstört. Im Patienten löst es die Bildung von Anti-Streptolysin-O-Antikörpern (ASO) aus. Die Bestimmung der ASO ist ein Hilfsmittel zur Diagnose einer abgelaufenen Infektion durch A-Streptokokken. Der ASO-Titer (AST) ist auch bei der Diagnostik des akuten rheumatischen Fiebers nach einer A-Streptokokken-Erkrankung hilfreich. Der molekulare Wirkungsmechanismus des SLO ist auf S. 27 ff. beschrieben.

SLO ist ein Zytolysin. Es zerstört neben Erythrozyten auch andere Körperzellen, insbesondere Granulozyten, deren Granulamembranen sie auflösen, was zu einer Autophagie der Phagozyten führt.



SLS hämolysiert in Gegenwart von Sauerstoff (S steht für Serum, da das Toxin aus intakten A-Streptokokken durch Serum extrahiert werden kann). Das Peptid SLS wirkt nicht als Antigen, d.h. eine Antikörperbildung gegen SLS findet im Patienten nicht statt.

Ausbreitungsfaktoren. Die *Hyaluronidase* bringt die Hyaluronsäure als interzelluläre Kittsubstanz zur Auflösung. Die Desoxyribonukleasen A, B, C und D, auch *Streptodornasen* genannt, vermindern die Viskosität in Entzündungsexsudaten durch Hydrolyse der Nukleinsäuren.

Der serologische Nachweis von Antikörpern gegen Desoxyribonuklease B dient neben dem AST der Diagnose eines akuten rheumatischen Fiebers.

Streptodornasen werden therapeutisch zur Verflüssigung von Eiter in Empyemen eingesetzt, um die Wundheilung zu beschleunigen.

Streptokinase (SK). Die meisten A-Streptokokken-Stämme sowie einige Stämme der Serogruppen C und G bilden dieses Enzym, das den Plasminogenaktivator aktiviert, der seinerseits die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin katalysiert. Plasmin wiederum baut Fibrin ab.

Streptokinase findet therapeutischen Einsatz zur Behandlung akuter Thrombosen, v.a. beim Koronarverschluß.

Erythrogene Toxine (SPEs). Ist ein A-Streptokokken-Stamm durch den Prophagen β lysogenisiert, dann produziert er eines von drei Toxinen, welche das Exanthem und Enanthem bei Scharlach hervorrufen, nämlich die erythrogenen Toxine (ET, auch: SPE = streptococcal pyrogenic exotoxins). Es gibt drei antigene Varianten von ET:

ET-A (SPE-A) ist ein Superantigen (s. S. 31) und gleicht in seiner Wirkungsweise dem TSST-1 von *S. aureus*, d.h. neben seiner scarlatinogenen Wirkung ruft es das Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom hervor, indem es zu einer polyklonalen T-Zell-Aktivierung führt.

ET-C (SPE-C) besitzt ebenfalls Eigenschaften eines Superantigens, es ruft leichtere Scharlachformen hervor.

Bei ET-B (SPE-B) stellt sich die Funktion komplexer dar. Während ältere Präparationen sowohl Eigenschaften von Superantigenen als auch eine Proteinase-Vorläufer-Funktion aufwiesen, ist es nun gelungen, drei Komponenten voneinander zu trennen: Den Proteinase-Vorläufer ET-B (Streptopain), der auch mit Anti-ET-B-Antikörpern rea-

giert, und die mitogenen Komponenten Ax und Bx. Es wird vermutet, daß ET-B durch Abspaltung des N-terminalen Arginins Ax in das 100fach stärker mitogene Bx umwandelt.

In jüngster Zeit wurden weitere Streptokokken-Exotoxine beschrieben (SPE-F, SSA), deren Funktion bisher jedoch nicht geklärt ist.

Bacteriocine. Einige A-Streptokokken-Stämme produzieren Bacteriocine (s. S. 38 ff.). Wahrscheinlich tragen sie dazu bei, daß sich die A-Streptokokken im oberen Respirationstrakt in Konkurrenz mit anderen Bakterien behaupten können (bakterieller Antagonismus).

Resistenz gegen äußere Einflüsse

A-Streptokokken sind gegen äußere Einflüsse im Vergleich zu Staphylokokken weniger resistent. Sie halten sich einige Tage lang im Staub oder in der Bettwäsche vermehrungsfähig, wobei die Infektiosität von Erregern aus diesen Quellen gering ist.

Vorkommen

Der Mensch ist der einzige natürliche Wirt für A-Streptokokken. Hier siedeln sie sich v.a. auf der Schleimhaut des Oropharynx an.

2.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

A-Streptokokken gehören zu den häufigsten bakteriellen Erregern von Infektionen der Haut und des Respirationstrakts. So können sie bei Hautinfektionen in bis zu 50% aller Fälle nachgewiesen werden, und bei Pharyngitis stehen sie mit 15–30% ebenfalls an der Spitze der Erregerhäufigkeit.

Bei Sinusitis und Otitis finden sich A-Streptokokken in etwa 3% aller Fälle.

Racheninfektionen durch A-Streptokokken überwiegen in den gemäßigten Zonen, während in tropischen Ländern den Hautinfektionen die größte Bedeutung zukommt (Tabelle 2.3).

Sowohl nach apparenten als auch nach inapparenten A-Streptokokkeninfektionen lassen sich die Erreger noch monatelang im Nasen-Rachenraum nachweisen, d.h. es bildet sich häufig ein Trägerstatus. Träger kommen als Infektionsquelle jedoch



Tabelle 2.3. Streptococcus pyogenes: Epidemiologische Unterschiede

Faktor	Pyodermie	Pharyngitis
Alter	1.–2. Lebensjahr	5.–7. Lebensjahr
Klima	warm, feucht	gemäßigt, kühl
Jahreszeit	Sommer/Herbst	Winter, Frühling
Disposition	Trauma Insektenstiche Hygienemängel	Virusinfektionen Resistenzschwäche
Übertragung	Kontaktinfektion	Tröpfcheninfektion
Inkubationszeit	Stunden–Tage	2–10 Tage
<i>Nachkrankheiten</i>		
Glomerulonephritis	ja	ja
rheumatisches Fieber	nein	ja

weniger häufig in Betracht als frisch erkrankte Patienten.

In den letzten Jahren ist eine deutliche Zunahme invasiver A-Streptokokkeninfektionen (z. B. nekrotisierende Fasziiitis) mit toxischen Verlaufsformen (Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom) beobachtet worden.

Übertragung

Von den Schleimhäuten des Oropharynx aus werden die A-Streptokokken durch Tröpfcheninfektion übertragen. Die Übertragung von Pyodermien erfolgt über direkten Kontakt von Haut zu Haut (Schmierinfektion). Die Übertragung von A-Streptokokken wird durch enges Zusammensein von Menschen begünstigt, z. B. beim Aufenthalt in geschlossenen Räumen bei naßkaltem Wetter, in Kasernen oder Gefängnissen, oder durch starke körperliche Aktivität, z. B. Turnen in geschlossenen Räumen. Auch eine Übertragung durch kontaminierte Milch ist möglich.

Nosokomiale Infektionen durch A-Streptokokken kommen in erster Linie durch Tröpfcheninfektion zustande. Als Infektionsquelle kommen erregertagende Pflegepersonen in Betracht. Obwohl lebensfähige A-Streptokokken in Staub oder in Bettwäsche vorkommen, spielen diese Quellen für die Verbreitung der Erreger nur eine untergeordnete Rolle.

Pathogenese

Die Pathogenese von A-Streptokokkeninfektionen beruht auf dem Zusammenspiel zahlreicher zellgebundener und sezernierter Virulenzfaktoren.

Adhäsion. F-Proteine und andere Oberflächenbestandteile, z. B. Lipoteichonsäure binden sich an Fibronectin, ein häufiges Wirtszellprotein, das z. B. auf Rachenepithelzellen vorkommt.

Etablierung. Obwohl A-Streptokokken von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten leicht phagozytiert werden, überleben virulente Stämme im Körper, insbesondere in der Blutbahn, weil sie eine Reihe von antiphagozytären Mechanismen entwickeln:

Das **M-Protein** bindet Faktor H des Properdinsystems (s. S. 79 ff.) mit höherer Affinität als Faktor B, was zu einem Abbau von C3b führt. So werden die Opsonisierung der Bakterien und die Bildung von C3-Konvertase behindert. Darüber hinaus scheint die negative Ladung bestimmter Domänen des M-Proteins an der phagozytosehemmenden Wirkung beteiligt zu sein.

Die **C5a-Peptidase** (s. o.) hydrolysiert C5a (Anaphylatoxin), das chemotaktisch Granulozyten in die Läsion lockt. Es gelangen weniger Granulozyten an den Infektionsort, und die Phagozytose wird vermindert.

Die **Streptolysine O** und **S** zerstören die Granulamembran in den Granulozyten. Es treten granuläre Enzyme (s. S. 114 ff.) aus und bewirken eine Autophagie der Granulozyten.

Invasion. A-Streptokokken verursachen sich flächenhaft ausbreitende Infektionen in den Weichteilgeweben. Hierin werden sie von den Ausbreitungsfaktoren unterstützt:

Hyaluronidase hydrolysiert den interzellulären Gewebekitt Hyaluronsäure.

Desoxyribonukleasen vermindern die Viskosität in Entzündungsexsudaten, und

Streptokinase löst die Fibrinschicht um die Erreger auf.

In jüngster Zeit sind mehrere Ausbrüche von hochinvasiven A-Streptokokkeninfektionen (Fasciitis necroticans) mit toxischem Schock (Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom) beschrieben worden. Hier spielt das erythrogene Scharlachtoxin A (SPE-A) eine Rolle, das sowohl als Invasionsfaktor als auch als Superantigen wirkt.



Gewebeschädigung. Bei der durch A-Streptokokken bedingten Gewebeschädigung spielen die Streptolysine O und S eine Rolle, da sie neben Erythrozyten auch andere Körperzellen schädigen. Ebenso ist die Hyaluronidase an der Zerstörung von Bindegewebe beteiligt.

Scharlach kommt durch die Wirkung eines der drei SPE (s.o.) zustande, und das Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom basiert auf der Superantigen-Wirkung des SPE-A bzw. SPE-C. Die Hauptwirkung von SPE-A und SPE-C besteht in einer polyklonalen T-Zell-Aktivierung mit unkoordinierter Zytokinfreisetzung, v.a. von TNF- α und IL-1 (s. S. 31 ff.), und, darauf basierend, Schock und Multiorganversagen. Darüber hinaus kann SPE-A direkt zytotoxisch auf Endothelzellen wirken.

Nachkrankheiten. Charakteristisch für A-Streptokokkeninfektionen ist ihre Neigung, Nachkrankheiten auszulösen. Diese beruhen auf immunologischen Reaktionen.

Bei der **akuten Glomerulonephritis** (Abb. 2.1) werden in den Glomerula Immunkomplexe aus A-Streptokokken-Antigen und Antikörpern abgelagert,

Komplement wird aktiviert, und aus C3 und C5 entstehen die Fragmente C3a und C5a, die chemotaktisch Granulozyten anlocken. Die Granulozyten setzen beim Zerfall und bei der Phagozytose lysosomale Enzyme und Sauerstoffradikale frei, die eine Gewebeschädigung in den Glomerula verursachen. Die Kapillaren der Glomerula werden im Rahmen der Entzündung durchlässig für Proteine (Proteinurie!) und Erythrozyten (Mikrohämaturie!). In späteren Stadien wandern Mesangialzellen ein, woraus sich eine zunehmende Verminderung der filtrierenden Oberfläche der Glomerula und eine Minderung der Filtrationsleistung ergeben können.

Der Pathomechanismus des **akuten rheumatischen Fiebers** ist nicht voll aufgeklärt. Die Patienten bilden kreuzreagierende Antikörper, die einerseits mit verschiedenen Komponenten der A-Streptokokken, andererseits mit bestimmten Gewebselementen in Gelenken, Myokard, Endokard, Myokardsarkolemm, Gefäßintima und Haut reagieren, und man nimmt an, daß die gebildeten kreuzreagierenden Antikörper über eine Entzündung die Gewebeschädigung auslösen.

Klinik

Tonsillitis (Angina lacunaris). Die Erkrankung beginnt nach einer Inkubationszeit von 2–4 Tagen mit Fieber, Schluckbeschwerden und Halsschmerzen. Die geschwollenen Gaumenmandeln tragen fleckförmige Eiterherde („Stippchen“), tief in die Tonsillen-Krypten reichende Eiteransammlungen, von denen wie bei einem tiefen See nur die Oberfläche sichtbar ist („Angina lacunaris“, lacus, lat. See). Bei tonsillektomierten Personen besteht eine Pharyngitis. In der Regel heilt die Krankheit nach 5 Tagen ab; es können aber auch Komplikationen wie akute zervikale Lymphadenitis, Otitis media, Sinusitis, Mastoiditis und Peritonsillarabszeß entstehen.

Die Diagnose ist bei tonsillektomierten Personen nicht immer leicht zu stellen.

Differentialdiagnostisch kommen virale Pharyngitiden, insbesondere das Pfeiffersche Drüsenfieber (EBV; s. S. 646) in Betracht. (Beachte: 90% aller Infektionskrankheiten des Respirationstraktes sind virusbedingt!)

Erysipel. Das Erysipel (Wundrose) ist eine ödematöse Entzündung der Lymphspalten der Haut mit charakteristischer Ausbreitungstendenz, die durch

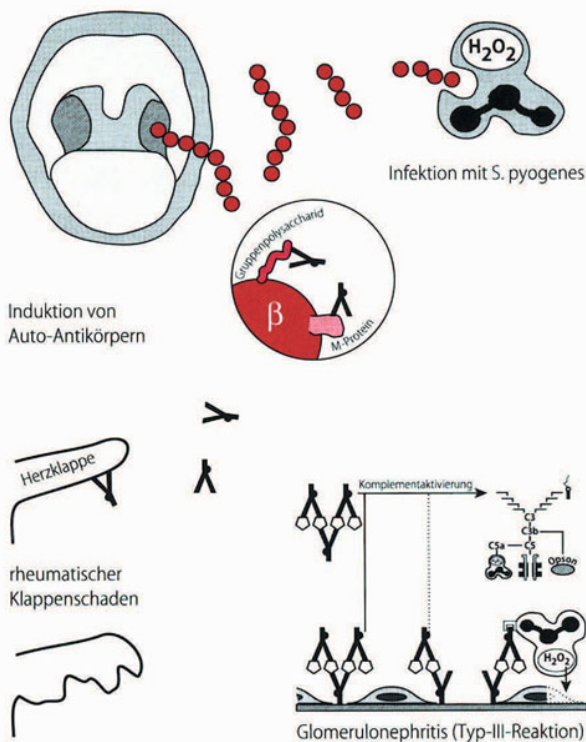


Abb. 2.1. Pathogenese der Streptokokken-Nachkrankheiten

die Invasiv-Faktoren der A-Streptokokken (Hyaluronidase, Desoxyribonukleasen) begünstigt wird. Die Erreger dringen über meist unauffällige Verletzungen (z. B. Rhagaden des Mundwinkels) in die Haut ein. Nach einer Inkubationszeit von 1–3 Tagen entsteht ein schubweise fortschreitendes, z. T. mit großen Schmerzen verbundenes Erythem. Die Haut ist ödematös gespannt und glänzend. Die Rötungen sind scharf begrenzt, und der betroffene Bereich zeigt kerzenflammenartige Ausläufer in die gesunden Hautpartien hinein.

Impetigo contagiosa (Eiter-, Krusten-, Pustelflechte, Blasengrind, feuchter Grind). Dies ist eine Infektion der Epidermis, bei der sich nach umschriebener Rötung rasch Blasen bilden, die nach wenigen Stunden platzen. Der Blaseninhalt trocknet zu Krusten ein. Die Impetigo entwickelt sich im Kindesalter unter schlechten sozialen Verhältnissen („Krankheit des Elends“). Impetigo kann, wenn auch seltener, durch *S. aureus* hervorgerufen werden (s. S. 200 ff.). Die Blasen enthalten massenhaft Erreger.

Phlegmone. Die Phlegmone ist eine diffuse Eiterung der Haut und des Subkutangewebes, die mit Schmerzen, Schwellung, Rötung und Fieber einhergeht. Phlegmonen sind, anders als Abszesse oder das Erysipel, nicht scharf begrenzt; sie breiten sich kontinuierlich aus. Besonders gefürchtet ist die Hohlhandphlegmone, die sich nach kleineren Finger- oder Handverletzungen über die Sehnenscheiden der Hohlhand rasch ausbreitet.

Andere Hautinfektionen. Lymphangitiden, Infektionen nach Verletzungen oder von Verbrennungswunden und postoperative Infektionen können ebenfalls durch A-Streptokokken hervorgerufen werden. Gelegentlich entwickeln sich derartige Infektionen nosokomial.

Nekrotisierende Faszitis. Diese in den letzten Jahren häufiger beobachtete invasive A-Streptokokkeninfektion befällt die tieferen Schichten der Subkutis und die Faszien. Sie ist durch ein besonders rasches Fortschreiten der Kolliquationsnekrose (häorrhagisch verflüssigtes Gewebe) von Haut und Weichteilen charakterisiert. Die Patienten haben hohes Fieber und zeigen Schocksymptome; die Haut löst sich in großen Fetzen vom Untergrund. Bei diesem Krankheitsbild finden sich besonders invasive Stämme im Blut oder in Körperflüssigkeiten, die auch das SPE-A bilden, das für

die Schocksymptomatik und für die hohe Invasivität verantwortlich ist.

Sepsis. Eine A-Streptokokken-Sepsis kann sich von jedem Streptokokken-Herd aus entwickeln.

Das **Puerperalfieber** (Kindbettfieber) entsteht als Sonderform der Sepsis, wenn A-Streptokokken (oder B-Streptokokken, s. u.) bei der Geburt in das Endometrium und die umgebenden Gewebe und von dort in die Lymphbahnen und die Blutbahn eindringen. Die Erreger werden hauptsächlich durch den Geburtshelfer übertragen. In den industrialisierten Ländern ist es dank Ignaz Semmelweis (s. S. 7) selten geworden, stellt aber in Ländern der Dritten Welt noch immer ein großes Problem dar.

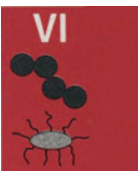
Meningitis, Endokarditis, Pneumonien und Peritonitis durch A-Streptokokken können im Rahmen einer Sepsis, aber auch als isolierte Organerkrankungen auftreten.

Scharlach. Wird die A-Streptokokkeninfektion durch einen lysogenen Stamm hervorgerufen, der eine von den drei Varianten (A, B, C) des erythrogenen Toxins SPE produziert, so kann sich ein Scharlach entwickeln. Die Fähigkeit zur Scharlachauslösung beeinflusst nicht die Fähigkeit eines gegebenen Stammes, eine Eiterung hervorzurufen.

Ein Scharlach muß nicht nur bei einer Angina auftreten, sondern er kann auch andere A-Streptokokkeninfektionen, z. B. Impetigo oder Wundinfektionen, begleiten.

Etwa zwei Tage nach Beginn der Eiterung zeigt sich ein Exanthem zunächst am Hals, den oberen Brustpartien und Rücken, das sich über den Rumpf, das Gesicht und die Extremitäten ausbreitet. Charakteristisch ist eine periorale Blässe. Das Exanthem wird von einem Enanthem begleitet. Die Zunge weist einen weißen Belag auf, aus dem rote hypertrophierte Papillen herausragen („Erdbeerzunge“). Am 4. bis 5. Krankheitstag verschwindet der Belag, und die geschwellenen Papillen imponieren nun als sog. „Himbeerzunge“.

Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom. Das Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom wird vornehmlich durch das SPE-A ausgelöst, jedoch weniger häufig auch durch SPE-C (s. o.). Es ist mit einer 10fach höheren Letalität belastet als das Staphylokokken-Toxic-Shock-Syndrom (s. S. 204), nämlich 30%, weil die toxinbildenden Erreger in die Blutbahn gelangen, so daß das Toxin rascher ein Multiorganversagen auslösen kann. Die Sym-



ptome sind zu einer Falldefinition zusammengefaßt: Neben dem Erregernachweis aus sterilen oder nichtsterilen Regionen, der Hypotonie (≤ 90 mmHg) und den Hautveränderungen (zunächst Exanthem, dann Schuppung) müssen die Kriterien für mindestens zwei Organschädigungen erfüllt sein: Weichteilnekrose, ARDS („adult respiratory distress syndrome“), Koagulopathie ($< 100\,000$ Thrombozyten/mm³ oder disseminierte intravasale Gerinnung), Niereninsuffizienz (Kreatinin > 177 $\mu\text{mol/l}$) oder Leberbeteiligung (Serum-Transaminasen- und Bilirubin-Konzentrationserhöhungen).

Akute Glomerulonephritis. Bei 3% aller eitrigen A-Streptokokken-Erkrankungen ist die eitrige Infektion von einer akuten, nichteitrigem Glomerulonephritis gefolgt. Im Gegensatz zum rheumatischen Fieber geht der akuten Glomerulonephritis eine Infektion mit einem der sog. nephritogenen Stämme voraus. Diese gehören meistens zur Serogruppe A, Typ 12.

Die Zeichen der akuten Glomerulonephritis – Hämaturie, Proteinurie, Ödem und Bluthochdruck – setzen etwa drei bis fünf Wochen nach Beginn der akuten Streptokokkeninfektion ein. Die Krankheit geht häufig spontan zurück; eine dialysepflichtige Schrumpfnieren resultiert selten aus einer akuten Glomerulonephritis.

Merke: Die Läsionen der akuten Glomerulonephritis enthalten *keine* Erreger!

Akutes rheumatisches Fieber. Das Krankheitsbild setzt 2–3 Wochen nach Beginn einer A-Streptokokken-Pharyngitis ein. Andere eitrige A-Streptokokken-Infektionen ziehen wohl die akute Glomerulonephritis, aber kein akutes rheumatisches Fieber nach sich. Das akute rheumatische Fieber ist gekennzeichnet durch: Polyarthritiden, Karditis (Endokarditis, Myokarditis, Perikarditis), Chorea minor, Erythema marginatum und subkutane Knötchen. Die Endokarditis führt häufig zu einer narbigen Veränderung der Herzklappen. Dies zieht eine veränderte Hämodynamik nach sich, was wiederum den Boden für eine Endocarditis lenta (s. S. 230 und 921 ff.) darstellt.

Im Gegensatz zur akuten Glomerulonephritis ist das Auftreten des akuten rheumatischen Fiebers nicht an die Vorerkrankung durch bestimmte A-Streptokokken-Typen gebunden.

Merke: Auch beim akuten rheumatischen Fieber enthalten die Läsionen *keine* Erreger!

Immunität

Eiterungen. Als typische Eitererreger, d.h. extrazelluläre Bakterien, werden A-Streptokokken nach der Phagozytose durch polymorphkernige Granulozyten und mononukleäre Phagozyten prompt abgetötet. Die erworbene Immunität basiert auf protektiven Antikörpern, die sich gegen die M-Substanz richten und im Zusammenwirken mit Komplement ihre antiphagozytäre Wirkung neutralisieren. Die erworbene Immunität ist somit typenspezifisch; sie kann jahrelang bestehen. Dies bedeutet, daß im Bereich einer einmal abgelaufenen Epidemie derselbe Serotyp nicht wieder auftritt.

Da es mehr als 80 Serotypen von A-Streptokokken gibt, kann man häufig an A-Streptokokkeninfektionen erkranken. Antikörper gegen die C-Substanz üben keinen Schutz aus, sie dienen der Gruppeneinteilung.

Scharlach. Die erworbene Immunität gegen die Scharlachtoxine basiert auf neutralisierenden Antikörpern und ist dauerhaft. Da es drei antigene Varianten von ET gibt, kann eine Person nur dreimal an Scharlach erkranken.

Wenn auch Antikörper gegen ET das Auftreten des Exanthems und des Enanthems verhindern, so verleihen sie doch keinen Schutz gegen die zugrundeliegende eitrige A-Streptokokkeninfektion.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose der eitrigen A-Streptokokkeninfektionen liegt in der Anzucht der Erreger aus dem Herd und ihrer serologischen Gruppenbestimmung.

Untersuchungsmaterial. Ein sachgemäß entnommener Rachenabstrich bildet die Grundvoraussetzung für den kulturellen Nachweis von A-Streptokokken bei Angina. Bei andernorts lokalisierten A-Streptokokkeninfektionen kommen je nach Standort Blut, Punktate, Biopsiematerial oder Eiterabstriche zur Einsendung.

Transport. Der Transport von Abstrichen sollte in einem Transportmedium bei Umgebungstemperatur erfolgen. Eiter und andere Proben sollten gekühlt transportiert werden.

Mikroskopie. Der mikroskopische Nachweis der typischen Ketten aus dem Eiter oder aus der Bouillonkultur macht keine Schwierigkeiten. Allerdings ist zu beachten, daß sich manchmal nur kur-



ze Ketten ausbilden, und daß die Kettenbildung ausbleiben kann, wenn die Erreger aus alten Kulturen stammen.

Anzucht. Die Wachstumsansprüche von A-Streptokokken werden am besten durch die Zugabe von Kohlenhydraten sowie von Fleischextrakt, Blut oder Serum zum Kulturmedium erfüllt. Um die β -Hämolyse zu erkennen, muß das Untersuchungsmaterial auf schafbluthaltigen Agarplatten ausgesimpft werden. Die Inkubation erfolgt bei 37 °C in 5 bis 10% CO₂; nach 16–24 h ist mit einer Koloniebildung zu rechnen.

Gruppenbestimmung. Die Abgrenzung der angezüchteten A-Streptokokken von anderen Serogruppen erfolgt mittels gruppenspezifischer Antikörper gegen das C-Polysaccharid. Hierfür gibt es kommerziell erhältliche Testsätze.

Die weitere Unterteilung der A-Streptokokken in Serotypen auf Grund des M-Proteins kommt nur für wissenschaftliche Zwecke in Frage.

Serodiagnostik des akuten rheumatischen Fiebers. Der Antistreptolysin-O(ASO)-Test dient der Diagnostik des akuten rheumatischen Fiebers. Ein hoch über der Norm liegender Titer weist auf eine kürzlich abgelaufene A-Streptokokkeninfektion hin. Zuverlässigste Ergebnisse liefert die Kombination mit dem Anti-DNase-Test.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. A-Streptokokken sind ausnahmslos hochempfindlich gegenüber Penicillin G und Cephalosporinen. Makrolide sind Alternativantibiotika, bei breitem Einsatz werden aber resistente Stämme selektiert.

Therapeutisches Vorgehen. Bei erwiesener symptomatischer A-Streptokokkeninfektion bzw. bei begründetem Verdacht aus dem klinischen Bild (Angina lacunaris) ist Penicillin G oder Penicillin V wegen der Gefahr möglicher Nachkrankheiten das Mittel der Wahl.

Patienten mit Penicillinallergie werden mit Makroliden behandelt, wobei aber die Neigung der A-Streptokokken zur Ausbildung einer Makrolidresistenz zu berücksichtigen ist.

Das Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom und andere invasive A-Streptokokkeninfektionen sind Notfallsituationen, die der intensivmedizinischen Behandlung bedürfen! Der Bakterienherd, sofern auffindbar, ist chirurgisch zu behandeln, um die Toxinproduktion zu verringern. Die Antibiotikatherapie dient der Erregereliminierung, während die Schockbehandlung zur Aufrechterhaltung der Organfunktionen entscheidend ist. Bei den immunologischen Nachkrankheiten ist eine antiphlogistische Therapie indiziert.

Prävention

Allgemeine Maßnahmen. Prophylaxe ist bei Risikopatienten indiziert, d.h. bei Personen, die eine oder mehrere Attacken von rheumatischem Fieber in ihrer Anamnese aufweisen; sie hat den Zweck, eine weitere Besiedlung der Rachenschleimhaut durch A-Streptokokken zu verhindern und damit die Gefahr einer erneuten Antigenbelastung und eines Aufflackerns des rheumatischen Geschehens abzuwenden. Sie erhalten täglich Penicillin V oral oder Benzathin-Penicillin alle 3–4 Wochen i.m. über mindestens ein Jahr. Eine Schutzimpfung gibt es noch nicht.

Meldepflicht. Sie besteht für Tod an Scharlach oder Puerperalsepsis (§ 3 BSeuchG).





ZUSAMMENFASSUNG: A-Streptokokken

Bakteriologie. Grampositive, fakultativ anaerobe Kettenkokken mit β -Hämolyse, dem Gruppenmerkmal A (Lancefield-Schema). Einteilung in Serotypen auf Grund des M-Proteins.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Vergleichsweise wenig resistent gegen Umwelteinflüsse.

Vorkommen. Haut und Schleimhaut des Menschen.

Epidemiologie. A-Streptokokken: Weltweit verbreitet, einziger natürlicher Wirt ist der Mensch.

Zielgruppe. Alle Altersgruppen.

Übertragung. Durch Haut und Schleimhautkontakt (Schmierinfektion) sowie aerogen (Tröpfcheninfektion).

Zielgewebe. Haut und Schleimhaut. Nacherkrankungen: Nieren, Herz, Gelenke.

Pathogenese. Haut- bzw. Schleimhautinfektion \rightarrow lokale nichtabgegrenzte Eiterung (Phlegmone) \rightarrow u. U. systemische Ausbreitung (Sepsis, Meningitis). Scharlachtoxinbildende Stämme (lysogen) verursachen Scharlach. Nachkrankheiten.

Viruenzfaktoren. Fimbrien, Leukozidine, Streptolysin, Scharlachtoxin, Streptodornase, Hyaluronidase.

Klinik. Kurze Inkubationszeit. Fieberhafte Manifestationsformen: Pharyngitis, Angina, Otitis, Pyodermie, Puerperalsepsis, Mastitis, Neugeborenensepsis und -meningitis, Erysipel, Impetigo, Phlegmone, Scharlach durch lysogene Stämme. Nacherkrankungen: Akute Glomerulonephritis und akutes rheumatisches Fieber.

Labordiagnose. Anzucht auf bluthaltigen Kulturmedien. Identifikation: Vollständige Hämolyse, serologische Gruppeneinteilung.

Therapie. Penicillin G, alternativ Makrolide.

Immunität. Ausbildung einer serotypenspezifischen anhaltenden Immunität. Kreuzinfektionen mit anderen Serotypen möglich. Scharlach nur 3 \times möglich.

Prävention. Scharlach: Isolierung erkrankter Personen. Rezidivprophylaxe mit Penicillin V oder Benzathin-Penicillin (1 Jahr). Vakzination: Keine.

Meldepflicht. Tod an Scharlach oder Puerperalsepsis.

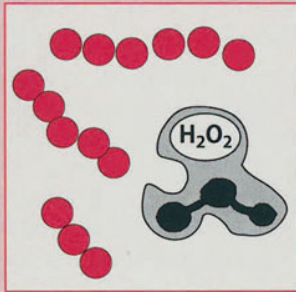
VI



2.2 Streptococcus agalactiae (B-Streptokokken)

Die β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe B (B-Streptokokken) bilden die Spezies *S. agalactiae*. Bei Kühen lösen B-Streptokokken eine eitrige Entzündung des Euters mit Versiegen der Milchproduktion (gelber Galt) aus. Beim Menschen verursachen sie eitrige Lokalinfektionen, v.a. im weiblichen Genitaltrakt, und Sepsis. Gefürchtet sind sie als Erreger peripartal übertragener Infektionen der Neugeborenen: Sepsis und Meningitis.

STECKBRIEF



Streptococcus agalactiae
grampositive Kettenkokken
in Eiter
Gruppeneinteilung 1928
von R. Lancefield

2.2.1 Beschreibung

Aufbau

C-Polysaccharid. B-Streptokokken gleichen in ihrer Grundstruktur den A-Streptokokken. Wie diese besitzen sie ein C-Polysaccharid in ihrer Wand, das über die Gruppenzugehörigkeit entscheidet, jedoch fehlen bei ihnen das M-Protein sowie das T- und R-Antigen.

Kapsel. B-Streptokokken tragen eine antiphagozytäre Polysaccharidkapsel, die in serologisch verschiedener Typenausprägung (I–IV) vorkommt.

C5a-Peptidase. Wie A-Streptokokken trägt *S. agalactiae* eine C5a-Peptidase in der Zellwand. Sie inaktiviert die chemotaktische Komplementkomponente C5a durch proteolytische Spaltung und wirkt auf diese Weise dem chemotaktisch gesteuerten Einstrom von Phagozyten in die Läsion entgegen.

Extrazelluläre Produkte

CAMP-Faktor. B-Streptokokken sezernieren ein Protein (CAMP-Faktor), das zusammen mit dem β -Hämolysin von *S. aureus* auf bluthaltigen Kultur-

medien eine synergistische Hämolyse verursacht (s. u.).

Resistenz gegen äußere Einflüsse

B-Streptokokken sind weniger resistent gegen Umwelteinflüsse als A-Streptokokken. Versuche mit an Fäden getrockneten Eiterproben deuten auf einen längeren Erhalt der Infektiosität hin.

Vorkommen

B-Streptokokken kommen vorwiegend bei *Tieren* vor (s. o.). Beim Menschen besiedeln sie die Schleimhäute des Urogenital- und Intestinaltrakts.

2.2.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Bis zu 40% aller schwangeren Frauen sind asymptomatische **Trägerinnen** von B-Streptokokken. Bei ca. 50% der Neugeborenen von Müttern mit positivem Nachweis läßt sich ebenfalls eine Besiedlung nachweisen. Die Inzidenz der „early-onset“-Erkrankung (s. u.) des Neugeborenen liegt bei 2 pro 1000 Lebendgeburten, diejenige der „late-onset“-Erkrankung (s. u.) bei 1,7 pro 1000 Lebendgeburten. Serotyp III dominiert bei Neugeboreneninfektionen.

Übertragung

Das Neugeborene infiziert sich beim Durchtritt durch den Geburtskanal der besiedelten Mutter; nosokomiale Infektionen sind selten. Die Übertragung erfolgt um so eher, je größer die Besiedlungsdichte bei der Mutter ist. Beim „late-onset“-Syndrom spielt zusätzlich eine postnatale horizontale Übertragung durch Schmierinfektion (z. B. über kontaminierte Hände) eine Rolle.

Klinik

Neugeboreneninfektion. Bei Neugeborenen verursachen B-Streptokokken **Sepsis** und **Meningitis**. Die Infektion des Neugeborenen kann sich in den ersten postnatalen Stunden bis fünf Tagen („early-onset“) als Sepsis, Pneumonie oder Meningitis manifestieren. Sie kann sich auch erst nach einer Latenzzeit von sieben Tagen bis zu drei Monaten aus-



bilden („late-onset“) und äußert sich dann meist als Meningitis. Disponierend sind vorzeitiger Blasensprung, Frühgeburt, aufsteigende Infektion (Chorioamnionitis), Zervixinsuffizienz. Insbesondere sind solche Neugeborene gefährdet, deren Mütter bei gleichzeitiger Besiedlung des Geburtskanals mit B-Streptokokken einen niedrigen Spiegel von Antikörpern gegen B-Streptokokken aufweisen, so daß das Neugeborene nur über eine schwache Leihimmunität (s. u.) verfügt.

Erwachseneninfektionen. Bei Erwachsenen können B-Streptokokken neben den Puerperalinfektionen Endometritis und Sepsis auch eine Pyelonephritis, Arthritis, Osteomyelitis, Otitis media, Konjunktivitis, Impetigo, Pneumonie, Meningitis und Endokarditis auslösen.

Immunität

Als typische Eitererreger werden B-Streptokokken durch Phagozytose beseitigt. Kapselspezifische Antikörper kommen bei vielen Menschen vor; sie haben für die Abwehr offenbar eine besondere Bedeutung, denn Kinder von Müttern mit niedrigem Antikörpertiter („non-responder“), die vor der Geburt von ihrer Mutter keine typenspezifischen Antikörper übertragen bekommen haben („Leihimmunität“), sind besonders gefährdet, an einer B-Streptokokken-Infektion zu erkranken (s. o.).

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt in der Anzucht des Erregers aus Untersuchungsmaterialien und der anschließenden Gruppenbestimmung.

Untersuchungsmaterialien. Je nach Lokalisation des Krankheitsprozesses gelangen Blut (Sepsis), Liquor (Meningitis), Eiter bzw. Vaginal- oder Zervikalabstriche zur Untersuchung.

Anzucht. Zur Anzucht dient bluthaltiger Columbia-Agar, auf dem die Erreger einen deutlichen β -Hämolysehof entwickeln.

Identifizierung. Die gewachsenen B-Streptokokken werden meist *serologisch* durch Nachweis des gruppenspezifischen Zellwandantigens mittels spezifischer Antikörper differenziert. Ebenso kann die bio-

chemische Leistungsprüfung zur Identifizierung herangezogen werden. Hierbei spielt das CAMP-Phänomen (nach den Erstbeschreibern Christie, Atkins, Munch, Petersen), die pfeilförmige Hämolyseverstärkung durch *S. aureus*, eine Rolle.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. Die Antibiotikaempfindlichkeit der B-Streptokokken entspricht derjenigen von A-Streptokokken, d. h. es besteht ausnahmslos eine volle Empfindlichkeit gegen Penicillin G und gegen Cephalosporine.

Therapeutisches Vorgehen. Die kalkulierte Therapie der Sepsis/Meningitis des Neugeborenen wird entsprechend den Richtlinien der Meningitistherapie durchgeführt (s. S. 927 ff.), d. h. mit Ceftriaxon. Nach Sicherung der Diagnose B-Streptokokkeninfektion wird gezielt mit Penicillin G (hochdosiert) und, zur Wirkungsverstärkung, mit Gentamicin, weiterbehandelt.

Prävention

Antibiotikaprophylaxe. Die Prophylaxe der B-Streptokokkenerkrankung des Neugeborenen besteht bei Besiedlung der Mutter in der präpartalen oder intrapartalen Antibiotikagabe. Die Chemoprophylaxe wird bei kolonisierten Frauen (Prüfung in der 26.–28. SSW) durchgeführt, wenn einer der folgenden Risikofaktoren vorliegt: Frühgeburt (<37. Woche), vorzeitiger Blasensprung, Fieber unter der Geburt, Mehrlingsgeburt, mehrere vorherige Geburten. Die Sanierung einer B-Streptokokkenbesiedlung während der Schwangerschaft durch orale Antibiotikagabe ist mit einer Versagerquote von 20–70% behaftet. Im Gegensatz dazu kann die intravenöse Verabreichung von Ampicillin oder Penicillin G (bei Allergie Clindamycin oder Erythromycin) unter der Geburt eine Übertragung von B-Streptokokken auf das Kind erfolgreich verhindern. Da es zur Zeit weder eine aktive noch eine passive Immunisierung bei Mutter und Kind gibt, stellt die intravenöse Antibiotikagabe bei der Mutter während der Geburt bei gesichertem Vorkommen von B-Streptokokken die zur Zeit verlässlichste Prophylaxe dar.





ZUSAMMENFASSUNG: B-Streptokokken

Bakteriologie. Grampositive, kettenförmige Kokken, β -Hämolyse. Gruppenspezifisches Zellwandantigen B.

Vorkommen/Epidemiologie. Urogenital- und Intestinalschleimhaut. Bei Schwangeren sind bis zu 40% asymptomatische Trägerinnen. Übertragung durch Schleimhautkontakt (sexuell, während der Geburt).

Pathogenese. Infektion des Neugeborenen beim Durchtritt durch den Geburtskanal kann bei prädisponierenden Faktoren wie mütterlichem Antikörpermangel oder Frühgeburt zu Sepsis oder Meningitis führen.

Klinik. Infektionssymptomatik kann in den ersten fünf Tagen nach Geburt („early-onset“), oder erst nach einer Latenzzeit von sieben Tagen oder länger („late-onset“) auftreten. Manifestation als Sepsis bzw. Meningitis.

Labordiagnose. Anzucht auf bluthaltigen Kulturmedien; β -Hämolyse. Serologische Differenzierung von anderen β -hämolisierenden Streptokokken.

Therapie. Kalkuliert: Ceftriaxon; gezielt: Penicillin G, alternativ Erythromycin.

Immunität. Asymptomatische Infektion der Schleimhäute führt in der Regel zur Ausbildung einer auf das Neugeborene übertragbaren Immunität. Kinder von Non-Respondern sind stark infektionsgefährdet.

Prävention. Sanierung der Geburtswege präpartal. Bei Besiedlung der Mutter: Intrapartale Gabe von Penicillin G. Keine Immunisierung.

Meldepflicht. Tod an Puerperalsepsis.

2.3 Andere β -hämolisierende Streptokokken (C und G)

Streptokokken der Serogruppen C und G können Pharyngitis, Puerperalinfectionen, Sepsis und Endokarditis hervorrufen. Am häufigsten sind Haut- und Wundinfektionen (Tabelle 2.2, s. S. 212).

Da die Stämme dieser Serogruppen ebenfalls Streptolysin O produzieren, kann es auch nach Infektionen durch C- bzw. G-Streptokokken zu einem Anstieg des ASO-Titers und damit zu Verwechslung mit A-Streptokokkeninfektionen kommen.

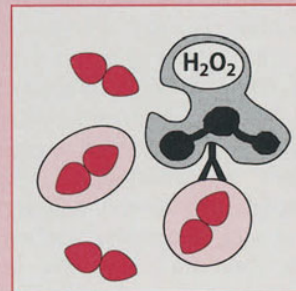
Die Erreger werden durch eine Agglutinationsreaktion identifiziert.

Streptokokken der Serogruppen C und G sind Penicillin-G-empfindlich.

2.4 Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken)

Pneumokokken bilden eine α -hämolisierende Spezies innerhalb der Gattung Streptococcus (Tabelle 2.1, S. 212). Sie unterscheiden sich von anderen α -hämolisierenden Streptokokkenspezies durch ihre Lagerung als Diplokokken, durch die Zusammensetzung des C-Polysaccharids in ihrer Wand und durch ihre Empfindlichkeit gegen Optochin und Galle.

Als typische Eitererreger erzeugen sie Lobär- und Bronchopneumonien, Meningitis und Sepsis sowie eitrige Infektionen im Hals-Nasen-Ohrenbereich und am Auge.



Streptococcus pneumoniae
lanzettförmige grampositive Diplokokken mit/ohne Kapsel
entdeckt 1881 von G. Sternberg und L. Pasteur, isoliert 1885 von L. Fränkel



STECKBRIEF

1881 isolierten Georg Miller Sternberg und Louis Pasteur unabhängig voneinander erstmals Pneumokokken. 1928 entdeckte Fred Griffith, daß abgetötete bekapselte Erreger, wenn zusammen mit lebenden unbekapselten Erregern in Mäuse injiziert, letzteren die Fähigkeit zur Kapselbildung übertragen. Er nannte dieses Phänomen Transformation. 1944 identifizierten Oswald Theodore Avery (1877–1955), C.M. MacLeod und Maclyn McCarty das transformierende Prinzip als DNS. Diese Entdeckungen stellten den Beginn der Molekulargenetik dar.

2.4.1 Beschreibung

Aufbau

C-Substanz. Die Zellwand der Pneumokokken enthält Peptidoglykan und Teichonsäure. Letztere heißt auch C-Substanz – wie bei β -hämolisierenden Streptokokken – und ist ein Antigen.

Im Serum von Patienten mit akuten Entzündungen tritt ein β -Globulin auf, das die C-Substanz der Pneumokokken ausfällt. Es wird als **C-reaktives Protein** (CRP) bezeichnet und gehört zu den „Akut-Phase-Proteinen“ (s. S. 30 ff.). Bildungsort ist die Leber, wo es nach Stimulation durch Interleukin-1 gebildet wird. CRP ist ein empfindlicher Entzündungsparameter.

Kapsel. Frisch isolierte Pneumokokkenstämme tragen eine Kapsel aus Polysaccharid, von der mehr als 80 verschiedene Serotypen bekannt sind. Die Kolonien von bekapselten Stämmen zeigen einen schleimigen Glanz; sie werden deshalb als S-Formen (engl. smooth: glatt) bezeichnet.

Die Kapseln erschweren die Phagozytose der Pneumokokken: Nur S-Formen sind virulent. Die Virulenz der Pneumokokken ist der Dicke der Kapsel proportional. So sind Pneumokokken vom Kapseltyp III besonders reich an Kapselsubstanz und daher hochvirulent. Schwere Pneumokokken-erkrankungen werden durch Kapseltypen ausgelöst, die Komplement über den alternativen Weg nicht aktivieren: Sie entgehen der komplementvermittelten Phagozytose, was sich besonders nachteilig in der Frühphase der Infektion, d.h. vor der Antikörperbildung, auswirkt.

Kolonien unbekapselter Stämme sind glanzlos, sie wirken wie aufgerauht; man bezeichnet sie da-

her als R-Formen (engl. rough: rauh). R-Formen sind avirulent.

Autolysin (Muraminidase). Dieses Enzym ist nicht kovalent an Lipoteichonsäure gebunden. Es stoppt die Zellwandsynthese aufgrund von Nährstoffmangel oder Antibiotika und löst die Quervernetzung des Mureins auf. Es ist für die Trennung der einzelnen Bakterienzellen bei der Zellteilung sowie für die bei älteren Kulturen zu beobachtende Autolyse der Pneumokokken verantwortlich.

Extrazelluläre Produkte

Pneumolysin. Dieses intrazelluläre Hämolysin wird bei der Autolyse der Zellen frei.

Es wirkt als thiol-aktiviertes Zytolysin, indem es sich an Cholesterol von Zellmembranen bindet, sich in diese inseriert und durch Oligomerisierung von 20–80 Molekülen eine transmembranöse Pore bildet, was zum Zelltod führt. In sublytischen Dosen hemmt Pneumolysin die Funktion von Phagozyten und Lymphozyten.

Darüber hinaus aktiviert Pneumolysin das Komplement über den klassischen Weg, indem es sich an die Fc-Region von IgG bindet; aus Monozyten kann es IL-1 β und TNF- α freisetzen.

Weitere Produkte. Pneumokokken können weiters Hyaluronidase und IgA1-Protease sezernieren.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Pneumokokken sind sehr empfindlich gegen Kälte, saure und alkalische pH-Werte sowie Austrocknung, weswegen das Untersuchungsmaterial schnell verarbeitet werden sollte. Die ausgeprägte Galle-Empfindlichkeit der Pneumokokken beruht darauf, daß Galle die Muraminidase (s.o.) aktiviert. Sie wird differentialdiagnostisch im Labor ausgenutzt (s. S. 227).

Vorkommen

Pneumokokken kommen beim Menschen sowie bei Affen, Ratten und Meerschweinchen vor. Zwar kolonisieren sie die Rachenschleimhaut bei 40–70% aller gesunden Personen, wobei die Trägerrate in Kasernen und Kindergärten durch engen Kontakt besonders hoch ist. Die bei Trägern gefundenen Stämme sind i.a. jedoch unbekapselt, weswegen sie keine unmittelbare Infektionsgefahr darstellen.



2.4.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Bei Erwachsenen stehen Pneumokokken als Erreger der eitrigen Meningitis an erster Stelle. In Entwicklungsländern sind Pneumokokkenpneumonien eine häufige Todesursache. Alkoholiker und Milzexstirpierte sind besonders gefährdet, an generalisierenden Pneumokokkeninfektionen (Pneumonie, Sepsis, Meningitis) zu erkranken. Bei Kindern stehen Pneumokokken hinter *Neisseria meningitidis* als Erreger von eitriger Meningitis an zweiter Stelle. Die Meningitis entsteht meistens als Komplikation einer Otitis media.

Übertragung

Die Pneumokokkeninfektion wird selten von Mensch zu Mensch übertragen; i. a. dürfte es sich um endogene Infektionen handeln.

Pathogenese

Adhärenz. Nach Übertragung kolonisieren die Pneumokokken zunächst den oberen Respirationstrakt. Mittels bisher nur unzureichend beschriebener Oberflächenmoleküle (z. B. das Protein *psaA*) bindet sich der Erreger an Glykokonjugatrezeptoren auf den Epithelzellen. Kürzlich beschriebene Neuraminidasen des Erregers könnten durch Sialinsäureabspaltung weitere Rezeptoren freilegen.

Die Ausschüttung von Zellwandkomponenten induziert über die Freisetzung von IL-1 β und TNF- α die Ausbildung von PAF-Rezeptoren auf den Pneumozysten und Endothelzellen, an die sich die Pneumokokken ebenfalls binden können.

Invasion. Wie der Erreger vom oberen Respirationstrakt in tiefergelegene Regionen wie die Paukenhöhle (Otitis media), die Nasennebenhöhlen (Sinusitis) und die Lungen (Pneumonie) oder schließlich ins Blut (Sepsis, Meningitis) gelangt, ist nicht bekannt.

Etablierung. Im oberen Respirationstrakt muß sich der Erreger der zilienbedingten Elimination erwehren. Pneumolysin ist in der Lage, diesen Resistenzmechanismus zu hemmen und zilienträgende Epithelzellen zu zerstören. Ebenso kann Pneumolysin Abwehrzellen wie Granulozyten und Lym-

phozyten funktionell beeinträchtigen und in höheren Dosen durch Porenbildung lysieren.

Die Polysaccharidkapsel wirkt phagozytosehemmend. Dies wird durch die Maskierung gebundener Komplementkomponenten erreicht, die dadurch nicht zur Opsonisierung führen – sie werden von entsprechenden Rezeptoren auf Phagozyten nicht mehr erkannt.

IgA1-Protease kann die Etablierung auf der Schleimhaut durch den Abbau von IgA-Antikörpern unterstützen.

Gewebeschädigung. Die Schädigung bei Pneumokokkeninfektionen wird entscheidend von der induzierten Entzündungsreaktion bedingt. Murein und Lipoteichonsäure sowie Pneumolysin können Komplement aktivieren und auch die Freisetzung von TNF- α und IL-1 β induzieren.

Während die Bindung von Komplementkomponenten an der Zellwand der Pneumokokken auf Grund der Kapsel ohne opsonisierenden Effekt ist, bleibt die inflammatorische Wirkung des abgespaltenen C5a und des C3a voll erhalten.

Die besondere Bedeutung der Entzündungsreaktion zeigt sich an dem typischen Ablauf der **Lobärpneumonie** (Abb. 2.2). Im Stadium der Anschoppung sind die Blutgefäße prall gefüllt, es bildet sich in den Alveolen ein entzündliches Exsudat, in dem sich die Bakterien stark vermehren; die Flüssigkeit reduziert den Gasaustausch, woraus Atemnot und reflektorisch Tachypnoe resultieren. Da sich die Bakterien entlang der Kohnschen Poren ausbreiten, verbleibt die Entzündung in der Struktur des Lobus. Nach 2–3 Tagen strömen polymorphkernige Granulozyten und Erythrozyten ein; in den Alveolen finden sich massenhaft Bakterien, Erythrozyten und Fibrin, die Lunge verliert makroskopisch ihre Konsistenz und wirkt wie Lebergewebe: Rote Hepatisation. Am 4. und 5. Tag strömen weitere Granulozyten ein, die Farbe der Lunge wechselt ins Gräuliche: Graue Hepatisation. Gleichzeitig setzt die Bildung opsonisierender Anti-Kapsel-Antikörper ein, so daß die Pneumokokken jetzt von polymorphkernigen Granulozyten phagozytiert und abgetötet werden können; es entsteht Eiter. Allmählich strömen mononukleäre Phagozyten ein und phagozytieren die vorhandenen Zelltrümmer, die Heilungsphase setzt ein, der Prozeß löst sich auf: Lyse.

Das Pneumolysin hat auch direkte zytotoxische Wirkungen, indem es Poren in cholesterinhaltige Membranen implantiert. Die nach Pneumokokkenmeningitis und -otitis beobachtete Schwerhörigkeit



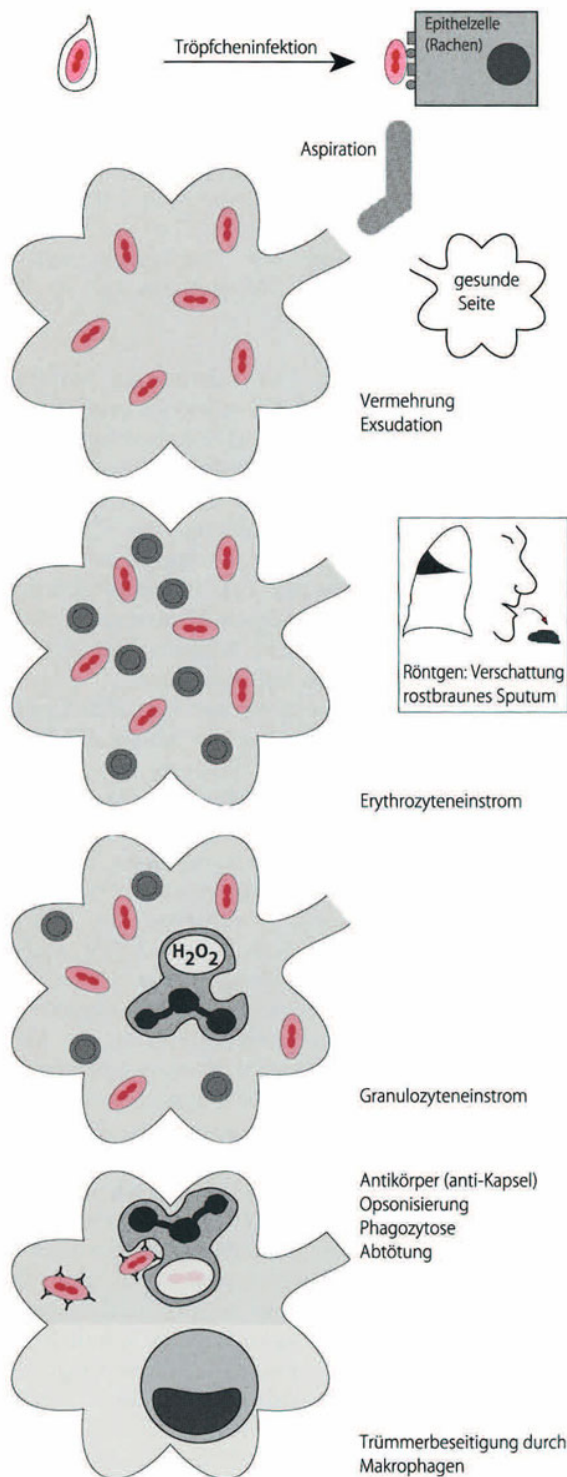


Abb. 2.2. Pathogenese der Pneumokokken-Pneumonie

wird auf das Eindringen von Pneumolysin in die Scala tympani und den resultierenden Gewebeschaden zurückgeführt.

Klinik

Lobärpneumonie. Nach einer Inkubationszeit von 1–3 Tagen beginnt die Krankheit plötzlich mit Schüttelfrost, Fieber, schwerem Krankheitsgefühl, Husten, Atemnot und, bei einer begleitenden Pleuritis, mit Thoraxschmerzen. Das reichlich vorhandene Sputum ist rostbraun. Das Blutbild zeigt eine Linksverschiebung mit toxischer Granulation. Die Erkrankung erreicht nach etwa einer Woche ihren Höhepunkt und geht dann bei günstigem Verlauf in eine „Krise“ mit Heilung über.

Bronchopneumonie. Die Bronchopneumonie ist heute in Deutschland häufiger als die Lobärpneumonie. Sie geht mit einem multiplen herdförmigen Befall des Lungengewebes einher; die einzelnen Herde sind bis zu kirschgroß.

Bronchopneumonien finden sich vorwiegend bei Kindern und bei Senioren, während die Lobärpneumonie charakteristischerweise Jugendliche befällt.

Weitere Pneumokokken-Erkrankungen. Pneumokokken sind die häufigsten Erreger von eitriger Meningitis (s. S. 927) bei Erwachsenen. Weitere Erkrankungen sind: Lungenabszeß, Pleura-Empyem, Perikarditis, Endokarditis, Sepsis und Gonarthrit.

Im Rahmen einer direkten Ausbreitung von Pneumokokken vom Nasopharynx aus können eine Otitis media, Sinusitis oder Mastoiditis entstehen.

Pneumokokken werden häufig als Konjunktivitiserreger bei Neugeborenen und Kleinkindern mit Tränenwegsstenosen gefunden. Die Pneumokokkenkonjunktivitis aller Altersklassen ist wegen ihres häufigen Übergangs in ein Ulcus serpens corneae gefürchtet. Dieses hat eine Tendenz zur Perforation binnen weniger Tage; die entstehende Endophthalmitis kann zur Erblindung führen.



Immunität

Als typische extrazelluläre Bakterien (s. S. 137) werden Pneumokokken durch Phagozyten abgetötet. Antikörper gegen Kapselsubstanz verbessern im Zusammenwirken mit Komplement (C3b) die Phagozytose. Antikörper gegen die Kapselsubstanz treten wenige Tage nach Infektionsbeginn auf; nach einer Woche sind hohe Titer erreicht. Zu diesem Zeitpunkt setzt die Phagozytose massiv ein; klinisch imponiert dieses Stadium als Krise. Für die Pneumokokkeninfektion ist demzufolge die spezifische humorale Abwehr entscheidend. Im Gegensatz zu Staphylokokkeninfektionen gibt es bei Pneumokokkeninfektionen eine Infektionsimmunität. Diese ist typenspezifisch, d.h. sie richtet sich gegen das jeweilige Kapselmateriale. Auch bildet sie die Grundlage für die Schutzimpfung (s. S. 144).

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt in der Anzucht des Erregers, bei Meningitis in der Mikroskopie in Verbindung mit dem Direktnachweis von Kapselantigenen.

Untersuchungsmaterial. Als Untersuchungsmaterialien dienen bei Pneumonie Sputum und Blut, bei Sepsis Blut und Urin, bei Meningitis Liquor und Blut. Bei Lokalisationen in anderen Körperhöhlen gelangen Punktate oder Abstriche zur Untersuchung.

Blut, Liquor oder Gelenkpunktate müssen am Krankenbett in ein vorgewärmtes Medium gegeben werden (z.B. eine vorgewärmte Blutkulturflasche); diese soll bei 35 °C aufbewahrt werden, bis der Abtransport erfolgt. Zwischen Materialentnahme am Krankenbett und Anlage im Labor dürfen nicht mehr als 2 h vergehen; anderenfalls besteht die Gefahr der Überwucherung durch die physiologische Begleitflora. Bei allen Patienten mit schwerer Pneumonie sollten Blutkulturen zusätzlich zur Sputumprobe eingeschickt werden.

Mikroskopie. Nur einwandfrei gewonnenes Sputum (reichlich polymorphkernige Granulozyten, <25 Epithelzellen pro Gesichtsfeld) sollte zur Sputumuntersuchung angenommen werden. Ein Grampräparat aus dem Sputum kann erste Hinweise geben, wenn es massenhaft grampositive Diplokokken enthält. Die einzelnen Kokken sind nach einer Seite hin zugespitzt, vergleichbar einer Kerzenflamme oder einer Impflanzette. Da es sich jedoch

hierbei auch um vergrünende Streptokokken handeln kann, muß die Mikroskopie durch Anzucht und anschließende Identifizierung abgesichert werden. Sind Kapseln vorhanden, so umgeben sie jeweils ein Kokkenpaar.

Im Liquor cerebrospinalis finden sich mikroskopisch grampositive Diplokokken und polymorphkernige Granulozyten. Die Sensitivität der Mikroskopie liegt bei 25–50%.

Anzucht. Pneumokokken vermehren sich sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen. Anzucht erfolgt auf Anreicherungsmedien, z.B. Rindfleischbouillon mit Zusatz von Serum, Plasma, Blut oder Aszites. Nach 24 h Bebrütungszeit zeigen sich die charakteristischen vergrünenden Kolonien. Auf Schaf- oder Pferdeblutagar erzeugen Pneumokokken eine α -Hämolyse. Pneumokokken wachsen besser bei einer CO₂-Spannung von 5%. Schon nach 48 h Bebrütung setzt bei den zerfallenden Kolonien eine Autolyse ein, die als zentrale Eindellung ins Auge fällt.

Biochemische Differenzierung. Die Optochin-Empfindlichkeit dient der Abgrenzung in Kultur gewachsener Pneumokokken von anderen vergrünenden Streptokokken. Optochin (Äthyl-Hydrocuprein) aktiviert die Muraminidase der Pneumokokken, die autolytisch die Mureinschicht der Zellwand zur Auflösung bringt. Bei Auflegen eines Optochinblättchens auf den beimpften Blutagar entsteht nach 24 h Bebrütung ein Hemmhof. Diesem Test steht die Prüfung auf Gallelöslichkeit gleichwertig gegenüber. Letztere ist nach 15 min ablesbar.

Serologische Identifizierung. Die Typenidentifizierung erfolgt mittels Antikörpern in verschiedenen Verfahren. Sie dient zur Klärung epidemiologischer Fragen. Bei der Neufeldschen Kapselquellenreaktion wird das Untersuchungsmaterial mit polyvalenten Antisera vermischt und nach Inkubation mikroskopiert: Die Antikörper führen typenspezifisch zu einem sichtbaren Aufquellen der Kapsel. Diese Reaktion erlaubt die Identifizierung des Serotyps, was heute nur noch von epidemiologischer Bedeutung ist.

Antigen-Direktnachweis. Der direkte Nachweis von Pneumokokken-Kapsel-Polysaccharid ist mit Agglutinationstests und mit der Gegenstromelektrophorese möglich. Untersucht werden Sputum, Urin und insbesondere Liquor. Beide Verfahren können



zwar schnell die Erregerdiagnose liefern, auf Grund der mangelhaften Sensitivität (23–50%) sind sie aber kein Ersatz für die Anzucht bzw. Mikroskopie.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. Pneumokokken sind primär empfindlich gegen Penicilline und andere Betalaktam-Antibiotika, Makrolide, Clindamycin und Glykopeptide. Inzwischen sind, v.a. in Ungarn, Spanien und Südafrika infolge unkritischer Antibiotika-Therapie und freier Penicillinverfügbarkeit („Volksnahrungsmittel“!), penicillinresistente Stämme aufgetaucht, bei denen Penicillin-Bindeproteine so verändert sind, daß ähnlich wie bei MRSA-Stämmen von *S. aureus* (s. S. 200) viele β -Laktamantibiotika versagen.

Therapeutisches Vorgehen. Für die kalkulierte Therapie der eitrigen Meningitis wird entsprechend den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) initial Ceftriaxon verordnet. Bei Verdacht auf eine Meningitis mit penicillinresistenten Pneumokokken sollte Ceftriaxon mit Rifampicin kombiniert werden. Gelegentlich ist bei raschem Erregerzerfall eine Herxheimer-Reaktion beschrieben worden. Bei Sepsis wird nach den Regeln der Sepsistherapie verfahren, d.h., eines der empfohlenen Therapieschemata (s. S. 915 ff.) kommt zur Anwendung; Drittgenera-

tionscephalosporin (z.B. Ceftriaxon) plus Aminoglykosid *oder* Piperacillin-Tazobactam *oder* ein Carbapenem. Da bei ambulant erworbener **Pneumonie** neben Pneumokokken eine Vielzahl von Erregern in Frage kommt, werden Makrolide empfohlen. Auch Doxycyclin wird mit gutem Erfolg eingesetzt. Bei alten Patienten mit Begleiterkrankungen ist die Gabe von Ceftriaxon von Vorteil. Bei HNO-Infektionen empfiehlt sich ein geschütztes Aminopenicillin (z.B. Augmentan) oder ein orales Cephalosporin. Bei Verdacht auf eine Infektion mit penicillinresistenten Pneumokokken (z.B. Spanienheimkehrer) sind Clindamycin oder Makrolide therapeutische Alternativen.

Für die gezielte Therapie, d.h. bei nachgewiesener ursächlicher Rolle von Pneumokokken, wird Penicillin G verordnet, bei Vorliegen eines Penicillin-G-resistenten Stammes Ceftriaxon oder Vancomycin und Rifampicin.

Prävention

Vakzine. Eine Vakzine für Risikogruppen (Asplener, alle Immunsupprimierten, alle Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen, Personen über 60 Jahre) aus Polysacchariden der häufigsten Kapseltypen (80% aller bakteriämischen Pneumokokkeninfektionen) steht zur Verfügung.



ZUSAMMENFASSUNG: Pneumokokken

Bakteriologie. α -hämolisierende, grampositive lanzettförmige Diplokokken; im Gegensatz zu anderen vergärenden Streptokokken gallelöslich und optochinempfindlich. Fakultative Anaerobier.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Temperatur-, optochin-, gallen- und pH-sensibel.

Vorkommen. Rachenschleimhaut und Konjunktiva von Menschen.

Epidemiologie. Verursacher von Otitiden, Pneumonien und Meningitiden im Kindesalter. Auch bei Erwachsenen Erreger von eitrigen Meningitiden und Pneumonien.

Zielgruppe. Kinder und ältere Erwachsene, v.a. Alkoholiker und Asplener.

Übertragung. Selten Übertragung von Mensch zu Mensch. Meist endogene Infektion.

Pathogenese. Nach Adhäsion und Vordringen in tiefere Regionen (Nebenhöhlen, Paukenhöhle, Lunge, Blut, Liquor) Induktion einer eitrigen Entzündungsreaktion (Zellwand, Pneumolysin); Etablierung durch Antiphagozytenkapsel, Pneumolysin und IgAase.

Klinik. Lobärpneumonie, Bronchopneumonie, Otitis media, Ulcus serpens corneae. Bei jungen Erwachsenen: Lobärpneumonie; bei alten Patienten und Kindern: Bronchopneumonie, Meningitis.





Labordiagnose. Anzucht der Erreger aus Blut und Sputum, Antigennachweis im Liquor cerebrospinalis. Bei HNO- und Augeninfektionen Anzucht aus Abstrichmaterial.

Therapie. Kalkuliert: Bei Meningitis Ceftriaxon, Sepsisbehandlung mit Ceftriaxon plus Aminoglykosid, Piperacillin + Tazobactam oder Carbapenem. Makrolide bei ambulant

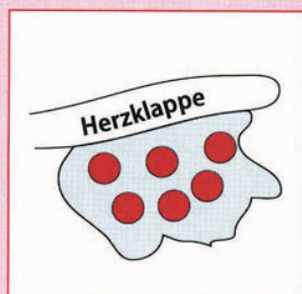
erworbener Pneumonie, bei alten Patienten mit Begleiterkrankungen Ceftriaxon, Augmentan bei HNO-Infektionen. Gezielt: Penicillin G, alternativ Clindamycin oder Makrolide; bei Penicillinresistenz: Ceftriaxon bzw. Vancomycin + Rifampicin.

Prävention. Schutzimpfung.

2.5 Sonstige vergrünende Streptokokken (ohne Pneumokokken) und nichthämolisierende Streptokokken

Diese Spezies von α -hämolisierenden (Viridans-Streptokokken) und nichthämolisierenden Streptokokken gehören zur physiologischen Schleimhautflora des Menschen. Als fakultativ pathogene Erreger sind v.a. *S. sanguis* und *S. mutans* für Endocarditis lenta und Karies verantwortlich (Tabelle 2.4).

STECKBRIEF



Vergrünende Streptokokken
grampositive Kokken in einer Vegetation an einer Herzklappe

Tabelle 2.4. Vergrünende Streptokokken: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>S. bovis</i>	Sepsis, Endokarditis
<i>S. mutans</i>	Endokarditis
<i>S. sanguis</i>	Karies
<i>S.-anginosus-Gruppe</i>	Abszesse Sinusitis Meningitis

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Viridans-Streptokokken lassen sich mit gängigen Desinfektionsmitteln leicht abtöten.

Vorkommen

S. sanguis und *S. mutans* sind Bestandteil der physiologischen Bakterienflora auf Haut und Schleimhäuten beim Menschen und bei gewissen Tierespezies. Beim Menschen finden sich *S. mutans* und *S. sanguis* v.a. auf der Zahnoberfläche und auf der Pharyngealschleimhaut. Ihre Fähigkeit zu anaerober Vermehrung erklärt, warum sie bis tief in die Zahntaschen hinein zu finden sind.



2.5.1 Beschreibung

Aufbau

Vergrünende Streptokokken sind einfacher aufgebaut als die β -hämolisierenden Streptokokken. So fehlt ihnen bis auf wenige Ausnahmen ein C-Polysaccharid, so daß eine Gruppenbestimmung nach Lancefield nicht vorgenommen wird.

Extrazelluläre Produkte

Als extrazelluläre Produkte bilden manche Spezies (i.e. *S. mutans*) Dextran, das als Matrix der Plaques bei der Kariogenese eine wichtige Rolle spielt.

2.5.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Karies. Die Karies ist eine Volkskrankheit. Im Alter von 7 Jahren haben 95% der Kinder in Industriestaaten Karies. Ein auffallend kariesfreies Gebiß findet man bei Menschen mit Fruktoseintoleranz.

Endocarditis lenta. Endocarditis lenta und andere Infektionen durch vergrünende Streptokokken hingegen sind seltene Erkrankungen, weil sie prädisponierende Faktoren (Herzklappenschädigung usw.) voraussetzen.

Übertragung

Die Erreger werden von der Mutter auf das Kind bereits im 1. Lebensjahr übertragen.

Pathogenese

Karies. *S. mutans* und *S. sanguis* sind zu je 1/3 für das Krankheitsbild der Karies (Zahnfäule) verantwortlich.

Voraussetzung für die Entstehung der Karies ist die Bildung einer Plaque auf der Zahnoberfläche: Die Zahnoberfläche ist von einer dünnen Schicht aus Proteinen und Glykoproteinen, der Cuticula dentis (Schmelzoberhäutchen) überzogen, auf der sich *S. sanguis* und *S. mutans* ansiedeln. Sie produzieren Dextrane, die ihnen und anderen Bakterien als Matrix zum Anheften dienen. Nach wenigen Tagen siedeln sich auch Propionibakterien, Laktobazillen, Aktinomyzeten und Leptotrichia an. So entsteht in 10–20 Tagen durch deren Vermehrung eine dicke Schicht, die Plaque, wenn sie nicht durch mechanische Einwirkungen, wie Zahnseide, Interdentalbürsten oder Munddusche entfernt wird. Die Plaque kalzifiziert schnell und wird zum Zahnstein.

Dieses bakterielle Konglomerat zeigt einen überwiegend anaeroben Metabolismus und produziert Milchsäure, die den Zahnschmelz zur Auflösung bringt und damit die Kariogenese vorantreibt.

Die demineralisierende Milchsäure wird von den Plaquebakterien aus den Oligosacchariden der Nahrung gebildet. Auch Dextran und andere Polysaccharide spielen in der Kariogenese eine Rolle, nicht nur als mechanischer Faktor, der das Zusammenbacken der Bakterien erleichtert, sondern auch, indem die Polysaccharide als Substrat für die Produktion von Oligosacchariden und, daraus entstanden, Milchsäure dienen (Verlängerung der Azidogenese).

Die Plaquebildung ist dort am stärksten ausgeprägt, wo die Selbstreinigungsmechanismen der Mundhöhle nicht wirksam werden und wo die tägliche mechanische Reinigung nicht ausreicht, also auf Zahnhälsen, in Zahntaschen, Interdentalräumen und Fissuren.

Endocarditis lenta (Subakute Endokarditis). Bei dieser lebensbedrohlichen Erkrankung, auch als **Lenta-Sepsis** bezeichnet, siedeln sich vergrünende Streptokokken, die bei einer transitorischen Bakteriämie nach kleinen Verletzungen im Mundbereich, z. B. bei Zahnextraktionen oder bei Taschensanierung in die Blutbahn gelangt sind, auf vorgeschädigten Herzklappen an. Die Herzklappe ist in der Regel narbig verändert, meist auf Grund eines akuten rheumatischen Fiebers im Gefolge einer Infektion mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A (s. S. 213). Durch Vernarbung kommt es zu Veränderungen der hämodynamischen Verhältnisse, Thrombozytenzerfall und infolgedessen zu Fibrinablagerungen auf der Klappe. Die vorbeiströmenden Erreger bleiben in dem Fibrinnetz hängen, wo sie sich vermehren können. Die Vermehrung wird begünstigt, weil die lokale Infektabwehr schwach ist, da die Phagozyten mit dem Blutstrom weggeschwemmt werden und weil die Fibrinschicht die Bakterien schützt. Die Erreger vermehren sich, es kommt zu weiteren Fibrinauflagerungen, und wenn sich der Zyklus oft genug wiederholt hat, entsteht ein als Vegetation bezeichneter Thrombus (Abb. 2.3).

Die Vegetationen können sich ablösen und als Thromben Embolien mit entsprechender Symptomatik in den Hirnarterien, den Koronararterien und den Arterien anderer Organe verursachen. Die Thromben enthalten, insbesondere, wenn sie sich von der äußeren Schicht der Vegetationen ablösen, selten Bakterien (Abb. 2.3).

Klinik

Karies. Klinisch ist die Karies durch Defekte im Zahnschmelz gekennzeichnet. Anfangs kommt es zu einer bräunlichen Verfärbung des Zahnschmelzes, der in der Folge aufweicht und das Vordringen der Karies in Richtung Zahnpulpa ermöglicht. Die Irritation der Pulpa (Pulpitis) führt zu Zahnschmerzen. Wird der Prozeß nicht sanierend behandelt, stirbt die Pulpa ab (Pulpagangrän).

Endocarditis lenta. Manchmal besteht ein anamnestischer Zusammenhang zu vorausgegangenen Zahnextraktionen, Tonsillektomie, Endoskopien oder Blasenkatheterisierungen.

Der klinische Verlauf der Endocarditis lenta ist gewöhnlich subakut. Charakteristisch sind Herzgeräusche. Der Patient klagt über Abgeschlagenheit, Nachtschweiß und Gelenkschmerzen. Die Körper-



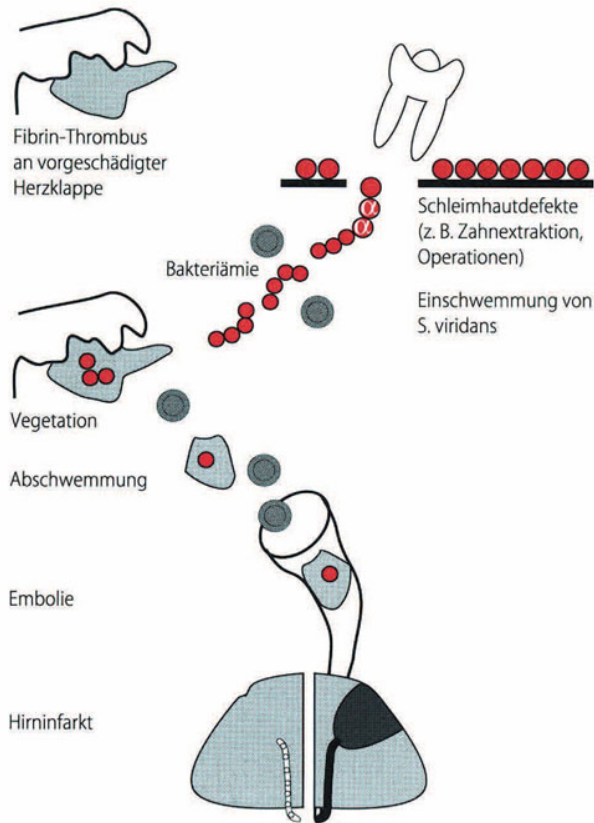


Abb. 2.3. Pathogenese der Endocarditis lenta

temperatur ist oft subfebril und hält wochenlang an. Bei der Untersuchung fallen Herzgeräusche und Pulsbeschleunigung auf, in der Haut petechiale Blutungen. An den Fingerspitzen können sich die sog. „Oslerschen Knoten“ bilden, subkutane, erythematöse Papeln. Unter den Fingernägeln finden sich lineare, sog. Splitterblutungen. Oft besteht eine Splenomegalie. Das Gesicht kann eine bräunliche Färbung annehmen (*Café-au-lait-Gesicht*). Embolien im Hirn äußern sich in apoplektischen Insulten. Die zunehmende Klappenstrukturen endet in einer Herzinsuffizienz.

An künstlichen Herzklappen sind vergrünende Streptokokken meist als Erreger der Spätendocarditis zu finden, d.h. mehr als 2 Monate nach Implantation der Kunstklappe.

Immunität

Gegen vergrünende Streptokokken gibt es keine Immunität, da sie zur körpereigenen Standortflora

gehören. Nach einer Endocarditis lenta bildet sich keine lokale Immunität aus, da die lokale Abwehr an den Herzklappen extrem schwach ausgebildet ist. Das beruht einmal darauf, daß Phagozyten an den Klappen fortgespült werden und keine Chance haben, sich festzusetzen und zu phagozytieren, zum anderen aber auch darauf, daß die Bakterien in der Vegetation vor dem Zugriff der Phagozyten geschützt sind.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose bei Endocarditis lenta liegt in der Anzüchtung der Erreger aus Blutkulturen und der anschließenden biochemischen Differenzierung.

Untersuchungsmaterial. Es werden 4–6 Blutproben, optimal im Temperaturanstieg, innerhalb von 24 h entnommen und in vorgewärmten Blutkulturflaschen ins Labor gebracht.

Mikroskopie. Mikroskopisch erscheinen die vergrünenden Streptokokken als Kettenkokken.

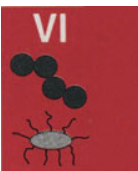
Anzucht. Die Anzucht gelingt auf Basiskulturmedien, z.B. auf Blutagarplatten, die Schafblut enthalten. Dort bilden die vergrünenden Streptokokken kleine, 0,5 bis 1,0 mm im Durchmesser betragende Kolonien, die von einem α -Hämolyse-Hof umgeben sind.

Biochemische Differenzierung. Von den isolierten Kolonien wird zur Speziesidentifizierung eine „Bunte Reihe“ angelegt. Hierfür gibt es kommerziell erhältliche Testsysteme (z.B. Api Strep). Differentialdiagnostisch wichtig ist die Abgrenzung von den Pneumokokken (Optochin-Empfindlichkeit oder Gallelöslichkeit) und den Enterokokken (Salzresistenz und Äskulinspaltung).

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. Viridans-Streptokokken sind primär empfindlich gegenüber Penicillin G, Aminopenicillinen und Cephalosporinen. Gegenüber Aminoglykosiden sind sie, wenn nicht in Kombination mit β -Laktamantibiotika gegeben, unempfindlich.

Therapeutisches Vorgehen. Therapie der Wahl bei Endocarditis lenta ist die hochdosierte Gabe von Penicillin G über vier Wochen in Kombination mit einem Aminoglykosid in den ersten zwei Wo-



chen. Damit wird ein synergistischer bakterizider Effekt erreicht: Penicillin G lockert die Peptidoglykanschicht auf, was den Einstrom von Aminoglykosiden in das Innere der Bakterienzelle erleichtert, so daß die Aminoglykoside nun ihren intrazytoplasmatischen Wirkort an den Ribosomen erreichen.

Prävention

Karies. Die wichtigste Maßnahme zur Vermeidung ist eine adäquate Mundhygiene (Zähneputzen, Entfernen der Plaques). Eine regelmäßige Entfernung der Plaques durch den Zahnarzt ist sinnvoll. Engmaschige zahnärztliche Kontrollen und ggf. Eingriffe sorgen dafür, daß ein kariöser Prozeß sich

nicht zu sehr ausdehnt. Der Genuß freier Zucker sollte nach Möglichkeit eingeschränkt werden.

Ein Zusatz von Fluorid zu Zahnpasten hat sich bewährt; die allgemeine Fluoridierung von Trinkwasser ist in Deutschland aus Gesetzesgründen nicht möglich: Fluoridionen sind Arzneimittel im Sinne des Arzneimittelgesetzes und dürfen daher nicht dem Trinkwasser zugefügt werden!

Endocarditis lenta. Patienten mit künstlichen oder vorgeschädigten Herzklappen sollten vor jedem Eingriff, der eine Bakteriämie auslösen könnte, d.h. vor Zahnextraktionen, Taschensanierung, Operationen, aber auch vor endoskopischen Eingriffen und Katheterisierung prophylaktisch Amoxicillin, bei Penicillinallergie Erythromycin erhalten (s. S. 921).



ZUSAMMENFASSUNG: Vergrünende Streptokokken und nichthämolisierende Streptokokken

Bakteriologie. Grampositive, fakultativ anaerob wachsende Kettenkokken mit α -Hämolysen, ohne Gruppenantigen und ohne Kapsel.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Vergleichsweise empfindlich gegen Umwelteinflüsse.

Vorkommen. Als physiologische Bakterienflora auf Haut und Schleimhäuten des Menschen.

Epidemiologie. Weltweit verbreitet.

Rolle als Krankheitserreger. Erreger der Karies, der subakuten bakteriellen Endokarditis (E. lenta), dentogener Abszesse.

Zielgruppe. Karies: Menschen mit mangelnder Zahnhygiene (Plauebildung). Endocarditis lenta: Menschen mit vorgeschädigten Herzklappen (rheumatische Genese).

Pathogenese. Karies: Mangelnde Zahnhygiene \rightarrow Plauebildung \rightarrow Erregerabsiedlung und Vermehrung \rightarrow Matrixbildung \rightarrow Ansiedlung sekundärer Erreger mit anaerobem Metabolismus \rightarrow Milchsäureentstehung \rightarrow Auflösung des Zahnschmelzes.

Endocarditis lenta: Verletzung im Mundbereich \rightarrow transiente Bakteriämie \rightarrow Absiedlung auf vorgeschädigter Herzklappe \rightarrow Entstehung von Vegetationen \rightarrow Embolien mit entsprechender Symptomatik.

Zielgewebe. Karies: Zahnlöcher, Fissuren, periodontische Taschen.

Endocarditis lenta: Vorgeschädigte Herzklappen.

Klinik. Karies: Zahnfäule, Schmelzdefekte, Pulpitis, Pulpagangrän.

Endocarditis lenta: Anamnestisch häufig Zahnextraktion, subakuter Verlauf, petechiale Hautblutungen, Herzgeräusch, weicher Milztumor.

Labordiagnose. Wiederholte Blutkulturen. Erregernachweis: Anzucht auf bluthaltigen Nährböden. Identifikation: Hämolysverhalten und biochemische Leistungsprüfung.

Therapie. Karies: Zahnsanierung.

VI





Endocarditis lenta: Hochdosierte Gabe von Penicillin G in Kombination mit einem Aminoglykosid (Synergismuseffekt).

Prävention. Endokarditis-Prophylaxe v.a. bei Zahnextraktion und schon bestehender Herzklappenschädigung mit Amoxicillin.



Tabelle 3.1. Enterococcus: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	grampositive Kokken
aerob/anaerob	fakultativ anaerob
Kohlenhydratverwertung	fermentativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	nein
Katalase	negativ
Oxidase	negativ
Besonderheiten	Vermehrung bei 6,5% NaCl Leucinaminopeptidase: + Pyrrolydonylarylamidase: +

Enterokokken bilden eine Gattung grampositiver Kettenkokken in der Familie der Streptococcaceae (Tabelle 3.1). Durch den Besitz des D-Polysaccharids in der Wand sind sie mit den D-Streptokokken nahe verwandt, machen aber keine β -Hämolyse. Die Gattung enthält die medizinisch relevanten Spezies *Enterococcus* (*E.*) *faecalis* und *E. fae-*

Tabelle 3.2. Enterokokken: Arten und Krankheiten

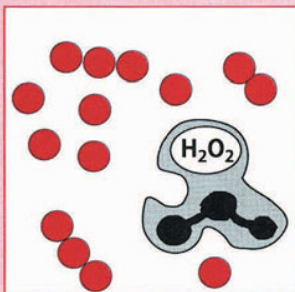
Arten	Krankheiten
<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>	Sepsis Endokarditis Harnwegsinfektionen Peritonitis Cholezystitis, Cholangitis Weichteilinfektionen Wundinfektionen (Brandwunden) katheterassoziierte Infektionen

cium (Tabelle 3.2). Enterokokken sind von zunehmender Relevanz wegen der Zunahme antibiotikaresistenter Stämme auf Intensivstationen und wegen der Problematik der Vancomycin-Resistenz bei *E. faecium*.

Von den Enterokokken sind andere katalasenegative grampositive Kokken abzugrenzen.

3.1 Enterococcus faecalis und Enterococcus faecium

E. faecalis und *E. faecium* sind wichtige Erreger von Harnwegsinfektionen und von nosokomialen Infektionen wie Peritonitis und Sepsis, sowie gelegentlich von Endokarditis (Tabelle 3.2).



Enterokokken
grampositive Kokken in Eiter
entdeckt 1899 von Thiercelin (im Darm) und MacCallum und Hastings (bei Endokarditis), Abgrenzung von Streptokokken 1984 von K. H. Schleifer und R. Kilpper-Balz

3.1.1 Beschreibung

Aufbau

Murein. Enterokokken zeigen den typischen Wandaufbau der Streptokokken mit einer mehrschichtigen Peptidoglykanschicht.

Gruppe-D-Antigen. Die meisten Enterokokken besitzen eine Lipoteichonsäure (LTS), das Gruppe-D-Antigen nach Lancefield, wodurch Enterokokken mit den D-Streptokokken verwandt sind. Sie erzeugen aber *keine* β -Hämolyse.

Aggregationssubstanz (AS). Dieses Zellwandprotein bindet sich an Rezeptoren für Fibronectin und Integrine.

Extrazelluläre Produkte

Enterokokken sezernieren mehrere Enzyme, die bei Invasion, Etablierung und Schädigung eine Rolle spielen, so Gelatinase, Hyaluronidase, Zytolysin A.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Enterokokken widerstehen extremen Bedingungen wie Hitze (45 °C), hohem pH (9,6) und hohen Salzkonzentrationen (6,5% NaCl) sowie Galle. Die Resistenz gegen hohe Salzkonzentrationen wird diagnostisch genutzt.

Vorkommen

Enterokokken bilden einen Teil der physiologischen Dickdarmflora des Menschen und zahlreicher Säugetiere sowie von Vögeln. Sie überleben im Darm aufgrund ihrer Resistenz gegen Galle.

3.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

In 90% tritt *E. faecalis* und in 10% *E. faecium* als Krankheitserreger in Erscheinung. Durch die Zunahme abwehrgeschwächter Patienten in Krankenhäusern und aufgrund der Tatsache, daß sie durch die Therapie mit Cephalosporinen selektiert werden, haben sie an Bedeutung gewonnen. Im ambulanten Bereich treten systemische Erkrankungen bei I.v.-Drogenabhängigen und bei Patienten mit rheumatisch vorgeschädigten Herzklappen auf; 5–15% aller Endokarditiden werden von Enterokokken verursacht.

Übertragung

Enterokokkeninfektionen entstehen endogen: Abdominalinfektionen sind nach Aszension bei Darmstillstand (Ileus), Darmverletzungen oder bei Spontanperforation möglich. Auch eine Übertragung von Patient zu Patient kann über die Hände des Krankenhauspersonals erfolgen.

Pathogenese

Enterokokken zählen zu den Eitererregern. An der Pathogenese der Enterokokkeninfektion ist eine Vielzahl von Virulenzfaktoren beteiligt, deren Zusammenspiel bisher nur unvollständig verstanden ist (Abb. 3.1). Die LTS der Zellwand ist an der Adhärenz sowie über eine Komplementaktivierung an der eitrigen Entzündung beteiligt.

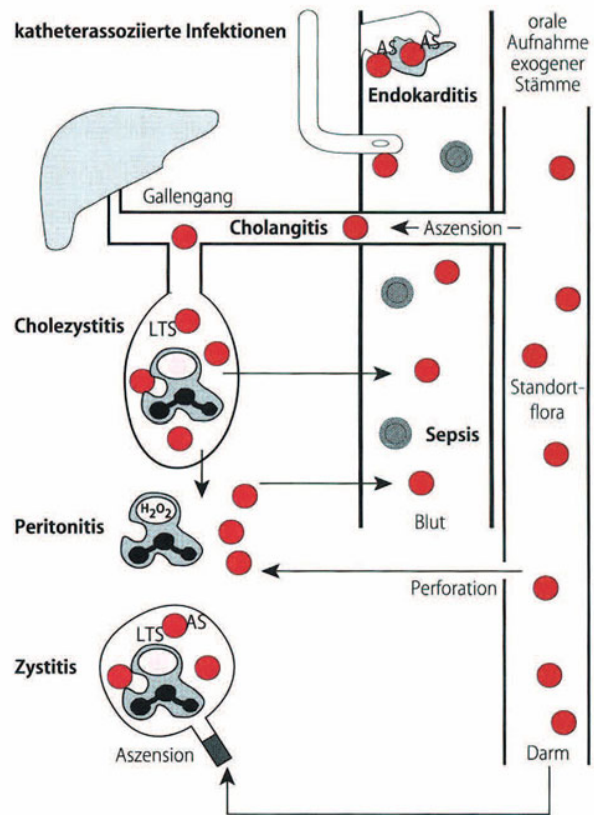


Abb. 3.1. Pathogenese der Enterokokken-Infektionen

Klinik

Harnwegsinfektionen. Enterokokken sind nach *E. coli* die zweithäufigsten Erreger von nosokomial erworbenen Harnwegsinfektionen.

Peritonitis. Durch ihren natürlichen Standort im Darm bedingt, sind Enterokokken bei Infektionen nach Darmtrauma oder -OP häufig mitbeteiligt. Gefürchtet sind Enterokokken als Verursacher einer Peritonitis bei **CAPD-(Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis-)Patienten**

Weichteilinfektionen. Enterokokken werden häufig aus Operationswunden, Dekubitalulzera und diabetisch bedingten Fußinfektionen isoliert, meist zusammen mit gramnegativen Stäbchen und obligaten Anaerobiern.

Sepsis. Die Sepsis durch Enterokokken entsteht meist urogen oder enterogen, selten tritt der Erreger aus dem Respirationstrakt ins Blut über. Bei unreifen Neugeborenen tritt die Sepsis gelegentlich



als „Early-Onset“-Syndrom auch mit Meningitis vergesellschaftet auf (s. S. 966).

Endocarditis lenta. Ähnlich wie vergrünende Streptokokken befallen Enterokokken bevorzugt vorgeschädigte Herzklappen, werden jedoch auch in zunehmendem Maße von Klappenimplantaten isoliert. Als Erregerquelle kommt der Gastrointestinaltrakt in Frage. Klinisch verläuft diese Form subakut als Endocarditis lenta.

Infektionen des Respirationstraktes. Enterokokken verursachen nur in seltenen Einzelfällen bei abwehrgeschwächten Patienten eine Pneumonie; weitaus häufiger werden die Enterokokken als Kolonisationsflora aus Sekreten des Respirationstraktes angezüchtet (s. u.).

Immunität

Die Phagozytose und Abtötung von Enterokokken durch neutrophile Granulozyten werden in vitro durch Antikörper gefördert. Eine dauerhafte Immunität wird in vivo nicht induziert, weil der Erreger zur physiologischen Bakterienflora gehört.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt in der Anzucht der Erreger und ihrer anschließenden biochemischen Differenzierung sowie in der Erstellung eines Antibiogramms.

Untersuchungsmaterialien. Es eignen sich je nach Lokalisation des Prozesses Urin, Blut, Peritonealexsudat oder Eiter.

Anzucht. Enterokokken lassen sich leicht anzüchten. Auf Schaffblutagar machen sie keine bzw. nur eine leichte α -Hämolyse. Man verwendet folgende Kulturmedien: Äskulinagar zur Prüfung der Äskulinspaltung und Agar mit 6,5% NaCl zur Prüfung der Salz-Resistenz.

Identifizierung. Mikroskopisch imponieren Enterokokken als grampositive Kettenkokken. Anzuchtmerkmale sind das Wachstum bei 6,5%iger NaCl-Konzentration und die Spaltung von Äskulin.

Interpretation. Ähnlich wie bei koagulasen negativen Staphylokokken ist die richtige Interpretation eines Enterokokkenbefundes von entscheidender Bedeutung, weil es gilt, Kolonisationskeime von eigentlichen Erregern abzugrenzen. Insbesondere

von Intensivpatienten lassen sich Enterokokken häufig isolieren (z. B. aus Respirationstraktsekreten), da sie durch den Einsatz von Cephalosporinen und Aminoglykosiden selektioniert werden („Ersatzflora unter Antibiotikatherapie“). Dabei bleibt die Frage häufig ungeklärt, ob das Isolat pathogenetische Bedeutung hat. Erst im Zusammenhang mit dem Auftreten von Entzündungszeichen (Fieber, Rötung, Schwellung etc.) verdichtet sich der Verdacht auf eine pathogenetische Rolle.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. Enterokokken sind gegenüber Aminopenicillinen, Ureidopenicillinen und Glykopeptiden sowie Cotrimoxazol empfindlich. Zu beachten ist, daß alle Cephalosporine und Aminoglykoside gegen Enterokokken unwirksam sind („Enterokokkenlücke“) und daß Penicillin G und Gyrasehemmer meist schlecht wirken.

Therapeutisches Vorgehen. Mittel der Wahl zur Behandlung von Enterokokkeninfektionen sind Ampicillin oder Mezlocillin. Bei Endokarditis setzt man eine Kombination von Ampicillin mit einem Aminoglykosid (Gentamicin, Tobramycin) ein. Diese Kombination wirkt trotz der Primärresistenz von Enterokokken gegen Aminoglykoside synergistisch bakterizid, da das primär unwirksame Aminoglykosid in die Bakterienzelle eindringen kann, wenn die Wand durch die Wirkung des β -Laktams aufgelockert ist. Cotrimoxazol eignet sich für den Einsatz gegen ampi- bzw. amoxicillinresistente Stämme und bei Penicillinallergie, während Glykopeptide (Teicoplanin, Vancomycin) als Reservemittel nur bei lebensbedrohlichen Infektionen zum Einsatz gelangen sollte.

VRE-Problematik. Durch die unkritische Gabe von Glykopeptid-Antibiotika, v. a. auch in der Tierzucht, haben sich *vancomycinresistente Enterokokken-Stämme* (VRE) entwickelt. Häufig sind diese Stämme auch gegen die anderen enterokokkenwirksamen Antibiotika resistent und stellen daher den Arzt vor schwer lösbare Therapieprobleme. Die Problematik ist vergleichbar mit der MRSA-Problematik (s. S. 206f.), wobei aber bei MRSA-Stämmen Vancomycin als Reservemittel wirkt. VRE-Stämme müssen nach Antibiogramm behandelt werden, wobei mitunter Ampicillin noch wirksam ist. VRE-Stämme mit hochgradiger Vancomycin- und Ampicillinresistenz (ca. 5% aller Isolate



in Deutschland) sind dagegen gegen *alle* enterokokkenwirksamen Antibiotika resistent und damit nicht therapierbar. In Deutschland liegt die Rate der VRE-Träger unter 1%, in den USA in manchen Zentren schon bei 30% der Isolate, wobei zu beachten ist, daß nicht jedes Isolat klinisch relevant ist.

Eine Übertragung der Vancomycinresistenz auf *S. aureus*, insbesondere MRSA (s. S. 206f.), ist in Laborexperimenten beschrieben, aber noch nicht in Patienten.

Prävention

Patienten mit vorgeschädigten Herzklappen müssen bei endoskopischen Maßnahmen einer Endokarditis-Prophylaxe mit Ampicillin unterzogen werden (s. S. 925).

VRE-Träger und -Patienten müssen wie MRSA-Träger/-Patienten strikt isoliert (s. S. 161ff.) und konsequent überwacht werden.

Meldepflicht: VRE-Ausbruch.

3.2 Weitere grampositive Kokken

Neben Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken existieren noch eine Reihe weiterer grampositiver Kugelbakterien, die zur Haut- und Schleimhautflora gehören, aber gelegentlich als Krankheitserreger beim Menschen in Erscheinung treten können.

- Hierzu zählen die *katalasenegativen* Gattungen
- *Aerococcus* (Endokarditis),
 - *Gemella* (Endokarditis, Meningitis),
 - *Lactococcus* (Endokarditis) und
 - die vancomycinresistenten *Leuconostoc* (Sepsis?) und *Pediococcus* (Sepsis, Leberabszeß).

Katalasepositiv sind *Alloiococcus* (chronische Otitis media) (Rarität) und (häufig) *Micrococcus* (Endokarditis).



ZUSAMMENFASSUNG: Enterokokken

Bakteriologie. Grampositive Kettenkokken. Häufigste medizinisch bedeutsame Arten: *E. faecalis* und *E. faecium*.

Vorkommen. Im Dickdarm von Mensch und Tier.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Primärresistenz gegen Cephalosporine („Enterokokkenlücke“) und Aminoglykoside. Wachstum in Gegenwart von 6,5% NaCl und bei pH 9,6.

Recht resistent gegenüber Umwelteinflüssen.

Epidemiologie. Weltweit vorkommend.

Zielgruppe. Abwehrgeschwächte, I.v.-Drogenabhängige.

Übertragung. Meist endogene Infektion. Nosokomiale Übertragung möglich.

Zielgewebe. Harntrakt, Herzklappen, Blutbahn.

Klinik. Harnwegsinfektionen, Abdominalinfektionen, Sepsis, Endokarditis.

Immunität. Enterokokken hinterlassen keine Infektionsimmunität, da endogene Infektion.

Diagnose. Anzucht, Äskulinspaltung.

Therapie. Aminopenicilline, Ureidopenicilline, bei Sepsis und Endokarditis in Kombination mit Aminoglykosiden, bei Resistenz: Vancomycin, Teicoplanin.

Prävention. Hygiene-Maßnahmen zur Verhinderung der Schmierinfektion. Patienten mit VRE müssen isoliert werden. Bei Patienten mit vorgeschädigter Herzklappe: Ampicillinprophylaxe vor endoskopischen Eingriffen.

Vakzination. Nicht möglich.

Meldepflicht. VRE-Ausbruch ist meldepflichtig.



4 Neisserien

H. HAHN, TH. F. MEYER

Tabelle 4.1. Neisseria: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	gramnegative Kokken (diplo)
aerob/anaerob	aerob
Kohlenhydratverwertung	oxidativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	nein
Katalase	positiv
Oxidase	positiv
Besonderheiten	N. gonorrhoeae, N. meningitidis: Bedarf an Serum oder Blut

Tabelle 4.2. Neisserien: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
N. gonorrhoeae	Gonorrhoe DGI Arthritis
N. meningitidis	Meningitis Sepsis Waterhouse-Friderichsen-Syndrom
pigmentierte Neisserien	Schleimhautflora

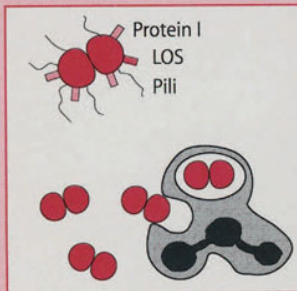
Die Mitglieder der Gattung Neisseria (Neisserien) – Familie Neisseriaceae – sind gramnegative Diplokokken. Ihre gattungsbestimmenden Merkmale

enthält Tabelle 4.1. Die Spezies Neisseria (N.) gonorrhoeae und Neisseria meningitidis sind für den Menschen pathogen (Tabelle 4.2).

4.1 Neisseria gonorrhoeae (Gonokokken)

N. gonorrhoeae ist der Erreger der Gonorrhoe (GO, „Tripper“) und anderer übertragbarer Erkrankungen wie der Gonoblennorrhoe des Neugeborenen, eitriger Gonarthritiden sowie von Sepsis und von aufsteigenden Genitalinfektionen (engl. Pelvic Inflammatory Disease, PID).

Der Breslauer Dermatologe Albert Neisser (1855–1916) führte 1879 den mikroskopischen Nachweis von Gonokokken im Harnröhreneiter eines Gonorrhoe-Patienten und im Konjunktivalabstrich bei der gonorrhoeischen Säuglingskonjunktivitis.



Neisseria gonorrhoeae
semelförmige gramnegative Diplokokken, z.T. intragranulozytär; entdeckt 1879 von A. Neisser

4.1.1 Beschreibung

Aufbau

Der Aufbau der Gonokokken entspricht demjenigen gramnegativer Bakterien (s. S. 177). Eine Besonderheit der Neisserien ist ihre variable Oberflächenbeschaffenheit. Mit Hilfe antigener Variation entziehen sich die Erreger der humoralen Immunantwort und passen sich optimal an die Bedingungen im menschlichen Wirt an.

Lipooligosaccharide. Die äußere Membran enthält variable Lipooligosaccharide (LOS), deren Endotoxinanteil an den entzündlichen Reaktionen der Gonorrhoe beteiligt ist. Bestimmte variante Formen des LOS können Sialinsäure binden und eine kapselartige Struktur ausbilden, die Serumresistenz vermittelt und für das extrazelluläre Überleben der Gonokokken wichtig ist. Allerdings fehlt den Gonokokken im Gegensatz zu den Meningokokken eine typische Polysaccharidkapsel.

Pili. Die Pili sind fädige polymere Anhängsel, mit deren Hilfe sich die Erreger auf den Epithelzellen



der menschlichen Mukosa verankern. Durch anti-gene Variation der Hauptuntereinheit (Pilin) täuschen die Pili das Immunsystem und verhindern so eine Aggregation durch Antikörper.

Oberflächenadhäsine. Die variablen Opa-(opa-city-)Proteine der äußeren Membran vermitteln direkten Kontakt der Erreger mit Wirtszellen und bereiten die Zellinvasion vor. Opa-Proteine binden sich an Heparansulfat-Proteoglykan-Rezeptoren oder Mitglieder der karzinoembryogenen Rezeptorfamilie (CD66) auf Epithelzellen, Fibroblasten, Endothelzellen und Phagozyten.

Weitere Oberflächenproteine. Rezeptoren für Transferrin und Laktoferrin sind für die Zufuhr von Eisen, das für die Gonokokken essentiell ist, aus der Umgebung notwendig. Auf dem Porin, dem Hauptprotein der äußeren Membran, beruht die Serotypisierung der Gonokokken. Porin ist außerdem ein wichtiger Virulenzfaktor.

Extrazelluläre Produkte

IgA1-Protease. Das Enzym vermag menschliche IgA1-Antikörper in der Gelenkregion zu spalten. Durch diesen Mechanismus wird die IgA-abhängige lokale Immunität der Schleimhäute gestört und die Etablierung des Erregers erleichtert.

Penicillinase. Mit zunehmender Häufigkeit, regional jedoch sehr unterschiedlich, finden sich penicillinasebildende Gonokokkenstämme. Die Penicillinase ist plasmidkodiert, es sind aber auch Fälle von chromosomal bedingter Penicillinresistenz bekannt.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Gonokokken sind gegen äußere Einflüsse sehr empfindlich. Bei pH-Werten oberhalb von 8,6 und bei Temperaturen über 41 °C sterben sie ab. Besonders empfindlich sind sie gegen Austrocknung. Zum Transport gonokokkenhaltigen Untersuchungsmaterials müssen nährstoffreiche Transportmedien verwendet werden.

Vorkommen

Der Mensch ist der einzige Wirt. Dort siedelt sich der Erreger auf Schleimhäuten an.

4.1.1 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Gonokokkeninfektionen sind weltweit verbreitet. In Deutschland wurden 1995 4061 Fälle von Gonorrhoe gemeldet. Die Dunkelziffer liegt jedoch um ein Vielfaches höher. Die höchste Erkrankungsrate besteht bei jungen Erwachsenen.

In Ländern mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten und schlecht entwickeltem öffentlichen Gesundheitswesen kann die Krankheit alarmierende Ausmaße annehmen. So waren nach einer Studie in Uganda 17,5% der Frauen in einer Schwangerschaftsvorsorge-Klinik mit Gonokokken infiziert. In Ländern mit hoher Inzidenz ist die Gonorrhoe die häufigste Ursache der Infertilität. Bei 10% aller infizierten Männer und bei 30–40% aller infizierten Frauen verläuft die Infektion asymptomatisch. Dieser Personenkreis sucht den Arzt gar nicht auf, oder es werden uncharakteristische Beschwerden angegeben: Ein Großteil der Infektionen wird nicht diagnostiziert. Die Patienten können Gonokokken monatelang beherbergen und ihre Partner infizieren.

Übertragung

Gonokokken werden überwiegend durch engen Schleimhautkontakt, d.h. durch den Geschlechtsverkehr, übertragen. Die Neugeboreneninfektion der Konjunktiva (Ophthalmia neonatorum) wird beim Durchtritt durch den Geburtskanal einer infizierten Mutter erworben.

Pathogenese

Gewebereaktion. Die Gonokokkenenerkrankung ist typischerweise eine eitrige Entzündung.

Adhäsion. Beim *Mann* heften sich die Gonokokken mittels ihrer Pili an die Rezeptoren der Plasmamembran der Säulenepithelzellen der Urethra; bei der *Frau* heften sie sich an Rezeptoren der Säulenepithelzellen der Endozervix, seltener der Urethra, beim *Neugeborenen* und bei der Schmierinfektion an die Rezeptoren der Konjunktivalzellen. Entsprechende Rezeptoren findet der Erreger auch an Schleimhautzellen des Rachens und des Mastdarms, die ebenfalls infiziert werden können (Abb. 4.1).



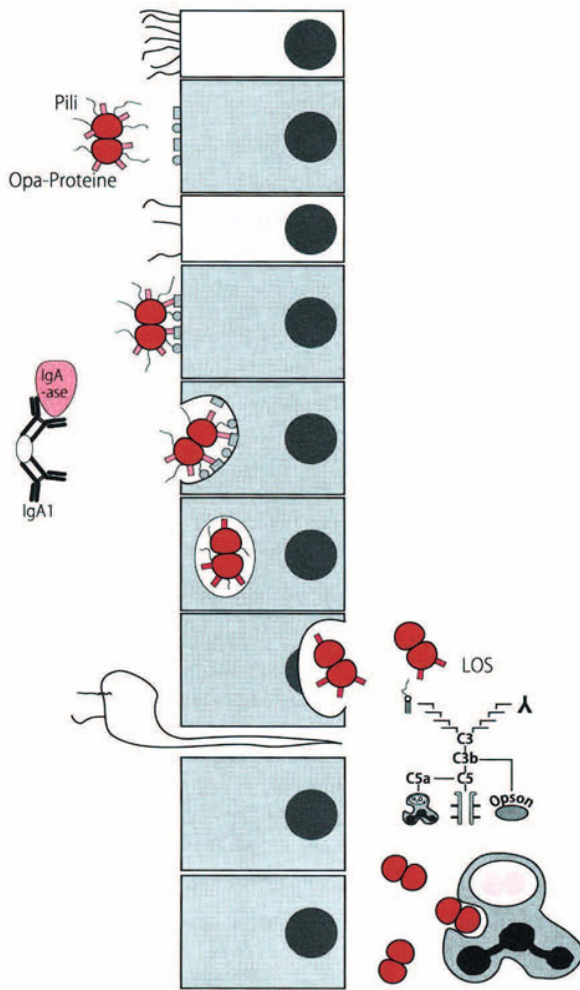


Abb. 4.1. Pathogenese der Gonorrhoe

Invasion. Die Gonokokken werden Opa-abhängig von den Epithelzellen endozytiert, in Vakuolen zur Basalmembran transportiert und dort durch Exozytose in die Lamina propria ausgestoßen (Abb. 4.1).

Gewebeschädigung. Durch die Freisetzung von Lipooligosaccharid beim Zerfall der Gonokokken in der Submukosa werden Komplemente aktiviert, C3a und C5a freigesetzt und Granulozyten angezogen (Abb. 4.1). Es entwickelt sich eine eitrige Entzündung, in deren Verlauf die Gonokokken von den Granulozyten phagozytiert und abgetötet werden. Ein Rest kann allerdings intrazellulär überleben. Man sieht die Erreger bei frischen Infektionen daher typischerweise *intrazellulär* in Granulozyten.

Da Gonokokken sehr empfindlich gegen die bakteriolytische Wirkung von Komplement sind,

werden die meisten extrazellulär verbliebenen Gonokokken durch Komplementwirkung über den alternativen Weg der Komplementaktivierung (s. S. 79 ff.) abgetötet.

Klinik

Gonorrhoe des Mannes. 2–5 Tage nach Infektion tritt ein juckendes Gefühl in der Urethra auf. Stunden später stellen sich Schmerzen beim Wasserlassen und ein eitriger Ausfluß ein. Im Eiter liegen die gramnegativen Diplokokken im Innern der polymorphkernigen Granulozyten. Zeichen einer Allgemeininfektion, auch Leukozytose, fehlen.

Die Entzündung kann über die Schleimhaut ascendieren und die periurethralen Drüsen und Gänge befallen, mit der Folge einer Epididymitis, Vesikulitis oder Prostatitis. In diesen Fällen entwickeln sich Zeichen einer Allgemeininfektion, insbesondere eine Leukozytose.

Unbehandelt verschwindet die Gonorrhoe beim Mann im Verlauf einiger Wochen. Ein allmorgendlich auftretender eitriger Ausfluß kann über Monate bestehen bleiben („*Bonjour-Tröpfchen*“).

Die Gonokokkenurethritis kann, insbesondere nach mehrfachen Infektionen, durch Vernarbung der Harnröhre eine Harnröhrenstriktur nach sich ziehen.

Die gonorrhoeische Epididymitis führt häufig zur Infertilität.

Gonorrhoe der Frau. Bei der Frau entwickelt sich die Entzündung in der Submukosa der Endozervix. Vaginaler Fluor tritt im Mittel 8 (3–21) Tage nach Infektion auf.

Bei der gonorrhoeischen Urethritis der Frau sind schmerzhafte Miktion und häufiger Harndrang die charakteristischen Symptome. Aus der Urethra läßt sich Eiter auspressen. Seltener befallen sind die Bartholinischen Drüsen und die Skénéschen Gänge, aus denen sich ebenfalls Eiter auspressen läßt.

Die typischen Beschwerden einer akuten Gonorrhoe treten nur bei 60% aller infizierten Frauen auf, die übrigen Fälle verlaufen subklinisch. Den Patientinnen mit subklinischer Gonorrhoe kommt als potentiellen Infektionsquellen eine große Bedeutung zu.

Aszendierende Genitalinfektion (PID). Bei bis zu einem Viertel der Frauen mit endozervikaler Gonorrhoe steigt die Infektion von der Endozervix auf und kann eine Endometritis, Salpingitis, Oo-

phoritis, Parametritis oder Beckenperitonitis hervorrufen. Man spricht in diesem Zusammenhang von der ascendierenden Genitalinfektion (PID).

Die akute PID kann durch Gonokokken allein oder durch eine Mischinfektion verursacht sein, an der sich Chlamydien und/oder Mykoplasmen beteiligen.

Die PID kann in ein chronisches Stadium übergehen, das durch Mischinfektionen mit weiteren, auch obligat anaeroben Erregern, gekennzeichnet ist. Die PID hinterläßt Fibrosierungen und Verwachsungen; es folgt häufig Tubensterilität: So werden nach einmaliger gonokokkenbedingter PID bis zu 20%, nach dreimaliger Erkrankung aber 75% der Patientinnen infertil.

Gonorrhoe und Schwangerschaft. Schwangere sind mit einem erhöhten Risiko einer disseminierten Gonokokkeninfektion (s. u.) belastet. Daneben besteht ein erhöhtes Risiko einer Endometritis und Salpingitis mit nachfolgender sekundärer Sterilität und Neigung zu ektopischer Schwangerschaft. Für das Kind kann eine DGI oder Chorioamnionitis der Mutter lebensbedrohlich sein (vorzeitiger Blasenprung, Frühgeburt, Untergewicht, Absterben der Frucht).

Bei vaginaler Gonorrhoe der Mutter kann das Kind sich unter der Geburt infizieren und sich eine Pharyngitis oder Ophthalmia neonatorum zuziehen, weswegen die Credésche Prophylaxe sinnvoll ist.

Extragenitale Manifestation. Bei beiden Geschlechtern kann sich die Gonokokkeninfektion extragenital manifestieren.

Die *gonorrhoeische Pharyngitis* wird durch orogenitalen Verkehr übertragen. Sie verläuft entweder subklinisch oder geht mit Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Rötung des Pharynx und einem mukopurulenten Exsudat einher. Bei 20% der homosexuellen Männer und 10% der Frauen mit Gonokokkeninfektion finden sich Gonokokken in Kulturen von Rachenabstrichen.

Die *gonorrhoeische Proktitis* kommt nach Analverkehr, bei Frauen auch durch Schmierinfektion zustande. Sie kann mit Schmerzen im Bereich des Perineums und rektalem Ausfluß einhergehen, aber auch subklinisch verlaufen. Ein Befall des Rektums läßt sich nie ausschließen, weshalb dieses Organ immer in die Diagnostik mit einbezogen werden sollte.

Die *gonorrhoeische Konjunktivitis* entsteht bei Erwachsenen durch Schmierinfektion. Wenn das Neugeborene sich beim Durchtritt durch den Ge-

burtskanal der infizierten Mutter infiziert, entsteht eine eitrige Keratokonjunktivitis, die *Ophthalmia neonatorum (Gonoblennorrhoe)*. Wenn nicht umgehend therapeutisch eingegriffen wird, kann die Gonoblennorrhoe eine Perforation der Kornea und Erblindung nach sich ziehen. Im 19. Jahrhundert war die Gonoblennorrhoe in Europa eine der Hauptursachen von Blindheit.

Disseminierte Gonokokkeninfektion (DGI). Es gibt komplementresistente (auch serumresistent genannte) Gonokokkenstämme. Diese sind für die disseminierte Gonokokkeninfektion verantwortlich. Hier breiten sich die Erreger über die Blutbahn aus und siedeln sich v. a. im Kniegelenk mit folgender Monarthrit und/oder Tendosynovitis ab. Infolge der Gonokokkensepsis treten oftmals hämorrhagische Exantheme und Petechien auf. Auch finden sich Endokarditis, Perimyokarditis, Meningitis und Pneumonie. Patienten mit Mangel an den späten Komplementkomponenten (C5–C9) können ebenfalls an der generalisierten Gonokokkeninfektion erkranken, auch wenn es sich bei den Erregern um komplementempfindliche Stämme handelt. Die DGI kommt bei 1–3% der Gonorrhoe-Patienten vor.

Doppelinfection. In 20–50% aller Gonorrhoeefälle liegt eine Doppelinfection durch Gonokokken und Chlamydien bzw. mit Ureaplasma urealyticum (s. S. 439 ff.) vor. In einem solchen Fall können diese Erreger eine Urethritis aufrechterhalten, wenn die Therapie z. B. durch Penicillin G oder ein Cephalosporin lediglich die Gonokokkeninfektion beseitigt hat. Diese Form der Urethritis heißt postgonorrhoeische Urethritis (PGU). Daher muß eine bakteriologische Diagnostik bei Gonorrhoeverdacht immer auch eine PGU ausschließen!

Auch eine Syphilis kann mit einer Gonorrhoe vergesellschaftet auftreten und sollte daher serologisch ausgeschlossen werden (s. S. 400 ff.).

Immunität

Die Gonokokkeninfektion löst eine humorale und zelluläre Immunantwort aus. Gonokokken können jedoch auf Grund ihrer antigenen Variabilität, ihrer Fähigkeit, in Zellen einzudringen, und weiterer Evasionsmechanismen der Immunantwort des menschlichen Wirts widerstehen. Gonokokkeninfektionen hinterlassen daher keine schützende Immunität, und bei entsprechender Exposition sind wiederholte Infektionen möglich. So ist bisher auch kein wirksamer Impfstoff verfügbar.



Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt bei der Gonokokkenerkrankung im mikroskopischen Erregernachweis und der Anzucht des Erregers.

Untersuchungsmaterial. Beim *Mann* wird ein Urethralabstrich, ggf. ein Rektal-, bei Verdacht auf pharyngeale Gonorrhoe ein Rachenabstrich entnommen, bei der *Frau* Abstrichmaterial aus der Zervix, der Urethra, dem Rektum und ggf. von anderen entzündlich veränderten Stellen, z. B. dem Rachen. Die Kombination von zervikaler und rektaler Kultur ergibt die höchste Ausbeute an angezüchteten Gonokokken. Es wird daher empfohlen, auch ohne Vorliegen einer anorektalen Symptomatik Kulturen von Rektalabstrichen anzulegen.

Bei einer DGI werden Gelenkpunktat und Blut, ggf. auch Liquor cerebrospinalis gewonnen. Auch hier sollte man zusätzlich Untersuchungsmaterial aus Urethra, Zervix und Pharynx sowie aus dem Analkanal zur Kultur anlegen. Bei einer DGI lassen sich nur in 40% der Blutkulturen und nur aus 20% der Gelenkpunktate Gonokokken anzüchten.

Optimal ist die unmittelbare Verimpfung frisch gewonnenen Materials auf vorgewärmte Spezialnährböden, z. B. Thayer-Martin-Agar. Die gleichzeitige Entnahme von Blut für die Syphilisdiagnostik (s. S. 400 ff.) und eines Abstriches für die Chlamydiendiagnostik (s. S. 442 ff.) empfiehlt sich wegen der Gefahr von Doppelinfectionen.

Materialtransport. Da Gonokokken sehr empfindlich gegen Umwelteinflüsse sind, müssen Untersuchungsmaterialien in feuchten Kulturmedien bei 37°C transportiert werden. Kommerzielle Transportmedien bestehen aus angereichertem Kochblut-Agar und einem CO₂-generierenden Prinzip.

Mikroskopie. Das mikroskopische Präparat sollte unmittelbar nach Materialentnahme vom behandelnden Arzt beurteilt werden. Im Gram- oder Methyleneblaupräparat liegen Gonokokken typischerweise intrazellulär vor. Die gramnegativen Diplokokken besitzen einen Durchmesser von 0,6 bis 1,0 µm. Meistens sind die einander gegenüberliegenden Seiten der einzelnen Kokken abgeflacht („Sammel- oder Kaffeebohnenform“).

Beim *Mann* erlaubt der Nachweis von gramnegativen intraleukozytär gelegenen Diplokokken im mikroskopischen Ausstrich die Diagnose einer Gonorrhoe.

Bei der *Frau* liefert die mikroskopische Untersuchung eines Zervixabstriches nur bedingt verwertbare Ergebnisse. Bei der urogenitalen Gonorrhoe der Frau sind Gonokokken nur in 60% mikroskopisch nachweisbar; der Erreger siedelt sich häufig in den Krypten der weiblichen Genitalschleimhaut an und entzieht sich dadurch dem mikroskopischen Nachweis.

Anzucht. Hierfür eignen sich besonders Thayer-Martin-Agar oder New-York-City-Agar, die Antibiotikazusätze zur Hemmung der Begleitflora enthalten. Für Blut, Liquor und Gelenkpunktat benutzt man Kochblutagar ohne Antibiotikazusatz. Die beimpften Kulturmedien werden bei 36°C und 5–10% CO₂ für 48 h bebrütet. Verdächtige Kolonien (glasig und klein) werden nach Gram gefärbt und mikroskopiert sowie einem Oxidase- und einem Zuckerspaltungstest unterworfen (Tabelle 4.1).

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. Die äußere Membran der Gonokokken ist im Gegensatz zu den gramnegativen Stäbchen für Penicillin G durchlässig, so daß die Erreger gegen Penicillin G empfindlich sind. Die Therapie der Gonorrhoe ist seit 1976 durch das Auftreten penicillinasebildender Stämme erschwert. Diese entstanden ursprünglich in Südostasien und Westafrika, inzwischen kommen sie, mit deutlichen Regionalunterschieden, auch in Europa vor. So sind in Amsterdam und London 20% und in Berlin 3–5% aller isolierten Gonokokkenstämme Penicillinasebildner. Mittlerweile sind bei Gonokokken auch Doppelresistenzen gegen Penicillin G und Spectinomycin bekannt. Auch tetracyclinresistente Stämme treten vereinzelt auf.

Therapeutisches Vorgehen. Wegen der Gefahr der penicillinasebildenden Gonokokkenstämme wird zur kalkulierten Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe Ceftriaxon eingesetzt. Auch bei komplizierten Verlaufsformen (Pharyngitis, Proktitis, Gonoblennorrhoe, PID, DGI) wird Ceftriaxon verordnet. Wegen der Möglichkeit einer gleichzeitigen Chlamydieninfektion wird zusätzlich mit Doxycyclin oral behandelt. Eine Partnerbehandlung ist obligatorisch (s. u.). Zur Feststellung des Heilungserfolges werden eine Woche nach Behandlung erneut Abstriche entnommen und bakteriologisch untersucht.



Prävention

Expositionsprophylaxe. Bei Geschlechtsverkehr mit infizierten Personen verleihen Kondome einen hohen Grad an Schutz. Gonokokken werden sexuell übertragen, ohne Geschlechtsverkehr erfolgt keine Übertragung. Infizierte sollten daher bis zur vollständigen Heilung Enthaltbarkeit üben.

Partneruntersuchung. Die Sexualpartner der Patienten müssen unabhängig davon, ob sie klinische Symptome aufweisen oder nicht, untersucht und ggf. behandelt werden. Ansonsten besteht die Gefahr der wechselseitigen Reinfektion der Partner („Ping-Pong-Gonorrhoe“).

Credésche Prophylaxe. Durch Eintropfen von 1% Silbernitratlösung in den Konjunktivalsack Neuge-

borener unmittelbar nach der Geburt wird der Gonoblennorrhoe vorgebeugt. Der Leipziger Gynäkologe Karl Siegmund Franz Credé (1819–1892) führte 1881 diese Prophylaxe ein. Sie ist zwar gesetzlich heute nicht mehr vorgeschrieben, wird aber von der WHO wegen ihrer Effektivität und geringen Kosten weltweit immer noch empfohlen.

Meldepflicht. Die Gonorrhoe ist ohne Namensnennung meldepflichtig (§ 11a, Gesetz zur Bekämpfung von Geschlechtskrankheiten). Namentliche Meldepflicht besteht bei Weigerung des Kranken, sich behandeln zu lassen oder eine begonnene Behandlung fortzusetzen. In diesem Fall kann der Amtsarzt gegen den Willen der Betroffenen eine Behandlung durchsetzen.



ZUSAMMENFASSUNG: *Neisseria gonorrhoeae*

Bakteriologie. Gramnegative, aerob wachsende, Oxidase-positive Diplokokken, anspruchsvoll. Fakultativ intrazellulär.

Aufbau und extrazelluläre Produkte. Variable Oberflächenstrukturen, darunter Pili (primäre Adhärenz), Opa-Proteine (Adhärenz und Zellinvasion) und Lipooligosaccharide (Modifikation durch Sialinsäure). Extrazelluläre IgA1-Protease.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Sehr empfindlich gegen Austrocknung und Temperaturschwankungen.

Vorkommen. Mensch als einziger Wirt. Symptomarmer Verlauf bei Frauen begünstigt Verbreitung.

Epidemiologie. Weltweit. In Deutschland im Jahre 1995 4061 gemeldete Fälle

Übertragung. Schleimhautkontakt, Geschlechtsverkehr, sub partu.

Pathogenese. Adhäsion durch Pili und Oberflächenproteine → zelluläre Invasion durch Opa-Proteine → lokale Gewebsinfiltration und eitriges Entzündung → Störung der lokalen Immunität durch antigene Variation und IgA1-Protease → Narbenbildung und Strikturen → eventuell Dissemination der lokalen Infektion (DIG).

Klinik. Urethritis mit eitrigem Ausfluß beim Mann, Zervizitis mit Aszensionstendenz (PID) bei der Frau → sekundäre Sterilität.

Cave. Doppelinfektion mit Chlamydien und Ureaplasmen → PGU nach β -Laktamtherapie. Proktitis und Pharyngitis als Begleiterkrankung möglich. Gonoblennorrhoe des Neugeborenen durch Übertragung sub partu → Keratokonjunktivitis mit hoher Perforationsgefahr. DGI durch komplementresistente Stämme mit Exanthemen und Organabsiedlung in 1% der Fälle. DGI auch bei Komplementdefekt.

Immunität. Keine.

Labordiagnose. Mikroskopie (gramnegative semmelförmige Diplokokken, intrazellulär) und Kultur (nährstoffhaltiger Agar).

Therapie. Ceftriaxon, Penicillin G, Spectinomycin. Eventuell zusätzlich Tetracycline wegen Doppelinfektionen. Partnerbehandlung!

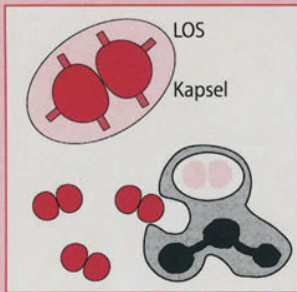
Prävention. Kondome. Credésche Prophylaxe bei Neugeborenen.

Meldepflicht. Anonym nach § 11a, Gesetz zur Behandlung der Geschlechtskrankheiten, namentlich bei Behandlungsverweigerung.



4.2 *Neisseria meningitidis* (Meningokokken)

Meningokokken verursachen eitrige Meningitis, Sepsis und in ihrer schwersten Ausprägung das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom.



***Neisseria meningitidis*:**
semelförmige gram-
negative Diplokokken,
z. T. intragranulozytär
entdeckt 1887 von
A. Weichselbaum

STECKBRIEF

4.2.1 Beschreibung

Aufbau

Der Aufbau der Meningokokken entspricht dem der Gonokokken, d. h. sie besitzen ein variables Lipooligosaccharid (LOS) und prägen für die Adhärenz an menschliche Zellen variable Pili und Oberflächenadhäsine (Opa, Opc) aus. Als Besonderheit, die den Gonokokken fehlt, tragen sie eine Polysaccharidkapsel. Die Kapselstruktur bestimmt die Serogruppe der Erreger.

Extrazelluläre Produkte

Eine IgA1-Protease wird wie auch bei Gonokokken gebildet.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Meningokokken sind sehr empfindlich gegen Kälte, Hitze und Austrocknung. Sie vertragen keine pH-Werte höher als 8,6 und müssen in flüssigen Anreicherungsmedien und körperwarm transportiert werden.

Vorkommen

Meningokokken kommen ausschließlich beim Menschen vor. Bei Gesunden können sie die Schleimhaut des Nasopharynx und der Genitalien besiedeln, ohne Krankheitserscheinungen auszulösen.

4.2.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Meningokokkeninfektionen sind weltweit verbreitet, besonders häufig im sog. „**Meningokokken-Gürtel**“, der sich in Zentralafrika von Obervolta über Nigeria, Tschad bis nach Äthiopien erstreckt. Auch in Brasilien sind Meningokokken-Erkrankungen häufig.

Weltweit werden mehr als 90% aller Meningokokken-Infektionen durch die Serotypen A, B, C und Y hervorgerufen, während sich die übrigen Serotypen zwar bei Trägern, jedoch selten bei Erkrankten finden. In Deutschland herrscht **Typ B** vor. Hier häufen sich Meningokokken-Erkrankungen im späten Winter und im Frühjahr. Sie treten meist sporadisch, selten endemisch auf. Etwa 15% aller Personen – bei Endemien bis zu 30% – sind symptomlose Meningokokken-Träger. In Gemeinschaftsquartieren, z. B. Kasernen, kann die Trägerrate auf über 90% ansteigen. Meningokokken-Träger finden sich am häufigsten unter jungen Erwachsenen, invasive Erkrankungen bei älteren Kindern und Erwachsenen unter 30 Jahren. Da die Manifestationsrate niedrig ist, bleibt der größte Teil der Infizierten klinisch unauffällig, bildet aber Antikörper – mit Ausnahme von Typ B, der keine Antikörperbildung auslöst.

Übertragung

Meningokokken werden durch Tröpfcheninfektion übertragen.

Pathogenese

Adhäsion. Die Erreger heften sich mit ihren Pili (Pilin, PilC) und anderen Oberflächenproteinen (Opa, Opc) an Epithelzellen der Nasopharyngeal-schleimhaut. Dort können sie wochen- oder monatelang verbleiben, ohne klinische Symptome zu verursachen (Trägerstatus).

Invasion. Wenn die adhärennten Meningokokken große Mengen Opc mit den passenden Varianten von Opa bilden, werden sie von der Epithelzelle über einen phagozytoseähnlichen Prozeß aufgenommen und durch die Zelle in das subepitheliale Bindegewebe transportiert (Abb. 4.2). Dieser Schritt gelingt jedoch nur dann, wenn nur sehr



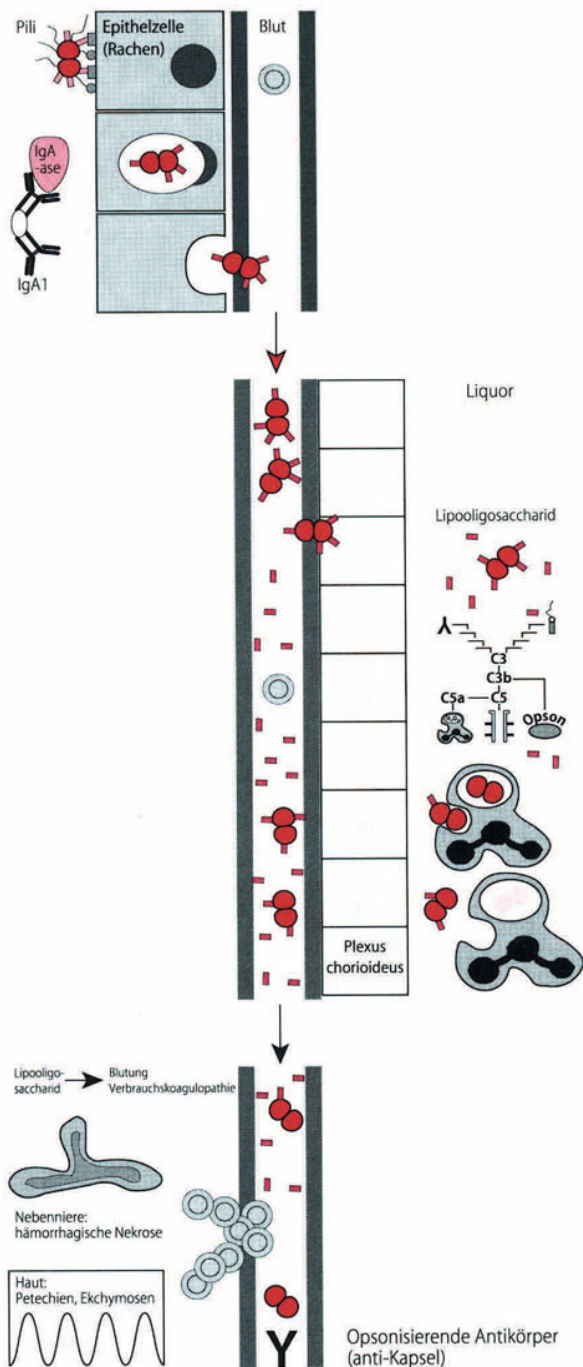


Abb. 4.2. Pathogenese der Meningokokken-Infektion (Meningitis, Sepsis, Waterhouse-Friderichsen-Syndrom)

wenig oder keine Kapselsubstanz gebildet wird. Für eine nachfolgende hämatogene Dissemination müssen die Meningokokken die Ausbildung hochadhäsiver Pili einstellen und dafür Kapselsubstanz und sialinsäurebindendes LOS exprimieren.

Etablierung. Durch die Fähigkeit, die Zilien direkt zu schädigen, entzieht sich *Neisseria meningitidis* dem mukoziliären Transportmechanismus. Der Erreger schützt sich durch seine antiphagozytäre Kapsel vor der Phagozytose. Auch vermittelt die Kapsel Schutz gegen die Zerstörung des Erregers durch Komplement. Des Weiteren schützen sich Meningokokken durch die von ihnen gebildete IgA1-Protease gegen die Abwehr durch das lokale IgA (Abb. 4.2). Darüber hinaus unterliegen die Pili und Opa-Proteine einer schnellen Phasen- und Antigenvariation.

Gewebeschädigung. Die Endothelzellen werden zerstört, die Gefäßwände entzündet, und es entwickeln sich Thrombosen und Zellwandnekrosen. Auf diese Weise entstehen die für Meningokokkeninfektionen typischen Fokal-Hämorrhagien im kutanen, subkutanen und submukösen Gewebe sowie in der Synovia. In schwersten Fällen (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom) entwickeln sich eine Verbrauchskoagulopathie und ein septischer Schock.

Auf dem Blutweg gelangen Meningokokken in verschiedene Organe, wo sie Entzündungen hervorrufen. Die Lokalisation der entzündlichen Reaktion bestimmt den weiteren Krankheitsverlauf und die Symptomatik der Meningokokkeninfektion:

Der Erreger gelangt nach Überwindung der Blut-Hirn-Schranke oder per continuitatem durch die Lamina cribrosa in den Subarachnoidalraum. Der Übertritt wird von seiner Fähigkeit begünstigt, sich an zerebrale Endothelzellen zu binden (Opc).

Wenn die Erreger einmal den Subarachnoidalraum erreicht haben, haben sie gute Überlebenschancen. In der normalen Zerebrospinalflüssigkeit ist die Konzentration von Immunglobulinen und Komplementfaktoren gering, und es gibt dort nahezu keine Phagozyten. Durch Endotoxinwirkung werden von Astrozyten, Makrophagen und Endothelzellen TNF- α und IL-1 freigesetzt, die eine meningale Entzündungsreaktion induzieren.

Die Zytokine fördern die Expression von Adhäsionsmolekülen (ICAM 1, ICAM 2, GMP-140, ELAM-1) und auf Leukozyten von Selektinen und



Integrinen (z.B. CDL-DC 18). Damit kommt es zur Einwanderung von Granulozyten in den Subarachnoidalraum und in das Hirngewebe. Im Subarachnoidalraum setzen die Granulozyten entzündungsaktive Substanzen frei wie Proteasen, freie Sauerstoffradikale und Arachidonsäure. Die Permeabilität der Blut-Liquorschranke wird gesteigert. Dies ist die pathophysiologische Grundlage des **vasogenen Hirnödems** bei der bakteriellen Meningitis. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine kapilläre Minderperfusion entweder auf dem Boden der Leukozytenadhäsion oder durch spasmolytische Gefäßveränderungen und Vasospasmen mit nachfolgender Ischämie mit zytotoxischem Hirnödem und Zellnekrosen.

Häufig steigt bei der bakteriellen Meningitis der intrakranielle Hirndruck an. Daran sind drei Mechanismen in unterschiedlichem Ausmaß beteiligt:

- Hirnödem,
- Liquorabflußbehinderung,
- zunächst Steigerung des Blutflusses, danach Abnahme der zerebralen Durchblutung mit sekundärer ischämischer Zellschädigung.

Die drei genannten Mechanismen rufen, wenn sie nicht rechtzeitig durchbrochen werden, irreversible neuronale Schädigungen hervor und können den Tod durch Atemlähmung zur Folge haben.

Klinik

Die Inkubationszeit der Meningokokkenerkrankung beträgt wenige Tage. Am Beginn stehen bei 50% der Erkrankungen in der Inkubationsphase Infektionen der oberen Luftwege, z.B. eine **Pharyngitis**. Die restlichen 50% der Patienten erkranken aus voller Gesundheit. Meningokokkenerkrankungen können so fulminant verlaufen, daß sie einen zuvor Gesunden binnen weniger Stunden ad exitum bringen.

Meningitis. Die eitrige Meningokokken-Meningitis entwickelt sich als klassische Manifestation bei 40% der apparenten Meningokokkeninfektionen, wobei die Eiterung sich hauptsächlich über die Konvexität der Hirnhaut erstreckt (Haubenmeningitis).

50–70% der Patienten mit Meningitis zeigen petechiale, purpuraähnliche oder sogar konfluierende Blutungen als Symptome einer hämatogenen Erregeraussaat. Häufig treten diese Effloreszenzen bei demselben Patienten nebeneinander auf. In den

Läsionen befinden sich vermehrungsfähige Erreger. Die Patienten zeigen in 75% der Fälle Zeichen einer meningealen Reizung bis hin zum ausgeprägten Meningismus.

Unbehandelt beträgt die Letalität der Meningokokken-Meningitis 85%. Auf Grund intrakranieller Verklebung kommt es häufig zu Spätschäden (Demenz, psychische Schäden).

Sepsis. Die Meningokokkensepsis geht mit Schüttelfrost, Hypotonie, Übelkeit, Leukozytose und petechialem Exanthem einher. Die Läsionen in der Haut besitzen petechialen oder purpuraähnlichen Charakter und enthalten lebende Erreger. Sie sind unterschiedlich stark ausgeprägt, aber in etwa 75% aller Meningokokkenerkrankungen vorhanden.

Das **Waterhouse-Friderichsen-Syndrom** ist die fulminant verlaufende Form mit massiven Blutungen in Haut und Schleimhäuten sowie inneren Organen, septischem Schock und Verbrauchskoagulopathie. Typischerweise entwickeln sich Blutungen in beiden Nebennierenrinden mit nachfolgender Nekrose. Die Kombination von Extravasaten, septischem Schock und intravasaler Verbrauchskoagulopathie führt zum Tode. Todesursache neben dem septischen Schock und der Nebennierenrindeninsuffizienz sind eine Herzbeteiligung im Sinne einer akuten interstitiellen Myokarditis oder die Herzbeutel tamponade infolge einer Perikarditis.

Bei 15% aller Patienten verläuft die Meningokokken-Sepsis als Waterhouse-Friderichsen-Syndrom. Dieses ist mit einer Letalität von über 85% belastet.

Sonstige Formen. Die übrigen Manifestationen der Meningokokken-Erkrankung bzw. ihre Lokalisationen machen zusammen ca. 5% aller Meningokokkenerkrankungen aus.

Immunität

Da Meningokokken typische Eitererreger sind, beruht die Immunität auf der Phagozytose im Zusammenwirken von opsonisierenden Antikörpern und Komplement (s. S. 79 ff.). Mit Ausnahme des Typs B ist die Kapselsubstanz immunogen, und Antikörper gegen die Kapselsubstanz üben als Opsonine eine schützende Wirkung aus.

Die Antikörperbildung gegen das Kapselpolysaccharid B unterbleibt, weil dieses Antigen gemeinsame Epitope mit humanen Gewebestand-



teilen besitzt, gegen die eine natürliche Eigentoleranz besteht. Deshalb konnte bisher keine Schutzimpfung gegen den Kapseltyp B entwickelt werden, sondern nur gegen die in Deutschland nicht endemischen Serotypen A, C, Y und W135.

Komplement ist für die Abwehr von Neisserien von wesentlicher Bedeutung, und infolgedessen neigen Personen mit angeborenem Mangel an den späten Komplementkomponenten C5–C9 in besonderem Maße zu Meningokokkämien.

Gleiches gilt für Patienten mit **IgM-Mangel**. Deshalb empfiehlt sich eine Untersuchung auf angeborenen IgM-Mangel oder Komplement-Defekte, wenn bei einem Individuum oder in einer Familie gehäuft generalisierte Neisserien-Infektionen auftreten.

Postinfektiöse allergische Komplikationen. Bei etwa 7% entwickeln sich allergische postinfektiöse Komplikationen durch zirkulierende Antigen-Antikörperkomplexe. Sie äußern sich als Arthritis, Episkleritis, kutane Vaskulitis oder Perikarditis.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der mikrobiologischen Labordiagnose liegt im mikroskopischen Sofortnachweis, in der Anzucht und im Nachweis von Kapselantigen.

Die Diagnostik der eitrigen Meningitis ist eine **Notfalldiagnostik**, d.h. sie muß unmittelbar nach Einlieferung des Patienten in die Klinik erfolgen!

Untersuchungsmaterial und Transport. Zum Erregernachweis eignen sich Blut und Liquor cerebrospinalis. Ein Teil der Liquorprobe wird in vorgewärmtes BK-Medium gegeben und umgehend (Notfall!) warm verpackt in das mikrobiologische Labor transportiert. Der Rest der Probe wird nativ für die mikroskopische Untersuchung und für den Antigennachweis in ein steriles Röhrchen gegeben und ebenfalls ins Labor transportiert.

Mikroskopie. Im Labor wird die Liquorprobe *sofort* zentrifugiert, nach Gram gefärbt und mikroskopiert. Die gramnegativen Kokken lassen sich nicht immer nachweisen.

Antigennachweis. Die Kapselantigene der Serogruppen A, B, C, Y und W135 lassen sich mittels Agglutinationstest binnen Minuten im Überstand zentrifugierten Liquors nachweisen.

Anzucht. Zur Anzucht wird die Liquorprobe auf Kochblut angelegt und bei 5% CO₂ und 35°C be-

brütet. Auf Kochblutagar bilden Meningokokken glatte durchscheinende Kolonien von 2–3 mm Durchmesser.

Die gewachsenen Erreger werden mikroskopiert und einem Oxidasetest unterzogen. Fällt dieser positiv aus, folgt ein Zuckerspaltungstest (Bunte Reihe).

Die Nachweisrate aus dem Liquor (Mikroskopie und Anzucht) beträgt 80–94%, die Anzucht aus Blutkulturen gelingt in etwa 50% der Fälle.

Serologische Typenbestimmung. Eine weitere Differenzierung der angezüchteten Erreger in Serogruppen ist mit Hilfe spezifischer Antikörper gegen die Kapselpolysaccharide möglich. Die häufigste Serogruppe in Deutschland ist B.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. Meningokokken sind primär empfindlich gegenüber Penicillin G und dessen Derivaten sowie gegen Cephalosporine. Eine Penicillinase wird von Meningokokken im Gegensatz zu den Gonokokken selten gebildet.

Therapeutisches Vorgehen. Bei Verdacht auf eitrige **Meningitis** muß umgehend mit der kalkulierten Initialtherapie begonnen werden. Man verordnet Ceftriaxon i.v. über sieben Tage, weil dieses Mittel neben Meningo- und Pneumokokken auch *H. influenzae* und *E. coli* erfaßt.

Für die Behandlung bei der **Meningokokkensepsis** finden die Richtlinien der Sepsisbehandlung (s. S. 919) Anwendung: Als kalkulierte Initialtherapie ein Cephalosporin der 3. Generation (z.B. Ceftriaxon), ggf. in Kombination mit einem Aminoglykosid systemisch, oder ein Carbapenem. Für die gezielte Weiterbehandlung ist Penicillin G Mittel der Wahl.

Prävention

Isolierung. Der Erkrankte muß bis zu 24 h nach Therapiebeginn strikt isoliert werden.

Chemoprophylaxe. Die Chemoprophylaxe ist effektiv in der Umgebung sporadisch auftretender Erkrankungsfälle oder kleinerer, räumlich eng begrenzter Ausbrüche, wie sie in den europäischen Ländern üblich sind. Die Chemoprophylaxe verhütet durch die Sanierung bereits kolonisierter, aber noch gesunder Personen weitere Erkrankungsfälle (individuelle Indikation) und verhindert durch die



Sanierung von unbekanntem Meningokokkenträgern, die in der Umgebung Erkrankter vermehrt zu erwarten sind, gleichzeitig weitere Infektionen (epidemiologische Indikation).

Eine Chemoprophylaxe sollte ohne Zeitverzug bei dem Indexfall und bei den unmittelbaren Kontaktpersonen des Erkrankten eingeleitet werden.

Zur Prophylaxe wird Rifampicin eingesetzt. Zielgruppe für die chemotherapeutische Prophylaxe gegen Meningokokken-Meningitis sind exponierte Familienmitglieder, die mit dem Erkrankten in einem Haushalt leben, und andere enge Kontaktpersonen (täglich Kontakt >4 h bis 1 Woche vor Krankheitsausbruch), Personen mit Intimkontakt zu dem Erkrankten, Kindergarten- oder Schulkontakte.

Eine Prophylaxe ist nicht erforderlich bei Routinekontakten mit hospitalisierten Patienten (z. B. bei Ärzten, Krankenschwestern), gelegentlichen Schulkontakten bei älteren Kindern, gelegentlichen Kontakten auf der Arbeitsstelle oder zu Hause.

Die Erfassung der Kontaktpersonen in der Familie und die Einleitung der Chemoprophylaxe für diesen Kreis erfolgt in der Regel durch den erstbehandelnden Arzt.

Schutzimpfung. Eine Vakzine, bestehend aus den Kapselpolysacchariden A und C bzw. A, C, W und Y hat sich zur Verhütung von Epidemien in den Ländern des Meningitisgürtels (s. o.) bewährt. Sie vermittelt aber keinen vollständigen Schutz (80–90%). Gegen den in Deutschland vorherrschenden Kapseltyp B gibt es keine Schutzimpfung.

Meldepflicht. Nach § 3 BSeuchG besteht bei Verdacht, Erkrankung und Tod auf/an Meningokokken-Meningitis Meldepflicht. Die Meldung einer Meningokokken-Meningitis bzw. eines Waterhouse-Friderichsen-Syndroms an das Gesundheitsamt muß umgehend per Telefon erfolgen. Die Meldung ermöglicht die rasche Erfassung von Patienten und Kontaktpersonen außerhalb der Familie durch das Gesundheitsamt.



ZUSAMMENFASSUNG: *Neisseria meningitidis*

Bakteriologie. Gramnegative, semmelförmige Diplokokken. Polysaccharidkapsel bestimmt Serogruppe. Wachstum auf reichhaltigen Kulturmedien.

Vorkommen. Ausschließlich humanpathogen. Trägertum möglich.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Empfindlich gegen Hitze, Kälte und Austrocknung.

Epidemiologie. Weltweite Verbreitung. In Deutschland vorwiegend Serotyp B. Epidemische Ausbreitung im „Meningitisgürtel“.

Übertragung. Tröpfcheninfektion.

Pathogenese. Adhäsion an Nasopharynxepithel, Invasion, hämatogene Streuung oder Fortleitung durch Lamina cribrosa, Endothelschädigung (Hämorrhagie in Haut, inneren Organen), Induktion einer eitrigen Entzündungsreaktion (Meningitis), Sepsis.

Klinik. Inkubationszeit wenige Tage. Fieber, Meningismus, Vigilanzstörung, petechiale Hautblutungen.

Labordiagnose. Mikroskopischer Nachweis und Kapselantigennachweis in Liquorprobe. Kultureller Nachweis in Liquorprobe und Blut. Identifizierung durch Oxidasetest und Bunte Reihe.

Therapie. Gezielt mit Penicillin G. Kalkuliert mit Cephalosporin der 3. Generation (z. B. Ceftriaxon).

Immunität. Ausbildung schützender Antikörper gegen den jeweiligen Kapseltyp. Ausnahme: Typ B ist nicht immunogen.

Prävention. Isolierung. Chemoprophylaxe bei Indexpatient und engen Kontaktpersonen. Schutzimpfung zur Verhütung von Epidemien in Afrika (Serotypen A, C, W, Y). Keine Schutzimpfung verfügbar gegen in Deutschland verbreiteten Kapseltyp B.

VI



4.3 Übrige Neisseria-Arten

Andere Neisseria-Arten wie *N. lactamica*, *N. cinerea*, *N. mucosa*, *N. flavescens* finden sich als **Schleimhautkommensalen** auf den Schleimhäuten

im Nasopharynx sowie im Urogenitaltrakt. Ihre Bedeutung liegt darin, daß sie mit obligat pathogenen Neisserien verwechselt werden können.



Tabelle 5.1. Enterobacteriaceae (Enterobakterien): Familienmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	gramnegative Stäbchen
aerob/anaerob	fakultativ anaerob
Kohlenhydratverwertung	fermentativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	verschieden
Katalase	positiv
Oxidase	negativ
Besonderheiten	Nitratreduktion zu Nitrit

Die Familie der Enterobakterien (Enterobacteriaceae; enteron, gr. Darm) setzt sich aus zahlreichen Gattungen gramnegativer Stäbchen zusammen (Tabelle 5.1). Ihr gemeinsames Kennzeichen ist, daß sie sich sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen *in vitro* vermehren und Glukose sowie andere Zucker unter Bildung von Säure nicht nur oxidativ, sondern auch fermentativ spalten.

Enterobakterien erweisen sich als besonders widerstandsfähig gegen oberflächenaktive Substanzen.

Einige Enterobakteriengattungen, insbesondere *Escherichia*, gehören zur physiologischen Bakterienflora des Darmes. Sie werden nur dann, wenn sie aus dem Darm in andere Körperregionen verschleppt werden oder von außen dorthin gelangen, zu Krankheitserregern, sind also fakultativ pathogen oder Opportunisten (Tabelle 5.2).

Von den fakultativ pathogenen Enterobakterien sind die obligat pathogenen Gattungen *Salmonella*, *Shigella* und *Yersinia* sowie die darmpathogenen Stämme von *Escherichia coli* zu unterscheiden. Sie gehören nicht zur physiologischen Bakterienflora des Darms, sondern verursachen entweder zyklische Allgemeininfektionen, oder sie verbleiben im Darm und lösen Enteritiden aus.

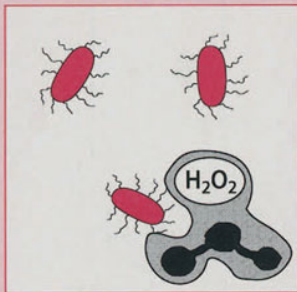
Tabelle 5.2. Enterobakterien: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>Escherichia coli</i> (fakultativ pathogen)	Sepsis Harnwegsinfektionen Meningitis Wundinfektionen Peritonitis Cholezystitis/Cholangitis
EPEC	Säuglingsenteritis
EAggEC	persistierende Enteritis (Kinder)
ETEC	Reisediarrhoe
EIEC	ruhrartige Enterokolitis
EHEC	Enteritis hämorrhagische Kolitis hämolytisch-urämisches Syndrom Thrombozytisch-thrombopenische Purpura
Klebsiellen (<i>K. pneumoniae</i>)	Pneumonie, Atemwegsinfektionen Sepsis Harnwegsinfektionen
<i>K. ozaenae</i>	Stinknase (Ozaena)
<i>K. rhinoscleromatis</i>	Rhinosklerom
<i>Proteus mirabilis</i> <i>P. vulgaris</i>	Harnwegsinfektionen Sepsis Wundinfektionen
<i>Enterobacter cloacae</i> <i>E. agglomerans</i>	Atemwegsinfektionen Sepsis Harnwegsinfektionen Wundinfektionen
<i>Serratia marcescens</i>	Atemwegsinfektionen Sepsis Harnwegsinfektionen Wundinfektionen
<i>Salmonella Typhi</i>	Typhus
<i>S. Paratyphi</i> (A, B, C)	Paratyphus
<i>S. Enteritidis</i>	Gastroenteritis
<i>S. Typhimurium</i> (und weitere ca. 2400 Enteritis-Salmonellen)	Sepsis Abszesse
<i>Shigella dysenteriae</i>	Ruhr
<i>S. flexneri</i> <i>S. boydii</i> <i>S. sonnei</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Y. pseudotuberculosis</i> <i>Y. pestis</i>	Enterokolitis, Infektarthritis Pseudoappendizitis, Infektarthritis Pest



5.1 Escherichia coli (fakultativ pathogene Stämme)

Die Spezies *Escherichia (E.) coli* enthält sowohl fakultativ pathogene Stämme als auch obligat pathogene Stämme, die sich von den ersteren durch den Besitz besonderer Virulenzfaktoren abheben (s. u.). Die fakultativ pathogenen Stämme von *E. coli* finden sich als regelmäßiger Bestandteil der physiologischen Darmflora. Sie können Lokalinfectionen wie Eiterungen und Harnwegsinfektionen sowie Sepsis und Meningitis und gelegentlich nosokomiale Pneumonie hervorrufen, wenn sie aus dem Darm in die entsprechenden Körperregionen gelangen.



Escherichia coli
gramnegative Stäbchen
in Eiter
entdeckt 1885 von
T. Escherich

Der deutsche Pädiater Theodor Escherich (1857–1911) isolierte den Keim 1885 erstmals aus dem Stuhl von Kleinkindern.

5.1.1 Beschreibung

Aufbau

Lipopolysaccharide (LPS). Wie im Abschnitt VI Allgemeine Bakteriologie ausgeführt (s. S. 177), stellen die Lipopolysaccharide bei allen gramnegativen Bakterien Strukturbestandteile der äußeren Membran dar, die erst beim Zerfall der Bakterienzellen frei werden. Die Lipopolysaccharide heißen auch **Endotoxine**. Das Lipid A ist Träger der toxischen Wirkung. Endotoxine sind der hauptsächliche Virulenzfaktor bei Infektionen durch opportunistische Enterobakterien. Ihre wichtigsten Wirkungen sind:

- Fieber,
- Komplementaktivierung,
- hypotoner Schock,

- Verbrauchskoagulopathie und
- Induktion von Entzündungsfaktoren (TNF- α , Interleukine) (s. S. 29 ff.).

K-Substanz. *E. coli* bildet K (= Kapsel-) Antigene, bestehend aus sauren Polysacchariden. Die K-Antigenschicht ist bei den meisten Stämmen sehr dünn. Es gibt aber auch Stämme mit viel K-Substanz, die als loser Schleim die Zelle umgeben kann. Die Kolonien dieser Stämme besitzen ein schleimiges Aussehen. Die K-Antigene wirken antiphagozytär.

Bestimmte K-Typen werden gehäuft bei Infektionen isoliert. So findet sich der Typ K1 bei der Neugeborenen-Sepsis und -Meningitis sowie bei Pyelonephritis durch *E. coli*. Das K1-Antigen ist mit dem B-Gruppenantigen von Meningokokken identisch. Der Mensch ist gegen dieses Antigen tolerant, d. h. es werden keine Antikörper gebildet.

Geißeln. *E. coli* ist peritrich begeißelt und damit beweglich.

Fimbrien (Pili). Die meisten Stämme von *E. coli* tragen Fimbrien, die *in vitro* eine **Hämagglutination** (HA) verursachen. Mit Hilfe der HA lassen sich Fimbrien vom Typ 1 und Typ 2 unterscheiden. Die HA durch Typ-1-Fimbrien wird durch Zugabe von Mannose gehemmt, Typ-1-Fimbrien sind also mannosesensitiv (MS). Die HA durch die Typ-2-Fimbrien wird durch Mannose nicht gehemmt, sie sind also mannoseresistent (MR). Anders ausgedrückt: Typ-1-Fimbrien erkennen Mannose, Typ-2-Fimbrien nicht.

Die Typ-1-Fimbrien (MS) finden sich vorwiegend bei Stämmen aus der physiologischen Bakterienflora des Darms.

Die Typ-2-Fimbrien (MR) heißen auch **F-Antigene** oder **Kolonisationsfaktoren**. Sie finden sich bei den obligat pathogenen *E.-coli*-Stämmen sowie bei opportunistischen *E.-coli*-Stämmen aus extraintestinal gelegenen Krankheitsherden.

Die P-Pili, die bei Harnwegsinfektionen eine Rolle spielen, sind auf S. 180 beschrieben.

Spezielle Pili, die sog. **Sex-Pili**, vermitteln die Übertragung von Plasmiden (s. S. 185).

Die Gene für die Bildung der Pili sind entweder im Bakterienchromosom (Typ-1-Fimbrien) oder in Plasmiden enthalten (Typ-2-Fimbrien); Sex-Pili werden immer von Plasmiden kodiert.



Extrazelluläre Produkte

Hämolyse. Die Hämolyseeigenschaft findet sich vorwiegend bei Stämmen aus Krankheitsherden außerhalb des Darmes. Sie ist mit dem Vorkommen anderer Virulenzfaktoren assoziiert. Die Hämolyse beruht auf der Produktion dreier Hämolyse.

Colicine. Wie einige andere gramnegative Stäbchenbakterien kann *E. coli* Colicine freisetzen.

Die Fähigkeit zur Colicinbildung wird zur Typisierung mit herangezogen. Die Colicinproduktion ist plasmidkodiert.

β -Laktamasen. *E. coli* produziert zahlreiche β -Laktamasen, die bei der Antibiotikaresistenz eine Rolle spielen. Sie befinden sich im periplasmatischen Spalt (s. S. 175).

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Ihre Wachstumsansprüche und Resistenz gegenüber Hitze entsprechen denen der übrigen Enterobakterien. Der Wachstumsbereich liegt zwischen 4 und 46 °C. Die Abtötung bei hoher Substratfeuchte erfolgt bei Temperaturen über 60 °C innerhalb von Minuten, bei über 70 °C innerhalb von wenigen Sekunden.

Vorkommen

Als konstanter Bestandteil der Standortflora machen die opportunistischen *E.-coli*-Stämme im Darm höchstens 1% der gesamten Bakterienmasse aus. Da *E. coli* regelmäßig und in relativ großen Mengen (10^6 bis 10^8 pro g Stuhl) im Darm von Mensch und Tier vorkommt und leicht anzuzüchten ist, gilt der Nachweis von *E. coli* im Trinkwasser oder in Lebensmitteln als Hinweis für fäkale Kontamination (**Indikatorkeim**).

5.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

E. coli ist der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen; bis zu 80% der Fälle gehen auf diesen Erreger zurück. Daneben steht *E. coli* mit einem Anteil von 30% an der Spitze der Ursachen von Sepsis durch gramnegative Bakterien. Bei Neugeborenen ist *E. coli* der häufigste Erreger von Sepsis und Meningitis.

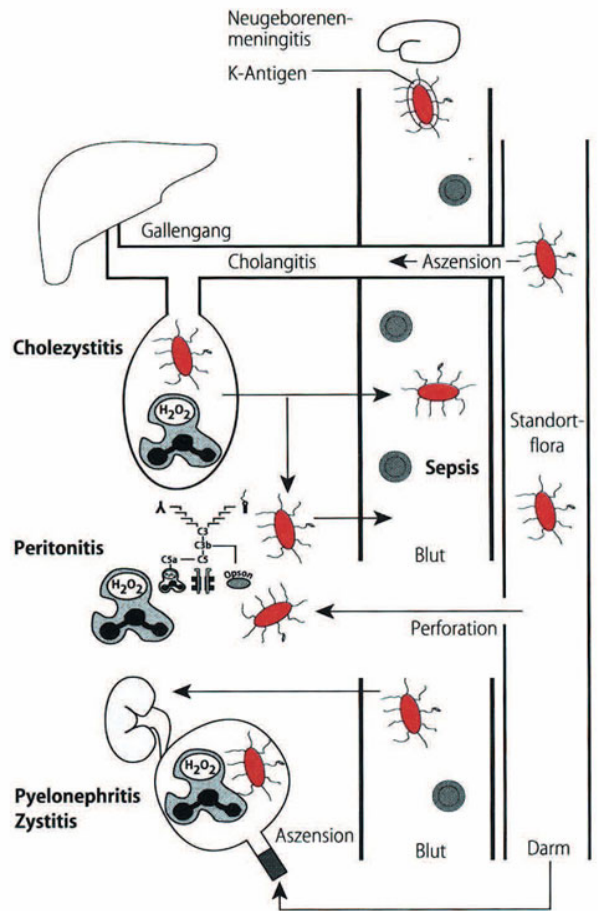


Abb. 5.1. Pathogenese der Infektionen durch fakultativ pathogene *Escherichia coli*

Übertragung

E. coli gelangt aus dem Darm in den extraintestinalen Bereich. Infektionen mit opportunistischen Stämmen von *E. coli* sind also meistens endogenen Ursprungs und entstehen durch Schmierinfektion (Abb. 5.1).

Pathogenese

Disponierende Faktoren. Harnwegsinfektionen durch *E. coli* finden sich häufig bei Kleinkindern und bei Patienten, bei denen der normale Harnfluß durch anatomische Abnormalitäten (Reflux, Prostata-Adenom), durch Schwangerschaft oder durch Instrumentalbehandlung (Katheter) gestört ist.



Adhäsion. Stämme, die eine Pyelonephritis auslösen, besitzen mannoseresistente (MR) Fimbrien. Stämme mit Affinität für die Epithelzellen des oberen Harntrakts tragen P-Adhäsine oder *P-Pili*. Diese binden sich an die Blutgruppensubstanz P. Für den unteren Urogenitaltrakt besteht bei diesen Stämmen eine geringere Affinität. Umgekehrt werden Infektionen der unteren Harnwege (Zystitiden) vorwiegend durch Stämme hervorgerufen, die mannosesensitive Pili tragen. Diese binden sich an die Blasen-Epithelzellen.

Etablierung. Häufig tragen sepsisverursachende Stämme das Kapselantigen K1, das antiphagozytär wirkt.

Invasion. Die Invasion wird durch die disponierenden Faktoren ermöglicht. Unterstützend könnte die Beweglichkeit des Erregers wirken.

Gewebeschädigung. Die Schädigung wird hauptsächlich durch die durch Lipid A induzierte eitrige Entzündungsreaktion bewirkt. Hämolsine als zytotoxische Produkte könnten weiterhin zur Schädigung des Gewebes beitragen (Abb. 5.1).

Klinik

Durch fakultativ pathogene *E. coli* verursachte Infektionen verlaufen häufig in der Nachbarschaft des Darmes: Peritonitis, Cholangitis, Appendizitis und Cholezystitis sowie Harnwegsinfektionen. Eitrige Wundinfektionen sind ebenfalls häufig; oft werden sie durch fäkale Kontamination verursacht. Von dort kann eine Sepsis ausgehen, am häufigsten von einer Gallenwegs- oder Harnwegsinfektion. Die Erreger können auch nach diagnostischen oder chirurgischen Eingriffen bzw. nach Traumen im Bereich des Bauchraumes oder des Urogenitaltraktes in die Blutbahn gelangen. Neugeborene können sich beim Durchtritt durch den Geburtskanal mit *E. coli* infizieren und eine Sepsis sowie eine Meningitis entwickeln.

Labordiagnose

Fakultativ pathogene *E. coli* werden durch Anzucht und biochemische Identifizierung diagnostiziert.

Untersuchungsmaterial. Als Untersuchungsmaterialien eignen sich Proben aus dem jeweiligen lokalen Herd, also z.B. Urin oder Liquor, bei Sepsis sind Blutkulturen zu gewinnen.

Anzüchtung. *E. coli* kann auf einfachen Kulturmedien angezüchtet werden; die Verwendung von Selektiv- und Differentialkulturmedien, z.B. MacConkey- oder Endo-Agar, kann die Isolierung beschleunigen.

Biochemisch. Die biochemische Leistungsprüfung ist die Methode der Wahl, um die einzelnen Enterobakterien-Gattungen und -Arten voneinander abzugrenzen.

Serologisch. Eine Typisierung an Hand der verschiedenen O-, H- und Kapsel-Antigene wird im Rahmen epidemiologischer Untersuchungen durchgeführt, ist aber nur Speziallaboratorien vorbehalten.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. *E. coli* ist meist empfindlich gegen Cephalosporine der 2. und 3. Generation, Carbapeneme, Gyrasehemmer und Cotrimoxazol. Gegen Ampicillin, und in etwas geringerem Maße Piperacillin, sind zahlreiche Stämme resistent. Viele β -Laktamasen von *E. coli* (s.o.) können durch β -Laktamaseinhibitoren (s. S. 843) gehemmt werden.

Therapeutisches Vorgehen. Bei Harnwegsinfektionen eignet sich Cotrimoxazol zur kalkulierten Therapie unkomplizierter Fälle, Gyrasehemmer bei komplizierten Fällen.

Die kalkulierte Sepsistherapie richtet sich nach den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (s. S. 919).

Prävention

Da die Hauptinfektionsquelle der Darm ist und der Erreger durch Schmierinfektion übertragen wird, stehen allgemeine Hygienemaßnahmen im Vordergrund.

Die schnellstmögliche Beseitigung oder Reduzierung disponierender Faktoren ist von hoher Bedeutung.



5.2 Säuglingspathogene Escherichia-coli-Stämme (EPEC)

EPEC (enteropathogene E. coli) sind die am längsten bekannten darmpathogenen E.-coli-Typen. Bei Säuglingen unter einem Jahr führen sie zur wäßrigen Enteritis.

5.2.1 Beschreibung

Aufbau

Aufgrund epidemiologischer Beobachtungen wurden EPEC über Jahrzehnte bestimmten serologischen O-Gruppen zugeordnet, zu denen die Gruppen O20, O26, O44, O55, O86, O111, O114, O119, O125a,c, O126, O127, O128, O142 und O158 zählen. Spätere Untersuchungen zeigten ein unterschiedliches Adhärenzverhalten bei EPEC und erlaubten eine Unterscheidung in Stämme mit lokalisierter Adhärenz (**Klasse-I-EPEC**) und solche, die diffus an der Oberfläche von Epithelzellen adhären (**Klasse-II-EPEC** oder „Diffus adhärierende E. coli, DAEC“). Während Klasse-I-EPEC gesicherte Krankheitserreger sind, ist die pathogene Bedeutung der DAEC nicht gesichert.

Bei Klasse-I-EPEC ist für die Adhärenz ein genetisch sowohl chromosomal als auch auf einem 70 MDa großen EPEC-Adhärenz-Faktor-Plasmid (EAF) determinierter „Bundle-forming Pilus“ (BFP) von Bedeutung sowie weiterhin ein auf einer chromosomalen Pathogenitätsinsel lokalisiertes eaeA-Gen, das für ein Intimin genanntes Protein kodiert.

Extrazelluläre Produkte

In die Umgebung ausgeschüttete Faktoren, z. B. Enterotoxine, sind bei EPEC bisher nicht beschrieben.

Resistenz gegen äußere Faktoren

Die Tenazität entspricht der anderer Enterobakterien; insbesondere sind EPEC bei Temperaturen über 70°C innerhalb weniger Stunden abtötbar, was bei der Zubereitung von Lebensmitteln zu berücksichtigen ist.

Vorkommen

Der Mensch ist das einzig bekannte Erregerreservoir.

5.2.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

EPEC sind weltweit verbreitet. In Deutschland waren sie bis in die 60er Jahre gefürchtete Erreger von Ausbrüchen auf Säuglingsstationen und in Kinderkrippen. Heute sind Ausbrüche mit diesen Keimen selten geworden, und Erkrankungen treten meist sporadisch auf. In den Ländern der Dritten Welt sind EPEC weiterhin von großer Bedeutung, und sie werden dort in über 10% der Fälle von Säuglingsenteritis nachgewiesen.

Übertragung

Die Infektionen werden durch direkten Kontakt (Schmierinfektionen) oder durch Kontamination der Säuglingsnahrung übertragen.

Pathogenese

EPEC adhären an den Epithelzellen des Dünndarms in drei Schritten.

- Im ersten Schritt wird eine lose Verbindung über den BFP hergestellt, was
- eine Kaskade von intrabakteriellen Signalen auslöst, die zur Aktivierung des eaeA-Gens mit Bildung des Adhärenzproteins Intimin führt.
- Im letzten Schritt wird über das Intimin eine sehr feste Bindung erzielt, die an der Anheftungsstelle zur Konglomeration der Aktinfasern des Zytoskeletts der Epithelzellen mit Zerstörung der Bürstensaumstruktur führt. Die weiteren Schritte zur Entwicklung der Diarrhoe sind noch nicht ausreichend charakterisiert (Abb. 5.2).



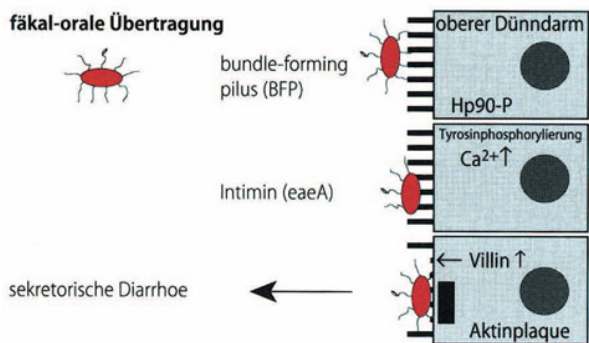


Abb. 5.2. Pathogenese der EPEC-Infektion

Klinik

EPEC verursachen bei Säuglingen unter einem Jahr eine breiige bis profus wässrige Enteritis, die bis zur Exsikkose der Patienten führen kann. In den tropischen Ländern sind, wie bei allen Darminfektionen des Kindesalters, Mangelernährung und Begleitinfektionen (Malaria, Darmparasitosen) disponierende Faktoren. Erwachsene erkranken nicht an EPEC.

Labordiagnose

Die Gene für den BFP sowie das eaeA-Gen können mit molekularbiologischen Methoden nachgewiesen werden (PCR, Kolonieblothybridisierung). Da diese Methoden nur in Speziallaboratorien verfügbar sind, wird in den meisten Fällen die Diagnose EPEC weiterhin durch Bestimmung der oben aufgeführten E.-coli-O-Gruppen gestellt. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß nicht jeder zu diesen Gruppen gehörige Stamm virulent ist und daß darüber hinaus auch zusätzliche O-Gruppen EPEC enthalten können.

Therapie

Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten ist wesentlich. Eine antibiotische Behandlung, z.B. mit Cotrimoxazol (nach Testung), richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung.

Prävention

Die Verbreitung von EPEC-Infektionen kann durch hygienische Nahrungsmittelzubereitung und die Beseitigung disponierender Erkrankungen bei Kindern eingedämmt werden.

5.3 Enteroaggregative Escherichia-coli-Stämme (EAggEC)

EAggEC sind eine erst seit wenigen Jahren definierte Gruppe von darmpathogenen E.-coli-Stämmen, die bei Säuglingen und Kleinkindern eine persistierende, mit Gewichtsverlust einhergehende Enteritis verursachen.

STECKBRIEF

5.3.1 Beschreibung

Aufbau

EAggEC sind den EPEC verwandt. Für die Adhärenz werden vier Fimbrientypen diskutiert, darunter die sog. „Aggregative Adhärenz vermittelnden Fimbrien I“ (AAF/I). Diese sind dem BFP der EPEC sehr ähnlich. Im Zellkulturtest adhären sie klumpenförmig wie geschichtete Ziegelsteine.

Extrazelluläre Produkte

EAggEC produzieren ein auch bei EHEC (s.u.) vorkommendes hitzestabiles und Flüssigkeit sezernierendes Enterotoxin (EAST), das plasmidkodiert ist. Weiterhin wurde ein dem α -Hämolysin der fakultativ pathogenen E.-coli-Stämme verwandtes Toxin nachgewiesen.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Wie EPEC kann auch EAggEC leicht durch Kochen (der kontaminierten Nahrung) abgetötet werden.

Vorkommen

Der Mensch ist das einzig bekannte Erregerreservoir.



5.3.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

EAggEC sind vorwiegend in den warmen Ländern verbreitet. Einzelne Berichte belegen aber, daß auch hierzulande mit ihnen zu rechnen ist.

Übertragung

Die Übertragung erfolgt vermutlich durch Schmierinfektion und über Lebensmittel.

Pathogenese

Nach Anhaftung an den Dünndarmepithelien mittels spezifischer Fimbrien erfolgt eine durch das EAST verursachte Diarrhoe vom sekretorischen Typ (Abb. 5.3). Das Hämolsin könnte für die gelegentlich beobachteten blutigen Durchfälle mitverantwortlich sein. Im übrigen sind die Kenntnisse zur Pathogenese noch lückenhaft. Die Erreger sind nicht invasiv.

Klinik

Die Krankheit tritt in erster Linie bei Säuglingen und Kleinkindern auf. Sie verläuft wäßrig, gelegentlich blutig und ist häufig durch einen sich über Wochen hinziehenden Verlauf mit Gewichtsabnahme und Entwicklungsstörung gekennzeichnet. Ob auch Erwachsene erkranken können, wird kontrovers diskutiert.

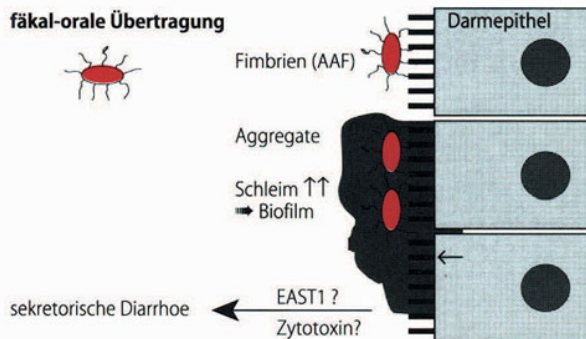


Abb. 5.3. Pathogenese der EAggEC-Infektion

Labordiagnose

Der Nachweis erfolgt nach Anzucht aus dem Stuhl im Zellkulturtest z.B. an HeLa-Zellen (Nachweis der klumpenartigen, „aggregativen“ Adhärenz). Darüber hinaus wurden eine DNS-Probe sowie eine PCR-Methode entwickelt, die Sequenzen der EAST-Gene berücksichtigt.

Therapie

Neben Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution sollte im Hinblick auf die Persistenz der Erkrankung eine antibiotische Therapie, z.B. mit Cotrimoxazol (nach Testung), durchgeführt werden.

Prävention

Eine Prävention ist durch hygienisches Verhalten, insbesondere bei der Lebensmitt zubereitung, möglich.

5.4 Enterotoxinogene Escherichia-coli-Stämme (ETEC)

ETEC rufen bei Reisen in südliche Länder Durchfälle hervor; sie sind die häufigsten Erreger der Reisediarrhoe in vielen Ländern („Turista“, „Montezumas Rache“, „Inca Quickstep“). In tropischen Ländern zählen sie zu den häufigsten bakteriellen Erregern der Säuglingsdiarrhoe.

5.4.1 Beschreibung

Aufbau

ETEC-Stämme besitzen meist Fimbrien vom MR-Typ, die als Adhärenzfaktoren dienen. Eine Anzahl verschiedener Fimbrienantigene ist bekannt, von denen die „Colonization Factor Antigens“ CFA I und CFA II am wichtigsten sind. Diese sind, ebenso wie die Gene für die von ETEC gebildeten Enterotoxine, auf Plasmiden lokalisiert.



Extrazelluläre Produkte

ETEC sind zur Bildung zweier Exotoxine befähigt, des hitzelabilen (LT) und des hitzestabilen (ST) Toxins.

LT. Das LT ist dem Cholera-toxin eng verwandt (75% Aminosäurehomologie), aber biologisch weniger aktiv. Nach Bindung an den Rezeptor, das Gangliosid GM₁, kommt es zur Einschleusung des Toxins, gefolgt von der ADP-Ribosylierung eines G-Proteins und Aktivierung des membrangebunden Enzyms Adenylatzyklase. Hierdurch wird cAMP angereichert, was eine Netto-Sekretion von Chloridionen und Wasser durch die Kryptenzellen des Jejunum und des Ileum bei gleichzeitiger Hemmung der Rückresorption von Natriumionen aus dem Darmlumen nach sich zieht. Die Folge ist eine Diarrhoe mit Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten (Abb. 5.4; s. a. S. 291 u. 968).

ST. ST ist ein hitzestabiles (100 °C, 30 min), bei Mensch und Tier leicht unterschiedliches Peptid von 17–19 Aminosäuren, das intrazellulär durch Aktivierung der Guanylatzyklase zu einem Anstieg von cGMP führt. Die Folge ist ebenfalls eine Elektrolyt- und Wassersekretion.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Während der Erreger selbst und das LT bei ausreichender Erhitzung inaktiviert werden, bleibt das ST noch wirksam (s.o.).

Vorkommen

ETEC kommen bei Mensch und warmblütigen Tieren vor, allerdings sind die Stämme verschieden. Für die menschliche Erkrankung ist der Mensch das einzige Erregerreservoir.

5.4.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

ETEC kommen vorwiegend in warmen Ländern vor. Dort sind sie an rund 25% der Fälle von Enteritis im Säuglings- und Kleinkindalter beteiligt. In Mittel- und Nordeuropa sind sie aufgrund der hygienischen Verhältnisse selten; sie werden dort in etwa 1% der Durchfallerkrankungen nachgewiesen. Bei Touristen in warmen Ländern erzeugen sie am

häufigsten die Reisediarrhoe. Deren weite geographische Verbreitung geht aus der Vielfalt der Benennungen hervor (s. a. Tabelle 5.2, S. 250)

Übertragung

ETEC werden durch fäkal kontaminierte Lebensmittel oder durch Wasser auf fäkal-oralem Weg übertragen.

Pathogenese

ETEC-Stämme zeichnen sich im Gegensatz zu den fakultativ pathogenen E.-coli-Stämmen der physiologischen Darmflora durch einen Tropismus für den proximalen, normalerweise bakterienarmen Abschnitt des Dünndarmes aus. Nach oraler Aufnahme durchdringen sie die schützende Schleimschicht und heften sich mittels spezifischer fimbrialer Adhärenzfaktoren, v.a. CFA I und CFA II (Colonisation Factor Antigen), an die Rezeptoren der Epithelzellen im proximalen Abschnitt des Dünndarmes. Hier bilden sie LT und ST (Abb. 5.4). Diese Toxine verursachen über eine Störung des intestinalen Elektrolyt- und Wasser-Transportes (s.o.) Durchfälle, die etwa 24 h nach Aufnahme der Bakterien einsetzen. Die Erreger dringen nicht in die Epithelzellen ein und gelangen nicht bis zur Lamina propria. Der Stuhl enthält demzufolge keine Granulozyten und wenig Protein, jedoch reichlich Schleim: Die Diarrhoe ist vom sekretorischen Typ (s. S. 968).

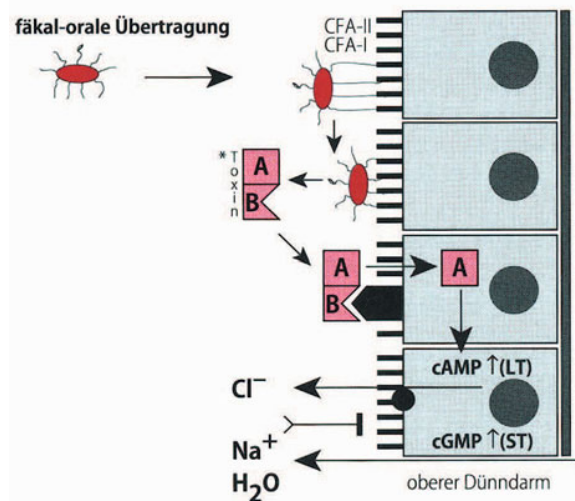


Abb. 5.4. Pathogenese der ETEC-Infektion



Klinik

Die klinischen Symptome reichen in Abhängigkeit von der Virulenz der Stämme (Adhärenzfimbrien, Toxinexpression) und der aufgenommenen Erregermenge von Durchfällen mit geringem Krankheitsgefühl bis zu Cholera-ähnlichen Diarrhoen. Die Symptome dauern in der Regel bis zu fünf Tagen an und sind selbstlimitierend.

Labordiagnose

ETEC werden durch phänotypischen oder genotypischen Nachweis ihrer Enterotoxine diagnostiziert. Da LT bzw. ST oftmals nur allein von einem Stamm produziert werden, müssen bei der Diagnostik stets beide Toxine berücksichtigt werden. Der Nachweis der Gene für LT und ST erfolgt mittels Kolonieblothybridisierung oder PCR, die Toxine können mittels Enzym-Immunoassay nachgewiesen werden.

Therapie

Infektionen durch ETEC sind in der Regel selbstlimitierend. Die Therapie besteht insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern in einer Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution. Eine antibiotische Therapie (2–3 Einzeldosen von Cotrimoxazol) oder eine Einzeldosis eines Chinolons kann bei Reisen in warme Länder hilfreich sein, da die Ausscheidung der Erreger und die Krankheitsdauer verkürzt werden.

Prävention

Bei Reisen in warme Länder ist auf die Einhaltung hygienischer Grundregeln nicht nur bei Speisen, sondern auch bei Getränken (Wasser, Eiswürfel) zu achten.

5.5 Enteroinvasive Escherichia-coli-Stämme (EIEC)

5.5.1 Beschreibung

Aufbau

Die Zellinvasivität und die intrazelluläre Vermehrung werden von einem großen Plasmid sowie

chromosomal kodiert. Es handelt sich meist um Stämme bestimmter O-Serogruppen: O28, O32, O112, O115, O124, O136, O143, O144, O147, O152 sowie O164.

Extrazelluläre Produkte

Die von EIEC plasmidkodierten Proteine haben funktionelle Ähnlichkeit mit sekretorischen Shigella-Proteinen (Shigella-„Enterotoxin“, Sen).

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Im Gegensatz zu Shigellen zeigen EIEC keine kurzzeitige Säuretoleranz.

Vorkommen

Der Mensch ist das einzige bisher bekannte Erregerreservoir.

5.5.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

EIEC-Stämme kommen vorwiegend in warmen Ländern vor. Angaben über die Häufigkeit sind lückenhaft.

Übertragung

Die Übertragung erfolgt in der Regel über kontaminierte Lebensmittel.

Pathogenese

Nach oraler Aufnahme dringen EIEC in die Epithelzellen des Kolons ein. Dort vermehren sie sich und breiten sich horizontal auf benachbarte Epithelzellen aus, indem sich hinter der Bakterienzelle ein „Schweif“ von polymerisiertem Aktin bildet, der die Erreger voranschleibt (Abb. 5.5). Nach Zerstörung der Enterozyten mit entzündlicher Reaktion bilden sich Ulzerationen mit Absonderungen von Blut, Schleim und Granulozyten (Abb. 5.5). Bildung von sekretorischen Proteinen (Sen) führt zur Sekretion von Elektrolyten und Wasser.



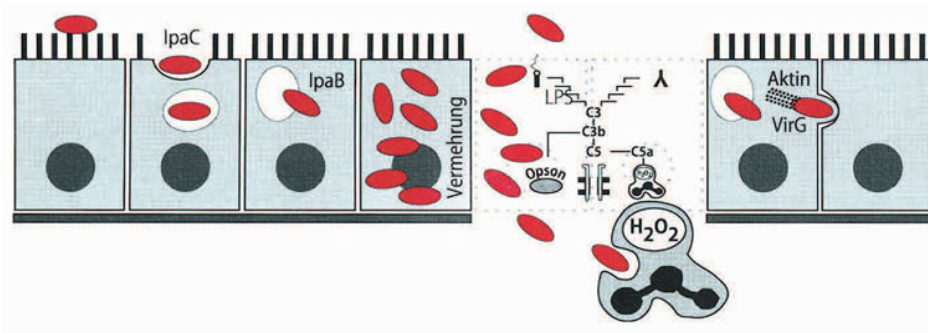


Abb. 5.5. Pathogenese der EIEC-Infektion

Klinik

Das klinische Bild ähnelt demjenigen der Ruhr (s. S. 276) mit Fieber, wäßrigen und blutig-schleimigen Durchfällen.

Labordiagnose

Der Stuhl enthält reichlich Schleim, oft Blut.

Mikroskopisch. Im mit Methylenblau gefärbten Nativpräparat lassen sich Eiterzellen (Granulozyten) nachweisen.

Anzüchtung. Die bakteriologische Diagnostik beruht auf der Anzüchtung der Erreger aus dem Stuhl und Nachweis der Invasionsfähigkeit im Zellkulturtest bzw. genotypisch durch Nachweis der Invasionsgene mittels Kolonieblothybridisierung und PCR. EIEC sind in der Regel unbeweglich und negativ im Lysin-decarboxylasetest; sie können daher leicht mit Shigellen verwechselt werden. Diese Eigenschaften in Kombination mit dem Vorkommen in bestimmten O-Gruppen (s.o.) ermöglichen einen alternativen Nachweis mit hoher Richtigtkeitsquote.

Therapie

Die Therapie besteht im prompten Ausgleich der Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, erforderlichenfalls parenteral. Für die orale Anwendung steht die von der WHO empfohlene Elektrolyt- und Glukoselösung zur Verfügung (s. S. 293). Kleinkinder und Säuglinge erhalten eine Antibiotikatherapie mit Ampicillin oder Cotrimoxazol; gleiches gilt für komplizierte Fälle bei Erwachsenen.

Prävention

Die Prävention erfolgt über hygienische Zubereitung von Speisen und Einhalten der Kühlkette.

5.6 Enterohämorrhagische Escherichia-coli-Stämme (EHEC)

Enterohämorrhagische E.-coli-Stämme sind Ursache einer oft hämorrhagischen Kolitis (HC); zusätzlich können das hämorrhagisch-urämische Syndrom (HUS), die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) sowie neurologische Symptome auftreten.

STECKBRIEF

5.6.1 Beschreibung

Aufbau

EHEC sind eine phänotypisch unterschiedliche Gruppe von E. coli. Über 160 verschiedene Serovare mit EHEC-Eigenschaften sind bisher beim Menschen nachgewiesen worden. Chromosomal kodiert ist das Adhärenzprotein Intimin (kodiert durch das auf einer Pathogenitätsinsel lokalisierte eaeA-Gen). Plasmidkodierte Strukturbestandteile beinhalten ein Peroxidase-Katalase-System, eine Serinprotease und ein EHEC-spezifisches Hämolysin.

Extrazelluläre Produkte

EHEC produzieren Zytotoxine, die auf Grund eines zytopathischen Effektes auf Verotoxine (VT) und heute wegen ihrer Verwandtschaft mit dem Exotoxin von Shigella dysenteriae



Typ 1 als *Shiga-Toxine (Stx)* bezeichnet werden. Zwei Toxingruppen sind bekannt: Stx 1 mit einer identischen Aminosäuresequenz zum Shigella-Zytotoxin und Stx 2 mit etwa 55–57% Aminosäurehomologie. Von Stx 2 sind zwei weitere Varianten bekannt, das beim Menschen vorkommende Stx 2c und das nur bei Schweinen vorkommende Stx 2e. Die Stx-Typen können in einem Stamm einzeln oder in Kombination vorkommen. Die Shiga-Toxine werden von einem integrierten lambdoiden Phagen kodiert.

Das plasmidkodierte EHEC-Hämolyysin ist ein porenbildendes Zytotoxin, das von etwa 75% der EHEC-Stämme gebildet wird. Weiterhin wird von vielen EHEC, insbesondere der O-Gruppe O157, das ebenfalls bei EAggEC vorkommende hitzestabile, sekretorisch wirksame Enterotoxin EAST gebildet.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

EHEC sind durch eine ausgeprägte, stammabhängige Säuretoleranz charakterisiert; sie überstehen einen pH von 2,5 über 5 h. Dagegen ist die Hitze-resistenz vergleichbar der der fakultativ pathogenen E.-coli-Stämme.

Vorkommen

Das für den Menschen wichtigste Reservoir sind Wiederkäuer, insbesondere Rinder. Die bei Schweinen vorkommenden EHEC scheinen für den Menschen keine Bedeutung zu haben.

5.6.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Die Erreger sind weit verbreitet und haben eine ausgeprägte Ausbreitungstendenz.

Übertragung

Wichtigster Übertragungsweg für EHEC ist die Aufnahme von kontaminierten Lebensmitteln, v. a. von Rohmilch und Rohmilchprodukten sowie unzureichend gegartem Rindfleisch. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist häufig.

Pathogenese

Die EHEC-Erkrankung ist charakterisiert durch eine sehr enge Anhaftung der Erreger an den Darmenterozyten mit lokaler Veränderung der Struktur und nachfolgender toxinbedingter Sekretion von Flüssigkeit und Elektrolyten.

Bei voll ausgeprägter Virulenz der Erreger erfolgt im ersten Schritt die sehr enge Adhärenz der Keime an der Membran der Dickdarmenterozyten durch das Protein Intimin. Die Enterozyten bilden an dieser Stelle einen becherförmig eingestülpten Sockel aus, unter dem das aus Aktin bestehende Zytoskelett konglomeriert; der Bürstensaum der befallenen Darmzellen wird aufgelöst (Abb. 5.6).

Die von EHEC gebildeten Shiga-Toxine Stx 1, Stx 2 und Stx 2c wirken in gleicher Weise zytotoxisch durch Hemmung der Proteinsynthese der Zielzellen (Darmepithel-, Nieren- und Endothelzellen) (Abb. 5.6). Darüber hinaus führen sie zur Flüssigkeits- und Elektrolytsekretion, der durch die toxische Wirkung auf Darm- und Endothelzellen Blut beigemischt sein kann. Weiterhin ist das hitzestabile EAST-Enterotoxin an der zum Durchfall führenden Sekretion beteiligt.

Das von vielen Stämmen gebildete EHEC-Hämolyysin führt nach Kontakt mit Erythrozyten zur Porenbildung und Hämolyse. Ihm kommt möglicherweise eine Bedeutung beim hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) zu, da HUS-Patienten eine spezifische Immunantwort auf dieses Hämolyysin ausbilden.

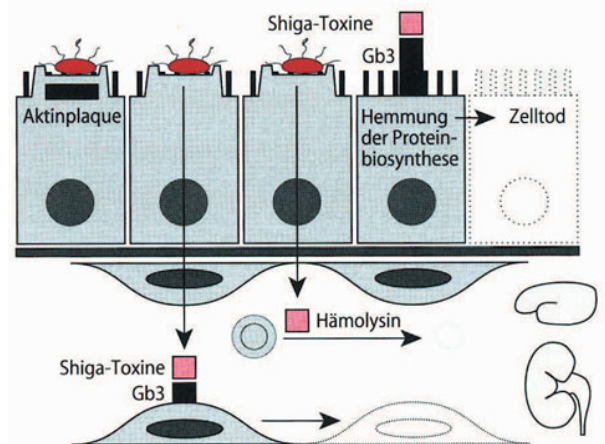


Abb. 5.6. Pathogenese der EHEC-Enteritis und des HUS

Klinik

Etwa 2–5 Tage nach oraler Infektion treten wässrige Durchfälle mit schmerzhaften Darmkoliken mit oder ohne leichtem Fieber und Erbrechen auf. Bei 20% der Erkrankten geht der Durchfall in eine profuse hämorrhagische Diarrhoe über, die ein Risikofaktor für anschließende Komplikationen ist. Der wässrige Durchfall heilt in leichteren Fällen unbehandelt innerhalb einer Woche ab.

Bei Kindern unter 6 Jahren, seltener auch bei Erwachsenen, kann sich etwa eine Woche nach Erkrankungsbeginn, d.h. nach Rückgang der Darmsymptome, in ca. 5–10% der Infektionen ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) entwickeln. Es ist gekennzeichnet durch eine hämolytische Anämie, Fragmentation der Erythrozyten und Thrombozytenabfall. Durch glomeruläre Nierenschädigung kommt es oft zum dramatischen Anstieg der harnpflichtigen Substanzen, häufig zur Anurie sowie Elektrolytentgleisungen. Die Schädigung kapillärer Endothelzellen mit Bildung intravaskulärer Mikrothromben kann auch in anderen Organen auftreten und zur thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura des Erwachsenen, zu zerebralen Krampfanfällen mit bleibenden neurologischen Schäden, zu Pankreatitis mit Ausbildung eines Diabetes mellitus oder zu toxischem Myokardschaden führen. Etwa 10% der akuten Komplikationen führen zum Tode, weitere 10–30% zu dauerhaftem Nierenschaden mit Hypertonie, Niereninsuffizienz oder Dialyse- bzw. Transplantationspflicht. Im Anschluß an eine klinische EHEC-Infektion werden die Erreger noch für etwa drei Wochen mit dem Stuhl ausgeschieden; eine verlängerte Ausscheidung über mehrere Monate ist beschrieben.

Labordiagnose

Wie bei allen darmpathogenen *E. coli* ist der kulturelle Nachweis durch die äußere Ähnlichkeit der Erreger mit den fakultativ pathogenen *E.-coli*-Stämmen der normalen Darmflora sowie die relativ geringe Zahl der ausgeschiedenen Erreger erschwert. Die diagnostische Strategie ist auf den

Nachweis der Shiga-Toxine mittels Zellkultur- oder immunologischer Tests (z.B. ELISA) oder den Nachweis ihrer Gene mittels PCR oder Kolonieblothybridisierung ausgerichtet.

Bei HUS mit bereits überstandener Ausscheidung von EHEC kann der Nachweis von Antikörpern gegen Lipopolysaccharidantigene der wichtigsten EHEC-Serogruppen (z.B. O157, O26 u.a.) retrospektiv zur Sicherung der Ursache beitragen.

Therapie

Trotz guter Empfindlichkeit der EHEC wird eine antibiotische Therapie der Erkrankung kritisch beurteilt, da eine Verschlechterung des klinischen Bildes mit Entwicklung eines HUS unter Antibiotikagabe wiederholt beschrieben wurde. Die Behandlung beschränkt sich deshalb auf einen Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten sowie bei renaler Beteiligung auf Dialyse und Korrektur von Blutelektrolyten und harnpflichtigen Substanzen.

Prävention

Wesentlich ist die Hygiene bei der Herstellung von Lebensmitteln und Speisen tierischer Herkunft, insbesondere vom Rind, sowie von anderen landwirtschaftlichen Produkten, die fäkal kontaminiert sein können (z.B. Gemüse von fäkal gedüngten Anbauflächen). Vor dem Verzehr von Rohmilch und unzureichend gegartem oder rohem Rindfleisch (Tatar!) muß gewarnt werden. Die hochgradige Säureresistenz der Erreger mit ungehinderter Magenpassage bedingt eine sehr niedrige minimale Infektionsdosis von unter 100 EHEC-Bakterien. Bei Kontakt mit Infizierten ist deshalb strikte Händehygiene notwendig.

Meldepflicht (§ 3 BSeuchG). Meldepflichtig sind sämtliche durch Infektion bedingte Enteritiden (Verdacht, Erkrankung, Tod). In den meisten Bundesländern ist durch Verordnung oder Weisung auch die Erkrankung an HUS und die symptomlose Ausscheidung der Erreger meldepflichtig.

Vakzination. Keine





ZUSAMMENFASSUNG: Escherichia coli (obligat pathogene Stämme)

Bakteriologie. Morphologisch und in den Wachstumsansprüchen kein Unterschied zu den fakultativ pathogenen Stämmen von *E. coli*. Aufgrund ihrer Pathomechanismen Einteilung in fünf Gruppen:

- Enteropathogene (EPEC),
- Enteroaggregative (EAggEC),
- Enteroinvasive (EIEC),
- Enterotoxinogene (ETEC),
- Enterohämorrhagische (EHEC) *E.-coli*-Stämme.

Vorkommen. Gehören nicht zur physiologischen Darmflora des Menschen. Weltweit verbreitet, EAggEC und ETEC vorwiegend in Entwicklungsländern. Hauptreservoir ist der Mensch, für EHEC Rinder und andere Wiederkäuer.

Epidemiologie. EPEC: Säuglingsenteritis (Dritte Welt). EAggEC: Wäßrige, gelegentlich blutige, persistierende Enteritis im Kleinkindalter. EIEC: Ruhrähnliches Krankheitsbild. ETEC: Diarrhoen im Kleinkindesalter und bei Touristen (Reisediarrhoe) in südlichen Ländern. EHEC: Hämorrhagische Kolitis. Zielgruppe sind Populationen mit niedrigem Hygiene-Standard (Entwicklungsländer), Säuglinge und Touristen. EHEC: Alle Altersgruppen in den Industrienationen.

Übertragung. Schmierinfektionen und über kontaminierte Nahrungsmittel.

Pathogenese. EPEC: Adhärenz und Zerstörung des Bürstensaums. EAggEC: Adhärenz, Schleimbildung, Schädigung der Enterozyten mit Diarrhoe. EIEC: Invasion der Epithelzellen des Kolon → Zerstörung der Epithelzellen → blutig-schleimige Diarrhoe. ETEC: Anheftung an proximale Dünndarmepithelien (keine Invasion) → Toxinbildung mit Störung des intestinalen Elektrolyt- und Wassertransportes →

sekretorische Diarrhoe. EHEC: Toxinvermittelte hämorrhagische Kolitis, bei Kleinkindern häufiger systemische Komplikationen (HUS).

Virulenzfaktoren. EPEC: Adhäsine, sekretorische Proteine. EAggEC: Adhäsine, Zytotoxin, Enterotoxin. EIEC: Invasine, sekretorische Proteine. ETEC: Fimbrien und plasmidkodierte Toxinbildung (LT und ST). EHEC: Adhäsine, Shiga-Toxine 1 und 2, Hämolysin, Enterotoxin.

Klinik. Diarrhoen, die (mit den pathophysiologischen Folgen der Dehydratation und Malabsorption) je nach Virulenzmechanismus des Erregers, vom sekretorischen oder blutig-schleimigen (ruhrähnlichen) Typ sein können.

Labordiagnose. Untersuchungsmaterial: Stuhl bzw. bei dünn darmbesiedelnden Stämmen (EPEC, ETEC), mit Dünndarmsonde gewonnenes Material. Erregernachweis durch Anzucht auf laktosehaltigen Indikator Nährböden. Identifizierung der *E. coli* mittels „Bunter Reihe“. Differenzierung der säuglingspathogenen und enteroinvasiven Stämme durch serologische Bestimmung der O-Antigene. Toxinnachweis mittels ELISA-Methoden, Zellkulturen oder molekularbiologischer Methoden.

Therapie. Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution. Antibiotika nur in Ausnahmefällen.

Prävention. Vermeidung fäkaler Kontamination von Nahrungsmitteln und Wasser. Abkochen von Speisen und – zwecks Vermeidung nachträglicher Kontamination – rascher Verzehr (cave Kühlketten!)
Vakzination. Keine.

Meldepflicht. Verdacht, Erkrankung und Tod.

VI



5.7 Klebsiellen

Klebsiellen sind gefürchtete Erreger von eitrigen Lokalinfektionen und von Sepsis. Diese Gattung ist nach dem Bakteriologen Edwin Klebs (1834–1913) benannt. Der Pathologe Carl Friedländer (1847–1887) beschrieb 1883 *Klebsiella* (K.) *pneumoniae* als Erreger der postoperativen Pneumonie, daher die alte Bezeichnung Friedländer-Bakterien. Sie teilen viele Gemeinsamkeiten mit *Enterobacter* und *Serratia* und werden mit diesen zur **KES-Gruppe** zusammengefaßt.

Klebsiellen besitzen keine Geißeln und sind daher unbeweglich, die meisten Stämme indes tragen Fimbrien und bilden eine dicke Polysaccharidkapsel, das K-Antigen, welches antiphagozytär wirkt.

Klebsiellen kommen in der Erde, auf Pflanzen und im Wasser vor; bei 10% der gesunden Bevölkerung finden sie sich auch im Darm und im oberen Respirationstrakt.

***Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*.** Diese Erreger werden häufig von außen in den Körper eingebracht, z.B. wenn zur Luftbefeuchtung Klimaanlage eingesetzt werden, bei denen die Keimfreiheit des verwendeten Wassers nicht kontrolliert wird. Es entstehen dann **Atemwegsinfektionen** und u.U. die gefürchtete **Klebsiellen**- (früher Friedländer-) **Pneumonie**. Ein Teil der Pneumonien entsteht aber auch endogen.

Zwischenfälle treten auf, wenn mit Klebsiellen kontaminierte Infusionen oder Blutkonserven verabreicht werden. Als Quelle für die Kontamination derartiger Materialien kommen erregert tragende Personen (Krankenhauspersonal) in Betracht. *Klebsiella*-Infektionen können auch über pflanzliche Lebensmittel, z. B. Salate, zustandekommen.

K. pneumoniae und *K. oxytoca* befallen als Hospitalismuserreger v.a. abwehrgeschwächte Personen (z. B. Patienten auf Intensivstationen und in onkologischen Abteilungen). Sie rufen Sepsis, Harnwegsinfektionen und Pneumonien hervor. Neben der Pneumonie können Klebsiellen Exazerbationen von chronischer Bronchitis erzeugen.

Klebsiella ozaenae*.** *K. ozaenae* wird häufig bei der **Stinknase** (Ozaena***), einer chronisch-atrophischen Rhinitis, isoliert. Vermutlich spielt der Erreger dort die Rolle eines sekundären Eindringlings, da er auch bei Patienten ohne *Ozaena* isoliert wird. Häufig findet er sich im Sputum von Patien-

ten mit chronisch verlaufenden bronchopulmonalen Erkrankungen.

***Klebsiella rhinoscleromatis*.** Diese Art verursacht das **Rhinosklerom**, eine chronisch granulomatöse Erkrankung der Nase. Außerdem verursacht sie Erkrankungen der Nasennebenhöhlen, des Pharynx, des Mittelohrs und der Epithelschicht des Respirationstraktes.

5.8 Enterobacter

Enterobacterarten sind mit Klebsiellen und Serratien (s.u.) nahe verwandt (KES-Gruppe). Sie unterscheiden sich von den Klebsiellen im wesentlichen durch ihre Begeißelung, die ihnen Beweglichkeit verleiht. Darüber hinaus bilden sie weniger Kapselsubstanz aus. Hinsichtlich der Differenzierung und Identifizierung und des Krankheitsspektrums ähneln sie ebenfalls den Klebsiellen.

Problematisch ist die hohe Rate der Ausbildung von sekundären Antibiotikaresistenzen.

5.9 Serratia

Auch Serratiaarten ähneln hinsichtlich Ansprüchen an das Kulturmedium und des Krankheitsspektrums den Klebsiellen (KES-Gruppe).

Sie unterscheiden sich von allen anderen Enterobakterien in ihrer Fähigkeit zur Produktion dreier hydrolytischer Enzyme, nämlich DNase, Gelatinase und Lipase.

Serratia (*S.*) *rubidaea* und einige Stämme von *S. marcescens* produzieren bei Lichtabschluß ein rotes Pigment, Prodigiosin. Es erregte früher als „Blutstropfen“ Verwunderung, wenn es auf mit *Serratia* kontaminierten Nahrungsmitteln, z. B. Hostien-Oblaten, vorkam („**Hostienphänomen**“).

Serratia-Arten kommen in der Erde, auf Pflanzen und in Wasserproben vor. Gelegentlich, jedoch seltener als Klebsiellen oder *Enterobacter*, werden sie aus dem menschlichen Darm oder aus dem Respirationstrakt isoliert.

Bei abwehrgeschwächten Patienten im Krankenhaus und bei Drogenabhängigen verursacht *S. marcescens* Sepsis, Endokarditis, Infektionen der Harnwege und des Respirationstrakts, Wundinfek-



tionen sowie Meningitis. Auch bei Endoprothesen-Operationen ist sie als Erreger nosokomialer Infektionen gefürchtet. *S. marcescens* neigt dazu, multipel antibiotikaresistente Stämme auszubilden, die als Hospitalismuserreger schwer auszurotten sind. Die übrigen *Serratia*-Arten sind weit seltener für Krankheitsprozesse verantwortlich.

5.10 Proteus

Proteus ist im Vergleich zu den anderen Enterobakterien besonders stark begeißelt und damit beweglich. Proteusstämmen besitzen Fimbrien und sind nicht bekapselt. Charakteristisch ist die Bildung von Urease.

Auf festen Kulturmedien können Proteusstämmen Schwärmen: Einige Bakterienzellen fusionieren zu einem großen Synzytium mit mehreren Kernäquivalenten, das sich durch eine bis zu 500mal stärkere Geißelexpression und entsprechend größere Beweglichkeit auszeichnet; ein Auslöser für diese Umwandlung von der Schwimmer- in die Schwärmer-Form scheint die Beeinträchtigung der freien Geißelbeweglichkeit zu sein. Das Vorkommen als sehr kurze, aber auch sehr lange Stäbchen führte zur Benennung nach dem Meeresschwamm der griechischen Sage, Proteus; dieser wechselte seine Gestalt häufig.

Proteus findet sich als Fäulniskeim massenhaft in Erdproben, in Abwässern, auf Tierkadavern und in manchen Lebensmitteln, z. B. in überreifem Käse. Nicht selten kommt Proteus in der Darmflora von gesunden Personen vor.

Proteusarten rufen extraintestinale Opportunisten-Infektionen, v. a. Harnwegsinfektionen, aber auch systemische Infektionen hervor (Tabelle 5.2, s. S. 250).

Harnwegsinfektionen. Harnwegsinfektionen durch Proteus finden sich bei Patienten mit obstructiven Veränderungen der Harnwege, nach operativen Eingriffen oder bei länger liegenden Blasenkathetern. Die für Proteus charakteristische Ureasebildung scheint bei Harnwegsinfektionen als Virulenzfaktor eine Rolle zu spielen: Urease spaltet Harnstoff in CO_2 und Ammoniak. Hierdurch

kommt es zu einem Anstieg des pH-Wertes im Gewebe. Dies kann zur Etablierung der Bakterien beitragen und spielt bei der Nierensteinbildung eine Rolle.

Meistens kommt es erst dann zum Auftreten von Proteus-Infektionen, wenn bereits mehrmals ein Keimwechsel stattgefunden hat.

Andere Proteus-Infektionen. Sepsis und Endokarditis, Meningitis und Infektionen von Verbrennungswunden können ebenfalls durch Proteus verursacht werden.

5.11 Sonstige fakultativ pathogene Enterobakterien

Auch andere fakultativ pathogene Enterobakterien (Tabelle 5.2, s. S. 250) können, insbesondere bei stark abwehrgeschwächten Patienten, Opportunisten-Infektionen hervorrufen. Meistens entstehen diese nosokomial. Relativ häufig sind Morganellen, *Providencia*- und *Citrobacter*-Arten.

Citrobacter freundii kann auch durch Bildung von plasmidkodiertem hitzestabilen Enterotoxin (ST, weitgehend identisch mit *E. coli*-ST) oder phageninduziertem Shiga-Toxin Enteritiden verursachen.

5.12 Typhöse Salmonellen: *Salmonella Typhi*, *Salmonella Paratyphi A, B, C*

Salmonellen sind eine Gattung obligat pathogener, beweglicher gramnegativer Stäbchen aus der Familie der Enterobakterien.

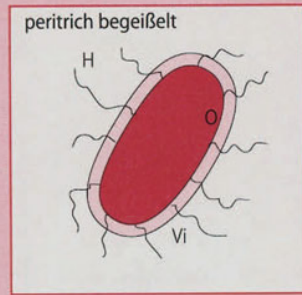
Die typhösen Salmonellen verursachen Typhus und Paratyphus. Sie werden von den über 2400 anderen Serovaren abgegrenzt, die Lokalinfektionen des Darms (Enteritis) verursachen, den enteritischen Salmonellen.

Salmonellen sind nach dem nordamerikanischen Bakteriologen D. E. Salmon benannt, in dessen Labor Theobald Smith 1886 die Enteritis-Salmonellen entdeckte.

VI



Die typhösen Salmonellen *Salmonella* (*S.*) *Typhi* sowie *S.* *Paratyphi* A, B und C verursachen beim Menschen die zyklischen Allgemeininfektionen Typhus abdominalis bzw. die Paratyphen A, B und C. Der Pathologe Eberth (Zürich) beschrieb 1880 in Zürich *S. Typhi* in Gewebsschnitten. Der Koch-Schüler Gaffky züchtete *S. Typhi* 1884 in Reinkultur.



Salmonella Typhi
gerade gramnegative Stäbchen mit Körper(O)-, Geißel(H)- und Kapsel(Vi)-Antigen
entdeckt 1884 von G. Gaffky

5.12.1 Beschreibung

Aufbau

S. Typhi und die Paratyphussalmonellen folgen in ihrem Aufbau dem allgemeinen Bauplan der Enterobakterien.

Vi-Antigen. Zusätzlich zu den allen Salmonellen gemeinsamen O- und H-Antigenen tragen gewisse Stämme von *S. Typhi*, von *S. Paratyphi* C und von *S. Dublin* das Kapselantigen Vi (Vi: ursprünglich von Virulenz). Vi entspricht den K-Antigenen anderer Enterobakterien; es ist ebenfalls ein Polysaccharid.

Extrazelluläre Produkte

Pathogenetisch relevante Exoprodukte sind bisher nicht bekannt.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

S. Typhi kann lange Zeit im Wasser überleben. Praktisch bedeutsam ist seine Resistenz gegen Galle. Dagegen kann der Erreger durch Kochen oder Pasteurisieren sowie mit den gebräuchlichen Desinfektionsmitteln sicher abgetötet werden.

Vorkommen

S. Typhi findet sich nur beim Menschen. Dauer ausscheider, bei denen sich die Erreger noch in

der Gallenblase aufhalten, und subklinisch Infizierte stellen das Erregerreservoir dar.

5.12.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Typhus befällt jährlich mehr als eine Million Menschen, vorwiegend in Entwicklungsländern; hier erkranken hauptsächlich Kinder und junge Erwachsene. In den industrialisierten Ländern tritt Typhus überwiegend bei Reisenden auf, die aus Entwicklungsländern zurückkehren. Von den Paratyphuserregern ist nur *S. Paratyphi* B in Deutschland endemisch. *S. Paratyphi* A und C kommen hier sehr selten als importierte Infektionen vor. Im Jahre 1996 wurden in Deutschland 141 Fälle von Typhus abdominalis und 79 Fälle von Paratyphus gemeldet.

Übertragung

S. Typhi gelangt durch fäkal kontaminierte Nahrungsmittel oder kontaminiertes Wasser in den Gastrointestinaltrakt; die Ausscheidung erfolgt über den Stuhl und auch über den Urin. Die minimale Infektionsdosis ist kleiner als bei Enteritis-Salmonellen. Deshalb kommen direkte Trinkwasserinfektionen vor.

Die Zahl der aufgenommenen Bakterien ist entscheidend für die Erkrankungsrate und beeinflusst die Länge der Inkubationszeit: So riefen in Untersuchungen an Freiwilligen 10^8 bis 10^9 KBE (koloniebildende Einheiten) von *S. Typhi* bei 85% bis 98% der Versuchspersonen Typhus hervor; bei 10^5 KBE entwickelten sich nur bei 28% bis 55% der Probanden klinische Krankheitserscheinungen, während bei Aufnahme von 10^3 KBE keine Krankheitssymptome auftraten. Bei Trinkwasserinfektionen und bei resistenzgeschwächten Personen können aber auch geringe Keimzahlen eine Erkrankung verursachen.

Pathogenese

Der Typhus abdominalis ist im Gegensatz zu den Infektionen durch Enteritis-Salmonellen eine zyklische Allgemeininfektion, die in Stadien abläuft (Abb. 5.7). Zielzellen von *S. Typhi* sind die Zellen des mononukleär-phagozytären Systems (MPS)



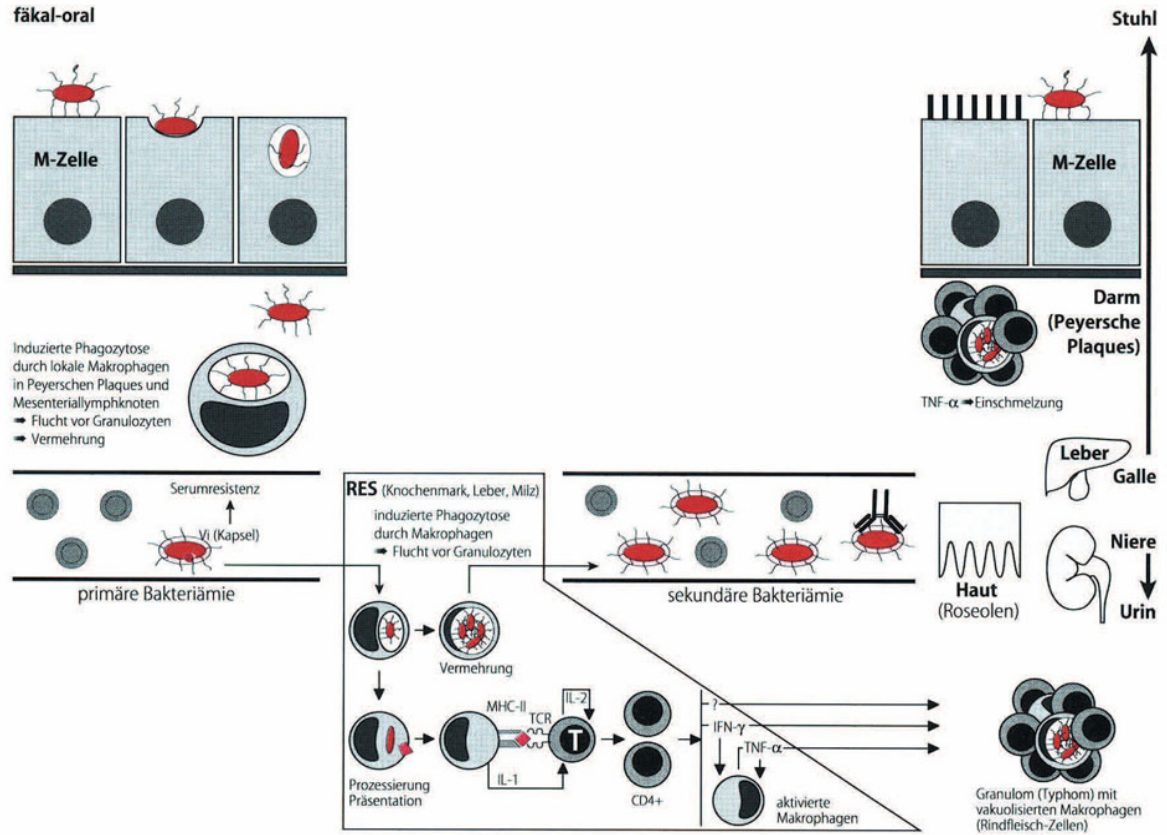
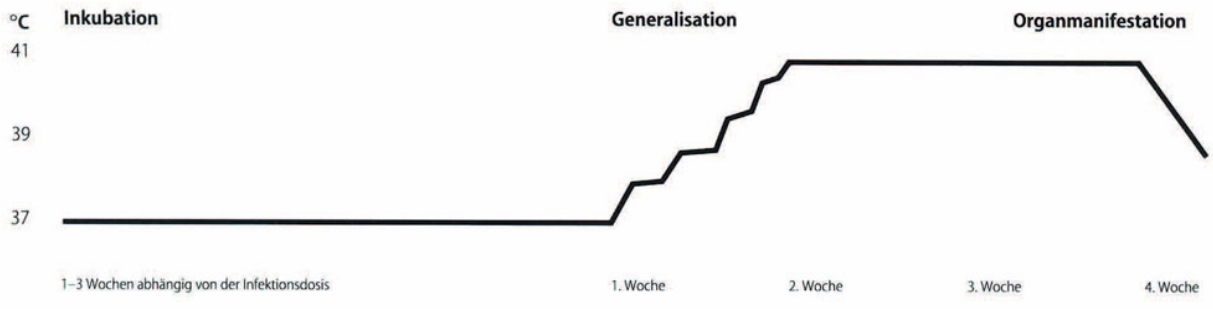


Abb. 5.7. Pathogenese des Typhus abdominalis

derjenigen Organe, in denen sich die Erreger nach hämatogener Ausbreitung ansiedeln.

Adhäsion und Invasion (Stadium I, Inkubationszeit des Klinikers). Nachdem *S. Typhi* in den Dünndarm gelangt sind, durchdringen sie die M-Zellen der Mukosa über den Peyerschen Plaques und erreichen die Lamina propria. Ein Eindringen über das lymphatische Gewebe des Rachenringes gilt ebenfalls als möglich.

In der Lamina propria wird ein Teil der Bakterien von den lokalen Makrophagen aufgenommen. Andere durchdringen die M-Zellen und gelangen in die Retikulumzellen der Peyerschen Plaques, während ein weiterer Anteil über die Lymphbahnen in die Mesenteriallymphknoten und von dort in die Blutbahn vordringt und eine geringgradige primäre Bakteriämie verursacht, so daß Erreger hämatogen in verschiedene Organe gelangen.

Etablierung. Sie werden von Zellen des mononukleär-phagozytären Systems aufgenommen und vermehren sich dort während der 10- bis 21-tägigen Inkubationszeit (Abb. 5.7)

Generalisation (Stadium II des Klinikers). Wenn die Erreger in den mononukleären Zellen der Organe eine kritische Zahl überschritten haben, sterben die Phagozyten ab. Freigesetzte Bakterien treten erneut in die Blutbahn über, und es entwickelt sich eine sekundäre Bakteriämie, in deren Verlauf die Bakterien sich in den mononukleären Phagozyten von Leber, Milz, Knochenmark, quergestreifter Muskulatur, Herz, Gehirn, Haut, Nieren, Gallenblase sowie erneut in den Peyerschen Plaques des Dünndarms ansiedeln (Abb. 5.7, s. S. 266). Die sekundäre Bakteriämie ist im Vergleich zur ersten Einschwemmung stärker ausgeprägt und die Zahl der in die Organe gelangenden Bakterien höher. Diese Phase, die Generalisationsphase, hat eine Dauer von etwa einer Woche und ist mit klinischen Erscheinungen vergesellschaftet.

Gewebeschädigung (Stadium III, Organmanifestationsstadium des Klinikers). Gegen Ende der ersten Woche nach Infektion erscheinen Antikörper im Blut. Diese verbessern die Phagozytose, so daß die Bakterien im Verlauf der 2. Krankheitswoche aus der Blutbahn verschwinden und sich nur noch in den Makrophagen der Organe finden. In den befallenen Organen entwickeln sich Granulome aus Makrophagen und Lymphozyten (sog. Typhome).

Die Makrophagen in den Typhomen sind vakuolisiert, und in ihrem Inneren finden sich zahlreiche Typhuserreger. Solche Zellen heißen „Typhuszellen“ oder auch nach ihrem Erstbeschreiber, dem Pathologen Rindfleisch, „Rindfleischzellen“.

Die Typhome entstehen immunologisch (s. S. 138 ff.). Sie können einschmelzen, wenn Makrophagen in den Granulomen unter der Wirkung der zellulären Immunreaktion aktiviert werden, und überschießend TNF- α ausschütten. Dies führt zu lebensgefährlichen Komplikationen.

Die Heilungsphase ist also besonders kritisch: Immunvorgänge, die zur Heilung führen, können andererseits auch bedrohliche Komplikationen auslösen („zweischneidiges Schwert“ der Immunität).

Klinik

Inkubationszeit (Stadium I). Krankheitszeichen bestehen während der Inkubationszeit nicht, auch die primäre Bakteriämie verläuft in der Regel unbemerkt. Es finden sich weder Erreger im Stuhl noch in der Blutbahn.

Generalisationsstadium (Stadium II). Im Stadium II treten zum erstenmal Krankheitserscheinungen auf. Der Patient entwickelt während der 1. Krankheitswoche ein staffelförmig ansteigendes hohes Fieber mit Bewußtseinstörung (Typhos, gr. Nebel). Die Fieberkurve geht dann in ein gleichbleibendes Fieberniveau über, sog. *Kontinua*, die 7–14 Tage andauert.

Der Puls ist langsamer als es die Höhe des Fiebers erwarten ließe („relative Bradykardie“). Die Milz schwillt an und wird tastbar, das Blutbild ist leukopenisch. *S. Typhi* ist aus dem Blut anzüchtbar.

Organmanifestation (Stadium III). In den befallenen Organen entwickeln sich in der 2. Krankheitswoche die *Typhome*.

In der Haut entstehen in den Kapillarschlingen bakterienhaltige Embolien, die lokale Hautrötungen verursachen, die sog. *Roseolen*.

Typhome oder ähnliche Strukturen finden sich in verschiedenen Organen: In der quergestreiften Muskulatur entwickeln sich lymphozytäre Infiltrate, am Herzen entsteht die lymphozytäre Typhusmyokarditis, im Knochenmark zeigen sich Granulombildung oder Nekrosen, in der Lunge eine interstitielle Pneumonie, im ZNS eine Meningitis.

Es entwickeln sich breiige Durchfälle. Gegen Ende des Organmanifestations-Stadiums fällt die Fieberkurve ab. Der Patient nimmt wieder Anteil an seiner Umgebung, die verlangsamte Pulsrate normalisiert sich, der Milztumor geht zurück: Der Patient erholt sich.

Die Typhome können in diesem Stadium einschmelzen, was zu lebensgefährlichen Komplikationen führt. Wenn z.B. die Peyerschen Plaques perforieren, zieht dies u.U. eine tödlich endende Peritonitis oder eine Darmblutung nach sich.

Die dargestellte Symptomatik gilt für die typische Typhus-Erkrankung. Besonders bei früh begonnener Antibiotikatherapie werden atypische und abgeschwächte Verläufe beobachtet.

Rezidive. Rezidive können nach fieberfreien Intervallen auftreten und die voll ausgebildete Symptomatik der Primärinfektion zeigen.



Immunität

S. Typhi sowie S. Paratyphi A, B und C gehören zu den fakultativ intrazellulären Bakterien, d.h. ein Teil dieser Bakterien wird nach Phagozytose nicht abgetötet, sondern überlebt im Innern von Makrophagen. Die Immunität gegen Typhuserreger beruht auf antikörperabhängigen (humoralen) und T-Zell-abhängigen (zellulären) Mechanismen, wobei mindestens drei unabhängige Mechanismen beteiligt sein dürften.

IgA. Ein lokaler, durch IgA-Antikörper auf der Darmschleimhaut beruhender Schutz behindert das Eindringen der Typhuserreger vom Darm aus in den Körper.

IgG. IgG-Antikörper in der Blutbahn fördern die Phagozytose und sind dafür verantwortlich, daß die Erreger im Verlauf der zweiten Krankheitswoche von den Makrophagen verschiedener Organe phagozytiert werden und daher aus der Blutbahn verschwinden.

T-Zellen. Gleichzeitig mit der Antikörperbildung setzt die T-Zell-Immunität ein. Sie ist dafür verantwortlich, daß in den befallenen Organen die Typhome entstehen. Diese entsprechen den Granulomen bei anderen Infektionen mit fakultativ intrazellulären Bakterien: Sie enthalten mononukleäre Phagozyten und Lymphozyten und entstehen aufgrund der Ausschüttung von MCP-1 (Makrophagenchemotaktischer Faktor 1) und TNF- α (s. S. 138 ff.). In den Typhomen werden die Typhuserreger „eingemauert“ und an der Ausbreitung gehindert. Die Makrophagen im Inneren der Typhome werden unter dem Einfluß von IFN- γ (s. S. 107 ff.) aktiviert, so daß sie die phagozytierten Erreger abtöten können. Damit beginnt der Heilungsprozeß. Aber auch die Komplikationen (s. o.) gehen auf zelluläre Immunreaktionen zurück, wenn aktivierte Makrophagen in den Typhomen TNF- α ausschütten und die Granulome einschmelzen.

Eine Typhus-Erkrankung hinterläßt eine begrenzte Immunität von ca. einem Jahr Dauer.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt liegt in der Erregeranzüchtung aus Blut, Urin und befallenen Organen während der akuten Infektion.

Der Antikörpernachweis des Typhus (Widalsche Reaktion) hat bestätigenden Charakter.

Untersuchungsmaterialien. Der Nachweis von Typhus- oder Paratyphuserregern setzt voraus, daß der behandelnde Arzt den Stadienablauf der Erkrankung kennt. Die richtige Beantwortung der Frage „Wann finde ich den Erreger wo?“ ist beim Typhus bzw. Paratyphus der Schlüssel zur erfolgreichen mikrobiologischen Diagnose. Die höchste Wahrscheinlichkeit, den Erreger im Blut nachzuweisen, besteht im Stadium II (s. Abb. 5.7, S. 266). Die Ausbeutequote kann bis 90% betragen, wenn Blutkulturen in engmaschigem Abstand angelegt werden. Da die Erreger nur in geringer Zahl im Blut vorkommen, sollten 10 ml Blut pro Blutkultur entnommen werden. Knochenmarkpunktate (Sternum) liefern ähnlich hohe Nachweisraten wie Blutkulturen, sind aber schmerzhaft. Stuhlkulturen werden ab Ende der 2. Woche nach Infektion positiv, wenn eine Besiedlung der Peyerschen Plaques im Rahmen der Organmanifestationen erfolgt ist und Typhusbakterien im Stuhl ausgeschieden werden. Positive Stuhlkulturen finden sich bei etwa 50% aller Typhuskranken und können über mehrere Wochen nach Krankheitsbeginn positiv bleiben. Bei typischer Symptomatik reicht der Erregernachweis im Stuhl für die Diagnose eines Typhus oder Paratyphus aus. Das gilt aber nur für Länder, in denen Typhus nicht endemisch ist.

Anzüchtung. Im bakteriologischen Laboratorium müssen die Salmonellen aus der zahlenmäßig weit überwiegenden Normalflora des Stuhls isoliert werden. Zu diesem Zweck werden die Proben zwecks Anreicherung direkt auf Selektivnährböden, z.B. auf Wismutsulfit-Agar oder auf Salmonellen-Shigellen-(SS-)Agar überimpft. Auf Wismutsulfit-Agar erscheinen die Salmonellenkolonien schwarz verfärbt („fischaugenartig“). Gleichzeitig erfolgt eine Anreicherung in einer Selenit-F-Bouillon. Dieses Kulturmedium unterdrückt die Vermehrung der physiologischen Darmflora zugunsten der Salmonellen.

Identifizierung. Die Identifizierung auf Gattungsebene (Salmonella) erfolgt durch biochemische Leistungsprüfung und durch Serotypisierung auf Serovar(Spezies)-Ebene nach dem Kauffmann-White-Schema (s. S. 897).

Serodiagnose. Die *Widalsche Reaktion* weist Antikörper gegen die O- und H-Antigene im Patientenserum durch Agglutination nach. Ein vierfacher Titeranstieg während der Erkrankung oder ein Ti-



ter von mehr als 160 werden als Hinweis auf eine bestehende Infektion angesehen.

Die Aussagefähigkeit der Widalschen Reaktion ist beschränkt. So lassen sich nach Vakzination jahrelang erhöhte Anti-H-Antikörper nachweisen. Auch in Endemiegebieten finden sich oft hohe Titer von Anti-H- und Anti-O-Antikörpern. Wenn eine Therapie frühzeitig eingeleitet wird, kann ein Antikörpertiter-Anstieg ausbleiben. Die Widalsche Reaktion ist deshalb nur als Ergänzung zum bakteriologischen Erregernachweis anzusehen; sie ersetzt ihn keinesfalls.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. S. Typhi ist, wie die anderen Salmonellen auch, empfindlich gegenüber Ampicillin, Chloramphenicol, Cotrimoxazol sowie Ciprofloxacin und Ceftriaxon.

Therapeutisches Vorgehen. Mittel der Wahl bei Typhus ist Ciprofloxacin oder Ceftriaxon. Rückfälle lassen sich durch angemessene Dosierung und ausreichend lange Behandlungszeiten verhindern. Durch die Antibiotikatherapie ist die Letalität des Typhus von 15% auf 1% abgesunken.

Prävention

Allgemeine Maßnahmen. Die wichtigsten allgemein-hygienischen Maßnahmen zur Verhütung von Typhus und Paratyphus sind: Erfüllung der Hygienevorschriften bei der Nahrungsmittelgewinnung, Nahrungsmittelverteilung sowie v.a. bei der Wasserversorgung und Abwasserbeseitigung.

Gesetzliche Vorschriften. § 37 des BSeuchG schreibt vor, daß an Typhus abdominalis Erkrankte bzw. Erkrankungsverdächtige in einem Krankenhaus abzusondern sind.

Ausscheider dürfen in gefährdeten Betrieben so lange nicht beschäftigt werden, bis drei Stuhlproben, im Abstand von drei Tagen entnommen, ein negatives Ergebnis erbracht haben; hierzu gibt es allerdings individuelle Länderregelungen. Ausscheider müssen dann abgesondert werden, wenn sie andere Schutzmaßnahmen nicht befolgen oder nicht befolgen können.

Schutzimpfung. Zwei neuere Typhus-Impfstoffe stehen zur Verfügung:

- Ein Lebendimpfstoff mit dem abgeschwächten Stamm Ty 21 von S. Typhi, der in drei Dosen, am 1., 3. und 5. Tag oral verabreicht wird und einen etwa 60–90%igen Impfschutz für 1 (–3) Jahre verleiht. Eine Auffrischimpfung nach einem Jahr wird empfohlen.
- Eine parenterale Impfung (i.m., s.c.) existiert mit Vakzine aus gereinigtem Vi-Kapselpolysaccharid von S. Typhi Stamm Ty 2 als einmalige Dosis bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren. Der Impfschutz soll etwa drei Jahre anhalten.

Die Schutzimpfung verhindert nicht die Infektion, sondern mildert die Heftigkeit der Erkrankung.

Dauerausscheider. Typhusbakterien können ebenso wie die Erreger von Paratyphus A, B oder C über lange Zeit in der Gallenblase verbleiben. Dies gilt nicht für Erreger der Salmonellen-Enteritis. Die Galle ist für Salmonellen ein günstiges Medium; außerdem sind die Bakterien in der Gallenblase dem Zugriff der Immunabwehr entzogen. Nach überstandenem Typhus scheiden 2–6% der Patienten z.T. lebenslang Typhuserreger mit dem Stuhl aus: Dauerausscheider. Dauerausscheider haben zwar eine normale Lebenserwartung; sie sind jedoch kontagiös und stellen für ihre Umgebung eine Infektionsgefährdung dar. Sie dürfen daher in bestimmten Berufen, z.B. in der Nahrungsmittelbranche, nicht tätig sein. Dauerausscheider müssen im BSeuchG vorgeschriebene Vorschriften einhalten, die in einem vom Bundesgesundheitsministerium herausgegebenen Merkblatt für Dauerausscheider zusammengefaßt sind.

Bei Dauerausscheidern sollte immer eine Sanierung versucht werden. Bei chronischer Gallenblasenentzündung erhalten sie eine Ciprofloxacin-Therapie (1 g/Tag über drei Wochen). Dauerausscheider weisen fast immer Gallensteine auf, die eine medikamentöse Sanierung verhindern und eine Cholezystektomie erfordern. Auch der Status des Dauerausscheiders gilt als beendet, wenn drei Stuhlproben, im Abstand von drei Tagen entnommen, ein negatives Ergebnis erbracht haben.

Meldepflicht. Verdacht, Erkrankung, Tod sowie Dauerausscheider.





ZUSAMMENFASSUNG: Typhöse Salmonellen

Bakteriologie. Peritrich begeißelte, gramnegative, laktosenegative Stäbchen. Neben der typischen Antigenstruktur von Enterobakterien (O-, K- und H-Antigen) tragen gewisse Stämme ein sog. Vi-Antigen (entspricht dem K-Antigen anderer Enterobakterien). Das H-Antigen kann in zwei Phasen exprimiert werden.

Rolle als Krankheitserreger. Typhöse Salmonellen verursachen als zyklische Allgemeininfektionen den Typhus abdominalis und S. Paratyphi A, B und C die Paratyphen A, B und C.

Vorkommen. Tritt nur beim Menschen auf. Kein tierisches Erregerreservoir.

Epidemiologie. Weltweit erkranken mehr als eine Million Menschen jährlich. Hohe Inzidenz in den Entwicklungsländern.

Übertragung. Fäkal-orale Infektionswege, vor allen Dingen über fäkal verunreinigtes Trinkwasser und Nahrungsmittel.

Zielgewebe. Mononukleär-phagozytäres System (Leber, Milz, Peyersche Plaques).

Pathogenese. Zyklische Allgemeininfektion. Stadium I (Inkubationszeit): Invasion der Erreger und Absiedlung im mononukleär-phagozytären System (MPS). Stadium II (Generalisation): Nach Vermehrung der Erreger im MPS Bakteriämie mit Streuung in Organe. Stadium III (Organmanifestation, Peyersche Plaques): Elimination der Erreger durch humorale Abwehrreaktion und durch T-Zell-Wirkung.

Virulenzmechanismus: Invasivität, fakultativ intrazellulärer Parasitismus mit Granulombildung und Einschmelzung.

Klinik. Ein- bis dreiwöchige Inkubationszeit. Mit Beginn langsamer Fieberanstieg und Ent-

wicklung der 1 bis 2 Wochen dauernden Fieberkontinua. Nach 7–14tägiger Fieberkontinua langsame Abfieberung. Bis zu 5% der Kranken werden zu Dauerausscheidern. Besonders bei frühzeitiger Antibiotikabehandlung werden abgemilderte und atypische Verläufe beobachtet.

Labordiagnose. Inkubationszeit (falls Verdacht auf Typhus besteht): Nachweis im Blut. In der ersten Krankheitswoche Nachweis nur im Blut. In der dritten Krankheitswoche Nachweis nur im Stuhl. Antikörperanstieg im Verlauf der Erkrankung.

Anzüchtung auf Selektivkulturmedien und anschließende biochemische Identifizierung und Serotypisierung nach dem Kauffmann-White-Schema.

Therapie. Mittel der Wahl ist Ciprofloxacin. Bei typhoidem Fieber kann auch Ceftriaxon gegeben werden. Cotrimoxazol und Ampicillin ebenfalls wirksam.

Immunität. Drei unabhängige Immunmechanismen:

- Lokale Immunität durch IgA,
- Systemische humorale Immunität durch IgG und
- T-zell-vermittelte Immunität.

Prävention. Trinkwasser- und Nahrungsmittelhygiene, keine Beschäftigung von Ausscheidern im nahrungsmittelverarbeitenden Gewerbe.

Vakzination. 60–90%iger Impfschutz durch oralen Lebendimpfstoff mit attenuiertem Typhus-Impfstamm. Alternativ parenterale Schutzimpfung mit Vakzine aus gereinigtem Vi-Kapselpolysaccharid. Die Schutzimpfung schützt nicht vor Infektion, sondern mindert die Erkrankungsheftigkeit.

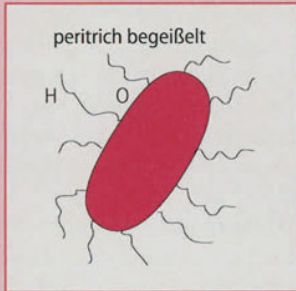
Meldepflicht. Verdacht, Erkrankung und Tod, Dauerausscheider.

VI



5.13 Enteritis-Salmonellen

Den Enteritis-Salmonellen kommt als Durchfallserregern („Lebensmittelvergiftung“) eine große medizinische Bedeutung zu. Bei Abwehrschwäche (z. B. AIDS-Patienten) können Enteritis-Salmonellen Sepsis und lokale Eiterungen hervorrufen.



Salmonella Enteritidis
gramnegative Stäbchen
mit Körper(O)- und Geißel(H)-Antigen entdeckt
1886 von T. Smith (Labor
C. D. Salmon);
Serotypeneinteilung 1929
von Kauffmann, ab 1934
Kauffmann-White-Schema

5.13.1 Beschreibung

Aufbau

Enteritis-Salmonellen zeigen die für Enterobakterien typischen Strukturbestandteile, insbesondere Lipopolysaccharid mit den Bestandteilen O-Antigen, Kernpolysaccharid und Lipid A.

Geißeln (H-Antigene). Sie sind peritrich begeißelt (Ausnahmen: *S. Gallinarum*, *S. Pullorum* und einige andere) und daher beweglich.

Eine Eigentümlichkeit der H-Antigene von Salmonellen ist ihre Phasenvariation: Eine H-tragende Bakterienzelle kann alternativ zwei unterschiedlich aufgebaute Geißelproteine ausbilden, die sich durch entsprechende Antikörper voneinander unterscheiden lassen. Die Zelle prägt entweder Phase 1 oder Phase 2 aus. Eine Population kann homogen (reinphasig) oder heterogen (gemischtphasig) sein.

Fimbrien. Ihre Fimbrien sind vom mannosensitiven Typ 1 (s. S. 251). Gelegentlich wird aber auch, insbesondere bei Stämmen aus der Umwelt, eine dichte Hülle hydrophober, mannoseresistenter Fimbrien ausgebildet, die die Zelle vor Austrocknung schützt. Eine O-Agglutination (s. u.) kann bei diesen Stämmen möglich sein.

Aerobactin. Einige Serovare, wie *S. Wien*, *S. Isangi*, *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis* u. a. tragen häufig ca. 150 kpb große Plasmide, die die Bildung von Aerobactin, einem Siderophor, kodieren und den Erregern ein Überleben unter eisenarmen intrazellulären oder extrazellulären Bedingungen ermöglichen.

Extrazelluläre Produkte

Enteritis-Salmonellen sezernieren drei Exotoxine: Salmonella-Enterotoxin, Salmonella-Zytolysin und Salmonella-Zot-like-Toxin. Das Salmonella-Enterotoxin verursacht eine Nettosekretion von Cl^- und Na^+ und damit von Flüssigkeit. Diese Wirkung kann experimentell durch Indomethacin oder Proteinkinase-C-Inhibitoren gehemmt werden. Welche Rolle die Exotoxine tatsächlich für die Entstehung der Diarrhoe spielen, ist bisher nicht geklärt.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Salmonellen vermehren sich bei Temperaturen zwischen 4–45 °C, einzelne Stämme bis zu 54 °C. Die Überlebensdauer in Abwasser liegt in Abhängigkeit von der Temperatur bei mehreren Wochen bis Monaten, in Schlamm und Erdboden über mehrere Monate bis Jahre. Im trockenen Milieu, z. B. in Staub oder in trockenen Lebensmitteln (Trockenmilch, Gewürze u. a.), können Salmonellen über Monate bis mehrere Jahre überleben. Bei pH unter 4 werden Salmonellen temperaturabhängig abgetötet, z. B. bei +20 °C binnen 1–6, bei +4 °C erst nach 10–40 Tagen. Bei Temperaturen über 60 °C sterben Salmonellen bei hoher Substratfeuchte innerhalb von Minuten, bei über 70 °C innerhalb von Sekunden ab.

Vorkommen

Salmonella-Enteritiden sind Zoonosen: Der Mensch ist für sie nur ein Zufallswirt. Als tierische Wirte kommen sowohl wild lebende als auch Nutz- und Haustiere, sogar Amphibien und Reptilien in Frage. Praktisch bestehen unbegrenzte Infektionsmöglichkeiten, da jedes rohe Lebensmittel mit tierischen Ausscheidungen kontaminiert sein kann und somit als Erregerquelle in Frage kommt. Kontaminiertem Fleisch, Geflügel und kontaminierten Roheiprodukten kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu.



5.13.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Enteritis-Salmonellen kommen weltweit vor. In Deutschland wurden im Jahre 1997 105340 Fälle von Salmonellen-Enteritis gemeldet. Mit einer 10fachen Dunkelziffer und damit einer Zahl von über 1 Million Infektionen des Menschen ist jährlich allein in Deutschland zu rechnen.

Die Ausbreitung der Enteritis-Salmonellen wird durch Zivilisationserscheinungen, wie Massentierhaltung, Gemeinschaftsverpflegung im weitesten Sinne, z. B. in Hotels, Kindertagesstätten, Altersheimen, Kantinen, Restaurants oder Konditoreien, aber auch durch große Produktionschargen der Lebensmittelindustrie, „verkümmerte“ Eßkultur und Fehler im Haushalt begünstigt. Salmonellosen können endemisch gehäuft auftreten. Am häufigsten erkranken Kinder unter 6 Jahren.

Übertragung

Enteritis-Salmonellen gelangen mit kontaminierter Nahrung in den Magen-Darmtrakt („Salmonellen ißt und trinkt man“). Die zur Infektion notwendige Erregermenge ist für Erwachsene hoch (ca. 10^6 KBE), so daß die direkte Übertragung durch Schmierinfektion bei diesen Personen kaum in Frage kommt. Bei Säuglingen und Kleinkindern oder bei abwehrgeschwächten Patienten sind dagegen Erkrankungen bei Infektion mit weniger als 100 Salmonellen beobachtet worden, das gleiche gilt für die Infektion durch Trinkwasser. Infizierte Patienten scheiden u. U. große Mengen von Enteritis-Salmonellen mit dem Stuhl aus. Die Aerobactin-tragenden Stämme mit ihren 150 kpb großen Plasmiden werden nosokomial von Mensch zu Mensch übertragen.

Pathogenese

Adhäsion. Salmonellen adhärieren mittels ihrer Fimbrien an M-Zellen des unteren Dünndarms. Hierbei spielen Oberflächenproteine (PagC), Invasionsgenprodukte (*inv*) und ein salmonellenspezifisches Kontakthämolysin (Salmolysin) eine Rolle.

Invasion. Dort werden sie in Vakuolen durch die Zelle hindurch zur Lamina propria transportiert und von Makrophagen aufgenommen. Dies wird

erleichtert, indem das PagC die Bildung eines Antigenrezeptors stimuliert. Im Innern von Makrophagen vermehren sich die Bakterien und setzen chemotaktische Reaktionen in Gang.

Daneben wird der Invasionsvorgang von wirtszell-kontrollierten Funktionen (Tyrosin-Protein-Kinase) bestimmt. Auch erfolgt dabei eine Auflockerung der Mukosa und eine Erhöhung der Permeabilität, was offenbar aber parallel durch ein Zotlike-Toxin erfolgt. Nach Ingestion liegen die Salmonellen im Makrophagen durch eine Doppelmembran umschlossen in einer Vakuole vor, in der eine intrazelluläre Vermehrung und ein Anfüllen der Vakuole mit Keimen stattfinden, ohne daß die Makrophagen nennenswert zerstört werden.

Das Auswandern der Salmonellen aus dem Bereich der Peyerschen Plaques muß als zweiter Schritt des Invasionsvorganges gewertet werden. Es gibt gute Gründe anzunehmen, daß Salmonellen den befallenen Makrophagen als Vehikel für eine systemische Verbreitung verwenden, daß sie sich aber dann zu einem bestimmten Zeitpunkt aus der mit der Doppelmembran umschlossenen Vakuole befreien können. Hierbei bilden sie ähnlich den Shigellen ein Kontakthämolysin (Salmolysin) aus, das als Porin Löcher in der Vakuolenmembran anbringt.

Gewebeschädigung. Ausgelöst durch die entzündliche Reaktion in der Lamina propria sowie das Enterotoxin der Salmonellen, kommt es zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolyttransportes im unteren Dünndarm. Die im Dünndarm ausgeschiedenen hohen Flüssigkeitsmengen übersteigen das Rückresorptionsvermögen des Dickdarms, so daß Durchfälle entstehen (Abb. 5.8). Die Stühle enthalten weder Eiterzellen noch Blut; es finden sich aber Makrophagen.

Bei einer bestehenden Abwehrschwäche, z. B. bei alten Menschen oder AIDS-Patienten, kann der Erreger hämatogen generalisieren und eine Sepsis auslösen. Hierbei kommt bei wirtsadaptierten Serovaren (z. B. *S. Choleraesuis*, *S. Dublin*, *S. Gallinarum*, *S. Typhimurium* und *S. Enteritidis*, aber nicht *S. Typhi*) einem serovarspezifischen, evolutionsgenetisch identischen Plasmid vermutlich eine Verstärkerfunktion zu.

Klinik

Enteritis. Die Salmonellenenteritis beginnt 5–72 h nach Aufnahme der Erreger mit Durchfall, Brech-



Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose der Enteritis-Salmonellosen liegt in der Anzucht der Erreger aus Stuhlproben und ihrer anschließenden biochemischen sowie serologischen Differenzierung.

Untersuchungsmaterial. Stuhl ist das geeignete Untersuchungsmaterial bei Enteritis. Bei extraintestinal lokalisierten Infektionen lassen sich Enteritis-Salmonellen aus Blut oder aus extraintestinal gelegenen Herden (Gelenkempyem, Osteomyelitis, Meningitis, Pleuritis, Abszesse, Harnwegsinfektion) isolieren.

Transport. Der Transport der Proben erfordert keine über das übliche Maß hinausgehenden Vorkehrungen. Die Transportgefäße müssen verschließbar sein und den geltenden Vorschriften für den Versand von bakterienhaltigen Untersuchungsmaterialien entsprechen (s. S. 888 ff.).

Anzüchtung. Die Proben werden parallel auf Selektiv- und Differentialnährböden sowie in Anreicherungsbouillon verimpft und 18–48 h bei 36 °C bebrütet. Auf MacConkey-Agar erscheinen ihre Kolonien laktosenegativ; auf Wismutsulfit-Agar sind sie schwarz verfärbt, was ihnen ein „fischaugenartiges“ Aussehen verleiht. Salmonellen sind gegenüber Brillantgrün resistenter als die fakultativ pathogenen Enterobakterien: Sie vermehren sich noch bei solchen Konzentrationen des Farbstoffs, die das Wachstum anderer Enterobakterien hemmen. Brillantgrünhaltige feste Kulturmedien werden deshalb nicht nur als Indikator-nährböden, sondern auch zur selektiven Anreicherung der Salmonellen aus Stuhlproben eingesetzt.

Biochemische Differenzierung. Verdächtige Kolonien werden einer biochemischen Leistungsprüfung (Bunte Reihe) unterzogen.

Serologische Differenzierung (Kauffmann-White-Schema). Der endgültigen Differenzierung der Salmonellen unter diagnostischen und epidemiologischen Gesichtspunkten dient die serologische Typisierung. Es werden sowohl die O- als auch die H-Antigene und, bei *S. Typhi*, das Vi-Antigen bestimmt. Hierbei läßt sich ein Salmonellen-Serovar aufgrund eines einzelnen Antigens nicht identifizieren, da ein gegebenes Antigen bei mehreren Serovaren vorkommen kann. Serovar-spezifisch ist erst die Kombination mehrerer Antigene.

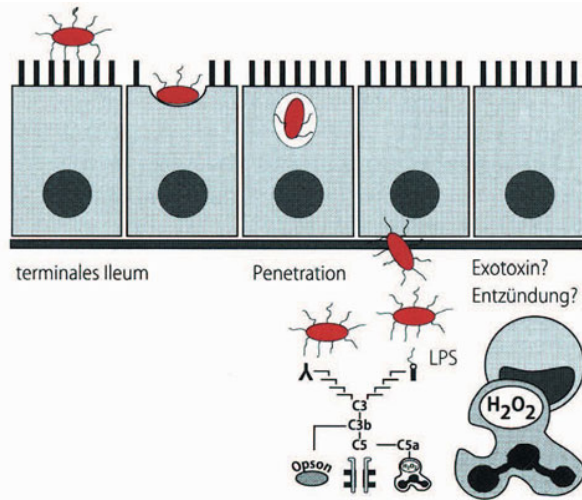


Abb. 5.8. Pathogenese der Salmonellen-Enteritis

reiz oder Erbrechen und mäßigem Fieber. Der Durchfall ist meist wässrig, selten auch schleimig-blutig. Das Krankheitsbild hält 4–10 Tage lang an. Bei geschwächten Patienten (v.a. alten Menschen) kann die Krankheit zum Tode führen. Die Bakterien können in der Regel noch 4–6 Wochen nach Beendigung der Krankheit im Stuhl nachgewiesen werden, bei Säuglingen auch über Monate.

Extraintestinale Manifestationen. Bei etwa 5% der Fälle gelangen Enteritis-Salmonellen über die Lamina propria hinaus in den Blutkreislauf. Risikogruppen sind Neugeborene und alte Menschen, immunsupprimierte Patienten (AIDS, Transplantationen, Neoplasma), Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (Arteriosklerose, Aneurysmen) oder Sichelzellanämie. Die Symptomatik extraintestinaler Salmonellen-Infektionen unterscheidet sich nicht von derjenigen bei Infektionen durch fakultativ pathogene Enterobakterien. Auch bei extraintestinal verlaufenden Formen stellt der Darm die ursprüngliche Eintrittspforte für die Salmonellen dar. Der Erregernachweis aus dem Darm gelingt in diesen Fällen aber nicht immer; eine Blutkultur sollte versucht werden.

Immunität

Eine Salmonellenerkrankung bewirkt nur eine begrenzte, auf den Serovar bezogene Immunität, die aber durch Infektionen mit hoher Infektionsdosis jederzeit durchbrochen werden kann.



Die Feststellung der sog. Antigenformel ist somit Voraussetzung für eine einwandfreie Bestimmung.

Alle bislang bekanntgewordenen Antigenformeln der Salmonellen werden in einer Tabelle erfaßt, dem Kauffmann-White-Schema. Das Kauffmann-White-Schema enthält mittlerweile mehr als 2400 Serovare, und ihre Zahl vermehrt sich durch die Entdeckung weiterer Serovare ständig.

Die genaue Diagnose der Serovare ist für den Hygieniker und aus forensischen Gründen wichtig, da sie Rückschlüsse auf die Infektionsquelle erlaubt.

Lysotypie. Bei der Suche nach dem Ausgangspunkt der Infektion wird bei den wichtigsten Serovaren neben der serologischen Typenbestimmung auch die Lysotypie verwendet (s. S. 897). In der Routinediagnostik findet die Lysotypie keine Anwendung.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. Im Antibiogramm erweisen sich Salmonellen meist als empfindlich gegen Ampicillin, Mezlocillin, Ceftriaxon, Chloramphenicol, Cotrimoxazol und Ciprofloxacin.

Therapeutisches Vorgehen. Patienten mit Salmonellaenteritiden werden, wenn es zu starkem Flüssigkeitsverlust gekommen ist, im Sinne der Substitution durch orale oder parenterale Gabe von Elektrolytlösungen behandelt.

Eine Antibiotikatherapie der unkomplizierten Salmonellenenteritis wird von vielen Autoren als nachteilig angesehen, da sich die Ausscheidungsdauer der Erreger verlängern kann.

Lediglich bei Risikogruppen wird zur Verhütung einer septischen Generalisation bzw. des Meningebefalls eine Antibiotika-Therapie durchgeführt.

Bei Kindern kommen Ampicillin oder Cotrimoxazol, bei Erwachsenen Ciprofloxacin zum Einsatz.

Dauerausscheider nach einer Salmonellen-Gastroenteritis sind selten. Sie werden mit Ciprofloxacin behandelt.

Im Gegensatz zur Enteritis müssen extraintestinale Formen der Salmonellen-Infektion unbedingt antibiotisch behandelt werden. Bei Erwachsenen kommen Ceftriaxon oder Ciprofloxacin, bei Meningitis Chloramphenicol, bei Kindern in Abhängigkeit von der Empfindlichkeit Ampicillin oder Cotrimoxazol zum Einsatz.

Prävention

Allgemeine Maßnahmen. Lebensmittel, insbesondere Fleisch, Eier oder Teigwaren mit Cremefüllung, sollten gut abgekocht und auch in gekochtem Zustand nicht über mehrere Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden; aufgetautes Geflügel oder Fleisch sofort kochen oder braten! Nach Hantieren mit rohem Geflügelfleisch Hände waschen, bevor andere Küchenarbeiten begonnen werden! Auftauwasser auf einem Teller oder in einer Schüssel auffangen und in die Toilette entleeren. Für bestimmte Lebensmittelzubereitungen (Mayonnaise), die in Gaststätten oder im Handel angeboten werden, ist der Zusatz von bakteriostatischen Stoffen oder die Verwendung pasteurisierter Eier, Milch, Sahne o.a. vorgeschrieben. Salmonellenausscheider dürfen berufsmäßig nicht mit Lebensmitteln umgehen. § 17 BSeuchG spricht für sie ein Beschäftigungsverbot in Lebensmittelberufen aus.

Meldepflicht. Nach § 3 BSeuchG ist bereits der Verdacht auf eine Enteritis infectiosa meldepflichtig, ebenso Erkrankung und Tod. Auch Dauerausscheider müssen gemeldet werden.





ZUSAMMENFASSUNG: Enteritis-Salmonellen

Bakteriologie. Peritrich begeißelte, gramnegative, laktosenegative Stäbchen aus der Familie der Enterobakterien mit O- und H-Antigenen.

Rolle als Krankheitserreger. Enteritis-Salmonellen verursachen als obligat pathogene Erreger Lokalinfectionen des Darmes und können bei Abwehrgeschwächten Sepsis auslösen.

Vorkommen. Salmonella-Enteritiden sind Zoonosen, deren Erregerreservoir im Tierreich liegt. Unbegrenzte Infektionsmöglichkeiten über mit tierischen Ausscheidungen kontaminierte Nahrungsmittel.

Epidemiologie. Weltweite Verbreitung. Ausbreitung wird durch Massentierhaltung, Gemeinschaftsverpflegung und küchentechnische Fehler begünstigt.

Übertragung. Durch Kontamination von Nahrungsmitteln mit nachfolgender Vermehrung (!) („Salmonellen ißt und trinkt man“).

Pathogenese. Ansiedlung im unteren Dünndarm. Entzündliche Reaktion in der Lamina propria und Bildung von Exotoxinen mit Stö-

rung des Elektrolyt- und Flüssigkeitstransportes.

Klinik. Kurze Inkubationszeit (5–72 h), dann Durchfall, Erbrechen und u.U. Fieber. Im Gegensatz zum Typhus/Paratyphus i.d.R. keine Dauerausscheider.

Labordiagnose. Erregernachweis aus dem Stuhl: Anzucht auf Selektiv- und Differentialkulturmedien. Identifizierung mittels biochemischer Leistungsprüfung und Serotypisierung nach dem Kauffmann-White-Schema.

Therapie. Flüssigkeits-Substitutionstherapie. Bei Immungeschwächten und anderen Risikopersonen zusätzlich Antibiotika (Kinder: Ampicillin, Cotrimoxazol, Erwachsene: Ciprofloxacin). Bei extraintestinaler Manifestation sofortige antibiotische Therapie, z.B. mit Ceftriaxon oder Ciprofloxacin.

Prävention. Lebensmittel- und Küchenhygiene. Beschäftigungsverbot für Ausscheider in Lebensmittelberufen.

Meldepflicht: Verdacht, Erkrankung, Tod an infektiöser Enteritis, Dauerausscheider.



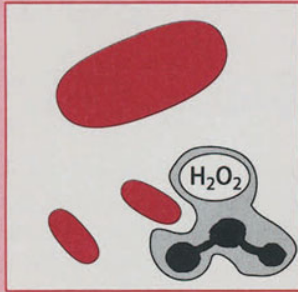
5.14 Shigellen

Shigellen sind eine Gattung (s. Tabelle 5.2, S. 250) obligat pathogener Bakterien aus der Familie der Enterobakterien. Charakteristisch ist ihre Unbeweglichkeit.

Die Gattung lässt sich aufgrund serologischer Unterschiede in die Spezies *Shigella* (*S.*) *dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* und *S. sonnei* unterteilen, die alle die Ruhr, eine auf Invasion der Dickdarmschleimhaut beruhende geschwürige Kolitis, hervorrufen.

S. dysenteriae ist der virulenteste Vertreter der vier Spezies der Gattung *Shigella*.

STECKBRIEF



Shigellen
unbegeißelte gramnegative Stäbchen in blutig-schleimigem Stuhl mit zahlreichen polymorphkernigen Granulozyten entdeckt 1898 von K. Shiga sowie 1900 von W. Kruse und S. Flexner

S. dysenteriae wurde von dem japanischen Bakteriologen Kiyoshi Shiga (1870–1957) entdeckt.

5.14.1 Beschreibung

Aufbau

Shigellen besitzen keine Geißeln und sind daher unbeweglich. Sie tragen meist keine Fimbrien, können diese aber im flüssigen Milieu ausbilden. Sie bilden keine sichtbaren Kapseln, obwohl sich bei einigen Stämmen K-Antigen nachweisen lässt.

Virulente Shigellen besitzen ein großes Plasmid, auf dem einige für die Virulenz wichtige Gene kodiert sind; weitere Virulenzfaktoren sind chromosomal kodiert. Bei Verlust des Plasmids ändern Stämme von *S. sonnei* ihre serologische Spezifität. Sie bilden ein „Rauh-“ oder Phase-II-Antigen aus. Verlust des Virulenzplasmids vermindert die Virulenz der Erreger.

Extrazelluläre Produkte

Shiga-Toxin. *S. dysenteriae* Typ 1 produziert das sog. Neurotoxin oder Shiga-Toxin. Es handelt sich um ein zytotoxisches Protein, das mit dem Shiga-Toxin 1 der EHEC identisch ist (s. S. 259). Es hat

auch eine enterotoxische Komponente; diese erzeugt eine Hypersekretion von Flüssigkeit durch die Darmepithelzellen.

Enterotoxine. Alle *Shigella*-Arten bilden auf dem Virulenzplasmid kodierte sekretorisch wirksame Proteine

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Shigellen zeigen eine ausgeprägte Säuretoleranz und überleben einen pH von etwa 2,5 über mehrere Stunden. Dies ermöglicht eine weitgehend ungehinderte Magenpassage und bedingt eine geringe minimale Infektionsdosis von 10–200 Bakterien. Bei längerer Einwirkung erweisen sich Shigellen als säureempfindlich und sterben in Stuhlproben, Lebensmitteln und Umweltmaterialien mit pH-Ab senkung schnell ab. In der Außenwelt können sie unter optimalen, d.h. kühlen, dunklen und feuchten Bedingungen für Wochen überleben.

Vorkommen

Shigellen finden sich nur beim Menschen und bei höheren Affenarten, wo sie als Krankheitserreger im Stuhl vorkommen.

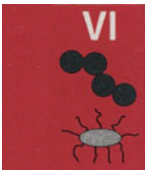
5.14.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Die Shigellenruhr tritt bei schlechten hygienischen Bedingungen durch direkte Übertragung auf, wenn viele Individuen auf engem Raume zusammenleben, wie z.B. in Kindergärten, Heimen, Heil- und Pflegeanstalten, Gefängnissen, Kasernen und unter Lagerbedingungen. In Deutschland kommt es gelegentlich zu Ausbrüchen mit *S. sonnei*. Betroffen sind in erster Linie Kinder. In der Dritten Welt sind Shigellen weit verbreitet. Hier sind nur *S. sonnei* und *S. flexneri* endemisch, die übrigen Arten sind importiert.

Übertragung

Die Erreger verbreiten sich durch Schmierinfektion, wobei den „4 F“: Finger, Futter, Fliegen, Fäzes die größte Bedeutung zukommt. Die fäkale Kontamination von Lebensmitteln und Trinkwasser ist in den Ländern der Dritten Welt von Bedeutung,



z.T. erfolgt die Kontamination durch Fliegen. In Speisen vermehren sich Shigellen nicht. Rekonvaleszenten und asymptomatische Träger sind die einzigen Erregerreservoirs.

Pathogenese

Nach der Passage durch den Magen gelangen die Shigellen in den Dün- und Dickdarm. Zunächst vermehren sie sich im Dünndarm, wo sie hohe Keimzahlen erreichen (10^7 Keime/ml). Im Kolon gelangen sie über die M-Zellen in die Darmwand, von wo sie anschließend durch einen phagozytose-ähnlichen Prozeß lateral über Vakuolen in das Innere der Kolon-Epithelzellen eintreten. Wichtigster Virulenzfaktor ist ihre Fähigkeit, die Kolon-Epithelzelle zur aktiven Aufnahme der Bakterien zu veranlassen. Die Zellular-Invasivität wird von verschiedenen Genen kodiert; diese sitzen zum Teil auf dem Virulenzplasmid. Weiterhin sind verschiedene chromosomal lokalisierte Regulatorgene beteiligt. Die Evasion aus dem Phagosom wird durch plasmidkodierte Faktoren vermittelt. Die Bakterien treten nach der Zerstörung der Vakuolenmembran in das Zytosol über und vermehren sich dort. Die freigesetzten Bakterien können die benachbarten Zellen infizieren; hierbei kommt es zu einem Rearrangement der Aktinfasern der Wirtszelle, die nach Art eines „Kometenschweif“ die Bakterien weitertransportieren. Die befallenen Zellen werden schließlich zerstört (Abb. 5.9). In einem späteren Stadium wird das Kolon-Epithel geschädigt, wodurch es zu den typischen Symptomen der Bakterienruhr kommt. Die sekretorischen Proteine und ggf. das Shiga-Toxin tragen zur Diarrhoe bei.

Wenn die Shigellen in die Lamina propria gelangt sind, induzieren sie dort über die Aktivierung von Komplement Entzündungsprozesse. Entzündungszellen, vorwiegend polymorphkernige Granulozyten, strömen in die Nekroseherde ein; es

bilden sich im gesamten Kolon geschwürige, eitrig-eitrige, zu Blutungen neigende Läsionen. Die Geschwüre sind von einer Pseudomembran bedeckt. Die Entzündung erstreckt sich bis in die Submukosa und die Muscularis.

Klinik

Der Begriff Ruhr kommt von dem altdeutschen Wort „ruora“ = heftige Bewegung.

Nach einer Inkubationszeit von 1–4 Tagen beginnt die bakterielle Ruhr mit plötzlich einsetzenden Tenesmen, heftigen kolikartigen Bauchschmerzen, Diarrhoe und Fieber. Die Stühle sind zunächst wässrig, werden aber bald schleimig-blutig und enthalten dann zahlreiche polymorphkernige Granulozyten.

Die Dauer der Erkrankung variiert zwischen einem Tag und einem Monat; im Durchschnitt beträgt sie sieben Tage. Die Letalität liegt unter 1%, jedoch gab es auch Epidemien durch *S. dysenteriae* mit einer Letalität von 25–50%. Als Komplikation kann das Kolon perforieren; dadurch entsteht eine Peritonitis. Der Rekonvaleszent kann Ausscheider bleiben, ein Status, der im Regelfall nur wenige Wochen lang anhält. Als Folge der Shigella-Infektion kann es zur Infektharthritis und bei *S. dysenteriae* Typ 1 durch Bildung von Shiga-Toxin zum hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) kommen (s. S. 259 ff.).

Immunität

Die Immunität gegen Shigellen beruht auf Antikörpern der IgA-Klasse auf der Darmschleimhaut. Adhäsinspezifische IgA-Antikörper verhindern die Anheftung der Keime an die Dickdarmepithelzellen; im Serum werden sie erst nach Überwindung der Krankheit nachweisbar. Der Nachweis von Antikörpern gelingt auch nach typischer Erkrankung

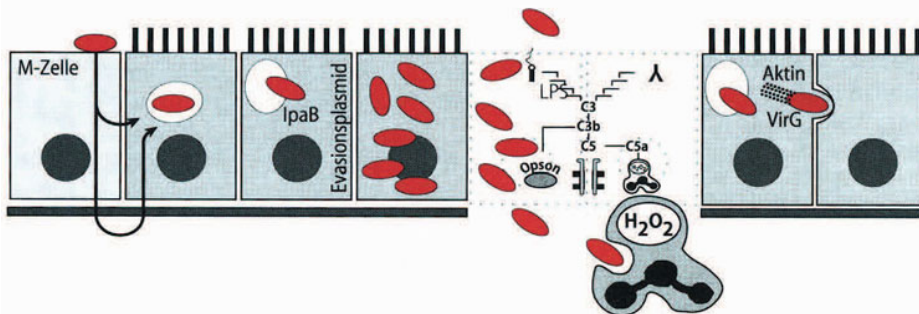


Abb. 5.9. Pathogenese der Shigellen-Ruhr

nicht immer. Eine Shigellose hinterläßt keine dauerhafte Immunität.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der mikrobiologischen Labordiagnose liegt in der Anzucht des Erregers aus dem Stuhl und in seiner nachfolgenden biochemischen Bestimmung.

Untersuchungsmaterial und Transport. Als Untersuchungsmaterial eignen sich neben frischem Stuhl auch frisch entnommene Rektalabstriche. Shigellen überleben wegen ihrer Säureempfindlichkeit im abgesetzten Stuhl bzw. Rektalabstrich nur für kurze Zeit; daher müssen die Proben in gepuffertem Transportmedium transportiert und im Labor umgehend verarbeitet werden.

Mikroskopie. Die mikroskopische Untersuchung des Stuhls ergibt reichlich Granulozyten und Blut. Die Shigellen sind unbewegliche gramnegative Stäbchen, die sich mikroskopisch nicht von anderen Enterobakterien unterscheiden.

Anzüchtung. Als feste Kulturmedien für die Anzüchtung eignen sich Salmonellen-Shigellen-Agar oder Xylose-Lysin-Desoxycholat-Agar (XLD), für die Anreicherung aus Stuhlproben die Selenit-Bouillon nach Leifson mit verkürzter Bebrütung (6 h).

Auf indikatorhaltigen, festen Kulturmedien bilden Shigellen nach 18–24stündiger Bebrütung farblose, glatte oder ausgefranste Kolonien mit charakteristischem Geruch. Sie stellen keine besonderen Ansprüche an das Kulturmedium.

Stuhlkulturen ergeben einen positiven Shigellen-Nachweis in mehr als 90% aller Shigellose-Fälle.

Identifizierung. Die Identifizierung der Shigellen als Gattung erfolgt über die Prüfung biochemischer Leistungen. V.a. ist die fehlende Beweglichkeit ein Gattungsmerkmal.

Aufgrund von O-Antigenen läßt sich die Gattung in vier Arten unterteilen:

- *Shigella dysenteriae* = O-Serogruppe A,
- *Shigella flexneri* = O-Serogruppe B,
- *Shigella boydii* = O-Serogruppe C,
- *Shigella sonnei* = O-Serogruppe D.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. Shigellen sind empfindlich für Ampicillin, Chloramphenicol, Tetracy-

cline, Cotrimoxazol, Chinolone und Colistin. Schneller als die meisten anderen Bakterien entwickeln Shigellen multiple Antibiotika-Resistenzen. Diese beruhen auf Resistenz-Transfer-Faktoren. So kann es zu Ausbrüchen kommen, die durch multi-resistente *Shigella*-Stämme verursacht sind.

Therapeutisches Vorgehen. Shigellosen gehören zu den Darminfektionen, für die eine Antibiotikabehandlung ausdrücklich empfohlen wird. Chemotherapie verkürzt die Krankheit und reduziert die Ausscheidung der Erreger. Für Kinder wird Cotrimoxazol, für Erwachsene werden Chinolone empfohlen.

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand heilen Shigellosen bei Bettruhe aus. Bei geschwächten, sehr jungen oder sehr alten Patienten kann es zu Flüssigkeitsverlusten kommen, die einen Flüssigkeitserersatz erforderlich machen.

Prävention

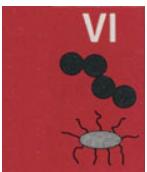
In Deutschland ist die Direktübertragung von Mensch zu Mensch die häufigste Infektionsursache, während in tropischen Ländern und an Bord von Schiffen auch Übertragungen durch kontaminiertes Wasser und Lebensmittel beschrieben worden sind. Trinkwasser-, Abwasser- und Lebensmittelhygiene sind allgemeine und hierzulande ausreichend etablierte Präventivmaßnahmen. Bei Ausbrüchen in Kindertagesstätten und anderen Gemeinschaftseinrichtungen müssen Erkrankte und Ausscheider abgeondert und behandelt werden. Besondere Bedeutung kommt der Händedesinfektion beim Umgang mit den Infizierten zu.

Bei der Behandlung von Erkrankten im Krankenhaus sind folgende Maßnahmen zu beachten:

- Einzelzimmer sind erforderlich, möglichst mit eigener Toilette.
- Das betreuende Personal muß einen Schutzkittel tragen, der im Zimmer verbleiben muß.
- Hände müssen nach Kontakt mit dem infizierten Patienten desinfiziert werden.
- Sämtliche Gegenstände (Geräte, Wäsche, Essensreste, Müll, Kosmetika, etc.), mit denen der Patient Kontakt hatte, müssen desinfiziert werden.

Schutzimpfung. Eine orale Lebendvaccine befindet sich in Entwicklung.

Meldepflicht. Meldepflichtig sind Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod sowie Ausscheider von Shigellen (§ 3 BSeuchG).





ZUSAMMENFASSUNG: Shigellen

Bakteriologie. Gramnegative unbewegliche Stäbchen. Keine Laktosespaltung. Erreger der bakteriellen Ruhr und der Dysenterie.

Vorkommen. Nur beim Menschen.

Resistenz. Kurzzeitig (Stunden) sehr säureresistent, bei längerer Einwirkung einer pH-Ab-senkung sehr säureempfindlich.

Epidemiologie. Rasche Ausbreitung unter schlechten hygienischen Bedingungen durch direkte Übertragung. In den warmen Län- dern weitverbreitet und häufig, in Deutsch- land selten.

Wirt. Mensch.

Zielgruppe. Menschen, insbesondere Kinder unter 6 Jahren.

Übertragung. Schmierinfektion mittels der „vier F“: Finger, Futter, Fliegen, Fäzes.

Pathogenese. Infektion → Adhärenz an Kolon-Epithel-Zellen → intrazelluläre Vermeh- rung, lokale Ausbreitung der Erreger → pseudomembranöse Geschwüre.

Pathomechanismen. Virulenzfaktoren sind: Kurzzeitige Säureresistenz, Invasivität, intra-

zelluläre Vermehrungsfähigkeit, sekretorische Toxine und bei *S. dysenteriae* Typ 1 Shiga- Toxinbildung.

Zielgewebe. Kolon-Epithelien.

Klinik. Lokalinfection des Darmes. Inkubati- onszeit: 1-4 Tage. Symptome: Tenesmen, schleimig-blutige Diarrhoe, Fieber. Erkrank- ungsdauer: Tage bis Wochen.

Labordiagnose. Untersuchungsmaterial: Stuhl und Rektalabstriche, Transport in gepuffertem Medium. Erregernachweis: Anzüchtung auf Selektivnährboden.

Therapie. Spontanheilung bei gutem Allge- meinzustand. Chemotherapie mit Cotrim- oxazol (Kinder), Chinolone (Erwachsene).

Immunität. Lokale Abwehr wird humoral über IgA vermittelt, ist aber nicht dauerhaft.

Prävention. Allgemeinhygienische Maßnah- men, Isolierung Erkrankter und Ausscheider. Vakzine zur Zeit noch nicht erhältlich.

Meldepflicht. Verdacht, Erkrankung, Tod und Ausscheidertum.

5.15 *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia pseudotuberculosis*

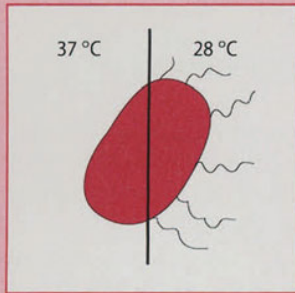
Yersinien bilden eine Gattung kokkoider gramne- gativer Stäbchenbakterien aus der Familie der Entero- bakterien (Tabelle 5.2, s. S. 250). Charakteristi- scherweise wird eine Reihe von Virulenzfaktoren und anderen Merkmalen in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur exprimiert.

Yersinien sind Zoonosenerreger. Die Erreger be- fallen das mononukleär-phagozytäre System (MPS). Die Gattung *Yersinia* enthält 11 Arten, von denen nur *Yersinia* (*Y.*) *enterocolitica*, *Y. pseudotu-erculosis* und *Y. pestis* (Tabelle 5.2, s. S. 250) hu- manpathogen sind.

Yersinien sind nach dem Schweizer Bakteriolo- gen Alexandre John Emile Yersin (1863–1943) be- nannt.



Y. enterocolitica und *Y. pseudotuberculosis* rufen Erkrankungen am Dünndarm (Enteritis, Pseudoappendizitis) hervor und befallen die zugehörigen Lymphknoten. Es besteht eine charakteristische Altersabhängigkeit der Krankheitserscheinungen.



Yersinien
gramnegative Stäbchen
mit temperaturabhängiger
Begeißelung
entdeckt 1889 von Richard
Pfeiffer (*Y. pseudotuberculosis*)

5.15.1 Beschreibung

Aufbau

Yersinien sind so aufgebaut wie andere Enterobakterien, dies gilt auch für ihre Lipopolysaccharide. Sie tragen nur selten Kapseln (*Y. enterocolitica*).

Geißeln. Geißeln bilden sich nur bei einer Wachstumstemperatur zwischen 22 und 28 °C.

Virulenzplasmid-Produkte. Die beiden *Yersinia*-Arten besitzen ein 70–75 kb Virulenzplasmid mit einer Reihe von Genen, deren Produkte für die Virulenz von Bedeutung sind. Das Protein YadA ist Bestandteil fibrillärer Strukturen an der Zelloberfläche, die primär für die Adhärenz von Bedeutung sind. Die sezernierten Proteine YopE, YopH und YopM haben antiphagozytäre Eigenschaften. Weitere Proteine sind bei der Bildung und Exkretion der Yops beteiligt (Ysc) bzw. haben regulatorische Funktionen (Lcr). Der Verlust des Virulenzplasmids vermindert die pathogenen Eigenschaften der enteropathogenen Yersinien und verhindert ihre systemische Ausbreitung.

Invasine. Chromosomal determinierte Faktoren wie Inv (Invasin) und Ail sind bei der Penetration der Darmwand beteiligt.

Yersianiabactin. Ein auch bei vollvirulenten Pestbakterien vorkommendes Siderophor, das *Yersinia*-bactin, fördert die Eisenzufuhr der Erreger; es wird nur von bestimmten Stämmen gebildet, die in Nordamerika vorkommen.

Extrazelluläre Produkte

Diese umfassen die vorher genannten sezernierten Proteine (Yops). *Y. enterocolitica*-Stämme bilden meist ein chromosomal kodiertes, hitzestabiles Enterotoxin.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Ein besonderes Kennzeichen der Yersinien ist ihre Fähigkeit, sich auch bei niedrigen Temperaturen, d.h. bei 4 °C, zu vermehren. Diese Eigenschaft wurde früher zur selektiven Anreicherung der Erreger aus Stuhlproben genutzt. Im Erdreich können sie bis zu sechs Monaten vermehrungsfähig bleiben.

Vorkommen

Y. enterocolitica und *Y. pseudotuberculosis* finden sich v.a. im Darm von Säugetieren, seltener bei Insekten, Amphibien und anderen Tierarten. Ihre geographische Verbreitung beschränkt sich weitgehend auf die gemäßigten und subtropischen Klimazonen. In den Tropen sind sie sehr selten oder fehlen völlig.

5.15.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

In Mitteleuropa gehen knapp 1% aller akuten Durchfallserkrankungen auf *Y. enterocolitica* zurück. Hier herrschen die Serotypen 0:3, 0:9 und 0:5,27 vor, während in den USA 0:8 und 0:3 überwiegen.

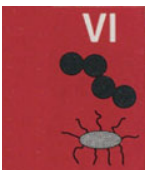
Erkrankungen durch *Y. pseudotuberculosis* sind seltener als Erkrankungen durch *Y. enterocolitica*.

Übertragung

Als Infektionsquellen für den Menschen kommen fäkal kontaminierte Nahrungsmittel tierischer Herkunft, fäkal kontaminiertes Wasser sowie infizierte Personen in Frage.

Pathogenese

Die Erreger gelangen peroral in den Magen-Darmtrakt und durchwandern die M-Zellen des termi-



nenalen Ileums, selten des ascendierenden Kolons. In der Schleimhaut und in den Peyerschen Plaques können geschwürige Läsionen entstehen. Der Erreger dringt in die mesenterialen Lymphknoten vor, die sich dann stark vergrößern. Bei immungeschwächten Patienten, bei chronischen Lebererkrankungen, neoplastischen Prozessen und bei hämolytischer Anämie kann er bis in die Blutbahn gelangen und eine Sepsis verursachen.

Klinik

Enteritis, Enterokolitis. *Y. enterocolitica* ruft eine akute Enteritis oder eine Enterokolitis hervor. Die Erkrankung beginnt nach einer Inkubationszeit von 4–7 Tagen und ist durch dünnbreiige Durchfälle, Fieber und Bauchschmerzen gekennzeichnet. Der Stuhl enthält mononukleäre Leukozyten, selten Blut und Schleim. Die Dauer der Krankheit beträgt zwischen wenigen Tagen und 1–2 Wochen. Typischerweise tritt diese Manifestation bei Säuglingen und Kindern bis zum 10. Lebensjahr sowie bei Erwachsenen über 30 Jahre auf.

Y. pseudotuberculosis verursacht sehr selten eine akute Enteritis bei jungen Erwachsenen über 18 Jahren.

Akute terminale Ileitis, mesenteriale Lymphadenitis, Appendizitis. Die Infektion durch *Y. enterocolitica* kann auch eine mesenteriale Lymphadenitis, eine akute terminale Ileitis oder eine akute bis subakute Appendizitis nach sich ziehen. Anders als die Enterokolitis tritt diese Manifestation am häufigsten bei Patienten zwischen dem 10. und dem 30. Lebensjahr auf.

Ähnliche Krankheitserscheinungen finden sich bei *Y. pseudotuberculosis*-infizierten Patienten, bei denen dies die häufigste Verlaufsform ist, insbesondere bei männlichen Patienten zwischen dem 6. und dem 18. Lebensjahr.

Nach mehrtägiger Inkubationszeit entwickelt sich eine schmerzhafte Lymphadenitis, die unter Umständen das Bild des „akuten Abdomens“ vortäuscht (Pseudoappendizitis).

Sepsis. Bei den obengenannten Risikopersonen können sowohl *Y. enterocolitica* als auch *Y. pseudotuberculosis* eine Sepsis erzeugen.

Andere Infektionen. Meningitis und Harnwegsinfektionen durch *Y. enterocolitica* sind vereinzelt beschrieben worden.

Nachkrankheiten. Infektionen mit *Y. enterocolitica* und *Y. pseudotuberculosis* können zu Nachkrankheiten, wie Arthritis, Arthralgien, Myokarditis, Erythema nodosum und Morbus Reiter führen. 85 bis 95% aller Patienten mit Folgearthritis weisen den HLA-Typ B27 auf. Die Krankheitserscheinungen setzen wenige Tage bis zu einem Monat nach Auftreten der akuten Krankheit ein.

Immunität

Die spezifische Immunität hängt von T-Zellen ab. Diese aktivieren Makrophagen und induzieren eine Granulombildung. Antikörper werden wenige Tage nach Infektion gebildet und verschwinden zwei bis sechs Monate später. Sie spielen bei der Infektabwehr offenbar eine untergeordnete Rolle, sind aber für die serologische Diagnose stattgehabter Yersinien-Infektionen von Nutzen.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose enteraler Yersiniosen liegt in der kulturellen Anzuchtung. Bei extraintestinalen Folgekrankheiten (Arthritis u. a.) ist der Antikörpernachweis hilfreich.

Untersuchungsmaterial. Zur bakteriologischen Diagnostik eignen sich Stuhl bei enteritischen Symptomen, Resektionsmaterial aus Lymphknoten oder Appendices von Patienten mit Appendizitis bzw. mit Lymphadenitis. Bei Sepsis sollte neben Blut auch der Stuhl bakteriologisch untersucht werden.

Anzuchtung. Zur Anzuchtung der Yersinien dienen Selektivkulturmedien (z. B. CIN-Agar) mit einer Bebrütung bei 28–30 °C. Bei Lymphadenitis und Arthritis kann die Kälteanreicherung (4 °C) mit anschließender Subkultur auf Selektivkulturmedien versucht werden. Bei Infektionen durch *Y. enterocolitica* gelingt der Erregernachweis im Stuhl nur während der ersten beiden Krankheitswochen. Bei Infektionen durch *Y. pseudotuberculosis* ist der Erregernachweis im Stuhl nur selten möglich, häufiger dagegen aus Resektionsmaterial (Lymphknotenresektion).

Identifizierung. Die Identifizierung erfolgt anhand biochemischer Leistungsprüfung und Serotypisierung aufgrund der O-Antigene.



Antikörpernachweis im Serum. Zum Antikörpernachweis wird ein Agglutinationstest nach Widal mit hitzeinaktivierten und formalinbehandelten Bakterien und Patientenserum durchgeführt. Zum Nachweis beider enteropathogener *Yersinia*-Arten in einem Ansatz eignet sich der ELISA bzw. Immunoblot für Antikörper (IgG, IgA) gegen die sezernierten Virulenzproteine (Yops).

Therapie

Eine antibiotische Therapie erübrigt sich bei den enteritischen und lymphadenitischen Verlaufsformen, sofern sich die Patienten in gutem Allgemeinzustand befinden. Bei chronischem oder besonders heftigem Krankheitsverlauf oder bei Patienten mit einer Sepsis muß eine Chemotherapie durchgeführt werden. Es eignen sich Aminoglyko-

side, Tetracycline, Cephalosporine der 3. Generation sowie Ciprofloxacin und Cotrimoxazol.

Prävention

Da die enteralen Yersiniosen bezüglich Infektionsquellen und Verlauf den Salmonellosen ähneln, entsprechen auch die hygienischen Maßregeln im wesentlichen denjenigen, die bei der Verhütung der Salmonellosen zu beachten sind (s. S. 274).

Allgemeine Maßnahmen. Allgemeine hygienische Maßnahmen im Umgang mit Nahrungsmitteln, wie sie auch bei Salmonellen üblich sind, dürften den besten Schutz vor *Yersinia*-Infektionen darstellen.

Meldepflicht. (§ 3 BSeuchG): Verdacht, Erkrankung, Tod (Enteritis infectiosa).



ZUSAMMENFASSUNG: *Yersinia enterocolitica*/*Yersinia pseudotuberculosis*

Bakteriologie. Gramnegative bei Temperaturen unter 30 °C bewegliche Stäbchen. Wachstum auf einfachen Kulturmedien. Optimale Wachstumstemperatur 22–28 °C. Kälteanreicherung bei 4 °C möglich.

Vorkommen/Epidemiologie. Epi- und enzootisch weltweit in den gemäßigten und subtropischen Klimazonen verbreitete Zoonose. Hauptinfektionsquelle für den Menschen sind durch tierische Fäkalien verunreinigte tierische Nahrungsmittel.

Resistenz. Vermehrungsfähigkeit bleibt im Erdreich bis zu sechs Monate erhalten. Widerstandsfähig gegen niedrige Temperaturen, d.h. Vermehrung noch bei 4 °C.

Pathogenese. Orale Aufnahme der Erreger. Invasion der Ileum-Mukosa und der mesenterialen Lymphknoten. Ausbildung geschwüriger Läsionen. Selten Vordringen der Erreger bis in die Blutbahn. Virulenz an Plasmid- und chromosomal kodierte Virulenzfaktoren gebunden.

Zielgewebe. Mesenteriale Lymphknoten, terminales Ileum, Appendix vermiformis.

Klinik. Primärerkrankungen: Enteritis, Enterokolitis, akute terminale Ileitis, mesenteriale Lymphadenitis, Appendizitis. Nachkrankheiten: Arthritiden, Arthralgien, Morbus Reiter.

Immunität. T-Zell-abhängig mit Granulombildung und Makrophagenaktivierung. IgA- und IgG-Antikörper werden gebildet und diagnostisch genutzt.

Labordiagnose. Untersuchungsmaterial: Stuhl. Anzucht: auf Selektivnährböden. Differenzierung: „Bunte Reihe“. Bei Folgekrankheiten (Arthritis u.a.) serologischer Antikörpernachweis.

Therapie. Antibiotische Therapie nur bei besonders heftigem Verlauf und bei Sepsis. Aminoglykoside, Tetracycline, Cephalosporine der 3. Generation, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol.

Meldepflicht: Verdacht, Erkrankung, Tod an infektiöser Enteritis (§ 3, BSeuchG).

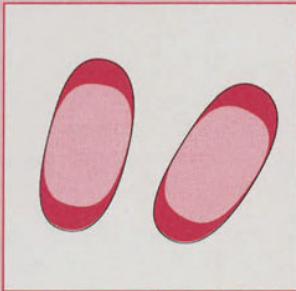
VI



5.16 Yersinia pestis

H. HAHN, K. VOGT, J. BOCKEMÜHL

Yersinia (Y.) pestis ruft als einzige Krankheit die Pest hervor; diese gehört zu den drei Quarantänekrankheiten der WHO (Pest, Cholera, Gelbfieber).



Yersinia pestis
gramnegative Stäbchen,
sicherheitsnadelförmig
(bipolar) in der Wayson-
Färbung
entdeckt 1894 von
A. Yersin

Geschichte. Keine Infektionskrankheit hat im Laufe der Geschichte so viel Angst und Schrecken verbreitet wie die Pest. Bekannt und gefürchtet seit der Antike, hat die Seuche im Verlauf etlicher Pandemien mehrfach große Teile der Bevölkerung Europas und des Orients ausgelöscht.

Die erste faßbare Pandemie grassierte im 6. Jahrhundert n. Chr. (542–594) und vernichtete im Byzantinischen Reich die Hälfte der Bevölkerung.

Die zweite Pandemie wütete von 1347–1349 in Europa und im Nahen Osten; sie rottete etwa ein Drittel der Bevölkerung, d.h. rund 25 Millionen Menschen, aus („Der Schwarze Tod“).

Pestepidemien suchten 1679 Wien und 1710–1711 die Mark Brandenburg heim (215000 Tote); 1710 wurde die Charité in Berlin als Pestkrankenhaus gegründet. Die 3. Pandemie begann 1855 in China und breitete sich durch ganz Asien, Europa, Afrika, Australien, Nord- und Südamerika aus. 1898 wütete die Pest in Indien und forderte allein in Bombay 6 Millionen Tote; 1911 grassierte sie in der Mandschurei und 1964 in Vietnam. 1994 gab es erneut einen Ausbruch in Indien.

Der Schweizer Alexandre Yersin (1863–1943) entdeckte 1894 das Pestbakterium.

5.16.1 Beschreibung

Aufbau

Y. pestis entspricht im Aufbau anderen Yersinien, besitzt aber eine Kapsel. Die Erreger sind grundsätzlich unbegeißelt. Drei Plasmide tragen verschiedene Virulenzgene.

Kapsel (Fraktion 1). Diese Kapsel, auch Fraktion 1 (F 1) genannt, wird bei 37°C, also erst im Säugerwirt, ausgebildet, nicht aber bei 28°C, der für Yersinien optimalen Vermehrungstemperatur. Die Kapsel besteht aus einem einzigen Protein und ist immunogen.

V-Antigen. Das von Y. pestis produzierte V-Antigen ist ein Protein mit einem Molekulargewicht von 40 kD. Es wirkt antiphagozytär; Antikörper gegen V sind protektiv.

W-Antigen. Dieses entspricht dem Endotoxin anderer gramnegativer Bakterien.

Yersiniabactin. Ein Eisentransportsystem, sowie ein häminbindendes System (Hms) sind chromosomal auf einer Pathogenitätsinsel kodiert (sog. Pgm-Locus).

Extrazelluläre Produkte

Plasminogen-Aktivator-Protein (Pla). Diesem plasmidkodierten Protein wird eine Rolle bei der generalisierten Ausbreitung des Erregers im Wirt zugeschrieben. Es wirkt weiterhin fibrinolytisch.

Mausletales Toxin. Dieses plasmidkodierte Toxin, dessen Bedeutung nicht geklärt ist, ist toxisch für Mäuse.

Yops. Weiterhin werden auch von Y. pestis Proteine mit antiphagozytären Eigenschaften sezerniert.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Y. pestis kann sich in eingetrocknetem Sputum oder in den Fäkalien von Flöhen bei Raumtemperatur, aber auch in Nagerbauten im Erdreich über längere Zeit am Leben halten. Im Körperinnern verhält sich Y. pestis als fakultativ intrazelluläres Bakterium, d.h. die Bakterien überleben nach Phagozytose durch nichtaktivierte Makrophagen.



Vorkommen

In Pestgebieten befällt *Y. pestis* vorwiegend Nager. Der natürliche Kreislauf ist: Nager → Ektoparasit (Flöhe) → Nager. Ohne Nagerpest keine Menschenpest!

Pestepidemien traten in früheren Zeiten vorwiegend in Verbindung mit Hausratten auf. Zunächst wurde die Pest durch Flöhe von Ratte zu Ratte übertragen. Wenn viele Hausratten an Pest verendet waren, wichen die Flöhe auf den Menschen aus.

Heute wird der Mensch akzidentiell infiziert, wenn er in Gegenden gelangt, in denen *Y. pestis* enzootisch vorkommt.

5.16.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Nachdem in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts die Zahl der Pestfälle abgenommen hatte, macht sich seit etwa 1960 wieder eine langsame Zunahme bemerkbar. Zwischen 1991 und 1995 wurden weltweit 21 087 Pestkranke gemeldet; von diesen verstarben – regional unterschiedlich – rund 10%. Die Zahl der Erkrankten dürfte in Wirklichkeit weit höher liegen. Zoonotische Herde bestehen in den südwestlichen Staaten der USA, in Südostasien, Südamerika, Zentral- und Südafrika. Dort muß jederzeit mit Pestfällen gerechnet werden.

Übertragung

Y. pestis wird durch den Biß des infizierten Rattenfloh (*Xenopsylla cheopis*) von der Ratte auf den Menschen übertragen. Die Bakterien vermehren sich nach der Blutmahlzeit bei einer Ratte im Proventriculus (Vormagen) des Flohs und können dort solche Zahlen erreichen, daß dessen oberer Zugang verstopft wird. Die Verstopfung wird durch die Koagulase des Erregers weiter begünstigt. Wenn der infizierte Floh einen Nager oder einen Menschen befällt, regurgitiert er Pestbakterien; diese gelangen über die Bißstelle in den neuen Wirt. Dort bildet der Erreger bei 37 °C die Kapsel (F1) aus, was ihm eine besondere Virulenz verleiht.

Eine aerogene Übertragung von Mensch zu Mensch gibt es nur bei der Lungenpest (s. u.).

Pathogenese

Primäraffekt. An der Bißstelle, die sich meist an den oberen oder unteren Extremitäten befindet, entwickelt sich der Pest-Primäraffekt. Er besteht aus einem Bläschen, in dem sich die Pestbakterien zu hohen Zahlen vermehren. Vom Primäraffekt aus gelangen die Erreger über die afferenten Lymphbahnen zu den lokalen Lymphknoten der Leiste bzw. der Axilla (Abb. 5.10). Auf diese Weise entsteht die Pestbeule, der sog. Bubo (gr. Leisten-drüse, Unterleib).

Auch die Tonsillen und die oropharyngeale Schleimhaut kommen als Eintrittspforte in Frage; es entsteht dann eine zervikale Bubonepest.

Die befallenen Lymphknoten schwellen schmerzhaft an und vereitern.

Generalisierung. Wenn die Filterkapazität der Lymphknoten erschöpft ist, bricht diese Abwehrbarriere zusammen: Die Erreger treten in die Blutbahn über und lösen ein schweres Krankheitsbild mit intravasaler Verbrauchskoagulopathie aus. Hierfür ist das W-Antigen (Endotoxin) verantwortlich. Hämatogen werden Leber und Milz, die Lungen und gegebenenfalls auch die Meningen befallen. In den infizierten Organen, insbesondere auch in der Haut, entwickeln sich Hämorrhagien. Es entwickelt sich häufig eine Verbrauchskoagulopathie mit septischem Schock (s. S. 915 ff.).

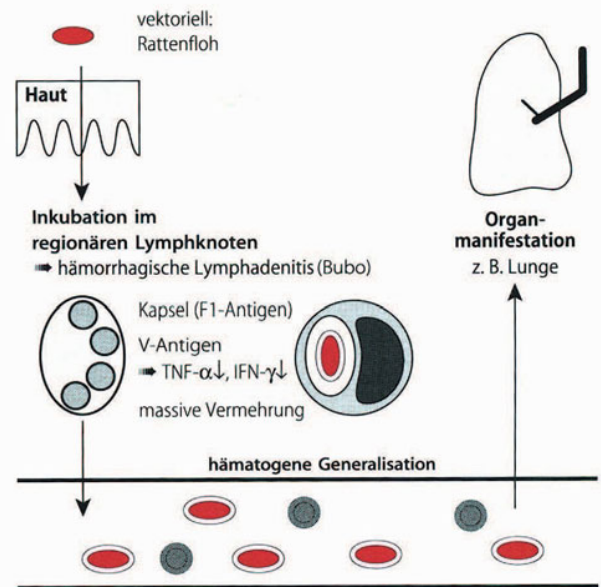


Abb. 5.10. Pathogenese der Pest

Pestpneumonie. Die sekundäre Pestpneumonie ist besonders häufig. Sie stellt eine überaus gefährliche Infektionsquelle dar, weil die Erreger ausgehustet und durch Tröpfcheninfektion direkt auf andere Menschen übertragen werden. Die Pestbakterien gelangen auf diese Weise direkt in die Lunge der Kontaktperson. Es entwickelt sich bei diesen dann eine primäre Pestpneumonie.

Die Rolle der verschiedenen Erregerprodukte als Virulenzfaktoren beruht auf deren Zusammenspiel, ohne daß bisher die genaue Funktion jedes einzelnen Faktors in der Pathogenese geklärt werden konnte.

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von 2–6 Tagen beginnt die Krankheit plötzlich mit Unwohlsein, Kopfschmerzen und Schüttelfrost. Einen Tag nach Einsetzen dieser Symptome bilden sich die schmerzhaften Pestbeulen (Bubonen) aus, daher der Name Bubonen- oder Beulenpest.

Bei Generalisation kann es durch die Verbrauchskoagulopathie zu Purpura und massiven Ekchymosen kommen. Wenn im Rahmen der hämatogenen Ausbreitung die Lunge befallen wird, entwickelt sie innerhalb von 1–3 Tagen eine sekundäre Pneumonie. Der Patient leidet an Atemnot und Husten; das Sputum ist hell, blutig gefärbt und dünnflüssig. Typischerweise sind die Patienten zyanotisch verfärbt. Diese Veränderung hat im Verein mit den Ekchymosen zur Bezeichnung „Schwarzer Tod“ geführt. Der Tod tritt 3–5 Tage nach Auftreten der ersten Symptome ein.

Die primäre Lungenpest endet nach einer Inkubationszeit von zwei Tagen und einer Krankheitsdauer von weiteren zwei Tagen tödlich, sofern nicht rechtzeitig therapeutisch eingegriffen wird.

Die Letalität beträgt bei unbehandelten Patienten mit Beulenpest 30–60%, bei unbehandelter Lungenpest liegt sie bei 100%.

Immunität

Da *Y. pestis* ein fakultativ intrazelluläres Bakterium ist, stellen aktivierte Makrophagen einen wichtigen Abwehrfaktor dar. Diese Fähigkeit wird den Makrophagen durch antigenspezifische T-Lymphozyten vermittelt.

Bei der Immunität sind auch Antikörper beteiligt. Antikörper gegen die Kapsel (Fraktion 1) sowie gegen Endotoxin (W-Antigen) vermitteln einen nachweisbaren Schutz.

Die Immunität gegen *Y. pestis* stellt demnach einen Mischtyp dar: Es sind sowohl Antikörper als auch antigenspezifische T-Zellen beteiligt. Die Immunität verleiht Überlebenden einen langdauernden, aber nicht absoluten Schutz gegen Reinfektionen.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt in der Erregeranzucht. Wegen der hohen Infektiosität sind für die Verarbeitung im Labor besondere Sicherheitsrichtlinien vorgeschrieben; daher muß der klinische Verdacht auf Pest dem Laborarzt unbedingt mitgeteilt werden. Die Primäranzucht und Weiterverarbeitung von *Y. pestis* dürfen nur in Speziallaboratorien der Sicherheitsstufe 3 erfolgen.

Untersuchungsmaterial. Für die bakteriologische Untersuchung eignen sich, je nach Lokalisation des Krankheitsprozesses: Lymphknotenaspirat bei Beulenpest, Sputum bei Lungenpest oder Blut bei Generalisation. Bei der Sektion Verstorbener entnimmt man Teile der Milz, Blut oder – bei nicht-geöffneten Leichen – Milzpunktat.

Vorgehen im Labor. *Y. pestis* präsentiert sich im Grampräparat als kurzes, ovoides, gramnegatives Stäbchen. Bei Anfärbung nach Wayson (Methylenblau und Karbolfuchsin) oder mit Methylenblau alleine zeigt *Y. pestis* eine bipolare Struktur: Eine zentrale, nicht anfärbbare Vakuole ergibt ein Bild, welches an Sicherheitsnadeln erinnert (s. Steckbrief). Diese polare Anfärbbarkeit fehlt den anderen Yersinien.

Häufig läßt sich die Diagnose bereits durch Anfärbung von Lymphknotenaspirat oder Sputum mit fluoreszierenden Antikörpern gegen das Kapselantigen stellen. In vielen Fällen führt auch die Anfärbung von Lymphknotenaspirat, Sputum bzw. Blutausstrichen nach Wayson oder mit Methylenblau zum Erfolg. Wenn im Präparat bipolar angefarbte Bakterien zu sehen sind, läßt sich im Zusammenhang mit dem klinischen Bild die Verdachtsdiagnose Pest rechtfertigen. Der Erreger vermehrt sich auf Blutagar, auf dem er nach 24 h Bebrütung braune, nichthämolyisierende Kolonien bildet. Die optimale Vermehrungstemperatur beträgt, wie bei anderen Yersinien auch, 28 °C. Da *Y. pestis* bei dieser Temperatur keine Kapsel exprimiert, erscheinen die Kolonien rauh; bei 37 °C wird reichlich Kapselsubstanz produziert, die Kolonien sind dann glatt.



Biochemisch. Die biochemische Identifizierung von *Y. pestis* erfolgt durch die „Bunte Reihe“.

Therapie

Streptomycin ist das Mittel der Wahl; daneben sind Tetracycline und Chloramphenicol gegen *Y. pestis* wirksam. Bei prompt einsetzender Behandlung läßt sich die Letalität der Bubonenpest von 50–60% auf 1–5% senken. Der Behandlungserfolg bleibt aus, wenn die Behandlung später als 15 Stunden nach Fieberbeginn einsetzt.

Prävention

Allgemeine Maßnahmen. Hier steht die Rattenbekämpfung im Vordergrund. Meist kommen aber auch andere Reservoirs in Frage, so daß in Endemiegebieten eine Ausrottung des Erregers nicht möglich ist.

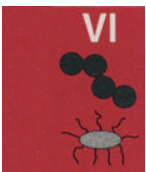
Vakzination. Für die Schutzimpfung stehen zwei Totvakzinen aus formalinisierten Bakterien zur Verfügung: Die Haffkine-Vakzine und die Cutler-

Vakzine. Eine Lebendvakzine wird aus attenuierten Pest-Bakterien hergestellt; sie vermittelt einen wirksameren Schutz als die Totvakzinen. Der Lebendimpfstoff enthält das Kapselantigen F1 sowie die Antigene V und W und muß bei -20°C gelagert werden. Dieser Umstand macht eine Kühlkette erforderlich, was gerade in solchen Ländern, in denen die Pest endemisch ist, schwer zu lösen ist. Der Impfschutz ist nicht sicher, v.a. verhindert er nicht die pneumonische Form.

Quarantäne. Die Pest gehört neben der Cholera und dem Gelbfieber zu den quarantänepflichtigen Krankheiten, deren Abwehr in den Artikeln 49–94 der Internationalen Gesundheitsvorschriften geregelt wird.

Absonderung im Krankenhaus. § 37 BSeuchG schreibt die Absonderung der an Pest (sowie an Cholera, Fleckfieber, Rückfallfieber oder Typhus abdominalis) Erkrankten und Erkrankungsverdächtigen in einem Krankenhaus vor.

Meldepflicht (§ 3 BSeuchG). Meldepflichtig sind Verdacht, Erkrankung, Tod.





ZUSAMMENFASSUNG: *Yersinia pestis*

Bakteriologie. Gramnegatives unbewegliches Stäbchen. Bipolare Anfärbung, „Sicherheitsnadelformen“ nach Wayson- oder Methylengrünfärbung.

Vorkommen. Endemisch in Asien, Afrika, Nord- und Südamerika verbreitet bei Nagern. Mensch über Ektoparasiten infiziert.

Resistenz. Lange Persistenz in eingetrockneten Sputen oder in Fäkalien von Ektoparasiten.

Epidemiologie. Endemisch in USA, Südostasien, Südamerika, Zentral- und Südafrika. Befallen werden Bewohner der Endemiegebiete, Soldaten, Jäger, Geologen, Archäologen, Abenteuer-Touristen.

Übertragung. Vom Tier durch: Ektoparasiten (Flohbiß). Vom erkrankten Menschen durch Sputum (Tröpfcheninfektion) oder Hautkontakt.

Pathogenese. Fakultativ intrazellulärer Erreger, der einen hohen Virulenzgrad erreicht und die natürlichen Abwehrbarrieren nahezu ungehindert durchbricht. Infektion → Primärkomplex → (schmerzhafte Lymphadenopathie) → Sepsis.

Klinik. Septische Verlaufsform (Bubonepest): Infektion durch Vektor (z.B. Floh), Inkubationszeit 2–6 Tage, Fieber, Lymphadenopathie, Sepsis, Pneumonie, Meningitis. Primär pneumonische Verlaufsform: Tröpfchen-Infektion durch kontaminiertes Sputum, Inkubationszeit zwei Tage, fulminanter Verlauf.

Immunität. Die erworbene Immunität ist weitgehend, aber nicht absolut. Mischtyp, an dem Antikörper und T-Zellen beteiligt sind.

Labordiagnose. Erregernachweis: Biochemische Differenzierung. Anzucht unter S-3-Bedingungen.

Therapie. Streptomycin, Tetracycline, Chloramphenicol.

Prävention. Eliminierung des Erregerreservoirs (Rattenbekämpfung), Schutzimpfung, Quarantäne, Chemoprophylaxe.

Quarantäne. Die Pest ist eine der drei Quarantänekrankheiten.

Vakzination. Aktive Impfung durch Tot- oder Lebendimpfstoffe. Immunität nach Schutzimpfung nur sechs Monate anhaltend, Impfschutz nicht immer gewährleistet.

Meldepflicht. Verdacht, Erkrankung und Tod.

VI



6 Vibrionen

H. HAHN, O. LIESENFELD

Tabelle 6.1. Vibrio: Gattungsmerkmale

Merkmale	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	gramnegative Stäbchen
aerob/anaerob	fakultativ aerob
Kohlenhydratverwertung	fermentativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	ja
Katalase	positiv
Oxidase	positiv
Besonderheiten	Nitratreduktion, halophil (benötigt NaCl)

Vibrionen sind eine Gattung gramnegativer, hochbeweglicher Stäbchen, die aerob und fakultativ anaerob wachsen. Von den Enterobakterien unterscheiden sie sich durch ihre Krümmung und dadurch, daß sie eine einzige polare Geißel tragen und das Enzym Oxidase bilden. Weitere gattungsbestimmende Merkmale enthält Tabelle 6.1.

Die für die Medizin wichtigste Spezies sind *Vibrio (V.) cholerae* und sein weniger virulenter Biotyp *Vibrio El Tor*, Erreger der Cholera. Weitere Spezies können beim Menschen gelegentlich eine Gastroenteritis hervorrufen (Tabelle 6.2).

Die Cholera ist seit dem 6. Jahrhundert v. Chr. in Indien bekannt. Von dort ausgehend, hat sich die Krankheit seit dem Beginn des 19. Jahrhunderts über Europa verbreitet. Die erste Pandemie begann 1817 und erreichte Osteuropa. Durch die Dampfschiffahrt begünstigt, verbreitete sich die

Tabelle 6.2. Vibrionen und andere Vibrionaceae: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>Vibrio cholerae</i>	Cholera
<i>Vibrio El Tor</i>	
NAG-Vibrionen	selten Gastroenteritis
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Gastroenteritis
<i>Vibrio vulnificus</i>	Wundinfektionen Sepsis
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Gastroenteritis Myonekrose Hautgeschwüre Sepsis Osteomyelitis
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	Gastroenteritis?

Cholera seit 1826 weltweit und erreichte 1831/32 Deutschland. Der letzte große Ausbruch in Deutschland war 1892 in Hamburg (9000 Tote).

Filippo Pacini beschrieb 1854 als erster die gekrümmten, kommaförmigen und hochbeweglichen Bakterien bei der Cholera. 1883 gelang es Robert Koch zusammen mit seinen Assistenten Bernhard Fischer und Georg Gaffky in Ägypten, den Erreger aus dem Darm an Cholera verstorbenen Patienten in Reinkultur anzuzüchten.

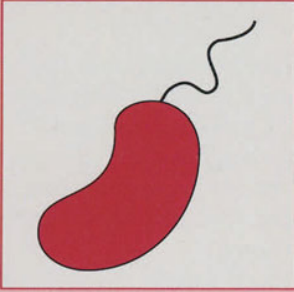
Von dem deutschen Bakteriologen F. Gotschlich wurde 1905 der Biotyp *El Tor* in *El Tor*, einer Quarantäne-Station am Golf von Suez, isoliert.

Die Bezeichnung *Vibrio* stammt von dem dänischen Naturforscher Otto-Frederik Müller (1730–1784). Sie bezieht sich auf die vibrierenden Bewegungen der Vibrionen in Wassertröpfchen.



6.1 *Vibrio cholerae* und *Vibrio El Tor*

Vibrio cholerae und ein weniger virulenter Biotyp, *Vibrio El Tor*, sind die Erreger der Cholera.



***Vibrio cholerae*/El Tor**
gekrümmte gramnegative
Stäbchen mit monotrich
polarer Begeißelung
entdeckt 1883 von
Robert Koch

6.1.1 Beschreibung

Aufbau

Lipopolysaccharid. Wie alle gramnegativen Bakterien enthalten Cholera vibrionen in ihrer äußeren Hülle Lipopolysaccharide. Das O-Antigen hat diagnostische Bedeutung, da nur das O-Antigen der Serogruppe 1 (O1) für den Choleraerreger charakteristisch ist. Neuerdings ist ein bislang unbekannter Serotyp, O139, als weiterer Choleraerreger identifiziert worden.

Geißel. Für Vibrionen charakteristisch ist der Besitz einer einzigen polaren Geißel. Diese ist für die rasche Beweglichkeit der Erreger verantwortlich. Sie erleichtert dem Erreger das Durchdringen der Schleimschicht über der Dünndarmepithelzelle.

Fimbrien. Stämme des klassischen Choleraerregers (*V. cholerae*) bilden drei serologisch trennbare Fimbrientypen (A, B, C) aus, während die El-Tor-Stämme zwei Fimbrientypen (B und C) tragen.

Extrazelluläre Produkte

Muzinase. Dieses Enzym hydrolysiert die Schleimschicht über der Dünndarmepithelzelle und hilft dem Erreger, die Schleimschicht zu durchdringen. Sie erleichtert ihm damit den direkten Kontakt mit der Dünndarmepithelzelle. Die Muzinase ist also ein Virulenzfaktor.

Neuraminidase. Die von *V. cholerae* und *V. El Tor* produzierte Neuraminidase setzt aus Ganglio-

siden auf der Dünndarmepithelzelle Neuraminsäure frei. Dadurch werden zusätzliche Toxinrezeptoren freigelegt, so daß sich vermehrt Toxin an die Zielzellen binden kann.

Choleraagen. Dieses Toxin, auch Cholera toxin genannt, ist der hauptsächliche Virulenzfaktor von *V. cholerae*, indem es die Störung des Ionen/Wasser-Transports in der Dünndarmepithelzelle verursacht. Sein molekularer Wirkungsmechanismus ist auf S. 290 beschrieben.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Gegenüber sauren pH-Werten sind Cholera vibrionen sehr empfindlich; in Kulturmedien, die fermentierbare Kohlenhydrate enthalten, sterben sie schnell ab. Wegen ihrer pH-Abhängigkeit können sich Cholera vibrionen nur in den alkalischen Abschnitten des oberen Dünndarms halten; im sauren Milieu des Magens und des Kolons gehen sie schnell zugrunde. Diese Resistenz gegen alkalische pH-Werte nutzt man bei der Primärisolierung von Cholera vibrionen durch Einsatz hochalkalischer Selektiv-Kulturmedien.

Gegen Gallensalze sind Cholera vibrionen weniger empfindlich als Enterobakterien.

Vorkommen

Cholera vibrionen kommen im Süßwasser und in salzhaltigem Brackwasser vor; die Kontamination erfolgt durch den Stuhl von Erkrankten. Die Überlebenszeit der Cholera vibrionen beträgt 4–7 Tage; in salzhaltigem Brackwasser werden längere Überlebenszeiten beobachtet als in Süßwasser.



6.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Die Cholera befällt nur den Menschen. Sie tritt als Massenerkrankung bei Armut, Mangelernährung und niedrigem Hygiene-Standard auf, wobei der ungenügenden Trennung von fäkal kontaminiertem Abwasser und Trinkwasser eine besondere Bedeutung zukommt. Träger, d.h. subklinisch infizierte, kommen bei Cholera-Epidemien häufiger vor als Erkrankte. Sie stellen eine wichtige Infektionsquelle dar, Dauerausscheider sind selten. Die Krankheit

ist im **Gangesdelta** (Bangladesch) endemisch und breitet sich westwärts entweder auf dem kontinentalen Weg über Rußland oder auf dem Seeweg aus. Im Gangesdelta hat V. El Tor seit 1969 den klassischen Biotyp verdrängt; mit einer weiteren Zunahme der El-Tor-Cholera ist zu rechnen. Insgesamt wird die Cholera heute häufiger durch V. El Tor als durch V. cholerae verursacht. Auch die derzeit ablaufende 7. Pandemie ist durch V. El Tor verursacht. Sie nahm ihren Ursprung in Celebes. Im Verlauf dieser Pandemie kam es in den 70er Jahren in Südeuropa, in den 80er Jahren in Afrika zu Ausbrüchen. Seit 1991 breitet sich die Cholera, von Peru ausgehend, in Südamerika aus. Ende 1992 wurde erstmalig in Bangladesch und Indien das epidemische Auftreten von Cholera-Erkrankungen durch Cholera-Vibrionen einer neuen Serogruppe, O139, beschrieben.

1996 wurden in 65 Ländern der Welt 147425 Cholera-Erkrankungen mit über 6000 Todesfällen gemeldet, die meisten Fälle (118349) aus Afrika. Wetterveränderungen, v.a. verursacht durch das El-Nino-Phänomen, haben einen großen Einfluß auf die Epidemiologie der Cholera. In Europa treten nur vereinzelt, überwiegend importierte, Cholera-Fälle auf.

Übertragung

Cholera-Vibrionen gelangen mit fäkal kontaminiertem Wasser, selten mit kontaminierter Nahrung in den Gastrointestinaltrakt des Menschen.

Pathogenese

Zielgewebe. Zielzellen sind die Epithelzellen des Dünndarms.

Gewebliche Reaktion. Es kommt zu sekretorischer Diarrhoe, Zielzellen werden nicht zerstört.

Etablierung. Die Salzsäure des Magens stellt eine wirksame Abwehrschranke dar, denn ein Großteil der säureempfindlichen Cholera-Vibrionen wird durch sie abgetötet. Erst wenn die aufgenommene Erregerzahl 10^8 – 10^{10} beträgt, kommt es zur Infektion. Bei Hypoazidität sinkt die minimale Infektionsdosis auf 10^3 – 10^4 Erreger ab. Die Erreger, welche die Säurebarriere des Magens überwinden und den oberen Dünndarm erreichen, finden wegen des dort herrschenden alkalischen pH gute Vermehrungsbedingungen vor. Die in den sauren Dickdarm gelangenden Erreger sterben schnell ab.

Adhäsion. Im Dünndarm durchdringen die Cholera-Vibrionen die Schleimschicht über den Darmepithelzellen. Hierbei werden sie durch ihre geißelbedingte Beweglichkeit und die von ihnen produzierte Muzinase unterstützt. Sie heften sich mittels ihrer **Fimbrien** an Rezeptoren der Epithelzellen und produzieren hier das Cholera-Toxin (Abb. 6.1).

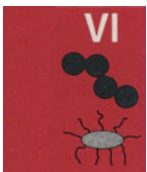
Gewebeschädigung. Das Cholera-Toxin bindet sich mit seiner Untereinheit B an die GM1-Rezeptoren der Epithelzelle. Unterstützend wirkt die Neuraminidase, die aus Gangliosiden Neuraminsäure freisetzt, wodurch es zur Freilegung von zusätzlichen Toxinrezeptoren und dadurch zu vermehrter Toxinbindung kommt.

Nach der Bindung des B-Anteils wird dessen Untereinheit A in die Zelle aufgenommen und dort in die Untereinheiten A 1 und A 2 gespalten. A 1 setzt ADP-Ribose aus NAD frei und ribosyliert das Regulatorprotein G der Adenylatzyklase (Abb. 6.1; s. a. S. 30). Dieses wird durch die Ribosylierung blockiert und kann die Adenylatzyklase nicht mehr regulieren. So verbleibt die Adenylatzyklase dauernd in aktiviertem Zustand, und es entsteht vermehrt cAMP. Der erhöhte cAMP-Spiegel bedingt, daß Chlorid, Bikarbonat und Kalium vermehrt aus den Krypten der Villi in das Dünndarmlumen sezerniert werden (Abb. 6.1). Außerdem wird die Na^+ -Rückresorption an den Spitzen der Villi gehemmt. Den Ionen folgt deren Lösungswasser. Damit strömt ein erhöhtes Flüssigkeitsvolumen aus dem Dünndarm in den Dickdarm, was dessen Rückresorptionsvermögen übersteigt, so daß sich eine Diarrhoe vom **sekretorischen Typ** entwickelt (s. S. 968).

Sowohl die Dünndarm-Epithelzellen als auch die Endothelzellen der Kapillaren in der Lamina propria bleiben am Leben und zeigen keinerlei histopathologische Veränderungen. Der Intravasalraum und der Extrazellularraum trocknen infolge des Flüssigkeitsverlustes aus; es kommt zu Exsikkose, zum hypotonen **Schock** und ggf. zum Tode des Patienten.

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von 2–5 Tagen beginnt die Erkrankung mit Übelkeit und Erbrechen. Es treten „**reiswasserartige**“ **Durchfälle** auf, d.h. es entleert sich eine leicht getrübbte, farblose Flüssigkeit, in der kleine Schleimflocken schwimmen. Die ausgeschiedenen Flüssigkeitsmengen können 25 l/



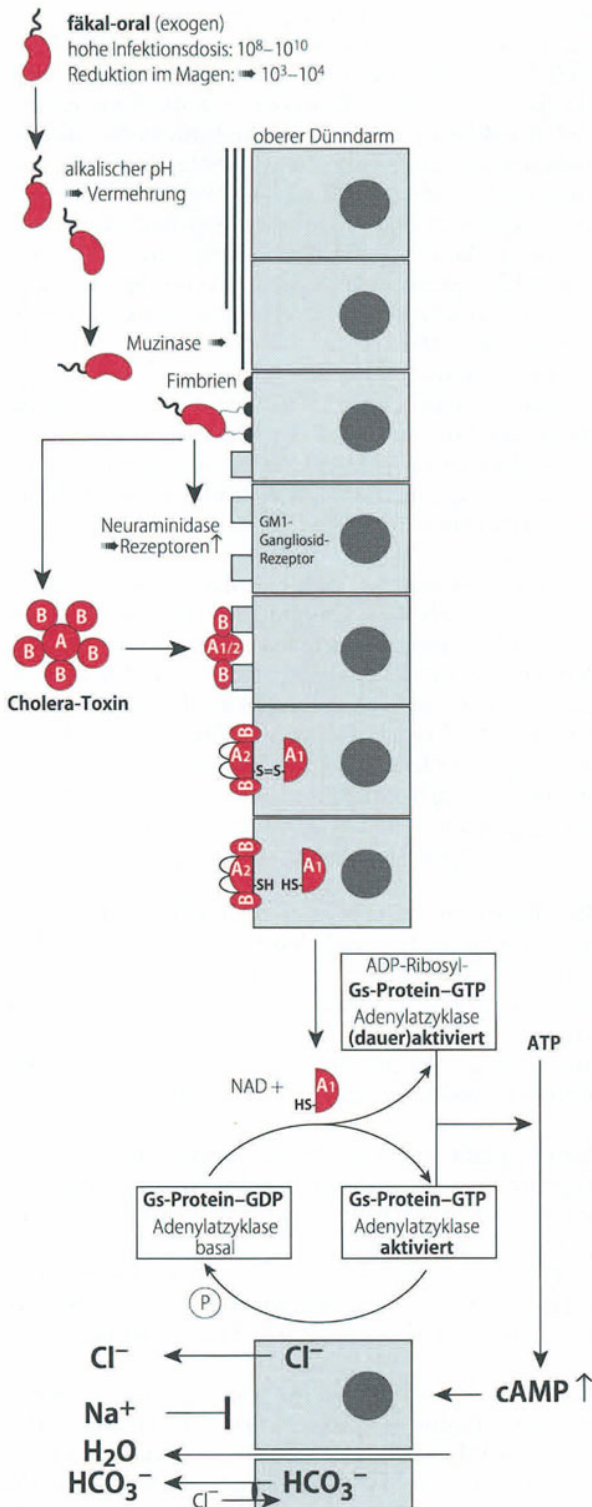


Abb. 6.1. Pathogenese der Cholera

Tag erreichen. Die Folge ist eine Dehydratation mit **Exsikkose** und **Elektrolytverlust**. Heiserkeit ist häufig das erste Symptom der Austrocknung. Es folgen Muskelkrämpfe in den Waden, Oligurie und Kollaps. Der Patient zeigt neben den Zeichen eines extrazellulären Flüssigkeitsdefizits

- Azidose,
- Hyponatriämie,
- Hypokaliämie und
- Hypoglykämie.

Das Blut kann so eingedickt sein, daß kein Serum mehr zu gewinnen ist. In schwersten Fällen kann der Patient schon innerhalb einer Stunde nach Einsetzen der Symptome eine Hypotonie entwickeln und innerhalb von 2–3 Stunden versterben (*Cholera siderans*). Manchmal versterben die Patienten, bevor sich die Diarrhoe entwickelt (*Cholera sicca*).

Bei Infektionen durch *Vibrio El Tor* verläuft die Cholera abgemildeter als bei der klassischen Cholera. Der Pathomechanismus der durch *El Tor* erzeugten Cholera ist im übrigen identisch mit demjenigen der klassischen Cholera.

Die Letalität liegt in unbehandelten Fällen der klassischen Cholera bei 60%, bei der durch *V. El Tor* verursachten Form bei 15–30%. Adäquate Behandlung senkt die Letalität unter 1%.

Immunität

Postinfektiös bildet sich eine lokale Immunität aus. Spezifische IgA-Antikörper hemmen die Bindung des Cholera-toxins an seine Rezeptoren. Andere IgA-Antikörper wiederum behindern die Anheftung der Adhäsine in der äußeren Membran der Cholera-Vibrien an deren Rezeptoren.

Im Zuge der Erkrankung treten auch Agglutinine und vibriolytische IgG-Antikörper im Serum auf. Klinisch sind sie ohne Bedeutung, weil die Choleraerreger nicht ins Blut vordringen; wissenschaftsgeschichtlich spielen sie aber eine Rolle, da die Komplementwirkung mit ihrer Hilfe aufgeklärt wurde: Choleraerregern gehören zu den wenigen Bakterienarten, die durch Antikörper und Komplement lysiert werden. Richard Friedrich Pfeiffer injizierte 1890 Choleraerregern in die Peritonealhöhle eines cholera-immunen Meerschweinchens. Die Vibrien wurden lysiert. Später erkannte Jules Bordet, daß Antikörper zur Lyse der Choleraerregern allein nicht ausreichen, sondern daß ein zusätzlicher



Faktor erforderlich ist, den er Alexin nannte. Paul Ehrlich prägte hierfür den Begriff Komplement.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Choleradiagnose liegt in der Mikroskopie des Stuhls und in der Anzucht des Erregers aus dem Stuhl mit nachfolgender Identifizierung mittels spezifischer Anti-O-Antikörper.

Benachrichtigung des Labors. Bei Cholerverdacht ist vom behandelnden Arzt das Labor telefonisch zu benachrichtigen, damit *umgehend* eine Diagnostik in Gang gebracht werden kann.

Cholera-Notfall-Besteck. Jedes bakteriologische Labor muß wegen der Möglichkeit der Einschleppung von Cholera jederzeit ein Cholera-Notfall-Besteck bereithalten, bestehend aus:

- alkalischem Peptonwasser,
- Thiosulfat-Citrat-Gallensalz-Saccharose-Agar (TCGS) oder Choleraedium,
- polyvalentem Cholera-Anti-O-Antiserum.

Untersuchungsmaterial. Zur bakteriologischen Labordiagnose eignen sich **Stuhl** und **Erbrochenes** sowie **Duodenalsaft**. Diese Materialien sollten nicht später als 24 h nach Krankheitsbeginn entnommen und im bakteriologischen Labor verarbeitet werden.

Transport. Da Choleravibrionen gegen Austrocknung sehr empfindlich sind, muß die entnommene Stuhlprobe in einem Transportmedium ins Labor verbracht werden. Am besten eignet sich dafür das Transportmedium von Cary und Blair.

Mikroskopie. Die mikroskopische Betrachtung des Stuhls ermöglicht eine Verdachtsdiagnose: So enthält im Gegensatz zur Ruhr der Stuhl des Cholerakranken kein Blut und keine polymorphkernigen Granulozyten.

Im **Dunkelfeld** zeigen sich massenhaft kommaförmige exzessiv bewegliche Stäbchen, die einzeln oder in kurzen Ketten angeordnet sind. Auch lassen sich die Erreger im Stuhl mit fluoreszein-markierten Antikörpern anfärben.

Im **hängenden Tropfen** bietet sich das Bild eines „Swarms von tanzenden Mücken“. Zugabe von O:1-spezifischem Antiserum zu einer in Nährbouillon eingerührten Stuhlprobe immobilisiert die Vibrionen; es kann in diesem Fall die Diagnose Cholera als gesichert angesehen werden.

Anzucht. Das Vermehrungsoptimum liegt bei pH 8, üppiges Wachstum erfolgt noch bei pH 9–9,6 und bei Temperaturen zwischen 20 und 40 °C. Bei diesen pH-Werten vermehren sich die meisten anderen Bakterien nicht mehr, auch nicht die Enterobakterien. Dementsprechend benutzt man zur primären Anzucht **alkalisches Peptonwasser** von pH 8,6. Dieses trägt nicht nur dem Bedürfnis nach einem hohen pH-Wert, sondern auch der Anspruchslosigkeit der Erreger Rechnung, da ihm hier als Wachstumsfaktor nur Na⁺-Ionen angeboten werden. Das Peptonwasser dient als Selektivkulturmedium.

Nach 6 h Bebrütung wird das Peptonwasser auf TCGS-Medium oder auf das Cholera-Medium nach Felsenfeld und Watanabe überimpft und gleichzeitig das vom Patienten stammende Material direkt auf geeigneten Selektivmedien, z. B. TCGS, ausgestrichen.

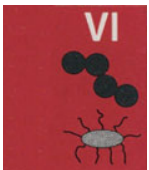
Zwar vermehren sich Choleravibrionen auch unter anaeroben Bedingungen; in einem sauerstoffreichen Milieu erreichen sie aber höhere Zahlen. Hier entwickelt sich in flüssigen Kulturmedien unmittelbar unter der Oberfläche durch besonders üppiges Wachstum eine sog. **Kahmhaut**. Auf laktosehaltigen Indikator Nährböden bilden Choleravibrionen zunächst farblose Kolonien, die sich erst nach längerer Bebrütung leicht rot färben; Choleravibrionen sind also laktosenegativ.

Biochemisch. Mit Hilfe der biochemischen Leistungsprüfung läßt sich lediglich die Gattungsdiagnose „Vibrio“ stellen. Die wichtigsten Unterschiede zwischen Vibrionen und Enterobakterien betreffen die bei Vibrionen positive Oxydasereaktion sowie deren Vermögen, Saccharose zu spalten und Ornithin und Lysin zu decarboxylieren.

Serologisch. Der endgültigen Entscheidung, ob es sich um Choleravibrionen handelt, dient die Agglutination gewachsener Erreger durch Antiserum gegen O1 bzw. O139.

Die nicht zur Serogruppe O1 bzw. O139 gehörenden Vibrionen heißen **nichtagglutinierbare Vibrionen (NAG)** oder **Nicht-Cholera-Vibrionen**.

Vibrio El Tor. Vibrio El Tor trägt wie Vibrio cholerae das Gruppen-Antigen O1. Er unterscheidet sich von Vibrio cholerae durch die Unempfindlichkeit gegenüber dem Vibrio-cholerae-Phagen IV, durch seine Fähigkeit zur β -Hämolyse und durch die positive Voges-Proskauer-Reaktion.



Therapie

Flüssigkeits- und Elektrolyt-Substitution. An erster Stelle in der Therapie der Cholera steht der rasche Ersatz der verlorenen Flüssigkeit und Elektrolyte sowie von Glukose durch i.v.-Infusion. Für die Therapie in Endemiegebieten hat die WHO eine *oral* zu verabreichende wäßrige Salz- und Glukoselösung entwickelt („Salzstangen und Coca Cola“):

- Glukose: 20,0 g/l
- Na⁺-Bikarbonat: 2,5 g/l
- Na⁺-Chlorid: 3,5 g/l
- K⁺-Chlorid: 1,5 g/l

Mit dieser Lösung ist es möglich, Flüssigkeits- und Glukoseverluste durch den Dünndarm auszugleichen, nachdem zunächst der hypovolämische Schock durch intravenöse Flüssigkeitsgabe ausgeglichen worden ist. Durch adäquate Behandlung sinkt die Letalität von 60% auf unter 1% ab.

Antibiotische Therapie. Zusätzlich zur Substitutionstherapie gibt man Tetracyclin oder Ciprofloxacin. Die antibiotische Therapie eliminiert zwar die Bakterien aus dem Darm, sie ersetzt jedoch *nicht* die Substitutionstherapie.

Prävention

Seuchenhygienische Maßnahmen. Vorbeugend sind Feststellung der Infektionsquelle, d.h. Quellenerfassung und Quellensanierung. V.a. gilt es zu verhindern, daß vibriolenhaltige Ausscheidungen von Patienten in das Trinkwasser gelangen. Patienten und Ausscheider müssen isoliert und gegebenenfalls hospitalisiert, ihre Ausscheidungen desinfiziert werden. Die Gefahr der Erregeremission gilt bei einem Träger oder einem Kranken erst dann als beseitigt, wenn drei bakteriologische Stuhluntersuchungen, im Abstand von je 24 h durchgeführt, negativ ausfallen.

Die Cholera gehört zu den drei **Quarantänekrankheiten** der WHO (Cholera, Pest, Gelbfieber). Die Quarantäne ist bei Verdacht auf Cholera auf fünf Tage festgesetzt.

Schutzimpfung. Eine Vakzine aus abgetöteten Choleravibrien verleiht einen auf 3–6 Monate begrenzten Schutz, wobei die Schutzrate nur bei ca. 50% bis 60% liegt. Eine antitoxin-induzierende Vakzine existiert nicht. Die besser verträgliche Le-

bendschluckimpfung ist in Deutschland nicht zugelassen.

Meldepflicht (§ 3 BSeuchG). Verdacht, Erkrankung, Tod und Ausscheider.

6.2 Nichtagglutinierbare (Non-Cholera-)Vibrien

Die durch Antiserum gegen O1 bzw. O139 nichtagglutinierbaren Vibrien (NAG-Vibrien) oder Non-Cholera-Vibrien (NC-Vibrien) kommen in Oberflächenwässern vor und wurden bis vor etwa 20 Jahren als harmlos angesehen. Gelegentlich können sie ein choleraähnliches Krankheitsbild verursachen.

6.3 *Vibrio parahaemolyticus*

Die Spezies *V. parahaemolyticus* ist ein häufiger Erreger von akuten Gastroenteritiden in Japan. *V. parahaemolyticus* gelangt mit rohen Meeresfischen und Muscheln in den Darm. Dort dringt er in das Kolonepithel ein. Die Krankheit dauert in der Regel drei Tage an.

Auch in anderen Teilen der Welt sind Gastroenteritiden durch *V. parahaemolyticus* im Zusammenhang mit der Aufnahme von Meerestieren beschrieben.

6.4 *Vibrio vulnificus*

V. vulnificus kommt selten auch in Mitteleuropa während der Sommermonate in Süß- und Brackwasser vor, wenn die Wassertemperatur mindestens 20 °C beträgt. Der Keim befällt meist immunsupprimierte Patienten, wo er nach Aufnahme über kleine Hautwunden schwere septische Infektionen verursachen kann.

6.5 Andere Vibrien

Aeromonas. Aeromonasarten sind gramnegative, bewegliche Stäbchen mit einer einzigen polaren Geißel. Sie sind fakultativ anaerob, d.h. sie meta-



bolisieren Glukose respiratorisch und fermentativ und besitzen das Enzym Oxidase.

Von den drei bekannten *Aeromonas*-Arten kann *Aeromonas hydrophila* beim Menschen Durchfallerkrankungen hervorrufen, die auf die Wirkung eines Enterotoxins zurückgehen. Das Toxin ist mit dem Cholera-toxin serologisch verwandt; es wird durch cholera-spezifisches Antitoxin neutralisiert. Gelegentlich verursacht *Aeromonas hydrophila* Sepsis, Osteomyelitis, Harnwegsinfektionen, Haut-

geschwüre und eine rasch progrediente Myonekrose.

Plesiomonas. Auch dieses gramnegative, fakultativ anaerobe polar begeißelte Stäbchen ist oxidase-positiv. Es kommt bei Fischen und anderen im Wasser lebenden Tieren vor. Die Gattung *Plesiomonas* enthält nur eine Art, *Plesiomonas shigelloides*. *Plesiomonas shigelloides* kann vermutlich beim Menschen Durchfallerkrankungen hervorrufen.



ZUSAMMENFASSUNG: Vibrionen

Bakteriologie. Gramnegative, kommaförmige Stäbchen; schnell beweglich; unipolar begeißelt. Alkalisches, sauerstoffreiches Milieu. Exotoxinbildner.

Vorkommen. Durch Kontamination mit Stuhl in Süßwasser und salzhaltigem Brackwasser.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Überlebenszeit außerhalb des Dünndarms 4–7 Tage. Gegenüber sauren pH-Werten und Gallensalzen empfindlich.

Epidemiologie. Reservoir: Unbekannt. Wirt: Für *V. cholerae* nur der Mensch. Wandel der Biotypen: *V. El Tor* verdrängt *V. cholerae*. Neue Epidemie durch *V. cholerae* non O1, Serogruppe O139.

Übertragung. Fäkal kontaminiertes Wasser oder verunreinigte Lebensmittel.

Pathogenese. Orale Aufnahme von mindestens 10^8 – 10^{10} Erregern → Anheftung an Epithelzellen → Produktion des Cholera-toxins → Anstieg intrazellulärer cAMP-Spiegel durch Blockade des G-Regulatorproteins der Adenylatzyklase → isotonischer Flüssigkeitsverlust → hypovolämischer Schock.

Zielgewebe. Dünndarmepithelien.

Klinik. Kurze Inkubationszeit. Massiver Flüssigkeitsverlust durch Reiswasser-Stühle.

Pathomechanismen. Produktion einer schleimauflösenden Neuraminidase, Adhärenzfaktoren und Produktion von Enterotoxin.

Labordiagnose. Untersuchungsmaterial: Stuhl und Erbrochenes. Nachweis: Mikroskopisch im Dunkelfeldpräparat („Mückenschwarm“). Anzucht auf Selektivnährböden (Cholera-Notfall-Besteck). Identifikation: Serologisch durch Agglutination mit polyvalentem Cholera-Anti-O1-Antiserum, biochemische Leistungsprüfung.

Therapie. Substitution von Flüssigkeit, Glukose und Elektrolyten („Salzstangen und Coca-Cola“). Zusätzlich Elimination des Erregers durch Antibiotikagabe: Tetracyclin oder Ciprofloxacin.

Immunität. Lokalinfektion des Dünndarms; Abwehr hauptsächlich getragen von IgA-Antikörpern. Diese verhindern die Andockung des Toxins an die Zellmembran und die Adhärenz des Erregers.

Prävention. Seuchenhygienische Maßnahmen: Trinkwasser abkochen; Abwassersanierung. Erfassen der Infektionsquellen. Quarantäne.

Vakzination. Vakzine mit abgetöteten Cholera-vibrionen verleiht einen 50–60%igen Schutz für 3–6 Monate. Lebendvakzine in Deutschland nicht zugelassen.

Meldepflicht. Verdacht, Erkrankung, Tod und Ausscheider. WHO-Quarantäneerkrankung.



Nichtfermentierende Bakterien (Nonfermenter): Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Acinetobacter

7

K. VOGT, H. HAHN, K. MIKSITS

Tabelle 7.1. Pseudomonas: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	gramnegative Stäbchen
aerob/anaerob	obligat aerob
Kohlenhydratverwertung	oxidativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	ja
Katalase	positiv
Oxidase	positiv
Besonderheiten	einige Arten: fluoreszierende gelbe Pigmente

Nonfermenter sind Bakterien, die nicht in der Lage sind, Kohlenhydrate fermentativ abzubauen – der medizinisch bedeutsamste Spezies ist *Pseudomonas (P.) aeruginosa* (Tabelle 7.1).

Allen Vertretern gemeinsam sind ihre Anspruchslosigkeit und hohe Umweltresistenz, die zu einer weiten Verbreitung besonders in Feuchträumen führt („Pfützenkeim“).

Dadurch sind diese Nonfermenter – v.a. *P. aeruginosa* – als Erreger nosokomialer Infektionen gefürchtet (Tabelle 7.2).

Tabelle 7.2. Nonfermenter: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>Pseudomonas (P.) aeruginosa</i>	Sepsis Endokarditis Pneumonien Harnwegsinfektionen Wundinfektionen Hautinfektionen Keratitis Endophthalmitis Otitis externa Meningitis
<i>P. fluorescens</i>	Transfusionsinfektionen
<i>P. putida</i>	(Katheter)-Sepsis
<i>P. stutzeri</i>	Sepsis
<i>P. vesicularis</i>	Sepsis (Immunsuppression)
<i>Burkholderia (B.) cepacia</i>	nosokomiale Infektionen Infektionen bei Mukoviszidose
<i>B. pseudomallei</i>	Melioidose
<i>B. mallei</i>	Rotz
<i>Comamonas acidovorans</i>	
<i>Shewanella putrifaciens</i>	
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Pneumonien, Sepsis
<i>Acinetobacter (A.) baumannii</i>	Pneumonien, Sepsis
<i>A. haemolyticus</i>	
<i>A. junii</i>	
<i>A. johnsonii</i>	
<i>A. lwoffii</i>	
<i>A. calcoaceticus</i>	



7.1 Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa ist eine Spezies obligat aerober, oxidasepositiver, gramnegativer Stäbchen aus der Familie der Pseudomonaden (Tabelle 7.1). Charakteristisch sind seine Anpruchslosigkeit und seine ausgeprägte Antibiotikaresistenz. *P. aeruginosa* verursacht eitrig und invasive Lokalinfektionen, die septisch generalisieren können. Als opportunistischer Krankheitserreger besitzt er große Bedeutung im Krankenhausbereich und ist als Erreger nosokomialer Infektionen gefürchtet.



Pseudomonas aeruginosa
gramnegative Stäbchen
in Eiter (blaugrün durch
bakterielle Farbstoffe)
entdeckt 1882 von Gessard

STECKBRIEF

ruch auf, der an Lindenblüten erinnert und *P. aeruginosa* vom Geruch der Enterobakterien deutlich unterscheidet.

Hämolsine. *P. aeruginosa* produziert die Phospholipase C und ein hitzestabiles Glykolipid. Beide Substanzen wirken auf Schafblutagar als Hämolsine.

Proteasen. *P. aeruginosa* bildet zwei Proteasen: Die Elastase und die alkalische Protease. Die elastolytische Aktivität wird durch zwei Enzyme vermittelt: LasB, eine Zink-Metalloprotease, die auch Elastin spalten kann, und die Serinprotease LasA, die Elastin so verändert, daß LasB viel besser wirken kann.

Exotoxin A. Das Exotoxin A ist wahrscheinlich der wichtigste **Virulenzfaktor** von *P. aeruginosa*. Es bewirkt genau wie Diphtherietoxin (s. S. 30) eine Hemmung der Proteinbiosynthese durch ADP-Ribosylierung des Elongationsfaktors 2 (EF-2), wird aber von anderen Rezeptoren als den Rezeptoren für das Diphtherietoxin erkannt.

Exoenzym S. Dies ist ein sezerniertes Enzym, das das G-Protein des Wirts ADP-ribosylieren kann.

7.1.1 Beschreibung

Aufbau

Wie andere gramnegative Stäbchen besitzt *P. aeruginosa* in der äußeren Membran Lipopolysaccharide. Der Erreger ist polar begeißelt und trägt Fimbrien, die als Adhäsine wirken.

Extrazelluläre Produkte

Alginate. *P. aeruginosa* produziert Alginate, ein Polymer aus Mannuron- und Guluronsäure. Dies bildet eine Schleimschicht um die Bakterien und kann sich zu einem Biofilm auf Oberflächen ausdehnen.

Pigmente. Die meisten *P. aeruginosa*-Stämme bilden Pigmente: Häufig das gelbgrüne **Pyoverdin** (Fluoreszein) und das blaugrüne **Pyocyanin**, selten das rötliche Pyorubin und das bräunliche Pyomelanin. Diese Pigmente führen zu der typischen grünlichen Eiterfarbe, der der Keim seinen Namen verdankt (*aerugo*, lat. Grünspan; früher *Bacillus pyocyaneus*).

Duftstoff. Charakteristisch ist auch die Bildung eines Duftstoffes, des ***o*-Aminoacetophenons**. Die Kulturen weisen einen süßlich-aromatischen Ge-

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Pseudomonaden gehören zu den widerstandsfähigsten und anspruchslosesten Bakterien überhaupt. Diese Eigenschaften sichern ihnen in nahezu jeder Umgebung eine Überlebenschance. Dementsprechend ist *P. aeruginosa* weit verbreitet.

Gegen *P. aeruginosa* sind sogar manche Desinfektionsmittel, wie z.B. quarternäre Ammoniumverbindungen, nicht ausreichend wirksam; paradoxerweise können sie sogar wachstumsfördernde Wirkungen ausüben. Auch in trockenem Milieu weist *P. aeruginosa* eine beträchtliche Überlebensfähigkeit auf. Darüber hinaus ist der Erreger gegen viele gebräuchliche Antibiotika resistent.

Vorkommen

Als typischer „**Naß- oder Pfützenkeim**“ findet sich *P. aeruginosa* an feuchten Stellen, an denen organische Substanz vorkommt, auch wenn diese nur in Spuren vorhanden ist.

Typische Standorte von *P. aeruginosa* sind Waschbecken, Luftbefeuchter, Schläuche von Beatmungs- und Infusionsgeräten, Baby-Inkubatoren, Desinfektionsmittel, aber auch Blumenvasen, Sei-



fen, Waschlappen, Salben, Kosmetika und Flüssigkeiten zum Aufbewahren von Kontaktlinsen. Sogar in destilliertem Wasser gedeiht *P. aeruginosa*, sofern es Spuren von organischen Substanzen enthält.

Im *Krankenhaus* steigt die Zahl der Patienten, die von *P. aeruginosa* kolonisiert werden, parallel zu der Dauer des Aufenthaltes. *P. aeruginosa* besiedelt bei Patienten und Personal besonders häufig die Haut der Axilla, der Leistenbeuge, des Perineums und des äußeren Ohrs, bei Intensivpatienten auch oft den oberen Respirationstrakt.

7.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

P. aeruginosa ist als *Hospitalismuserreger* zu einem der meistisolierten Erreger von nosokomialen Infektionen geworden. In den USA gehen 11% aller Krankenhausinfektionen auf *P. aeruginosa* zurück. *P. aeruginosa* ist der häufigste Erreger von nosokomialen Pneumonien, der zweithäufigste aus Verbrennungswunden isolierte Erreger und der dritthäufigste Erreger nosokomial erworbener Harnwegsinfektionen. Die *Sepsis* durch *P. aeruginosa* ist mit der höchsten Letalität unter allen Sepsisformen belastet.

P.-aeruginosa-Infektionen entwickeln sich vorwiegend bei *abwehrgeschwächten Patienten*. Die Fälle häufen sich dementsprechend auf Intensivstationen, auf Abteilungen für Verbrennungsverletzungen und in onkologischen Klinikbereichen. Auch *Drogenabhängige* gehören zur typischen Risikogruppe für *Pseudomonas*-Infektionen.

Übertragung

latrogen. Erregerquellen sind in diesen Fällen intravenös oder intrathekal applizierte Flüssigkeiten, Wund- oder Blaseninstillationen oder Aerosole aus medizinischen Geräten wie Beatmungsgeräten, Absauganlagen, Inkubatoren, Luftbefeuchtern.

Patient zu Patient. Diese Form der Übertragung findet v.a. auf Verbrennungs-, Intensivstationen oder in hämatologischen Abteilungen statt. Die Übertragung erfolgt häufig durch die Hände des Pflegepersonals oder durch gemeinsam benutzte Geräte, Toiletten oder Waschbecken.

Nahrungsaufnahme. Sporadische Infektionen in Krankenhäusern beginnen häufig damit, daß *P. aeruginosa* mit der Nahrung aufgenommen wird, den Darm besiedelt und von dort aus in den Organismus gelangt.

Endogen. Die Infektionen nehmen entweder vom Respirationstrakt, insbesondere bei langzeitbeatmeten Patienten auf Intensivstationen, oder von der Haut ihren Ausgang.

Pathogenese

Disponierende Faktoren. Abwehrgeschwächte Patienten, insbesondere hämatologische, onkologische und Verbrennungspatienten, sind die Domäne der *P.-aeruginosa*-Infektionen. Die Abwehrrschwäche kann darin bestehen, daß die Kontinuität der Haut oder Schleimhäute unterbrochen ist, oder sie ist durch Neutropenie, Hypogammaglobulinämie, Komplementdefizienz oder eine medikamentöse Immunsuppression bedingt. Auch Früh- oder Neugeborene sind immungeschwächt und deshalb für Infektionen durch *P. aeruginosa* prädisponiert.

Die Pathogenität von *P. aeruginosa* beruht auf dem Zusammenwirken einer Reihe von Virulenzfaktoren (Abb. 7.1):

Adhäsion. *Fimbrien* vermitteln die Adhäsion von *P. aeruginosa* an Zielzellen. Eine Vorschädigung der Zielzellen, z.B. durch Virusinfektionen oder durch Instrumentation, erleichtert die Adhäsion.

Invasion und Gewebeschädigung. *Elastase* (LasA/LasB) und die *alkalische Protease* erleichtern die Invasion. Diese Enzyme bringen die interzellulären Verbindungen des Zielorgans im Wirtorganismus zur Auflösung; sie zerstören Haut-, Lungen- und Kornealgewebe. Vermutlich sind sie auch dafür verantwortlich, daß beim Ecthyma gangraenosum die elastische Lamina der Blutgefäße zerstört wird. Die Wirkung der von *P. aeruginosa* gebildeten Hämolysine, insbesondere der *Phospholipase*, unterstützt die Wirkung der Proteasen. Pyocyanin kann als Phenazinderivat die Umwandlung von Sauerstoff in Superoxid und Peroxid katalysieren. Das *Pseudomonas*-Siderophor Pyochelin bindet Eisen, welches an der Umwandlung von Superoxiden und Peroxiden in Hydroxylradikale beteiligt ist. Durch diese können Endothelien geschädigt werden.

Die Hämolysine spalten Lipide und Lecithin und zerstören auf diese Weise die Zellen. Durch



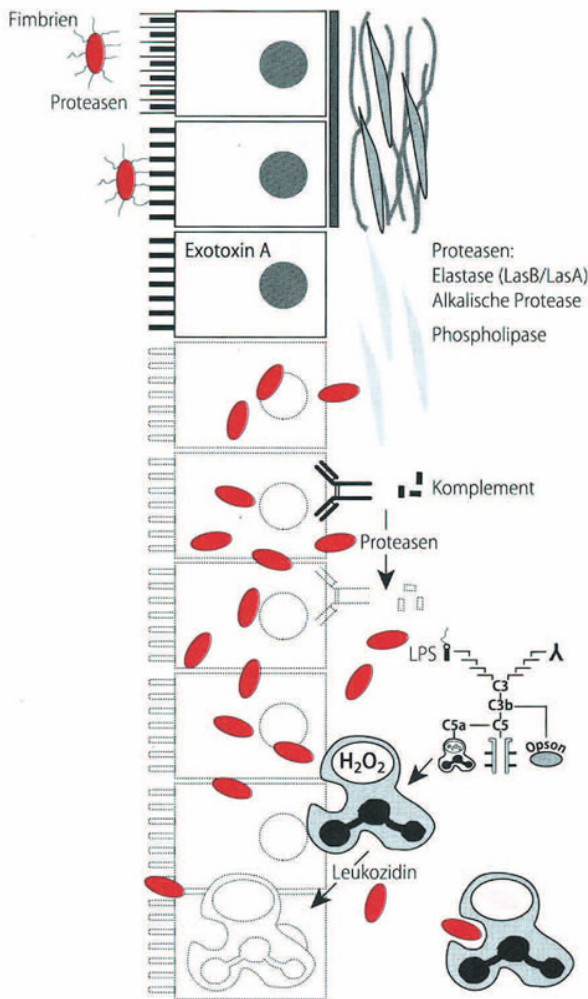


Abb. 7.1. Pathogenese der Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen

Schädigung von polymorphkernigen Granulozyten wird die Phagozytose erschwert.

Endotoxin von *P. aeruginosa* hat die gleiche Wirkung wie dasjenige von anderen gramnegativen Bakterien: Fieber, Akut-Phase-Reaktion, Hypotonie, Oligurie, Leukopenie und disseminierte Koagulopathie, septischer Schock (s. S. 29 ff.).

Exotoxin A wirkt bei der lokalen Gewebeschädigung mit; hierdurch entstehen Hautnekrose, Keratitis, Perforation der Kornea und Schäden im Lungengewebe. Möglicherweise löst das Exotoxin A auch systemische Wirkungen aus: So ist bei Sepsispatienten die Überlebensrate höher, wenn sie hohe Antikörpertiter gegen Exotoxin A besitzen.

Elastase zerstört IgG und Komplement; die Glykokalix erschwert die Phagozytose.

Exoenzym S scheint Granulozyten zu hemmen.

Klinik

Respirationstraktinfektionen. Die *P. aeruginosa*-Infektionen des Respirationstraktes sind folgenreicher; sie entstehen nach endogener oder exogener Besiedlung der Atemwege. Häufig entwickeln sich **Pneumonien**, die in eine Sepsis übergehen können. Diese Form findet sich häufig bei hämatologisch-onkologischen Patienten sowie bei Patienten unter zytostatischer Behandlung. Sie endet fast immer tödlich. Bei **Mukoviszidose-Patienten** ist der Sekretabfluß aus der Lunge wegen der abnormalen Zusammensetzung des Schleims gestört. Sie erkranken besonders häufig an *P. aeruginosa*-Infektionen des Respirationstraktes.

Harnwegsinfektionen. *P. aeruginosa* ist der dritthäufigste Erreger nosokomialer Harnwegsinfektionen bei Patienten, die Dauerkatheter tragen oder eine urologische Operation bzw. eine Nierentransplantation hinter sich haben. Von den Harnwegen aus kann sich die gefürchtete **Urosepsis** entwickeln.

Hautinfektionen. Bei Patienten mit großflächigen Hautdefekten (Ulcera cruris, Defekte nach Brandverletzungen) entwickeln sich häufig eitrige Pseudomonas-Infektionen. Charakteristisch ist der **blaugrüne Eiter**. Von den Infektionen der Haut kann eine Sepsis ihren Ursprung nehmen.

Ecthyma gangraenosum. Vornehmlich bei Patienten mit alteriertem Immunsystem findet sich das Ecthyma gangraenosum, ein scharfrandig begrenztes Ulkus.

Früh- und Neugeboreneninfektionen. Hier manifestiert sich eine nosokomiale *P. aeruginosa*-Infektion als Sepsis, Meningitis, Nabelinfektion oder als nekrotisierende Bronchitis bzw. Pneumonie.

Auch eine Enterokolitis kann durch *P. aeruginosa* verursacht werden. Diese entsteht aufgrund einer massiven pathologischen Besiedelung des Darmes.

Augeninfektionen. *P. aeruginosa* kann posttraumatische Augeninfektionen verursachen. Besonders gefährdet sind Kontaktlinsenträger. Die Infektion geht häufig auf die Kontamination der Aufbewahrungsflüssigkeit zurück. Infektionen der Hornhaut durch *P. aeruginosa* führen häufig zur **Horn-**

hautperforation, selbst unter antibiotischer Therapie. Eine Keratitis kann nach Perforation der Hornhaut in eine Endophthalmitis übergehen.

Otitis. Die akute Otitis externa wird fast ausschließlich durch *P. aeruginosa* verursacht. Der Keim wird dabei durch längeren Kontakt mit kontaminiertem Wasser erworben („Schwimmer-Ohr“).

Bei älteren Diabetikern kann *P. aeruginosa* eine progressive Otitis externa erzeugen; sie breitet sich in den Weichteilen der Schädelbasis, in den Schädelknochen und zu den Hirnnerven aus. Die Erkrankung verläuft meist tödlich. Des Weiteren ist *P. aeruginosa* der häufigste bakterielle Erreger der chronischen Otitis media. Hier findet er sich oft mit *Proteus sp.* oder Anaerobiern im Rahmen bakterieller Mischinfektionen vergesellschaftet.

Sepsis. Die *P. aeruginosa*-Sepsis entsteht meist endogen. Sie unterscheidet sich in ihrem pathophysiologischen Ablauf nicht von der Sepsis durch andere gramnegative Bakterien. Sie ist die dritthäufigste Form der Sepsis durch gramnegative Bakterien, steht jedoch bezüglich der Letalität an erster Stelle. Als Ausgangsherde kommen *Pseudomonas*-Infektionen des Urogenitalsystems, der Haut, insbesondere bei Verbrennungspatienten und bei solchen mit *Ulcer cruris*, oder der Atemwege in Betracht.

Immunität

Pseudomonas aeruginosa gehört zu den **extrazellulären Bakterien**, d.h. die Infektionen sind durch Eiterbildung charakterisiert, die Phagozytose wird durch Antikörper gegen Oberflächenantigene und durch Komplement verbessert. Eine Schutzwirkung von Antikörpern gegen das Exotoxin A wird angenommen.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt in der Anzucht des Erregers.

Untersuchungsmaterialien. Geeignete Patientematerialien sind Eiter, Haut-, Augen-, Ohrabstriche, Trachealabsaugungen und Blut.

Anzucht. Diese Materialien werden auf Blut- und MacConkey-Agar sowie in flüssige Kulturmedien verimpft.

Differenzierung. Die Diagnose „*P. aeruginosa*“ ist durch die typische Pigmentbildung und den charakteristischen Geruch eine Anhebsdiagnose, die im Routinelabor durch den positiven Oxidasetest und das typische Antibiotogramm bestätigt wird.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. Die meisten Stämme von *P. aeruginosa* sind für Aminoglykoside (Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin) sowie für Chinolone empfindlich. Unter den β -Laktamantibiotika sind nur Azlocillin, Piperacillin, Cefsulodin und Ceftazidim sowie die Carbapeneme wirksam. Die Resistenz von *P. aeruginosa* gegen die übrigen β -Laktamantibiotika beruht auf konstitutiver β -Laktamase-Bildung.

Therapeutisches Vorgehen. Zur Therapie lebensbedrohlicher Infektionen, bei denen *P. aeruginosa* als Erreger vermutet wird, sollte nach den Empfehlungen der PEG entweder mit Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim plus Aminoglykosid, Carbapenem oder Ciprofloxacin behandelt werden. Bei bekannter *Pseudomonas*-Infektion kommen die Kombinationen Piperacillin plus Aminoglykosid oder Ceftazidim plus Aminoglykosid zum Einsatz. In Einzelfällen kann hier auch Ciprofloxacin gegeben werden.

Besiedelte Mukoviszidosepatienten erhalten Ciprofloxacin oral. Lokale Antibiotika versagen in der Regel bei Haut- und Ohrinfektionen, so daß auch hier eine orale Ciprofloxacintherapie häufig ist.

Therapeutischer Einsatz. Zur Therapie lebensbedrohlicher Infektionen sollte die Behandlung stets mit einer Kombination zweier Antibiotika durchgeführt werden, z.B. Piperacillin plus Tobramycin, um die Resistenzausbildung zu minimieren. Bei langzeitbeatmeten Patienten gelingt die Elimination von *P. aeruginosa* meist nicht, so daß mit einem β -Laktam-Antibiotikum die Erregermenge lediglich reduziert wird. Besiedelte Mukoviszidosepatienten erhalten Ciprofloxacin oral. Lokale Antibiotika versagen in der Regel bei Haut- und Ohrinfektionen, so daß auch hier eine orale Ciprofloxacintherapie häufig erfolgreich ist.

Prävention

Allgemeine Maßnahmen. An erster Stelle steht die strikte Einhaltung von Hygienevorschriften in Klinikbereichen mit gefährdeten Patienten. Schläu-



che, Katheter und Instrumente müssen sorgfältig desinfiziert werden. Eine besondere Bedeutung kommt der Achtsamkeit des Personals zu, da dieses als Überträger in erster Linie in Betracht kommt.

Schutzimpfung. Eine Vakzine für die *aktive Schutzimpfung* gegen *P.-aeruginosa*-Infektionen aus abgetöteten Bakterien verschiedener Serotypen ist in Erprobung. Bei Verbrennungspatienten hat sie sich klinisch bewährt.

Versuche mit einem *Toxoidpräparat* aus dem Exotoxin A haben ebenfalls erfolgversprechende Ergebnisse erbracht.

Eine *passive Immunisierung* lässt sich mit Sammel-Immunglobulinen von solchen Individuen durchführen, die mit *P.-aeruginosa*-Vakzine hyperimmunisiert worden sind.

7.2 Burkholderia

Wie *Pseudomonas aeruginosa* sind *Burkholderia*-Arten gramnegative Stäbchen, die nicht zur Fermentierung von Kohlenhydraten befähigt sind: Nonfermenter (Tabelle 7.2).

Burkholderia (B.) cepacia. Der ubiquitär vorkommende Erreger der Zwiebelhäule ist in den letzten Jahren als einer der Haupterreger bei Patienten mit *Mukoviszidose* (zystische Fibrose) erkannt worden. *B. cepacia* ist auch als nosokomialer Erreger beschrieben worden. Typische Infektionsquellen hierbei sind kontaminierte Geräte, Medikamente und v.a. Desinfektionsmittel. Letztere können sog. Pseudobakteriämien bedingen, wenn der wenig virulente Desinfektionsmittelkontaminant bei der Entnahme in Blutkulturen gelangt; ein solcher Verdacht ergibt sich, wenn *B. cepacia* bei verschiedenen nicht disponierten Patienten auf derselben Station isoliert wird.

Die Übertragung erfolgt aerogen, wobei andere kolonisierte Mukoviszidosepatienten und kontaminierte Vernebler wichtige Erregerquellen darstellen.

B. cepacia besiedelt den Respirationstrakt und führt zu einer erheblich gesteigerten Letalität. Mittels Pili und anderer Oberflächenmoleküle adhärirt der Erreger an den Respirationstraktschleim und an Respirationsepithelzellen. Er dringt in letztere ein und vermehrt sich intrazellulär im Phago-

som, eine Phagolysosombildung wird nicht beobachtet.

Klinisch zeichnet sich die Infektion durch hohes Fieber und fortschreitendes Lungenversagen aus, eine hämatogene Ausbreitung wird häufig beobachtet.

Der Erregernachweis erfolgt durch Anzucht aus Respirationstraktsekret, die Identifizierung durch biochemische Leistungsprüfung. Aus infektionsepidemiologischen Gründen sollte ein Nachweis bei hospitalisierten Patienten versucht werden.

B. cepacia zeichnet sich durch eine ausgedehnte Resistenz gegen Antibiotika aus. Selbst in vitro wirksame Ureidopenicilline und Drittgenerationscephalosporine versagen in der therapeutischen Anwendung bei Mukoviszidosepatienten. Eine Erregerelimination aus dem Respirationstrakt gelingt praktisch nicht. Die wichtigste Maßnahme ist eine konsequente Bronchialtoilette. Therapieversuche mit Chloramphenicol, Tetracyclinen oder Polymyxin B können erwogen werden.

Im Krankenhaus müssen mit *B. cepacia* kolonisierte Mukoviszidosepatienten unbedingt von nicht kolonisierten isoliert werden, um deren Besiedlung zu verhindern.

Burkholderia pseudomallei. Dieser obligat pathogene Erreger ruft die *Melioidose*, eine Krankheit tropischer und subtropischer Regionen, hervor, die auch in gemäßigten Regionen beobachtet werden kann, durch Reaktivierung des Erregers sogar noch Jahre nach der Übertragung.

Der Erreger wird aerogen oder durch Schmierinfektion übertragen. Durch die Produktion von Exotoxin und einer nekrotisierenden Protease verursacht er meist multiple granulomatöse oder abszessartige Läsionen in Organen mit retikuloendothelialeem Gewebe (Lunge, Leber, Milz, Lymphknoten) sowie in Haut, Weichteilen und Knochen.

Die Krankheit kann asymptomatisch verlaufen, aber auch als fulminant verlaufende Sepsis mit sehr hoher Letalität (90%). Typischerweise manifestiert sich die Melioidose als fieberhafte Pneumonie mit Kavernenbildung. Differentialdiagnostisch ist an Tuberkulose, Mykosen und an Pest zu denken.

Der Erreger lässt sich auf üblichen Kulturmedien anzüchten und biochemisch identifizieren; im mikroskopischen Präparat (Methylenblau-, Wright-Färbung) zeigt der Erreger eine charakteristische bipolare Anfärbung (Sicherheitsnadel), ähnlich wie *Y. pestis*. Unterstützend kann der Antikörpertiteranstieg in Speziallabors bestimmt werden.



Als Therapie der Wahl, insbesondere bei schweren Verlaufsformen, wird eine Kombination aus Cefprozid und Cotrimoxazol über zwei Wochen und oraler Weiterbehandlung mit Cotrimoxazol für mindestens sechs Monate empfohlen.

Burkholderia mallei. Dies ist der Erreger des Rotz, einer Erkrankung von Pferden und Maultieren, die beim Menschen in der westlichen Hemisphäre seit Jahrzehnten nicht mehr vorgekommen ist. Pathogenetisch wirksam ist hier das Endotoxin Mallesin.

Melioidose und Rotz sind bei Erkrankung und Tod meldepflichtig.

7.3 *Stenotrophomonas maltophilia*

Ebenfalls ein Nonfermenter, ruft dieser Erreger nosokomiale Infektionen hervor (Tabelle 7.2, s. S. 295). Insbesondere auf Intensivstationen wird er durch die Antibiotikatherapie mit Carbapenemen (Imipenem) selektioniert, denn gegen diese Antibiotika ist der Erreger primär resistent. *Stenotrophomonas maltophilia* verursacht dann schwer therapierbare Infektionen des Respirationstrakts, der Harnwege und von Wunden. Die Diagnose erfolgt durch Anzucht und biochemische Identifizierung. Die Therapie muß nach Antibiogramm erfolgen, meist ist Cotrimoxazol wirksam.

7.4 *Acinetobacter*

Acinetobacter sind unbewegliche gramnegative nichtfermentierende Stäbchen. Die frühere Spezies *Acinetobacter* (*A.*) *calcoaceticus* ist auf Grund molekularbiochemischer Verfahren in mehrere Spezies aufgeteilt worden, von denen *A. baumannii* die größte medizinische Bedeutung besitzt (Tabelle 7.2, s. S. 295).

Acinetobacter verursacht ambulante und nosokomiale Pneumonien, v.a. bei beatmeten Intensivpatienten. Weitere Erkrankungen sind Sepsis, Urogenitaltrakt-, Weichteil-, Augen- und intrakranielle Infektionen. Die Diagnose wird durch Anzucht und biochemische Identifizierung gestellt und ist zur Abgrenzung saprophytärer Arten anzustreben. Die Einordnung eines Isolats als Erreger oder als Kolonisationskeim kann schwierig sein.

Die Therapie wird durch die breite Antibiotikaresistenz erschwert und sollte daher nach Antibiogramm durchgeführt werden. Während Penicilline und Cephalosporine meist unwirksam sind, ist mit Imipenem oder Aminopenicillin- β -Laktamaseinhibitor-Kombinationen ein Therapieerfolg zu erwarten.





ZUSAMMENFASSUNG: *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*

Pseudomonas

Bakteriologie. Gramnegatives Stäbchen, obligat aerob, oxidasepositiv, Pigmentbildung, typischer Geruch, sehr anspruchslos.

Vorkommen. Ubiquitär, v.a. in feuchter Umgebung (Waschbecken, Schwimmbad).

Resistenz. Hohe Resistenz gegen äußere Einflüsse.

Epidemiologie. Hospitalismus! Nosokomiale Infektionen.

Pathogenese. Fakultativ pathogener Erreger von nosokomial erworbenen Infektionen.

Zielgruppe. Immunsupprimierte, v.a. Verbrennungspatienten, Dauerbeatmete, Katheträger; Kontaktlinsenträger.

Krankheiten. Eiterungen der Haut, Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen, Otitis externa/media, Ecthyma gangraenosum, Sepsis, Keratitis, Ulcus corneae.

Pathomechanismus. *Invasivität:* Elastase, Protease, Hämolysin (Phospholipase). *Toxizität:* Endotoxin (Schock), Exotoxin A (Zellschädigung).

Immunität. Keine.

Labordiagnose. Erregernachweis.

Therapie. Resistent gegen viele gängige Antibiotika, empfindlich gegen Piperacillin, Azlocillin, Cefotaxim, Aminoglykoside, Imipenem, Chinolone.

Prävention. Schutzimpfung im Versuchsstadium (nur für ausgewählte Patientengruppen).

Meldepflicht. Keine.

Burkholderia

Bakteriologie. Gramnegatives Stäbchen, obligat aerob, oxidasepositiv, grünliches Pigment bei *B. cepacia*. *B. mallei* unbeweglich.

Vorkommen. Ubiquitär in Erdboden und Wasser, *B. mallei* häufig bei Pferden.

Resistenz. Hohe Resistenz gegen äußere Einflüsse.

Epidemiologie. *B. mallei* und *B. pseudomallei* in Asien, Afrika und Australien, *B. cepacia* weltweit.

Pathogenese. Obligat pathogen: *B. mallei*, *B. pseudomallei*. Fakultativ pathogen: *B. cepacia*.

Zielgruppe. *B. mallei*, *B. pseudomallei*: Personen mit Pferdekontakt. *B. cepacia*: Immunsupprimierte, v.a. Mukoviszidosepatienten.

Krankheiten. *B. mallei*: Rotz, *B. pseudomallei*: Melioidosis, *B. cepacia*: Atemwegsinfektionen.

Pathomechanismus. *B. mallei*: Mallein (Endotoxin); *B. pseudomallei*: Exotoxin (Letalfaktor), nekrotisierende Protease; *B. cepacia*: Toxischer Komplex → pulmonale Nekrose.

Immunität. Keine.

Labordiagnose. Erregernachweis.

Therapie. Sehr resistent, auch gegen Aminoglykoside. Therapie nach Antibiogramm.

Prävention. Vorsicht bei Tierkontakt wegen *B. mallei*, *B. pseudomallei*, hygienische Maßnahmen und konsequente Bronchialtoilette bei Mukoviszidosepatienten.

Meldepflicht. *B. mallei* bei Erkrankung und Tod.

VI





Stenotrophomonas

Bakteriologie. Gramnegatives Stäbchen, obligat aerob, oxidasenegativ, grünliches Pigment, anspruchslos.

Vorkommen. Ubiquitär, v.a. Krankenhausbereich.

Resistenz. Hohe Resistenz gegen äußere Einflüsse.

Epidemiologie. Hospitalismuskeim.

Pathogenese. Fakultativ pathogen.

Zielgruppe. Immunsupprimierte, v.a. Dauerbeatmete und Dauerkatheterträger.

Krankheiten. Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen, Sepsis.

Pathomechanismus. *Invasivität:* Elastase, RNase, Hämolysin. *Toxizität:* Endotoxin (Schock).

Immunität. Keine.

Labordiagnose. Erregernachweis.

Therapie. Multipel resistent, auch gegen Carbapeneme. Therapie nach Antibiogramm.

Prävention. Hygienische Maßnahmen.

Meldepflicht. Keine.

Acinetobacter

Bakteriologie. Gramnegatives Stäbchen, unbeweglich oxidasenegativ.

Vorkommen. Ubiquitär.

Resistenz. Hohe Resistenz gegen äußere Einflüsse.

Epidemiologie. Hospitalismuskeim.

Pathogenese. Fakultativ pathogen.

Krankheiten. Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen, Sepsis.

Immunität. Keine.

Labordiagnose. Erregernachweis.

Therapie. Nach Antibiogramm wegen multipler Resistenz.

Prävention. Hygienische Maßnahmen.

Meldepflicht. Keine.



Tabelle 8.1. Campylobacter: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	gramnegative Stäbchen: helikal
aerob/anaerob	mikroaerophil, capnophil
Kohlenhydratverwertung	nein!
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	ja
Katalase	positiv
Oxidase	positiv
Besonderheiten	Nitratreduktion

Die Gattung *Campylobacter* (C.) umfaßt gramnegative, spiralig gebogene Stäbchen. Von den Enterobakterien unterscheiden sie sich durch die positive Oxidase- und Katalasereaktion (Tabelle 8.1). Sie verursachen in erster Linie Durchfallerkrankungen (Tabelle 8.2).

Tabelle 8.2. Campylobacter: Arten und Krankheiten

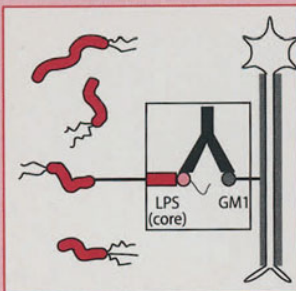
Arten	Krankheiten
C. jejuni (subsp. jejuni)	Enterocolitis
C. coli	(Sepsis; auch neonatal) (Meningitis) (Peritonitis) (Harnwegsinfektionen) (reaktive Arthritis) Guillain-Barré-Syndrom
C. fetus (subsp. fetus)	Sepsis Meningitis Thrombophlebitis Arthritis Hepatitis Enteritis
C. upsaliensis	Diarrhoe mit Sepsis
C. lari	(Enterokolitis; Ausbruch)
C. hyointestinalis	Proktitis, Diarrhoe
C. sputorum	Abszesse (z. B. Lunge, Achsel)
C. concisus	Periodontitis, Enteritis, Ulcus
C. rectus	Periodontitis, Pneumonie

VI



8.1 Campylobacter jejuni

Campylobacter jejuni ist mit Abstand die häufigste Campylobacterart und verursacht in erster Linie Durchfallerkrankungen, v.a. in Entwicklungsländern. Postinfektiös können sich Nachkrankheiten, z. B. ein Guillain-Barré-Syndrom entwickeln.



Campylobacter jejuni
gramnegative spiralig gekrümmte Stäbchen mit polaren Geißeln. Induktion kreuzreagierender Antikörper LPS-cor X GM1-Gangliosid von Myelin

8.1.1 Beschreibung

Aufbau

C. jejuni trägt eine polare Geißel an einem oder beiden Zellpolen und verfügt daher über eine charakteristische korkenzieherartige Beweglichkeit. Die Lipopolysaccharide der äußeren Zellmembran zeigen die typische Endotoxinaktivität gramnegativer Bakterien; der Core-Anteil des LPS weist eine gleichartige Struktur auf wie GM1-Ganglioside der Schwannschen Scheiden.

Extrazelluläre Produkte

C. jejuni produziert ein hitzelabiles **Enterotoxin** sowie diverse **Zytotoxine**, die serologische Ähnlich-

keit mit Shigatoxin haben. Die zytolytischen Toxine scheinen in Kombination mit der Invasivität des Keims zur Pathogenese der Enteritis beizutragen.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Campylobacter kann in der Umwelt gut überleben, weswegen neben Haustieren auch der Erdboden und verunreinigtes Trinkwasser ein permanentes Reservoir darstellen. In kalter Milch kann *C. jejuni* bei 4°C wochenlang überleben, durch Pasteurisierung wird er effektiv abgetötet.

Vorkommen

Campylobacter ist weltweit verbreitet, wobei alle Arten auch tierpathogen sind. Als Kommensalen des Gastrointestinaltrakts von Haus- und Wildtieren können sie auch bei Rindern, Schafen, Schweinen und Vögeln eine Gastroenteritis auslösen.

8.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Die Campylobacterinfektion ist eine weltweit verbreitete Zoonose und wird von Haustieren leicht auf den Menschen übertragen. Gerade Geflügel ist eine häufige Infektionsquelle. Auch die Übertragung von Mensch zu Mensch (fäkal-oral) ist möglich. Campylobacter ist weltweit die häufigste bakterielle Ursache von Enteritiden. So wird er für 80% aller Durchfallerkrankungen in den Entwicklungsländern verantwortlich gemacht.

Übertragung

Die Übertragung erfolgt fäkal-oral, aber auch über kontaminierte Nahrung und Trinkwasser. Die Infektionsdosis ist gering; freiwillige Versuchspersonen erkrankten schon nach Aufnahme von 500 Keimen. Die Infektionsdosis verringert sich, wenn die Infektion über kontaminierte Lebensmittel, v.a. Milch, geschieht.

Pathogenese

Zielgewebe. Nach Überwinden der Magenpassage vermehrt sich *C. jejuni* in der Gallenflüssigkeit

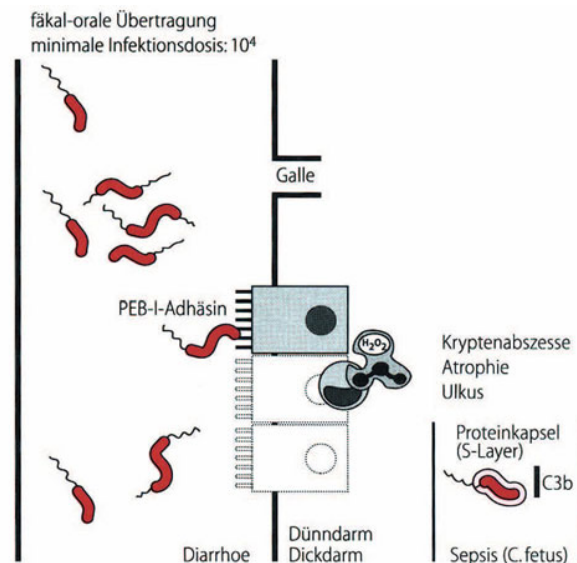


Abb. 8.1. Pathogenese und Rolle der Virulenzfaktoren bei Campylobacter-Infektionen

und im oberen Dünndarm. Die Gewebeschädigung geschieht im Jejunum, Ileum und Kolon gleichermaßen (Abb. 8.1).

Gewebliche Reaktion. Makroskopisch präsentiert sich eine blutige ödematöse exsudative Enteritis, die mikroskopische Untersuchung zeigt eine unspezifische entzündliche Infiltration mit neutrophilen Granulozyten, mononukleären Zellen und Eosinophilen in der Lamina propria; im späteren Stadium kommt es zur Degeneration, Atrophie der Darmschleimhaut und zur Entwicklung von Kryptenabszessen, die zu Ulzerationen des Epithels führen können.

Adhäsion. *C. jejuni* adhärirt an Epithelzellen und besiedelt so den Darm. Das oberflächliche Antigen PEB1, welches das Hauptadhäsion zu sein scheint, ist zugleich Angriffsziel der Immunantwort.

Etablierung. Für die Ausbreitung und Etablierung des Keims ist die Motilität von entscheidender Bedeutung. Neben der Endotoxinaktivität des LPS wurde ein extrazelluläres Toxin nachgewiesen, das zytopathische Aktivität aufweist.

Invasion. Die Invasivität von *C. jejuni* konnte im Tierexperiment nachgewiesen werden. Beim Durchtritt durch die Lamina propria kann es zum Übergang in eine systemische Infektion kommen.



Guillain-Barré-Syndrom. Hierbei findet man zunächst perivenuläre Infiltrate mit mononukleären Zellen. Im Bereich der entzündlichen Infiltrate entsteht eine segmentale Demyelinisierung beginnend an den Ranvierschen Schnürringen und schließlich axonale Degenerationen. Insbesondere bei schweren Formen des Syndroms findet man Antikörper gegen GM1-Ganglioside des Myelins, die mit dem Core des LPS von *C. jejuni* kreuzreagieren; es sind aber auch andere Antikörper gegen Myelinalganglioside nachweisbar, deren Titer ebenfalls mit der Krankheitsaktivität korrelieren.

Klinik

Nach oraler Aufnahme von *C. jejuni* beginnt die Erkrankung nach einer unspezifischen Prodromalphase von 1–2 Tagen als akute Enteritis, die 1–7 Tage anhält. Klinisch imponiert sie als Kolitis mit anfangs wässrigen, später blutigen Durchfällen und abdominalen Schmerzen. Die Campylobacterinfektion hat eine hohe Spontanheilungsrate; allerdings treten bei 10–20% der Patienten verlängerte Verläufe auf, und in 5–10% kommt es zu Rückfällen. Durch Übertritt in die Blutbahn kann *C. jejuni* septisch generalisieren.

Gelegentlich entwickelt sich als Spätfolge der Infektion eine postinfektiöse reaktive Arthritis, wie sie auch nach Yersinien-, Salmonellen- und Shigelleninfektionen gesehen wird. Die postinfektiösen Beteiligungen des Nervensystems nach einer Campylobacterinfektion manifestieren sich als **Guillain-Barré-Syndrom**, einer peripheren überwiegend motorischen Polyneuropathie, die mit Lähmungen, aber auch mit Hirnnervenschäden einhergehen kann, oder als **Bickerstaff-Enzephalitis**.

Immunität

Im Rahmen einer Infektion mit *C. jejuni* werden spezifische IgG-, IgM- und IgA-Antikörper gebildet; allerdings kommt es nicht zu einer dauerhaften Immunität.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt in der Anzucht des Erregers. *C. jejuni* hat hohe Nährstoffansprüche und benötigt eine strikt mikroaerobe Atmosphäre. Er wird daher nur bei gezielter Suche gefunden (spezielle Anforderung!). Als Un-

tersuchungsmaterial eignen sich Stuhlproben, die auf Selektivnährböden ausgestrichen werden, die die Begleitflora unterdrücken. Auch die Fähigkeit von *C. jejuni*, bei 42 °C anzuwachsen, wird diagnostisch genutzt.

Differenzierung. Campylobacter bildet kleine, weißliche Kolonien, die oxidase-, katalase- und nitratpositiv sind. Die Empfindlichkeit gegenüber Nalidixinsäure und Cephalothin wird als differentialdiagnostisches Kriterium eingesetzt.

Therapie

Im Vordergrund steht die Wasser- und Elektrolytsubstitution, da die Enteritis i. a. selbstlimitierend ist. Lediglich systemische Campylobacterinfektionen und Infektionen bei Immunsupprimierten machen eine Chemotherapie erforderlich. Hierbei ist Erythromycin das Mittel der Wahl; Campylobacter ist auch gegen Ciprofloxacin, Tetracycline, Clindamycin, Chloramphenicol und Gentamicin empfindlich.

Prävention

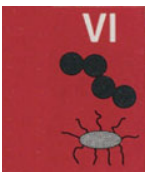
Vorrangig sind hygienische Maßnahmen, um den fäkal-oralen Übertragungsweg zu unterbinden.

Meldepflicht. Die Enteritis durch Campylobacter ist nach § 3 BSeuchG meldepflichtig (Enteritis infectiosa, übrige Formen) bei Verdacht, Erkrankung und Tod.

8.2 Übrige Campylobacterarten

Die übrigen Campylobacterspezies verursachen zum einen **Enteritiden** (*C. coli*, *C. lari*, *C. hyointestinalis*), zum anderen **systemische** oder **lokalisierte Infektionen** v. a. bei Immunsupprimierten (*C. fetus*, *C. sporum*, *C. concisus*) (Tabelle 8.2, s. S. 304).

Auch die übrigen Campylobacterarten tragen eine polare Geißel, die ihnen eine ausgeprägte Beweglichkeit vermittelt. Zusätzlich ist *C. fetus* von einer kapselartigen Proteinhülle (S-Layer) umgeben, die die Bindung von C3b verhindert und *C. fetus* so Serumresistenz verleiht. Extrazelluläre Produkte sind bei den übrigen Campylobacterspezies nicht bekannt. *C. coli* und *C. fetus* können ebenfalls bei Haustieren isoliert werden; *C. fetus*



ist für Spontanaborte bei Rindern und Schafen ursächlich.

Die übrigen Campylobacterarten kommen ebenfalls weltweit vor und werden fäkal-oral auf den Menschen übertragen. Die Kapsel von *C. fetus* scheint die systemische Ausbreitung zu unterstützen (Abb. 8.1, s. S. 304). *C. coli* verursacht eine akute Enteritis, kommt aber weit seltener vor als *C. jejuni*. *C. lari* und *C. hyointestinalis* lösen meist nur milde Diarrhöen aus. *C. fetus* befällt vorwiegend abwehrgeschwächte Patienten und Neugeborene, bei denen er als opportunistischer Infektionserreger

septische Infektionen und Enteritiden hervorrufen kann. *C. sputorum* wurde aus Abszessen, *C. concisus* aus periodontalen Entzündungsprozessen isoliert (Tabelle 8.1, s. S. 304). Zur Diagnostik eignen sich Stuhlproben, Wundabstriche und Blutkulturen, wobei für die Anzucht eine CO₂-angereicherte Atmosphäre vonnöten ist. Therapeutisch wird Erythromycin als Mittel der Wahl eingesetzt. Zur Prävention eignen sich lebensmittelhygienische Maßnahmen; eine auftretende Enteritis ist nach § 3 BSeuchG meldepflichtig (Enteritis infectiosa, übrige Formen) bei Verdacht, Erkrankung und Tod.



ZUSAMMENFASSUNG: Campylobacter

Bakteriologie. Gramnegatives, begeißeltes Stäbchen, mikroaerophiles Wachstum.

Resistenz. Umweltresistent, überlebensfähig in Nahrung, Erdboden, Trinkwasser.

Epidemiologie. Weltweite Verbreitung, häufigster bakterieller Durchfallerreger.

Zielgruppe. Haus- und Wildtiere; Menschen.

Pathogenese. Invasion der Darmschleimhaut, Enterotoxin-, Zytotoxin- und Endotoxinbildung.

Klinik. Akute Enteritis; selten systemische Infektionen.

Labordiagnose. Anzucht aus Stuhl, Blut, Eiter auf Selektivnährböden.

Therapie. Nur bei Immunsupprimierten und systemischen Infektionen: Erythromycin.

Immunität. Keine.

Prävention. Hygienische Maßnahmen.

Meldepflicht. Enteritis bei Verdacht, Erkrankung und Tod.



Tabelle 9.1. Helicobacter: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	gramnegative Stäbchen: helikal
aerob/anaerob	mikroaerophil, capnophil
Kohlenhydratverwertung	nein
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	ja
Katalase	positiv
Oxidase	positiv
Besonderheiten	H. pylori: Urease (sehr stark)

Die Gattung *Helicobacter* umfaßt gramnegative, mikroaerophile, gebogene oder spiralförmige Stäbchen (Tabelle 9.1). Die meisten der ca. 20 bekannten *Helicobacter*-Spezies zeichnen sich durch starke Produktion von Urease aus. Der humanmedizinisch wichtigste Vertreter ist *Helicobacter* (*H.*) *pylori*; andere *Helicobacter*arten sind in erster Linie tierpathogen (Tabelle 9.2).

Tabelle 9.2. Helicobacter: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>H. pylori</i>	Gastritis (Mensch) Ulkuskrankheit (Mensch) Magenkrebs (Mensch)
<i>H. heilmannii</i>	Gastritis (Hund, Katze, Mensch)
<i>H. felis</i>	Gastritis (Katze, Hund)
<i>H. mustelae</i>	Gastritis (Frettchen)
<i>H. nemestrinae</i>	Gastritis (Affe)

Die Spezies *H. pylori* wurde 1982 erstmals angezchtet. Da zunächst bezweifelt wurde, daß die häufigsten Magenkrankheiten auf eine bakterielle Infektion zurückzuführen sein könnten, bewies einer der Erstbeschreiber (Barry Marshall) 1983 durch einen Selbstversuch, daß der Keim eine akute Gastritis auslösen kann.

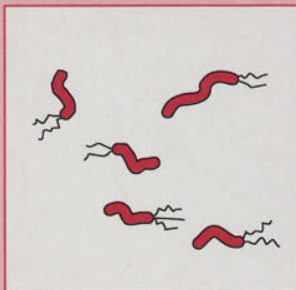
9.1 Helicobacter pylori

9.1.1 Beschreibung

VI



Die Infektion mit *H. pylori* löst bei allen Infizierten eine chronische Gastritis aus. Es besteht eine starke Assoziation der *H.*-*pylori*-Infektion mit der chronisch-atrophischen Gastritis, dem Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni sowie mit malignen Erkrankungen des Magens (Magenkarzinom, Magenlymphom). 1994 wurde *H. pylori* als Karzinogen eingestuft. Der Name *H. pylori* leitet sich von helix – Schraube und pylorus – Magenausgang her.



Helicobacter pylori
gramnegative gekrümmte Stäbchen mit polaren Geißeln, entdeckt 1982 von Barry. Marshall und Robin Warren

Aufbau

H. pylori ist ein gebogenes oder spiralförmiges, stark bewegliches gramnegatives Stäbchen, das an einem Pol 4–7 Geißeln trägt. Unter ungünstigen Umwelt- oder Kulturbedingungen nehmen die Bakterien eine kokkoide Form an.

Molekularbiologie. *H. pylori* hat ein relativ kleines Genom (1,6 Mio. Basenpaare), dessen Nukleotidsequenz vollständig bekannt ist. Die meisten Stämme, die von Patienten mit Ulkuskrankheit oder Malignomen isoliert werden, haben in ihrem Genom eine sog. Pathogenitätsinsel, eine DNS-Region von ca. 40 000 Basenpaaren, die wahrscheinlich für ein System zur Sekretion von Virulenzfaktoren kodiert. Die genetische Variabilität innerhalb der Spezies *H. pylori* ist sehr hoch, so daß sich von unterschiedlichen Patienten isolierte Stämme

mit genetischen Methoden wie der Pulsfeldgelelektrophorese voneinander unterscheiden lassen (DNS-Fingerprinting). Plasmide kommen vor, über ihre Funktion ist nichts bekannt. Die Gene für alle bekannten Virulenzfaktoren und Antibiotikaresistenzen sind auf dem Chromosom lokalisiert.

Extrazelluläre Produkte

Neben der charakteristischen starken Ureaseproduktion, die auch diagnostisch genutzt wird, produzieren manche H.-pylori-Stämme ein Zytotoxin (VacA-Toxin), das wahrscheinlich an der Ulkuserkrankung beteiligt ist. Patienten, die mit toxinbildenden Stämmen infiziert sind, entwickeln häufiger eine Ulkuserkrankung als mit nicht toxinbildenden Stämmen Infizierte.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

H. pylori ist sehr empfindlich gegen Kälte, Austrocknung und Sauerstoffeinwirkung. In nicht ausreichend desinfizierten Endoskopen kann der Keim kurzfristig überleben und daher durch Endoskope von Patient zu Patient übertragen werden.

Vorkommen

Der wichtigste Wirt von H. pylori ist der Mensch, bei dem er sich in der Schleimhaut des Magenepithels ansiedelt. Selten wurden die Erreger auch bei einigen Affenarten gefunden. Ein Umweltreservoir ist nicht bekannt.

9.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Mehr als die Hälfte der Menschheit ist mit H. pylori infiziert. Die Infektion wird meist im Kindesalter erworben und persistiert lebenslang, wenn keine Therapie erfolgt. Die meisten Infektionen verlaufen symptomlos oder mit unspezifischen Oberbauchbeschwerden („nicht-ulzeröse Dyspepsie“). Nur bei ca. 10% der Infizierten kommt es zu Folgeerkrankungen (gastroduodenale Ulkuserkrankung, Magenschleimhautatrophie, Magenmalignome). Patienten mit Ulcus duodeni sind zu fast 100% mit H. pylori infiziert, Patienten mit chronisch-atrophischer Gastritis zu 80%, mit Ulcus

ventriculi zu 70%, und beim Magenkarzinom liegt in 60% der Fälle eine H.-pylori-Infektion vor.

Übertragung

Es wird eine fäkal-orale und/oder oral-orale Übertragung von Mensch zu Mensch angenommen, da innerhalb von Familien häufig derselbe Stamm gefunden wird und die Erreger in Einzelfällen im Stuhl (Kultur und PCR) und im Zahnplaque (nur durch PCR) nachgewiesen werden konnten. Einzelheiten zu den Übertragungsmechanismen sind nicht bekannt.

Pathogenese

Kolonisation. Die Urease ermöglicht es H. pylori, durch Freisetzung von Ammoniak aus Harnstoff die Magensäure in seiner Mikroumgebung zu neutralisieren. Der Erreger kann durch seine Beweglichkeit und seine Spiralform in den hochviskosen Magenschleim eindringen und sich mittels mehrerer Adhäsine fest an Magenepithelzellen anheften. Die Fähigkeit zu jahrzehntelanger Persistenz ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß ein Teil der Bakterien ein Reservoir im Magenschleim bildet und ein anderer Teil fest an die Epithelzellen gebunden bleibt.

Entzündungsreaktion und Gewebsschädigung. H. pylori ist ein extrazellulärer Krankheitserreger, eine Invasion der Bakterien in Epithelzellen wird nur selten beobachtet. Die Schleimhautschädigung durch H.-pylori-Infektion ist das Resultat einer direkten toxischen Wirkung bakterieller Produkte und der chronischen Entzündungsreaktion, mit der die Magenschleimhaut auf die Infektion reagiert. Die Freisetzung von Urease, VacA-Zytotoxin und wahrscheinlich noch anderer extrazellulärer Produkte (z. B. Phospholipasen) bewirkt eine direkte toxische Schädigung der Epithelzellen (Abb. 9.1). Der Kontakt mit H. pylori bewirkt außerdem eine vermehrte Produktion von Interleukin 8 (IL-8) im Magenepithel, die zum Einstrom von Granulozyten in die Lamina propria führt. Urease scheint auch selbst chemotaktische Wirkung auf Granulozyten und Monozyten auszuüben. Außer IL-8 werden auch andere Entzündungsmediatoren wie Tumornekrosefaktor α und Interleukin 1 verstärkt gebildet. Bei H.-pylori-Infizierten werden außerdem häufig Autoantikörper gegen Parietalzellen gebildet. Diese Autoimmunität spielt möglicherweise bei der Ent-



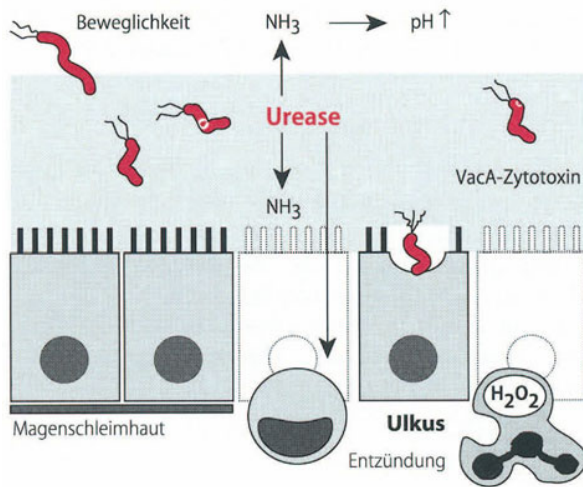


Abb. 9.1. Pathogenese und Rolle der Virulenzfaktoren bei der *Helicobacter-pylori*-Infektion

wicklung der atrophischen Gastritis, einer Vorstufe des Magenkarzinoms, eine Rolle.

H.-pylori-Infektion und Magenphysiologie. Die akute Infektion mit *H. pylori* führt zunächst zu einer Verminderung der Magensäuresekretion (Hypochlorhydrie), die über einige Wochen bis Monate anhält und sich dann bei den meisten Patienten normalisiert. Bei der chronischen *H.-pylori*-Infektion können Patientengruppen mit erhöhter Säuresekretion (häufig bei Ulkuspatienten) und solche mit verminderter Säuresekretion (häufig bei Karzinompatienten) identifiziert werden.

Klinik

Die akute Infektion mit *H. pylori* äußert sich durch Erbrechen, Übelkeit und Oberbauchbeschwerden. Da die Symptome uncharakteristisch sind und die akute Infektion in der Regel in der Kindheit erfolgt, wird sie selten diagnostiziert. Die Beschwerden bilden sich auch ohne Behandlung innerhalb einer Woche zurück. Der Keim persistiert bei den meisten Patienten und löst eine (häufig symptomlose) Entzündungsreaktion der Magenschleimhaut aus, die vorwiegend im Magenantrum lokalisiert und durch ein Infiltrat aus Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen gekennzeichnet ist (chronisch-aktive Gastritis). Im Duodenum kann *H. pylori* nur Bereiche besiedeln, in denen eine gastrische Metaplasie (Ersatz des Duodenalepithels durch gastrisches Epithel, meist

als Folge peptischer Läsionen) vorliegt. Auf dem Boden der Gastritis können verschiedene Folgekrankheiten entstehen. Die häufigste Komplikation der *H.-pylori*-Infektion ist die gastroduodenale Ulkuskrankheit. Duodenalulzera sind praktisch immer mit *H. pylori* assoziiert, während Magenulzera auch ohne *H.-pylori*-Infektion entstehen können (30–40% der Fälle, z.B. als Folge der Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika). Zu den möglichen Langzeitfolgen der *H.-pylori*-Infektion kann die Ausbildung eines mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT) sein, welches Ausgangspunkt für die Entstehung des niedrig malignen MALT-Lymphoms des Magens sein kann. Für die unterschiedlichen klinischen Manifestationen der *H.-pylori*-Infektion sind wahrscheinlich einerseits Virulenzfaktoren des Erregers, aber auch genetische Prädispositionen und Umwelteinflüsse (Ernährung, Stress) relevant. Die *H.-pylori*-Infektion induziert eine lokale und systemische spezifische Immunantwort, die aber nicht zur Elimination des Erregers führt. Der Nachweis von IgG-Antikörpern kann zur serologischen Diagnose der Infektion genutzt werden, die diagnostische Bedeutung von IgM- und IgA-Nachweis ist gering.

Labordiagnose

Ureasenachweis. Die Diagnose einer *H.-pylori*-Infektion wird in der Regel schon während der Endoskopie durch einen Urease-Schnelltest gestellt: Hierzu wird eine Biopsie in ein Urease-Testmedium eingebracht; wegen der hohen Ureaseaktivität der in der Schleimhaut vorhandenen Keime kommt es bei Vorliegen einer Infektion meist innerhalb einer Stunde zu einem Farbumschlag des Indikators.

Anzucht. Die Anzucht erfolgt aus Magenbiopsien, die unmittelbar nach Entnahme auf Spezialkulturmedien überimpft oder in ein spezielles Transportmedium eingebracht werden müssen. Die Bebrütung wird 5–7 Tage in mikroaerober Atmosphäre vorgenommen. *H. pylori* wächst in kleinen, glasigen Kolonien, die oxidase- und katalasepositiv sind. Ausreichend zur Bestätigung sind das Grampräparat und die Ureasereaktion, die binnen Minuten positiv wird.

Verlaufskontrolle. Zur Verlaufskontrolle bietet sich der ^{13}C -Akkutest an, der von *H. pylori* umgesetzten markierten Harnstoff – der Ausatemluft nachweist.

Therapie

Zur Therapie der H.-pylori-Infektion werden Antibiotika mit Säuresekreteionshemmern kombiniert. Ein effektives Therapieschema ist die Kombination von Clarithromycin mit Metronidazol (alternativ Amoxicillin) und einem Protonenpumpenhemmer (Omeprazol, Pantoprazol oder Lansoprazol). Diese „Tripeltherapie“ wird über 7–10 Tage verabreicht. Die Therapie führt praktisch immer zu einer kurzfristigen Elimination der Erreger, die dauerhafte „Eradikation“ der Infektion kann frühestens vier Wochen nach Ende der Therapie festgestellt werden. Mit den zur Zeit verfügbaren Therapieschemata gelingt die Eradikation in ca. 90% der Fälle. Wenn eine komplette Eradikation von H. pylori gelingt, beträgt die Reinfektionsrate unter 1% pro Jahr. Die Eradikation der H.-pylori-Infektion führt



ZUSAMMENFASSUNG: *Helicobacter pylori*

Bakteriologie. Gramnegatives, bewegliches, spiralförmiges oder einfach gebogenes Stäbchen, mikroaerophil, starke Ureaseaktivität, einzige humanpathogene Art: H. pylori.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Gering. *Cave:* Übertragung durch ungenügend desinfizierte Gastroskope möglich.

Epidemiologie. Weltweites Vorkommen. Infektion vorwiegend im Kindesalter. Höhere Prävalenz in Regionen mit niedrigem Hygienestandard (wahrscheinlich fäkal-orale und/oder oral-orale Übertragung)

Zielgruppe. Alle Menschen.

Pathogenese. Urease und Beweglichkeit essentiell für Etablierung der Infektion (Kolonisation). Adhärenz an Epithelzellen. Direkte Epithelschädigung durch Urease, VacA-Zyotoxin. Induktion von Autoantikörpern gegen

zur Abheilung der Gastritis und zu einer drastischen Verminderung der Ulkusrezidive. Ob das Magenkarzinomrisiko durch frühzeitige H.-pylori-Therapie reduziert werden kann, ist noch nicht geklärt. Frühe Stadien des H.-pylori-assoziierten MALT-Lymphoms konnten durch Eradikation der H.-pylori-Infektion in eine Remission gebracht werden. Ob dies zu einer dauerhaften Heilung der Tumoren führt, wird noch untersucht.

Prävention

Hygienische Maßnahmen zur Verhinderung der Fäkalübertragung sowie Hygiene im Endoskopiebereich sind zu empfehlen.

Meldepflicht. Eine Meldepflicht besteht nicht.

Parietalzellen. Beeinflussung der Magenphysiologie (Gastrinspiegel, Magensäuresekretion).

Klinik. Chronische Gastritis, Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, Magenkarzinom und -lymphom.

Diagnose. Biopsie-Ureasetest, ¹³C-Harnstoff-Atemtest, Erregeranzucht aus Magenbiopsien.

Therapie. Kombinationstherapie von zwei Antibiotika (z.B. Clarithromycin + Metronidazol) mit Säuresekreteionshemmer.

Immunität. Keine

Prävention. Hygienische Maßnahmen, besonders im Endoskopiebereich.

Meldepflicht. Keine.



9.2 *Helicobacter heilmannii*

H. heilmannii, früher als „*Gastrospirillum hominis*“ bezeichnet, unterscheidet sich von *H. pylori* morphologisch durch eine regelmäßig gewundene Spiralform („Korkenzieherform“). Die Bakterien können in der Magenbiopsie aufgrund ihrer charakteristischen Form leicht mikroskopisch nachgewiesen werden, konnten bisher aber noch nicht auf künstlichen Nährböden angezüchtet werden. Bei der *H.*

heilmannii-Gastritis handelt es sich wahrscheinlich um eine primäre Zoonose, die von Hunden und Katzen auf den Menschen übertragen wird (Tabelle 9.2, s. S. 308). *H.-heilmannii*-Infektionen sind sehr viel seltener als *H.-pylori*-Infektionen (Prävalenz unter 1%) und nur von einer sehr leichten Gastritis begleitet. Die Assoziation mit der Ulkuserkrankung ist seltener als bei *H. pylori*. Eine erosive Gastritis wird bei der *H.-heilmannii*-Infektion nur beobachtet, wenn gleichzeitig Salicylate oder nichtsteroidale Antirheumatika eingenommen werden.



Tabelle 10.1. Haemophilus: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	gramnegative Stäbchen (zart)
aerob/anaerob	fakultativ anaerob
Kohlenhydratverwertung	fermentativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	nein
Katalase	verschieden
Oxidase	verschieden
Besonderheiten	Bedarf an Wachsfaktoren (X, V) Nitratreduktion

Die Gattung Haemophilus (härophile Bakterien) umfaßt fakultativ anaerobe, kapnophile, zarte gramnegative Stäbchenbakterien. Charakteristisch ist der Bedarf an Wachsfaktoren [X=Hämin, V=NAD (Nikotin-Adenin-Dinukleotid) bzw. NADP (NAD-Phosphat)] (Tabelle 10.1). Beide Faktoren sind in Erythrozyten, aber auch in anderen Zellen vorhanden und können z.B. durch Erhitzen von Blut freigesetzt werden („Kochblutagar“).

Haemophilus (*H.*) *influenzae* und *H. ducreyi* sind die wichtigsten Krankheitserreger der Gattung, jedoch ist in den letzten Jahren auch die Pathogenität von Haemophilus-Arten aus der physiologischen Kolonisationsflora des oberen Respirationstraktes (*H. parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*) deutlich geworden (Tabelle 10.2).

Tabelle 10.2. Haemophilus: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>H. influenzae</i> (bekapselt: Typ B)	Meningitis Sepsis Epiglottitis Arthritis (Pneumonie)
<i>H. influenzae</i> (unbekapselt)	Otitis media Sinusitis Konjunktivitis Tracheobronchitis Pneumonie
Biotyp <i>aegyptius</i> (Koch-Weeks)	Konjunktivitis
<i>H. parainfluenzae</i>	HNO-Infektionen Endokarditis
<i>H. ducreyi</i>	Ulcus molle
<i>H. aphrophilus</i>	Endokarditis
<i>H. paraphrophilus</i>	Endokarditis

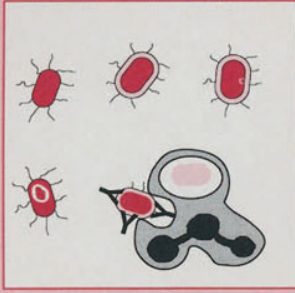
Haema (gr.) bedeutet Blut und Philus (gr.) der Freund. Der Begriff Haemophilus bezieht sich auf die Tatsache, daß die Wachstumsfaktoren der hämophilen Bakterien in Erythrozyten enthalten sind.

H. influenzae wurde durch Richard Friedrich Pfeiffer (1858–1945) 1892 bei Grippekranken isoliert und zunächst irrtümlich als der Erreger der Grippe angesehen, bis 1933 das Grippevirus entdeckt wurde. Agosto Ducrey (1860–1940) entdeckte 1889 *H. ducreyi*.



10.1 Haemophilus influenzae

H. influenzae ist als typischer Vertreter der Gattung ein zartes gramnegatives Stäbchen. Zur Vermehrung benötigt er beide Wachstumsfaktoren X und V. Unbekapselte Stämme verursachen Infektionen des Respirationstraktes (Otitis, Sinusitis, Bronchitis, Pneumonie), bekapselte Stämme systemische Infektionen wie Sepsis, eitrige Meningitis und Epiglottitis.



Haemophilus influenzae
bekapselte oder unbekapselte zarte gramnegative Stäbchen in Eiter
entdeckt 1892
von R. Pfeiffer

STECKBRIEF

10.1.1 Beschreibung

Aufbau

Endotoxin. Der Aufbau von H. influenzae entspricht dem anderer gramnegativer Stäbchen. Die Zellwand enthält Endotoxin.

Kapsel. Manche Stämme von H. influenzae tragen Kapseln aus Polysaccharid. Es lassen sich die Serotypen A bis F unterscheiden, von denen der Serotyp B (HiB) am gefährlichsten ist, da er Sepsis und Meningitis verursacht. Die Kapsel behindert die Phagozytose. Die Kapselsubstanz wird beim Wachstum in die Umgebung abgegeben, was für den Antigennachweis in Körperflüssigkeiten ausgenutzt wird.

Fimbrien. H. influenzae besitzt Fimbrien, die Adhäsionsfunktionen ausüben, ebenso H. aegyptius.

Extrazelluläre Produkte

IgAse. Einige Stämme von HiB produzieren eine IgAse. Diese behindert die lokale, IgA-abhängige Immunität durch Spaltung der IgA-Antikörper.

Penicillinase. In zunehmendem Ausmaß werden penicillinasebildende Stämme isoliert. Die Chemotherapie muß diesem Umstand Rechnung tragen.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Hämophile Bakterien sind gegen äußere Einflüsse wie Kälte, Austrocknung oder Einwirkung von Desinfektionsmitteln sehr empfindlich. Außerhalb ihrer natürlichen Umgebung überleben sie daher nur kurze Zeit.

Vorkommen

Unbekapselte Stämme von H. influenzae finden sich vorwiegend auf der Pharyngealschleimhaut von klinisch gesunden Trägern (bis zu 80%).

Bekapselte Stämme werden nur nach Kontakt mit Patienten oder Trägern von HiB isoliert.

10.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Erkrankungen durch H. influenzae treten sporadisch auf.

Die durch HiB hervorgerufene Meningitis war bei Kindern bis zum 10. Lebensjahr die häufigste eitrige Meningitis, da sich bei diesem Lebensalter auf Grund fehlender Kontakte noch kein Antikörperspiegel aufgebaut hat. Seit Einführung der Schutzimpfung ist sie stark zurückgegangen (s. u., Abb. 10.4).

Übertragung

Infektionen durch unbekapselte Stämme sind meist endogenen Ursprungs bei Personen, die den Erreger schon auf ihrer Rachenschleimhaut tragen. Andererseits besteht ein 500fach höheres Erkrankungsrisiko, insbesondere für Kinder unter 2 Jahren, wenn diese in engen Kontakt mit HiB-Trägern kommen. Angesichts der Respirationstraktkolonisation ist eine aerogene Übertragung wahrscheinlich.

Pathogenese

Zielgewebe. Die Schleimhaut des oberen Respirationstraktes und seiner Anhangsorgane sowie die Konjunktivalschleimhaut sind die primären Zielgewebe des Erregers, von denen aus er sich ausbreiten kann.



Gewebliche Reaktion. Es sind zwei Arten von Infektionen durch *H. influenzae* zu unterscheiden: Die bekapselten HiB-Stämme verursachen invasive, systemische Infektionen, d.h. eitrige Meningitis, Sepsis und Epiglottitis, unbekapselte Stämme verursachen eitrige Lokalinfectionen (Abb. 10.1, 10.2).

Adhärenz. Der Erreger kolonisiert den oberen Respirationstrakt, wobei er mittels seiner Fimbrien an Schleimhautzellen adhärirt.

Etablierung. Durch Bildung von IgAase schützt sich *H. influenzae* gegen die IgA-vermittelte lokale Schleimhautimmunität, unterstützend wirkt eine ziliostatische Wirkung des Endotoxins. Die Polysaccharidkapsel schützt den Erreger vor der Phagozytose, die deshalb nur bei Vorliegen opsonisierender Antikörper effektiv abläuft.

Invasion. Auf bislang unbekannte Weise durchdringen die Bakterien die Schleimhaut und gelangen ins Blut. Dort können sie eine Sepsis auslösen und/oder nach Überwindung der Blut-Liquor-

Schranke in den Liquorraum gelangen, wo sie sich nahezu unbehelligt von der Infektionsabwehr vermehren können. Das Endotoxin aus der Zellwand induziert über Freisetzung von IL-1 und TNF- α aus Makrophagen Fieber. Eine eitrige Entzündungsreaktion entwickelt sich bei Meningitis in der Leptomeninx, die sich vorwiegend an der Konvexität abspielt. Im Rahmen der Entzündung entwickelt sich eine Perivaskulitis kleiner Gefäße des äußeren Kortex; sie führt zu deren Verengung, in deren Folge Infarkte auftreten können.

Auch bei der Epiglottitis ist HiB nahezu immer im Blut nachweisbar; deshalb muß auch hier von einer systemischen Infektion ausgegangen werden. Im Gegensatz zu der HiB-Meningitis sind bei der Epiglottitis häufig Antikörper gegen das B-Kapselpolysaccharid nachweisbar, weshalb bei der Pathogenese der Epiglottitis eine Mitbeteiligung allergischer Vorgänge diskutiert wird.

Lokalinfectionen durch unbekapselte Stämme gehen vom oberen Respirationstrakt aus. Bei einer Schwächung der lokalen Abwehr, z.B. durch vorausgehende Virusinfektionen des Respirationstraktes, aber auch durch allergische Reaktionen und inhalative Noxen (z.B. Rauchen), können sich un-

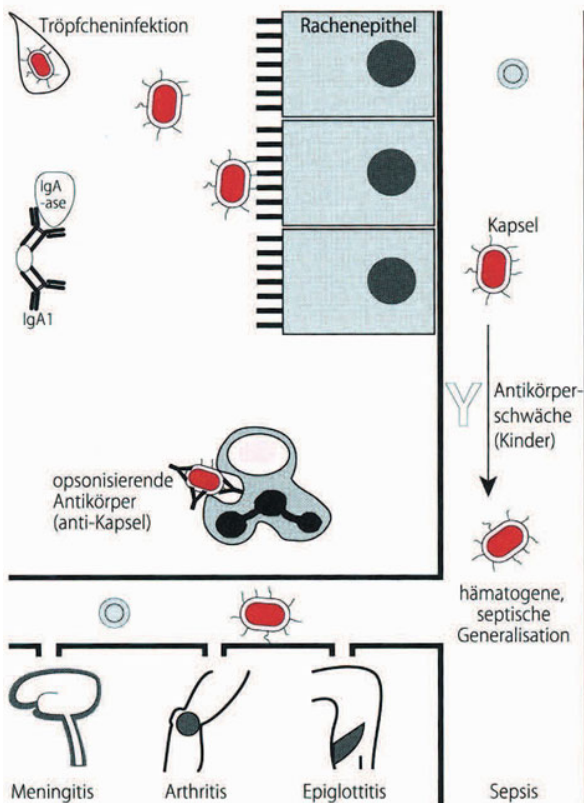


Abb. 10.1. Pathogenese der Haemophilus-influenzae-Typ-B-Infektionen

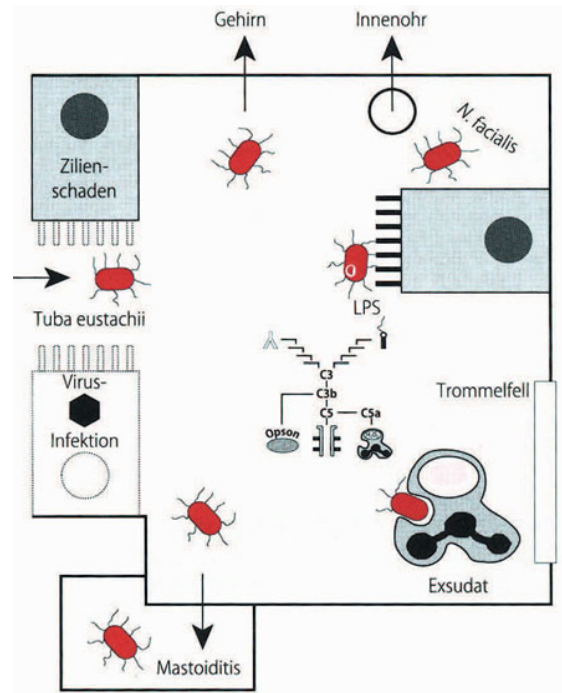


Abb. 10.2. Pathogenese der Haemophilus-influenzae-Otitis



bekapselte Erreger per continuitatem ausbreiten. Die eitrige Entzündungsreaktion wird durch das LPS der Zellwand induziert.

Klinik

Sepsis. Bei der durch HiB hervorgerufenen Sepsis können durch hämatogene Streuung entstehen: Arthritis, Osteomyelitis, Perikarditis; selten kommt es zur Pneumonie oder zur Peritonitis.

Meningitis. Die Symptome setzen akut ein, am häufigsten sind Fieber und Bewußtseinsstörungen, die für Meningitiden charakteristische Nackensteifigkeit (Meningismus) kann bei kleinen Kindern fehlen. Die Krankheit kann fulminant fortschreiten und schnell zum Tode führen. Wenn nicht prompt und hochdosiert antibiotisch behandelt wird, erreicht die Letalität 80%, ansonsten liegt sie bei 5%. Häufig entsteht ein subdurales Exsudat, das eine Hemiparese verursachen kann.

In etwa 25% der Fälle werden Krampfanfälle beobachtet. In 5% der Fälle entwickelt sich ein Schock, in dessen Verlauf Petechien wie bei einer Meningokokkenmeningitis auftreten können.

Epiglottitis. Diese Erkrankung befällt typischerweise Kinder im Alter von 2–10 Jahren, jedoch kommt sie auch bei Erwachsenen vor. Sie ist nahezu immer von einer Bakteriämie begleitet.

Die Erkrankung beginnt plötzlich und verläuft fulminant.

Initial zeigen sich „Halskratzen“ und Atemnot, es folgen rasch Schluckbeschwerden, vermehrte Speichelbildung und Speichelfluß. Die dunkelrot verfärbte Epiglottis ist ödematös geschwollen, so daß sich eine Larynxstenose mit nachfolgender Verlegung der Atemwege entwickelt. Innerhalb weniger Stunden kann es aufgrund von Atemwegsobstruktion zum Tode kommen.

Als Behandlung kommt die Tracheotomie in Betracht, wenn eine Intubation nicht möglich ist.

Lokale Infektionen. Die Symptome der eitrigen Infektionen des Respirationstraktes sind durch die Lokalisation des Entzündungsprozesses bedingt: So können bei Otitis Ohrenscherzen und Hörminderung, bei Sinusitis Kopfschmerzen und Verschattung der Nebenhöhlen, bei akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis sowie Pneumonie Husten und eitriges Auswurf im Vordergrund stehen. Die Konjunktivitis ist durch ein „rotes Auge“ und ggf. eitrige Beläge gekennzeichnet.

Immunität

Die Immunität gegen Infektionen durch HiB beruht auf spezifischen Antikörpern gegen die Kapselsubstanz B, die die Phagozytose unterstützen. Eine Schutzimpfung gegen das Kapselantigen B erbringt deshalb gute Erfolge.

Labordiagnose

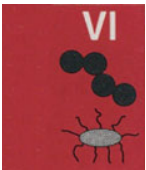
Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt in der Erregeranzucht, dem Antigennachweis und ggf. bei der Mikroskopie.

Untersuchungsmaterialien. Je nach Infektionsort kommen Blut, Liquor, Sputum, Sinuspunktat, Eiter oder Konjunktivalabstriche in Betracht. Bei Epiglottitis sollten auch Blutkulturen angelegt werden, da sich die Erreger bei diesem Krankheitsbild häufig im Blut nachweisen lassen.

Transport. Da hämophile Bakterien sehr empfindlich gegen äußere Einflüsse sind, sollte man sich bei Einsendung von Abstrichmaterial eines Transportmediums bedienen. Blut und Liquor müssen wegen der Gefahr des Kälteschocks in vorgewärmte Medien gegeben und körperwarm transportiert werden. Sputum, Abstrichmaterialien und Eiter werden gekühlt transportiert, da hier die Gefahr der Überwucherung durch andere Bakterien größer ist als die Gefahr des Kälteschocks.

Mikroskopie. Bei Meningitis-Verdacht muß ein Grampräparat aus dem Liquorpunktat angefertigt werden. Finden sich feine pleomorphe gramnegative Stäbchen und polymorphkernige Granulozyten, so ist die Verdachtsdiagnose auf HiB-Meningitis gegeben, insbesondere wenn es sich bei den Patienten um Kinder unterhalb des zehnten Lebensjahres handelt. Der behandelnde Arzt ist umgehend telefonisch zu informieren, da jede eitrige Meningitis einen Notfall darstellt.

Anzucht. Das Patientenmaterial wird auf Kochblutagar und auf einer Ammenplatte (s.u.) ausgestrichen und bei 37°C in 10% CO₂ inkubiert. Zur Anreicherung wird eine Fildes- oder Hirn-Herz-Bouillon inokuliert. Die Fildes-Bouillon enthält X- und V-Faktor in Form von peptisch angereichertem Blut. In Kulturmedien dieser Art gedeihen hämophile Bakterien unter aeroben und anaeroben Bedingungen. Optimales Wachstum erfolgt bei 37°C in einer Atmosphäre mit 10% CO₂.



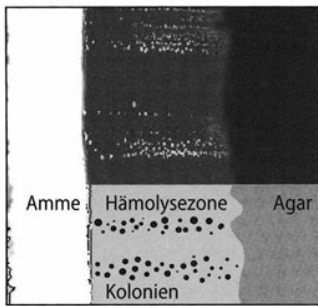


Abb. 10.3. Ammenphänomen

Satelliten- oder Ammenphänomen. Auf Blutagarplatten setzt β -hämolisierender *S. aureus* den X- und den V-Faktor aus Erythrozyten frei und produziert darüber hinaus auch selbst den V-Faktor. Wenn man auf Blutagarplatten Kolonien des β -hämolisierenden *S. aureus* mit hämophilen Bakterien gemeinsam verimpft, so gedeihen die hämophilen Bakterien nur in den Hämolysehöfen der Staphylokokkenkolonien. Man bezeichnet dieses Phänomen als Satelliten- oder Ammenphänomen (Abb. 10.3). *H. influenzae* benötigt sowohl den X- als auch den V-Faktor zum Wachstum, andere *Haemophilus*-Arten nur einen von beiden (s. u.).

Serologisch. Mit Hilfe von Antikörpern gegen die Kapselsubstanz ist *H. influenzae* in die Serotypen A–F typisierbar.

Antigennachweis in Körperflüssigkeiten. Kapselantigen läßt sich im Liquor oder Blut mit Hilfe von **Agglutinationstests** nachweisen; dabei werden Latexpartikel eingesetzt, die mit kapselspezifischen Antikörpern beladen sind. Das Antigen, falls vorhanden, bewirkt eine Vernetzung der Partikel, was als sichtbare Agglutination ablesbar wird. Die Antigennachweismethode hat den Vorteil, daß sie – neben der Schnelligkeit – auch dann positive Ergebnisse erbringt, wenn die Erreger vermehrungsunfähig und damit nicht mehr anzüchtbar sind, z. B. nach antibiotischer Behandlung. Außerdem eignet sie sich für die Notfalldiagnostik bei eitriger Meningitis.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. *H. influenzae* ist empfindlich gegenüber Amino- und Ureidopenicillinen, Cephalosporinen, und Chloramphenicol.

Penicillinasebildende Stämme sind in Zunahme begriffen.

Therapeutisches Vorgehen. Für die kalkulierte Initialtherapie der **Meningitis** bei unbekanntem Erreger wird Ceftriaxon empfohlen (7 Tage), das auch bei gesicherter *H. influenzae*-Genese gegeben wird. Bei Allergie gegen β -Laktamantibiotika kommt Chloramphenicol zum Einsatz. Da die entzündungsbedingte Schädigung (speziell Taubheit) bei der *Haemophilus*-Meningitis besonders ausgeprägt ist, wird vor Einleitung der Antibiotikatherapie eine Dexamethason-Therapie begonnen.

Für die kalkulierte Initialtherapie der **Sepsis** gilt das für die Sepsistherapie Gesagte (s. S. 919), d. h. es kommt Ceftriaxon plus Aminoglykosid zum Einsatz. Gezielt wird mit einem gegen β -Laktamase geschützten Penicillin, z. B. Augmentan, weiterbehandelt.

Eine unkomplizierte eitrige **Bronchitis** bedarf keiner Antibiotikatherapie. Bei akuten Schüben einer chronischen Bronchitis verordnet man Amoxicillin allein oder in Kombination mit einem β -Laktamasehemmer.

Für die Therapie der **Infektionen der Anhangsorgane** des Respirationstraktes, d. h. der Sinusitis oder Otitis media wird geschütztes Aminopenicillin (z. B. Augmentan) oder als orales Cephalosporin Cefaclor empfohlen.

Prophylaxe

Umgebungsprophylaxe. Eine Umgebungsprophylaxe wird ebenso wie bei Meningokokkenmeningitis auch bei HiB-Meningitis empfohlen: 20 mg/kg Körpergewicht Rifampicin täglich für vier Tage.

Schutzimpfung. Hierzu gibt es einen Konjugatimpfstoff. Die Ständige Impfkommision des Bundesgesundheitsministeriums (STIKO) empfiehlt die Schutzimpfung aller Kinder: 1. Impfung zu Beginn des 3. Lebensmonats mit weiterer Verabreichung im 5. und 13. Monat. Neue Zahlen belegen die große Wirksamkeit der Impfung: Seit Einführung des Impfstoffes ist die Inzidenz der HiB-Meningitis drastisch abgefallen (Abb. 10.4).

Meldepflicht. Die HiB-Meningitis ist, wie jede andere Form der Meningitis, meldepflichtig (§ 3, BSeuchG).



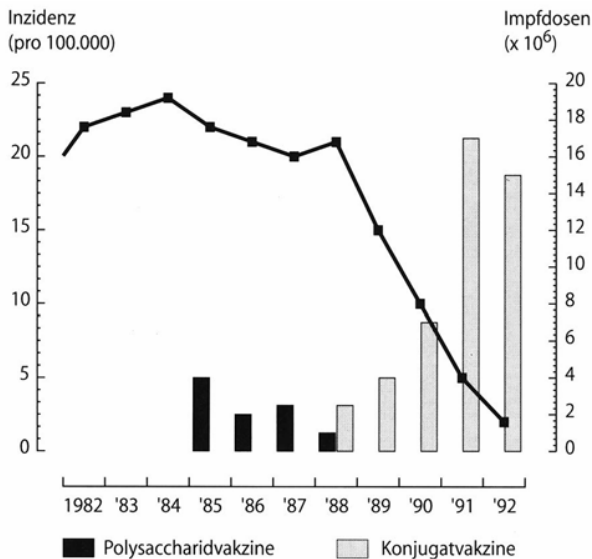


Abb. 10.4. Hib-Impfung: Senkung der Inzidenz

10.2 Haemophilus parainfluenzae

H. parainfluenzae gehört zur Standortflora des oberen Respirationstraktes. Auf Grund dieser Lokalisation muß er von *H. influenzae* abgegrenzt werden; er unterscheidet sich von diesem dadurch, daß er nur den Wachstumsfaktor V benötigt, von Faktor X jedoch unabhängig ist.

Als Krankheitserreger tritt *H. parainfluenzae* selten in Erscheinung, kann dann jedoch wie *H. influenzae* eitrige Lokalinfectionen, insbesondere im Respirationstrakt, und systemische Infektionen wie Sepsis, Meningitis und Endokarditis verursachen. Zusammen mit *H. aphrophilus* und *H. paraphrophilus* macht *H. parainfluenzae* 5% aller Endokarditiserreger aus.

Das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Infektionen mit *H. parainfluenzae* ist Ampicillin, das im Falle der Endokarditis mit einem Aminoglykosid kombiniert wird. In den letzten Jahren sind zunehmend β -laktamasebildende ampicillinresistente Stämme isoliert worden. Diese können mit Zweit- und Drittgenerations-Cephalosporinen oder mit Gyrasehemmern behandelt werden.

10.3 Haemophilus aphrophilus und Haemophilus paraphrophilus

Beide Arten verursachen Endokarditiden. Die Letalität der *Haemophilus*-Endokarditis gilt als hoch, wobei dies z. T. auf die schlechte Diagnostizierbarkeit und die gleichzeitige Resistenz gegen Penicillin G (Hauptmittel bei Endocarditis lenta) zurückzuführen sein dürfte. *H. aphrophilus* und *H. paraphrophilus* werden zur sog. **HACEK-Gruppe** gezählt, zu der auch die gleichfalls schlecht anzüchtbaren Endokarditiserreger *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae* gehören (s. S. 452f.).

Die Endokarditis durch beide Arten wird mit einer Kombination aus Ampicillin und Aminoglykosid behandelt.

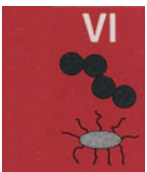
10.4 Haemophilus ducreyi

H. ducreyi ist der Erreger des *Ulcus molle*, einer der vier meldepflichtigen Geschlechtskrankheiten (s. S. 961 ff.).

Das *Ulcus molle* ist insbesondere in tropischen Ländern sehr häufig, häufiger auch als Syphilis und Gonorrhoe.

Der Erreger erreicht über Mikroläsionen das subepitheliale Gewebe. Dort adhärirt er mittels seiner Pili an Zellen und an extrazellulären Substanzen. Durch das Endotoxin des gramnegativen Stäbchens wird eine Entzündung induziert, die schließlich in ein Ulkus übergeht; an der Schädigung ist möglicherweise ein Zytotoxin beteiligt.

Hauptsächlich werden Männer befallen (90%). Nach sexueller Übertragung bildet sich an der Eintrittsstelle nach einer Inkubationszeit von 3–5 Tagen eine Papel aus, die nach einigen Tagen geschwürig zerfällt. Das entstehende Ulkus ist weich und sehr schmerzhaft, infizierte Frauen sind jedoch in 40% der Fälle asymptomatisch. Häufig sind mehrere Geschwüre vorhanden, diese sind zum Teil durch Autoinokulation entstanden. In der Hälfte der Fälle kommt es zur Entzündung der regionären Lymphknoten, die eitrig einschmelzen können. Differentialdiagnostisch muß stets an eine Syphilis gedacht werden, deren Primäraffekt als schmerzloses hartes Ulkus (*Ulcus durum*) in gleicher Lokalisation auftritt.



Die **Labordiagnose** wird mikroskopisch und durch Anzucht und Differenzierung gestellt. Im Grampräparat vom Abstrich unter dem Ulkusrand lassen sich fischzugartig angeordnete zarte gramnegative Stäbchen erkennen. Eine Differenzierung durch Anfärbung mit fluoreszeinformierten Antikörpern kann versucht werden. Die Anzucht gelingt nur auf angereicherten Spezialkulturmedien, stellt jedoch die definitive Diagnosemethode dar; der Erreger ist nur vom Faktor X abhängig. Differentialdiagnostisch wichtig ist, daß gleichzeitig eine Syphilisdiagnostik betrieben wird (s. S. 400 ff.).

Mittel der Wahl zur **Therapie** sind Makrolide (z.B. Erythromycin oral für 7 Tage). Die früher eingesetzten Tetracycline sind wegen der hohen Resistenzraten, z.B. in Thailand 99%, heute nicht mehr geeignet. Hohe Kosten und schlechte Compliance, bedingt durch tägliche mehrfache Medikamentengabe und mehrtägige Therapiedauer, haben zur Entwicklung kürzerer Therapieschemata geführt, von denen die hochdosierte Behandlung mit Ciprofloxacin über ein oder drei Tage derzeit in 95–100% der Fälle zur Heilung führt.



ZUSAMMENFASSUNG: Haemophilus

Bakteriologie. Fakultativ anaerobe gramnegative Stäbchen. Wachstum abhängig von Hämin (X-Faktor) und NADP (V-Faktor).

Vorkommen. H. influenzae: Pharyngalschleimhaut klinisch Gesunder. Weltweit. H. ducreyi: Tropen und Subtropen.

Resistenz. Sehr empfindlich gegen Umwelteinflüsse.

Epidemiologie. Sporadisches Auftreten von H.-influenzae-Erkrankungen, vornehmlich bei Kindern. H.-ducreyi-Infektionen in tropischen und subtropischen Ländern teilweise häufiger als Syphilis und Gonorrhoe.

Übertragung. H. influenzae: meist endogene Infektion. H. ducreyi: Geschlechtsverkehr.

Pathogenese. H. influenzae: antiphagozytäre Polysaccharidkapsel, IgAse-Bildung → Sepsis, Meningitis und Epiglottitis. H. ducreyi: Invasion des Erregers durch Mikroläsionen im Genitalbereich → Ulcus molle → eitriges Lymphadenitis.

Klinik. H. influenzae: Invasive Infektionen durch bekapselte Stämme (meist Typ B) hervorgerufen: Sepsis, Meningitis, Epiglottitis. Nicht bekapselte Stämme: Bei lokaler Abwehrschwäche eitriges Infektionen im HNO-Bereich. H. ducreyi: Inkubationszeit 3–5 Tage.

Entstehung eines schmerzhaften weichen Ulkus mit regionärer Lymphadenitis.

Labordiagnose. Erregernachweis H. influenzae: anspruchsvolle Nährböden, „Ammenphänomen“, Wachstumsfaktorabhängigkeit (X- und V-Faktor). H. ducreyi: Klinische Diagnosestellung! Mikroskopisch „fischzugartige“ gramnegative kokkoide Stäbchen aus dem Ulkusrand.

Therapie. H. influenzae: Ampicillin, Ceftriaxon. H. ducreyi: Amoxicillin mit β -Laktamasehemmer, Ciprofloxacin, Makrolide.

Immunität. H. influenzae: Wird humoral durch IgG verschiedener Klassen und Komplement vermittelt. H. ducreyi: Hinterläßt keine bleibende Immunität.

Prävention. H. influenzae: Aktive Immunisierung liefert zur Zeit noch keinen verlässlichen Schutz. H. ducreyi: Expositionsprophylaxe.

Meldepflicht. Meningitis durch H. influenzae. Ulcus molle durch H. ducreyi.

H. parainfluenzae: Gelegentlich (5%) Erreger von Lokal- und systemischen Infektionen.

H. aphrophilus und H. paraphrophilus: Als Mitglied der HACEK-Gruppe Erreger von Endokarditis.



Tabelle 11.1. Bordetella: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	gramnegative Stäbchen
aerob/anaerob	obligat aerob
Kohlenhydratverwertung	nein
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	verschieden
Katalase	positiv
Oxidase	verschieden
Besonderheiten	B. pertussis: benötigt komplexe Kulturmedien

Bordetellen sind eine Gattung kokkoider gramnegativer, einzeln oder paarweise liegender Stäbchen, die sich unter strikt aeroben Bedingungen vermehren. Sie oxidieren Aminosäuren; Zucker werden nicht gespalten (Tabelle 11.1). Alle Spezies tragen Pili (Fimbrien).

Tabelle 11.2. Bordetella: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
B. pertussis	Pertussis (Keuchhusten)
B. parapertussis	mildere Verläufe
B. bronchiseptica	selten, mildere Verläufe
B. avium	nur tierpathogen

Von den vier bekannten Arten (Tabelle 11.2) sind Bordetella (B.) pertussis und B. parapertussis unbeweglich; B. bronchiseptica und B. avium sind peritrich begeißelt und daher beweglich.

Bordetellen werden mit den Alcaligenes-Arten in der neuen Familie Alcaligenaceae zusammengefaßt.

VI

11.1 Bordetella pertussis

11.1.1 Beschreibung

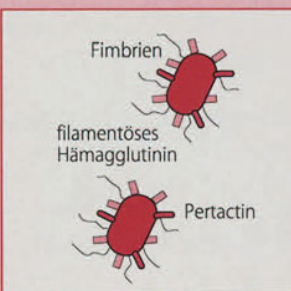
Aufbau

Kapsel. B. pertussis ist von einer Kapsel bzw. einer Schleimschicht umgeben.

O-Antigen. Wie alle Bordetellen-Spezies besitzt B. pertussis ein gemeinsames hitzestabiles O-Antigen, das ein Bestandteil der äußeren Membran ist.

K-Agglutinogen. Von den 14 bekannten hitzelablen K-Agglutinogenen der Bordetellen sind sechs für B. pertussis spezifisch. Die K-Agglutinogene werden für die Serotypisierung der Bordetellen herangezogen. Das Agglutinogen 2 ist mit Fimbrien assoziiert und besteht aus sich wiederholenden Untereinheiten von Proteinen (Molekulargewicht 22 kD).

Bordetella pertussis verursacht den Keuchhusten (Pertussis).



Bordetella pertussis
gramnegative Stäbchen
entdeckt 1900 von Bordet
und Gengou

Filamentöses Hämagglutinin (FHA). Das filamentöse Hämagglutinin ist ein Protein mit einem Molekulargewicht von 220 kD. Es agglutiniert Erythrozyten.

Pertactin. Das Pertactin ist ein Proteinbestandteil der äußeren Membran von *B. pertussis* (Molekulargewicht 69 kD). Es ist ein potentes Immunogen; spezifische Antikörper gegen dieses Protein können im experimentellen Mausinfektionsmodell Schutz gegen die letale Wirkung von *B. pertussis* vermitteln.

Extrazelluläre Produkte

Pertussistoxin. Das Pertussistoxin (PT) ist, ähnlich dem Diphtherietoxin und dem Cholera-toxin, eine **ADP-Ribosyl-Transferase**. Es besteht aus einem B-Anteil, der die Bindung an die Zielzelle vermittelt, und einem A-Anteil, der nach Eindringen in die Zelle enzymatisch aktiv wird. In der Folge werden hemmende G-Proteine ADP-ribosyliert und auf diese Weise in ihrer Funktion (Signalübertragung) behindert (s. S. 30).

Das Pertussis-Toxin besitzt eine Reihe weiterer biologischer Wirkungen: Es

- ruft eine Lymphozytose hervor (lymphocytosis promoting factor, LPF);
- sensibilisiert den Makroorganismus gegenüber Histamin;
- verstärkt die Insulin-Sekretion und erzeugt Hypoglykämie.

Trotz der Vielfalt der Effekte des PT ist nicht bekannt, wie die pertussigene Wirkung zustandekommt.

Adenylat-Zyklase-Toxin (ACT). Es fördert als Virulenzfaktor das Angehen der Infektion durch Hemmung der Phagozytose und anderer immunologischer Reaktionen. ACT tritt in die Zielzellen ein und wird durch das eukaryote Enzym Calmodulin aktiviert. ACT induziert einen Anstieg von cAMP in Granulozyten, Lymphozyten und in Monozyten. Ferner besitzt ACT hämolytische Aktivität und ist für die Hämolysezone, die auf Blutagar um *B. pertussis*-Kolonien entsteht, verantwortlich.

Tracheales Zytotoxin (TCT). Dieses wirkt spezifisch auf das zilienbesetzte respiratorische Epithel. Es kommt zur Ziliostase und zur Schädigung der ziliotragenden Zellen.

Dermonekrotisches Toxin. Dieses Toxin ist hitzestabil und verursacht nach intradermaler Injektion

Entzündung und nekrotische Läsionen im Mausinfektionsmodell. Es ruft eine Kontraktion der glatten Muskulatur hervor, die eine ischämische Nekrose induziert.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Bordetellen sind mäßig empfindlich gegen Austrocknung und Kälte. Sie können über 3–5 Tage im Staub, auf Plastikmaterial und auf Kleidern ihre Infektiosität behalten. Bordetellen sind sehr empfindlich gegen Fettsäuren.

Vorkommen

B. pertussis befällt den Respirationstrakt des Menschen, der den einzigen natürlichen Wirt darstellt.

Obwohl es keinen Beweis für einen chronischen Trägerstatus gibt, kann *B. pertussis* von symptomfreien Personen isoliert werden, die schutzgeimpft worden sind, selbst erkrankt waren oder Kontakt mit Erkrankten gehabt haben.

11.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Zu Beginn dieses Jahrhunderts waren Morbidität und Mortalität der Pertussis-Erkrankung in Westeuropa sehr hoch. Seit Anfang der 50er Jahre gibt es nur noch sporadische Epidemien, da seitdem die Pertussis-Vakzine weite Anwendung findet. Keuchhusten tritt das ganze Jahr über auf, besonders häufig aber im späten Winter und Frühjahr.

Die Krankheit zeichnet sich durch die hohe Letalität bei Kindern unter sechs Monaten aus. Jugendliche und Erwachsene mit atypischer oder typischer, nicht erkannter Erkrankung können wichtige Erregerreservoirs für Säuglinge und Kleinkinder darstellen.

Übertragung

Die Übertragung erfolgt in der Regel bei Hustenstößen durch Tröpfcheninfektion über eine Distanz von höchstens zwei Metern. Nur Patienten im katarhalischen Stadium und im frühen Konvulsivstadium, also in Stadien vor Auftreten des typischen Keuchhustens, wirken als Infektionsquelle.



Auch Patienten mit einer subklinischen Erkrankung sind kontagiös.

Pathogenese

Adhäsion. *B. pertussis* bzw. *B. parapertussis* haften und vermehren sich an den Zilien des Respirationstraktes (Kolonisation); sie dringen nicht weiter ein (Abb. 11.1).

Die Fimbrien auf der Oberfläche der Bordetellen und Pertactin sind an der initialen Anheftung an das Epithel beteiligt. Auch das filamentöse Hämagglutinin beteiligt sich an der initialen An-

heftung und Adhärenz von *B. pertussis* an das Epithel. Es übt keine toxische Aktivität aus, scheint jedoch ein wichtiges Immunogen zu sein.

Etablierung. An der Etablierung des Erregers sind durch Ausschaltung von Resistenzmechanismen das Adenylat-Zyklase-Toxin (Phagozytosehemmung) und das tracheale Zytotoxin (Ziliostase) beteiligt.

Gewebesbeschädigung. Hauptsächlicher Schädigungsfaktor von *B. pertussis* ist das **Pertussis-Toxin**; es löst die meisten systemischen Wirkungen aus. Allerdings scheint es für den Keuchhusten nicht allein ursächlich zu sein, da *B. parapertussis*, die kein Pertussis toxin produziert, ebenfalls Keuchhusten verursachen kann (Abb. 11.1).

Klinik

Stadienablauf. Die **Inkubationszeit** dauert 7–14 Tage. Darauf folgt ein ebenso langes Prodromalstadium (**Stadium catarrhale**) mit Schnupfen, erhöhter Temperatur und Abgeschlagenheit.

Das daran anschließende **Stadium convulsivum** ist durch die typischen Hustenattacken gekennzeichnet. Diese steigern sich bis zum apnoischen Intervall: Der Husten hört auf, und es erfolgt eine jähe, hörbare Inspiration. Nach einigen Sekunden beginnt dann die Reprise in Gestalt eines zweiten Hustenanfalls; diese endet mit starkem Schleim- und Speichelfluß und evtl. mit Erbrechen.

Die Anfälle sind nachts häufiger und schwerer als am Tage; im Extremfall können 40–50 Anfälle pro Tag auftreten. Zu Beginn dieses Stadiums zeigt sich ein typisches Blutbild mit deutlicher Leukozytose und relativer Lymphozytose. Es folgt das **Stadium decrementi**, in dem die Anfälle allmählich an Intensität abnehmen. Dieses Stadium dauert ca. 3–6 Wochen an.

Komplikationen. **Sekundärinfektionen**, wie Pneumonie und Otitis media, treten am häufigsten in Erscheinung. **Zerebrale Anfälle** kommen bei 2% der stationär aufgenommenen infizierten Kinder vor, in 0,3% kommt es zu einer Enzephalopathie. Auch Todesfälle sind bekannt.

Immunität

Im Verlauf der Infektion werden antibakterielle und antitoxische Antikörper gebildet. Immunglobulin A als Schleimhautantikörper dient der direk-

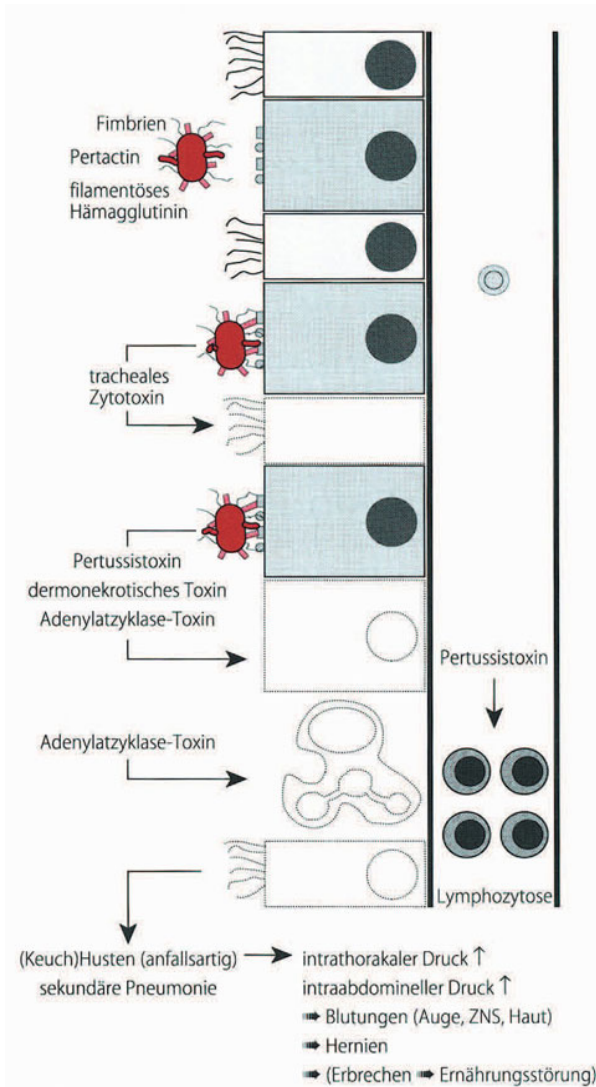


Abb. 11.1. Pathogenese des Keuchhustens (Pertussis)

ten Abwehr der Bakterien im Respirationstrakt, indem es der Anheftung der Erreger am Ziliarepithel entgegenwirkt. IgM und IgG als zirkulierende Antikörper entfalten antibakterielle und antitoxische Wirksamkeit, wobei der hauptsächlichste Schutz auf antitoxischen Antikörpern beruht. Zirkulierende Antikörper gegen *B. pertussis* werden während der Erkrankung erst ab dem 15. bis 25. Tag nach Beginn der klinischen Symptomatik gefunden. Sie erreichen ihre höchsten Werte in der 8. bis 10. Woche nach Krankheitsbeginn. Eine IgA-Antwort auf *B. pertussis* kommt offensichtlich nur bei natürlicher Infektion zustande, nicht aber nach aktiver Impfung. Die durch eine natürliche Infektion erworbene Immunität hält jahrzehntelang an, die durch aktive Schutzimpfung erworbene kürzer. Zweiterkrankungen kommen gelegentlich vor.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt in der Anzucht des Erregers und seiner anschließenden biochemischen Differenzierung.

Untersuchungsmaterial. Material der Wahl ist heute der *Nasopharyngealabstrich* mittels Kalziumalginattupfer, der die herkömmliche sog. Hustenplatte abgelöst hat. Hierbei ist zu beachten, daß der Erreger nur im Stadium catarrhale angezüchtet werden kann. Im Stadium convulsivum, in dem die typischen Hustenattacken auftreten, kann der Erreger hingegen nur noch selten kulturell nachgewiesen werden.

Anzucht. Die Anzucht erfolgt auf Selektivkulturmedien. Das Kulturmedium der Wahl zur Erstisolation ist Kartoffel-Glycerin-Blutagar nach Bordet-Gengou mit Zusatz von Aktivkohle und Cefalexin. Die Inkubation erfolgt bei 37 °C unter aeroben Bedingungen bei erhöhter CO₂-Spannung. Die Bebrütungsdauer beträgt bis zu sieben Tagen.

Die Kolonien von *B. pertussis* werden vom 3. Tag der Bebrütung an für das bloße Auge sichtbar. Sie haben ein zartes, tautropfenartiges Aussehen und einen Durchmesser von weniger als 1 mm.

Mikroskopie. Die kleinen, gramnegativen Bakterien lagern sich einzeln, paarweise oder in kleinen Zusammenballungen; ihre Länge beträgt weniger als 1 µm. Bei der Gramfärbung erfolgt eine langsame Aufnahme des Gegenfarbstoffes Safranin; eine schwache Anfärbung ist daher für Bordetellen charakteristisch.

Es gibt einen mikroskopischen Erregernachweis mittels *direkter Immunofluoreszenz (DIF)*, der sowohl vermehrungsfähige als auch abgestorbene Erreger nachweist und daher auch dann positive Ergebnisse zu liefern vermag, wenn die Anzucht nicht mehr gelingt. Die Sensitivität dieses Verfahrens liegt bei optimaler Durchführung bei ca. 60%.

Biochemische Differenzierung. Die Mitglieder der Gattung *Bordetella* metabolisieren die üblichen Zucker nicht; Gelatine wird nicht verflüssigt, Indol und H₂S werden nicht produziert, und die meisten Stämme sind schwach katalase-positiv. Die Oxidationsreaktion ist bei *B. pertussis* positiv und bei *B. parapertussis* negativ.

Serologie. Der Antikörpernachweis wird mittels ELISA oder KBR geführt. Antikörper der IgG-, IgM- und IgA-Klasse können mit Hilfe der ELISA-Technik bestimmt werden. Da IgA-Antikörper nur bei der natürlichen Infektion gebildet werden, sind sie meist nicht länger als sechs Monate nachweisbar und werden daher zur Diagnostik einer frischen Infektion herangezogen. Zu berücksichtigen ist, daß Säuglinge in den ersten Lebensmonaten nicht zuverlässig oder nur in geringem Umfang IgA bilden. Hier muß der IgM-Antikörpernachweis parallel geführt werden. IgM und IgG können auch im Rahmen einer Schutzimpfung erhöht sein.

Insgesamt ist der diagnostische Wert der Serologie wegen der verzögerten Antikörpersynthese gering. Bei epidemiologischen Untersuchungen kann sie jedoch hilfreich sein.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. *B. pertussis* ist gegen Cotrimoxazol und Aminopenicilline sowie Makrolide empfindlich.

Therapeutisches Vorgehen. Bei frühzeitiger Gabe, d.h. während der Inkubationszeit und während des Stadium catarrhale, vermögen *Makrolide* als Mittel der Wahl die Erkrankung abzuschwächen. Makrolide eliminieren *B. pertussis* innerhalb weniger Tage. Die Patienten sind dann nicht mehr kontagiös. Makrolide eignen sich auch als Prophylaxe für exponierte Personen.

Wenn sie im Stadium convulsivum gegeben werden, haben Antibiotika keinen Einfluß mehr auf den klinischen Verlauf des Keuchhustens, wohl deshalb, weil sie die Wirkung bereits produzierter Toxine nicht beeinflussen.



Für eine sichere Schutzwirkung eines Anti-Pertussis-Immunglobulins fehlt bisher jeder Anhalt.

Prävention

Schutzimpfung. Seit 1995 ist in Deutschland der **azelluläre Impfstoff** gegen Pertussis für die Grundimmunisierung ab dem 3. Lebensmonat zugelassen. Dieser ist ein Mehrkomponenten-Impfstoff und enthält inaktiviertes oder genetisch verändertes Pertussistoxin, filamentöses Hämagglutinin, Pertactin und ggf. einen Fimbrienanteil. Der azelluläre Impfstoff weist gegenüber dem früher üblichen Vollbakterienimpfstoff eine geringere Nebenwirkungsrate (Lokal- und Fieberreaktion) und eine höhere Effektivität auf.

Die Grundimmunisierung umfaßt drei i.m.-Injektionen im Abstand von 4–6 Wochen, meist als Kombinationsimpfung Diphtherie-Pertussis-Tetanus (DPT). Sie soll unmittelbar nach vollendetem 2. Lebensmonat eingeleitet werden. Eine Auffrischungsimpfung erfolgt ein Jahr nach Beendigung der Grundimmunisierung. Der Impfschutz beginnt in der Regel nach der zweiten Injektion und erreicht 4–8 Wochen nach der dritten Injektion seinen Höhepunkt. Drei Wochen später tritt ein Abfall ein, wenn nicht eine Auffrischung oder eine natürliche Infektion für die Aufrechterhaltung des Impfschutzes sorgen. Der durch Impfung erworbene Schutz läßt im Laufe der Zeit nach, daher

können in der Jugend geimpfte Personen im Erwachsenenalter an Pertussis erkranken.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) der Bundesregierung empfiehlt seit 1995 eine Grundimmunisierung aller Säuglinge und Kleinkinder gegen Pertussis.

Chemoprophylaxe. Eine Chemoprophylaxe mit Makroliden ist bei Familienmitgliedern und engen Kontaktpersonen möglich.

Meldepflicht (§ 3 BSeuchG). Meldepflicht besteht in Deutschland zur Zeit nur im Todesfalle.

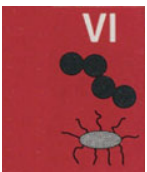
11.2 Andere Bordetellen

B. parapertussis befällt den Respirationstrakt des Menschen, der den einzigen natürlichen Wirt darstellt. Dort verursacht *B. parapertussis* mildere Verlaufsformen des Keuchhustens.

B. bronchiseptica ist ein primär tierpathogener Erreger, der nur selten aus menschlichem Untersuchungsmaterial isoliert wird. In seltenen Fällen wird sie als Keuchhustenerreger angesehen.

B. parapertussis und *B. bronchiseptica* besitzen zwar das für das Pertussistoxin kodierende Gen, das Toxin wird jedoch infolge einer Mutation in der Promotorregion des Gens nicht gebildet.

B. avium ist nur tierpathogen.





ZUSAMMENFASSUNG: Bordetellen

Bakteriologie. Obligat aerobes, gramnegatives Stäbchen mit besonderen Ansprüchen an Nährböden und Kulturbedingungen. Drei Arten beim Menschen: *B. pertussis*, *B. parapertussis* und *B. bronchiseptica*.

Vorkommen. Weltweit verbreitet. *B. pertussis* und *parapertussis* finden im Menschen ihren einzigen natürlichen Wirt, *B. bronchiseptica* in erster Linie im Tierreich.

Resistenz. Infektiosität der Erreger bleibt in Staub und auf Kleidern 3–5 Tage lang erhalten. Bordetellen sind mäßig empfindlich gegen Umwelteinflüsse (Kälte, Austrocknung).

Epidemiologie. Weltweite Verbreitung. Hoher Kontagiositätsindex. Endemisches Auftreten in größeren Städten, besonders im Winter und Frühling.

Zielgruppe. Säuglinge und Kleinkinder.

Übertragung. Durch Tröpfcheninfektion im katarrhalischen und frühen Konvulsivstadium.

Pathogenese. Adhärenz an Flimmerepithelien des Respirationstraktes → Vermehrung auf den Epithelien → Produktion von Exotoxinen → Beeinflussung intrazellulärer cAMP-Spiegel und der Signaltransduktion.

Virulenzfaktoren. Fimbrien, Hämagglutinine, Pertactin, Exotoxine.

Zielgewebe. Respiratorisches Flimmerepithel. Toxinwirkung auf mononukleäre Zellen nachgewiesen.

Klinik. Inkubationszeit 1–2 Wochen. Stadium catarrhale ebenfalls ca. 1–2 Wochen; anschließend Stadium convulsivum (ca. 3–6 Wochen); Stadium decrementi. Gesamtkrankheitsdauer 6–12 Wochen. Komplikationen: Bronchopneumonie, Otitis media, neurologische Komplikationen.

Labordiagnose. Untersuchungsmaterial: Nasopharyngealabstrich. Erregernachweis: Kulturell durch Anzucht auf Spezialnährböden, mikroskopisch durch direkte Immunfluoreszenz. Antikörpernachweis durch ELISA oder KBR.

Therapie. Mittel der Wahl: Makrolide. Mit Beginn des Stadium convulsivum kann der Krankheitsverlauf durch Antibiotika nicht mehr beeinflusst werden. Toxinwirkung kann noch nicht beeinflusst werden.

Immunität. Bildung antibakterieller und antitoxischer Antikörper. Immunität ist nach überstandener Erkrankung von jahrzehntelanger Dauer, Zweiterkrankungen können jedoch vorkommen.

Prävention. Aktive Impfung: Neuer azellulärer Impfstoff seit kurzem verfügbar. Laut neuer Impfempfehlungen der STIKO ist bei allen Säuglingen und Kleinkindern ab dem 3. Lebensmonat eine Grundimmunisierung gegen Pertussis durchzuführen. Chemoprophylaxe: Makrolide bei engen Kontaktpersonen.

Meldepflicht. Tod.



Tabelle 12.1. Legionella: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	gramnegative Stäbchen
aerob/anaerob	aerob, kapnophil
Kohlenhydratverwertung	nein
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	ja
Katalase	positiv
Oxidase	verschieden
Besonderheiten	Bedarf an Cystein

Legionellen (Gattung: Legionella) sind gramnegative unbekapselte Stäbchenbakterien, die weder unter aeroben noch unter anaeroben Bedingungen Zucker verwerten können und Cystein als Wachstumsfaktor benötigen (Tabelle 12.1).

Der Name leitet sich aus der Entdeckungsgeschichte des Erregers ab: Im Juli 1976 brach nach einem Jahrestreffen der Kriegsveteranenorganisati-

Tabelle 12.2. Legionellen: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
L. pneumophila	Legionärskrankheit Pontiac-Fieber (Enzephalopathie) (Endokarditis)
L. micdadei	Pittsburgh-Pneumonie Pontiac-Fieber
L. feeleii L. anisa	Pontiac-Fieber

on „American Legion“ in Philadelphia bei 182 der 4400 Teilnehmer eine schwere Allgemeininfektion mit dominierender Lungensymptomatik auf, an der schließlich 29 Personen starben (Tabelle 12.2).

Anschließende bakteriologische Untersuchungen durch das CDC führten nach wenigen Monaten zur Entdeckung des Erregers.

VI



12.1 Legionella pneumophila

Legionella (*L.*) pneumophila ist der typische Vertreter der Gattung Legionella (Tabelle 12.1); er verursacht die Legionellose (Legionärskrankheit), eine schwere Pneumonie (Tabelle 12.2).



Legionella pneumophila
Stäbchenbakterien
mit coiled macrophage,
entdeckt 1977 von
J.E. McDade et al.

12.1.1 Beschreibung

Aufbau

Zellwand. *L. pneumophila* zeigt den typischen Wandaufbau gramnegativer Bakterien. Charakteristisch ist der hohe Gehalt an verzweigten Fettsäuren, Phosphatidylcholin und Phospholipiden in der äußeren Membran.

Geißeln. Legionellen sind monotrich oder lophotrich begeißelt.

Plasmide. Umweltisolate besitzen Plasmide, die zu epidemiologischen Zwecken analysiert werden können.

Extrazelluläre Produkte

L. pneumophila bildet verschiedene Enzyme und Hämolsine; deren Funktion in der Pathogenese ist jedoch bislang nicht geklärt.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Gegen äußere Einflüsse sind Legionellen vergleichsweise unempfindlich.

Vorkommen

Legionellen kommen im Wasser und in Erdproben vor. Sie werden aus Kühltürmen, Klimaanlage, aus fließenden und stehenden Gewässern, Wasserleitungen, Wasserhähnen und Abwässern isoliert. Hier sind die Infektionsquellen für den Menschen zu suchen. In der freien Natur sind Legionellen mit autotrophen Mikroorganismen, z. B. mit Eisen-Mangan-Bakterien, vergesellschaftet, auf die sie als Kohlenstoff- und Energiequelle angewiesen sind, oder sie vermehren sich in freilebenden Amöben, wie z. B. *Acanthamoeben* oder *Naegleria*-Arten.

12.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Legionellose treten sowohl sporadisch als auch epidemisch und als nosokomiale Infektionen auf. Ihre Häufigkeit wird in den USA auf 12 bis 58 Erkrankungsfälle pro 100 000 Einwohner geschätzt. Vermutlich gehen etwa 15% aller Pneumonien auf Legionellen zurück.

In den Sommermonaten tritt die Legionellen-Pneumonie gehäuft auf.

Übertragung

Der Erreger wird aerogen erworben, eine Übertragung von Mensch zu Mensch findet jedoch nicht statt.

Pathogenese

Nach der Übertragung geht die Legionellen-Infektion an, wenn disponierende Faktoren vorliegen; die Manifestationsrate wird auf 1–9 % geschätzt.

Nach pilusvermittelter Adhärenz wird der Erreger in besonderer Weise phagozytiert (coiling phago-

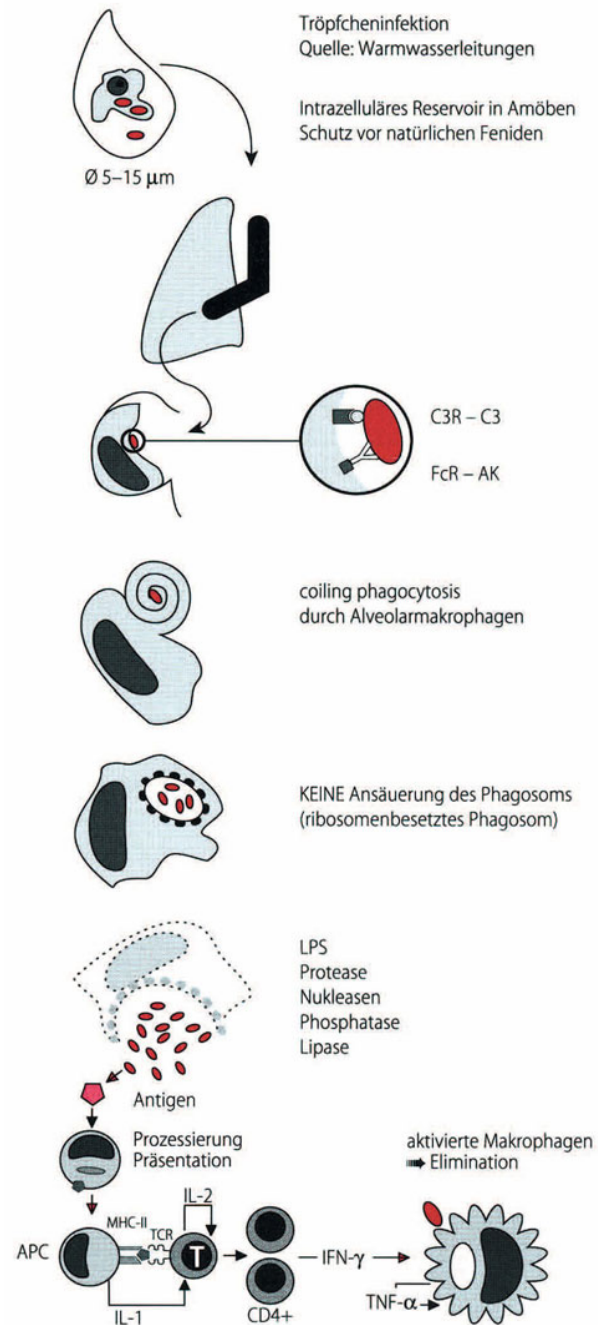


Abb. 12.1. Pathogenese der Legionellenpneumonie

gocytosis), entgeht jedoch der intrazellulären Abtötung (Abb. 12.1). Der Erreger induziert eine Entzündungsreaktion, in deren Verlauf sich an den Absiedlungsherden Akkumulationen von neutro-



philen Granulozyten und Makrophagen bilden; diese Nekroseherde finden sich in den Alveolen und Alveolarsepten, nicht jedoch in den Bronchien.

Aus dem primären Herd in der Lunge kann der Erreger septisch metastasieren und sich in der Haut und in tiefen Organen, z. B. Herz, Leber, Pankreas, Darm, absiedeln.

Klinik

Legionellen-Pneumonie (Legionärskrankheit). Die Erkrankung beginnt nach einer Inkubationszeit von 2–10 Tagen mit Fieber und Kopfschmerzen. Verwirrheitszustände, Desorientiertheit sowie Lethargie deuten auf eine Beteiligung des ZNS hin. Gelegentlich können auch Durchfälle auftreten. Meistens sind die Patienten älter als 50 Jahre und abwehrgeschwächt, Raucher oder Alkoholiker. Unbehandelt führt die Erkrankung in 5–15 % der Fälle zum Tode.

Pontiac-Fieber. Nach einer Inkubationszeit von 1–2 Tagen entwickeln sich Husten, Schnupfen und Halskratzen. Viele Patienten klagen über Schwindel, Photophobie, Verwirrtheit oder Muskelschmerzen. Die Körpertemperatur ist erhöht. Die Krankheit dauert 2–5 Tage.

Immunität

Die Abwehr von Legionellen hängt wahrscheinlich wesentlich von einer intakten T-Zell-Abwehr ab.

Labordiagnose

Die Erregersicherung erfolgt durch Antigennachweis im Urin sowie durch mikroskopische Darstellung und Anzucht aus Respirationstraktsekret.

Untersuchungsmaterial. Geeignet sind für die Mikroskopie und Anzucht bronchoalveoläre Lava-geflüssigkeit (BAL) und für den Antigennachweis Urin.

Transport. Die Materialien sollen rasch ins Labor geschickt werden. Dieses muß über die Verdachtsdiagnose Legionellose informiert werden, damit bei der Anzucht geeignete Spezialkulturmedien

verwendet und die Bebrütungsdauer angepaßt werden können.

Mikroskopie. Nach Anfärbung mit fluoreszeimarkierten Antikörpern lassen sich die Erreger direkt in BAL-Präparaten mikroskopisch darstellen (direkter Immunfluoreszenztest).

Anzucht. Für die Anzucht sind cysteinhaltige Spezialkulturmedien (BCYE-Agar) erforderlich; diese werden 10 Tage lang unter kapnophilen Bedingungen bebrütet. Die Identifizierung eines Isolats erfolgt durch direkte Immunfluoreszenz (s. o.).

Serologische Diagnostik. Der Antigenbestimmung im Urin erfolgt mittels ELISA (derzeit nur L. pneumophila Serotyp 1). Für epidemiologische Zwecke können Antikörper im Serum bestimmt werden.

Therapie

Mittel der Wahl zur Behandlung der Legionellose sind Makrolide, z. B. Erythromycin, in schweren Fällen mit Rifampicin kombiniert.

Auch Chinolone sollen eine gewisse Wirksamkeit gegen Legionellen haben; Cephalosporine sind dagegen unwirksam. Die Beachtung der „Legionellen-Lücke“ hat praktische Bedeutung angesichts der breiten Anwendung von oralen Cephalosporinen bei Atemwegsinfektionen, insbesondere bei ambulant erworbenen Pneumonien.

Prävention

Allgemeine Maßnahmen. Angesichts des ubiquitären Vorkommens ist ein umfassender Schutz der Bevölkerung nicht möglich. Im Vordergrund stehen die Beseitigung von Infektionsquellen durch eine geeignete Wasserversorgung, eine sachgerechte Installation und Wartung von Leitungssystemen und Klimaanlage sowie die Vermeidung legionellenhaltiger Aerosole. Bei gefährdeten Personen ist die Beseitigung der disponierenden Abwehrschwäche anzustreben.

Meldepflicht. Eine Meldepflicht besteht in einigen Bundesländern, als Ergänzungsverordnung zum BSeuchG, bei Erkrankung und Tod.





ZUSAMMENFASSUNG

Bakteriologie. Gramnegatives Stäbchen-Bakterium mit hohen Ansprüchen an das Kulturmedium (Cystein).

Vorkommen. Im Wasser, speziell in freilebenden Amöben, Duschen, Klimageräten etc.

Übertragung. Wasser-Aerosole.

Pathogenese. Ansiedlung in der Lunge, granulomatöse Entzündung.

Klinik. Pneumonie (Legionärskrankheit), Pontiac-Fieber.

Immunität. T-zell-vermittelte Immunität.

Labordiagnose. Antigennachweis im Urin, Mikroskopie und Anzucht aus Bronchiallavagen; Differenzierung im Referenzlabor.

Therapie. Makrolid, ggf. in Kombination mit Rifampicin.

Prävention. Wasser- und Klimaanlagehygiene, Beseitigung der Abwehrschwäche. Meldepflicht in einigen Bundesländern.

12.2 Andere Legionellen

Zu diesen zählen neben einer Vielzahl andere Arten *L. micdadei*, der Erreger der Pittsburgh-Pneumonie und von Pontiac-Fieber-Ausbrüchen sowie

L. feeleii und *L. anisa*, die ebenfalls bei Pontiac-Fieber-Ausbrüchen isoliert werden konnten (Tabelle 12.2, s. S. 326).



Anthropozoonoseerreger ohne Familienzugehörigkeit: Listerien, Brucellen, Francisellen und Erysipelothrix

M. MIELKE, H. HAHN

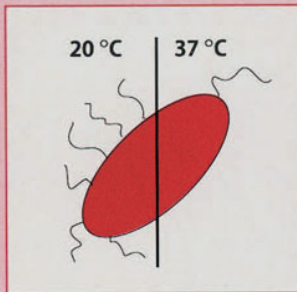
Tabelle 13.1. Anthropozoonoseerreger: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriose Sepsis Granulomatosis infantiseptica Meningoenzephalitis
<i>Brucella abortus</i>	Morbus Bang
<i>B. melitensis</i>	Malta-Fieber
<i>B. suis</i>	
<i>B. canis</i>	
<i>Francisella tularensis</i>	Tularämie
<i>F. novicida</i>	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Erysipeloid (Schweinerotlauf) Endokarditis

In diesem Kapitel werden vier Gattungen von Bakterien zusammengefaßt, die z.Z. taxonomisch nicht zu einer Familie zugeordnet werden und deren gemeinsames Merkmal die Verursachung von Anthropozoonosen ist (Tabelle 13.1).

13.1 Listerien

Von den sieben bekannten Arten verursacht die bedeutendste humanpathogene Spezies, *Listeria (L.) monocytogenes*, Allgemein- und Lokalinfektionen bei Tieren und Menschen, v.a. bei abwehrschwächten Erwachsenen, aber auch bei Schwangeren, Ungeborenen (intrauterin) und Neugeborenen.



Listeria monocytogenes
grampositive Stäbchen,
temperaturabhängige
Beißelung
entdeckt 1926 von Murray
bei Tieren und 1929 von
Nyfeldt beim Menschen

Listerien sind eine Gattung grampositiver, beweglicher, nicht-sporenbildender Stäbchenbakterien, die sich aerob und anaerob vermehren (Tabelle 13.2).

Die Gattung wird keiner Familie zugeordnet.

Die von *Listeria (L.) monocytogenes* hervorgerufene Listeriose wurde in Unkenntnis des Erre-

gers erstmalig von Henle 1893 als „Pseudotuberkulose bei neugeborenen Zwillingen“ beschrieben. Das Bakterium wurde 1926 von E. G. D. Murray und Mitarbeitern in Cambridge als Erreger einer Sepsis bei Kaninchen und Meerschweinchen isoliert. 1929 beobachtete Nyfeldt die gleichen Bakterien als Krankheitserreger beim Menschen. Die heute gültige Bezeichnung erfolgte zu Ehren des englischen Chirurgen Joseph Lister (1827–1912), des Begründers der Antiseptik. Monocytogenes bedeutet monozytoseerzeugend und drückt aus, daß die septischen Formen der Listeriose bei Na-

Tabelle 13.2. *Listeria*: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	grampositive Stäbchen
aerob/anaerob	fakultativ anaerob
Kohlenhydratverwertung	fermentativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	ja
Katalase	positiv
Oxidase	negativ
Besonderheiten	Wachstum bei 4 °C Acetoin-Produktion (VP-Reaktion) Äsculinspaltung

gern und gelegentlich auch bei Menschen von einer Monozytose begleitet werden.

13.1.1 Beschreibung

Aufbau

Listerien bilden Geißeln aus, jedoch keine Sporen oder Kapsel. Bei einer Wachstumstemperatur von 20°C sind die Geißeln peritrich angeordnet, was eine charakteristische End-über-End-Beweglichkeit zur Folge hat. Bei 37°C hingegen entwickeln sich die Geißeln nur polar, und die Beweglichkeit ist lediglich schwach ausgebildet.

Extrazelluläre Produkte

L. monocytogenes sezerniert ein porenbildendes Toxin, das Listeriolysin. Es ruft die β -Hämolyse auf bluthaltigen Nährböden hervor, die virulente von avirulenten Spezies oder Stämmen zu unterscheiden erlaubt. In der Pathogenese ist es für das Überleben der Bakterien im Inneren von Phagozyten entscheidend.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Listerien sind sehr widerstandsfähig gegen äußere Einflüsse. So überleben sie in Kulturmedien bei 4°C für 3–4 Jahre; in Heu, Erde, Stroh, Silofutter und Milch halten sie sich über mehrere Wochen oder Monate. Auch gegenüber Hitze sind die Erreger relativ resistent. Diese Eigenschaft ist bei der Pasteurisierung von Milch bedeutsam, da sie die Infektion über Milchprodukte (insbesondere Käse) erklärt. Die Fähigkeit zum Wachstum bei niedrigen Temperaturen (z.B. 4°C) hat darüber hinaus zur Folge, daß sich *L. monocytogenes* in kontaminierten Speisen (Käse, Salat, kontaminiertes Fleisch) auch im Kühlschrank vermehren kann.

Vorkommen

Listerien kommen im Darm von Haus- und Wildtieren sowie des Menschen vor. Sie lassen sich darüber hinaus ubiquitär aus Erdproben, aus Wasser, aus Abfällen und aus pflanzlichem Material isolieren. Häufig finden sie sich in Milch und Milchprodukten.

13.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Listerien verursachen typischerweise Infektionen bei beruflich Exponierten (Metzger, Landwirte, Veterinäre), bei Personen mit einer geschwächten Immunität sowie bei Schwangeren und deren Frucht.

Die Listeriose tritt i. a. sporadisch auf; nach Genuß kontaminierter Nahrungsmittel können aber auch lokale Ausbrüche entstehen. In Deutschland liegt die Prävalenz der Listeriose bei etwa 2–4 Fällen pro 1 Million Einwohner und Jahr. Hier und in Frankreich ist die Listeriose neben Röteln und Toxoplasmose die häufigste pränatale Infektion. Neben der Sepsis bzw. Meningitis durch *B-Streptokokken* und der *E.-coli*-Meningitis ist sie auch die häufigste schwere bakterielle Infektion des Neugeborenen.

Übertragung

Erwachsene infizieren sich entweder beim Umgang mit infizierten Tieren oder durch Aufnahme kontaminierter Tierprodukte wie Milch oder Käse. Daneben ist auch eine Aufnahme durch kontaminierte pflanzliche Nahrungsmittel möglich. Die Infektion geht daher in der Regel vom Darm aus.

Da Listerien ubiquitär vorkommen, ist es im Einzelfall schwierig, die Quelle einer Infektion aufzufindig zu machen. Laborinfektionen sind beschrieben, ebenso Infektionen bei Ärzten und Hebammen anlässlich der Geburt eines listerieninfizierten Kindes.

Erfolgt die Infektion während der Schwangerschaft, so ist eine transplazentare Übertragung auf den Fötus bzw. Embryo möglich.

Pathogenese

Je nach Eintrittsort und Immunstatus des Patienten unterscheidet man:

Lokale Listeriose. Patienten mit lokaler Listeriose infizieren sich, meist berufsbedingt, beim Umgang mit kontaminierten Tiermaterialien. Der Erreger gelangt über kleine Verletzungen der Haut oder über die Konjunktiva in den Körper und ruft an der Eintrittsstelle eine eitrige Entzündung hervor. Der lokale Lymphknoten wird in das Geschehen



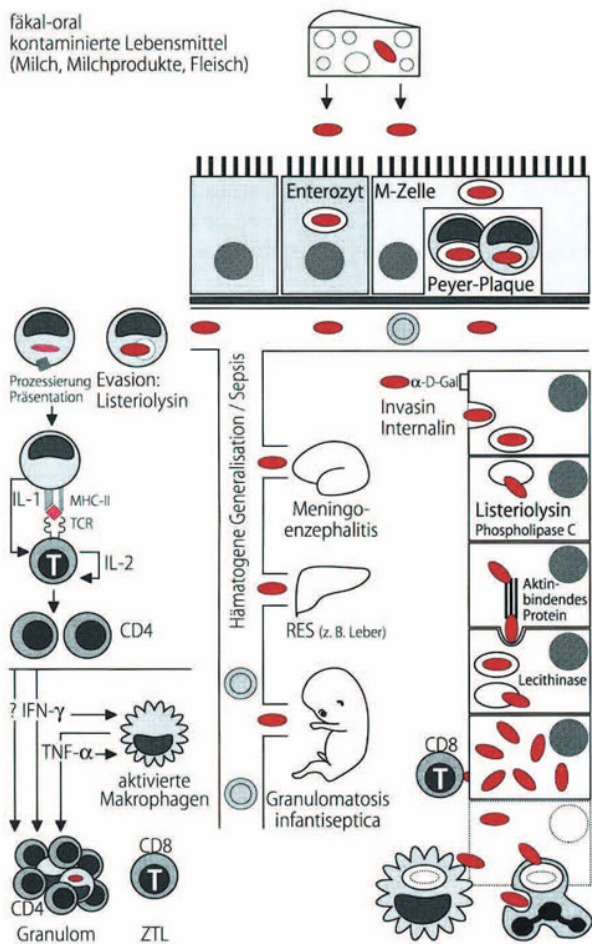


Abb. 13.1. Pathogenese und Rolle der Virulenzfaktoren bei der Listeriose

einbezogen und schwillt an (okulo-glanduläre Form). Da die Patienten über eine normale Abwehr verfügen, kann die Infektion auf dieser Stufe begrenzt werden, und die Erreger gelangen nicht in nennenswerten Mengen in die Blutbahn.

Systemische Listeriose. Patienten mit systemischer Listeriose sind typischerweise immungeschwächt: Alte Patienten, Feten und Neugeborene, Alkoholiker oder Patienten unter medikamentöser Immunsuppression, wie Transplantatempfänger oder Tumorpatienten. Kortison ist bei medikamentös Immungeschwächten der wesentliche prädisponierende Faktor. Der Darm stellt die hauptsächliche Eintrittspforte dar. Die Aufnahme der Erreger erfolgt mit kontaminierter Nahrung (Milch, Käse, Gemüse).

Vom Darm ausgehend dringt *L. monocytogenes* meist über die M-Zellen der Peyerschen Plaques im Dünndarm oder direkt durch Invasion von Enterozyten in den Wirtsorganismus ein (Abb. 13.1). Entweder frei oder in infizierten Makrophagen erreichen sie über die Lymphbahnen des Mesenteriums die regionären (mesenterialen) Lymphknoten. Da die unspezifische Infektabwehr bei Immungeschwächten zur Eradikation der Bakterien unfähig ist, dringen die Erreger über den Ductus thoracicus in die Blutbahn vor. Bei ihrer Passage durch Milz und Leber werden freie Listerien von residenten Makrophagen aufgenommen. Mittels des porenbildenden Toxins Listeriolysin, das sich an das Cholesterol von Zellmembranen anlagert, verlassen die Bakterien das Phagosom und dringen in das Zytoplasma vor, wo sie sich ungehemmt vermehren. Die Infektion der Wirtszellen führt zur Ausschüttung chemotaktischer Faktoren mit der Akkumulation von neutrophilen Granulozyten in kleinen Abszessen. Die angelockten Phagozyten können die infizierten Zellen erkennen und lysieren. Die darauf folgende Vermehrung und Aktivierung von spezifischen T-Zellen, die die folgenden vier Tage in Anspruch nimmt, führt über die Effektivierung der Antigenerkennungsmechanismen sowie der phagozytären Effektormechanismen zur endgültigen Überwindung der Infektion. Diese ist typischerweise mit einer Allergie vom verzögerten Typ und Granulombildung verbunden. Patienten, die an einer Listeriose versterben, zeigen als Ausdruck der mangelhaften Immunantwort überwiegend Mikroabszesse und *keine* Granulome in den infizierten Organen. Ist die bakteriämische Phase ausgeprägt, z.B. bei mangelhafter Funktion der residenten Makrophagen in der Leber bei Leberzirrhose, so kommt es zum direkten Befall von Leberzellen sowie zu einem Übergang der Bakterien im Plexus chorioideus in die Liquorräume des Gehirns und schließlich zur Meningitis/Meningoenzephalitis.

Ein Sonderfall von temporärer Immunsuppression ist die Schwangerenlisteriose mit nachfolgender Infektion des Föten bzw. des Neugeborenen. Dabei kommt es bei der Mutter in den meisten Fällen nur zu einer symptomarmen Bakteriämie. Nach diaplazentarer Übertragung auf das Ungeborene entwickelt dieses jedoch eine schwere Sepsis, die Granulomatosis infantiseptica.

Rolle der Virulenzfaktoren. Der bedeutsamste Virulenzfaktor von *L. monocytogenes* ist das *Liste-*



riolysin. Es erzeugt Poren in der Membran der Phagosomen und bahnt dem Bakterium freien Zugang zum Zytoplasma. Auf diesem Mechanismus basiert der intrazelluläre Parasitismus der Listerien. Nach Eintritt in das Zytoplasma führt die polare Bildung eines aktinbindenden Proteins zur Anhäufung wirtszellulären Aktins. Es bildet sich ein Schweif aus polymerisiertem Aktin, der die Erreger im Zytoplasma voranschleibt. Mittels dieses Mechanismus formt das Bakterium Ausstülpungen der Wirtszelle und induziert die Aufnahme durch die Nachbarzelle. So breiten sich die Bakterien von Zelle zu Zelle aus, ohne jeden Kontakt mit extrazellulären Abwehrmechanismen wie Komplement oder spezifischen Antikörpern.

Klinik

Lokale Listeriosen. Je nach Eintrittspforte des Erregers kommen folgende Formen der lokalen Listeriose vor:

- Die zerviko-glanduläre Form entsteht, wenn die Erreger oral aufgenommen werden. Es entwickeln sich Lymphknotenschwellungen im Hals- und Rachenbereich.
- Die okulo-glanduläre Form äußert sich als eitrig- Konjunktivitis und entwickelt sich dann, wenn die Erreger mit der Augenschleimhaut in Kontakt gelangen.
- Bei der lokalen Listeriose der Haut kommt es zu einer eitrig-pustulösen Erkrankung mit Lymphangitis.

Sepsis. Patienten mit Listerien-Sepsis zeigen die allgemeinen Symptome einer Sepsis (Fieber, Milztumor, Hypotonie und Schock mit Multiorganversagen). Listerien lassen sich in diesen Fällen häufig aus dem Blut anzüchten. Die Erkrankung ist mit einer Letalität von über 50% belastet.

Meningitis. Im Rahmen einer bakteriämischen Streuung kann sich eine Meningitis entwickeln, die sich klinisch nicht von anderen Formen bakterieller Meningitis unterscheidet. Der Erreger läßt sich aus dem Liquor anzüchten. Die Letalität schwankt zwischen 12 und 43%. Entscheidend ist ein frühzeitiges Einleiten einer Ampicillintherapie. In seltenen Fällen kommt es im Rahmen einer Listeriose zu einer Rhombenzephalitis oder zu einem Hirnabszeß.

Listeriosen anderer Organe. Neben dem ZNS können im Rahmen einer systemischen Listeriose

auch andere Organe befallen werden. Es resultieren Hepatitis, Bronchitis, Pneumonie, Glomerulonephritis, Orchitis, Epididymitis, Peritonitis, Cholezystitis oder Endokarditis.

Schwangerenlisteriose. Die Schwangerenlisteriose ist die häufigste Ausprägung der Listerieninfektion. Sie ist deshalb von besonderer Bedeutung, weil sie für den Fötus tödlich sein kann. Listerieninfektionen können in jeder Phase der Schwangerschaft entstehen; sie häufen sich aber im 3. Trimenon.

Bei der Mutter entwickeln sich häufig lediglich Fieber und Rückenschmerzen, so daß diese Symptome als „grippaler Infekt“ oder als andere Bagatellinfektion abgetan werden. Fieber und Schmerzen können ohne Therapie abklingen. Eine positive Blutkultur ist der einzige Beweis für diese Form der Listerieninfektion, wird aber, weil diese Verdachtsdiagnose selten gestellt wird, nur selten durchgeführt.

Die Listerieninfektion der Schwangeren kann sich als Plazentitis oder Endometritis äußern, die ihrerseits einen Abort nach sich ziehen kann.

Transplazentare Listerieninfektion (Granulomatosis infantiseptica). Erfolgt die Infektion der Schwangeren nach dem 3. Schwangerschaftsmonat, d.h. wenn der Plazentarkreislauf ausgebildet ist, kann es transplazentar zur Listeriose des Fötus kommen.

Die betroffenen Föten entwickeln ein typisches Krankheitsbild, die Granulomatosis infantiseptica. Es bilden sich multiple Infektionsherde in Leber, Milz, Lungen, Nieren und Hirn, die zum Teil eitrig, zum Teil granulomatös imponieren.

Ein durch Infektion in utero vorgeschädigtes Neugeborenes kann nach der Geburt Läsionen im Schlund und in der Haut in Form von Papeln oder Ulzerationen aufweisen. Auch Konjunktivitis oder Meningitis bzw. Meningoenzephalitis kommen vor. Die Letalität beträgt fast 100%; Heilungen bei frühzeitig einsetzender Therapie sind jedoch beschrieben worden.

Perinatale Listerieninfektion. Wenn der mütterliche Geburtskanal mit *L. monocytogenes* besiedelt ist und perinatale Komplikationen aufgetreten sind, die eine Infektion des Neugeborenen begünstigen (z.B. vorzeitiger Blasensprung), kann sich das Neugeborene unter der Geburt infizieren und eine Sepsis und/oder Meningitis entwickeln. Diese Erkrankungen treten unmittelbar nach der Geburt auf („early onset“).



Postnatale Listerieninfektion. Bei der postnatalen Neugeborenen-Listeriose stammen die Erreger aus der Umgebung. Es kommt bei dieser Form in der Regel zu einer Meningitis. Die Erkrankung setzt in diesen Fällen einige Tage nach der Geburt ein („late onset“).

Immunität

Die Fähigkeit, in Epithelzellen einzudringen und sich von Zelle zu Zelle auszubreiten, ohne das intrazelluläre Milieu zu verlassen, hat zur Folge, daß Antikörper bei der Überwindung der Infektion ohne Bedeutung sind. Die strenge Abhängigkeit der Erregerabwehr von spezifischen T-Zellen hat die Infektion zu einem Modell für die Analyse T-zell-vermittelter Mechanismen werden lassen. Unspezifische Abwehrmechanismen in Form einer Mikroabszeßbildung setzen zwar schon 24 h nach Infektion ein, sind jedoch lediglich zu einer Hemmung des exponentiellen Wachstums der Bakterien in Milz und Leber in der Lage. Ohne die Entwicklung spezifischer T-Zellen, die mindestens vier Tage benötigt, kommt es regelhaft zu akut letalen oder chronischen Infektionen. Erst die Aktivierung von Makrophagen durch $CD4^+$ -T-Zellen sowie die Lyse infizierter parenchymaler Zellen durch $CD8^+$ -T-Zellen führt zur Überwindung der Infektion und langandauernder Immunität gegen eine Zweitinfektion. Die Aktivierung von $CD4^+$ -T-Zellen geht mit der Ausschüttung von $TNF-\alpha$ und $IFN-\gamma$ einher, welche über die Aktivierung von Chemokinsekretion und Hochregulierung von Adhäsionsmolekülen auf der Oberfläche benachbarter Endothelzellen zur Akkumulation von Monozyten in den Granulomen führen.

Labordiagnose

Schwerpunkt der Diagnose der Listeriose ist der Erregernachweis mittels Anzucht.

Untersuchungsmaterialien, Transport. Geeignete Untersuchungsmaterialien sind, je nach Lokalisation des Krankheitsprozesses: Liquor, Blut, Fruchtwasser, Mekonium, Plazenta, Lochien, Menstrualblut, Eiter oder Gewebeproben (Knochenmark, Lymphknoten). Beim Transport sind außer der Verwendung eines Transportmediums keine besonderen Maßnahmen zu beachten, um das Überleben von *L. monocytogenes* zu sichern.

Anzucht. Listerien vermehren sich unter aeroben und anaeroben Bedingungen. Die optimale Wachstumstemperatur liegt zwischen $30-37^\circ C$, Vermehrung kann jedoch auch bei $4^\circ C$ erfolgen. Bei der Isolierung von Listerien aus Materialien, die eine Mischflora enthalten, nutzt man diese Eigenschaft aus (Kälte-Isolierung).

Listerien gedeihen am besten auf bzw. in komplex zusammengesetzten Kulturmedien, wie Blutagar oder Tryptikase-Soja-Bouillon. Auf Blutagar bilden Listerien innerhalb von 24 h kleine weißliche Kolonien. Die Kolonien virulenter Stämme sind von einem kleinen β -Hämolysehof umgeben. In flüssigen Kulturmedien zeigen Listerien bei Zimmertemperatur eine charakteristische Beweglichkeit, bei der sich die Bakterien aufgrund der peritrichen Begeißelung „purzelbaumartig“ bewegen (Nachweis im hängenden Tropfen).

Mikroskopie. Die grampositiven Stäbchen sind $1-3 \mu m$ lang und haben einen Durchmesser von $0,5 \mu m$. In frischen Patientenisolaten erscheinen Listerien oft kokkoid und sind in Paaren gelagert, so daß sie mit Pneumokokken oder Enterokokken verwechselt werden können. Die Gefahr der Verwechslung mit Enterokokken besteht umso mehr, als beide Gattungen resistent gegen Cephalosporine sind. Weitere Verwechslungen sind mit Korynebakterien, *Erysipelothrix rhusiopathiae* und Streptokokken möglich.

Biochemische Leistungsprüfung. Typisch für die Gattung *Listeria* ist die Spaltung von Äsculin. Eine Differenzierung zwischen den Arten der Gattung *Listeria* wird aufgrund des Hämolyseverhaltens sowie der biochemischen Leistungsprüfung vorgenommen (Bunte Reihe), die sich v.a. auf das Zuckerspaltungsmuster stützt.

Serologische Gruppenbestimmung. Mit Hilfe von Antiseren gegen somatische und Geißel-(H)-Antigene läßt sich *L. monocytogenes* in Serogruppen einteilen. Die Bedeutung der Serotypisierung für epidemiologische Fragestellungen ist jedoch gering, da die überwiegende Zahl klinischer Isolate nur drei weitverbreiteten Serotypen (1/2a; 1/2b und 4b) angehört.

Serologie. Serologische Methoden zum Nachweis einer Listerieninfektion haben keinen allgemeinen Eingang in die Routine-Diagnostik gefunden.



Therapie

Aminopenicilline (Ampicillin) sind die Mittel der Wahl. Auch die Ureidopenicilline sind wirksam. In schweren Fällen sollte bei der Therapie ein Aminopenicillin mit einem Aminoglykosid kombiniert werden. Bei Penicillinallergie kann mit TMP/SMZ behandelt werden. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Krankheitsbild. Sie sollte bei Enzephalitis sechs Wochen betragen.

Prävention

Allgemeine Maßnahmen. Angesichts der ubiquitären Verbreitung von Listerien sind Maßnahmen

zur Erregereradikation in der Umwelt wenig erfolgreich. Schwangere sollten ungekochte Milch und Weichkäse meiden. Es empfiehlt sich auch, ungekochte Lebensmittel, Milch oder Käse nicht über längere Zeit im Kühlschrank zu halten. In Krankenhäusern besteht die Gefahr eines Hospitalismus bei Geburt eines listerieninfizierten Kindes. In einem solchen Fall müssen Wöchnerin und Neugeborenes isoliert und die üblichen Desinfektionsmaßnahmen durchgeführt werden.

Meldepflicht (§ 3 BSeuchG). Erkrankung und Tod an konnataler (diaplazentar erworbener) Listeriose sowie Listeriose des ZNS (Meningitis, Meningoenzephalitis und Enzephalitis) sind meldepflichtig.



ZUSAMMENFASSUNG: *L. monocytogenes*

Bakteriologie. Grampositives, bewegliches, nicht-sporenbildendes Stäbchen. Fakultativ anaerob, Wachstum bei 37 °C, aber auch bei 4 °C.

Vorkommen. Ubiquitär in der Umwelt und im Darm von Mensch und Tier.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Hoch.

Übertragung. Peroral mit kontaminierten Lebensmitteln bzw. endogen vom Darm ausgehend. Von der infizierten Mutter diaplazentar auf den Fötus oder perinatal (vaginal) auf das Neugeborene.

Epidemiologie. Inzidenz 2–4 pro 1 Million Einwohner in Deutschland. Einer der häufigsten bakteriellen Erreger perinataler Infektionen. Zielgruppe: Schwangere, Föten, Neugeborene, beruflich Exponierte (Veterinäre), Immunsupprimierte.

Pathogenese. Lokale oder systemische Allgemeininfektionen, die durch zunächst eitrige,

später granulomatöse Reaktionen in befallenen Organen gekennzeichnet sind.

Virulenzfaktoren. Ausgeprägte Invasivität und Fähigkeit zur Evasion aus der Phagozytosevakuole und Ausbreitung von Zelle zu Zelle aufgrund der Bildung von Invasin, Listeriolysin und aktinbindendem Protein.

Zielgewebe. Makrophagenreiche Organe wie Milz, Leber, Knochenmark.

Klinik. Uncharakteristische Symptome einer Allgemeininfektion, Sepsis, Meningitis, Abort, Früh- und Totgeburten.

Immunität. T-zell- und makrophagenabhängig.

Diagnose. Erregernachweis durch Anzucht.

Therapie. Aminopenicilline oder Ureidopenicilline, ggf. in Kombination mit einem Aminoglykosid.



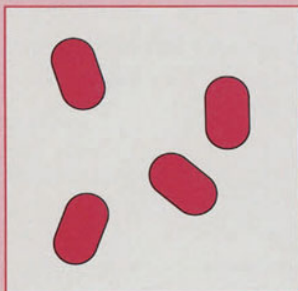
13.2 Brucellen

Brucellen sind eine Gattung gramnegativer kurzer Stäbchen; sie sind unbeweglich und bilden keine Sporen (Tabelle 13.3).

Die Gattung *Brucella* (*B.*) umfaßt eine Spezies, *B. melitensis*, mit verschiedenen Biovarien, denen aus historischen Gründen der Rang einer Spezies mit bestimmten, jeweils bevorzugten Wirten (Rinder, Schafe, Ziegen, Schweine, Hunde) eingeräumt wird.

Die Brucellose wurde, in Unkenntnis des Erregers, 1859 erstmalig als Entität beschrieben. Der Erreger des „Maltafiebers“, *B. melitensis*, wurde 1887 von dem australischen Bakteriologen Sir David Bruce (1855–1931) aus der Milz eines verstorbenen britischen Soldaten auf Malta isoliert. Der dänische Bakteriologe Bernhard Lauritz Frederik Bang (1848–1932) entdeckte 1896 *B. abortus* bei Kühen, die an seuchenhaftem Verkalben erkrankt waren. *B. suis* wurde 1914 aus einem Schweinefötus angezüchtet.

Die obligat pathogenen Zoonose-Erreger *B. abortus* (M. Bang, Rinder), *B. melitensis* (Maltafieber, Schafe und Ziegen) und *B. suis* (Schweine) verursachen akute oder chronische Allgemeininfektionen beim Menschen, die durch undulierendes Fieber oder eine Kontinua und durch granulomatöse Gewebereaktionen gekennzeichnet sind.



Brucellen
gramnegative Stäbchen,
entdeckt 1887 von
D. Bruce (*B. melitensis*);
1896 von Bang (*B. abortus*)

Tabelle 13.3. *Brucella*: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	gramnegative Stäbchen (kurz)
aerob/anaerob	aerob, kapnophil
Kohlenhydratverwertung	oxidativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	nein
Katalase	positiv
Oxidase	positiv
Besonderheiten	Urease-Produktion

13.2.1 Beschreibung

Aufbau

Brucellen folgen dem allgemeinen Bauplan gramnegativer Bakterien. Geißeln, Fimbrien oder eine Kapsel fehlen. Sie tragen in ihrer äußeren Membran Antigene, die dem Endotoxin der Enterobakterien weitgehend entsprechen, deren toxische Potenz jedoch geringer ist.

Extrazelluläre Produkte

Bisher sind keine von Brucellen aktiv sezernierten Produkte bekannt. Während des Wachstums werden jedoch lösliche Bestandteile mit antigenen Eigenschaften, wie z.B. die im periplasmatischen Spalt lokalisierte Superoxiddismutase, an das Milieu abgegeben.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Brucellen sind gegen die Einwirkung von Hitze und Desinfektionsmitteln empfindlich. Sie werden in wäßriger Suspension durch Temperaturen von mehr als 60°C innerhalb von 10 min abgetötet. Bei Umgebungstemperaturen überleben sie allerdings Tage bis Wochen in Urin, Staub, Wasser und Erde. Ebenso halten sie sich lange in Milch und Milchprodukten. Diese Tatsache ist epidemiologisch bedeutsam, da die Bakterien von infizierten Tieren über die Brustdrüse in der Milch, bzw. mit der Plazenta ausgeschieden werden.

Vorkommen

Die Brucellose ist eine Zoonose. Die Bakterien finden sich insbesondere im Urogenitaltrakt von Rin-

dern (*B. abortus*), Schweinen (*B. suis*), Ziegen und Schafen (*B. melitensis*). Dort verursachen sie eine Plazentitis mit Abort bzw. Sterilität. Die Plazenta dieser Tiere begünstigt das Wachstum der Brucellen durch den Gehalt an Erythritol. Die Tiere können eine chronische Infektion mit lebenslanger Persistenz der Erreger, insbesondere in den Brustdrüsen und folglich langdauernder Ausscheidung in der Milch aufrechterhalten. Durch tierische Ausscheidungen kann auch der Boden kontaminiert sein.

13.2.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Weltweit werden jährlich etwa 500 000 Fälle von Brucellose des Menschen erfaßt. Infektionen durch *B. melitensis* kommen vorwiegend in den Anrainerlandern des Mittelmeeres, in Lateinamerika und in Asien vor. Infektionen durch *B. abortus* waren früher in Mitteleuropa häufig; heute sind sie dank effektiver Kontrollmaßnahmen und Tötung brucellenverseuchter Rinderbestände nahezu verschwunden. In Deutschland entstehen die Brucellosefälle (1997: 25 gemeldete Fälle) im wesentlichen durch importierte Milchprodukte aus solchen Ländern, in denen die Brucellose noch endemisch ist (z. B. Ziegen- oder Schafskäse aus Bulgarien, Griechenland oder der Türkei). Voraussetzung für die Kontamination ist, daß nicht-pasteurisierte Milch zur Verarbeitung kommt.

Die endemische Brucellose findet sich expositionsbedingt vorwiegend bei Landwirten, Metzgern, Veterinären, Molkerei- und Schlachthausarbeitern. Bei diesem Personenkreis erfolgen Schmierinfektionen beim Umgang mit infizierten Tieren.

Übertragung

Brucellen werden von infizierten Tieren mit der Milch (wichtigster Übertragungsweg für den Menschen), dem Urin, den Fäzes oder mit der Plazenta bei Geburt oder Abort ausgeschieden. Durch letztere erfolgen eine Kontamination der Umwelt und eine Übertragung auf andere Tiere, aber auch auf Landwirte und Veterinäre. Alle Infektionen des Menschen lassen sich direkt oder indirekt (Verzehr kontaminierter Speisen) auf Tierkontakt zurück-

führen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch findet nicht statt.

Pathogenese

Brucellosen sind zyklische Allgemeininfektionen.

Invasion. Die Erreger gelangen durch kleine Hautverletzungen, durch die Konjunktiven oder über den Magen-Darm-Trakt, in seltenen Fällen auch nach Inhalation über die Lunge, in den Körper. Dort werden sie zunächst von polymorphkernigen Granulozyten und insbesondere Makrophagen aufgenommen und zu den nächstgelegenen Lymphknoten transportiert. Von dort können Brucellen über die Lymphe in die Blutbahn gelangen und sich hämatogen in makrophagenreiche Organe wie Milz, Leber, Knochenmark und Lungen ausbreiten. Auch die Testes, die Gallenblase und die Prostata sowie das ZNS können befallen werden. Im Gegensatz zu den Haustieren zeigen Brucellen beim Menschen keinen Tropismus für den Urogenitaltrakt. Normales Serum zeigt aufgrund des Gehaltes an Komplement antibakterielle Aktivität gegen Brucellen, wobei *B. melitensis* weniger empfindlich ist als die anderen Spezies, was zur höheren Virulenz dieses Erregers beitragen könnte.

Gewebeschädigung. In den befallenen Organen bilden sich durch Aktivierung spezifischer T-Zellen entzündliche Granulome aus Makrophagen und Lymphozyten. Insgesamt ähnelt die Pathogenese der Brucellosen derjenigen anderer durch fakultativ intrazelluläre Bakterien hervorgerufener Krankheiten, wie Tuberkulose, Typhus oder Tularämie.

Klinik

Die Brucellosen, und zwar sowohl *M. Bang* als auch das Maltafieber, sind zyklische Allgemeininfektionen, die jedes Organ betreffen und die subklinisch, akut oder chronisch verlaufen können. Häufig sind die Symptome uncharakteristisch.

Subklinisch verlaufende Brucellosen. Bis zu 90% aller Infektionen mit *Brucella* verlaufen subklinisch. Sie lassen sich nur über den Nachweis spezifischer Antikörper beim Patienten erkennen und sind Ausdruck erfolgreicher humoraler und zellulärer Abwehrreaktionen des Wirtsorganismus.

Akute bis subakute Brucellosen. Bei klinisch apparenten Verläufen beginnen die Symptome



nach einer Inkubationszeit von 2–3 Wochen bis zu einigen Monaten entweder schleichend (meist bei *B. abortus*) oder abrupt (häufiger bei *B. melitensis*). Krankheitszeichen sind Fieber, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Nachtschweiß. Der Fieberverlauf erstreckt sich über 7–21 Tage und kann von 2–5tägigen fieberfreien Intervallen unterbrochen sein. Dieser Fiebertyp hat zur Bezeichnung „*febris undulans*“ (undulierendes Fieber) geführt. Häufig besteht eine psychische Veränderung im Sinne einer Depression. Objektivierbare Krankheitszeichen wie Lymphknoten-, Milz-, Leberschwellung sind bei dieser Form gering ausgeprägt.

Chronische Brucellosen. Etwa 5% aller Patienten mit einer symptomatischen Brucellose erleiden nach Abklingen der akuten Krankheitserscheinungen einen Rückfall. Rückfälle können bis zu zwei Jahren nach primärer Erkrankung auftreten. Auch in chronischen Fällen (Krankheitsdauer länger als ein Jahr) zeigen die Patienten häufig nur uncharakteristische Symptome. Beobachtet werden Affektlabilität, Depression und Schlaflosigkeit. Gelegentlich verkennt der Arzt derartige Fälle und tut sie unter der Fehldiagnose einer Hypochondrie ab. Bei chronischen Verläufen besteht häufig eine Hepatosplenomegalie.

Lokalisierte Infektionen. Chronische Verläufe können sich auch als persistierende Infektionsfoki in Knochen, Leber oder Milz manifestieren. Obwohl die Leber nahezu immer betroffen ist, fehlen meist Zeichen einer deutlichen Leberschädigung. Eine Leberzirrhose resultiert aus der Infektion in der Regel nicht. In sehr seltenen Fällen können Brucellen auch eine Cholezystitis, Pankreatitis oder Peritonitis auslösen. Häufiger ist der Befall von Knochen und Gelenken, insbesondere in Form einer Sacroiliitis. Andere Manifestationen sind Arthritis und Bursitis. Neurologische Komplikationen treten in weniger als 5% der symptomatischen Patienten als Meningitis mit lymphozytärer Pleozytose auf. Kardiovaskuläre Komplikationen (<2% der symptomatischen Patienten) manifestieren sich als Endokarditis. In seltenen Fällen (<2% der symptomatischen Patienten) kommt es zu einer Epididymo-Orchitis. Bei Befall des Knochenmarks resultieren Anämie, Leukopenie und Thrombopenie.

Der Befall der Lunge kann mit Husten und Dyspnoe einhergehen. Die hilären und paratrachealen

Lymphknoten können anschwellen. Meist handelt es sich um eine interstitielle Pneumonie. Pleuraexsudate gehören gelegentlich zum Bild der pulmonalen Brucellose. Todesfälle an *M. Bang* kommen fast nie vor, während *B.-melitensis*-Infektionen aufgrund der Endokarditis zum Tode führen können.

Immunität

Die Wirtsreaktion auf Brucellen ist zunächst unspezifisch und später sowohl humoraler als auch zellulärer Natur, wobei den T-Zellen die entscheidende Rolle bei der Überwindung der Infektion zukommt. T-Zellen sind für die Bildung der Granulome verantwortlich. Im Verlauf der Infektion werden Antikörper der Klassen IgM, IgA und IgG gebildet, wobei IgM-Antikörper mit Spezifität für Brucellen-LPS während der ersten Woche nach Infektion auftreten. Der IgM-Titer fällt anschließend ab und gibt nach weiteren 7–14 Tagen einem ansteigenden spezifischen IgG-Spiegel Raum. Bei chronischen Brucellosen bestehen erhöhte IgG-Titer über lange Zeit, während der persistierende Nachweis von IgM-Antikörpern auch bei gutartigen Verläufen vorkommen kann. Die Antikörper haben einen opsonisierenden Effekt und bewirken eine verstärkte Phagozytose durch die Kupfferzellen der Leber. Bei Zweitinfektion hat dies einen bevorzugten Befall der Leber zur Folge.

Die Antikörper sind unter anderem gegen freigesetzte Antigene von *Brucella* sowie gegen die O-Antigene des LPS gerichtet. Eine Besonderheit von Brucellen besteht in ihrer ausgeprägten Fähigkeit, T-zell-unabhängig Antikörper zu induzieren. Hierfür ist die besondere Struktur der O-Antigene des Brucellen-LPS verantwortlich.

Die Ausbildung eines protektiven immunologischen Gedächtnisses läßt sich anhand des Schutzes gegenüber einer Zweitinfektion demonstrieren, in deren Verlauf die Granulombildung und Typ-IV-Allergie rascher als bei der Erstinfektion erfolgen.

Unmittelbar nach Infektion lassen sich Monokine (IL-1, MIP-1 α u. β , IL-6, TNF- α , IL-12) sowie IFN- γ in der Milz und Leber infizierter Tiere nachweisen. Die Zytokinproduktion erreicht mit dem Gipfel der Erregerlast in Milz und Leber ihr Maximum, danach fällt sie rasch ab. Die von spezifischen T-Zellen produzierten Zytokine entsprechen einem Th1-Muster (viel IFN- γ , kein IL-4).



Labordiagnose

Die Diagnose einer Brucellose beruht auf der Anzucht der Erreger sowie dem Nachweis spezifischer Antikörper.

Untersuchungsmaterialien. Zur Diagnostik eignen sich, je nach Lokalisation des Infektionsprozesses, Blut, Knochenmark, Liquor, Urin oder Gewebeproben bzw. Serum.

Anzucht. Brucellen benötigen für die Anzucht komplex zusammengesetzte Kulturmedien, z.B. Tryptikase-Soja-Bouillon oder -Agar. Sie vermehren sich langsam unter aeroben Bedingungen bei Temperaturen zwischen 20–40 °C; das Optimum liegt bei 37 °C. Fünf bis 10% CO₂ in der Atmosphäre können das Wachstum begünstigen. Bei Verdacht auf eine Brucellose sollte die Kultur nicht vor Ablauf von vier Wochen beendet werden. Sichtbare Kolonien sind frühestens nach zweitägiger Bebrütung zu erwarten. Im Grampräparat frisch angezüchteter Bakterien finden sich gramnegative kokkoide Stäbchen.

Eine Gattungsdiagnose kann durch Agglutination abgetöteter Erreger mit Antiseren gegen Brucella-Antigene gestellt werden. Die Artendiagnose beruht auf biochemischen Tests (Bunte Reihe).

Serologie. Ein Agglutinationstest unter Verwendung von schonend abgetöteten Brucellen dient dem Nachweis von Antikörpern im Patientenserum (Brucellen-Widal). Mit dieser Methode sind Antikörper frühestens zwei Wochen nach Infektion nachzuweisen. Ein sensitiverer Nachweis bedient sich des ELISA.

Brucellergen-Test. In der Veterinärmedizin kommt ein intradermaler Hauttest mit Brucellenantigen (Brucellergen) zur Auslösung einer spezifischen Typ-IV-Allergie zur Anwendung. Eine positive Reaktion beweist das Vorhandensein spezifi-

scher T-Helfer-Zellen und damit eine vorausgegangene Infektion.

Antibiotikaempfindlichkeit. Brucellen sind empfindlich gegen Streptomycin, Gentamicin, Tetracycline, Ampicillin, Rifampicin, Cotrimoxazol und Chinolone. Gegen Penicillin G sind sie resistent.

Therapeutisches Vorgehen. Therapie der Wahl ist die orale Applikation von Doxycyclin (200 mg/d) und Rifampicin (600 mg/d) für sechs Wochen, um Rückfälle zu vermeiden. Beide Medikamente haben eine gute Penetrationsfähigkeit in befallene Zellen. Bei Kindern und Schwangeren ist eine Therapie mit Cotrimoxazol sowie mit Rifampicin möglich. Obwohl Chinolone eine gute In-vitro-Wirksamkeit zeigen, ist ihre alleinige Anwendung mit einer hohen Rückfallrate belastet. Befall der Knochen oder der Herzklappen kann eine chirurgische Therapie erforderlich machen.

Prävention

Allgemeine Maßnahmen. Bei der Bekämpfung der Brucellosen stehen allgemeine Maßnahmen, wie Tötung infizierter Tierbestände, Kadaververnichtung und Importkontrolle von Tieren und Tierprodukten im Vordergrund. Damit kommt der Diagnose in der Veterinärmedizin eine besondere Bedeutung zu. Eine wichtige lebensmittelhygienische Maßnahme ist das Pasteurisieren von Milch.

Impfung. Es stehen zwei verschiedene Lebendimpfstoffe für die Verwendung in der Veterinärmedizin, B. abortus Stamm 19 und B. melitensis Stamm Rev-1, zur Verfügung. Da die Brucellose in Deutschland nicht vorkommt, findet diese Schutzimpfung hier keine Anwendung.

Meldepflicht (§ 3 BSeuchG). Erkrankung, Tod.





ZUSAMMENFASSUNG: Brucellen

Bakteriologie. Gramnegative, kokkoide, unbewegliche und aerob wachsende Stäbchen. Benötigen komplexe Kulturmedien und gegebenenfalls CO₂-haltige Atmosphäre. Werden durch biochemische Reaktionen identifiziert. Drei wichtige humanpathogene Arten: *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Hohe Resistenz gegen Austrocknung, lange Überlebenszeit in Erde, Wasser, Fäzes, Kadavern, Milchprodukten, aber hitzeempfindlich.

Vorkommen. Urogenitaltrakt von trächtigen Schafen, Rindern, Ziegen. Brustdrüse chronisch infizierter Tiere, kontaminierter Boden.

Epidemiologie. Weltweit verbreitete Zoonose. In einigen Ländern endemisch, in Deutschland selten (1997: 25 Fälle).

Übertragung. In Deutschland hauptsächlich durch importierte Milchprodukte und bei Touristen in Mittelmeer-Anrainerländern durch Milch, Schafs- und Ziegenkäse.

Bei beruflich Exponierten (Bauern, Veterinäre, Schlachthausarbeiter, Metzger, Laborpersonal) Umgang mit Geweben oder Ausscheidungen infizierter Tiere.

Pathogenese. Fakultativ intrazelluläre Erreger. Vom Primäraffekt aus Vordringen in Lymphknoten, danach Generalisation und Befall in-

nerer Organe. Dort granulomatöse, bei *B. melitensis* auch eitrige Reaktionen.

Virulenzfaktoren. Weitgehend unbekannt; Endotoxin.

Zielgewebe. Makrophagenreiche Organe (Milz, Leber, Knochenmark).

Klinik. Generalisierte Infektion mit verschiedenen Organmanifestationen. Undulierendes Fieber. Akute, chronische und subklinische Verlaufsformen, letztere am häufigsten (90%).

Immunität. Überwiegend T-zell-abhängig, langanhaltend.

Diagnose. Erregeranzucht aus Blut, Gewebibiopsiematerial. Immunologischer Hauttest (Brucellergen-Reaktion), Serologie (z.B. Agglutinationsreaktion mit Patientenserum, Brucellen-Widal).

Therapie. Aminoglykoside, Tetracycline, Rifampicin.

Prävention. Allgemeine Hygienemaßnahmen: Überwachung und Ausrottung infizierter Tierbestände, Kadavernichtung, Importaufsicht, Pasteurisierung von Milch.

Meldepflicht. Erkrankung, Tod.

VI



13.3 Francisellen

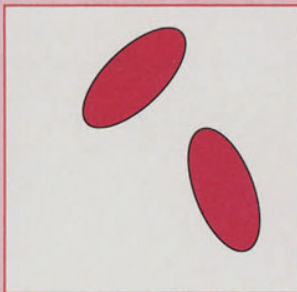
Tabelle 13.4. Francisella: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	gramnegative Stäbchen
aerob/anaerob	aerob
Kohlenhydratverwertung	fermentativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	nein
Katalase	schwach positiv
Oxidase	negativ
Besonderheiten	benötigt Cystein H ₂ S-Bildung

Vertreter der Gattung Francisella (F.) sind kleine pleomorphe, gramnegative, geißel- und sporenlose Stäbchenbakterien mit besonderen Ansprüchen an das Kulturmedium (Tabelle 13.4).

Francisella (F.) tularensis ist der obligat pathogene Erreger der Tularämie (Hasenpest), die in der nördlichen Hemisphäre verbreitet ist.

STECKBRIEF



Francisella tularensis
gramnegative Stäbchen
entdeckt 1911/12
von G. W. McCoy und
C. W. Chapin; bei Men-
schen 1914 von Wherry
und Lamb (Auge) und
1921 von Francis (Tular-
ämie)

Der Name *F. tularensis* kommt von Tulare County, Kalifornien, dem Ort der Erstentdeckung 1912, und von Edward Francis, der 1921 den ätiologischen Zusammenhang mit der Hasenpest entdeckte.

F. tularensis wurde von mehr als 100 verschiedenen Wild-Säugetieren und von verschiedenen Haustierarten und Arthropoden isoliert. Die für den Menschen wichtigsten Reservoirs sind Kaninchen, Hasen und Zecken.

Der Erreger ist, außer in Australien und der Antarktis, weltweit verbreitet. Vorwiegend kommt er jedoch in den USA und im südlichen Rußland vor.

In den USA ist die jährliche Inzidenz auf wenige hundert Fälle/Jahr zurückgegangen; in China, wo wildlebende Kaninchen gejagt und verzehrt werden, ist die Krankheit stärker verbreitet. In Deutschland ist die Tularämie eine Rarität: 1996 wurden 2, 1997 kein Fall gemeldet.

Der Mensch infiziert sich meistens durch Kontakt mit infizierten Säugetieren oder durch den Stich eines infizierten Insekts, seltener durch Tierbisse, ferner durch Inhalation von Aerosolen, kontaminiertes Wasser oder unzureichend gekochtes Fleisch.

Die Übertragung von Mensch zu Mensch ist sehr selten.

F. tularensis ist sehr invasiv und daher in der Lage, die intakte Haut zu durchdringen. Normalerweise benutzt sie als Eintrittspforten kleine Hautläsionen, Konjunktiven, den Mund und die Atemwege. Die Ausbreitung im Körper kann lymphogen, hämatogen oder bronchogen erfolgen.

Nach einer Inkubationszeit von 3–5 (1–10) Tagen erscheint eine **Hautpapel** an der Eintrittsstelle, gefolgt von **Ulkusbildung**. Das Erscheinen der Papel ist von abruptem Fieberbeginn und Lymphknotenschwellung begleitet.

Nach Inhalation kommt es zu Fieber, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl und trockenem Husten mit oder ohne radiologische Zeichen der Pneumonie.

Orale Aufnahme kann eine Entzündung der Rachenschleimhaut hervorrufen, oder es kommt zu einer uncharakteristischen fieberhaften Erkrankung.

Die lokale Tularämie (75–85%) zeigt den entzündlichen **Primäraffekt** mit regionalen Lymphknotenschwellungen, die eitrig einschmelzen können (**Primärkomplex**).

Die generalisierende Tularämie zeigt vielfältige Symptome, je nach Befall der Organe im Generalisationsstadium.

Das Hauptgewicht der Abwehr liegt auf einer T-zell-abhängigen Immunität, die ähnlich wie bei Listeria- und Brucella-Infektionen über Granulombildung und Makrophagenaktivierung die Abwehrleistung erbringt.

In der Diagnostik liegt das Hauptgewicht auf dem Antikörpernachweis beim Patienten.

Die erhebliche Infektionsgefährdung des Laborspersonals erfordert die Einhaltung besonderer Schutzmaßnahmen. Die Anzucht sollte daher nur in Speziallaboratorien erfolgen.

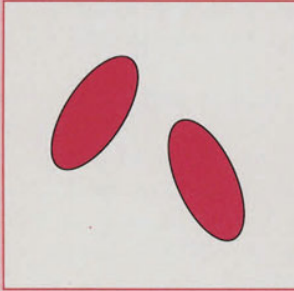
Mittel der Wahl in der Therapie der Erkrankung ist Streptomycin oder Gentamicin.

Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod sind nach § 3 BSeuchG meldepflichtig.



13.4 Erysipelothrix rhusiopathiae

Erysipelothrix rhusiopathiae ist ein grampositives, unwegliches, nichtsporenbildendes, aerob und anaerob wachsendes Stäbchen (Tabelle 13.5). Der Erreger verursacht den Schweinerotlauf, eine Zoonose, die sich beim Menschen als Erysipeloid (eine Hautinfektion) manifestiert, in seltenen Fällen auch als Sepsis und Endokarditis. Infiziert werden vorzugsweise Metzger und Köche, die mit dem Fleisch infizierter Schweine arbeiten.



Erysipelothrix rhusiopathiae
grampositive Stäbchen
entdeckt 1878 von R. Koch

Erysipelothrix kommt v. a. im landwirtschaftlichen und veterinärmedizinischen Bereich vor. Erysipelothrix findet sich in Materialien tierischer Herkunft, auch in den Fäkalien gesunder Schweine.

Der Schweinerotlauf des Menschen ist vorwiegend eine Berufsinfektion bei Landwirten, Veterinären, Fischern bzw. Fischhändlern, Metzgern und Hausfrauen, bei denen er durch direkten Kontakt auf den Menschen übertragen wird.

Tabelle 13.5. Erysipelothrix: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	grampositive Stäbchen
aerob/anaerob	fakulativ anaerob, mikroaerophil
Kohlenhydratverwertung	fermentativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	nein
Katalase	negativ
Oxidase	negativ
Besonderheiten	H ₂ S-Bildung

Es bildet sich lokal ein entzündliches epidermales Ödem (Erysipeloid), in seltenen Fällen kommt es zur hämatogenen Streuung mit Endokarditis.

Die Erkrankung hinterlässt eine erregerspezifische Immunität. Die Diagnose erfolgt durch Anzucht und Differenzierung des Erregers.

Bei Endokarditis- oder Sepsisverdacht werden Blutkulturen entnommen.

Für die Therapie stehen β -Laktamantibiotika sowie Erythromycin, Clindamycin und Doxycyclin zur Verfügung.

Die Prävention besteht im hygienischen Umgang mit Tieren bzw. deren Produkten.

Eine Schutzimpfung mit lebenden attenuierten Keimen des Stammes von Pasteur und Thuillier ist möglich. Sie kommt für gefährdete Personengruppen in Betracht.

Die Erkrankung ist nicht meldepflichtig.



Tabelle 14.1. Corynebacterium: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	grampositive Stäbchen
aerob/anaerob	fakultativ anaerob
Kohlenhydratverwertung	fermentativ oder nicht
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	nein
Katalase	positiv
Oxidase	negativ
Besonderheiten	metachromatische Granula (Polkörperchen)

Zur Gattung *Corynebacterium* (*C.*) gehören grampositive, unbewegliche, nichtsporenbildende Stäbchenbakterien von leicht gekrümmter, aber auch gerader Form. An einem Ende oder auch beidseitig können sie etwas aufgetrieben sein, was ihnen ein keulenförmiges Aussehen verleiht (daher auch der Name „coryne“, gr. Keule).

Die gattungsbestimmenden Merkmale enthält Tabelle 14.1.

Tabelle 14.2. Korynebakterien: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Diphtherie
<i>C. ulcerans</i>	diphtherieartige Symptome
<i>C. jeikeium</i>	Sepsis, Endokarditis Weichteilinfektionen
<i>C. urealyticum</i>	Zystitis (alkalisch-inkrustierte Steine)
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	fakultativ pathogene
<i>C. xerosis</i> (neu: <i>C. amygdatum</i>)	Haut-/Schleimhautflora
<i>C. striatum</i>	
<i>C. minutissimum</i>	
<i>C. matruchotii</i>	(Augeninfektionen)

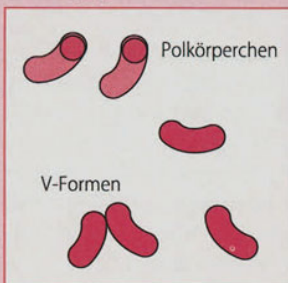
Die medizinisch bedeutsamste Spezies ist *Corynebacterium diphtheriae* (Tabelle 14.2).

Andere Spezies dieser Gattung („Diphtheroide“) können als Saprophyten Haut und Schleimhaut besiedeln. Als opportunistische Krankheitserreger gewinnen sie zunehmend an Bedeutung (Tabelle 14.2). Insbesondere bei abwehrgeschwächten Menschen sind sie als Erreger von Wundinfektionen, Endokarditis oder gar Sepsis gefürchtet.

14.1 *Corynebacterium diphtheriae*

Der Erreger der Diphtherie, *Corynebacterium* (*C.*) *diphtheriae*, bildet als Stoffwechselprodukt ein Toxin, dessen zytotoxische Wirkung tödlich sein kann.

Die Krankheit war als Folge der Impfprogramme in vielen entwickelten Ländern weitestgehend zurückgegangen und ist dort in Vergessenheit geraten. Erst seit ihrer Wiederkehr ab 1990 mit größtem epidemischen Ausmaß in Rußland, der Ukraine und anderen Nachfolgestaaten der ehemaligen UdSSR wurde man weltweit auf die keineswegs gebannte Gefahr der Diphtherie aufmerksam.



Corynebacterium diphtheriae
grampositive gekrümmte Stäbchen, Polkörperchen in der Neisser-Färbung entdeckt 1883 von Klebs, 1888 Entdeckung des Toxins durch Roux und Yersin, 1890 Antitoxin durch von Behring und Kitasato

Geschichte. Die Bezeichnung Diphtherie hat 1826 Brétonneau in Tours (basierend auf „diphthera“, gr. Haut, Membran) eingeführt. Er definierte die Pseudomembran als typisches Kriterium der Rachendiphtherie und grenzte die Diphtherie damit als eigenständige Krankheit von anderen Formen eitriger Entzündungen des Rachenraumes ab. Weitere historische Meilensteine:

- 1883: Klebs erkennt den Erreger als Stäbchen in diphtherischen Membranen.
- 1884: Löffler gelingt die Reinkultur mit dem nach ihm benannten „Löffler-Serum“.
- 1888: Roux und Yersin, Pasteur-Institut, Paris, entdecken das Diphtherie-Toxin in keimfreien Kulturfiltraten; sie schaffen damit die Voraussetzung für die aktive Diphtherie-Schutzimpfung.
- 1890: von Behring und Kitasato beobachten, daß Antikörper (Antitoxin) die Wirkung des Diphtherie-Toxins neutralisieren. Mit dieser Entdeckung wurde die Immunitätslehre eingeleitet.



- 1894: von Behring führt das „Diphtherie-Heilserum“ ein.
- 1900: Ehrlich entgiftet das Toxin durch Wärmebehandlung.
- 1913: von Behring immunisiert Kinder mit einem Toxin-Antitoxin-Gemisch.
- 1924: Ramon stellt Diphtherie-Toxoid (damals Anatoxin genannt) durch Behandlung des Toxins mit Wärme und zusätzlich mit Formalin her; damit beginnt die Ära der Schutzimpfung.
- 1960 bis 1970: Collier, Gill und Pappenheimer klären die molekulare Wirkungsweise des Diphtherie-Toxins auf.

14.1.1 Beschreibung

Aufbau

Korynebakterien zeigen den typischen Aufbau grampositiver Bakterien. Allerdings enthält die Zellwand Mykolsäure, die sonst nur bei Mykobakterien (s. S. 377 ff.) und Nocardien vorkommt. Sie besitzen keine Kapsel und keine Geißeln. Die meisten Stämme tragen Pili.

Extrazelluläre Produkte

Diphtherietoxin. Einige Biovare von *C. diphtheriae* besitzen das tox^+ -Gen. Nur diese produzieren das Diphtherietoxin, den einzigen Virulenzfaktor des *C. diphtheriae*. Das tox^+ -Gen wird von dem Prophagen β durch Transduktion übertragen und in das Bakterienchromosom integriert. Das tox^+ -Gen ist ein Teil des Prophagen β : Alle toxinigenen Stämme von *C. diphtheriae* sind lysogen. Das Toxin ist ein hitzelabiles Protein mit einem Molekulargewicht von 62 kD und serologisch einheitlich. Alle toxinbildenden Stämme produzieren in mehr oder weniger starkem Ausmaß das gleiche Toxin. Es wird nur bei Eisenmangel gebildet; bei hohen Eisenkonzentrationen wird die Expression des tox^+ -Gens unterdrückt. Sein Wirkungsmechanismus ist auf S. 345 beschrieben.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Korynebakterien werden durch Hitze (10 min bei 58 °C) und durch handelsübliche Desinfektionsmittel zuverlässig abgetötet. Sie sind gegen Austrocknung relativ resistent.

Vorkommen

C. diphtheriae kommt ausschließlich beim Menschen vor. Andere Korynebakterien, wie *C. pseudotuberculosis* und *C. ulcerans*, sind auch tierpathogen (Schafe, Pferde, Kühe).

14.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Die Diphtherie ist eine seit dem Altertum bekannte Seuche. Sie gehört zu den sog. klassischen Infektionskrankheiten. Noch zu Beginn des 20. Jahrhunderts war sie als „Würgeengel der Kinder“ gefürchtet. In Europa grassierte die letzte große Diphtherieepidemie im Zweiten Weltkrieg mit 3 Millionen Erkrankungen.

Nach dem Krieg kam es in den mitteleuropäischen Ländern zu einem starken Morbiditätsrückgang durch die zunehmend häufiger durchgeführte Schutzimpfung. Die seit etwa 1960 in allen europäischen Ländern etablierten umfangreichen Impfprogramme haben dazu geführt, daß die Diphtherie nur noch als Einzelerkrankung vorkommt. Sie wird – wenn auch sehr selten – durch Reisende aus Gebieten mit Diphtherierisiko eingeschleppt.

In den Entwicklungsländern ist die Diphtherie jedoch noch immer ein großes Problem. 1974 startete die Weltgesundheitsorganisation (WHO) das „Erweiterte Immunisierungsprogramm“ (EPI), das auch den weltweiten Kampf gegen die Diphtherie umfaßt.

Die Gefahr einer epidemischen Ausbreitung der Diphtherie ist besonders groß, wenn in Zeiten der Not viele Mißstände zusammentreffen, wie kritischer werdende soziale und hygienische Verhältnisse, Unterernährung und Schwächung des Immunsystems bei vielen Menschen, und nicht zuletzt dann, wenn die Impfvorsorge nicht mehr gewährleistet ist.

Seit etwa 1990 erlebte die Diphtherie eine dramatische Wiederkehr in Rußland, der Ukraine und anderen Nachfolgestaaten der ehemaligen UdSSR. Im Verlauf der Umbruchsituation nahmen dort Not und Mängel zu. Das einst gut funktionierende Impfprogramm brach zusammen (1976 wurden aus diesen riesigen Regionen nur 198 Diphtherieerkrankungen an die WHO gemeldet). Große Bevölkerungsbewegungen und das Vorherrschen



eines Diphtherieerregers mit besonders starker Toxinbildung trugen zur Verbreitung und Schwere der Epidemie bei.

1990 wurden der WHO 1700 Diphtheriefälle gemeldet, 1994 war die Zahl auf 47 251 gestiegen und 1995 auf 50 464.

Umfangreiche antiepidemische Maßnahmen und großangelegte Impfkampagnen verhinderten eine noch größere Ausbreitung der Diphtherieepidemie: In den ersten sechs Monaten des Jahres 1996 wurde aus den Ländern der GUS ein Rückgang um 54% im Vergleich zu den ersten sechs Monaten des Vorjahres gemeldet. Das unterstreicht den besonderen Wert der Impfprophylaxe, zumal sich die sozialen und die ökonomischen Verhältnisse in diesen Ländern bis dahin wohl kaum verbessert haben.

Auch außerhalb dieser Epidemieregion zirkulieren Diphtheriebakterien noch in vielen Ländern, so in weiten Gebieten Afrikas und Asiens.

Übertragung

C. diphtheriae wird am häufigsten aerogen durch Tröpfchen auf enge Kontaktpersonen übertragen. Als enge Kontaktperson ist jede Person aufzufassen, die während der Ansteckungsfähigkeit eines Diphtherie-Kranken (in der Regel 2–5 Tage) „face-to-face“-Kontakt zu diesem hatte. Die erste Ansiedlungsstellen sind meist die Tonsillen.

C. diphtheriae kann auch durch klinisch gesunde Bakterienträger übertragen werden.

Diphtherische Infektionen von Auge, Nase, Vagina und Nabelschnurstumpf sind möglich.

In tropischen Regionen ist die Wunddiphtherie verbreitet. Ursächlich dafür sind Hautverletzungen (z. B. Kratzwunden als Folge von Insektenstichen), die durch Schmierinfektion mit *C. diphtheriae* infiziert werden.

Pathogenese

Adhäsion. Über die Faktoren, die für die Kolonisation der Rachenschleimhaut verantwortlich sind, ist wenig bekannt. Die Erreger können auch die Rachenschleimhaut von immunen Trägern kolonisieren, wo sie zwar adhärieren, aber keine Pseudomembranbildung auslösen.

Invasion. *C. diphtheriae* ist von geringer Invasivität. Der Erreger verbleibt in der Regel an der Ansiedlungsstelle und bildet dort das Exotoxin.

Zytotoxische Schädigung. Nur toxinbildende Biovare von *C. diphtheriae* können die Diphtherie verursachen (Abb. 14.1). Das beim Stoffwechsel des Erregers gebildete Toxin gelangt über den Kreislauf an seine Zielzellen. Das sind v. a. die Zellen des Herzens, der Nieren und der peripheren Nerven. Die Auswirkungen der Toxinwirkung sind lokale und systemische Gewebeschäden. Infolge lokaler Einwirkung zerstört das Diphtherietoxin die Epithelzellen in der Umgebung der Ansiedlungsstelle. Es bildet sich ein dicker grauer Belag, die sog. **Pseudomembran**. Die Pseudomembran besteht aus einem Fibrinnetz, in das Bakterien, Leukozyten und Zelltrümmer eingelagert sind; darunter ist das Gewebe nekrotisch. Bei der Rachendiphtherie kann sich die Pseudomembran im gesamten Nasen-Rachenraum (Tonsillen, Uvula, Gaumen, hintere Pharynxwand und Larynx) ausbreiten. Bei absteigender Pseudomembranbildung kann der Larynx verlegt werden (Krupp), so daß die Patienten in Erstickungsgefahr geraten, wenn nicht durch Intubation oder Tracheotomie die Zufuhr der Atemluft ermöglicht wird.

Die systemische Wirkung des Toxins betrifft alle Zellen des Körpers. Die ausgeprägtesten Effekte zeigen sich jedoch bei Zellen mit hoher Stoffwechselrate. Durch die Zerstörung von Herzmuskelzellen wird eine interstitielle Myokarditis verursacht; die Folge sind Störungen in der Erregungsbildung und -ausbreitung und die Einschränkung der Herzmuskelfunktion. In der Niere kommt es zu Tubulusnekrosen und damit zu einem Funktionsverlust. Die Wirkung auf die Nervenzellen besteht in einer Demyelinisierung und damit in einer erheblichen Störung der Weiterleitung von Nervenimpulsen.

Molekulare Wirkungsweise des Diphtherietoxins. Das Diphtherietoxin ist ein A-B-Toxin, das die ADP-Ribosylierung des Elongationsfaktors 2 (EF2), eines für die Proteinsynthese essentiellen Wirtszellproteins, katalysiert. Es besteht aus einer A-Kette und einer B-Kette, die über eine Disulfidbrücke verbunden sind.

Das Toxin hat drei Funktionsbereiche:

- eine Rezeptorbindungsstelle (R-Domäne), die sich an ein Rezeptorprotein auf der Zielzelle bindet,
- eine Region (T-Domäne), die die Translokation des Enzymanteils des Toxinmoleküls in die Zelle hinein vermittelt und



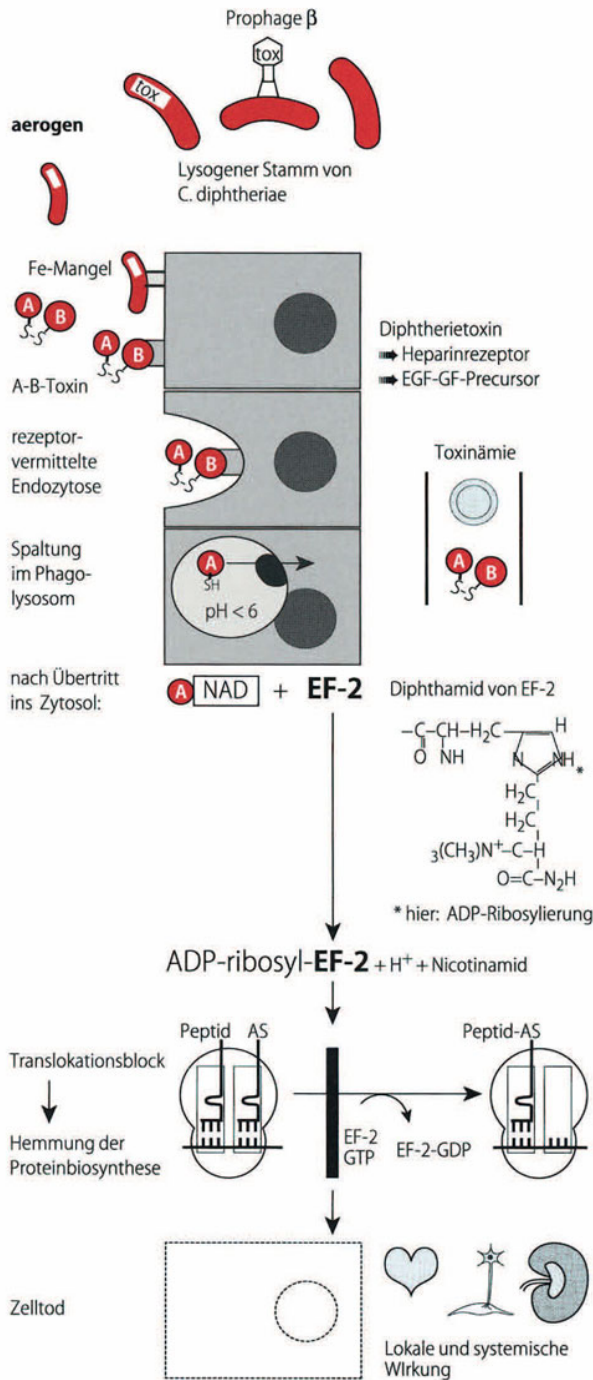


Abb. 14.1. Pathogenese und Rolle der Virulenzfaktoren bei Diphtherie

- einen enzymatischen Anteil (C-Domäne), der die ADP-Ribosylierung des Zielmoleküls katalysiert.

Die C-Domäne ist auf der A-Kette und die R- und T-Domänen sind auf der B-Kette lokalisiert.

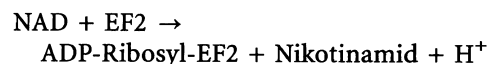
Abb. 14.1 zeigt die einzelnen Schritte bei der Bindung, der endozytotischen Aufnahme und der Translokation des Toxins.

Die B-Kette tritt über die C-Domäne in Kontakt mit dem Rezeptor auf der Zelloberfläche.

Zelloberflächenrezeptor für das Diphtherietoxin ist der heparinbindende Epidermal-Wachstumsfaktor-Vorläufer [engl. heparin-binding epidermal growth factor precursor (HB-EGF-precursor)]. Der epidermale Wachstumsfaktor liegt, bevor er von der ihn bildenden Zelle als Hormon ausgestoßen wird, als Präkursormolekül in der Zellmembran. Diese Form wird von der B-Kette als Rezeptor erkannt. HB-EGF findet sich auf vielen Zellen, aber in unterschiedlicher Dichte, was die Neigung von *C. diphtheriae* erklärt, bestimmte Zellen (Herz, Nieren) bevorzugt zu befallen. Somit bietet HB-EGF ein Beispiel dafür, wie es Mikroorganismen verstehen, sich unter Ausnutzung vorgeprägter essentieller Zelloberflächenmoleküle an die Zelle zu binden und sich in die Zelle einschleusen zu lassen. (Ein anderes Beispiel: Bindung des HI-Virus an den T-Zellrezeptor.)

Wenn das Toxin gebunden ist, wird es von der Wirtszelle in einer endozytotischen Vakuole aufgenommen. In dieser Vakuole entwickelt sich ein niedriger pH-Wert, der den Translokationsvorgang ermöglicht. Bei pH 5 wird das ursprünglich kugelförmige Toxinmolekül aufgeklappt, und es werden hydrophobe Anteile exponiert, die sich in die Membran der endozytotischen Vakuole inserieren, so daß der A-Anteil der Kette zum Zytoplasma hin exponiert wird. Durch Reduktion der Disulfidbrücke wird jetzt der A-Kettenanteil freigesetzt und gelangt in das Zytoplasma, wo er eine enzymatische Wirkung entfaltet.

Die A-Kette katalysiert die Anbindung von Ribose an den Histidinanteil des Elongationsfaktors 2 und inaktiviert ihn.



ADP-Ribosyl heftet sich an einen ungewöhnlichen Histidinabkömmling, genannt Diphthamid, der nur am Elongationsfaktor 2 und an keinem anderen zellulären Protein vorkommt. Diese Histidin-

struktur dient als Zielstruktur für die katalytische Wirkung der A-Kette. Sie erklärt, warum das Diphtherietoxin spezifisch den EF2 inaktiviert.

Das Diphtherietoxin ist sehr potent: Ein A-Kettenmolekül kann eine Zelle abtöten. Obwohl das Toxin auf jede Säugetierzelle einwirkt, bestehen deutliche Unterschiede in der Empfänglichkeit: Diese beruht auf der unterschiedlichen Zahl von Rezeptoren auf der Zelloberfläche. Herz- und Nervenzellen tragen die größte Rezeptordichte auf der Oberfläche und sind für die Wirkung des Diphtherietoxins am empfänglichsten: Herzversagen und Lähmung peripherer Nerven sind die Hauptsymptome bei schwerer Diphtherie.

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von zwei bis vier, selten bis zu sechs Tagen setzt die Rachendiphtherie plötzlich mit Halsschmerzen und Schluckbeschwerden ein. Die Schleimhaut ist gerötet und geschwollen, es bilden sich eitrig aussehende Stippchen, die zu einem membranartigen Belag konfluieren, der, ausgehend von den Tonsillen, auf Gaumen und Rachen übergreift. Es entsteht die **Pseudomembran**. Sie haftet relativ fest auf der darunter liegenden Schleimhautschicht. Beim Versuch, sie zu lösen, kann es zu Blutungen mit nachfolgender bräunlicher Verfärbung kommen (früher wurde die Diphtherie auch als Rachenbräune bezeichnet). *C. diphtheriae* verbleibt am Ort der Ansiedlung, und zwar unter den Belägen, was bei der Entnahme von Untersuchungsmaterial für die bakteriologische Diagnostik zu beachten ist.

Fieber kann zu Beginn der Erkrankung fehlen, jedoch klagen die Patienten über ein allgemeines schweres Krankheitsgefühl. Diese starke Abgeschlagenheit (Prostration) wird durch die Toxinämie verursacht. Die Patienten sind lethargisch und blaß. Möglich ist die Ausbildung eines peritonsillären Ödems im Bereich der submandibularen und zervikalen Lymphknoten mit starker teigiger Schwellung des Halses (**Cäsarenhals**). Der früher stets angeführte charakteristische fad-süßliche Mundgeruch wird nicht mehr als ein stets vorhandenes Leitsymptom der Rachendiphtherie angesehen. Bei weiterer Deszendenz der Membranen entwickelt sich die Kehlkopfdiphtherie mit zunehmender inspiratorischer Atemnot (**Diphtheriekrupp**). Myokarditis und akutes Nierenversagen können als Spätkomplikationen bis zu acht Wochen nach Krankheitsbeginn auftreten. Zu beobachten sind

verschiedene Schädigungen des peripheren Nervensystems. Charakteristisch für die Rachendiphtherie ist z.B. eine schlaffe Lähmung des weichen Gaumens (Gaumensegelparese) und der Schlundmuskulatur, die sich innerhalb der ersten Krankheitstage entwickeln kann. Der Tod erfolgt durch Herzversagen als Folge der toxischen Schädigung der Herzmuskelzellen oder durch Ersticken in Folge der mechanischen Verlegung der Atemwege bei Membranbildung im Kehlkopf.

Immunität

Antitoxin (toxinspezifische Antikörper) wird nach Ablauf der ersten Krankheitswoche gebildet. Es vermittelt einen gewissen Schutz vor weiteren Schädigungen. Antitoxin bildet mit dem Toxin der Erreger einen Immunkomplex, der über die Kupferschen Sternzellen der Leber aus dem Organismus eliminiert wird. Die antitoxische Immunität wird im Verlauf der Erkrankung nur zu einem geringen Grad ausgeprägt und hält nur wenige Monate an. Die Immunität nach der Erkrankung ist daher unsicher, darum müssen Patienten nach der Rekonvaleszenz gegen eine erneute Infektion mit *C. diphtheriae* geimpft werden.

Zur Schutzimpfung s. S. 349.

Labordiagnose

Die Diagnose Diphtherie ist primär klinisch zu stellen. Die Therapie ist bereits bei klinischem Verdacht zu beginnen. Ein zeitlicher Verzug des Therapiebeginns verschlechtert die Prognose des Krankheitsverlaufs. Wichtig ist, daß bei entzündlichen Erkrankungen im Nasen-Rachen-Raum (z.B. Tonsillitis, Nasopharyngitis, Laryngitis) auch die Diphtherie in die Differentialdiagnose mit einbezogen wird.

Die bakteriologische Diagnose hat bestätigenden Charakter. Sie zielt darauf ab, den Erreger anzuzüchten und den Nachweis zu erbringen, daß es sich um einen toxinbildenden Stamm handelt.

Untersuchungsmaterial. Die ersten Untersuchungsproben sind vor Behandlungsbeginn zu entnehmen. Bei Diphtherieverdacht und Diphtherieerkrankung sind grundsätzlich Rachen- und Nasopharyngealabstriche zu entnehmen, weil dadurch die Isolierungsrate von *C. diphtheriae* eindeutig erhöht wird. Bei der Materialentnahme ist die Berührung von Lippen, Zunge und Wangenschleim-



haut möglichst zu vermeiden. Die Pseudomembran ist vorsichtig am Rand abzuheben, und mit einem Abstrichtupfer ist das Material von der Unterseite zu entnehmen, um die vorzugsweise unter der Membran gelegenen Korynebakterien zu erreichen. Die Abstrichtupfer sind unverzüglich dem Laboratorium zuzuleiten. Sollte sich der Transport verzögern, sind die Abstrichtupfer in ein Transportmedium (z. B. nach Stuart) einzubringen.

Mikroskopie. Vom Originalmaterial und von der Reinkultur werden Präparate angefertigt und nach Neisser gefärbt.

Das von der Reinkultur (Löffler-Nährboden) gefertigte Präparat zeigt die stäbchenförmigen, gelbbraun gefärbten Bakterien in charakteristischer V- oder Y-förmiger Lagerung, die an chinesische Schriftzeichen oder an das Muster erinnert, das von aus der Schachtel geschütteten Streichhölzern gebildet wird. Charakteristisch sind die im Zytoplasma eingeschlossenen metachromatischen Polkörperchen (Babes-Ernst-Körperchen), die sich mit saurem Methyleneblau anfärben lassen. In der Phase der Zellteilung sind die Polkörperchen besonders deutlich ausgebildet. Die Neissersche Färbemethode zielt auf die Darstellung der schwarzblau gefärbten Polkörperchen ab, die ein diagnostisches Merkmal darstellen.

Das mikroskopische Präparat allein reicht zur Diagnostik der Diphtherie nicht aus!

Anzucht. *C. diphtheriae* läßt sich bei 37°C in atmosphärischer Luft mit einem Zusatz von 10% CO₂ auf Blutagar und auf serumhaltigen Kulturmedien leicht anzüchten. Das Kulturmedium der Wahl ist der Löffler-Serum-Nährboden; er ermöglicht üppiges Wachstum von *C. diphtheriae* und bringt die charakteristische Morphologie besonders gut zur Ausprägung.

Die Vermehrung erfolgt bei Temperaturen zwischen 15 und 40°C; sichtbare Kolonien entstehen nach 18–24 h Bebrütungsdauer. Auf tellurithaltigen Kulturmedien wird Tellurit zu metallischem Tellur reduziert. Dieses wird von den Korynebakterien intrazellulär angereichert, so daß sich die Kolonien schwarz anfärben. Das Merkmal der Tellurspeicherung ist ein wichtiges Hilfsmittel, um die Gattung *Corynebacterium* zu erkennen. (Die Toxinbildung von *C. diphtheriae* ist damit jedoch nicht bewiesen!) Außerdem unterdrückt Tellurit in Konzentrationen von 100 mg/ml das Wachstum anderer Bakterien aus der Rachenflora; das Tellu-

rit-Medium besitzt also auch Eigenschaften eines Selektiv-Kulturmediums.

Biotypisierung. Mit Hilfe der Biotypisierung lassen sich die epidemiologisch bedeutsamen Biovarien „gravis“ und „mitis“ von *C. diphtheriae* sowie die anderen Spezies der Gattung *Corynebacterium* unterscheiden.

Toxinnachweis. Der Nachweis der Toxinbildung erfolgt im Elek-Test (Abb. 14.2). Es handelt sich dabei um einen Immunodiffusions-Test. Präzipitationslinien im Agar-Gel zeigen die Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen dem Diphtherietoxin

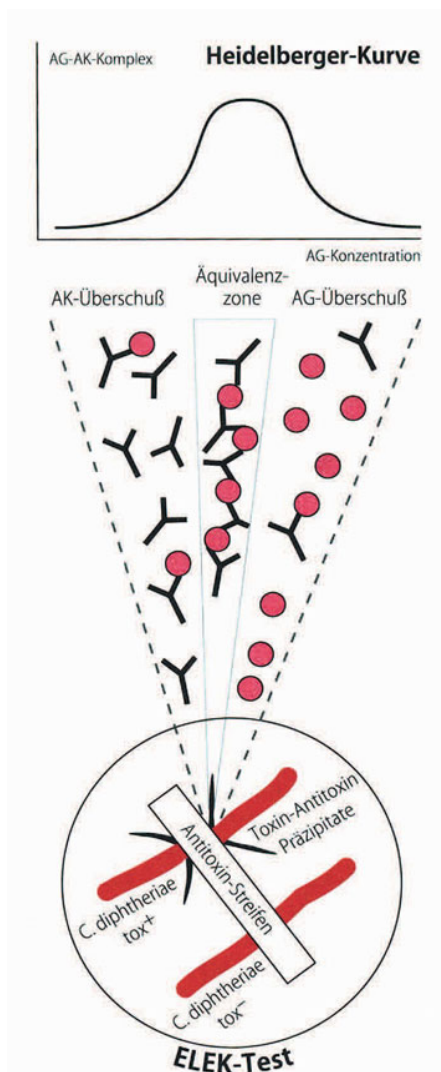


Abb. 14.2. ELEK-Test zum Nachweis von Diphtherietoxin



des zu testenden Bakterienstammes und dem zugegebenen Diphtherieantitoxin an.

Therapie

Antitoxin. Diphtherie-Antitoxin ist bereits bei klinisch begründetem Verdacht oder bei Erkrankung unverzüglich anzuwenden. Das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung darf nicht abgewartet werden. (Diphtherie-Antitoxin wird nicht bei Kontaktpersonen eines Diphtheriekranken, bei Keimträgern und auch nicht bei Patienten mit Wunddiphtherie angewendet.)

Da nur Diphtherie-Antitoxin vom Pferd zur Verfügung steht, ist vor der Anwendung die mögliche Allergie des Patienten durch einen Intrakutan- oder Konjunktivaltest mit einer 1:10 verdünnten Lösung des Diphtherie-Antitoxins durchzuführen.

Antibiotika. Zeitgleich mit der Gabe von Diphtherie-Antitoxin ist ebenso unverzüglich die antimikrobielle Therapie einzuleiten. Sie ist wirksam gegen den Erreger, aber nicht gegen dessen Toxin. Die Antibiotikatherapie ersetzt deshalb niemals die Antitoxintherapie. Zur Behandlung werden Penicillin G oder Erythromycin (insbesondere für Patienten mit Penicillin-Allergie) empfohlen.

Sonstige Maßnahmen. Bei Krupp ist die Durchgängigkeit der Atemwege durch Intubation oder durch Tracheotomie sicherzustellen. Die Kreislaufstabilisierung ist erforderlich.

Prävention

Schutzimpfung. Wegen der besonderen Gefährlichkeit der Diphtherie und auch des Tetanus wird generell empfohlen, die Grundimmunisierung gegen beide Krankheiten bereits im Säuglingsalter ab Beginn des 3. Lebensmonats mit Kombinationsimpfstoffen zu beginnen. Je eine Auffrischimpfung erfolgt ab dem 6. und im 11.–18. Lebensjahr. Die Immunität ist in 10jährigen Intervallen mit je einer Dosis eines kombinierten Diphtherie-Tetanus-toxoidimpfstoffs aufzufrischen.

Mit der Impfung wird die antitoxische Immunität stimuliert.

Das protektive Antigen des Impfstoffs ist das Toxoid. Es wird aus dem Toxin durch Formalinaktivierung gewonnen. Bei diesem Prozeß wird der Teil B des Toxins denaturiert, seine Fähigkeit, sich an Zellrezeptoren anzuheften – als Vorausset-

zung für die zytotoxische Wirkung – geht dadurch verloren. Die immunogene Eigenschaft, d.h. die Stimulierung der spezifischen Antitoxinbildung, bleibt jedoch erhalten. Diphtherietoxin kann den Organismus nicht mehr schädigen, es wird durch das Antitoxin neutralisiert.

Der Serumgehalt an Diphtherieantitoxin wird z.B. mit dem Zellkultur-Neutralisationstest oder mit der ELISA-Methode bestimmt.

Mindestens 0,1 Internationale Einheiten (IE) Diphtherieantitoxin/ml Serum sind für den Individualschutz erforderlich.

Der 1913 von Schick zur Beurteilung des Antitoxinschutzes eingeführte Intrakutantest ist durch die o.g. In-vitro-Verfahren abgelöst worden.

Die Impfung schützt nicht gegen die Besiedlung des Nasen-Rachenraums mit Diphtheriebakterien, diese können auch bei gesunden Menschen vorkommen.

Sonstige Maßnahmen. Personen, die mit Diphtheriekranken oder mit Trägern toxinbildender Stämme von *C. diphtheriae* engen, d.h. „face-to-face“-Kontakt hatten, müssen mindestens sieben Tage isoliert und auf klinische Zeichen einer Diphtherie beobachtet werden.

Bei allen engen Kontaktpersonen werden Rachen- und Nasopharyngealabstriche für die mikrobiologischen Untersuchungen abgenommen. Unabhängig von ihrem Impfstatus wird bei allen engen Kontaktpersonen eine präventive antimikrobielle Therapie durchgeführt, ebenso bei Keimträgern. In der Regel sind Patienten bzw. Keimträger 24 h nach Beginn der antimikrobiellen Behandlung nicht mehr kontagiös.

Bei Diphtherieverdacht oder -erkrankung ist der Patient in einer Abteilung für Infektionskrankheiten zu isolieren, bis in je zwei Proben (jeweils Nasen- und Rachenabstriche) *C. diphtheriae* nicht mehr nachgewiesen wird.

Das Pflegepersonal muß über einen Impfschutz gegen Diphtherie verfügen.

Personen, die eine Diphtherie durchgemacht haben, dürfen Schule, Kindergarten oder andere Gemeinschaftseinrichtungen erst nach Vorlage einer ärztlichen Bescheinigung wieder besuchen, in der bestätigt wird, daß in drei Untersuchungsproben (jeweils Nasen- und Rachenabstriche im Abstand von jeweils zwei Tagen) keine toxinbildenden Diphtheriebakterien nachgewiesen wurden. Die erste Probe ist frühestens 24 h nach Absetzen der antimikrobiellen Therapie zu entnehmen.



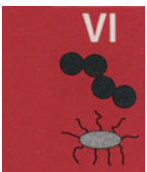
Meldepflicht. § 3 Bundes-Seuchengesetz: Erkrankung und Tod. In einigen Ländern, z. B. in Berlin, ist die Meldepflicht durch Rechtsverordnung auf den Krankheitsverdacht, die Ausscheidung und den Trägerstatus erweitert worden.

Jeder Diphtherieverdacht, Keimträger und die Isolierung toxinbildender Stämme von *C. diphtheriae* sollten unverzüglich dem zuständigen Gesundheitsamt gemeldet werden.

14.2 Andere Korynebakterien

Andere Korynebakterien als *C. diphtheriae* werden auch als „coryneform“ oder „diphtheroid“ bezeichnet. Einige dieser Spezies (Tabelle 14.1, s. S. 343) gehören zur physiologischen Standortflora der Haut und der Schleimhäute. Sie werden daher oft aus klinischen Proben angezüchtet. Früher wurden

sie als Kontaminationskeime abgetan. Heute weiß man, daß sie als fakultativ pathogene Erreger verschiedene Infektionen verursachen können. So wird z. B. *C. ulcerans* gelegentlich aus dem Nasen-Rachenraum Gesunder isoliert, aber auch bei diphtherieähnlichen Entzündungen des Pharynx. *C. jeikeium* kann als Haut- und Schleimhautbesiedler insbesondere bei abwehrgeschwächten und bei langfristig antibiotisch vorbehandelten Patienten vorkommen und bei diesen septische Infektionen auslösen. Diese Korynebakterien, die in der Regel nur gegen Vancomycin und Rifampicin empfindlich sind, bereiten bei der antibiotischen Therapie erhebliche Schwierigkeiten. Allerdings sollte der alleinige Nachweis von multiresistenten Korynebakterien nicht automatisch mit einer Erkrankung gleichgesetzt werden. Ihre Isolierung, z. B. aus Wundabstrichen und Blutkulturen, sollte in engem Zusammenhang mit dem klinischen Bild bewertet werden.





ZUSAMMENFASSUNG: Korynebakterien

Bakteriologie. Grampositive, keulenförmige Stäbchen. Wachstum unter aeroben und anaeroben Bedingungen. Reduktion von Tellurit zu metallischem Tellur.

Vorkommen. Obligat pathogen: *C. diphtheriae*.

Fakultativ pathogen: Einige Spezies, z.B. *C. jeikeium*.

Verschiedene Spezies sind Bestandteil der physiologischen Haut- und Schleimhautflora des Menschen.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Hitzeempfindliche Bakterien, die gegen Austrocknung relativ resistent sind.

Epidemiologie. Weltweite Verbreitung. Lokale Diphtherieausbrüche und Epidemien in Regionen mit schlechten sozioökonomischen Bedingungen und mangelndem Impfschutz.

Übertragung. Tröpfcheninfektion.

Pathogenese. Infektion → lokale Erregersiedlung → Exotoxinbildung → Hemmung der Proteinbiosynthese → Pseudomembranbildung, Myokarditis, Nierenschädigung, periphere Nervenlähmungen.

Zielgewebe. Schleimhaut des oberen Respirationstraktes, Toxinwirkung auf Herzmuskel, Nieren, periphere Nerven.

Klinik. Inkubationszeit 2–6 Tage. Plötzlicher Krankheitsbeginn mit Halsschmerzen, Angina, Fieber (kann bei Beginn der Erkrankung fehlen) und ödematös verdicktem Halsbe-

reich (Cäsarenhals). Pseudomembranbildung an der Ansiedlungsstelle der Erreger, zumeist Tonsillen, übergreifend auf Pharynx.

Pathomechanismus. Geringe Invasivität. Entscheidender Virulenzfaktor ist das Exotoxin. Es hemmt die Proteinbiosynthese durch Blockierung des Elongationsfaktors 2.

Labordiagnose. Nasen- und Rachenabstrich, Isolierung auf tellurithaltigen Kulturmedien, Identifizierung durch Biotypisierung, Toxinachweis.

Therapie. Neutralisation des Toxins durch unverzügliche Gabe von 20 000–40 000 IE Diphtherie-Antitoxin i.m.

Erregerelimination durch Penicillin G oder Erythromycin.

Immunität. Erkrankung hinterläßt geringe, oft nur Monate anhaltende Immunität. Nur die Impfung verleiht sichere Immunität.

Prävention. Isolierung der Erkrankten. Sanierung von Keimträgern, Überwachung von engen Kontaktpersonen, Schutzimpfung.

Schutzimpfung. Bei allen Kindern ab 3. Lebensmonat Grundimmunisierung mit Diphtherietoxoid-Impfstoff in Kombination mit anderen Impfstoffen für das Kindesalter, je eine Auffrischimpfung ab 6. und ab 11. Lebensjahr. Weitere Auffrischimpfungen lebenslang alle 10 Jahre.

Meldepflicht. Erkrankung und Tod.



Tabelle 15.1. Bacillus: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	grampositive Stäbchen
aerob/anaerob	fakultativ anaerob
Kohlenhydratverwertung	verschieden
Sporenbildung	ja
Beweglichkeit	verschieden
Katalase	positiv
Oxidase	verschieden
Besonderheiten	Nitratreduktion zu Nitrit

Bakterien der Gattung *Bacillus* sind aerob wachsende, sporenbildende Stäbchen, die überwiegend grampositiv, selten gramvariabel sind (Tabelle 15.1). *Bacillus*-Arten sind sehr umweltresistent und kommen häufig als Kontaminanten vor.

Tabelle 15.2. Bacillus: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>B. anthracis</i>	Milzbrand (Anthrax)
<i>B. cereus</i>	Endophthalmitis Keratitis Wundinfektionen Myonekrose Lebensmittelvergiftung: Diarrhoe (Pneumonie) (Endokarditis)

Einige Arten können durch Toxinbildung zu ernsthaften Erkrankungen führen (Tabelle 15.2). Obligat pathogen ist *Bacillus* (*B.*) *anthracis*, der Erreger des Milzbrandes.

15.1 Bacillus anthracis

B. anthracis verfügt durch die Bildung von Endosporen über eine hohe Umweltresistenz. Er löst die Milzbrandkrankung bei Menschen und Tieren aus.



Bacillus anthracis
große grampositive Stäbchen kettenförmig aneinandergereiht mit beginnender Sporenbildung
entdeckt 1850 von P. Rayer, 1881 Pathogenitätsnachweis von R. Koch

B. anthracis wurde 1850 von P. Fr. Rayer aus dem Blut infizierter Schafe isoliert. 1876 gelang es Robert Koch, die Krankheit experimentell auf Versuchstiere zu übertragen und den Erreger aus diesen wieder rückzuisolieren. Erstmals konnten damit für einen Erreger die Kochschen Postulate (S. 21 ff.) erfüllt werden. Pasteur immunisierte 1881 Versuchstiere mit attenuierten Stämmen und verhinderte dadurch eine Milzbrandinfektion. Der Name *B. anthracis* kommt von anthrax = gr. Kohle, da die Milz befallener Tiere nekrotisch zerfällt und schwarz, wie verbrannt, aussieht.

15.1.1 Beschreibung

Aufbau

Kapsel. *B. anthracis* weist eine Polypeptidkapsel aus D-Glutaminsäure auf, die kulturell nur unter erhöhter CO₂-Spannung ausgebildet wird.

Sporen. Die zentralen und subterminalen Endosporen werden unter ungünstigen Kulturbedingungen gebildet.

Extrazelluläre Produkte

Exotoxin. *B. anthracis* produziert ein Exotoxin (Anthraxtoxin), das plasmidkodiert ist. Es besteht aus drei Anteilen: Ödemfaktor, protektives Antigen und Letalfaktor.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Die Milzbrandsporen sind äußerst umweltresistent und können Jahrzehnte in keimfähigem Zustand überdauern. Milzbrandverseuchte Weideflächen werden in den USA als „bad fields“ seit Generationen gemieden. Einige unbewohnte Atlantikinseln, die im 2. Weltkrieg bei B-Waffenversuchen mit Milzbrandsporen verseucht wurden, sind bis heute unbewohnbar; die Schafe, die zu Testzwecken dort in Intervallen ausgesetzt werden, verenden regelmäßig innerhalb kurzer Zeit an Milzbrand.

Vorkommen

Die umweltresistenten Sporen sind ubiquitär verbreitet. Das Reservoir von *B. anthracis* ist der Erdboden, wobei eine lokale Milzbrandepidemie durch die verwesenden Tierkadaver ganze Flächen auf Jahre hinaus kontaminiert.

15.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Die Milzbrandinfektion ist weltweit zurückgegangen: 1968 wurden aus den USA noch 165 Fälle gemeldet, zwischen 1972 und 1981 nur noch 17. Dennoch treten fokale Ausbrüche auf: 1979 starben mehrere hundert Menschen in Swerdlowsk (Jekaterinburg) in der ehemaligen Sowjetunion in der Umgebung eines Labors zur B-Waffen-Produktion, nachdem bei einem Zwischenfall ein Aerosol aus Milzbrandsporen freigesetzt war.

Übertragung

Die Milzbrandinfektion ist eine Zoonose. Die Sporen werden von Weidetieren aufgenommen. Menschen infizieren sich über den direkten Kontakt mit erkrankten oder verstorbenen Tieren sowie indirekt durch tierische Rohstoffe (Wolle, Ziegenhaar, Knochenmehl), aber auch durch Fertigpro-

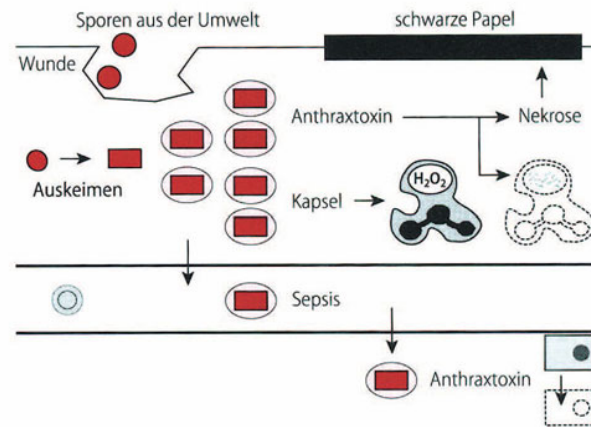


Abb. 15.1. Pathogenese und Rolle der Virulenzfaktoren bei Milzbrand (Anthrax)

dukte (Rasierpinsel, Satteldecken etc.: Woolsorter's disease), die mit Sporen kontaminiert sind.

Pathogenese

Invasion. Die Aufnahme der Sporen erfolgt am häufigsten über Hautläsionen, seltener durch Ingestion oder Inhalation. An der Infektionsstelle gehen die Sporen in das vegetative Stadium über und sezernieren das Milzbrandtoxin (Abb. 15.1).

Gewebeschädigung. Unter dem Schutz des protektiven Antigens dringt der Ödemfaktor in die an der Infektionsstelle angesammelten polymorphkernigen Leukozyten ein und induziert dort eine Erhöhung der cAMP-Konzentration, wodurch deren Phagozytose behindert wird. So können die Bakterien sich massiv vermehren, dringen in die lokalen Lymphgefäße und später in die Blutbahn ein. Die Schädigung der polymorphkernigen Leukozyten äußert sich darin, daß das befallene Gewebe „reaktionslos“ erscheint. Die molekularbiologischen Abläufe des toxischen Geschehens sind noch unklar; fest steht, daß nur die Kombination aller drei Toxinanteile die lokale Reaktion (Ödem, Hämorrhagie, Nekrose) auszulösen vermag.

Klinik

Hautmilzbrand. Zu 95% manifestiert sich die Erkrankung als Hautmilzbrand. Die Inkubationszeit beträgt 2–5 Tage. Danach entwickelt sich innerhalb von 24–48 h an der Infektionsstelle eine auf fallend schmerzlose Papel mit stark ödematösem



Randsaum (*Pustula maligna*). Das Zentrum zerfällt schwarz-nekrotisch, am Rand entstehen seröse Bläschen. Häufige Lokalisationen sind Hände, Unterarme und Gesicht. Die Infektion verläuft unbehandelt in 20% der Fälle tödlich (Toxinämie und Bakteriämie).

Lungenmilzbrand. Nach zwei- bis dreitägigen grippeähnlichen Symptomen kommt es schlagartig zu einer Pneumonie mit hohem Fieber und Dyspnoe. Es entsteht ein massives Ödem im Nacken-, Thorax- und Mediastinalbereich. Die Erkrankung verläuft rasch tödlich.

Darmmilzbrand. Die perorale Infektion führt zu einer schweren, meist tödlichen Enteritis mit blutig-serösen Entleerungen und rascher Aszitesbildung.

Milzbrandsepsis. Alle drei Milzbrandformen können zur Milzbrandsepsis führen, die binnen weniger Stunden zum Tode führt.

Immunität

Nach einer Hautmilzbrandinfektion entwickelt sich eine humorale Immunität, deren Dauer allerdings unbekannt ist. Darm- und Lungenmilzbrand hat noch kaum ein Mensch lebend überstanden.

Labordiagnose

Schwerpunkt. Der Schwerpunkt der mikrobiologischen Labordiagnose liegt in der Anzucht des Erregers und anschließender Mikroskopie.

Untersuchungsmaterial. *B. anthracis* kann aus serösem Bläscheninhalt (Hautmilzbrand), Sputum (Lungenmilzbrand), Stuhl (Darmmilzbrand) oder Blut (Milzbrandsepsis) isoliert werden; häufig kommen die Untersuchungsmaterialien allerdings bereits aus der Pathologie. Milzbrandverdächtiges Material darf nur unter besonderen Sicherheitsvorkehrungen untersucht werden.

Vorgehen im Labor. Der Keim wächst auf einfachen Kulturmedien strikt aerob in Form rauher Kolonien mit lockigen Randausläufern („*Medusenhaupt*“). Die Bakterien sind charakteristischerweise unbeweglich. Mikroskopisch erscheinen sie als grampositive kastenförmige Stäbchen. Die angezüchteten Bakterien ordnen sich in langen Ketten an („*Bambusstab*“). *B. anthracis* bildet zentrale und subterminale Endosporen, die den Zelleib nicht auftreiben.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. *B. anthracis* ist empfindlich gegen Penicillin G, Erythromycin, Tetracycline und Chloramphenicol.

Therapeutisches Vorgehen. Antibiotikatherapie ist die Therapie der Wahl, jegliche chirurgische Therapie der Milzbrandläsion ist streng kontraindiziert (Noli me tangere = Rühr' mich nicht an!). Bei Lungen- und Darmmilzbrand kommen Diagnose und Therapie meist zu spät. Wegen der ungünstigen Prognose ist die sofortige und hochdosierte Therapie bereits bei Verdacht auf Milzbrand von grundlegender Bedeutung. Penicillin G tötet den Keim innerhalb von Stunden zuverlässig ab, alternativ können Erythromycin, Doxycyclin oder Chloramphenicol verabreicht werden.

Prävention

Schutzimpfung. Voraussetzung ist die Kontrolle der Milzbrandinfektion im Tierbereich durch die Anwendung der verfügbaren Milzbrandimpfung. Für exponierte Personen (Tierärzte, Abdecker) existiert ein Lebendimpfstoff aus attenuierten *B. anthracis*-Stämmen.

Sonstige Maßnahmen. Der Kontakt mit infizierten und verstorbenen Tieren muß vermieden werden; Tierkadaver sind zu verbrennen.

Meldepflicht (§ 3 BSeuchG) Verdacht, Erkrankung und Tod.





ZUSAMMENFASSUNG: *B. anthracis*

Bakteriologie. Grampositives, kastenförmiges Stäbchen mit Endosporen; unbeweglich.

Resistenz. Hohe Umweltresistenz durch Sporenbildung.

Epidemiologie. Ubiquitär vorhanden, fokale Epidemien möglich, ansonsten seltene Infektion.

Zielgruppe. Personen mit Tierkontakt.

Pathogenese. Anthraxtoxin.

Klinik. Hautmilzbrand – Pustula maligna; Lungenmilzbrand – perakute Pneumonie;

Darmmilzbrand – massive Enteritis; Milzbrandsepsis – hohe Letalität.

Labordiagnose. Mikroskopie, Erregeranzucht.

Therapie. Penicillin G – sofort und hochdosiert.

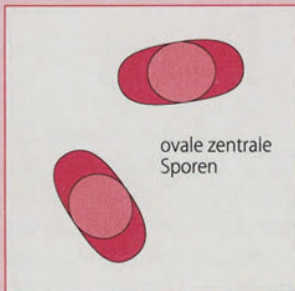
Immunität. Dauer unbekannt.

Prävention. Verbrennen von Tierkadavern, Schutzimpfung für Exponierte.

Meldepflicht. Verdacht, Erkrankung, Tod.

15.2 *Bacillus cereus*

B. cereus ist ein grampositives Stäbchenbakterium, das wie andere *Bacillus*-Arten die Fähigkeit zur Bildung thermoresistenter Sporen besitzt. Diese Fähigkeit bedingt eine große Resistenz gegen Umwelteinflüsse wie Hitze und Strahlung und ermöglicht die ubiquitäre Verbreitung des Bakteriums.



Bacillus cereus
grampositive Stäbchen mit mittelständigen Sporen

Beschreibung. *B. cereus* produziert zwei Toxine, die mit Lebensmittelvergiftungen assoziiert sind. Ein Stamm produziert meist nur eines der beiden Toxine.

Das emetische Toxin ist hitzestabil, säurefest und kann nicht durch Proteolyse inaktiviert werden. Bei Versuchstieren induziert es in 50% der Fälle Erbrechen.

Das größere Diarrhoetoxin ist hitzelabil und proteolytisch inaktivierbar; es verursacht eine ver-

stärkte Flüssigkeitsanreicherung und Nekrose in ligierten Kaninchendarmschlingen und erhöht die Gefäßpermeabilität, es ist zytotoxisch und für Mäuse letal.

Darüberhinus produziert *B. cereus* eine Vielzahl von Exotoxinen, z.B. Lecithinase (Phospholipase C), die Zellen und Bindegewebsfasern zerstören können.

Rolle als Krankheitserreger. *B. cereus* verursacht invasive Lokalinfektionen und selbstlimitierende Lebensmittelintoxikationen (Abb. 15.2).

Die Lebensmittelvergiftung durch *B. cereus* untergliedert sich in ein emetisches und ein Diarrhoe-Syndrom.

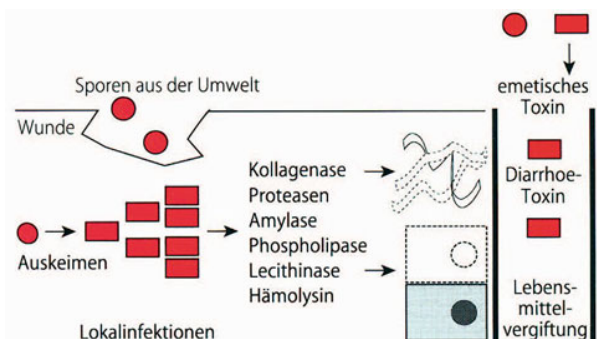


Abb. 15.2. Pathogenese und Rolle der Virulenzfaktoren bei Infektionen durch *Bacillus cereus*



Das Leitsymptom des *emetischen Syndroms* ist Erbrechen, das 1–6 h nach Aufnahme der kontaminierten Nahrung beginnt.

Das *Diarrhoe-Syndrom* beginnt später, nämlich 10–12 h nach Nahrungsaufnahme, und ist durch Bauchschmerzen, profuse wässrige Durchfälle, Tenesmen und Übelkeit gekennzeichnet, die etwa 24 h anhalten.

Die Lebensmitteltoxine wurden in Gemüse, Fleisch und, insbesondere das emetische Toxin, in Reis nachgewiesen.

Die invasiven Lokalinfectionen entstehen, wenn die ubiquitären Sporen in Wunden oder in Augenverletzungen gelangen und dort auskeimen (Abb. 15.2). Die zahlreichen gewebezerstörenden Virulenzfaktoren ermöglichen ein rasches Vordringen des Erregers in tiefere Regionen. Es können gasbrandähnliche Kolliquationsnekrosen (Myonekrose!) und fulminante Endophthalmitiden entstehen.

Die Labordiagnostik basiert auf der Anzucht des Erregers aus Stuhl und Nahrungsmitteln bzw. aus den Läsionen und der biochemischen Differenzierung (Beweglichkeit: gegen *B. anthracis*; Lecithinasebildung: gegen andere *Bacillus*-Arten).

Die Lebensmittelintoxikationen werden, falls erforderlich, symptomatisch durch Substitutionstherapie behandelt (s. S. 968 ff., Gastroenteritis), und müssen nach BSeuchG bei Verdacht, Erkrankung und Tod gemeldet werden. Die Lokalinfectionen werden primär chirurgisch (augenärztlich) versorgt, eine unterstützende Antibiotikagabe muß nach Antibiogramm erfolgen.

Gramverhalten und Sporenbildung. Sie können v. a. bei Immunsupprimierten ernsthafte lokale und systemische Infektionen auslösen. Einige *Bacillus*-Arten produzieren extrazelluläre Produkte, z. B. Hämolyse, Kollagenasen, Proteasen und Lecithinasen. Die Sporen von *B. stearothermophilus* werden zur Überprüfung von Autoklaven benutzt.

Bacillus-Arten sind in Luft, Boden und Wasser ubiquitär anzutreffen; das Hauptreservoir ist der Erdboden.

Infektionen mit *Bacillus*-Arten sind in erster Linie opportunistisch. Die Übertragung erfolgt hierbei durch die Aufnahme der ubiquitär vorhandenen Sporen. Am Infektionsort gehen die Bakterien in das vegetative Stadium über. *B. subtilis*, *B. licheniformis* und *B. sphaericus* können wie *B. cereus* Lebensmitteltoxine produzieren. Die *Bacillus*-Infektion kann lokalisiert (Wundinfektion, Hornhautulcus, Endophthalmitis) oder systemisch (Sepsis, Meningitis, Endokarditis) verlaufen. Es entsteht keine Immunität.

Die Diagnose erfolgt durch Erregeranzucht und Differenzierung aus Abstrichen, Blut- und Stuhlkulturen. Obwohl *Bacillus*-Arten über eine mehrschichtige Mureinhülle verfügen, erscheinen sie mitunter nur in jungen Kulturen grampositiv, später gramlabil. Die Befundbewertung ist durch die ubiquitäre Verbreitung von *Bacillus* äußerst schwierig und muß vom behandelnden Arzt in enger Zusammenarbeit mit dem Mikrobiologen durchgeführt werden.

Im Gegensatz zu *B. anthracis* produzieren die übrigen *Bacillus*-Arten häufig β -Laktamasen. Man behandelt daher mit Clindamycin, Erythromycin, Chloramphenicol oder Vancomycin. Wegen der multiplen Resistenzen sollte unbedingt ein Antibiogramm erstellt werden. Durch Sporenbildung sind *Bacillus*-Arten hochgradig widerstandsfähig gegenüber Hitze, Bestrahlung, Austrocknung und Desinfektionsmittel. Eine Schutzimpfung existiert nicht. Es besteht keine Meldepflicht.



15.3 Übrige *Bacillus*-Arten

Die „übrigen“ Bakterien der Gattung *Bacillus* zeichnen sich durch ihre Pleomorphie aus: Sie wachsen überwiegend aerob, variieren aber stark in Größe,

Tabelle 16.1. Clostridium: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	grampositive Stäbchen
aerob/anaerob	obligat anaerob
Kohlenhydratverwertung	fermentativ
Sporenbildung	ja
Beweglichkeit	ja, außer <i>C. perfringens</i>
Katalase	negativ
Oxidase	?

Obligat anaerobe grampositive Stäbchen, die Endosporen bilden, sind in der Gattung *Clostridium* zusammengefaßt (Tabelle 16.1). Sie sind in der Natur ubiquitär verbreitet und auch häufig im Intestinaltrakt des Menschen zu finden.

Durch Clostridien (closter, gr. Spindel) hervorgerufene Erkrankungen waren bereits im Altertum bekannt. Sie verursachen eine Reihe von schweren Krankheitsbildern, wie z.B. Botulismus, Tetanus

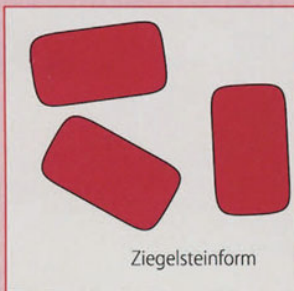
Tabelle 16.2. Clostridien: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>Clostridium perfringens</i>	Gasbrand Lebensmittelvergiftung (Typ A) Nekrotisierende Enterokolitis (Typ C) Peritonitis
<i>Clostridium novyii</i>	Gasbrand
<i>Clostridium septicum</i>	Gasbrand, Enterokolitis
<i>Clostridium histolyticum</i>	Gasbrand
<i>Clostridium botulinum</i>	Botulismus
<i>Clostridium tetani</i>	Tetanus
<i>Clostridium difficile</i>	Antibiotika-assoziierte Kolitis
<i>Clostridium bifermentans</i>	Wundinfektionen
<i>Clostridium sporogenes</i>	
<i>Clostridium fallax</i>	
<i>Clostridium ramosum</i>	

und Gasbrand (Clostridien-Myositis), sie können aber auch an eiterbildenden Infektionen beteiligt sein oder intestinale Infektionen verursachen, z.B. die antibiotika-assoziierte Kolitis (Tabelle 16.2).

16.1 Clostridium perfringens

Clostridium (*C.*) *perfringens* ist der hauptsächliche, aber nicht der einzige Erreger der clostridialen Myonekrose (Gasbrand). Da die Sporen im Erdboden ubiquitär verbreitet sind, ist die Gasbrandinfektion besonders in Kriegszeiten sehr gefürchtet. Daneben kann dieser obligat anaerobe Sporenbildner an eitrigen Infektionen beteiligt sein sowie verschiedene Infektionen des Darms hervorrufen.



Clostridium perfringens kastenförmige grampositive Stäbchenbakterien (Sporen nicht sichtbar!) OHNE Granulozyten bei Gasbrand entdeckt 1892 von W.H. Welch und G.H.F. Nuttall, umbenannt 1898 von Veillon und Zuber

C. perfringens (lat. durchbrechen; alter Name: Welch-Fraenkelscher Gasbazillus) wurde 1892 von W.H. Welch und G.H.F. Nuttall, Baltimore, beschrieben.

16.1.1 Beschreibung

Aufbau

Clostridien folgen dem allgemeinen Wandaufbau grampositiver Bakterien. Für einzelne Arten sind spezielle Peptidoglykanbausteine beschrieben. Etwa 75% aller *C. perfringens*-Isolate weisen eine Polysaccharidkapsel auf. Während die übrigen Clostridien peritrich begeißelt und somit beweglich sind, fehlt *C. perfringens* diese Eigenschaft.



Extrazelluläre Produkte

Die für das Krankheitsgeschehen verantwortlichen Virulenzfaktoren sind die zahlreichen von *C. perfringens* gebildeten Toxine, die allerdings nicht von allen Stämmen gleichermaßen produziert werden. So werden je nach Vorhandensein der wesentlichsten Toxine (α , β , ϵ , ι) die *C. perfringens*-Typen A–E unterschieden. Andere Clostridien bilden z. T. ähnliche, z. T. in der Wirkung unterschiedliche Toxine.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Clostridien haben die Eigenschaft, während ihres Wachstums **Endosporen** zu bilden. Geht die Zelle unter, so bleibt die Spore als Dauer(Überlebens-)form bestehen. Sie ist sehr resistent gegen Hitze und Austrocknung. Die Sporenbildung erlaubt den Clostridien, auch außerhalb eines anaeroben Milieus zu überleben.

Vorkommen

Clostridien sind in der Natur ubiquitär verbreitet. Ihre Sporen bzw. vegetativen Formen finden sich im Erdboden, im Staub, im Wasser und als Standortflora im Intestinaltrakt von Säugetieren einschließlich des Menschen.

16.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Clostridiale Wundinfektionen (einschließlich Tetanus) sind meist exogener Natur. In der vorantiseptischen Zeit wurden die Erreger häufig iatrogen von Wunde zu Wunde verschleppt. Heute erfolgt eine Übertragung von Patient zu Patient in der Regel nicht, so daß entsprechende Infektionen in Industrieländern auf Einzelfälle beschränkt bleiben. Im Jahr 1997 wurden in Deutschland 122 Fälle von Gasbrand gemeldet.

Übertragung

Clostridien sind ubiquitär in der Umwelt vorhanden, besonders aber im Erdboden. Dementsprechend treten Infektionen vor allem bei verschmutzten Wunden auf.

Pathogenese

Clostridiale Myonekrose (Gasbrand). Ursächlich für den Gasbrand sind meist *C. perfringens*-Stämme vom Typ A. Ihr Alphatoxin, eine Lecithinase, spaltet membranständiges Lecithin in Phosphorylcholin und Diacylglycerol und wirkt dadurch membranzerstörend (Abb. 16.1, s. a. S. 27).

Die Kontamination einer Wunde mit Clostridien oder Clostridiensporen kann exogen aus der Umwelt, z. B. aus dem Staub oder endogen durch Clostridien der physiologischen Bakterienflora, entstehen. Voraussetzung für das Auskeimen der Sporen bzw. die Vermehrung der Clostridien in der Wunde ist eine Absenkung des Redoxpotentials des Gewebes, z. B. durch Durchblutungsstörungen, Sekretansammlungen oder Nekrosen. Mischinfektionen mit anderen Erregern sind nicht selten. Toxine bestimmen dann das weitere Krankheitsgeschehen.

Ähnlich wie bei anderen Anaerobiern können Infektionen durch Clostridien nur dann auftreten, wenn die Erreger anaerobe Bedingungen vorfinden. Entsprechend sind schlecht durchblutete Wunden (Quetschung), verschmutzte Wunden (Schürfung im Straßenstaub), große Wundhöhlen (Amputation) oder Fremdkörper im Gewebe (Pfählung) prädisponierende Faktoren für eine Infektion.

Intestinale Infektionen. Im Intestinaltrakt finden Clostridien ausreichend anaerobe Bedingungen, so daß sie hier als Saprophyten vorkommen. Besitzen sie jedoch bestimmte Virulenzfaktoren, Enterotoxin von *C. perfringens* Typ A bzw. das sporenbildenden β -Toxin von *C. perfringens* Typ C, kann

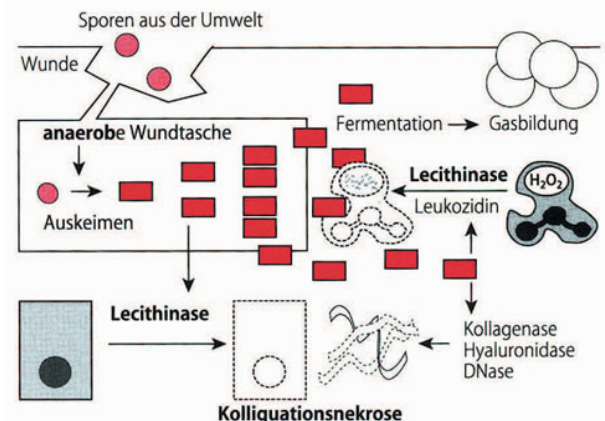


Abb. 16.1. Pathogenese und Rolle der Virulenzfaktoren bei Gasbrand

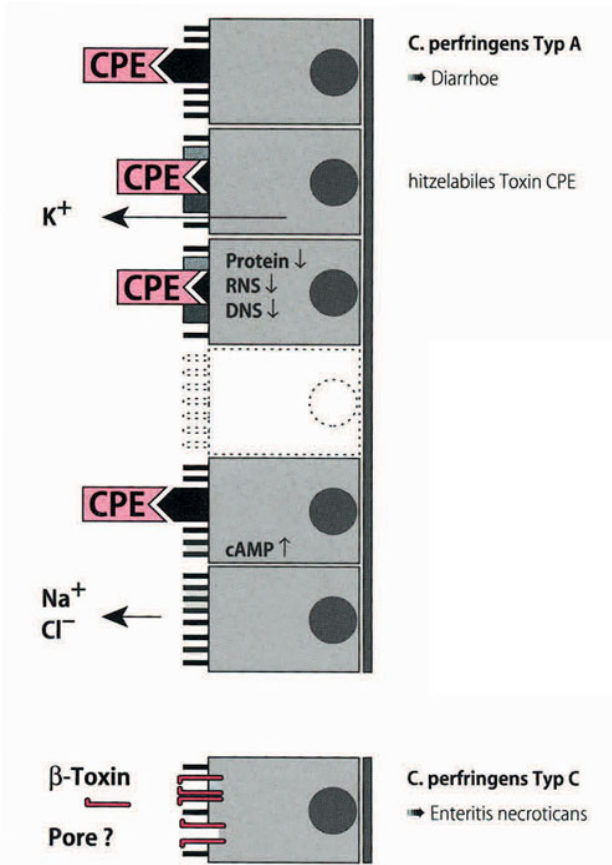


Abb. 16.2. Pathogenese und Rolle der Virulenzfaktoren bei enteralen Clostridium-perfringens-Infektion

eine Schädigung der Darmwand entstehen (Abb. 16.2).

Klinik

Clostridiale Myonekrose (Gasbrand). Die schwerste Form der Wundinfektion ist die Clostridien-Myositis/Myonekrose (Gasbrand). Sie entwickelt sich nach Verletzungen, z.B. im Garten und im landwirtschaftlichen Bereich. Sie tritt meist nach einer Inkubationszeit von ca. 2 Tagen perakut mit heftigen Schmerzen, Unruhe des Patienten und Blutdruckabfall auf. Das Infektionsgebiet ist geschwollen und bräunlich-livide verfärbt. Bei der Palpation kann ein Knistern (Crepitatio, Gasbildung im Gewebe) festgestellt werden. Aus der Wunde entleert sich meist eine stinkende (flüchtige Fettsäuren!), u.U. Bläschen enthaltende, seröse Flüssigkeit. Die chirurgische Exploration der Wun-

de ergibt einen nekrotischen Zerfall der befallenen Muskulatur. Unbehandelt kann die Infektion aufgrund eines toxininduzierten Schocks innerhalb von Stunden zum Tod des Patienten führen.

Eiterbildende Infektionen. C. perfringens kann auch an nicht gasbildenden eitrigen Infektionen beteiligt sein. Meist handelt es sich um Mischinfektionen mit Enterobakterien und anderen obligat anaeroben Bakterien.

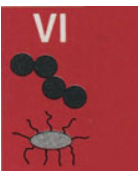
Intestinale Infektionen. Intestinale Toxiinfektionen können durch C.-perfringens-Stämme vom Typ A hervorgerufen werden. Die Übertragung erfolgt meist durch Fleisch (Geflügel) und Fleischprodukte. Das Enterotoxin verursacht Übelkeit, krampfartige Beschwerden und wässrige Diarrhoe; Fieber und Erbrechen sind selten.

Der Darmbrand (Enteritis necroticans) ist eine schwere nekrotisierende Infektion des Jejunums, die durch beta-toxinbildende C.-perfringens-Stämme vom Typ C hervorgerufen werden kann. Die Erkrankung verläuft häufig tödlich. Die tatsächlichen Pathomechanismen, insbesondere der Zusammenhang mit ungenügend gegartem Schweinefleisch, sind noch weitgehend unklar.

Es wird keine Immunität ausgebildet.

Labordiagnose

Clostridiale Myonekrose (Gasbrand). Die Diagnose „Gasbrand“ ist zunächst klinisch zu stellen. Allerdings können auch andere Erreger (z.B. Streptokokken, Enterobakterien, Bacteroides-Spezies) ähnliche Erscheinungen hervorrufen. Aufgrund der eingreifenden chirurgischen Therapie (s.u.), die meist nur beim „echten“ Gasbrand erforderlich ist, sollte eine möglichst schnelle (notfallmäßige!) mikrobiologische Sicherung der klinischen Diagnose angestrebt werden. Dazu ist die sofortige mikroskopische Untersuchung von klinischen Materialien (Wundsekret, Muskelexzissat) mittels Gramfärbung geeignet, mit der sich die morphologisch typisch aussehenden Erreger (dicke, grampositive Stäbchen) innerhalb von Minuten nachweisen lassen. Ein histologisches Präparat zeigt charakteristischerweise die nekrotische, durch Gasbildung aufgelockerte („gefiederte“) Muskulatur. Ca. 80% der Gasbrandfälle werden



durch *C. perfringens*, die übrigen 20% durch *C. novyi* und *C. septicum*, selten durch andere Clostridien hervorgerufen (vgl. Tabelle 16.2, S. 357). Die α -Toxinbildung läßt sich in vitro mit Hilfe des sog. Nagler-Tests nachweisen. Für diesen Test werden die Clostridien auf einem eigelbhaltigen Nährboden angezüchtet, der die Lecithinasebildung als Trübung rund um die Bakterienkolonie anzeigt. Bestreicht man einen Teil des Kulturmediums mit einem gegen das α -Toxin gerichteten Antikörper (Antitoxin), so bleibt die Trübung aus.

Kultur. Clostridien stellen erhebliche Ansprüche an das Kulturmedium, so daß für ihre Anzucht meist bluthaltige Medien oder nährstoffreiche Bouillons (z. B. Leberbouillon) eingesetzt werden. *C. perfringens* vermehrt sich bei pH-Werten zwischen 5,5 und 8, bei Temperaturen zwischen 20 und 50 °C (Temperaturoptimum bei 45 °C) und ist relativ aerotolerant. Unter geeigneten Bedingungen beträgt die Generationszeit nur 30 min; es bilden sich bereits nach 8 bis 10stündiger Kultur sichtbare Kolonien.

Andere Clostridien sind hinsichtlich der Kulturbedingungen empfindlicher (strikte Anaerobier, Temperaturoptimum bei 37 °C); sie benötigen mindestens 48 h zur Koloniebildung (*C. tetani*, *C. botulinum* u. a.).

Morphologisch. Die Form der Bakterienzellen ist sehr unterschiedlich. Während *C. perfringens* dicke, plumpe Zellen (**Ziegelsteinform**) aufweist, imponiert *C. tetani* durch lange, schlanke Zellen, die durch Sporen terminal ausgeweitet sein können (**Tennisschlägerform**). Die Stellung der Sporen (mittel- oder endständig) kann einen Hinweis auf die Clostridien-Art geben.

Biochemisch. Wie bei anderen Anaerobiern werden auch für die Identifizierung der Clostridien sowohl biochemische Leistungsprüfungen als auch die gaschromatographische Analyse der gebildeten Fettsäuren herangezogen. Von großer diagnostischer Bedeutung ist der Nachweis der von den Organismen gebildeten Toxine.

Intestinale Infektionen. Der Nachweis, daß es sich bei einer entsprechenden Krankheit um eine clostridienbedingte Toxiinfektion handelt, ist schwierig zu führen, da (semi-)quantitative Stuhlkulturen erforderlich sind und die Enterotoxinproduktion demonstriert werden sollte.

Therapie

Aufgrund des perakuten Verlaufs muß die Therapie des Gasbrands ohne Verzögerung eingeleitet werden. Sie besteht v. a. in einer chirurgischen **Wundrevision** mit Entfernung aller Nekrosen. Nicht selten kann bei peripheren Infektionen eine Amputation erforderlich werden. Daneben werden hohe Dosen von Penicillin G verabreicht, um verbliebene Clostridien abzutöten. Diese adjuvante Chemotherapie kann aber nur in vitalem Gewebe zur Wirkung kommen, weil nekrotische Bezirke von der Zirkulation ausgeschlossen sind und damit keine ausreichenden Antibiotikaspiegel erreicht werden. Bei Mischinfektionen müssen auch die weiteren Erreger erfaßt werden. Weiterhin kann der Patient ggf. einer hyperbaren Sauerstofftherapie (in einer Druckkammer) zugeführt werden.

Bei Darminfektionen steht der Flüssigkeits- und Elektrolytersatz im Vordergrund, bei einer nekrotisierenden Enterokolitis ist u. U. ein chirurgisches Eingreifen erforderlich.

Prävention

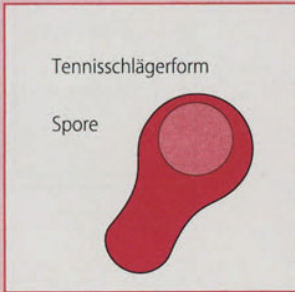
Patienten mit stark verschmutzten Wunden (z. B. Zustand nach Verkehrsunfall) sind besonders häufig von Clostridieninfektionen betroffen. Bei ihnen ist daher eine entsprechende Wundrevision sowie eine prophylaktische Gabe von Antibiotika unerlässlich (Gasbrand-Prophylaxe).

Meldepflicht. Nach § 3 BSeuchG sind die Erkrankung sowie der Tod an anaerober Wundinfektion (Gasbrand, Gasödem), sowie Verdacht, Erkrankung und Tod an Enteritis infectiosa meldepflichtig.



16.2 Clostridium tetani

C. tetani ist der Erreger des Tetanus (Wundstarrkrampf). Der Erreger ist in der Natur (Erdboden) ubiquitär verbreitet; es existiert eine wirksame Schutzimpfung.



Clostridium tetani
tennisschlägerförmige grampositive Stäbchen mit endständigen Sporen, entdeckt 1890 von Kitasato (Reinkultur), 1884 Übertragung mit Wundsekret durch Carle und Rattone bzw. mit Erde (und mikroskopischer Nachweis) durch Nicolaier

In den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts wurde C. tetani (tetanus, gr. Krampf) als Erreger des Wundstarrkrampfs entdeckt (Carle und Rattone, Nicolaier, Rosenbach, Kitasato).

16.2.1 Beschreibung

Aufbau

C. tetani ist wie alle anderen Clostridien aufgebaut und bildet Endosporen.

Extrazelluläre Produkte

Der Erreger produziert das Tetanustoxin, das für die Krankheitserscheinungen ursächlich ist.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Durch die Sporenbildung ist C. tetani sehr umweltresistent.

Vorkommen

Tetanussporen kommen ubiquitär im Erdboden vor.

16.2.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Tetanus ist in Ländern mit hoher Durchimpfungsrate selten geworden; 1997 wurden in Deutschland 11 Fälle gemeldet. Bei mangelhaftem Impfstatus, v.a. in Entwicklungsländern, ist er noch immer eine häufige Todesursache nach Verletzungen und bei Neugeborenen. Weltweit wird die Zahl der Tetanus-Toten auf 1 Million pro Jahr geschätzt.

Übertragung

Der Erreger ist in der Natur weitverbreitet und gelangt als exogene Kontaminante in die Wunde.

Pathogenese

Die Erreger vermehren sich lediglich lokal an der Eintrittspforte und produzieren dort das **Tetanospasmin** (Abb. 16.3). Dieses wird durch Autolyse freigesetzt und erreicht entlang den Nervenbahnen oder hämatogen die Vorderhornzellen der grauen Substanz des Rückenmarks, um dort seine Wirkung zu entfalten. Das Toxin spaltet proteolytisch Synaptobrevin (VAMP). Dieses ist an der Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt beteiligt. Hierdurch wird an inhibitorischen Synapsen der spinalen Motoneuronen die Signalübertragung für die Hemmung blockiert: Es entsteht eine spastische Lähmung mit strychninartigen, tonisch-klonischen Krämpfen (s. a. S. 29).

Klinik

Der Tetanus stellt eine durch C. tetani hervorgerufene Wundinfektion dar, bei der die toxische Schädigung des Nervensystems im Vordergrund steht. Infektionen treten bereits im Rahmen von verschmutzten Bagatellverletzungen, insbesondere bei im Gewebe verbliebenen kleinsten Fremdkörpern (z.B. Holzsplitter, Dornen) auf. Eine besonders gefürchtete Form des Tetanus kann nach Kontamination der Nabelschnur (z.B. durch unsterile Instrumente) beim Neugeborenen entstehen (Tetanus neonatorum).

Klinische Krankheitszeichen treten nach einer Inkubationszeit von wenigen Tagen bis zu drei Wochen auf. Sie beginnen mit Kopfschmerzen und gesteigerter Reflexauslösbarkeit. Charakteristi-



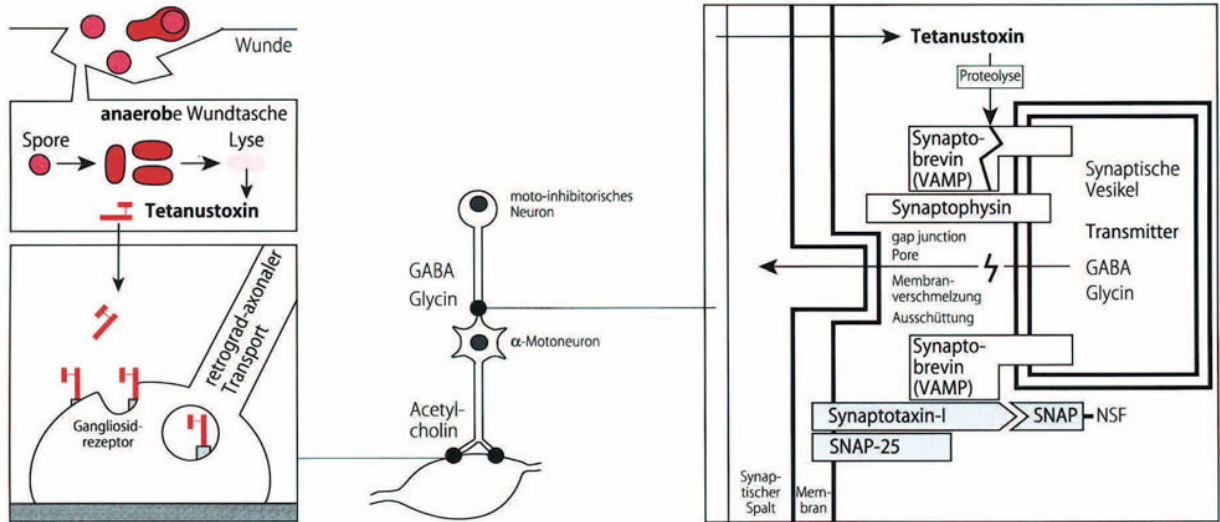


Abb. 16.3. Pathogenese und Rolle der Virulenzfaktoren bei Tetanus

scherweise kommt es zur Ausbildung des sog. **Trismus** (Tonuserhöhung der Kaumuskulatur, die zu einer Kieferklemme führt). Die Kontraktion der mimischen Muskulatur führt zu einem Gesichtsausdruck, der als **Risus sardonicus (Teufelsgrinsen)** bezeichnet wird. Im weiteren Verlauf entwickeln sich tonisch-klonische Krampfstände, die auch die Atmungsmuskulatur erfassen können und damit lebensbedrohlich werden.

Immunität

Als Folge eines Tetanus bildet sich eine unsichere antitoxische Immunität aus. Eine sichere Immunität kann nur durch eine aktive Schutzimpfung erreicht werden, die alle 10 Jahre aufgefrischt werden muß.

Labordiagnose

Eine Anzucht des Erregers mißlingt häufig. Die Diagnose erfolgt aufgrund des klinischen Bildes sowie durch Nachweis des Tetanustoxins im Patientenserum.

Mäuseschutzversuch. Zum Toxinnachweis ist ein Tierversuch erforderlich. Der Nachweis gilt als geführt, wenn Mäuse, die mit unterschiedlichen Mengen an Patientenserum inokuliert wurden (meist 0,5 und 1 ml), in „Robbenstellung“ (Starrkrampf der Hinterbeine) versterben, während die Mäuse der Kontrollgruppe, die Patientenserum und Antitoxin erhalten, überleben.

Therapie

Die Therapie des Tetanus besteht aus symptomatischen Maßnahmen wie z. B. der Gabe krampflösender Medikamente, u.U. auch von Muskelrelaxantien, ggf. künstlicher Beatmung bei Lähmung der Atemmuskulatur, der Verabreichung von Antitoxin (humane Anti-Tetanustoxin-Antikörper) sowie aus der Herdsanierung (chirurgisch und antibiotisch).

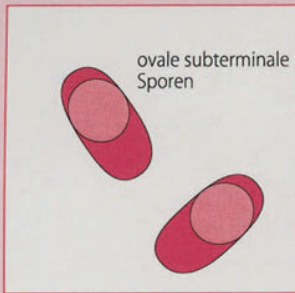
Prävention

Schutzimpfung. Da die Therapieerfolge beim vollausgebildeten Krankheitsbild des Tetanus auch heute noch schlecht sind, ist die Impfprophylaxe von größter Bedeutung. Die aktive Schutzimpfung gegen Tetanus beruht auf der immunisierenden Wirkung des formalisierten Toxins (Toxoid). Sie wird meist in Verbindung mit der Schutzimpfung gegen Diphtherie (Zweifachimpfung DT) oder zusätzlich mit der Anti-Pertussisimpfung (Dreifachimpfung DTP) durchgeführt. Ggf. kann der Impfstatus bzw. die Notwendigkeit zur Wiederimpfung durch Bestimmung des Antikörpertiters im Serum ermittelt werden.

Meldepflicht. Nach § 3 BSeuchG sind die Erkrankung sowie der Tod an anaerober Wundinfektion (Tetanus) meldepflichtig.

16.3 Clostridium botulinum

C. botulinum verursacht toxinvermittelt den Botulismus. Das Toxin wird meist mit Lebensmitteln aufgenommen, die nicht ausreichend sterilisiert wurden. Hochgiftiges Botulinustoxin verursacht motorische Lähmungen und führt rasch zum Tode.



Clostridium botulinum
grampositive Stäbchen
entdeckt 1896 von
van Ermengen

C. botulinum wurde zuerst von van Ermengem 1896 im Zusammenhang mit einer tödlichen Lebensmittelvergiftung isoliert und mit dem Namen Bacillus botulinus (botulus, lat. Wurst) versehen.

16.3.1 Beschreibung

Aufbau

C. botulinum ist wie andere Clostridien aufgebaut und hat die Fähigkeit zur Endosporenbildung.

Extrazelluläre Produkte

C. botulinum kann jeweils eines von neun immunologisch verschiedenen Neurotoxinen (A, B, C1, C2, C3, D, E, F, G) aufweisen und nach Autolyse freisetzen. Humane Botulismusfälle werden durch die Typen A, B, E und selten F verursacht.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Wegen der Endosporenbildung ist C. botulinum äußerst umweltresistent.

Vorkommen

Der Botulismus kommt heute nur noch selten vor, wird aber bei älteren Patienten leicht mit neurologischen Erkrankungen verwechselt.

16.3.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Der Botulismus tritt sporadisch oder in Form von Klein epidemien auf. 1997 wurden in Deutschland neun Fälle gemeldet.

Übertragung

Der Botulismus entsteht nach enteraler Aufnahme von botulinustoxinhaltigen Lebensmitteln. Fehlerhaft sterilisierte Konserven und unsachgemäß haltbar gemachte Fleischprodukte (Wurst, Schinken) können für das C. botulinum ideale Bedingungen hinsichtlich der Anaerobiose und des Nährstoffangebots bieten.

Pathogenese

Die Bakterien produzieren beim Wachstum Toxine, die dann mit dem Nahrungsmittel aufgenommen werden (Abb. 16.4). Eine Kolonisation oder gar eine Infektion mit dem Erreger ist nicht notwendig. Somit handelt es sich beim Botulismus nicht um eine Infektion im eigentlichen Sinne, sondern um eine Intoxikation. Im Unterschied dazu entsteht der Säuglingsbotulismus durch eine Kolonisation des Intestinaltrakts mit C. botulinum mit anschließender Toxinproduktion und Resorption. Auch Wundinfektionen mit C. botulinum können zum Botulismus führen.

Die Toxine sind für den Menschen außerordentlich giftig, bereits 1 ng/kg wirkt letal. Die Wirkung beruht auf der proteolytischen Spaltung von Proteinen, die an der Verschmelzung acetylcholinhaltiger synaptischer Vesikel mit der synaptischen Membran beteiligt sind. Hierdurch wird Acetylcholin freisetzung z.B. an der motorischen Endplatte gehemmt, so daß schlaffe Lähmungen entstehen (Abb. 16.4, s. a. S. 29).

Klinik

12–36 h nach Aufnahme des Toxins kommt es zunächst zu Funktionsstörungen der Augenmuskulatur (Augenflimmern, Doppeltsehen, Akkommodationsstörungen durch Abduzens- bzw. Okulomotoriuslähmung). Es treten dann durch Lähmung weiterer Hirnnerven Mundtrockenheit, Sprach- und Schluckstörungen hinzu. Später werden auch periphere Nerven erfaßt, so daß es u. a. zum Atemstillstand kommen kann.



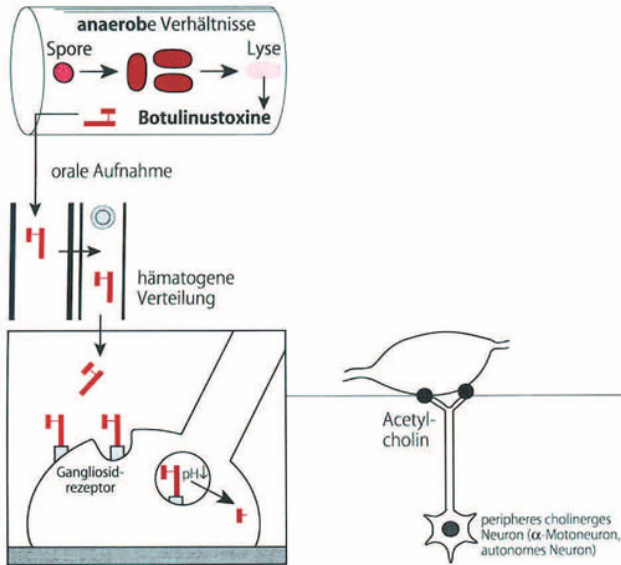
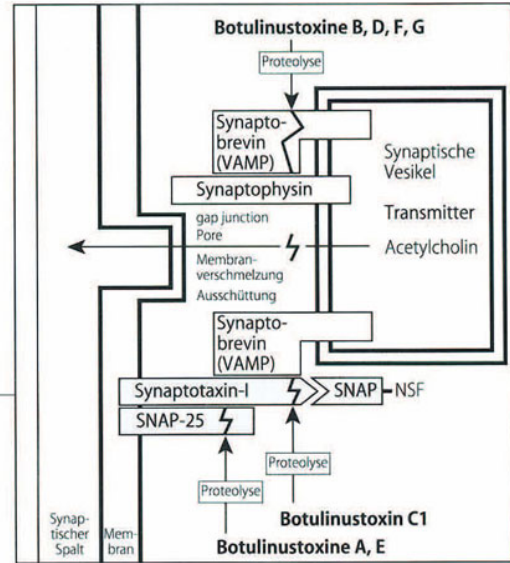


Abb. 16.4. Pathogenese und Rolle der Virulenzfaktoren bei Botulismus



Immunität

Es entsteht keine Immunität.

Labordiagnose

Die Diagnose wird durch Nachweis des Toxins in Patientenmaterialien (Serum, Mageninhalt, Erbrochenes) oder ggf. im kontaminierten Nahrungsmittel gestellt. Dazu ist ein Tierversuch erforderlich, der ähnlich dem zum Nachweis von Tetanospasmin durchgeführt wird.

Therapie

Die Therapie besteht aus symptomatischen Intensivmaßnahmen (bis hin zur künstlichen Beatmung und Anlage eines Herzschrittmachers) und der Verabreichung von Antitoxin.

Prävention

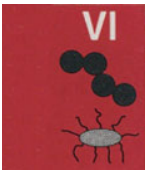
Dringend zu warnen ist vor Konserven, die durch Gasbildung ausgebeult („bombiert“) sind. Zu warnen ist u.U. auch vor eingewecktem Gemüse (Bohnen, Spargel) aus häuslicher Eigenproduktion. Auch geräucherter Fisch (z.B. Lachs) kann mit Botulinustoxin hitzelabil ist, wird es durch 10 min Kochen zerstört.

Meldepflicht. Nach § 3 des BSeuchG sind der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an Botulismus meldepflichtig.

16.4 Clostridium difficile

C. difficile ist der Erreger der antibiotika-assoziierten Kolitis. Seine ätiologische Rolle wurde 1977 von Bartlett und Mitarbeitern aufgedeckt.

Voraussetzung für eine durch *C. difficile* ausgelöste antibiotikaassoziierte Kolitis ist in der Regel eine vorangegangene antibiotische Therapie, die die normale Darmflora dezimiert und damit die Vermehrung von *C. difficile* begünstigt hat. Es gibt epidemiologische Hinweise darauf, daß der Erreger auch durch fäkal-orale Übertragung auf andere übertragen werden kann, speziell im Krankenhaus. Die Krankheitserscheinungen werden durch die beiden gebildeten Toxine A (Enterotoxin) und B (Zytotoxin) bedingt. Die Erreger können mittels Selektivnährböden aus dem Patientenstuhl isoliert und die Toxinbildung an Zellkulturen oder mit immunologischen Methoden nachgewiesen werden. Die Therapie besteht im Absetzen der ursächlichen Antibiotikatherapie und in der oralen Gabe von Metronidazol oder, in schweren Fällen, von Vancomycin. Präventiv wirken die strenge Indikationsstellung für eine Antibiotikatherapie, die Einhaltung allgemeiner Hygienemaßnahmen, allen voran die hygienische Händedesinfektion.





ZUSAMMENFASSUNG: Obligat anaerobe sporenbildende Stäbchen (Gattung Clostridium)

Bakteriologie. Endosporen bildende grampositive, obligat anaerobe Stäbchen, die zur Toxinbildung befähigt sind. Peritriche Begeißelung (außer *C. perfringens*). Kulturelles Wachstum nur auf bluthaltigen Nährmedien unter anaeroben Bedingungen. Lange Generationszeit. Erreger von Wundinfektionen, Tetanus, Botulismus und enteralen Toxiinfektionen.

Resistenz. Durch Endosporenbildung sehr resistent gegen äußere Einflüsse.

Epidemiologie. In der Natur ubiquitär verbreitet.

Zielgruppe. Patienten mit verschmutzten Wunden (Gasbrand, Tetanus) oder nach Antibiotikatherapie (pseudomembranöse Colitis).

Gasbrand

Pathogenese. Wunde → vermindertes Redoxpotential im Wundbereich → exogene Kontamination → Keimvermehrung und Toxinbildung → Nekrose → toxininduzierter Schock → Tod.

Klinik. Inkubationszeit ca. 2 Tage. Schwerstes toxisches Krankheitsbild. Perakute Schwellung mit bräunlicher Verfärbung und Entleerung einer stinkenden Flüssigkeit; Gewebeknistern.

Tetanus

Pathogenese. Wunde → exogene Kontamination → Vermehrung an der Eintrittspforte → Toxinbildung (Tetanospasim) → Dissemination des Toxins ins ZNS → Blockade der Dämpfung spinaler Motoneurone → Krampferscheinungen → Tod.

Klinik. Nach Kontamination einer Bagatelverletzung Inkubationszeit von wenigen Tagen bis zu drei Wochen. Anfänglich gesteigerte Reflexauslösung geht über in Krampferscheinungen mit generalisierten tonisch-klonischen Krampfzuständen.

Botulismus und andere enterale Toxininfektionen

Pathogenese. Kontamination von Lebensmitteln mit *C. botulinum* → Toxinproduktion (z.B. in Konserven) → enterale Aufnahme des Toxins → Blockade der Acetylcholinfreisetzung an den motorischen Endplatten → schlaffe Lähmung der quergestreiften Muskulatur → Atemlähmung → Tod.

Klinik. 12 bis 36 h nach Aufnahme des Toxins zunächst leichte Lähmungserscheinungen der Augenmuskulatur, Mundtrockenheit, Sprach- und Schluckstörungen. Später Lähmung der Atemmuskulatur und Atemstillstand.

Labordiagnose. Mikroskopisch dicke gramlabile Stäbchen im Wundabstrich. Anzucht von *C. perfringens* innerhalb von 8–10 h möglich. Identifikation durch biochemische Leistungsprüfung und Gaschromatographie.

Tetanus: Toxinnachweis aus Patientenserum im Tierversuch.

Botulismus: Toxinnachweis aus Serum und Lebensmitteln im Tierversuch.

Antibiotika-assoziierte Kolitis: Toxinnachweis aus Stuhlfiltrat im ELISA.

Therapie. Chirurgische Wundrevision, Antibiotika (Mittel der Wahl Penicillin G), hyperbare O₂-Therapie bei Gasbrand.

Krampflösende Medikamente, Muskelrelaxantien, mechanische Beatmung, humane Anti-Tetanustoxin-Antikörper, chirurgische Herdsanierung bei Tetanus.

Symptomatisch, Antitoxingabe bei Botulismus.

Metronidazol bei Antibiotika-assoziiierter Kolitis, in schweren Fällen (pseudomembranöse Kolitis) Vancomycin.

Immunität. Unsichere antitoxische Immunität bei Tetanus.

Prävention. Wundrevision und prophylaktische Antibiotikagabe bei Gasbrand, Impfprophylaxe gegen Tetanus.

Strenge Einhaltung hygienischer Vorschriften bei der Herstellung von Nahrungsmittelkonserven.

Meldepflicht. Verdacht, Erkrankung und Tod.



17.1 Obligat anaerobe gramnegative Stäbchen (Bacteroidaceae)

Bacteroidaceae sind eine Familie gramnegativer Stäbchenbakterien, die zum Wachstum eine sauerstoffarme Atmosphäre benötigen (obligat anaerobe Bakterien). Sie stellen einerseits einen erheblichen Teil der physiologischen Standortflora des Menschen, andererseits sind sie häufige Infektionserreger.

Bereits 1898 beschrieben Veillon und Zuber *Bacteroides (B.) fragilis* („*Bacillus fragilis*“) als Erreger von Appendizitis. Eine genauere Beschreibung erfolgte jedoch erst 1922 durch Knorr. Seither hat die Taxonomie der Bacteroidaceae häufige Veränderungen erfahren; eine Auflistung der medizinisch bedeutsamen Spezies ist in Tabelle 17.1 gegeben.

Tabelle 17.1. Übersicht über die obligat anaeroben gramnegativen Stäbchen

Gattungen und Arten

Bacteroides

fragilis, *caccae*, *capillosus*, *coagulans*, *eggerthii*, *forsythus*, *gracilis*, *levii*, *merdae*, *ovatus*, *pneumosintes*, *putredines*, *stercoris*, *tectum*, *thetaitaomicron*, *uniformis*, *ureolyticus*, *vulgatus*

Prevotella

melaninogenica, *bivia*, *buccae*, *buccalis*, *denticola*, *disiens*, *intermedia*, *heparinolytica*, *loeschii*, *nigrescens*, *oralis*, *oris*, *oulorum*, *veroralis*, *zoogloeoformans*

Porphyromonas

asaccharolytica, *canoris*, *circumdentaria*, *endodontalis*, *gingivalis*, *sativosa*

Fusobacterium

nucleatum, *gonidiaformans*, *mortiferum*, *naviforme*, *necrogenes*, *necrophorum*, *pseudonecrophorum*, *varium*, *ulcerans*

Weitere Gattungen

Anaerobiospirillum, Anaerorhabdus, Anaerovibrio, Butyrivibrio, Centipeda, Desulfomonas, Dichelobacter, Fibrobacter, Leprotricha, Megamonas, Mitsuoella, Rikenella, Sebaldeella, Selenomonas, Succinovibrio, Succinimonas, Tisserella

VI



17.1.1 Beschreibung

Aufbau

Obwohl der Zellwandaufbau aller gramnegativen Bakterien sich grundsätzlich ähnelt, unterscheiden sich die Lipopolysaccharide (LPS) der *Bacteroides*-Arten in ihrem Aufbau erheblich von denen der Enterobakterien. Dies dürfte ein Grund dafür sein, daß das LPS von *Bacteroides* im Wirtsorganismus geringere Wirkungen (Toxizität) entfaltet als das LPS aerob wachsender gramnegativer Stäbchen.

Kapsel. Bacteroidaceae, die als Erreger aus Infektionsprozessen isoliert werden, tragen häufig eine Polysaccharidkapsel. Die Ausprägung dieser Kapsel korreliert mit der Virulenz der Bakterien.

Extrazelluläre Produkte

Enzyme. In Bacteroidaceae sind eine Reihe von Enzymen nachgewiesen worden (Hämolyisin, Fibrinolyisin, Heparinase, Leukozidin, Mucopolysaccharidasen, Kollagenasen u. a.).

Weiterhin sind einzelne enterotoxinbildende Stämme beschrieben worden.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Aufgrund ihrer Sauerstoffempfindlichkeit sind gramnegative, nicht sporenbildende Anaerobier gegenüber Umwelteinflüssen empfindlicher als viele andere Bakterien. Deshalb müssen bei der Materialgewinnung, beim Transport und bei der Bearbeitung im Labor besondere Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden.

Vorkommen

Bacteroidaceae und andere Anaerobier stellen den vorherrschenden Teil der physiologischen Bakterienflora von Mensch und Tier.

Man schätzt, daß ein Mensch (ca. 10^{13} körpereigene Zellen) gleichzeitig ca. 10^{14} Anaerobier auf Haut- und Schleimhäuten beherbergt. Die Gesamtzahl der Anaerobier beträgt zwischen dem 5fachen (Vagina) und 1000fachen (Dickdarm) der dort vertretenen fakultativ anaeroben Standortflora; so ist z. B. *B. vulgatus* im Stuhl in viel größeren Mengen vorhanden als *E. coli*. Im Dickdarm werden bis zu 10^{13} Anaerobier pro Gramm Stuhl gefunden. Außerhalb ihrer natürlichen Standorte sind die Bacteroidaceae aufgrund ihrer Sauerstoffempfindlichkeit selten zu finden.

17.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Die Häufigkeit der Beteiligung von Anaerobiern bei verschiedenen Infektionen ist in Tabelle 17.2 zusammengefaßt. Den Erregern der Bacteroides-fragilis-Gruppe kommt dabei die größte Bedeutung zu.

Tabelle 17.2. Häufigkeit einer Beteiligung von nicht sporenbildenden Anaerobiern bei verschiedenen Infektionskrankheiten. (Mod. nach Sutter et al. 1980)

Krankheit	Häufigkeit [%]
Sepsis	5–10
Hirnabszeß	90
otolaryngologische Infektionen	30–50
dentogene Infektionen	>90
Aspirationspneumonie	>90
Lungenabszeß, Pleuraempyem	50–90
Leberabszeß	50–90
Appendizitis	50–80
Peritonitis	>80
Wundinfektion nach Bauchoperationen	30–60
Adnexitis	25–50
Endometritis, septischer Abort	60
Vaginose	>50

Übertragung

Die Übertragung erfolgt meist endogen.

Pathogenese

Als typische Opportunisten sind Bacteroidaceae an ihren physiologischen Standorten für den Menschen nicht pathogen. Vielmehr dürfte die Kolonisation von Haut- und Schleimhäuten mit Anaerobiern der Ansiedelung von pathogenen Mikroorganismen vorbeugen (Kolonisationsresistenz). Zu Infektionserregern können sie erst dann werden, wenn sie aus ihrem normalen Habitat in üblicherweise sterile Bereiche verschleppt werden. Dies setzt in der Regel eine Störung der Integrität der Haut/Schleimhautbarriere z. B. durch eine Nekrose, ein Trauma oder einen chirurgischen Eingriff voraus.

Eine Vermehrung der Anaerobier im Gewebe ist erst möglich, wenn die Sauerstoffversorgung beeinträchtigt und damit das normalerweise hohe Redoxpotential von ca. +120 mV vermindert wird. In diesem Sinne können eine Hypoxie, eine Hämostase oder das Eindringen von Fremdkörpern ins Gewebe für eine Infektion prädisponieren.

Im Falle von polybakteriellen Infektionen wird angenommen, daß es zunächst zur Vermehrung der aerob wachsenden Erreger kommt. Diese können durch Sauerstoffverbrauch das Redoxpotential im betroffenen Gewebe so weit senken, daß auch Vermehrung von Anaerobiern möglich wird.

Andere für Anaerobierinfektionen prädisponierende Faktoren sind Diabetes mellitus, Angiopathien mit Durchblutungsstörungen, Malignome, Alkoholismus sowie immunsuppressive Therapieformen (z. B. Zytostatika, Kortikosteroide).

Der am häufigsten vorkommende anaerobe Infektionserreger ist *B. fragilis*. Im Unterschied zu anderen (aeroben) gramnegativen Bakterien scheint das Lipopolysaccharid (LPS) von *B. fragilis* keine entscheidende Bedeutung für die Pathogenese zu haben, da die biologische (toxische) Aktivität dieses Endotoxins im Vergleich zu LPS anderer Herkunft (z. B. *Salmonella Enteritidis*) erheblich geringer ist.

Von pathogenetischer Relevanz ist die von verschiedenen Bacteroides-Arten gebildete **Polysaccharidkapsel**. Sie wird in ausgeprägter Weise meist bei aus Infektionsprozessen isolierten Erregern gefunden, während ihre Ausbildung nach mehreren Subkulturen im Labor zurückgeht.

Tabelle 17.3. Klinische Verdachtsmomente für eine ätiologische Beteiligung von nicht-sporenbildenden Anaerobien an Infektionen

typische (schleimhautnahe) Infektionslokalisation
Zustand nach Verletzung oder Operation
Zustand nach Aspiration (Verschleppung von Standortflora)
Gestörte Blutzirkulation
ausgedehnte Nekrosen, Gangränbildung (Sauerstoffversorgung ↓)
übelriechende Sekretionen (fötider Eiter; Fettsäuren der Anaerobier)
Knistern im Gewebe (Gasbildung)
schwarze Verfärbung (pigmentbildende Bacteroides-Arten)
septische Thrombophlebitis (gerinnungsfördernde Enzyme)
Sepsis mit Gelbsucht (Leberabszeß durch Anaerobier)

Über die Rolle der extrazellulären Enzyme von Bacteroidaceae als Virulenzfaktoren ist bisher wenig bekannt.

Klinik

Obligat anaerobe gramnegative Stäbchen sind als **Opportunisten** an der Ätiologie verschiedener Krankheitsbilder beteiligt. Sie treten meist gemeinsam mit anderen Anaerobiern (z. B. beim Hirnabszeß) und mit fakultativ anaeroben Bakterien auf.

Etwa 5–10% der von gramnegativen Stäbchen verursachten Sepsisfälle werden durch Bacteroides-Arten hervorgerufen.

Anaerobierinfektionen sind in der Regel *nicht* übertragbar (Ausnahme: Infektionen durch Clostridien, s. dort), sie entstehen vielmehr „endogen“, d. h. durch Verschleppung von physiologischer Standortflora in normalerweise sterile Körpergebiete.

Bacteroidaceae sind häufig im Zusammenhang mit nekrotisierenden Infektionen (z. B. diabetische Gangrän) bzw. nekrotisierend/gasbildenden Weichteilinfektionen (Gasphegmone, nicht identisch mit Gasbrand!) zu finden.

Ein Verdacht auf Beteiligung von Anaerobiern sollte immer dann aufkommen, wenn die in Tabelle 17.3 genannten Faktoren eine Rolle spielen. Bacteroidaceae treten als Erreger nur selten allein auf (z. B. bei Sepsis, Leberabszeß), meist sind sie Teil einer polybakteriellen Mischinfektion.

Immunität

Eine erworbene Immunität nach Infektionen mit Bacteroidaceae entwickelt sich nicht, obwohl häufig spezifische Antikörper gebildet werden. Diese

finden sich jedoch auch bei Gesunden – möglicherweise als Ausdruck der ständigen Auseinandersetzung mit der Fäkalflora. In der Diagnostik haben Antikörpernachweise keine Bedeutung.

Neuere Befunde lassen vermuten, daß die **zelluläre Immunität** bei der Abwehr von Anaerobierinfektionen eine Rolle spielt. Es konnte gezeigt werden, daß experimentell übertragene, spezifisch reagiblen T-Lymphozyten in der Lage sind, vor Abszeßbildung durch *B. fragilis* zu schützen. Andererseits scheinen Bacteroides-Spezies die zelluläre Immunität des Wirtes zu beeinträchtigen und so die Abwehr auch gegen andere Erreger zu stören.

Labordiagnose

Der Nachweis einer Infektion mit Bacteroidaceae wird durch die Anzucht der Erreger geführt.

Untersuchungsmaterial. Viele Materialproben wie z. B. Sputum, Vaginalsekret u. ä. enthalten Anaerobier der physiologischen Standortflora, so daß eine eindeutige Bewertung der ätiologischen Bedeutung der angezüchteten Bacteroidaceae oft nicht möglich ist. Geeignete Materialien müssen daher durch Punktion (Eiter, Blut, Liquor) oder intraoperativ (z. B. bei Peritonitis, Adnexitis) gewonnen werden.

Transport. Wegen der begrenzten Sauerstofftoleranz der Anaerobier müssen Kulturen unmittelbar nach der Entnahme des Untersuchungsmaterials angelegt werden. Ist ein Transport der Probe unvermeidlich, so kann die Überlebenszeit der Erreger durch die Verwendung eines Transportmediums verlängert werden. Beträgt die Transportzeit mehr als 6 h, muß mit dem Absterben von besonders empfindlichen Spezies (z. B. *Prevotella bivia*) gerechnet werden. Transportmedien erhalten die Vitalität von Anaerobiern nicht nur durch ihre reduzierenden Eigenschaften, sie verhindern auch, daß die Anaerobier durch schnell wachsende fakultativ anaerobe Keime verdrängt werden.

Anzucht. Zur Kultur von obligat anaeroben Bakterien eignen sich flüssige und feste Kulturmedien, vorausgesetzt, sie werden den besonderen Nährstoffansprüchen der Anaerobier gerecht.

Als flüssige Medien finden z. B. Rosenow-, Schaedler- oder supplementierte Thioglykolatbouillon Verwendung. Als feste Kulturmedien kommen z. B. Schaedler-, Columbia- oder Glukose-Hefeextrakt-Cystein-Agar jeweils mit Zusatz von 10% Blut in Betracht. Die Medien sollten Hämין



und Vitamin K enthalten; diese Substanzen beschleunigen das Wachstum gewisser Anaerobier.

Medien zur selektiven Anzucht von obligat anaeroben gramnegativen Stäbchen enthalten häufig Antibiotika wie Kanamycin (hemmt gramnegative Aerobier), Vancomycin (hemmt grampositive Bakterien) und evtl. Nystatin (hemmt Pilze).

Die Inkubation muß unter anaeroben (sauerstoffreduzierten) Bedingungen erfolgen. Hierzu eignen sich spezielle Brutschränke, in denen die Luft durch ein Gasgemisch aus N₂, H₂ und CO₂ ersetzt ist; brauchbar sind auch luftdicht schließende Gefäße (Anaerostaten), in denen das anaerobe Milieu durch einen Sauerstoff verbrauchenden chemischen Prozeß herbeigeführt wird.

Anaerobe Kulturen müssen für mindestens 48 h bebrütet werden. Einige Bakterien benötigen sogar bis zu fünf Tagen Inkubationszeit, bis sichtbare Kolonien entstehen.

Mikroskopisch. Im Grampräparat fällt bei Bacteroidaceae ihre Pleomorphie auf; Fusobakterien erscheinen im Grampräparat häufig als lange, fusiforme (spindelförmige) Bakterien, die u.U. Auftreibungen des Zelleibs aufweisen.

Für alle obligat anaeroben gramnegativen Erreger gilt, daß sie sich nur schwach anfärben.

Ein Schnellnachweis der häufig vorkommenden Keime der Bacteroides-fragilis-Gruppe und von *P. melaninogenica* kann im mikroskopischen Präparat durch Immunfluoreszenz (Verwendung von fluoreszenzmarkierten gruppenspezifischen Antikörpern) versucht werden.

Biochemisch. Die biochemische Leistungsprüfung umfaßt Reaktionen wie Äskulinspaltung, Indolbildung, Nitratreduktion und Kohlenhydratspaltung (Fermentation verschiedener Zucker). Die Testmethodik erfordert Inkubationszeiten von 48 h bis zu 12 Tagen.

Anaerobier bilden als Stoffwechselprodukte verschiedene Fettsäuren und Alkohole, die gaschromatographisch nachgewiesen und ebenfalls zur Identifizierung herangezogen werden können. Solche Untersuchungen sind v.a. dann von Nutzen, wenn der zu identifizierende Erreger keine oder nur wenige Kohlenhydrate spaltet (z.B. *Porphyromonas asaccharolytica*).

Einige Bacteroidaceae bilden typischerweise ein schwarzes Pigment (*Prevotella melaninogenica*).

Tabelle 17.4. Wirksamkeit verschiedener Antibiotika gegen Bacteroidaceae

	Bacteroides-Arten	Porphyromonas/Prevotella-Gruppe	Fusobacterium-Arten
Metronidazol	+++	+++	+++
Clindamycin	+++	+++	+++
Imipenem	+++	+++	+++
Piperacillin/Tazobactam	+++	+++	+++
Cefoxitin	++	+++	+++
Tetracyclin	+	++	++
Penicillin G	-	++	++

Wirkung: +++ sehr gut, ++ gut, + mäßig, - unzuverlässig

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. Gegen eine Reihe von Antibiotika sind Anaerobier primär **resistent**. Dies gilt v.a. für die Aminoglykosid-Antibiotika.

Darüber hinaus bilden verschiedene Bacteroidaceae potente β -Laktamasen, die v.a. Cephalosporine, aber auch Penicilline abbauen.

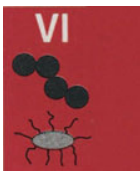
Antibiotika mit guter Wirkung gegen Bacteroidaceae sind Nitroimidazole (z.B. Metronidazol), Clindamycin, Carbapeneme (z.B. Imipenem) sowie durch β -Laktamaseinhibitoren geschützte Penicilline (z.B. Piperacillin/Tazobactam). Die Beurteilung der einzelnen Antibiotika hinsichtlich ihrer Aktivität gegen Bacteroidaceae ist zusammenfassend in Tabelle 17.4 dargestellt.

Therapeutisches Vorgehen. Aufgrund des meist erheblichen Zeitbedarfs für die bakteriologische Diagnostik von Anaerobiern muß eine gegen Anaerobier wirksame Therapie bereits bei entsprechendem klinischen Verdacht eingeleitet werden.

Chirurgische Maßnahmen. Voraussetzung für eine erfolgreiche Chemotherapie kann insbesondere bei Anaerobierinfektionen eine chirurgische Revision des Infektionsgebietes sein. Dies gilt v.a. dann, wenn ausgedehnte Nekrosen oder abgekapselte Abszesse die Diffusion der Antibiotika behindern und somit ausreichende Wirkspiegel im Infektionsgebiet nicht erreicht werden würden.

Prävention

Ein erheblicher Teil der Anaerobierinfektionen ist in der Vergangenheit nach bestimmten operativen Eingriffen entstanden. Eine dramatische Senkung



dieser postoperativen Infektionen konnte durch den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika erzielt werden. Häufig reicht eine einmalige perioperative Gabe aus, um im Operationsgebiet Wirkspiegel zu erreichen, die die kontaminierenden Mikroorganismen erfassen und damit das Entstehen der Infektion verhindern.

Meldepflicht. Es besteht keine Meldepflicht.

Anhang: Gattung *Capnocytophaga*

Capnocytophaga-Spezies sind gramnegative Stäbchen, die in anaeroben aber auch mikroaerophiler

(kapnophiler), d.h. CO₂-angereicherter Atmosphäre wachsen. Sie sind damit keine obligat anaeroben Bakterien und wurden daher von den Bacteroidaceae abgegrenzt. Sie treten im Rahmen von anaeroben Mischinfektionen, insbesondere im HNO-Bereich sowie bei Lungeninfektionen, auf. Monobakterielle septische Infektionen durch *Capnocytophaga ochracea* sind v.a. bei granulozytopenischen Patienten beschrieben worden. *Capnocytophaga*-Spezies sind gegen Penicilline, Clindamycin und Metronidazol empfindlich.



ZUSAMMENFASSUNG: Obligat anaerobe gramnegative Stäbchen

Bakteriologie. Pleomorphe schwach anfärbare gramnegative Stäbchen. Wachstum nur unter anaeroben Bedingungen. Lange Generationszeit.

Resistenz. Gegenüber Umwelteinflüssen (insbesondere O₂) sehr empfindlich.

Epidemiologie. Opportunistische Krankheitserreger, die sich aus der physiologischen Schleimhautflora rekrutieren und bei eitrigen und/oder abszedierenden Infektionsgeschehen beteiligt sein können. Zielgruppe sind immunsupprimierte Patienten.

Pathogenese. Veränderung des physiologischen Standortmilieus oder Verschleppung in normalerweise sterile Bereiche → opportunistische Proliferation, wenn O₂-Spannung und Redoxpotential vermindert sind → Eiterbildung → Abszedierung.

Klinik. Beeinträchtigte O₂-Zufuhr z.B. nach Trauma oder Thrombophlebitis begünstigt Anaerobierinfektionen. Symptomatik: Nekrotisierende übelriechende Weichteilinfektionen mit schwärzlicher Verfärbung und/oder Gasbildung. Meist polybakterielle Mischinfektion.

Pathogenese. Polysaccharidkapsel: Bedeutendster Virulenzfaktor. Lipopolysaccharide: Im Gegensatz zu anderen gramnegativen Bakterien spielt das LPS der *Bacteroides*-Arten in der Pathogenese eine untergeordnete Rolle.

Labordiagnose. Untersuchungsmaterial: Eiter, Blut, Liquor, Peritonealflüssigkeit. Transport muß in geeigneten Medien stattfinden. Kulturelle Anzucht ist die Methode der Wahl, direkte Immunfluoreszenz möglich. Identifikation: Biochemische Leistungsprüfung, Gaschromatographie.

Therapie. Wirksame Antibiotika: Nitroimidazole, z.B. Metronidazol; Clindamycin, Imipenem. Chirurgische Wundrevision Voraussetzung für erfolgreiche Antibiotikatherapie.

Immunität. Keine.

Prävention. Allgemein-hygienische Maßnahmen. Perioperative Antibiotikaphylaxe.

Meldepflicht. Keine.



17.2 Obligat anaerobe und mikroaerophile nicht-sporenbildende grampositive Stäbchen

Obligat anaerob und mikroaerophile nicht-sporenbildende grampositive Stäbchen sind für den Menschen v.a. als physiologische Standortflora im Oropharynxbereich, im Intestinaltrakt und auf der Genitalschleimhaut von Bedeutung. Propionibacterium-Arten stellen den Hauptanteil der Hautflora.

17.2.1 Beschreibung

Aufbau

Anaerobe und mikroaerophile nicht-sporenbildende Stäbchen weisen einen für grampositive Bakterien typischen Zellwandaufbau auf.

Extrazelluläre Produkte

Auch diese Bakterien bilden Fettsäuren in unterschiedlichem Ausmaß.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Wegen der Sauerstoffempfindlichkeit sterben anaerobe und mikroaerophile grampositive Stäbchen unter aeroben Verhältnissen rasch ab, können sich aber in anaeroben Mischinfektionen (Aktinomykose, Cholesteatom) gut vermehren. Im Vergleich zu anderen Anaerobiern (z.B. Tetanusclostridien) sind die grampositiven Stäbchen relativ aerotolerant.

Vorkommen

Die obligat anaeroben und mikroaerophilen nicht-sporenbildenden grampositiven Stäbchen stellen einen erheblichen Teil der physiologischen Bakterienflora des Menschen. Actinomyces-Arten finden sich regelmäßig in der Mundhöhle, gelegentlich auch im Verdauungs- oder Genitaltrakt.

Eubacterium- und Bifidobacterium-Arten gehören zur Stuhlflora, während Propionibacterium den überwiegenden Teil der Hautflora ausmacht.

Lactobacillus-Arten kommen im Oropharynx und im Intestinaltrakt vor; als sog. „Döderleinsche Stäbchen“ beherrschen sie die normale Vaginalflora. Sie sind verantwortlich für die Umsetzung des unter Hormoneinfluss angereicherten Glykogens zu Laktat und damit für das saure Scheidenmilieu, welches wiederum der Ansiedlung anderer pathogener Bakterien vorbeugt. Mobiluncus spp. finden sich im Genitaltrakt von Menschen und Primaten.

17.2.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Obligat anaerobe und mikroaerophile nicht-sporenbildende grampositive Stäbchen sind physiologischer Bestandteil der menschlichen Haut und Schleimhaut.

Übertragung

Die Übertragung erfolgt in der Regel endogen. Lediglich die Erreger der Aktinomykose werden offenbar auch aerogen akquiriert.

Pathogenese

Über die Virulenzfaktoren dieser Gruppe von Bakterien ist wenig bekannt.

Klinik

Mit Ausnahme der Actinomyces-Arten sind die in diesem Kapitel besprochenen Bakterien nur selten an Infektionsprozessen beteiligt.

Bifidobacterium- und Lactobacillus-Arten werden von vielen Autoren als apathogen angesehen.

Eubakterien und v.a. Propionibakterien sind als Erreger von Endokarditiden in Erscheinung getreten und gewinnen in diesem Zusammenhang zunehmend an Bedeutung. Propionibacterium acnes wird bei der Entstehung der Akne vulgaris eine Rolle zugeschrieben. Außerdem ist es mit dem echten SAPHO-Syndrom (Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose und Osteomyelitis) assoziiert. Einige humanmedizinisch wichtige Gattungen sind in Tabelle 17.5 zusammengestellt.



Tabelle 17.5. Übersicht über medizinisch wichtige obligat anaerobe und mikroaerophile grampositive Stäbchen

Obligat anaerob:	
Gattung	Bifidobacterium (>20 Arten)
Gattung	Eubacterium (>30 Arten)
Gattung	Mobiluncus
Gattung	Butyrivibrio
Gattung	Lachnospira
Obligat anaerob bis aerotolerant:	
Gattung	Propionibacterium (8 Arten)
Anaerob bis mikroaerophil:	
Gattung	Lactobacillus
Gattung	Actinomyces

Aktinomykose. *Actinomyces israelii* ist zusammen mit anderen Anaerobiern ätiologisch an der Aktinomykose beteiligt. Diese Infektionen treten häufiger bei Männern als bei Frauen auf, Kinder unter 10 Jahren sind nicht betroffen. Der Infektion geht häufig eine Verletzung oder eine lokale Infektion mit anderen Erregern voraus. Alle diese Krankheitsbilder entstehen in der Regel endogen, sofern prädisponierende Faktoren vorliegen; sie sind nicht übertragbar. Bei der Prädisposition spielen vorausgehende Infektionen besonders dann eine Rolle, wenn ihre Erreger ein negatives Redoxpotential erzeugen; dies begünstigt das Angehen der Actinomycesinfektion („Die Keime der Vor-Infektion sind Quartiermacher der eigentlichen Infektion“).

Die Aktinomykose verläuft meist als subchronischer bis chronischer Infektionsprozeß, der durch infiltratives Fortschreiten, multiple Abszeßbildung, Fistelungen und Bildung eines vielkammerigen Höhlensystems gekennzeichnet ist. Aus den Fisteln entleert sich typischerweise dünnflüssiger Eiter, der stecknadelkopfgroße derbe Körnchen (**Drusen**, „Schwefelkörnchen“) enthält. Über 95% der Erkrankungen betreffen die Zervikofazialregion, während ein Befall der Lunge oder der Abdominalorgane selten vorkommt. Neuerdings wird auch über Aktinomykosen des Uterus berichtet, die mit der Anwendung von intrauterinen Pessaren einhergehen.

Der klinische Verdacht einer Aktinomykose kann bereits durch die mikroskopische Untersuchung der Drusen bestätigt werden. Charakteristischerweise findet sich im nach Gram gefärbten Quetschpräparat ein dickes Konvolut aus grampositiven Stäbchen, z. T. in Fadenform („Druse“).

Der kulturelle Nachweis kann einige Wochen benötigen, da die Primärkultur u. U. erst nach 14 Tagen Wachstum zeigt. Darüber hinaus handelt es sich bei der Aktinomykose immer um eine Mischinfektion, so daß Subkulturen zur Isolierung der einzelnen Bakterienarten notwendig werden.

Anzumerken ist, daß neben *Actinomyces israelii* in seltenen Fällen auch andere Actinomyces-Arten sowie *Propionibacterium propionicum* (eng verwandtes, aber fakultativ anaerob wachsendes grampositives Stäbchen) als Erreger in Frage kommen.

Ein fakultativ anaerobes bzw. mikroaerophiles gramnegatives Stäbchen, welches häufig Teil der polymikrobiellen Ätiologie der Aktinomykose ist, heißt aufgrund dieser Tatsache *Actinobacillus actinomycescomitans*.

Immunität

Es entsteht keine Immunität.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt auf der Anzucht und biochemischen Identifizierung des Erregers.

Anzucht. Die Kultur der obligat anaeroben und mikroaerophilen Stäbchen erfolgt meist auf Optimalnährböden mit Blutzusatz. Es finden aber auch Selektivmedien (für *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*) Verwendung. Die Primärkultur muß unter anaeroben Bedingungen erfolgen, für die Subkultur reicht häufig ein CO₂-angereichertes Milieu aus.

Der kulturelle Nachweis von *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Propionibacterium* oder *Lactobacillus* ist meist auf eine Verunreinigung des Untersuchungsmaterials mit physiologischer Flora, mithin auf einen Fehler bei der Materialgewinnung zurückzuführen. Erst wenn diese Keime wiederholt aus sorgfältig entnommenen klinischen Materialien isoliert werden, ist eine ätiologische Bedeutung zu diskutieren. Dies gilt auch für Propionibakterien, die aus Blutkulturen von endokarditisverdächtigen Patienten isoliert werden.

Morphologie. Obwohl die Bakterien der hier zu besprechenden Gattungen zu den grampositiven Organismen gehören, sind sie im mikroskopischen Präparat häufig gramlabil, d. h. es finden sich so-



wohl rot als auch blau angefärbte Keime. Eubacterium- und Lactobacillus-Arten erscheinen meist als gerade, Propionibacterium-Arten als gebogene Stäbchen, Bifidobacterium- und v.a. Actinomyces-Arten weisen häufig Verzweigungen auf.

Biochemie. Die Identifizierung erfolgt auf Grund der biochemischen Leistungsprüfung (Katalase-, Indolbildung, Nitratreduktion, Äskulinspaltung, Kohlenhydratfermentation) sowie mit Hilfe des gaschromatographischen Nachweises von gebildeten Fettsäuren.

Die Gattungen Actinomyces, Arachnia, Bifidobacterium und einige andere (z.T. obligat aerobe) Gattungen wurden früher zu der Ordnung Actinomycetales (Strahlenpilze) zusammengefaßt. Der Name entstand im vorigen Jahrhundert, als man die Aktinomyzeten wegen ihrer Verzweigungen für Fadenpilze (Hyphomyzeten) hielt. Dies hat zu dem irreführenden Namen geführt. Aktinomyzeten sind im Gegensatz zu Pilzen jedoch Prokaryonten.

Therapie

Die in Tabelle 17.5 genannten grampositiven Stäbchen sind in der Regel gegen Penicillin G empfindlich.

Bei der Therapie der Aktinomykose ist zu berücksichtigen, daß die Begleitkeime häufig nicht von Penicillin G erfaßt werden. Daher sollten Penicillinderivate mit erweitertem Spektrum wie z.B. Ampicillin in Kombination mit einem β -Laktamaseinhibitor eingesetzt werden. Darüberhinaus können chirurgische Maßnahmen (Abszeßdrainage) notwendig werden.

Prävention

Die Prävention besteht in der Anwendung allgemein-hygienischer Maßnahmen.

Meldepflicht. Es besteht keine Meldepflicht.



ZUSAMMENFASSUNG: Obligat anaerobe und mikroaerophile nicht-sporenbildende grampositive Stäbchen

Bakteriologie. Zellwandaufbau entspricht dem für grampositive Bakterien typischen Muster. Hohe Anforderungen an Kulturbedingungen und Kulturmedien.

Resistenz. Gering wegen Sauerstoffempfindlichkeit.

Epidemiologie. Teil der physiologischen Haut- und Schleimhautflora.

Zielgruppe. Immunsupprimierte Patienten.

Pathogenese. Nicht bekannt.

Klinik. Bifidobacterium- und Lactobacillusarten: apathogen. Eubakterien und Propionibakterien: Erreger von Endokarditiden. Actinomyces: Aktinomykose. Mit Ausnahme der Actinomyces-Arten spielen diese Keime als Krankheitserreger eine untergeordnete Rolle.

Aktinomykose: Subakut bis chronischer, eitriger Infektionsprozeß der Zervikofazialregion, gekennzeichnet durch Abszeßbildung und Fistelung.

Labordiagnose. Aktinomykose: Mikroskopisch im Fisteleiter fädige, verzweigte Bakterienzellen. Kulturelles Wachstum kann bis zu einigen Wochen benötigen. Kultureller Nachweis von Bifidobakterien, Eubakterien, Propionibakterien oder Laktobazillen läßt nur bei wiederholten Isolierungen eine ätiologische Bedeutung dieser Erreger zu.

Therapie. Mittel der Wahl ist Penicillin G.

Immunität. Keine.

Prävention. Hygienische Maßnahmen.

Meldepflicht. Keine.



17.3 Obligat anaerobe und mikroaerophile Kokken

Die obligat anaeroben und mikroaerophilen (kapnophilen) Kokken stellen eine recht heterogene Gruppe von Bakterien dar (Tabelle 17.6). Gemeinsam ist ihnen, daß sie in Gegenwart von O₂ auf festen Nährböden keine Kolonien ausbilden.

Die meisten anaeroben und mikroaerophilen Kokken können Teil der physiologischen Flora des Menschen sein; viele sind aber auch im Rahmen von mono- oder polybakteriellen Infektionen in Erscheinung getreten.

17.3.1 Beschreibung

Aufbau

Über den Aufbau der gramnegativen anaeroben Kokken (Veillonellaceae) ist wenig bekannt. Ihre Zellwände enthalten Endotoxin (Lipopolysaccharide) mit entsprechender biologischer Aktivität.

Die Zellwände der grampositiven anaeroben oder mikroaerophilen Kokken entsprechen dem grundsätzlichen Bauplan der grampositiven Bakterien.

Extrazelluläre Produkte

Fast alle anaeroben und mikroaerophilen Kokken produzieren unterschiedliche Fettsäuren, die den typischen Geruch der Anaerobier verursachen.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Sauerstoff ist für anaerobe Kokken toxisch; ihre Überlebensfähigkeit außerhalb ihrer natürlichen Standorte ist dementsprechend limitiert.

Vorkommen

Obligat anaerobe und mikroaerophile Kokken gehören zur physiologischen Standortflora von Haut und Schleimhäuten des Menschen. Im Stuhl kommen sie in Keimzahlen von 10¹⁰ bis 10¹¹/g vor.

17.3.2 Rolle als Krankheitserreger

Anaerobe und mikroaerophile Kokken kommen physiologisch auf der Haut und Schleimhaut sowie im Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt vor. Von hier aus können sie Infektionen auslösen oder mitverursachen.

Besonders häufig werden sie im Rahmen von

- gynäkologischen Infektionen,
- bei Lungenabszessen (nach Aspiration) und
- bei Hirnabszessen gefunden,
- sie kommen aber auch als Erreger von Endokarditiden und Weichteilinfektionen vor.

Peptostreptococcus anaerobius wird insgesamt am häufigsten aus klinischen Materialien isoliert.

Epidemiologie

Anaerobe und mikroaerophile Kokken lösen endogene Infektionen aus, da sie dem Milieu der körpereigenen physiologischen Flora entstammen. Besonders betroffen sind Patienten nach Operationen im Oropharynx sowie im Bauchraum oder nach gynäkologischen Eingriffen und Geburten.

Übertragung

Die Übertragung erfolgt endogen aus der körpereigenen Standortflora.

Pathogenese

Voraussetzung für die Infektion sind meist prädisponierende Faktoren wie Trauma, Abwehrschwäche u. ä. Die Bakterien verhalten sich damit als *Opportunisten*. Polymikrobielle Assoziationen unter Beteiligung von Bacteroidaceae, aber auch aerob/anaerobe Mischinfektionen sind häufig: So laufen etwa 25% der durch Anaerobier (mit)bedingten Infektionen unter Beteiligung der hier beschriebenen Kokken ab.

Klinik

Die klinischen Zeichen der Infektionen durch obligat anaerobe oder mikroaerophile Kokken sind meist uncharakteristisch. In Mischinfektionen können sie zusammen mit Eitererregern zu nekrotisierenden Weichteilinfektionen mit Gasbildung füh-



ren. Sie müssen deshalb von dem durch Clostridien verursachten Gasbrand abgegrenzt werden.

Immunität

Es entsteht keine Immunität.

Labordiagnose

Während die mikroaerophilen Kokken zum Wachstum lediglich eine erhöhte CO₂-Konzentration (5–10%) in der Atmosphäre benötigen, können die obligat anaeroben Kokken in Gegenwart von Luftsauerstoff nicht wachsen.

Das Untersuchungsmaterial, Wundsekret oder gynäkologische Abstriche, muß in speziellen Transportmedien eingeschickt werden, die die Keime vor dem Einfluß von Sauerstoff schützen. Die Überimpfung auf Spezialnährböden sollte zügig erfolgen. Die Bebrütung erfolgt in anaerober Atmosphäre.

Aufgrund der langsamen Generationszeit ist die Ausbildung sichtbarer Kolonien erst nach 2- bis 5-tägiger Bebrütungsdauer zu erwarten. *Peptococcus niger* kann dunkel pigmentierte Kolonien ausbilden. Zur Identifizierung ist das Grampräparat unerläßlich.

Veillonellaceae sind gramnegative Kokken mit unterschiedlichen Durchmesser (Veillonella 0,3–0,5 µm, Acidaminococcus 0,6–1,0 µm, Megasphaera um 2 µm), die meist als Diplokokken gelagert sind. Die grampositiven Kokken können zwischen 0,5 und 2 µm groß und einzeln, in Haufen oder in Ketten gelagert sein.

Die obligat anaeroben und mikroaerophilen Kokken ähneln sich z.T. so sehr in ihrer Enzymausstattung, daß sie durch biochemische Leistungsprüfung allein nicht differenziert werden können. Die gaschromatographische Untersuchung der in Flüssigkulturen gebildeten Fettsäuren ist daher von besonderer Bedeutung.

Die verschiedenen Veillonella-Arten sind mit herkömmlichen Methoden überhaupt nicht zu unterscheiden, eine sichere Artenzuordnung kann nur aufgrund von DNS/DNS-Hybridisierung erfolgen. Die anaeroben Kokken sind unbeweglich.

Die Taxonomie der obligat anaeroben Kokken ist häufig geändert worden; auch der gegenwärtige Stand ist nicht unumstritten und läßt zukünftige Änderungen erwarten. Eine Übersicht der medizinisch wichtigen Arten der obligat anaeroben und mikroaerophilen Kokken ist in Tabelle 17.6 gegeben.

Tabelle 17.6. Übersicht über medizinisch wichtige obligat anaerobe und mikroaerophile Kokken

Obligat anaerobe gramnegative Kokken	
Familie Veillonellaceae	
Gattung Veillonella	
V. parvula	
V. atypica	
V. dispar	
Gattung Acidaminococcus	
A. fermentans	
Gattung Megasphaera	
M. elsdenii	
Obligat anaerobe grampositive Kokken	
Familie Peptococcaceae	
Gattung Peptococcus	
P. niger	
Gattung Peptostreptococcus	
P. anaerobicus	
P. asaccharolyticus	
P. magnus	
P. micros	
P. prevotii	
P. productus	
P. indolicus	
P. lactolyticus	
P. vaginalis	
P. lacrimalis	
P. hydrogenalis	
P. tetradius	
Gattung Ruminococcus	
Gattung Coprococcus	
Gattung Sarcina	
Gattung Streptococcus	
S. morbillorum ^a	
S. parvulus ^b	
S. pleomorphus	
Mikroaerophile grampositive Kokken	
Gattung Streptococcus	
S. milleri ^c	
S. intermedius ^c	
S. constellatus ^c	
S. mutans ^c	
Gattung Aerococcus	

^a Die Gattung enthält obligat anaerobe, mikroaerophile und aerobe Arten.

^b Einige Stämme sind aerotolerant.

^c Ein Teil der Stämme wächst ausschließlich mikroaerophil, andere auch aerob.



Therapie

Penicillin G ist in aller Regel gegen obligat anaerobe oder mikroaerophile Kokken wirksam und daher Therapeutikum der Wahl. Cephalosporine und Clindamycin sind ebenfalls meist wirksam, Vancomycin ist gegen Veillonellaceae unwirksam. Gegen Tetracycline bestehen mittlerweile erhebliche Resistenzen, sie sind daher zur Therapie nicht geeignet. Mikroaerophile Kokken sind gegen Imidazol-derivate (z.B. Metronidazol) resistent; ob anaerobe Kokken Resistenzen aufweisen, ist umstritten.

Prävention

Endogene Infektionen infolge von iatrogenen Eingriffen können durch allgemein-hygienische Maßnahmen weitgehend vermieden werden.

Meldepflicht. Es besteht keine Meldepflicht.



ZUSAMMENFASSUNG: Obligat anaerobe und mikroaerophile Kokken

Bakteriologie. Heterogene Gruppe von sowohl grampositiven (z.B. Peptostreptokokken) als auch gramnegative Kokken (z.B. Veillonellaceae), denen die Unfähigkeit, auf festen Nährböden in Gegenwart von O₂ Kolonien auszubilden, gemeinsam ist.

Bestandteil der physiologischen Schleimhautflora des Menschen.

Resistenz. Gering wegen Sauerstoffempfindlichkeit.

Epidemiologie. In der Regel endogene, opportunistische Infektionen.

Zielgruppe. Patienten nach gastrointestinalen und gynäkologischen Operationen.

Pathogenese. Prädisponierende Faktoren (z.B. Trauma) → Standortverschiebung mit Veränderung des mikrobiellen Environments → opportunistische Vermehrung → eitrige, meist abszedierende Entzündung. Mischinfektion häufig.

Klinik. Meist unspezifische Infektionszeichen. Nekrotisierende Weichteilinfektionen mit Gasbildung durch Mischinfektionen mit anaeroben und/oder mikroaerophilen Kokken müssen differentialdiagnostisch vom „echten“ Gasbrand (Clostridien) aufgrund der unterschiedlichen Therapieerfordernisse abgegrenzt werden.

Labordiagnose. Untersuchungsmaterial: Wundabstriche, Abszeßmaterial, Blut. Erregernachweis: Anzucht auf komplexen Nährböden in sauerstoffarmer Atmosphäre. Identifizierung: Biochemisch, gaschromatographisch, DNS/DNS-Hybridisierung.

Therapie. Mittel der Wahl: Penicillin. Veillonellaceae sind gegen Vancomycin resistent. Mikroaerophile Kokken sind gegen Metronidazol resistent.

Immunität. Keine.

Prävention. Hygienische Maßnahmen.

Meldepflicht. Keine.

VI



Tabelle 18.1. Mykobakterien: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	schwach positiv
aerob/anaerob	obligat aerob
Kohlenhydratverwertung	oxidativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	nein
Katalase	verschieden (M. tb.: positiv)
Oxidase	negativ
Besonderheiten	Säurefestigkeit keine Verzweigungen kein Luftmyzel

Mykobakterien [*Mycobacterium*, (M.)] sind eine Gattung unbeweglicher, nicht sporenbildender Stäbchen aus der Familie der *Mycobacteriaceae*, die sich von den meisten anderen Bakterien wegen ihres Gehaltes an Wachsen in der Zellwand durch eine hohe Festigkeit gegen Säuren und Basen unterscheiden. Sie müssen deshalb mit besonderen Färbemethoden (Ziehl-Neelsen, Auramin) angefärbt werden. Mykobakterien vermehren sich nur in Gegenwart von Sauerstoff, d.h. sie sind obligate Aerobier (Tabelle 18.1).

Den Erregern der klassischen, „typischen“ Mykobakterien-Infektionen, M.-tuberculosis-Komplex, Erreger der Tuberkulose, und *M. leprae*, Erreger der Lepra, werden die „atypischen“ Mykobakterien oder *Mycobacteria Other Than Tuberculosis* (MOTT) gegenübergestellt (Tabelle 18.2). Diese meist fakultativ pathogenen Bakterien kommen in der Umwelt vor und werden daher heute auch Potentiell Pathogene Umwelt-Mykobakterien (PPUM) oder engl. Potentially Pathogenic Environmental *Mycobacteria* (PPEM) genannt.

Tabelle 18.2. Mykobakterien: Arten und Krankheiten

Arten	Signifikanz	Krankheiten
<i>M. tuberculosis</i> (<i>M. africanum</i>) (<i>M. bovis</i>)	immer	Tuberkulose
<i>M. leprae</i>	immer	Lepra
MOTT: nicht chromogen		
<i>M. avium</i> /intracellulare	häufig	Lymphadenitis, (s. AIDS)
<i>M. haemophilum</i>	häufig	Hautinfektionen
<i>M. malmoense</i>	immer	Lungeninfektionen
<i>M. ulcerans</i>	immer	Hautinfektionen (z. B. Buruli-Ulkus)
MOTT: photochromogen		
<i>M. kansasii</i>	häufig	Lungeninfektionen
<i>M. marinum</i>	häufig	Schwimmerulkus
<i>M. simiae</i>	häufig	Lungeninfektionen
MOTT: skotochromogen		
<i>M. scrofulaceum</i>	häufig	Lymphadenitis
<i>M. szulgai</i>	immer	Lungeninfektionen
<i>M. xenopii</i>	häufig	Lungeninfektionen
MOTT: schnellwachsend		
<i>M. chelonae</i>	häufig	Abszesse (iatrogen)
<i>M. fortuitum</i>	häufig	Abszesse (iatrogen)

MOTT: *Mycobacteria Other Than Tuberculosis*

Die Vorsilbe Myko bezeichnet eigentlich eine Zugehörigkeit zu Pilzen (mykes, gr. Pilz). Der Begriff Mykobakterien wurde gewählt, weil sich *M. tuberculosis* wegen seiner hydrophoben Lipidschicht auf der Oberfläche flüssiger Kulturmedien vermehrt, wodurch der Eindruck eines schimmelpilzähnlichen Bewuchses entsteht. In der Folge wurde die Bezeichnung auf alle Bakterien dieser Gattung ausgedehnt, auch wenn sie auf flüssigen Kulturmedien nicht schimmelpilzartig wachsen.



Geschichte. Den Begriff *Phthisis* (Schwindsucht) prägte Hippokrates (ca. 460–375 v. Chr.), um damit eine Krankheit zu kennzeichnen, die mit einem allgemeinen Verfall einhergeht. 1689 verwendete der englische Arzt Thomas G. Morton in seiner „*Phthisiologia*“ für die charakteristischen Läsionen der Lungenschwindsucht den Ausdruck „Tuberkel“ (Höcker, Knötchen), wovon wiederum Johann Lucas Schönlein (1793–1864) im Jahre 1832 den Begriff „Tuberkulose“ (Tbc) ableitete. Als „Skrofulose“ wurde die damals häufige Form der tuberkulösen Lymphadenitiden bezeichnet.

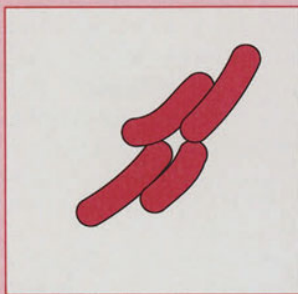
sionen der Lungenschwindsucht den Ausdruck „Tuberkel“ (Höcker, Knötchen), wovon wiederum Johann Lucas Schönlein (1793–1864) im Jahre 1832 den Begriff „Tuberkulose“ (Tbc) ableitete. Als „Skrofulose“ wurde die damals häufige Form der tuberkulösen Lymphadenitiden bezeichnet.

Im 16./17. Jahrhundert ging ein Viertel aller Todesfälle bei Erwachsenen in Europa auf die Tbc zurück. Besonders stark breitete sich die Krankheit im 19. Jahrhundert aus, eine Folge der Urbanisierung im Rahmen der industriellen Revolution. Als „*Weißer Pest*“ war sie die häufigste Todesursache in Europa. Bei einer Mortalität von mehr als 1000 pro 100 000 Menschen hat damals die Tbc etwa 30% der erwachsenen Bevölkerung dahingerafft, und es verstarben 65% aller Patienten mit offener Lungen-Tbc innerhalb von vier Jahren nach der Diagnosestellung. Die Entdeckung des Tbc-Erregers (1882) ist mit dem Namen des deutschen Arztes Robert Koch (1843–1910) untrennbar verbunden, der unter Befolgung der Henle-Kochschen Postulate den zwingenden Nachweis der Erregerart von *M. tuberculosis* (*M. tbc*) führte.

Seit der Entwicklung des Thiosemikarbazons 1943 durch Gerhard Domagk (1895–1964, Nobelpreis 1939), des Streptomycins 1946 durch Selman Abraham Waksman (1888–1973, Nobelpreis 1952) und des Isoniazids 1952, wiederum durch Domagk, kann der Großteil aller Fälle chemotherapeutisch behandelt werden: Die Therapie der Tbc hat sich von den Lungensanatorien hin zum Allgemeinkrankenhaus, ja sogar zur Praxis des niedergelassenen Arztes verlagert.

18.1 Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis (*M. tbc*) ist ein obligat aerobes säurefestes Stäbchenbakterium. Es ist der Erreger der Tuberkulose, einer zyklischen Allgemeininfektion, die durch Knötchenbildung und Gewebezestörung (Kavernen) in der Lunge und in anderen Organen gekennzeichnet ist.



Mycobacterium tuberculosis
säurefeste Stäbchen mit Cordfaktor, entdeckt 1882 von Robert Koch

18.1.1 Beschreibung

Aufbau

Peptidoglykanschicht. Die Zellwand der Mykobakterien besitzt wie diejenige anderer Bakterien eine Peptidoglykanschicht.

Lipide. Die Zellwand ist besonders lipidreich; etwa 60% des Zellwandtrockengewichtes sind Lipide. Die Lipidschicht ist der Grund für die besonders stark ausgeprägte Resistenz der Mykobakterien gegenüber äußeren Einflüssen. Die wichtigsten Lipide der Mykobakterien sind:

- Mykolsäuren, langkettige gesättigte Fettsäuren, bestehend aus 60–90 C-Atomen, und
- Mykoside, mykolsäurehaltige Glykolipide oder Glykolipid-Peptide.

Ein für die Virulenz der Tuberkulosebakterien wichtiges Mykosid ist das *Trehalose-6,6-Dimykolat*, auch Cordfaktor genannt. Hierauf geht die Neigung von Tuberkulosebakterien zurück, sich in Kultur zu zopfartigen Strängen aneinander zu lagern. Nach Extraktion des Trehalose-6,6-Dimykolats verlieren virulente Stämme ihre Virulenz.

Glykolipide, z. B. Lipoarabinomannan, bestehen, ähnlich wie die Lipopolysaccharide gramnegativer Bakterien, aus Lipid und Zuckerbausteinen. Sie besitzen eine hohe immunmodulatorische Aktivität.

Wachs D enthält Mykolsäure, Peptide und Polysaccharide. Das Wachs D mit seinen Varianten ist medizinisch interessant, weil es als Adjuvans die humorale und zelluläre Immunantwort steigert. Die für die Adjuvanswirkung verantwortliche Komponente ist das N-acetyl-muramyl-Dipeptid (MDP).

Polypeptid- und Proteinantigene. Neben den Lipiden tragen Mykobakterien zahlreiche Polypeptid- und Proteinantigene. Diese können bei typischen und atypischen Mykobakterien gleichermaßen vorkommen. Deshalb können gelegentlich Personen, die mit MOTT infiziert sind, eine Tuberkulinallergie entwickeln, wodurch eine Infektion durch *M. tbc* vorgetäuscht werden kann.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

UV-Licht. Mykobakterien sind gegen UV-Licht unterhalb von 300 nm Wellenlänge ebenso empfindlich wie andere Bakterien. Die UV-Empfindlichkeit

wird bei der Abtötung von Mykobakterien auf Oberflächen ausgenutzt, so z. B. bei der UV-Desinfektion von Laborflächen.

Andererseits zeichnen sich Mykobakterien wegen des hohen Lipidgehaltes ihrer Wand durch eine ausgeprägte Widerstandsfähigkeit gegenüber zahlreichen äußeren Einflüssen aus.

Säure. Mykobakterien werden durch die Magensäure nicht abgetötet, so daß sie sich lebend im Magensaft von Tuberkulose-Patienten nachweisen lassen, wenn letztere im Schlaf das aufgehustete Sputum geschluckt haben. Deshalb gewinnt man den Magensaft für die bakteriologische Diagnostik.

Desinfektionsmittel. Grundsätzlich sind alle Klassen von Desinfektionsmitteln, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, gegen *M. tbc* wirksam. Die Resistenz gegen kationische Detergentien ist höher als bei anderen Bakterien. Es eignen sich Desinfektionsmittel mit aktivem Chlor und Aldehyde, für die Händedesinfektion Alkohol. Desinfektionsmittel müssen ausdrücklich als wirksam gegen Tuberkulose-Erreger bezeichnet sein.

Austrocknung. *M. tbc* ist gegen Austrocknung hochresistent. Daher können die Erreger im Staub monatelang überleben.

Temperatur. Mykobakterien sind gegen Kälte unempfindlich; sie überleben beispielsweise im Labor jahrelang bei -70°C . Dagegen sind sie gegen Hitze relativ empfindlich, d. h., bei längerer Einwirkung (>30 min) von Temperaturen über 65°C sterben sie ab, was die Grundlage des Pasteurisierens der Milch ist.

Körpereigene Abwehr. Mykobakterien werden durch die antibakteriellen Mechanismen der polymorphkernigen Granulozyten und ruhender, nichtstimulierter Makrophagen nicht abgetötet. Sie können nach Aufnahme im Innern dieser Zellen weiterleben und sich dort vermehren, sind also fakultativ intrazelluläre Bakterien.

Vorkommen

M. tbc kommt natürlicherweise nur beim Menschen vor. Der natürliche Wirt von *M. bovis* ist das Rind.

18.5.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

In Mitteleuropa ist die Tbc seit der Jahrhundertwende im Rückgang begriffen. Die Morbidität ist in den Industrieländern durch die verbesserte Hygiene und die Letalität durch die Chemotherapie und die BCG-Schutzimpfung zurückgegangen.

Im Jahre 1995 wurden in Deutschland ca. 12000 Neuerkrankungen an Tbc gemeldet. Das entspricht einer Inzidenz von 15 pro 100000 Einwohner, davon entfallen 71% auf Einheimische und 28% auf Ausländer. Die Letalität liegt in Deutschland gegenwärtig bei 8%, d. h. bei ca. 1500 Todesfällen pro Jahr. Damit gehört Deutschland weltweit noch immer zu der Gruppe von Ländern mit mittlerer Tbc-Häufigkeit!

In den Entwicklungsländern stellt die Tbc ein medizinisches Problem ersten Ranges dar. Der WHO-Report von 1996 weist 22 Millionen Erkrankte, 9 Millionen Neuerkrankungen/Jahr und 3 Millionen Todesfälle/Jahr aus, und das dürfte eine Minimalschätzung sein.

In Entwicklungsländern ist die Tbc neben der Lepra eine der häufigsten Infektionskrankheiten überhaupt und weltweit die häufigste Todesursache durch einen einzelnen Krankheitserreger. In den Ländern der früheren Sowjetunion ist die Krankheit in Zunahme begriffen.

In Deutschland war die Erkrankung durch *M. bovis* (Milchinfektion) früher häufig; heute ist sie extrem selten geworden (0,1% aller Tbc-Fälle). Dies geht auf die Rinder-Tbc-Eradikationsprogramme und das Pasteurisieren der Milch zurück. In Ländern mit hoher Inzidenz an Rinder-Tbc sind Erkrankungen des Menschen durch *M. bovis* häufiger. In den USA kam es infolge von AIDS zu einer deutlichen Zunahme an Tbc-Fällen, die durch das gehäufte Auftreten multiresistenter *M. tbc*-Stämme erschwert wird.

Übertragung

Zwei Faktoren bestimmen die Ausbreitung der Tbc: Enges Zusammenleben mit daraus resultierender Gelegenheit zur Tröpfcheninfektion einerseits und die natürliche Resistenz der Bevölkerung andererseits. Gelangt *M. tbc* aus dem Erkrankten nach außen, so spricht man von einer *offenen Tbc*. Grundsätzlich ist jeder Patient mit einer offenen Tbc kontagiös.



Die Ausscheidung erfolgt mit dem Sputum bei Lungen-Tbc, mit dem Urin bei Harnwegs-Tbc und mit dem Stuhl bei Darm-Tbc. Auch die Kehlkopf-Tbc, die Haut-Tbc sowie die Gebärmutter-Tbc stellen offene, kontagiöse Formen dar. Die massivste Ausscheidung erfolgt aus Kavernen, die Anschluß an das Bronchialsystem gefunden haben.

Etwa die Hälfte aller frisch diagnostizierten Fälle mit aktiver Tbc ist offen und damit kontagiös. In Deutschland dürfte jeder kontagiöse Patient mit offener Tbc 2 bis 10 neue Infektionen verursachen; in Ländern mit hoher Prävalenz und Inzidenz liegt diese Zahl wesentlich höher.

Die Übertragung erfolgt vorwiegend durch Tröpfcheninfektion innerhalb der Wohngemeinschaft, aber auch am Arbeitsplatz, in Schulen, in öffentlichen Verkehrsmitteln etc. In 95% aller Fälle gelangt M. tbc durch **Inhalation** erregerehaltiger Sputumtröpfchen oder erregerttragender Staubpartikel (Durchmesser von weniger als 10 µm) in die Alveolen aller Lungenabschnitte. Größere Partikel spielen für die Übertragung eine geringe Rolle, da sie durch das mukoziliäre System der oberen Luftwege abgefangen und nach außen transportiert werden. Die Tröpfchen stammen von einem hustenden oder niesenden Patienten mit offener Lungen- oder Kehlkopf-Tbc. Schon wenige Erreger können eine Infektion verursachen.

Pathogenese

Die Tbc ist eine chronische, in Zyklen (Stadien) ablaufende Allgemeininfektion (s. S. 35). Man trennt die **Primär-Tbc** einerseits von der **Postprimär-Tbc** (Reaktivierungskrankheit), wobei die letztere in den meisten Fällen bei Erwachsenen die eigentliche Krankheit darstellt, während bei Immundefizienz (Kleinkinder, AIDS-Patienten) die Erkrankung auch im Rahmen der Primär-Tbc auftreten kann. Die Krankheitserscheinungen sind die Folge immunologischer Reaktionen zwischen den spezifischen T-Lymphozyten des infizierten Wirts und den Antigenen des Erregers (Abb. 18.1).

Primär-Tbc. Die Erreger werden nach Inhalation in erregerehaltigen Aerosoltröpfchen in den Lungenalveolen von den Alveolar-Makrophagen phagozytiert. Da diese die Erreger wegen deren dicker Lipidschicht zunächst nicht abtöten können und die Erreger überdies die Verschmelzung von Lysosomen und Phagosomen verhindern, vermehren sie sich zunächst im Innern der Makrophagen. Wenn die bak-

terienhaltigen Makrophagen absterben, werden die Bakterien freigesetzt und von anderen Makrophagen phagozytiert. Beim Zerfall geben die Makrophagen entzündungsfördernde Stoffe in die Umgebung ab: Es entwickelt sich ein lokaler Entzündungsherd, **Primäraffekt (PA)** genannt. Der PA entwickelt sich innerhalb von 10–14 Tagen nach Aufnahme des Erregers. Aus dem PA gelangen Tuberkulosebakterien über die ableitenden Lymphbahnen zu den **regionalen Lymphknoten**, d.h. im Falle der Lunge zu den Hiluslymphknoten.

Die in den lokalen Lymphknoten gelangten Erreger vermehren sich und stimulieren eine zelluläre Immunantwort, in deren Gefolge T-Lymphozyten mit Spezifität gegen Antigene der Tuberkulosebakterien entstehen. Als direkte Folge der T-Zellvermehrung schwillt der Lymphknoten an.

Der PA und der lokale, in die Infektion einbezogene Lymphknoten, bilden zusammen den **Primärkomplex (PK)**, auch Ghonscher PK genannt.

Zeitgleich mit der Bildung des PK kommt es charakteristischerweise zur Bildung von Granulomen, zur Aktivierung von Makrophagen und zur Ausbildung einer Tuberkulinallergie.

Diese Veränderungen sind das Ergebnis spezifischer Reaktionen zwischen den Antigenen der Tuberkulosebakterien einerseits und den neugebildeten spezifischen T-Zellen, d.h. es beginnt jetzt die von der Immunreaktion determinierte Phase der Primär-Tbc (zwischen der 6. und der 14. Woche nach Infektion).

Bei über 90% aller Infektionen bleibt die Infektion im Stadium des PK stehen; PA und PK vernarben und verkalken. Es besteht keine Krankheit im klinischen Sinne, denn durch die bestehende Immunität werden die Vermehrung und die Ausbreitung der Erreger verhindert. Nichtsdestoweniger können die verkalkten und vernarbten Herde lebenslang vermehrungsfähige Tuberkulosebakterien enthalten und Ausgangsherde für eine Postprimär-Tbc (s. u.) darstellen.

Sonderfälle der Primär-Tbc. In Ausnahmefällen nimmt die Primär-Tbc unmittelbar einen fortschreitenden Verlauf:

Bei schlecht ausgebildeter zellulärer Immunität kann sich bald nach Infektion ein primär verkäsender (nekrotisierender) Prozeß entwickeln, ohne daß sich ein PK ausbildet. Ein solches Ereignis sieht man gelegentlich bei Kindern und jungen Erwachsenen. Man nennt diesen Prozess **Progressive Primär-Tbc der Lunge**.



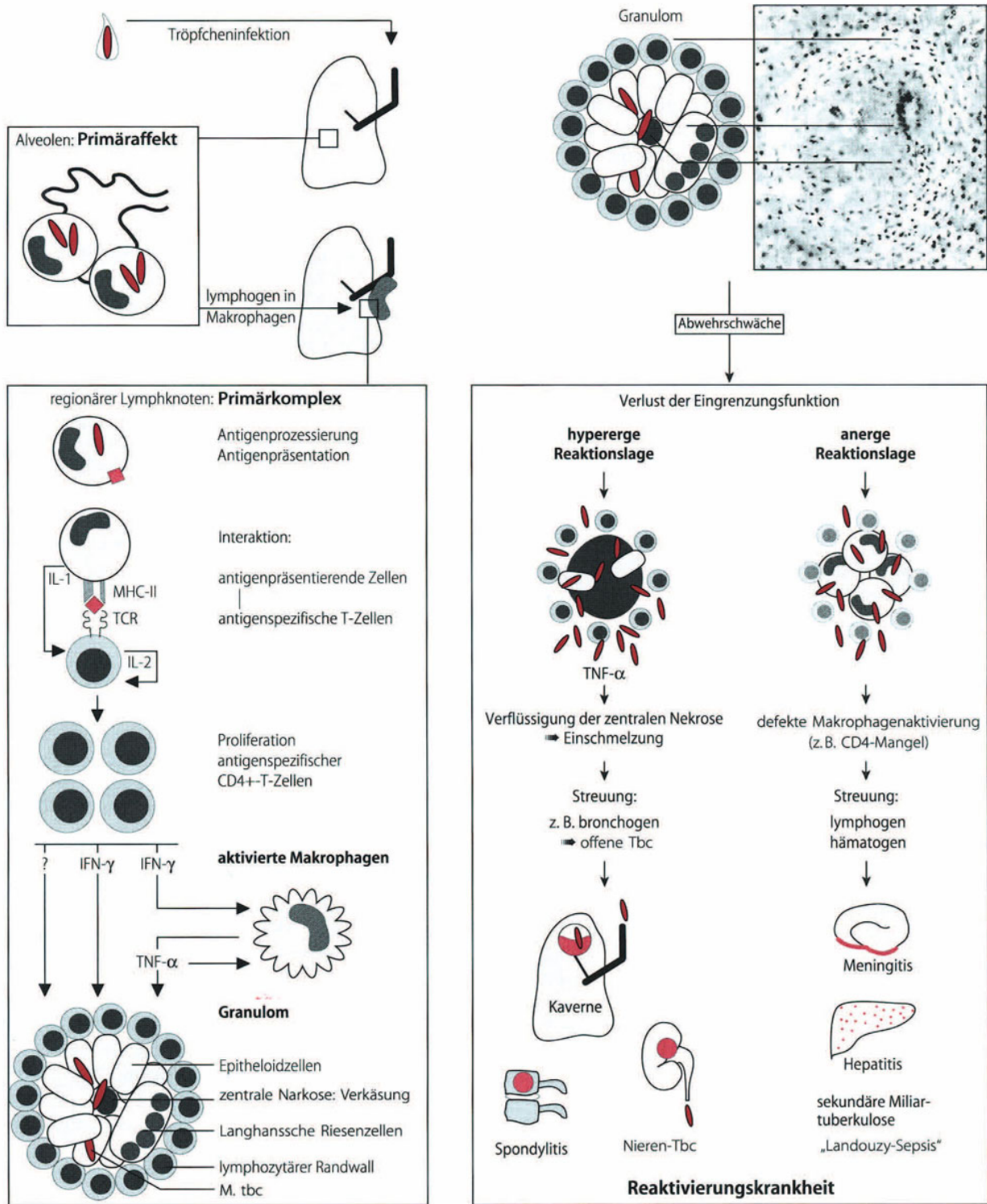


Abb. 18.1. Pathogenese der Tuberkulose: Primäre Tuberkulose (>90%) und Reaktivierungskrankheit (<10%) bei Abwehrschwäche

Bei abwehrschwachen Patienten entsteht, vom PA ausgehend eine massive lymphogen-hämatogene Aussaat, die sog. **primäre Miliar-Tbc**. Die befallenen Organe sind mit zahlreichen kleinen knötchenförmigen Herden durchsetzt, deren Aussehen sich mit Hirsekörnern vergleichen läßt (miliun, lat. Hirsekorn). Häufig sind die Meningen, die Leber und das Knochenmark befallen. Es werden zwar Granulome gebildet, ihre große Zahl und weite Ausbreitung sind aber Ausdruck der geringen Eingrenzungskapazität des Immunsystems. Die Tuberkulinreaktion (s.u.) fällt in einem Viertel aller Fälle negativ aus. Die Erkrankung entwickelt sich meistens innerhalb von drei Monaten nach Primärinfektion. Die primäre Miliar-Tbc ist ein schweres, ohne Behandlung tödlich endendes Krankheitsbild.

Bei besonders immungeschwächten Patienten kann sich eine akute sepsisartige Verlaufsform entwickeln, die sog. **Landouzy-Sepsis**. Hier findet überhaupt keine Granulombildung mehr statt, so daß die Ausbreitung der Tuberkulosebakterien ungehemmt vonstatten geht. Sie wird heute gelegentlich bei AIDS-Patienten beobachtet.

Im Rahmen der Primär-Tbc können auf hämatogenem Wege die Meningen befallen werden und sich eine Meningitis entwickeln, die **primäre tuberkulöse Meningitis**. Diese Komplikation tritt vorwiegend im Kleinkindesalter auf. Charakteristisch ist der allmähliche Beginn. Im Liquor finden sich vermehrt Lymphozyten. Im Unterschied zu den eitrigen Meningitiden (Haubenmeningitis) ist nicht die Konvexität, sondern die Schädelbasis befallen.

Primäre Streuherdbildung. Bereits im Stadium des PA kann ein kleiner Teil der Erreger den Lymphknoten passieren, über die Lymphwege die Blutbahn erreichen und sich in verschiedenen inneren Organen ablagern. Dieser Vorgang wird als primäre Streuherdbildung bezeichnet. Nierenparenchym, Knochenepiphysen, Milz und apikale Lungenabschnitte sind dabei bevorzugte Stellen. Sie enthalten, oft über Jahre, persistierende Bakterien. Die im apikalen Lungenabschnitt entstandenen primären Streuherde heißen **Simonsche Spitzenherde**. Sie sind für den weiteren Verlauf der Erkrankung von Bedeutung, denn sie können noch nach Jahrzehnten reaktiviert und dann zum Ausgangspunkt des Postprimärstadiums (s.u.) werden.

Reaktivierungskrankheit (Postprimär-Tbc). Bei etwa 10% der Infizierten bricht das Gleichgewicht

zwischen den Tuberkulosebakterien und der Abwehr nach Entwicklung des PK zusammen. Es entwickelt sich dann die eigentliche Krankheit, die Postprimärtuberkulose, auch **Reaktivierungskrankheit** genannt. In der Regel nimmt die Postprimär-Tbc von einem Simonschen Spitzenherd im apikalen Lungenabschnitt ihren Ausgang, seltener von einem PK.

Bei ca. 5% der Infizierten entwickelt sich die Postprimär-Tbc in den ersten zwei Jahren nach Entwicklung des PK, bei den anderen 5% später. Der Postprimär-Tbc liegt eine Schwächung der Immunität zugrunde, die durch zahlreiche Faktoren verursacht sein kann: Unterernährung, Streß, starke körperliche Belastungen und Masern, weitere Umstände sind Kortison- und Strahlenbehandlung, Diabetes mellitus, Alkoholismus, Drogenabusus, Silikose, hohes Alter, aber auch Pubertät und eine erworbene Immunschwäche im T-Zell-Bereich. Gerade bei der HIV-Infektion wird ein PK reaktiviert, weswegen bei einer frischen Tbc-Erkrankung entsprechender Altersgruppen immer eine HIV-Infektion mit in Betracht gezogen werden muß!

Auch die Superinfektion einer Primär-Tbc mit Tuberkulosebakterien kann zu einer Postprimär-Tbc führen.

Die Postprimär-Tbc beginnt mit einer **käsigen Nekrotisierung** der Granulomzentren. Die käsige Nekrose kann sich verflüssigen; dabei entsteht eine mit Flüssigkeit teilweise gefüllte Höhle, die **Kaverne**. Die Nekrose entsteht als Folge einer Reaktion zwischen T-Zellen und Antigenen von *M. tbc*: Spezifisch stimulierte T-Zellen aktivieren über IFN- γ Makrophagen, die ihrerseits Tumornekrosefaktor α (TNF- α , s. S. 120) und andere Zytokine freisetzen, die schließlich die Nekrosen erzeugen.

Kavernenbildung. *M. tbc* produziert keine Faktoren, denen sich mit Sicherheit eine Rolle bei der Gewebeschädigung, insbesondere der Kavernenbildung, zuschreiben ließe. Die Gewebeschäden bei der Tuberkulose sind **indirekt** bedingt, d.h. sie sind Folgen überschießender Reaktionen zwischen T-Zellen und den Antigenen von *M. tbc*.

Wenn es zu einer Überaktivierung der Makrophagen im Granulom durch eine verstärkte Immunreaktion kommt, setzen die aktivierten Makrophagen verstärkt TNF- α und die aktivierten T-Zellen IFN- γ frei. Dies kann z.B. der Fall sein bei einer erneuten Antigenbelastung im Rahmen einer Reinfektion oder bei einer durch Unachtsamkeit



durchgeführten BCG-Schutzimpfung bei bereits Infizierten. Die in großer Menge freigesetzten Zytokine, insbesondere TNF- α , zerstören die Zellen im Granulom. Das Granulom nekrotisiert („verkäst“) und verflüssigt sich. Es bildet sich so eine Kaverne mit einem Flüssigkeitsspiegel. Die Kavernenflüssigkeit wiederum stellt ein hervorragendes Vermehrungsmedium für die Tuberkulosebakterien dar, was zu einer weiter verstärkten Antigenbelastung führt, so daß der einmal in Gang gekommene Prozeß sich weiter aufschaukelt.

- Findet der nekrotisierende Prozeß Anschluß an einen Bronchus, so breiten sich die Erreger bronchogen in der Lunge aus und werden nach außen abgehustet: Offene Lungen-Tbc.
- Wenn der Prozeß ein Blutgefäß in Mitleidenschaft zieht, so streuen die Erreger hämatogen und verursachen Metastasierungen in verschiedenen Organen: Organtuberkulosen.
- Das aus dem arradierten Blutgefäß in die Läsion gelangte Blut wird abgehustet: Hämoptysen.

Klinik

Wenn die Granulome in Streuherden verschiedener Organe einschmelzen, spricht man von einer **Organ-Tbc**.

Lungen-Tbc. Die Postprimär-Tbc der Lunge ist mit 85% die häufigste klinische Manifestation. Sie beginnt häufig mit chronischem Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Husten, ggf. mit Hämoptysen (Bluthusten), wenn ein Blutgefäß durch den tuberkulösen Prozeß in Mitleidenschaft gezogen wurde.

Nieren-Tbc. Bei der Nieren-Tbc steht häufig eine Hämaturie im Vordergrund, wenn im Rahmen der Kavernenbildung ein Blutgefäß geschädigt wird.

ZNS-Tbc. Bei der Tbc des ZNS können neurologische Symptome vorliegen, wenn eine subakute basale Meningitis oder ein Granulom im Hirn bestehen.

NNR-Tbc. Die Tbc der Nebennierenrinde zieht ein Versagen der Produktion der Nebennierenrindenhormone (Kortikosteroide) nach sich (Morbus Addison).

Weitere Formen. Weitere Formen von Organ-Tbc sind Haut-, Augen- oder Hirn-Tbc sowie die Tbc der weiblichen Geschlechtsorgane. Die Tbc der weiblichen Genitalorgane hinterläßt häufig eine Sterilität. Die tuberkulöse Meningitis findet sich häufig im Kleinkindesalter.

Auch durch lokale Ausbreitung können Organtuberkulosen entstehen: Wenn durch Einschmelzung eine Kaverne Anschluß an ein kanalikuläres System gewinnt, z. B. in der Lunge an das Bronchialsystem oder bei einer Nieren-Tbc an die ableitenden Harnwege, es entleert sich die Kaverne, und die Erreger können sich nun intrakanalikulär ausbreiten und weitere Herde in der Lunge setzen. Auf diese Weise entstehen z. B. eine Lungen-Tbc in anderen Lungenabschnitten, eine Kehlkopf-Tbc mit Schleimhautherden und – über ein Verschlucken von Tuberkulosebakterien, die nachts aus einem Herd einer Lungen-Tbc hochgehustet worden sind – eine Darm-Tbc.

Immunität

Mykobakterien sind typische fakultativ intrazelluläre Bakterien. Wegen ihres dicken Lipidpanzers werden sie nach Phagozytose von den phagozytierenden Makrophagen zunächst nicht abgetötet, sondern persistieren intrazellulär in diesen und vermehren sich dort.

Nach Infektion bilden sich sowohl **T-Zellen** als auch **spezifische Antikörper** mit Spezifität gegen M. tbc. Die T-Zellen sind entscheidend für die Abwehr und für die Gewebeschädigung, während Antikörper keinen protektiven Effekt ausüben.

Granulombildung. Das Granulom ist die typische Gewebereaktion bei Infektionen durch M. tbc. Angelockt durch Chemokine und proinflammatorische Zytokine, wandern Blutmonozyten aus der Blutbahn in den Infektionsherd ein. Dort gelangen sie unter dem Einfluß makrophagenstimulierender Faktoren, insbesondere des IFN- γ (s. S. 104), das von spezifisch stimulierten CD4-T-Zellen im Verlauf der Immunreaktion freigesetzt wird, und differenzieren sich zu Makrophagen. Vereinzelt finden sich in den Herden auch T-Lymphozyten. Die zunächst lockeren Anhäufungen von Makrophagen und T-Lymphozyten verfestigen sich zu Granulomen, ein Vorgang, an dem TNF- α beteiligt sein dürfte. Im Laufe der Zeit verschmelzen im Granulom mehrere Makrophagen miteinander zu vielkernigen Riesenzellen, den **Langhansschen Riesenzellen**. Makrophagen in der Randzone eines Granuloms entwickeln sich zu sog. **Epitheloidzellen** (Abb. 18.1, s. S. 381).

Makrophagenaktivierung. Im Granulom werden die Makrophagen wiederum unter dem Einfluß von IFN- γ aus antigenstimulierten CD4-T-Lympho-



zyten aktiviert. Die Aktivierung der Makrophagen (s. S. 107) äußert sich in einer Steigerung ihrer physiologischen Aktivitäten. Insbesondere die antibakterielle Aktivität ist gesteigert, so daß die aktivierten Makrophagen nun die phagozytierten Tuberkulosebakterien an der Vermehrung hindern und einige von ihnen abtöten (s. Abb. 18.1, S. 381). Darüber hinaus setzen aktivierte Makrophagen TNF-*a* frei.

Granulombildung und Makrophagenaktivierung sind also entscheidende Vorgänge bei der Abwehr von *M. tbc.* Dies wird insbesondere dann klar, wenn diese Vorgänge durch Verlust der CD4-T-Lymphozyten versagen, z.B. bei AIDS. Es kommt zu insuffizienter Granulombildung und unzureichender Makrophagenaktivierung, und die Patienten können an einer unkontrolliert verlaufenden, generalisierten Tbc unter dem Bild einer sog. Landouzy-Sepsis (s.o.) versterben.

Im Granulom ist die Makrophagenaktivierung am stärksten ausgeprägt; gleichzeitig werden die Tuberkulosebakterien an der Ausbreitung gehindert. Überdies ist die Sauerstoffspannung im Granulom niedrig; es kommt zur Bildung toxischer Stoffwechselprodukte sowie reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffmetabolite durch aktivierte Makrophagen. Alles dies hemmt die Vermehrung von *M. tbc.* Das Granulom stellt somit den eigentlichen Ort der Auseinandersetzung zwischen den Erregern und den Abwehrfunktionen des infizierten Wirts dar. Die Immunität ist *lokal begrenzt*, d.h. auf das Granulom beschränkt.

Tuberkulinallergie. Als Tuberkulin bezeichnete Robert Koch den durch Kochen eingedickten gefilterten proteinhaltigen Überstand aus Flüssigkulturen von Tuberkulosebakterien (*Alttuberkulin*). Die durch Behandlung des Alttuberkulins mit Ammoniumsulfat ausgefüllten Proteine heißen *gereinigtes Tuberkulin (G.T.)*. G.T. wird als Testantigen bei der Tuberkulosedagnostik eingesetzt:

Injiziert man einer mit Tuberkulosebakterien infizierten Person nach Entwicklung des PK, also 6–14 Wochen nach Infektionsbeginn, geringe Mengen von G.T. intrakutan, so weist die Injektionsstelle 24–72 h später eine Schwellung mit Rötung auf.

Im Reaktionsherd finden sich mononukleäre Phagozyten und T-Lymphozyten in vorwiegend perivaskulärer Anordnung.

Es handelt sich hierbei um eine allergische Reaktion vom Typ IV oder verzögerten Typ (engl.

Delayed Type Hypersensitivity = DTH), und die Fähigkeit zur Ausbildung einer verzögerten Reaktion heißt *Tuberkulinallergie*. Träger der Tuberkulinallergie sind tuberkulinspezifische CD4-T-Zellen.

Die Erlangung dieser Fähigkeit ist die *Konversion* oder allergische Umstimmung. Eine Konversion kann sowohl aufgrund einer natürlichen Infektion als auch aufgrund einer Schutzimpfung mit BCG (s. S. 387) erfolgen.

Sie entsteht zeitgleich mit der Granulombildung und der Ausbildung eines PK.

G.T. wird mit folgenden Methoden in die Haut eingebracht:

- Mittels einer tuberkulinhaltigen Salbe (*Moro-Test*). Dieser Test wird bei Säuglingen und Kleinkindern bis zum Beginn der Schulzeit durchgeführt.
- Mittels eines Nadelstempels, dessen vier Spitzen mit G.T. beschickt sind (Tubergen-Test, *Tine-Test*). Dieser Test findet bei Reihenuntersuchungen als Suchtest Anwendung.
- Durch i.c.-Injektion von 10 internationalen Einheiten G.T. (*Mendel-Mantoux-Test*). Dieser Test dient der semiquantitativen Bestimmung der Tuberkulinallergie. Dosierte wird nach Tuberkulin-Einheiten. Eine Tuberkulin-Einheit G.T. (1 I.E.) entspricht hierbei einer Menge von 0,00014 mg Protein.

Wenn kein Verdacht auf Tbc besteht, wird zunächst der Stempeltest durchgeführt. Muß eine Infektion mit Sicherheit ausgeschlossen werden, z.B. vor BCG-Impfung, wird bei negativem Ausfall des Tubergen-Tests eine Testung nach Mendel-Mantoux angeschlossen, zunächst mit 10 I.E. i.c., bei negativem Ausfall anschließend mit 100 I.E.

Durch dieses vorsichtige Herantasten wird der Gefahr vorgebeugt, daß eine zu hoch dosierte Tuberkulininjektion eine Reaktivierung bestehender Herde auslöst.

Die Ablesung der Tuberkulinreaktion erfolgt 48–96 h nach Injektion des G.T. Wenn beim Mendel-Mantoux-Test an der Reaktionsstelle eine Induration von mehr als 10 mm Durchmesser auftritt, gilt der Test als positiv.

Die einmal erlangte Fähigkeit zur Ausbildung einer Tuberkulinreaktion, d.h. die Tuberkulinallergie, besteht sehr lange, oft jahrelang.

Eine positive Tuberkulinreaktion besagt, daß ein Individuum mit Tuberkulosebakterien infiziert ist oder mit BCG (s.u.) aktiv immunisiert wurde.



Andererseits besteht die Möglichkeit, daß das Individuum mit MOTT (s.o.) infiziert ist. Ein frisch Infizierter in der Inkubationszeit, der noch keinen PK und damit noch keine spezifischen T-Zellen ausgebildet hat, ist zur Ausbildung einer Tuberkulinreaktion noch nicht befähigt.

Eine Tuberkulinallergie sagt nichts darüber aus, ob eine Person klinisch an Tbc erkrankt ist, ob sie sich lediglich infiziert hat, oder ob der positive Ausfall der Reaktion aufgrund einer BCG-Schutzimpfung oder Sensibilisierung durch atypische Mykobakterien erfolgte. Der eigentliche Krankheitsbeweis beruht auf klinischen und röntgenologischen Befunden in Verbindung mit dem Nachweis des Erregers. Da sowohl die Tuberkulinallergie als auch der antibakterielle Schutz von T-Zellen vermittelt werden, ist eine tuberkulinallergische Person gleichzeitig *geschützt* – durch den Besitz von spezifischen T-Zellen – und *gefährdet* – durch die bestehende Infektion.

Bleibt die Tuberkulinallergie bei einem Infizierten oder bei einem BCG-Immunisten aus, so spricht man von **Anergie**. Es stehen in dieser Situation keine tuberkulinspezifischen T-Zellen zur Ausbildung einer Tuberkulinreaktion zur Verfügung. Die Anergie kann durch „Verbrauch“ der spezifischen T-Lymphozyten oder durch deren Schädigung (z.B. durch Infektion mit HIV oder Masern-Viren), aber auch durch eine angeborene oder erworbene Immundefizienz verursacht sein. So verschiebt sich bei der HIV-Infektion das Verhältnis von CD4- zu CD8-Zellen, und es kommt dadurch zu einer CD4-Insuffizienz. Eine Anergie gilt als prognostisch ungünstiges Zeichen.

Labordiagnose

Schwerpunkt. Der Schwerpunkt liegt bei der Erregeranzucht. Seit wenigen Jahren hat sich auch der molekularbiologische Nachweis von DNS mittels PCR als zuverlässige Methode durchgesetzt.

Untersuchungsmaterialien. Da Materialien von Tuberkulosepatienten meistens eine relativ geringe Erregerzahl enthalten, muß eine deutlich größere Materialmenge als bei schnellwachsenden Bakterien zur Untersuchung gelangen. Je nach Lokalisation des Prozesses kommen verschiedene Untersuchungsmaterialien in Betracht.

Materialtransport. Auf M. tbc verdächtiges Material sollte *gekühlt* transportiert werden, da sonst die kontaminierende, zahlenmäßig meist weit

überwiegende Begleitflora schnellwachsender Bakterien die wenigen in einer Probe vorhandenen Tuberkulosebakterien überwuchert.

Die Verwendung von Transportmedien ist nicht erforderlich.

Mikroskopie. Zunächst wird von dem eingesandten Material (Ausnahmen: Stuhl, Urin) ein Präparat nach Ziehl-Neelsen oder mit Auramin (Fluoreszenzfärbung) gefärbt. Diese Methoden nutzen die Säurefestigkeit der Mykobakterien aus: Bei der Ziehl-Neelsen-Färbung dringt der Farbstoff Karbol-fuchsin erst nach Erhitzen in die Zellwand ein, der Farbstoff Auramin, ein fluoreszierender Farbstoff, ohne Erhitzen der Zellwand. Die Farbstoffe werden durch Säurebehandlung nicht aus der Zellwand entfernt. Das Ziehl-Neelsen-Präparat sollte mindestens 5 min, das Auramin-Präparat 2 min lang mikroskopiert werden. Diese Zeit wird benötigt, um 100 Gesichtsfelder durchzumustern. Der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen ist wegen einer möglichen Verwechslung mit MOTT (s.u.) nicht beweisend für Tuberkulosebakterien; er erlaubt aber eine Verdachtsdiagnose.

Typische Mykobakterien sind leicht gekrümmte schlanke Stäbchen von ca. 3 µm Länge und 0,5 µm Dicke. Sie bilden weder Sporen noch Kapseln und sind nicht beweglich. Bei massenhaftem Vorkommen in den Ausscheidungen von Patienten und auch in Kultur lagern sich virulente Stämme von M. tbc zu **zopfartigen Strängen** aneinander. Diese Form der Lagerung geht auf den Besitz des **Cordfactors** zurück.

Die Färbemethode nach Gram ist wegen des hohen Lipidgehalts der Mykobakterien nicht geeignet; färbt man sie trotzdem nach Gram, so erscheinen sie schwach positiv.

Eine negative mikroskopische Untersuchung besagt nicht, daß keine Tuberkulosebakterien in dem Material vorhanden sind, da erst ab einer Konzentration von 10⁵ Bakterien pro ml Untersuchungsmaterial ein Erreger pro Gesichtsfeld zu erwarten ist, d.h. die Mikroskopie erst dann Erfolgsaussichten bietet.

Anzucht. Zunächst erfolgt eine Homogenisierung des Untersuchungsmaterials. Dann muß die Begleitflora durch Alkali- oder Säurebehandlung abgetötet werden.

Anschließend werden die Tuberkulosebakterien durch Zentrifugieren (20 min bei 3000 U/min) angereichert und mindestens auf drei verschiedene



Kulturmedien verimpft. Diese enthalten Eigelb oder eine andere Lipidquelle sowie Substanzen, welche das Wachstum der Begleitflora unterdrücken, z. B. Malachitgrün. Bei Anzüchtung in flüssigen Kulturmedien kann letzteren eine oberflächenaktive Substanz (z. B. Tween 80) beigefügt werden, um die Bakterien leichter in Suspension zu halten.

Die Bebrütung erfolgt bei 37°C in einer feuchtigkeitsgesättigten Atmosphäre.

Da Tuberkulosebakterien sich langsam vermehren, kann frühestens nach einer Bebrütungsdauer von 2–3 Wochen mit sichtbaren Kolonien gerechnet werden. Umgekehrt gilt das Ergebnis der Kultur als negativ, wenn nach 6–8 Wochen Bebrütungsdauer kein Wachstum erfolgt ist. Die Typisierung und die gleichzeitige Erstellung eines Antibiotogramms erfordern weitere sechs Wochen. Somit nimmt die bakteriologische Sicherung einer offenen Tbc samt Erstellung eines Antibiotogramms etwa 12–14 Wochen in Anspruch (s. aber unten – Schnellverfahren).

Differenzierung. Zur Unterscheidung zwischen *M. tbc*, *M. bovis* und atypischen Mykobakterien werden verschiedene Stoffwechselleistungen herangezogen. So unterscheidet sich *M. tbc* von *M. bovis* und von MOTT durch die Fähigkeit zur Bildung von Nikotinsäure (Niacin). Diese erzeugt mit Bromcyanid und Anilin einen gelben Anilin-Farbkomplex (*Niacintest*).

Der Nitratreduktionstest nutzt die Tatsache aus, daß *M. tbc* im Gegensatz zu *M. bovis* Nitratreduktase bildet; dieses Enzym reduziert Nitrat zu Nitrit. Auch einige MOTT bilden Nitratreduktase.

In neuester Zeit sind spezifische DNS-Sonden zur Differenzierung von mykobakteriellen Isolaten verfügbar geworden.

Schnellverfahren. In jüngster Zeit haben Schnellverfahren Eingang in die Diagnostik gefunden, die eine wesentlich kürzere Diagnosezeit ermöglichen:

Das **Bactec-Verfahren** beruht auf dem Prinzip, daß stoffwechselaktive Tuberkulosebakterien aus radioaktiv markierter Palmitinsäure das Isotop ^{14}C freisetzen, das sich radiometrisch messen läßt. Das Verfahren ermöglicht einen Erregernachweis innerhalb einer Woche. Es ist allerdings durch die Notwendigkeit der Entsorgung radioaktiven Abfalls belastet.

Seit wenigen Jahren hat die PCR (s. S. 899 ff.) Eingang in die Diagnostik der Tbc gefunden. Sie

erlaubt einen Erregernachweis innerhalb von zwei Tagen.

Therapie

Indikation. Bei mikroskopischem Nachweis säurefester Stäbchen im Rahmen eines klinischen Verdachts wird mit der kalkulierten Initialtherapie begonnen, ohne das Ergebnis weiterer diagnostischer Versuche abzuwarten. Ein Patient mit offener Tbc mußte früher stationär behandelt werden. Heute läßt sich bei guter Mitarbeit des Patienten und entsprechendem Risikoausschluß eine ambulante Behandlung rechtfertigen. Das gleiche gilt für eine geschlossene Tbc, solange ein röntgenologisch aktiver Prozeß besteht. Die Indikation zu einer Chemotherapie ist also nicht vom Erregernachweis abhängig.

Die Chemotherapie muß folgenden Anforderungen genügen:

- Rasche Sanierung offener Läsionen und damit Ausschaltung der Infektionsquelle.
- Rasche und vollständige Erregervernichtung in den befallenen Organen.
- Vernichtung auch von langsam in Vermehrung begriffenen Erregern (Persistier).
- Vernichtung sowohl extrazellulärer als auch intrazellulär liegender Erreger durch Verwendung von Antituberkulotika, die auch in Makrophagen eindringen.
- Wirksamkeit der Antituberkulotika im neutralen *und* sauren pH-Bereich (intrazellulär herrscht ein saurer pH-Wert vor!).
- Verhinderung oder Verzögerung einer Resistenzentwicklung durch Mehrfachkombination.
- Möglichst kurze, aber ausreichend lange Behandlungszeiten, um die individuelle Belastung des Patienten und die Quote der Therapieabbrücher möglichst gering zu halten.

Antituberkulotika. Als erstes Antituberkulotikum fand das von Waksman entdeckte Streptomycin im Jahre 1946 therapeutischen Einsatz. Heute werden v. a. Isoniazid (INH), Rifampicin, Ethambutol, Streptomycin und Pyrazinamid verwendet.

Um der Resistenzentwicklung unter einer Chemotherapie vorzubeugen, gibt man mehrere Antituberkulotika gleichzeitig (Kombinationstherapie), und zwar initial in den ersten 2–3 Monaten nach Erkrankung 3–4 Mittel und in der Stabilisierungsphase, d. h. ab dem 4. Monat nach Krankheitsbeginn, zwei Mittel, z. B. INH und Rifampicin.



Kontrolle des Therapieerfolges. Der Therapieerfolg wird durch monatliche bakteriologische Kontrollen abgesichert. Um eine ursprünglich offene Tbc als geschlossen erklären zu können, wird gefordert, daß in drei sukzessive gewonnenen Sputumproben mikroskopisch und durch Kultur keine Erreger nachgewiesen werden. Bei unkompliziertem Verlauf ist eine zweijährige Überwachung ausreichend.

Eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie stellt die Mitarbeit der Patienten (Compliance) dar.

Prävention

BCG-Schutzimpfung. Bei der Schutzimpfung gegen Tbc setzt man einen virulenzgeschwächten lebenden Stamm von *M. bovis*, den Stamm BCG, ein.

BCG ist die Abkürzung von *Bacille Calmette-Guérin*, zwei französische Bakteriologen, die einen Stamm von *M. bovis* auf Kartoffel-Glycerin-Medium mit Rindergalle durch jahrelange Passagen (1908–1920) für Impfzwecke dauerhaft attenuierten.

Die BCG-Impfung erfolgt intrakutan. Sie wurde in Deutschland im Säuglingsalter durchgeführt, wird aber von der STIKO derzeit nicht empfohlen (s. Impfplan Seite 999).

Nebenwirkungen der BCG-Schutzimpfung sind:

- Ungewöhnlich heftige Reaktionen und länger dauernde Gewebsreaktionen an der Impfstelle.
- Zur Abszedierung neigende regionale Lymphadenitis (in 0,5 bis 3% der Säuglingsimpfungen).

- Osteomyelitis (etwa 1:100 000);
- Lupus
- Generalisierte Aussaat mit tödlichem Ausgang bei angeborenen oder erworbenen Immundefekten.

Allgemeine Maßnahmen. Personen mit einer nicht diagnostizierten offenen Lungen-Tbc stellen die wichtigste Ansteckungsquelle dar. Besonders gefährlich kann sich eine offene Tbc der Lungen bei Säuglingsschwestern, Kindergärtnerinnen und Lehrern auswirken. Patienten mit offener Tbc müssen unverzüglich einer Therapie zugeführt werden. Eine Kontrolluntersuchung ihrer ständigen Kontaktpersonen ist erforderlich. Im Haushalt sind gesondertes Bettzeug und Eßgeschirr für Tuberkulosekranke nicht notwendig.

Desinfektion. Da Tuberkulosebakterien sehr widerstandsfähig gegen Austrocknung sind, muß der Desinfektion besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Sie sind gegen viele Desinfektionsmittel widerstandsfähiger als andere Bakterien; daher dürfen nur solche Desinfektionsmittel eingesetzt werden, deren Wirksamkeit gegen Tuberkulosebakterien gesondert geprüft worden ist. Diese Mittel sind in der Desinfektionsmittelliste des Robert-Koch-Instituts bzw. der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie gesondert ausgewiesen [Bundesgesundheitsblatt 1997 (Sonderdruck), Carl Heymanns Verlag Köln].

Meldepflicht. § 3 Infektionsschutzgesetz: Erkrankung, Tod (Verdacht ist entfallen).





ZUSAMMENFASSUNG: *Mycobacterium tuberculosis*

Bakteriologie. Obligat aerobes, langsam wachsendes, säurefestes Stäbchen mit Vorliebe für lipidhaltige Nährböden. In flüssigen Nährmedien „schimmelpilzähnliches“ Oberflächenwachstum mit Klumpenbildung.

Vorkommen. Einziges Reservoir ist der Mensch.

Resistenz. Vermehrungsfähigkeit in feuchtem oder ausgetrocknetem Sputum kann bis zu sechs Wochen erhalten bleiben.

Epidemiologie. Begünstigend für eine rasche Krankheitsausbreitung sind: Beengte Wohnraumverhältnisse, Übertragung durch Aerosole und eine niedrige Resistenzlage in der Bevölkerung. Weltweit mehr als 3 Millionen Todesfälle/Jahr. In Deutschland jährlich 12000 Neuerkrankungen und ca. 1500 Tote.

Übertragung. Von Mensch zu Mensch über Tröpfcheninfektion.

Pathogenese. Inhalation des Erregers → Phagozytose in den terminalen Bronchioli und Alveolen durch Alveolarmakrophagen → intraphagozytäre Vermehrung und Persistenz → Infiltration lokaler hilärer und mediastinaler Lymphknoten → Ausbildung einer zellulären Immunität. Konsolidierung des Primärkomplexes. Bei mangelnder Immunabwehr Dissemination und Manifestation in verschiedenen Organsystemen → Reaktivierung des Primärkomplexes möglich (z.B. durch Immunsuppression etc.).

Pathomechanismen. Intrazellulär persistierender Erreger. Pathologie primär immunologisch bedingt. Tumornekrosefaktor (TNF) wahrscheinlich an Gewebeschädigung beteiligt.

Klinik. Chronisch verlaufende, zyklische Infektionskrankheit. Inkubationszeit 4–6 Wochen. Verlauf: Primärstadium, Postprimärstadium. Manifestationsformen: Lungentuberkulose, Darmtuberkulose, Nierentuberkulose, Miliartuberkulose etc.

Immunität. Zelluläre Immunität: Begleitet von einer Allergie vom verzögerten Typ. Ausbildung einer antigenspezifischen CD4-T-Lymphozytenpopulation, die über die Aktivierung mononukleärer Phagozyten via Zytokine, insbesondere IFN- γ , zur Riesenzell- und Granulombildung führt.

Labordiagnose. Untersuchungsmaterial: Sputum, Magensaft, Bronchialsekret, Urin. Erregernachweis: Lichtmikroskopisch in der Ziehl-Neelsen-Färbung. Fluoreszenzmikroskopisch in der Auramin-Färbung. Kultur: Nach Anreicherung und Abtötung der Begleitkeime Wachstum auf eihaltigen soliden Nährmedien innerhalb von 2–8 Wochen. Tierversuch: Meerschweinchen. Identifizierung: Biochemische Reihe, Resistenzbestimmung und Tierversuch.

Therapie. Erstbehandlung (d.h. bis zur definitiven Erregerisolierung, Identifizierung und Resistenzbestimmung): Vierfachkombination aus Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Ethambutol (EMB) und Pyrazinamid (PZA). Anschließend Zweifachkombination nach Antibiogramm.

Prävention. Epidemiologische Prophylaxe: Adäquate Wohnraumverhältnisse, natürliche Resistenzlage innerhalb der Bevölkerung. Immunprophylaxe: BCG-Schutzimpfung.

Vakzination. BCG-Impfung möglich, aber nicht mehr empfohlen.

Meldepflicht. Erkrankung und Tod.

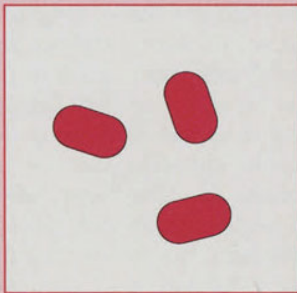
VI



18.2 Atypische Mykobakterien (MOTT)

Die verschiedenen Spezies der MOTT-Gruppe werden nach Runyon in vier Gruppen eingeteilt (Tabelle 18.2, s. S. 377). Zur Gruppe I gehören langsam wachsende Mykobakterien, die bei Lichtexposition, nicht aber in der Dunkelheit, Farbstoffe bilden (photochromogene Mykobakterien). Die skotochromogenen Mykobakterien der Gruppe II bilden Farbstoffe, auch dann, wenn die Anzucht im Dunklen erfolgt. Die Gruppe III umfaßt die langsam wachsenden MOTT, die keine Farbstoffe bilden. In der Gruppe IV werden die schnell wachsenden (Koloniebildung innerhalb einer Woche) Mykobakterien eingeordnet.

Atypische Mykobakterien MOTT sind fakultativ pathogen. Sie verursachen zum Teil tuberkuloseartige Krankheitsbilder, die sich klinisch von der Tuberkulose nicht unterscheiden lassen, zum Teil auch geschwürige Veränderungen. *M. avium* und das sehr ähnliche *M. intracellulare* (auch zusammengefaßt als *M. avium-intracellulare*-Komplex) treten bei AIDS-Patienten als Sepsiserreger in Erscheinung.



M. avium/intracellulare
kurze säurefeste Stäbchen

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Mykobakterien sind gegen Umwelteinflüsse außergewöhnlich resistent. So kann z.B. *M. phlei* bei 60 °C vier Stunden überleben. Häufig besteht eine erhebliche Resistenz gegenüber Desinfektionsmitteln.

Vorkommen

Viele MOTT kommen in der Natur ubiquitär vor. Oft können sie in Boden- oder Wasserproben gefunden werden. Häufungen kommen in Endemiegebieten vor. Andere Mykobakterien sind auf bestimmte Standorte begrenzt; z.B. ist *M. ulcerans* nur in Afrika und im südöstlichen Pazifik verbreitet.

18.2.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Die epidemiologischen Daten unterscheiden sich von Spezies zu Spezies; *M. avium/intracellulare* ist einer der bedeutsamsten bakteriellen Erreger bei AIDS.

Übertragung

Im Gegensatz zu *M. tuberculosis* werden sie nicht von Mensch zu Mensch übertragen. In der Regel sind prädisponierende Faktoren, wie eine Vorschädigung der Lunge, kleinere Verletzungen o.ä., Voraussetzung für das Auftreten einer Infektion. Auch Immunsupprimierte (z.B. Transplantationspatienten) sind anfällig für MOTT-Infektionen.

Pathogenese

Die Pathogenese der Infektionen durch MOTT unterscheiden sich je nach Erreger. Für die Symptomatik scheint die induzierte granulomatöse Entzündung bedeutsam.

Klinik

Die klinischen Zeichen einer MOTT-Infektion können sehr unterschiedlich sein. Eine Reihe dieser Erreger kann insbesondere bei vorgeschädigten Patienten pulmonale Infektionen verursachen, die

18.2.1 Beschreibung

Aufbau

Der Aufbau der MOTT unterscheidet sich nicht grundsätzlich von dem der bereits besprochenen Mykobakterien.

Extrazelluläre Produkte

Pathogenetisch relevante Sekretionsprodukte sind bisher nicht identifiziert.



klinisch nicht von einer klassischen Tuberkulose unterschieden werden können (z.B. *M. avium-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. szulgai*, *M. xenopi*).

Andere Mykobakterien verursachen granulomatische Infektionen der Haut bzw. Lymphangitiden (z.B. *M. scrofulaceum*, *M. haemophilum*). Häufig werden Halslymphknoten betroffen. *M. marinum* ist als Erreger des „Schwimmbadgranuloms“ bekannt geworden, einer Infektion, die nach Baden in kontaminiertem Wasser auftritt. Nach einer Inkubationszeit von 2–3 Wochen entstehen an der Eintrittspforte (oft Ellenbogen, Knie, Finger) Granulome, die nach einiger Zeit ulzerieren können. *M. ulcerans* verursacht chronische, mit Ulzerationen und erheblichen Nekrosen einhergehende Hautinfektionen.

Disseminierte Infektionen mit Beteiligung insbesondere des Gastrointestinaltrakts, werden bei immunsupprimierten Patienten, v.a. bei Patienten mit AIDS, gefunden. In den USA ist diese Komplikation des AIDS besonders häufig. Meist ist *M. avium-intracellulare* die Ursache, es kommen aber auch andere Erreger (z.B. *M. kansasii*) vor.

Labordiagnose

Die Labordiagnose erfolgt durch Anzuchtung auf geeigneten Kulturmedien; zur Identifizierung dienen die biochemische Leistungsprüfung sowie neuere molekularbiologische Methoden.

Anzucht. Die Nährmedienansprüche der meisten Mykobakterien sind komplex. Mit wenigen Ausnahmen gelingt die Anzucht der MOTT auf den gleichen Nährböden, die auch für *M. tbc* geeignet sind (z.B. Löwenstein-Jensen-Medium).

Schnell wachsende Mykobakterien können nach 3–4 Tagen Kolonien ausbilden, langsam wachsende benötigen eine Woche oder länger. MOTT sind in der Regel nicht pathogen für Meerschweinchen, so daß ein Tierversuch negativ bleibt.

Mikroskopie. MOTT sind Stäbchenbakterien, deren mikroskopisches Erscheinungsbild sehr verschiedenartig sein kann (Pleomorphie). Es kommen Ketten, palisadenartige Lagerung und Verzweigungen vor. Die Säurefestigkeit kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Spezies-spezifi-

sche Unterschiede können mikroskopisch nicht erkannt werden.

Identifizierung. Die Identifizierung der MOTT erfolgt v.a. aufgrund der Wachstumsgeschwindigkeit, des Temperaturoptimums, der Pigmentbildung und der Kulturmorphologie. Daneben können biochemische Leistungen, wie z.B. Niacinproduktion, Nitratreduktion, Tweenhydrolyse, Harnstoffabbau oder Amidaseaktivität zur Differenzierung genutzt werden.

Einige Spezies sind so schlecht voneinander zu unterscheiden, daß üblicherweise auf eine Differenzierung verzichtet wird und die Spezies zu „Komplexen“ zusammengefaßt werden (*M.-avium-intracellulare*-Komplex, *M.-fortuitum-chelonae*-Komplex).

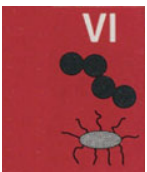
Neuere Verfahren, wie der Gensondennachweis mittels RFLP (= Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus), ergänzen die Differenzierung.

Therapie

Die Therapie von Infektionen durch MOTT ist äußerst schwierig, da viele dieser Mikroorganismen sich als hoch resistent gegenüber den Tuberkulostatika erweisen. Darüber hinaus kann aufgrund des langsamen Wachstums mit dem Ergebnis der Resistenzbestimmung meist erst nach Wochen gerechnet werden. Je nach Erreger und Art der Infektion werden daher zwischen drei und sechs (*M. avium-intracellulare*) Tuberkulostatika für die initiale Therapie kombiniert. In einzelnen Fällen kann sich die chirurgische Sanierung des Infektionsherds als hilfreich erweisen. Bei der Festlegung der Therapiedauer ist zu beachten, daß viele der betroffenen Patienten als prädisponierenden Faktor einen Immundefekt aufweisen.

Prävention

Auf Grund des ubiquitären Vorkommens und der Unempfindlichkeit der Erreger sind Präventionsmaßnahmen recht schwierig. Bei den opportunistischen Arten sollte eine schnellstmögliche Beseitigung der disponierenden Abwehrschwäche angestrebt werden.





ZUSAMMENFASSUNG: MOTT

Bakteriologie. Säurefeste Stäbchen, Unterteilung in 4 Gruppen nach Pigmentbildung und Wachstumsgeschwindigkeit.

Vorkommen. Ubiquitär in Boden und Wasser, einige Spezies nur in den Tropen.

Epidemiologie. Überwiegend weltweit. *M. avium/intracellulare* Leitkeim bei HIV-Infektion.

Übertragung. Selten von Mensch zu Mensch. Prädisposition (Immunsuppression) notwendig für Infektion.

Pathogenese. Induktion einer granulomatösen Entzündung.

Zielgewebe. Induktion einer granulomatösen Entzündung.

Klinik. Lunge, Haut, Verletzungen. Disseminierte Form häufig bei HIV-Infizierten.

Klinik. Tuberkuloseähnlicher Befall der Lunge, granulomatöse Hautinfektionen (Schwimmbadgranulom) mit Lymphangitis, *M. avium/intracellulare*: Generalisierte Infektion mit besonderem Befall des Gastrointestinaltrakts bei AIDS.

Diagnose. Anzucht auf Spezialnährböden, biochemische Differenzierung, molekularbiologischer Nachweis.

Therapie. Wegen häufiger Multiresistenz Kombination von 3–6 Antituberkulotika notwendig.

Prävention. Nicht möglich wegen ubiquitären Vorkommens.

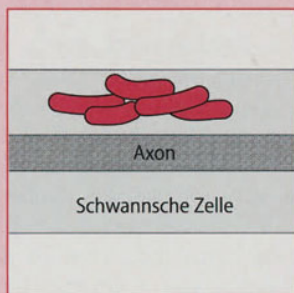
Meldepflicht. Keine.

18.3 Mycobacterium (M.) leprae

Der Norweger G. Armauer Hansen (1841–1912) entdeckte 1869 den Erreger.

M. leprae ist ein leicht gebogenes, 0,3 μ breites, 1–5 μ m langes, säurefestes Stäbchen. Es ruft die Lepra (gr. Aussatz) hervor.

STECKBRIEF



Mycobacterium leprae
säurefeste Stäbchen in Bündeln innerhalb Schwannscher Scheiden, entdeckt 1869 von G.A. Hansen

18.3.1 Beschreibung

Aufbau

Ähnlich *M. tuberculosis* enthält *M. leprae* in der Zellwand reichlich Lipide und Wachse, außerdem die für Mykobakterien typischen Mykolsäuren. Wie andere Mykobakterien besitzt *M. leprae* auf seiner Oberfläche eine Art Netz aus Peptido-Glykolipidfilamenten. Diese können freie Radikale einfangen und ermöglichen dadurch das intrazelluläre Überleben des Erregers.

Extrazelluläre Produkte

Sezernierte Produkte sind bisher nicht isoliert worden.

Die Lepra war bereits im Altertum bekannt. Als früheste Hauptherde gelten Ägypten, Ostasien und Indien. Durch römische Soldaten, Völkerwanderung und Kreuzzüge wurde die Lepra nach Europa eingeschleppt.



Resistenz gegen äußere Einflüsse

M. leprae kann mehrere Tage außerhalb des Wirts infektiös bleiben, unter tropischen Bedingungen bis zu neun Tagen.

Vorkommen

Einziges Erregerreservoir ist nach bisherigen Erkenntnissen der unbehandelte leprakranke Mensch. Eine echte Lepra im Tierreich ist nicht bekannt; das neunbändige Gürteltier (Armadillo) ist der einzige bekannte nichtmenschliche natürliche Wirt.

18.3.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Anfang 1997 wurden weltweit ca. 1 Million Leprakranke geschätzt, (ca. 600 000 werden pro Jahr diagnostiziert, ca. 95% aller Fälle für Behandlung registriert), wovon 890 000 für Behandlungszwecke registriert sind. In Indien, Indonesien und Burma finden sich 70% aller Leprafälle, hohe Prävalenzen gibt es auch in Brasilien, Nepal und Mosambique. In Europa wurden 1996 insgesamt nur 37 Fälle gemeldet.

Übertragung

Übertragen wird der Erreger vorwiegend durch engen Kontakt von Haut zu Haut, wobei auch erregerhaltiges Nasenschleimhautsekret eine Rolle spielen dürfte. Eine andere Infektionsquelle stellt die stark erregerhaltige Brustmilch leprakrankter Frauen dar. Allgemein gilt, daß für die Infektion und Weiterverbreitung der Seuche enges und länger dauerndes Zusammenleben eine wichtige Voraussetzung darstellt. Am häufigsten sind Länder mit niedrigem Lebensstandard betroffen.

Pathogenese

M. leprae ist ein obligat intrazellulärer Erreger, der sich in Makrophagen und Schwann-Zellen vermehrt. Der antibakteriellen Aktivität der Makrophagen entzieht er sich dadurch, daß er in Makrophagen die Verschmelzung der Lysosomen mit Phagosomen hemmt. Das Erscheinungsbild der Erkrankung steht und fällt mit der Ausprägung einer

protektiven zellvermittelten Immunität. Dementsprechend existiert bei fehlgeleiteter Immunität eine „anergische“ Form, die lepromatöse, sog. maligne Lepra als Gegenstück zu der tuberkuloiden, benignen Lepra der Patienten mit einer zum Schutz gerüsteten Immunität.

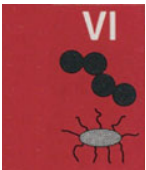
Lepromatöse Lepra. Bei der anergischen Form finden sich im befallenen Gewebe keinerlei Entzündungszeichen; die Makrophagen sind prall mit Erregern gefüllt. In den Läsionen fehlen CD4-Zellen weitgehend, und es finden sich fast ausschließlich CD8-Zellen. Diese T-Zellverteilung läßt sich auch im peripheren Blut nachweisen. Die CD8-Zellen sezernieren Zytokine, die die schützenden Immunmechanismen unterdrücken: Es kommt zur Suppression der Abwehrlage. Die lepromatöse Lepra läßt sich bezüglich des Immunstatus mit der Miliartuberkulose vergleichen. Im Gegensatz zur tuberkuloiden Lepra besteht bei der lepromatösen Lepra keine Tendenz zur Selbstheilung.

Tuberkuloide Lepra. Bei der tuberkuloiden Form finden sich in den Läsionen organisierte Epitheloid- und Riesenzellgranulome mit einzelnen Erregern oder deren Fragmenten bei Überwiegen der CD4-T-Zellpopulation. Hierbei handelt es sich fast ausschließlich um IFN- γ -produzierende CD4-Zellen vom TH1-Typ als Ausdruck weitgehend effizienter Zellular-Abwehr. Diese Form läßt sich mit der Primärtuberkulose vergleichen.

Die tuberkuloide Form hat eine starke (bis 90% der Fälle) Selbstheilungstendenz.

Klinik

Lepromatöse Lepra. Im Vordergrund der Symptomatik stehen knotige Infiltrate, die sog. Leprome, an Ellenbogen, Knien, Gesicht und Ohren. Die Lepraerde befinden sich vorzugsweise an kühlen Körperpartien. Die Infiltrationen im Gesichtsbereich zusammen mit beidseitiger Keratokonjunktivitis bedingen das charakteristische Bild der *facies leonina* (Löwengesicht). Fast stets ist die Nasenschleimhaut befallen mit chronischem Schnupfen und Nasenbluten. Durch Destruktionen kommt es zur charakteristischen Kleeblattnase. Die Augen sind häufig betroffen unter dem Bild der Konjunktivitis, Iridozyklitis und Keratitis. Im Vergleich zur tuberkuloiden Lepra stehen Nerventeilnahme mit Paralysen und Muskelatrophien eher im Hintergrund. Der Lepromintest fällt schwach oder negativ aus.



Tuberkuloide Lepra. Diese Form verläuft im Vergleich zur lepromatösen Lepra langsamer und ohne systemische Beteiligung bei Tendenz zur spontanen Regression. Verstümmelnde Hautveränderungen können jedoch vorkommen. Die tuberkuloide Lepra betrifft fast ausschließlich Haut und periphere Nerven. Die Hauterscheinungen zeigen sich als Papeln oder Maculae, die unter Hinterlassung depigmentierter Herde zentral abheilen. Sensibilitätsstörungen sind häufig. Eine **Nervenbeteiligung** bei der tuberkuloiden Lepra ist meist schwerwiegend. Die befallenen peripheren Nerven sind als verdickte Stränge tastbar, sie werden paretisch, wobei es zu Muskelatrophien kommt; diese führen im Gesicht durch Fazialisparese und Ptosis zur charakteristischen sog. **facies antonina** (Mönchsgesicht). An den Füßen imponieren ulzeröse Läsionen als sog. „mal perforant“. Beteiligung der inneren Organe kommt nicht vor. Der Lepromintest fällt positiv aus.

Untersuchungen in Indien und den Philippinen haben eine Selbstheilungsrate von 77–90% bei tuberkuloider Lepra gezeigt.

Borderline-Lepra. Die dritte Haupterscheinungsform der Lepra, die Borderline-Lepra, stellt einen Zustand zwischen den beschriebenen Formen dar. Sie kann sich in eine der beiden Formen weiterentwickeln.

Lepra-Umkehr-Reaktionen („Reversal Reactions“). Diese Reaktionen bezeichnen akute Änderungen der klinischen Symptomatik der Lepra, die auf Änderungen im Gleichgewicht zwischen Erreger und Immunabwehr basieren:

Beim seltenen „**Downgrading**“ von unbehandelten Patienten bewegt sich der Patient in Richtung lepromatöser Form; die Granulome verlieren ihre Kompaktheit.

Bei den reaktiven Schüben entstehen entzündliche Herde und Fieber. Aufgrund der heftigen Entzündung fühlt sich der Patient schlecht. Die Bakterienlast sinkt, es entstehen Epitheloidzellen. Es besteht aber die Gefahr irreversibler Nervenschädigungen. Die reaktiven Schübe werden primär von T-Zellen und proinflammatorischen Zytokinen (bes. TNF) vermittelt.

Das **Erythema nodosum leprae** (ENL) kann unter Therapie entstehen. Als Ausdruck einer Arthus-Reaktion auf Antigene, die beim Absterben der Bakterien freigesetzt werden, entstehen Fieber und rötliche Papeln an der Haut, die nach einigen

Tagen ulzerieren können. Man findet Hepato- und Splenomegalie, Lymphknotenschwellungen, Arthritiden, Iridozyklitis und Nephritiszeichen (Immunkomplexnephritis).

Das ENL ist ein primär von Antikörpern vermitteltes Ereignis.

Immunität

Entscheidend für die Abtötung der Bakterien und für eine schutzvermittelnde Immunantwort ist eine intakte zelluläre Immunität, die von IFN- γ -produzierenden TH1-Zellen getragen wird. Sie ist bei der tuberkulösen Lepra stark, bei der lepromatösen Lepra schwach ausgebildet. Dies geht auf eine Hemmung der protektiven T-Zell-Antwort durch CD8-Zellen, die Zytokine wie TH2-Zellen bilden, zurück. Zwar werden Antikörper gegen *M. leprae* induziert, jedoch sind diese nicht in der Lage, eine wirksame Immunität aufzubauen.

Labordiagnose

Da die Lepraerreger bisher nicht in vitro angezchtet werden können, liegt der Schwerpunkt nach wie vor beim mikroskopischen Erregernachweis aus Läsionen.

Untersuchungsmaterial. Die Abstriche werden aus ulzerierenden Lepromen besonders an der Nasenschleimhaut des Septums gewonnen.

Mikroskopie. Lichtmikroskopisch stellen sich die Erreger im Ausstrich nach Ziehl-Neelsen oder Fite-Faraco gefärbt als 0,3–1,5 μm lange, typischerweise in Bündeln gelagerte Stäbchen dar. Die histologische Untersuchung von Hautbiopsien (inkl. subkutanem Fettgewebe) ist für die richtige Klassifizierung und damit für die Therapieplanung und Prognosestellung unerlässlich.

Tierversuch. Bisher ist es nicht gelungen, *M. leprae* in vitro zu züchten. Die Bakterien vermehren sich in immunsupprimierten Mäusen (Ohr und Fußsohle) sowie in Gürteltieren (Armadillo).

Lepromintest. Der Lepromintest dient der Unterscheidung von tuberkuloider und lepromatöser Form. 0,1 ml eines Lepromextraktes werden intrakutan in nicht betroffene Haut injiziert. Es werden zwei Reaktionen unterschieden:

- Die Frühreaktion (Fernandez) zeigt sich nach 48 h durch Rötung und Infiltrat an der Inokula-



tionsstelle; sie entspricht einer Tuberkulinreaktion und ist daher bei der tuberkuloiden Lepra besonders stark ausgeprägt.

Die Spätreaktion (Mitsuda) entsteht nach 4–5

- Wochen und ist durch eine ulzerierende Papel gekennzeichnet. Sie ist ebenfalls bei der tuberkuloiden Lepra stark, bei der lepromatösen Lepra schwach oder gar nicht ausgeprägt.

Eine positive Reaktion spricht für eine bessere Prognose.

IgM-Bestimmung. Seit neuestem besteht die Möglichkeit, spezifische Antikörper vom IgM-Typ bei Patienten mit unbehandelter lepromatöser Lepra nachzuweisen. Diese Antikörper lassen sich bei tuberkuloider Lepra sowie bei atypischen Mykobakterien nicht nachweisen.

Therapie

Mittel der Wahl ist Dapson (Diaminodiphenylsulfon). Ein weiteres Mittel mit direkter Aktivität gegen die Erreger bei gleichzeitiger Aktivierung der antimikrobiellen Makrophagenaktivität ist Clofazimin. Ein anderes wichtiges Therapeutikum ist Rifampicin. Da eine zunehmende Resistenz gegen Dapson beobachtet worden ist, wird heute für Erwachsene eine Dreifachtherapie (MDT, von der WHO 1982 eingeführt), bestehend aus Rifampicin, Dapson und Clofazimin (Lampren) empfohlen; letzteres wird bei Kindern und niedriger Bakterienlast weggelassen. Die Einnahme der Medikamente soll

zum Teil unter Aufsicht erfolgen. Die konsequente Durchführung der MDT in der Endemie seit 1982 hat zu einer entscheidenden Senkung der Prävalenz um ca. 85% geführt (1982 Hochstand 10–20 Mio., 1991 5,5 Mio., 1997 1 Mio.).

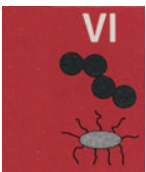
Weitere wirksame Antibiotika sind Clarithromycin und verschiedene Gyrasehemmer (z. B. Ofloxacin). Zur Behandlung des Erythema nodosum können Prednison oder Thalidomid (nicht bei Schwangeren!) eingesetzt werden. Nicht-teratogene Thalidomid-Derivate befinden sich in der Erprobung.

Prävention

Allgemeine Maßnahmen. Allgemeinprophylaktisch sind Verbesserungen der hygienischen Lebensverhältnisse bei ausreichender Ernährung wichtig. Eine genaue Beobachtung durch Verletzungen gefährdeter Körperteile bei Infizierten und Kontaktpersonen soll eine frühzeitige Therapie ermöglichen. Exponierte Kinder unter 16 Jahren erhalten Dapson, falls sie nicht in ein Beobachtungsprogramm übernommen werden können. Isolierungsmaßnahmen sind für tuberkuloid Erkrankte nicht erforderlich, ebenso wenig für lepromatös Erkrankte, sobald die Therapie (mit Rifampicin) begonnen hat.

Eine Schutzimpfung mit BCG zeigte bisher keine sicheren Erfolge.

Meldepflicht. (§ 3, BSeuchG) Lepra ist meldepflichtig bei Verdacht, Krankheit und Tod.





ZUSAMMENFASSUNG: *Mycobacterium leprae*

Bakteriologie. Säurefestes Stäbchen mit dem für Mykobakterien typischen Zellwandaufbau. In-vitro-Anzüchtung des Erregers bisher noch nicht gelungen. Anzucht nur in immun-supprimierten Mäusen und Gürteltieren.

Vorkommen. Einziges Erregerreservoir ist der Mensch.

Epidemiologie. Weltweit ca. 1 Million Lepra-krankte.

Übertragung. Erfolgt überwiegend durch engen, langdauernden Haut- und Schleimhautkontakt.

Pathogenese. Obligat intrazellulärer Erreger → Persistenz in Makrophagen und Schwann-Zellen → Aktivierung der zellvermittelten Immunität → lympho-histiozytäre Infiltration infizierter Gewebe → je nach Resistenzlage des Patienten tuberkuloide Form (günstige Prognose) oder lepromatöse Lepra (schlechte Prognose).

Pathomechanismen. Obligat intrazellulärer Erreger, der den intraphagozytären Destruktionsmechanismen widersteht und sich intrazellulär vermehrt. Immunologisch induzierte Gewebeerstörung. Erregerinduzierte Immunsuppression führt zu unkontrolliertem Erregerwachstum (lepromatöse Lepra).

Zielgewebe. Haut- und Schleimhaut, Nervengewebe, Makrophagen, Schwann-Zellen der Nervenscheiden.

Klinik. Sehr variable Inkubationszeit, oft jahrelang. Je nach Resistenzlage Manifestation als tuberkuloide, Borderline- oder lepromatöse Lepra.

Diagnose. Mikroskopischer Nachweis aus ulzerierenden Lepromen. Kultureller Nachweis in vitro nicht möglich. Lepromintest (Serologie).

Therapie. Dreifachkombination mit Dapson, Clofazimine und Rifampicin.

Immunität. T-Zell-abhängig. Bei der lepromatösen Form Induktion supprimierender Immunmechanismen durch *M. leprae*.

Prävention. Allgemeine Verbesserung der hygienischen und sozialen Verhältnisse insbesondere in Entwicklungsländern. Individuelle Expositionsprophylaxe v. a. im Kindesalter. Passive Immunisierung nicht möglich.

Meldepflicht. Bei Verdacht, Erkrankung und Tod.



Tabelle 19.1. Aerobe Aktinomyzeten: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>Nocardia</i> ¹ <i>asteroides</i>	Bronchopneumonien
<i>N. brasiliensis</i>	Hirnabszesse
<i>N. caviae</i>	Abszesse
<i>N. farcinica</i>	Fisteln <i>Myzetom</i> Augeninfektionen Peritonitis Mediastinitis Karditiden Arthritis
<i>Rhodococcus</i> ¹ <i>equi</i>	Hautinfektionen invasive Pneumonie (AIDS) Sepsis (auch katheterassoziiert)
<i>Gordona</i> ¹	Hautinfektionen Pneumonie Katheterassoziierte Sepsis
<i>Tsukamurella</i> ¹ <i>paurometabola</i>	Sepsis (katheterassoziiert) Meningitis Pneumonie Peritonitis (bei Peritonealdialyse) nekrotisierende Faszitis
<i>Dermatophilus congolensis</i>	exudative Dermatitis
<i>Oerskovia</i>	Sepsis, Meningitis, Endophthalmitis
<i>Actinomadura madurae</i>	<i>Myzetom</i> , Pneumonie
<i>Nocardiopsis</i>	<i>Myzetom</i>
<i>Streptomyces</i>	<i>Myzetom</i> , Sepsis, Hirnabszeß
<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	allergische Alveolitis (Farmerlunge)
<i>Saccharomonospora viridis</i>	allergische Alveolitis (Farmerlunge)
<i>Thermoactinomyces</i>	allergische Alveolitis (Farmerlunge)

¹ nocardioforme aerobe Aktinomyzeten-Gattungen

Tabelle 19.2. Nocardien: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	grampositive Stäbchen: verzweigt
aerob/anaerob	obligat (?) aerob
Kohlenhydratverwertung	oxidativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	nein
Katalase	positiv
Oxidase	negativ
Besonderheiten	partiell säurefest Luftmyzel

Aktinomyzeten sind Bakterien, die in der Lage sind, filamentöse Zellen mit echten Verzweigungen auszubilden, und sich durch Fragmentierung der Zellen vermehren können. Die medizinisch relevanten aeroben Aktinomyzeten sind in Tabelle 19.1 zusammengefaßt, anaerobe Aktinomyzeten werden in Kap. 17 besprochen (s. S. 371 ff.).



19.1 Nocardien

Nocardien sind eine Gattung aerob wachsender Aktinomyzeten (Tabelle 19.2); es sind grampositive filamentöse Bakterien mit echten Verweigungen. Einige Arten neigen dazu, in stäbchenförmige oder kokkoide Elemente zu zerfallen, einige Spezies bilden ein Luftmyzel, aber keine Konidien. Nocardien können Hirnabszesse bei Immunsupprimierten verursachen.



Nocardien
verzweigte grampositive Stäbchen, entdeckt 1888 von E. Nocard bei Rindern und 1890 von N. Eppinger beim Menschen

Nocard beschrieb 1888 eine aerobe Aktinomyzete als Erreger des „farcin du boeuf“, einer konsumierenden Erkrankung von Rindern mit pulmonalen Läsionen und multiplen Abszessen, insbesondere in der Haut. 1891 wurde der Erreger erstmals beim Menschen isoliert.

19.1.1 Beschreibung

Aufbau

Nocardien enthalten Mykolsäuren, was sie mit den Mykobakterien verwandt macht; im Gegensatz zu diesen enthalten sie aber Nocardomykolsäure. Nocardien haben den Zellwandtyp IV.

Extrazelluläre Produkte

Extrazelluläre Produkte sind bisher nicht charakterisiert worden.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Gegen äußere Einflüsse sind Nocardien vergleichsweise unempfindlich. Sie weisen sogar eine partielle Säurefestigkeit auf.

Vorkommen

Nocardien finden sich ubiquitär in der Umwelt, besonders im Staub.

Ob sie beim Menschen saprophytär sein können, ist nicht abschließend geklärt; es gibt Hinweise für ein saprophytäres Vorkommen auf der Haut und im oberen Respirationstrakt.

19.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Insgesamt sind Nocardiosen in Deutschland selten. Eine Zunahme ihrer Zahl kann mit der Zunahme immunsupprimierter Patienten in Verbindung gebracht werden.

Nocardien können Hirnabszesse bei Immunsupprimierten verursachen.

Übertragung

Wahrscheinlich wird der Erreger aerogen erworben. Weder eine Übertragung durch Tiere noch von Mensch zu Mensch ist nachgewiesen, obwohl es Hinweise für letztere Möglichkeit gibt.

Pathogenese

Bis in die sechziger Jahre war die Nocardiose eine primäre Infektion. Heute entwickelt sie sich fast ausschließlich auf dem Boden konsumierender Grundkrankheiten, besonders bei abwehrgeschwächten Patienten (z.B. zytostatisch behandelte Tumorpatienten und Transplantatempfänger). Diese werden durch die Nocardien aus der Umwelt kolonisiert.

Invasion. Die Eintrittspforte für die Erreger ist in den meisten Fällen der Respirationstrakt, des weiteren Läsionen der Haut oder Schleimhäute, z.B. bei Zahnbehandlungen oder Keratitis (Abb. 19.1). Gelegentlich wurde eine Penetration des Gastrointestinaltrakts, speziell der Appendix, beobachtet. Die Erreger werden von mononukleären Phagozyten aufgenommen; der intrazellulären Abtötung entgehen sie mittels Superoxiddismutase, Katalase und verschiedener Zellwandbestandteile.



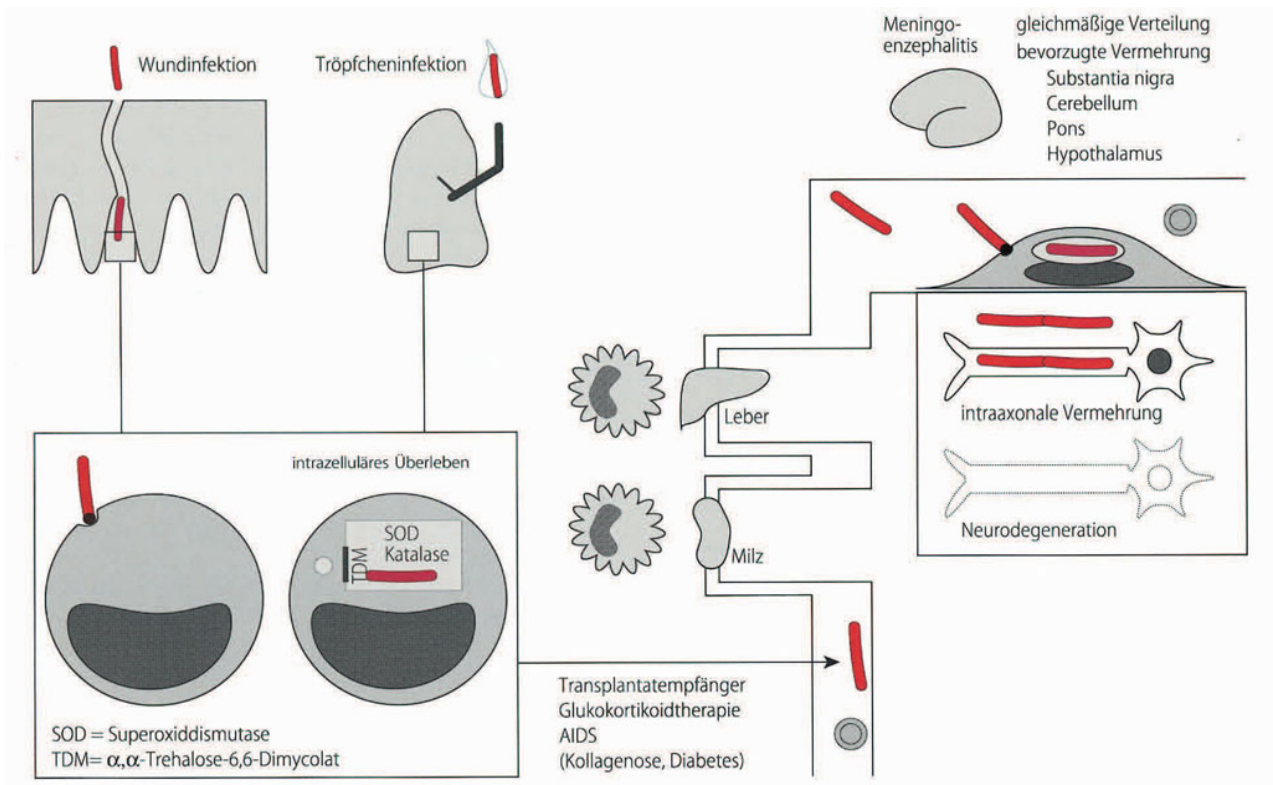


Abb. 19.1. Pathogenese der Nocardiose

Die Ausbreitung des Erreger im Körper erfolgt hämatogen. Ein bevorzugter Absiedlungsort ist das zentrale Nervensystem (Abb. 19.1).

Gewebeschädigung. Histologisch bildet sich bei der Nocardiose eine eitrige Läsion mit akuter Nekrose und Abszeßbildung. Nur selten wird eine Granulombildung beobachtet. Die Bildung von Granulationsgewebe ist im Gegensatz zur Aktinomykose nur schwach ausgeprägt. Die Abszesse neigen, insbesondere vor Therapiebeginn, zum Konfluieren.

Klinik

Bronchopneumonie. Bei pulmonaler Manifestation können die Patienten über Husten und grünlich-schleimigen Auswurf, atemabhängige Schmerzen (Pleuraschmerz) und über Atemnot klagen. Gelegentlich wird über Hämoptysen berichtet.

Unbehandelt verläuft die Erkrankung chronisch. Häufig bestehen nur leichte oder passagere Beschwerden.

Hirnabszesse. Gelangt der Erreger hämatogen in das Gehirn, entstehen an verschiedenen Stellen Hirnabszesse.

Weitere Erkrankungen. Desweiteren sind beschrieben: Tracheitis, Bronchitis, pleuropulmonale Fisteln, Perikarditis, Peritonitis, Iliopsoasabszesse, Ischiorektalabszesse, Keratokonjunktivitis, Endophthalmitis, Sinusitis, Endokarditis, Mediastinitis, septische Arthritis und subkutane Abszesse mit Fistelbildung.

Immunität

Nocardien können durch polymorphkernige Granulozyten im Wachstum gehemmt, aber nicht abgetötet werden. Verschiedene Tierexperimente zeigen eine Rolle der T-Zellen bei der Elimination der Erreger und bei der Verhinderung der Dissemination.



Labordiagnose

Schwerpunkt ist der Erregernachweis durch Anzucht aus Sputum, Trachealsekreten, bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit, Liquor, Blut, Eiter und Gewebeproben (Ulkusabschabungen, Biopsien, Autopsiematerial). Abstriche sind nicht geeignet.

Transport. Die Materialien sollen kühl und geschützt vor Austrocknung ins Labor geschickt werden. Dieses muß über die Verdachtsdiagnose Nocardiose informiert werden, damit die Bebrütungsdauer geeignet verlängert wird.

Vorgehen im Labor. Anzucht und Identifizierung der Spezies sollten in einem Referenzlabor erfolgen.



ZUSAMMENFASSUNG: Nocardien

Bakteriologie. Grampositive filamentöse Bakterien mit echten Verzweigungen; Zellwandtyp IV; intermediär komplexe Mykolsäuren, partiell säurefest.

Vorkommen. Ubiquitär im Erdboden.

Übertragung. Wahrscheinlich aerogen.

Pathogenese. Ansiedlung in der Lunge, Bronchopneumonien, hämatogene Generalisierung insbesondere bei Immunsupprimierten, Absiedlung im Gehirn mit Ausbildung multipler Abszesse möglich.

Klinik. Bronchopneumonie, Hirnabszesse.

Therapie

Zur antimikrobiellen Chemotherapie wird Cotrimoxazol eingesetzt. Die Therapie muß mindestens sechs Wochen lang durchgeführt werden, meist sind aber mehrere Monate notwendig, um Rückfälle oder metastatische Abszeßbildung sicher zu verhindern.

Multiresistente *N.-farinica*-Stämme sind meist nur gegen Imipenem, Amikacin und Aminopenicillin- β -Laktamaseinhibitor empfindlich; diese Mittel werden zur Therapie kombiniert.

Prävention

Angesichts des ubiquitären Vorkommens steht die Beseitigung der disponierenden Abwehrschwäche im Vordergrund.

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Immunität. Wachstumshemmung durch polymorphkernige Granulozyten, T-zell-vermittelte Immunität.

Labordiagnose. Anzucht aus Respirations-traktsekreten, Liquor oder Biopsiematerial; Differenzierung im Referenzlabor.

Therapie. Cotrimoxazol, Amikacin, Carbapenem, Amoxicillin-Clavulansäure.

Prävention. Beseitigung der Abwehrschwäche, keine Meldung.



19.2 Andere aerobe Aktinomyzeten

Zu diesen zählen opportunistische Erreger v. a. bei Immunsupprimierten und solchen, die bevorzugt in tropischen Ländern Infektionen verursachen (Myzetom) sowie Aktinomyzeten, die nicht als In-

fektionserreger, sondern als Allergen wirken und die Farmerlunge, eine extrinsische allergische Alveolitis auslösen (Tabelle 19.1, s. S. 396).

Tabelle 20.1. Treponema: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	Spezialfärbung
aerob/anaerob	?
Kohlenhydratverwertung	?
Sporenbildung	?
Beweglichkeit	ja
Katalase	?
Oxidase	?
Besonderheiten	Maße: \varnothing : 0,18 μm , L: 6–20 μm , Windungen: 6–14, Amplitude: 0,3 μm , Wellenlänge: 1,1 μm

Treponemen sind eine Gattung (Tabelle 20.1) besonders dünner Schraubenbakterien in der Familie Spirochaetaceae. Die wichtigste humanpathogene Art ist *Treponema (T.) pallidum* mit ihren Subspezies (Tabelle 20.2).

Tabelle 20.2. Treponemen: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>T. pallidum</i> subsp. <i>pallidum</i>	Syphilis
<i>T. pallidum</i> subsp. <i>endemicum</i>	Bejel
<i>T. pallidum</i> subsp. <i>pertenue</i>	Frambösie
<i>T. carateum</i>	Pinta

Der Name *Treponema* (*trepomai*, gr. sich drehen; *nema*, gr. der Faden) nimmt auf die besondere Beweglichkeit dieser Mikroorganismen Bezug: Die Bewegung erfolgt als Rotation um die Längsachse. Das Attribut *pallidum* (lat. blaß) wurde dem Erreger von seinen Entdeckern Fritz Richard Schaudinn (1871–1906) und Erich Hoffmann (1868–1959) verliehen, weil er sich im Lichtmikroskop wegen seines geringen Durchmessers und der geringen Färbbarkeit schlecht darstellen läßt.

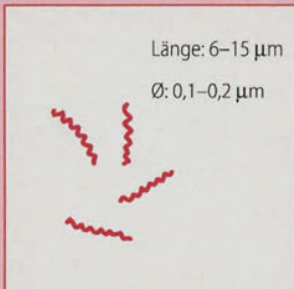
VI

20.1 *Treponema pallidum*

T. pallidum ist der Erreger der Syphilis (Lues), einer zyklischen Allgemeinfektion.

Länge: 6–15 μm

\varnothing : 0,1–0,2 μm



Treponema pallidum
dünne Schraubenbakterien,
entdeckt 1905 von
F. Schaudinn und
E. Hoffmann

20.1.1 Beschreibung

Aufbau

T. pallidum zeigt gleichmäßige Windungen und eine Amplitude von 0,3 μm .

An der äußeren Oberfläche liegt eine Schicht aus sauren, wasserlöslichen Mukopolysacchariden (Hyaluronsäure), die von Wirtsmukopolysacchariden (Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat) ergänzt wird. Am distalen Ende ist eine Mukopolysaccharidase-Aktivität feststellbar.

Extrazelluläre Produkte

Extrazelluläre Produkte sind bisher nicht entdeckt worden.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

T. pallidum ist empfindlich gegenüber Trockenheit, Kälte, Hitze, pH-Schwankungen, oxidierenden Substanzen und hoher Sauerstoffspannung. Wenn treponemenhaltige Blutkonserven länger als 24 h bei 4 °C gelagert werden, sterben die Treponemen ab. Die hohe Empfindlichkeit von *T. pallidum* ist der Grund dafür, daß der Erreger nur durch Direktkontakt oder Frischblut übertragen werden kann.

Vorkommen

Der Mensch ist der einzige natürliche Wirt von *T. pallidum* und seinen Subspezies. Dort besiedelt der Erreger die Schleimhäute.

20.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Die Syphilis ist weltweit verbreitet.

Nach Einführung des Penicillins sanken die Neuerkrankungsraten zunächst ab; zu Beginn der sechziger Jahre galt ein Primäraffekt als Rarität. Für den erneuten Anstieg der Erkrankungshäufigkeit wird eine veränderte Einstellung zur Sexualität verantwortlich gemacht. So findet sich die Syphilis vorwiegend bei Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern. Die Infektionshäufigkeit ist bei Männern höher als bei Frauen. Dieser Unterschied beruht in der Hauptsache auf Infektionen bei homosexuellen Männern. In Deutschland wurden im Jahre 1995 etwa 1000 Fälle von Syphilis gemeldet, wobei die Dunkelziffer ein Mehrfaches betragen dürfte.

Übertragung

Da *T. pallidum* außerhalb des Körpers rasch zugrundegeht, setzt eine Infektion den unmittelbaren Übergang von einem Organismus auf den anderen voraus. Dies erfolgt durch Schleimhautkontakte jeder Art, am häufigsten durch Geschlechtsverkehr. Hierbei kann der Erreger durch die unverletzte

Schleimhaut in den neuen Wirt gelangen. Ein Schleimhautkontakt von weniger als einer Minute dürfte für eine Infektion ausreichen. Auch über die verletzte Haut kann der Erreger eindringen, während ein Eindringen durch die unverletzte Haut als unwahrscheinlich gilt.

Hauptinfektionsquellen sind der Primäraffekt und die nässenden Papeln des frühen Sekundärstadiums beim erkrankten Sexualpartner. Eine extragenitale Übertragung ist möglich, so z.B. durch Kuß, auch berufsbedingt bei Geburtshelfern und Dermatologen. Diaplazentar und durch Bluttransfusion kann der Erreger ebenfalls übertragen werden. Hier ist entscheidend, daß lebende Treponemen im Blut der Mutter bzw. des Spenders kreisen. Dies kann auch der Fall sein, bevor klinische Erscheinungen vorliegen, bzw. bevor die Seroreaktionen positiv werden. Für eine Infektion genügt wahrscheinlich eine einzige Syphilispirochäte.

Pathogenese

Die *Syphilis* ist eine zyklische Allgemeininfektion, die in den Stadien Inkubation, Generalisation und Organmanifestation abläuft (Abb. 20.1).

Adhäsion. Es gibt Hinweise darauf, daß der Erreger mittels einer Mukopolysaccharidase an seinem distalen Ende an Mukopolysaccharide des Wirts adhärirt. Diese finden sich insbesondere in der Haut und in den kleinen Gefäßen, was den Tropismus von *T. pallidum* erklären könnte. Möglicherweise muß der Erreger die Wirtsmukopolysaccharide für den Aufbau eigener Mukopolysaccharide abbauen.

Invasion. Nach Übertragung dringt der Erreger aufgrund seiner Beweglichkeit aktiv ins Gewebe ein und breitet sich sehr schnell hämatogen im ganzen Körper aus.

Es wird vermutet, daß der Erreger mittels einer Mukopolysaccharidase die Endothelverbindungen in den kleinen Arterien auflockert, so daß das bewegliche Treponema in das Gefäßbindegewebe gelangen kann.

Etablierung. Obwohl *T. pallidum* in den Läsionen typischerweise extrazellulär anzutreffen ist und von professionellen Phagozyten aufgenommen und abgetötet werden kann, persistieren dennoch einige Treponemen intrazellulär in Endothelzellen, Fibroblasten, Epithelzellen, aber auch in Granulozyten und Makrophagen. Hierbei bleibt die Virulenz



des Erregers vollständig erhalten. Faktoren, die das intrazelluläre Überleben vermitteln, sind bisher nicht bekannt.

Gewebeschädigung. Die pathologischen Veränderungen bei Syphilis basieren hauptsächlich auf einer *Endarteriitis obliterans* und Periarteriitis der kleinen Arterien (Abb. 20.1). Der in das perivaskuläre Gewebe eingedrungene Erreger induziert eine Entzündungsreaktion. Es kommt zur Verengung des Gefäßlumens und damit Minderversorgung befallener Gewebe mit Sauerstoff, was schließlich in der Nekrose des versorgten Gewebes endet. Der

Abbau von Gefäßmukopolysacchariden könnte zu der Gefäßschädigung beitragen.

Ein weiterer Schädigungstyp ist das *Gumma* des Tertiärstadiums. Es ist dies ein Granulom, das sich aufgrund einer T-zell-abhängigen Immunreaktion entwickelt. Durch die Raumforderung der Gummien entsteht Geweschädigung (Abklemmung der Blutversorgung, Druckschäden, v.a. im Gehirn).

Klinik

Der Kliniker teilt die Syphilis in das Primär-, Sekundär- und Tertiärstadium sowie die Latenz ein.

Primärstadium. Die Inkubationszeit zwischen Infektion und dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen beträgt im Mittel drei Wochen (10–90 Tage). In dieser Zeit vermehrt sich der Erreger am Eintrittsort bis zu einer Konzentration von ca. $10^7/g$ Gewebe.

Die klinischen Erscheinungen beginnen an der Eintrittsstelle der Treponemen mit einer harten, schmerzlosen Papel, die sich in ein schmerzloses Geschwür mit derber Randzone umwandelt, den harten Schanker oder *Ulcus durum*, auch **Primäraffekt (PA)** genannt. Er ist bis zu kleinfingernagelgroß und findet sich meist im Genitalbereich, kann aber, je nach Infektionsstelle, auch extragenital an jeder anderen Körperstelle auftreten. In solchen Fällen wird der PA leicht übersehen oder falsch gedeutet. Findet er sich an den Tonsillen, so liegt eine *Angina specifica* vor.

Der PA ist hochkontagiös, d.h. enthält zahlreiche lebende Erreger. Etwa eine Woche nach Auftreten des PA vergrößert sich der regionale Lymphknoten. Er fühlt sich hart an, ist leicht verschiebbar und schmerzlos. Man bezeichnet ihn als **Satellitenbubo**. Der Komplex aus PA und Satellitenbubo heißt **Primärkomplex (PK)**.

Der PA heilt 3–6 Wochen nach Auftreten unter Narbenbildung ab, während die Schwellung des lokalen Lymphknotens monatelang bestehenbleiben kann.

Vom *Ulcus durum* muß differentialdiagnostisch das schmerzhafte *Ulcus molle*, verursacht durch *H. ducreyi*, abgegrenzt werden (s. S. 318).

Sekundärstadium. Die sekundäre Syphilis entwickelt sich aufgrund einer hämatogenen Ausbreitung (Generalisation) der Erreger. Sie besteht aus Organmanifestationen, die durch eine große Erreger-

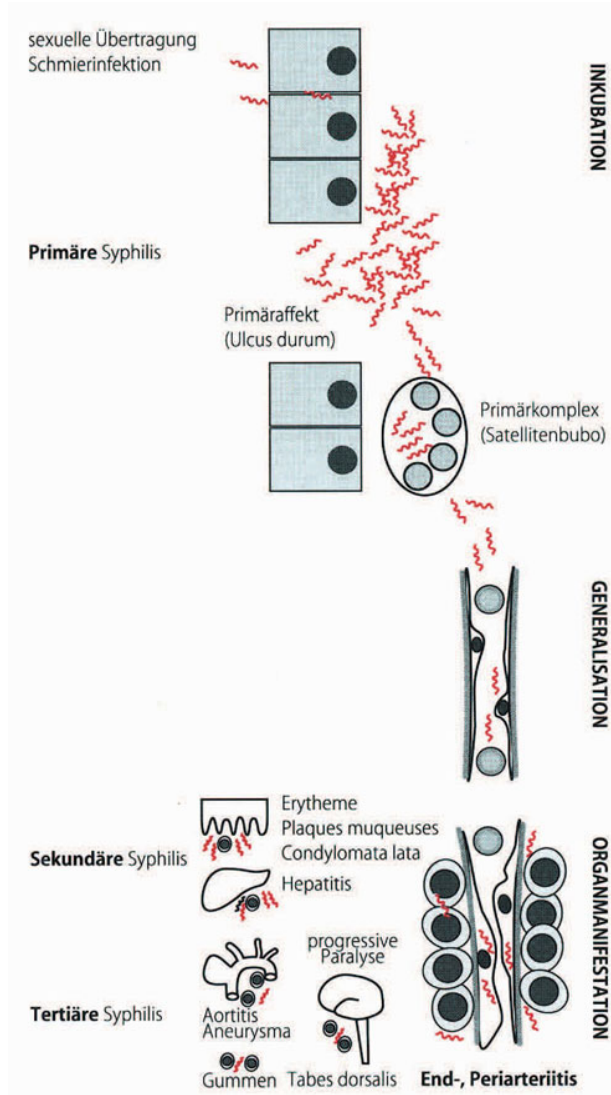


Abb. 20.1. Pathogenese der Syphilis



zahl und eine hohe Kontagiosität gekennzeichnet sind. Die Abwehrlage ist eher schwach ausgeprägt.

In diesem Stadium bietet die Syphilis ein vielgestaltiges Erscheinungsbild, v. a. an der Haut: „**Die Syphilis ist der Affe unter den Hautkrankheiten**“, d. h. sie kann nahezu jede Hautkrankheit vortäuschen. Es finden sich nichtjuckende Erytheme am Stamm und proximal an den Extremitäten; manchmal werden sie mit Arzneimittel-Exanthenen verwechselt. Die Lymphknoten sind generalisiert geschwollen; es kann ein leichtes Fieber bestehen, ebenso Halsentzündung oder Arthralgien.

Besonderer Erwähnung bedürfen die *Condylo-mata lata* und die *Plaques muqueuses*. Erstere bilden sich als papulös veränderte, nässende Hautbereiche in intertriginösen Zonen (Genitalgegend, unter der Brust und zwischen den Fingern und Zehen). Die Plaques muqueuses finden sich als weiße Papeln auf der Schleimhaut. Die feuchten Haut- und Schleimhauteffloreszenzen, aber auch die austretende Lymphe, enthalten reichlich Syphilisspirochäten; im Gegensatz zu den trockenen Hautläsionen sind sie hochkontagiös.

Die Erscheinungen der Sekundärsyphilis klingen 2–6 Wochen nach Auftreten ab. Sie können rezidivieren, wenn die Krankheit unbehandelt bleibt. Die serologischen Reaktionen, d. h. der Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern, fallen immer positiv aus.

Latenz. Latenz heißen diejenigen Perioden nach Abheilen des PA, in denen keine klinischen Symptome vorliegen. Der Erreger ist auch während der Latenz im Körper vorhanden, auch in deren späteren Abschnitten: „**Die Syphilis schläft, aber sie stirbt nicht.**“ Die Seroreaktionen im Serum fallen während der Latenz positiv aus, im Liquor dagegen negativ.

Diese Definition der Latenz setzt voraus, daß nach der Infektion ein PA entstanden war und Antikörper gebildet wurden. Die Inkubationszeit fällt also nicht unter den Latenzbegriff!

Die Latenz kann weniger als ein Jahr andauern oder auch lebenslang bestehen. Sie unterteilt sich in die *Frühatenz*, d. h. die erscheinungsfreie Zeit in den ersten vier Jahren nach Krankheitsbeginn, und die *Spätlatenz*, d. h. die erscheinungsfreie Zeit danach.

Dieser Unterteilung entspricht die Kontagiosität des Patienten, die im 1. Jahr nach Krankheitsbeginn hoch ist und dann stark absinkt. In der Spätlatenz ist der Patient nicht mehr kontagiös – mit folgenden Ausnahmen: Da in der Blutbahn des Pa-

tienten während der Latenz lebende Syphilisspirochäten kreisen können, kann eine Schwangere auch in der Spätlatenz den Föten infizieren. Aus dem gleichen Grund – Gefahr zirkulierender Spirochäten – darf das Blut eines Syphilitikers sowohl in der Früh- als auch in der Spätlatenz nicht zur Blutspende verwendet werden.

Die Latenz kann jederzeit unterbrochen werden, und zwar durch Krankheitssymptome des Sekundärstadiums oder des Tertiärstadiums.

Tertiärstadium. Wird die Spätlatenz durch das Auftreten von syphilitischen Krankheitserscheinungen unterbrochen, so liegt eine Spät- oder Tertiärsyphilis vor. In diesem Stadium hat die Abwehr die Oberhand, und in den Läsionen sind nur noch wenige Erreger vorhanden.

Bis zu 35% aller unbehandelten Syphilisfälle treten in das Tertiärstadium ein, das durch die im folgenden beschriebenen Erscheinungen gekennzeichnet ist:

Die *tuberonodösen Syphilide* der Haut bestehen aus braunroten, derben, deutlich über das Hautniveau erhabenen Knötchen von Linsen- bis Bohnengröße. Sie können an jeder Stelle des Körpers auftreten, bevorzugen aber die Streckseiten der oberen Extremitäten, den Rücken und das Gesicht befallen und verursachen keine Beschwerden.

Die *kardiovaskulären Veränderungen* beim Tertiärstadium beruhen auf einer *Endarteriitis obliterans*. Diese befällt v. a. die Vasa vasorum der Aorta. Das von den Vasa vasorum versorgte Wandgewebe geht unter, und es verschwinden die elastischen Fasern in der Aortenwand. Es entsteht eine Dilatation der Aorta, die bis zum *Aneurysma* gehen kann. Die Ruptur eines Aneurysmas ist meist tödlich. Oft handelt es sich um Patienten, die Jahrzehnte vorher eine Syphilis durchgemacht haben.

Die *Neurosyphilis* tritt in zwei Hauptformen auf:

Bei der meningovaskulären Form werden vorwiegend die Blutgefäße der Meningen, des Hirngewebes und des Rückenmarks befallen. Die resultierende Minderdurchblutung erzeugt eine Schädigung des Nervensystems, wobei ein großes Spektrum von Ausfallerscheinungen wie Halbseitenlähmungen, generalisierte und fokale Anfälle möglich ist.

Typische Erscheinungsbilder der parenchymatösen Form sind die *progressive Paralyse* und die *Tabes dorsalis*. Die progressive Paralyse beruht auf Nervenzellzerstörung (bevorzugt im Gehirn) und



Hirnatrophie. Besonders betroffen ist der Stirnappen, es entwickeln sich Demenz, Größenwahn, Halluzinationen und Sprachstörungen. Die Tabes dorsalis befällt überwiegend das Rückenmark. Die Patienten leiden an „lanzinierenden“ (blitzartigen) Schmerzen sowie Blasenentleerungsstörungen, Impotenz, Verlust des Temperatur- und Vibrationsempfindens und ataktischen Gangstörungen.

Bei Liquorveränderungen (Pleozytose und Eiweißvermehrung) ohne klinische Erscheinungen liegt eine *asymptomatische Neurosyphilis* vor, sofern eine intrathekale Synthese von T.-pallidum-spezifischen Antikörpern nachgewiesen ist.

Die **Gummen** sind eine charakteristische Manifestation des Tertiärstadiums. Es handelt sich um Granulome aus Makrophagen, Epitheloidzellen, Lymphozyten und Fibroblasten um eine zentrale Nekrose herum. Sie bilden sich aufgrund T-zell-abhängiger Immunreaktionen. Ihre Entstehung ist an die Anwesenheit lebender Syphilisspirochäten im Innern gebunden, wenn auch deren Zahl gering ist. Die Gummen finden sich am häufigsten in Knochen, Haut und Schleimhäuten.

Ihre klinische Bedeutung liegt in der lokalen Gewebeerstörung; diese äußert sich je nach Lokalisation als Hepatitis, Knochenbruch, Perforation des Nasenseptums oder des Gaumens. Differentialdiagnostisch müssen syphilitische Gummen von anderen Granulomen, z.B. bei Tbc, oder von Tumoren abgegrenzt werden.

Angeborene Syphilis (Lues connata). Bei einer syphilitischen, unbehandelten Schwangeren können Erreger aus der Blutbahn diaplazentar in den Fötus gelangen, sobald der Plazentarkreislauf ausgebildet ist, d.h. ab dem 4. Schwangerschaftsmonat. Eine adäquate Behandlung der Mutter vor dem 4. Schwangerschaftsmonat verhindert eine Infektion des Fötus, während eine Behandlung der Mutter nach dem 4. Schwangerschaftsmonat eine Behandlung des Fötus wegen des Übertritts vom Antibiotikum auf den Fötus mit einschließt.

Die angeborene Syphilis läßt ein Frühstadium und ein Spätstadium unterscheiden.

Beim **Frühstadium** treten die Krankheitserscheinungen vor dem Ende des 1. Lebensjahres auf. Es finden sich Hautbläschen an den Handtellern und Fußsohlen (Pemphigus syphiliticus) und/oder Hepato-Splenomegalie. Die Kleinkinder sind hochkontagiös. Das Krankheitsbild entspricht der Sekundärsyphilis beim Erwachsenen.

Das **Spätstadium** (Lues connata tarda) entspricht dem Tertiärstadium Erwachsener: Das Kind wird erscheinungsfrei geboren, Krankheitszeichen entwickeln erst nach vier und mehr Jahren. Es bestehen Epiphysenwachstumsstörungen mit Erscheinungen an der Tibia, Labyrinthschwerhörigkeit, Armplexuslähmung (Erbsche Lähmung) und die sog. Hutchinsonsche Trias: Sattelnase, Keratitis parenchymatosa, die zur Erblindung führen kann, und tonnenförmig gerundete, eingekehrte Schneidezähne.

Der Patient ist nicht kontagiös; die Reaktionen auf Antikörper fallen aber positiv aus.

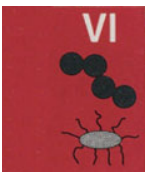
Immunität

Erregerspezifische Antikörper. Eine Woche nach Infektion lassen sich IgM-Antikörper nachweisen, sie verschwinden rasch. IgG-Antikörper treten zwei Wochen nach Infektion auf; im Gegensatz zu den IgM-Antikörpern bleiben sie jahrelang nachweisbar, auch nach klinischer Heilung.

Lipidspezifische Antikörper. Neben den T.-pallidum-spezifischen Antikörpern werden bei der Syphilis auch kreuzreagierende Antikörper gebildet, die nicht nur mit T. pallidum reagieren, sondern auch mit lipidhaltigen Antigenen von Mitochondrien. Sie werden dann gebildet, wenn Gewebe zerfällt, so auch bei Kollagenosen (z.B. Lupus erythematoses), Tumoren, Malaria oder Tbc, ebenso bei der Schwangerschaft. Derartige Antigene heißen heterogenetisch, weil sie seit Urzeiten im Laufe der Entwicklungsgeschichte konserviert worden sind und bei verschiedensten Spezies, auch bei Bakterien, vorkommen. Das Auftreten von Antikörpern gegen heterogenetische Antigene ist also nicht an eine Syphilis gebunden, d.h., sie sind nicht spezifisch, sondern charakteristisch. Sie verschwinden innerhalb weniger Monate nach Abheilung des gewebeerstörenden Prozesses. Sie haben, obwohl nicht spezifisch, einen festen Stellenwert in der Diagnostik der Syphilis, da sich mit ihrer Hilfe der Erfolg einer Antibiotikatherapie bestimmen läßt (s. u.).

Verlauf der Immunität. An der Immunität gegen Syphilis sind sowohl Antikörper als auch T-Zellen beteiligt. Ihr jeweiliger Anteil an der Abwehrleistung unterliegt im Verlauf der Erkrankung Schwankungen.

Im Primärstadium bildet sich schnell eine Immunität aus. Sie bietet dem Kranken offensichtlich



schon in dieser Phase einen gewissen Schutz vor Reinfektionen, denn während des Primärstadiums treten Reinfektionen nur selten auf.

Im Sekundärstadium verstärkt sich der Schutz; Reinfektionen sind in diesem Abschnitt praktisch ausgeschlossen. Dennoch ist die Immunität auch im Sekundärstadium nicht vollständig ausgebildet: Die Erreger breiten sich trotz hoher Antikörpertiter aus und vermehren sich in den Läsionen.

Ihre stärkste Ausprägung erreicht die Immunität im Latenzstadium. In dieser Phase werden die Erreger so wirksam eingegrenzt, daß die Patienten nicht mehr kontagiös sind. Ausschlaggebend für diese Leistung ist die T-Zell-Reaktion.

Bei den pathologischen Veränderungen der Tertiärsyphilis dürften T-zell-abhängige Mechanismen die Hauptrolle spielen. Gummen stellen typische Granulome dar, wie sie auch bei anderen T-Zell-Reaktionen vorkommen. Außerdem zeigen die entzündlichen Prozesse in den Gefäßwänden lymphozytäre Infiltrate, die für die T-zell-abhängige Reaktion typisch sind. In den Gummen finden sich nur wenige Treponemen, obwohl die Gummen sehr ausgeprägte Gewebsreaktionen darstellen. Wahrscheinlich wirken die Treponemen der Gummen als Antigenstimulus. Dadurch würde sich auch die Tatsache erklären lassen, daß einige Testreaktionen, wie der TPHA- und der FTA-ABS-Test, lebenslang positiv bleiben. Die Gummen schließen die Erreger wirksam ein: Die Patienten sind auch im Tertiärstadium nicht kontagiös.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt im Antikörpernachweis beim Patienten. Eine Anzucht von *T. pallidum* auf künstlichen Kulturmedien ist bisher nicht gelungen, zum Zweck der Antigenherstellung kann *T. pallidum* in Kaninchenhoden vermehrt werden.

Untersuchungsmaterialien. Für die Dunkelfeldmikroskopie wird Sekret aus den Läsionen („Reizsekret“) auf einen Objektträger gebracht.

Für die Serodiagnose genügen 5–10 ml Blut, ggf. zusätzlich Liquor.

Mikroskopie. Der dunkelfeldmikroskopische Nachweis von *T. pallidum* im Nativpräparat ist nur beim PA und bei Vorliegen nässender Läsionen im Sekundärstadium erfolversprechend. Sind Treponemen in Genitalläsionen mikroskopisch nachweisbar, so wird dies als positiver Ausfall gewertet.

Ein negativer Befund ist ohne Aussagekraft. Schwieriger wird die Interpretation eines positiven Dunkelfeldbefundes bei Verdacht auf orale Syphilis, da hier Treponemen der lokalen Standortflora von *T. pallidum* abgetrennt werden müssen. Neben dem typischen Aufbau ist die schnelle Abknick- und Streckbewegung in der Mitte des Treponemkörpers charakteristisch.

Antikörpernachweise. Humanpathogene Treponemen tragen Antigene auf ihrer Oberfläche, die bei den nichtpathogenen Arten fehlen. Auf dem Nachweis von Antikörpern gegen diese „Exklusivantigene“ beruht die serologische Diagnose der Syphilis. Von den Erregern der Frambösie und der Pinta (s. S. 409) läßt sich der Syphiliserreger serologisch nicht unterscheiden. Auch lassen bei diesen Erkrankungen die nachgewiesenen Antikörper keine Rückschlüsse auf die infizierende Treponemenspezies zu.

Mit Hilfe der serologischen Nachweisreaktionen auf Syphilis werden folgende Fragen beantwortet:

- Ist eine Person überhaupt infiziert?
- Wenn ja, liegt eine behandlungsbedürftige Syphilis vor?
- Hatte eine ggf. durchgeführte Therapie Erfolg?

Die heute gebräuchlichen Methoden leisten diesen Erfordernissen Genüge. Zunächst müssen Antikörper aus dem Patientenserum entfernt werden, die sich gegen körpereigene Treponemen richten. Dies wird durch Absorption des Patientensersums mit solchen Treponemen erreicht, die sämtliche auch auf *T. pallidum* vorkommenden spezieübergreifenden Antigene tragen, nicht aber die spezieexklusiven Antigene von *T. pallidum*. Man benützt für die Absorption abgetötete Treponemen des avirulenten Reiter-Stammes.

Mit dem absorbierten Serum werden die eigentlichen Reaktionen durchgeführt (Tabelle 20.3). Die „Hierarchie“ der serologischen Nachweisreaktionen ist standardisiert:

Als **Suchtest** dient der **TPHA-Test** (T.-pallidum-Hämagglutinationstest). Das Prinzip besteht darin, daß im positiven Falle absorbiertes Patientenserum Erythrozyten immer noch agglutiniert, die mit exklusiven T.-pallidum-Antigenen beladen sind. Der TPHA-Test erfaßt sowohl IgG- als auch IgM-Antikörper. Er wird in der 2. Woche nach Infektion positiv und bleibt es für viele Jahre auch nach Ausheilung der Erkrankung („Seronarbe“). Er ist von hoher Sensitivität sowie Spezifität und einfach durch-

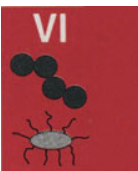


Table 20.3. Serologische Diagnostik der Syphilis

Tag	Untersuchung ¹	Ergebnis	Befund	Bewertung
1	TPHA-Test	<1:80	nicht reaktiv	Kein Nachweis von Antikörpern gegen <i>T. pallidum</i> Möglichkeiten: (1) Patient hatte niemals eine Infektion mit <i>T. pallidum</i> (2) Der Patient ist mit <i>T. pallidum</i> infiziert, die Antikörper sind aber noch nicht in nachweisbaren Konzentrationen vorhanden (diagnostisches Fenster). Bei klinischem Verdacht: Verlaufskontrolle. (3) Der Patient kann keine Antikörper bilden.
		>1:80	reaktiv mit Titerangabe	Der Patient hat(te) wahrscheinlich eine Infektion mit <i>T. pallidum</i> . Es sind weitere Untersuchungen notwendig.
2	FTA-ABS-Test	nicht reaktiv	nicht reaktiv	Keine Bestätigung des TPHA. Da dies nicht kongruente Daten sind, muß eine Kontrolle (mit neuer Serumprobe) durchgeführt werden. In seltenen Ausnahmefällen kann der Befund mit einer „Seronarbe“ bei niedrigem Antikörpertiter im TPHA vereinbar sein.
		reaktiv	reaktiv	Bestätigung des TPHA. Der Patient hat(te) eine Infektion mit <i>T. pallidum</i> . Über den Zeitpunkt der Infektion lassen sich mit Hilfe dieser beiden Tests keine Aussagen machen. Zur Feststellung einer Behandlungsbedürftigkeit oder Therapiekontrolle sind zusätzliche Tests erforderlich.
	VDRL-Test ^{2,3}	nicht reaktiv	nicht reaktiv	Der Patient hatte eine Infektion mit <i>T. pallidum</i> , es besteht aber keine Behandlungsbedürftigkeit: „Seronarbe“ (bei positivem TPHA- und FTA-ABS-Test). Die Untersuchung ist mit diesem Ergebnis abgeschlossen.
		>1:16	reaktiv mit Titerangabe	Der Patient ist behandlungsbedürftig. Ausnahme: Der Patient ist erst vor kurzem ausreichend behandelt worden.
		1:2, 1:4, 1:8	reaktiv mit Titerangabe	Eine eindeutige Aussage ist nicht möglich. Es sind zusätzliche Untersuchungen notwendig. Geeignet sind eine Verlaufskontrolle (nach ca. 10–14 Tagen) oder eine Bestimmung spezifischer IgM-Antikörper.
	IgM-Nachweis	nicht reaktiv	kein Nachweis von spezif. IgM	Der Patient hatte eine Infektion mit <i>T. pallidum</i> , es besteht aber keine Behandlungsbedürftigkeit: „Seronarbe“. Ausnahme: Bei länger bestehender Syphilis (z. B. Neurolues). ⁴
		reaktiv	Nachweis von spezif. IgM	Der Patient hat eine frische Infektion und ist behandlungsbedürftig. Ausnahme: Der Patient ist erst vor kurzem ausreichend behandelt worden. Die Untersuchung ist mit diesem Ergebnis abgeschlossen.
Verlaufskontrolle zur Diagnostik mit neuer Probe: 10–14 Tage nach Erstuntersuchung				
	TPHA-, FTA-ABS, VDRL-Test	s. o.	Titeranstieg (mindestens 3 Titerstufen) kein Titeranstieg	Der Patient hat eine frische Infektion und ist behandlungsbedürftig. Ausnahme: Der Patient ist vor kurzem mit einer ausreichenden Dosis Penicillin behandelt worden. Der Patient hatte eine Infektion mit <i>T. pallidum</i> , es besteht aber keine Behandlungsbedürftigkeit: „Seronarbe“. Ausnahme: Bei länger bestehender Syphilis (z. B. Neurolues). ⁴
Überprüfung des Therapieerfolges: 3, 6 und 12 Monate nach Therapieende, danach jährlich.				
	VDRL-Test	s. o.	Titerabfall (mindestens 3 Titerstufen)	Der Patient ist erfolgreich therapiert. Ausnahme: Der Patient kann keine Antikörper bilden.



zuführen. Daher wird er nicht nur zur Diagnose der Infektion des Patienten eingesetzt, sondern auch bei der Untersuchung von Blutkonserven.

Bei positivem TPHA-Test schließt sich als Bestätigungsreaktion der *FTA-Abs-Test* (Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptions-Test) an.

Das absorbierte Patientenserum wird mit abgetöteten, auf einem Objektträger fixierten Treponemen des virulenten Nichols-Stammes zusammengebracht. (Der Nichols-Stamm wurde von einem Syphilitiker aus auf die Hoden von Kaninchen übertragen und wird seither in Passagen fortgezüchtet). Wenn das Patientenserum Antikörper gegen die Exklusiv-Antigene von *T. pallidum* enthält, binden sich die Antikörper an die fixierten Nichols-Treponemen. Die gebundenen Antikörper werden nach Abwaschen der nichtgebundenen Serumproteine mit einem fluoreszenzmarkierten Antihumanglobulin nachgewiesen (Sandwich-Technik). Unter dem Fluoreszenzmikroskop erscheinen die Treponemen dann als helle, grün fluoreszierende Strukturen.

Der FTA-ABS-Test ist, ebenso wie der TPHA-Test, von hoher Sensitivität und Spezifität. Er wird gleichfalls in der 2. Woche nach Infektion positiv. Auch der FTA-Nachweis von IgG-Antikörpern bleibt Jahre nach klinischer Ausheilung im Sinne einer Seronarbe positiv, während der Titer nachweisbarer IgM-Antikörper innerhalb weniger Monate zurückgeht.

Der Nachweis *T. pallidum*-spezifischer Antikörper beweist eine Infektion. IgM-Antikörper zeigen grundsätzlich an, daß eine Infektion frisch bzw. aktiv ist, während das Vorliegen spezifischer IgG-Antikörper bei Fehlen von spezifischen IgM-Antikörpern anzeigt, daß keine frischen Läsionen mehr vorliegen. Eine IgM-positive Infektion bedeutet daher Therapiebedürftigkeit, eine IgG-„Seronarbe“ ohne nachweisbares IgM nicht. Lediglich bei der Tertiärsyphilis kommt es zu therapiebedürftigen Krankheitserscheinungen, ohne daß IgM-Antikörper auftreten.

Zur Therapie- und Verlaufskontrolle wird der Kardiolipin-Mikroflokkungstest (*VDRL-Test: Venereal-Disease-Research-Laboratory-Test*) eingesetzt. Er dient dem Nachweis lipidspezifischer Antikörper. Diese bilden sich zurück, wenn die syphilitischen Läsionen abheilen.

Kardiolipin ist ein aus Rinderherz extrahiertes Lipidantigen, ein sog. heterogenetisches Antigen. Das Antigen ist an Cholesterin-Partikel gebunden. Die beladenen Partikel werden mit dem Patientenserum zusammengebracht. Im positiven Fall ergibt sich eine Agglutination (Flokkung). Dies ist 4–6 Wochen nach Infektion bzw. 1–3 Wochen nach Auftreten des Primäraffektes der Fall. Da der Titer der lipidspezifischen Antikörper rasch abfällt, wenn die Läsionen abheilen, eignet sich der VDRL-Test zur Therapiekontrolle. Fällt der Titer innerhalb von 6–18 Monaten nach Therapie bei einer frischen Erkrankung um drei oder vier Stufen, so zeigt dies an, daß die Therapie erfolgreich war. Ein geringerer Titerabfall deutet auf eine nicht oder unzureichend behandelte Syphilis.

Da der VDRL-Test auch bei anderen mit Gewebeerfall einhergehenden Erkrankungen positive Ergebnisse liefern kann, sagt man: Die VDRL-Reaktion ist charakteristisch, aber nicht spezifisch. Sie eignet sich deshalb nicht zum Nachweis der Infektion an sich.

Serologische Liquorreaktionen. Ein besonderes Problem stellt die serologische Diagnose einer Neurosyphilis dar. Im Rahmen der Syphilis können Antikörper aus dem Serum in den Liquor übertreten; andererseits können sich bei einer Neurosyphilis im Liquor auch solche Antikörper finden, die in den entzündlichen Herden des ZNS selbst gebildet worden sind. Die Definition der Neurosyphilis beinhaltet, daß spezifische Antikörper im ZNS selbst gebildet worden sind.

Bei Verdacht auf Neurosyphilis muß deshalb festgestellt werden, ob die im Liquor gefundenen



¹ Bei allen serologischen Untersuchungen ist zu beachten, daß eine Titterschwankung von einer Titerstufe nicht als relevant zu bewerten ist. Ein mindestens dreifacher Titeranstieg spricht für eine frische Infektion, ein zweifacher Anstieg ist verdächtig (Kontrolle). Desweiteren muß bedacht werden, daß insbesondere „Nichtnachweise“ bei Immunkompromittierten keine Entscheidung darüber zulassen, ob der Betreffende keinen Kontakt mit dem Erreger hatte oder trotz Kontakt keine Antikörper bilden kann.

² Der VDRL-Test wird meist innerhalb eines Jahres nach erfolgreicher Therapie nicht reaktiv. Ein Titerabfall um mindestens 3 Titerstufen innerhalb von 6–18 Monaten nach Therapie zeigt eine erfolgreiche Behandlung an.

³ Der VDRL-Test kann auch bei anderen Erkrankungen, bei denen es zu einem Zellzerfall kommen kann (z. B. Malignome, Lupus erythematodes) und in der Schwangerschaft erhöhte Titer anzeigen. Dies muß differentialdiagnostisch berücksichtigt werden.

⁴ In diesen Fällen ist dann aber in der Regel ein deutlich erhöhter Titer im VDRL-Test nachweisbar.

Antikörper gegen *T. pallidum* im ZNS gebildet wurden oder nicht. Man bestimmt hierzu den Intrathekalen *T. pallidum*-Antikörper-Index (ITPA-Index). Zur Berechnung des Index bestimmt man mit dem FTA-Abs-Test den Titer der treponemen-spezifischen IgG-Antikörper im Serum und im Liquor und setzt den erhaltenen Wert in Beziehung zu dem Gesamt-IgG im Serum und im Liquor. Die entsprechende Formel lautet:

$$\frac{\text{T.-pall.-spez. IgG-Titer pro mg Gesamt-IgG (Liquor)}}{\text{T.-pall.-spez. IgG-Titer pro mg Gesamt-IgG (Serum)}}$$

Übersteigt der Index einen Wert von 2, so weist dies auf eine intrathekale Synthese von *T. pallidum*-spezifischen Antikörpern hin, was für die Diagnose „Neurosyphilis“ spricht. Bei einem ITPA-Index von über 2,0 sollte die Neurosyphilis behandelt werden, da jederzeit die Möglichkeit des Fortschreitens einer noch asymptomatischen hin zu einer symptomatischen Neurosyphilis gegeben ist. Eine „asymptomatische Neurosyphilis“, liegt vor, wenn bei bestehender Seropositivität des Liquors keine neurologischen Ausfallserscheinungen bestehen.

Lues connata. Die Diagnostik umfaßt die Untersuchung der Mutter und des Neugeborenen; der Nachweis *T. pallidum*-spezifischer IgM-Antikörper beim Kind (z. B. aus Nabelschnurblut) beweist, daß eine intrauterine Infektion erfolgte.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. Sämtliche Stämme von *T. pallidum* sind gegenüber Penicillin G empfindlich. Auch Tetracycline, Makrolide und Cephalosporine wirken gegen *T. pallidum*.

Therapeutisches Vorgehen. Bei der Therapie der Frühsyphilis (die Infektion liegt weniger als zwei Jahre zurück) muß ein Spiegel von mindestens 0,03 I.E./ml Penicillin G im Serum über sieben Tage oder mehr aufrechterhalten werden. Als Minimaltherapie, die nur bei Frühsyphilis indiziert ist, injiziert man einmalig 2,4 Mio E. Benzathin-Penicillin als Depot. Wird die Therapie der Frühsyphilis über zwei Wochen hinaus ausgedehnt, so verbessert dies die Heilungsaussichten nicht.

Bei konnataler Syphilis und Neurosyphilis sind tägliche Einzelgaben notwendig, weil hier Depotpräparate keine ausreichend hohen Spiegel gewährleisten. Empfohlen werden 50 000 I.E. Penicil-

lin G pro kg Körpergewicht i.m. oder i.v. tgl. auf zwei Dosen verteilt über 10 Tage.

Auch bei Schwangeren ist Penicillin G das Mittel der Wahl. Eine Behandlung der Mutter und ggf. des Neugeborenen ist in allen Zweifelsfällen indiziert; dazu gehören nicht deutbare serologische Befunde, Verdacht auf ungenügende Therapie und Ansteckung kurz vor dem Geburtstermin. Erythromycin als Base oder Stearat passiert die Plazenta nur ungenügend. Eventuell können Cephalosporine gegeben werden; die Verträglichkeit muß vorher am Patienten ausgetestet werden (Hauttest). Tetracycline sind bei Schwangeren und bei konnataler Syphilis kontraindiziert, da sie Nebenwirkungen in der Schwangerschaft und bei Kindern auslösen (s. S. 830).

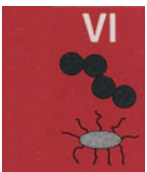
Nach der Therapie einer Frühsyphilis werden 3, 6 und 12 Monate nach Beendigung der Therapie Kontrollen durchgeführt (VDRL-Test, s. o.: Abfall um 3–4 Stufen innerhalb von 6–18 Monaten bei erfolgreicher Therapie). Es schließen sich jährliche Kontrollen über einige Jahre an. Eine vierteljährliche Kontrolle ist bei Patienten geboten, die zu einer Risikogruppe für sexuell übertragbare Krankheiten gehören.

Bei Spätsyphilis müssen drei Jahre lang Serum und Liquor in halbjährlichen Abständen auf IgG- und IgM-Antikörper kontrolliert werden. Dies gilt besonders dann, wenn zur Therapie der Primär- oder Sekundärsyphilis kein Penicillin G eingesetzt wurde.

Jarisch-Herxheimer-Reaktion. Als seltene Komplikation der Syphilisbehandlung mit Penicillin G tritt die Jarisch-Herxheimer-Reaktion (s. S. 835) auf. Mit ihr ist besonders bei Erstbehandlung während einer treponemenreichen Phase (Lues I und II, Lues connata) zu rechnen. Durch den raschen massiven Erregerzerfall unter Penicillineinwirkung werden große Mengen toxischer Bakterienbestandteile frei. Es entwickeln sich Fieberzustände (bis zu 40°C) und eine Verstärkung der syphilitischen Exantheme, eventuell dekompensiert der Kreislauf. Die Symptome können durch Glukokortikoidgaben gemildert werden.

Prävention

Expositionsprophylaxe. Kondome bieten einen Schutz vor der Übertragung. Symptomatische Patienten sollten keinen Geschlechtsverkehr ausüben. Da der Erreger sehr leicht auch durch Schmierin-



fektionen von Läsionen des 1. und 2. Stadiums übertragen wird, ist das Tragen von Handschuhen bei der Untersuchung durch Ärzte erforderlich. Einer Lues connata wird durch die rechtzeitige Behandlung der Mutter vorgebeugt. Eine Schutzimpfung gegen *T. pallidum* gibt es nicht. Alle Schwangeren und alle Blutspender werden auf Antikörper gegen *T. pallidum* untersucht.

Meldepflicht. Laut Gesetz zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten wird ein Patient mit Syphilis anonym unter Angabe von Alter, Geschlecht und Art der Erkrankung gemeldet. Eine namentliche Meldung hat zu erfolgen, wenn der Erkrankte sich einer Therapie entzieht. Nach § 3 BSeuchG namentlich meldepflichtig sind Erkrankung und Tod an Lues connata.

20.2 Andere Treponemen

***T. pallidum*, subsp. *endemicum*.** *T. pallidum*, subsp. *endemicum*, ist der Erreger der **endemischen Syphilis** (Bejel). Diese Form kommt im ehemaligen Jugoslawien vor. Sie wird nicht nur durch Sexualverkehr, sondern auch durch gemeinsam benutzte Gegenstände übertragen und findet sich dementsprechend auch häufig bei Kindern.

***T. pallidum*, subsp. *pertenue*.** *T. pallidum*, subsp. *pertenue*, ist der Erreger der **Frambösie**, ei-

ner Erkrankung in den Tropen. Sie verläuft ähnlich wie die Syphilis in drei Stadien. Die Übertragung erfolgt durch Schmierinfektion. Nach einer Inkubationszeit von 3–4 Wochen entsteht an der Eintrittsstelle des Erregers eine schmerzlose, gerötete Papel (framboise, frz. Himbeere), die im weiteren Verlauf ulzerieren kann und schließlich abheilt. Das 2. Stadium beginnt 6–12 Wochen später und ist durch das schubweise generalisierte Auftreten gleichartiger Läsionen wie bei der Syphilis gekennzeichnet. Im Tertiärstadium bilden sich gummenartige Läsionen und tiefe, chronische Ulzerationen, die zu Entstellungen besonders im Gesicht führen können. Das Mittel der Wahl ist Penicillin G.

***T. carateum*.** *T. carateum* ist der Erreger der **Pinta**, einer Erkrankung, die ebenfalls primär in den Tropen auftritt. Besonders an den Händen, Füßen und auf der Kopfhaut entstehen nichtulzerierende, erythematöse Läsionen, die schubweise wiederkehren. Diese sind anfangs hyperpigmentiert, verlieren aber im Verlauf der Erkrankung die Pigmentierung und werden hyperkeratotisch. Das Mittel der Wahl ist Penicillin G.

Apathogene Treponemen. Auf den Schleimhäuten des Menschen, v. a. im Mund, lassen sich apathogene Treponemen nachweisen. Sie müssen differentialdiagnostisch von *T. pallidum* abgegrenzt werden.





ZUSAMMENFASSUNG: Treponemen

Bakteriologie. Gattung besonders dünner, in der Gramfärbung nicht darstellbarer Schraubenbakterien. Anzucht humanpathogener Treponemen auf künstlichen Kulturmedien nicht möglich. Mikroskopisch nach Färbung mit Spezialmethoden darstellbar.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Hochempfindlich gegenüber Umwelteinflüssen (Austrocknung, Temperatur, pH etc.).

Vorkommen. Mensch ist der einzige natürliche Wirt für *T. pallidum* und seine Subspezies.

Epidemiologie. Weltweit verbreitet. Prävalenz: ca. 1000 Fälle von Syphilis in Deutschland im Jahr. Bei Männern häufiger als bei Frauen.

Zielgruppe. Personen mit häufig wechselnden Geschlechtspartner/innen.

Übertragung. Horizontale (Schleimhautkontakt) und vertikale (transplazentar) Infektionswege möglich.

Pathogenese. Chronisch-zyklische Infektionskrankheit mit Verlauf in Stadien. Durch Befall der Endothelzellen von kleinen Blutgefäßen Entstehung einer Endarteriitis obliterans und Periarteriitis mit konsekutiver Verengung des Gefäßlumens und Minderperfusion befallener Gewebe. Neben der humoralen Immunantwort ist die T-zell-vermittelte zelluläre Im-

munreaktion wesentlich an der Entstehung der Gummen beteiligt.

Zielgewebe. Schleimhaut, lymphatisches Gewebe, ZNS, Haut, Gefäßsystem.

Klinik. Drei Formen: Erworbene Syphilis; angeborene Syphilis; nicht-venerisch übertragene Syphilis. Verlauf in drei Stadien: Primärstadium, Latenzphase, Sekundärstadium, Latenzphase und Tertiärstadium mit unterschiedlicher Organmanifestation, z.B. tuberonodöse Hautsyphilide, kardiovaskuläre Syphilis, Neurosyphilis, Gummen.

Labordiagnose. Untersuchungsmaterial: Material aus Läsionen im Primär- und Sekundärstadium (Reizsekret), Serum. Erregernachweis: Mikroskopischer Direktnachweis im Dunkelfeldpräparat aus Läsionen des Primär- und Sekundärstadiums. Serologisch: TPHA, FTA-ABS, VDRL und spezifischer IgM-Nachweis.

Therapie. Mittel der Wahl ist Penicillin G (CAVE: Jarisch-Herxheimer-Reaktion).

Prävention. Kondome, Enthaltbarkeit, Screening von Schwangeren und Blutspendern.

Meldepflicht. Anonym. Bei Behandlungsverweigerung namentliche Meldung.

VI



Tabelle 21.1. Borrelia: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	Schraubenbakterien, gramnegativ
aerob/anaerob	fakultativ anaerob, mikroaerophil
Kohlenhydratverwertung	–
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	positiv
Katalase	–
Oxidase	–
Besonderheiten	Maße: Ø: 0,2–0,5 µm, L: 10–30 µm, Form der Windungen: Locker

Tabelle 21.2. Borrelien: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	Lyme-Borreliose
– <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu stricto	Erythema chronicum migrans Lyme-Arthritis
– <i>Borrelia garinii</i>	Polymeningoradikulitis (M. Bannwarth)
– <i>Borrelia afzelii</i>	Acrodermatitis chronica atrophicans
<i>Borrelia recurrentis</i> , <i>duttonii</i>	Rückfallfieber

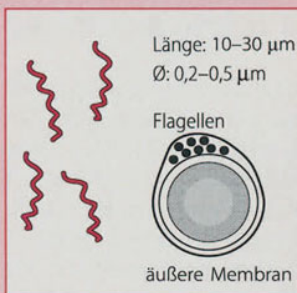
Borrelien sind eine Gattung gramnegativer, flexibler und beweglicher Schraubenbakterien aus der Familie der Spirochäten (Tabelle 21.1). Von den Treponemen unterscheiden sie sich durch die größere Länge, die lockeren irregulären Windungen und die lichtmikroskopische Darstellbarkeit nach Anfärbung mit Anilinfarben. Bei ausreichendem Serumangebot lassen sie sich unter mikroaerophilen Bedingungen auf künstlichen Kulturmedien anzüchten.

Borrelien verursachen vektoriell übertragene Zoonosen. Humanmedizinisch bedeutsam sind *Borrelia* (*B.*) *burgdorferi*, der Erreger der Lyme-Borreliose sowie *Borrelia recurrentis* und *B. duttonii* die das Rückfallfieber auslösen (Tabelle 21.2).

Ihr Name leitet sich von dem französischen Bakteriologen Amédée Borrel (1867–1936) ab.

21.1 *Borrelia burgdorferi*

B. burgdorferi sensu lato, jetzt unterschieden in mindestens drei Genospezies (*sensu stricto*, *afzelii* und *garinii*), ist der Erreger der Lyme-Borreliose, einer in Stadien ablaufenden, der Syphilis vergleichbaren zyklischen Allgemeininfektion (Tabelle 21.2).



Borrelien
Schraubenbakterien, entdeckt 1873 von O. Obermeier (*B. recurrentis*) und 1982 von W. Burgdorfer (*B. burgdorferi*)

In den Ortschaften Lyme und Old Lyme, Connecticut (USA), häuften sich 1974 und 1975 Fälle von Arthritis bei Kindern, die zunächst als juvenile rheumatoide Arthritis gedeutet wurde. Die auf Druck besorgter Mütter eingeleiteten epidemiologischen Untersuchungen erbrachten einen auffälligen Zusammenhang mit vorausgegangenen Zeckenstichen. Schließlich fiel auf, daß viele Patienten mit „Lyme-Arthritis“ auch über charakteristische Hauterscheinungen sowie über neurologische und kardiale Beschwerden berichteten, die der Gelenkerkrankung vorausgegangen seien. Darüber hinaus fiel die jahreszeitliche Häufung der Hauterscheinungen im Sommer zwischen Juni und September auf. Insbesondere in waldreichen Gebieten war eine deutlich erhöhte Erkrankungsrate zu verzeichnen. Tatsächlich gelang 1981 Willy Burgdorfer zunächst aus Schildzecken und später aus Krankheitsherden befallener Patienten die Anzucht einer



bis dahin unbekanntem Spirochäte, die heute ihm zu Ehren *B. burgdorferi* genannt wird. Die Beobachtung, daß Patienten mit Lyme-Arthritis Antikörper gegen das isolierte Bakterium besaßen, erhärtete den vermuteten kausalen Zusammenhang. Bald erkannte man, daß *B. burgdorferi* auch den Erreger einer vielgestaltigen Systemerkrankung darstellt, deren einzelne Manifestationen wie z. B. das Erythema chronicum migrans und die Meningopolyneuritis zwar zuvor bereits beobachtet wurden (Afzelius, 1909; Garin u. Bujadoux, 1922; Bannwarth, 1941), die man jedoch bis dahin nicht in einen nosologischen Zusammenhang gebracht hatte.

21.1.2 Beschreibung

Aufbau

Borrelien sind gramnegative Schraubenbakterien von 10–30 µm Länge und einer Dicke von 0,3 µm. Die Spiralen sind unregelmäßig und haben einen Windungsabstand von 2–4 µm. Sie sind flexibel und beweglich. Durch die Flexibilität unterscheiden sie sich von den Spirillen. Die Windungen entstehen durch Flagellen, die den Protoplasmazyylinder umgeben und an beiden Enden verankert sind. Durch sie werden die stäbchenförmigen Bakterien wie durch ein Gummiband zusammengezogen. Protoplasmazyylinder und Flagellen werden von einer Membran umhüllt.

Extrazelluläre Produkte

Sezernierte Produkte sind bisher nicht bekannt.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

B. burgdorferi ist empfindlich gegen Umwelteinflüsse, so daß das Bakterium nicht außerhalb seiner Wirte beobachtet wird.

Vorkommen

Reservoirwirte. *B. burgdorferi* hat sein Hauptreservoir bei Rotwild und kleinen wildlebenden Nagern (Mäuse und Igel). Bei diesen infizieren sich Zecken, die den Erreger von Tier zu Tier bzw. auf den Menschen übertragen.

Zecken. Von den zahlreichen Arten stellen die Schildzecken *Ixodes ricinus* in Europa und *Ixodes scapularis* (früher *Ixodes dammini*) sowie *Ixodes pacificus* in Nordamerika und *Ixodes persulcatus* in Asien die Hauptvektoren für Infektionen des Menschen dar, da diese Arten euryphag, d. h. an einer Vielzahl von unterschiedlichen Wirbelwirten parasitierend, sind. Die einheimischen Schildzeckenarten sind dreiwirtig, d. h. daß Larven, Nymphen und adulte Zecken nacheinander insgesamt drei verschiedene Wirtsorganismen befallen. Je nach Region sind bis zu 30%, in wenigen Endemiegebieten mehr als 50% der Zecken mit *B. burgdorferi* infiziert.

Die drei Genospezies weisen ein unterschiedliches Vorkommen auf: *B. burgdorferi* sensu stricto ist die einzige in Nordamerika dokumentierte Spezies, *B. garinii* und *B. afzelii* herrschen in Europa vor.

21.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

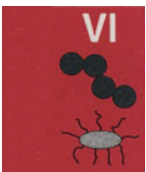
Die Lyme-Krankheit kommt weltweit vor. Sie ist in gemäßigten Breiten die häufigste durch Arthropoden übertragene Infektionskrankheit. In Deutschland kommt es jährlich schätzungsweise zu ca. 60 000 Neuerkrankungen.

Da Zecken als Überträger wirken, findet sich die Erkrankung in wald- und damit zeckenreichen Gegenden; im deutschsprachigen Raum also vorwiegend in Süddeutschland, in Brandenburg und in Österreich. Waldarbeiter, Förster, zeltende Touristen und Wanderer sind besonders gefährdet.

Übertragung

Der Erreger wird vektorieell durch Zecken übertragen, wobei nicht jeder Zeckenstich zur Infektion und nicht jede Infektion zu klinischen Manifestationen führt.

Die Larven haben aufgrund ihrer geringen Körpergröße von nur 0,5 mm einen geringen Aktionsradius und befallen im wesentlichen Kleinsäuger. Die Mehrzahl der Patienten wird von Ende Mai bis Ende Juli von den nur 1–2 mm großen *Ixodes*-Nymphen infiziert. Weitaus seltener erfolgt die Infektion im Herbst oder sogar an warmen Wintertagen, wenn adulte Zecken ihre Blutmahlzeit neh-



men. Bei Temperaturen von unter 7°C sind die Zecken inaktiv.

Ganz selten wird *B. burgdorferi* transplazentar übertragen.

Pathogenese

Der Stich der Zecke wird zunächst meist nicht bemerkt, da die Zecken sehr klein sind und im Speichel über eine lokal anaesthetisch wirksame Substanz verfügen, was ihrer frühzeitigen Entfernung vorbeugt. Die Borrelien wandern während der Blutmahlzeit der Nymphen oder der reifen Zecken aus deren Mitteldarm in die Speicheldrüsen ein und gelangen dann mit dem Speichel in die Haut der Wirte. Die Übertragungswahrscheinlichkeit steigt nach 24 h deutlich an, bis dahin ist sie gering, so daß eine Entfernung der Zecken innerhalb dieser Zeit anzustreben ist.

In der Haut kommt es zunächst zu einer lokalen Ausbreitung der Erreger, später disseminieren die Spirochäten über den Blutweg und besiedeln verschiedene Organe (Abb. 21.1). Klinische Manifestationen der Lyme-Borreliose sind in der Regel mit der Anwesenheit lebender Erreger am Ort der Entzündung (Gehirn, Leber, Milz, Gelenke, Haut) verbunden. Das dominierende pathologisch-anatomische Korrelat der Erkrankung sind perivaskuläre mononukleäre (lympho-plasmazelluläre) Infiltrate. Das Krankheitsbild erinnert so an eine Immunkomplexvaskulitis. Bei der Lymphadenosis cutis benigna nehmen die lymphohistiozytären Infiltrate einen lymphknotenartigen Aufbau an. Die beteiligten Virulenzfaktoren des Erregers sind bisher nur unzureichend bekannt.

Klinik

Der klinische Verlauf der Lyme-Borreliose kann, ähnlich dem der Syphilis, in Stadien eingeteilt werden. Frühstadien der Erkrankung können spontan ausheilen, aber auch in eine chronische Infektion mit Erregerpersistenz münden. Die Spontanheilungsrate ist viel höher als bei der Syphilis. Zwischen der Infektion und der klinischen Manifestation können Tage bis Jahre vergehen.

Stadium I. Wenige Tage (>2) bis Wochen nach Infektion bildet sich eine von der Eintrittsstelle ausgehende und in die Umgebung vordringende konzentrische Hautrötung mit zentraler Abblassung, das Erythema migrans, aus. Das betroffene Hautareal

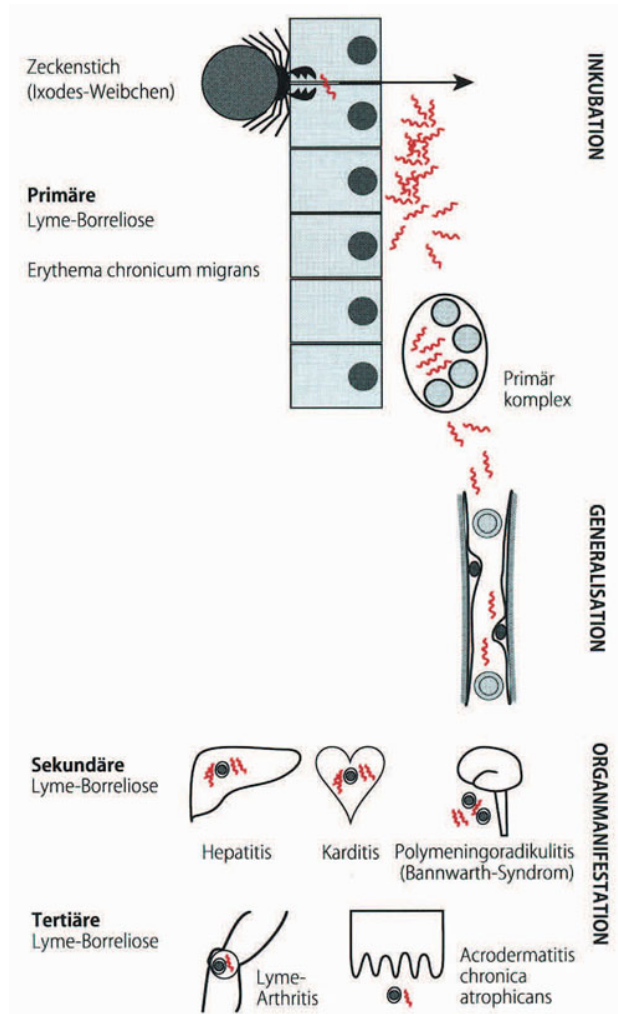


Abb. 21.1. Pathogenese der Lyme-Borreliose

kann schmerzhaft oder überempfindlich sein. Die Hauterscheinung bildet sich meist spontan zurück, kann aber auch über Wochen persistieren (*Erythema chronicum migrans*). Eine weitere Manifestation des ersten Stadiums stellt neben multiplen Erythemen die *Lymphadenosis benigna cutis* dar. Hierbei handelt es sich um eine seltene Hautmanifestation, bei der bevorzugt an Ohr läppchen oder Mamille kleine Knötchen derber Beschaffenheit mit bläulich-rötlicher Verfärbung beobachtet werden.

Das erste Stadium kann folgenlos ausheilen oder primär symptomlos bleiben, so daß sich die Erkrankung erst im Stadium II oder III manifestiert.



Stadium II. Vornehmlich sind die Haut, das zentrale und periphere Nervensystem, das Herz sowie der Bewegungsapparat betroffen. Im Rahmen der Generalisierung können aber auch die Leber, die Milz, die Nieren, die Lungen und die Hoden befallen werden.

In Europa stellt die lymphozytäre *Meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth (Neuroborreliose)* die häufigste klinische Manifestation der disseminierten Infektion dar. Wochen bis Monate (1–16 Wochen) nach dem Zeckenstich ist das Krankheitsbild geprägt von anhaltenden, den übrigen Erscheinungen in diesem Stadium vorausgehenden, radikulären (ausstrahlenden) Schmerzen, v.a. nachts. Differentialdiagnostisch ist an einen Bandscheibenvorfall oder eine Gürtelrose zu denken. In der Folgezeit werden zumeist asymmetrische Polyneuritiden mit Hirnnervenausfällen, vornehmlich des Nervus facialis, beobachtet. Kinder zeigen in der Regel Facialisparesie sowie Meningitiszeichen und weniger eine radikuläre Symptomatik. Im Zusammenhang mit der Facialisparesie kann eine borrelienbedingte Keratitis des Auges auftreten. Weitere ophthalmologische Manifestationen treten zumeist als Aderhautentzündungen in Erscheinung. Auch Hörstörungen können im Verlauf einer Borreliose auftreten.

Eine Beteiligung des Herzens (Karditis) kann sich klinisch in Rhythmusstörungen in Form von atrioventrikulären Blockierungen unterschiedlichen Grades äußern.

Symptome seitens des Bewegungsapparates sind in dieser Phase typischerweise flüchtig. Gelenkschwellungen werden nur selten beobachtet, häufig kommt es dagegen zu wandernden, zum Teil heftigen und anhaltenden Gelenk- und Muskelschmerzen.

Müdigkeit und ein deutliches Krankheitsgefühl sind meist vorhanden. Ebenso können Fieber und generalisierte Lymphknotenschwellungen auftreten. Im Rahmen der Generalisation kann es bei Schwangeren auch zum Befall der Plazenta und zur Dissemination der Bakterien im Fötus kommen.

Stadium III. Das chronische Krankheitsbild tritt Monate bis Jahre nach der Infektion in Erscheinung und ist v.a. durch die pathognomonische *Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)* und durch rheumatologische Beschwerden in Form von Gelenkentzündungen mit Ergußbildung gekennzeichnet. Die chronische Neuroborreliose zeichnet

sich durch eine chronische Meningitis oder Enzephalomyelitis mit lymphozytärer Pleozytose im Liquor von mehr als sechs Monaten Dauer aus.

Etwa die Hälfte der unbehandelten Patienten mit Erythema migrans entwickelt im weiteren Krankheitsverlauf Gelenkentzündungen (*Lyme-Arthritis*), typischerweise rezidivierende Mono- und Oligoarthritis der großen Gelenke im Bereich der unteren Extremität. Eine Beteiligung des Kniegelenkes fehlt selten. In der Gelenkflüssigkeit ist B. burgdorferi nachweisbar. Darüber hinaus sind auch Entzündungen des Schulter- oder Ellenbogengelenkes, sowie gerade in Europa polyartikuläre Verläufe mit Befall der kleinen Fingergelenke beschrieben worden. Myositiden, Bursitiden und Tenosynovitiden ergänzen das rheumatologische Beschwerdebild der persistierenden Infektion.

Immunität

Die Infektion hinterläßt nicht zuverlässig eine Immunität, so daß Reinfektionen vorkommen.

Im Laufe der Erkrankung werden sowohl spezifische Antikörper als auch T-Zellen gebildet. Während den Antikörpern eine eindeutige Rolle bei der Diagnostik zugewiesen werden kann, ist der Beitrag, den T-Zellen bzw. Antikörper bei der Abwehr leisten, noch nicht abschließend geklärt. Antikörper mit Spezifität für Oberflächenproteine, insbesondere das äußere Membranprotein A (Osp A) haben protektive Potenz (s. Prävention). Es gibt jedoch Anhaltspunkte dafür, daß sich der Erreger durch Befall von Fibrozyten und Endothelzellen dem Zugriff von Antikörpern entziehen kann.

Labordiagnose

Die Labordiagnose der Lyme-Borreliose beruht im wesentlichen auf dem Nachweis von spezifischen Antikörpern.

Untersuchungsmaterial. Für die Diagnostik ist Serum, bei Verdacht auf Neuroborreliose zusätzlich Liquor zu gewinnen. Bei fehlendem Antikörpernachweis ist es sinnvoll, weitere Proben im Abstand von 1–2 Monaten zu gewinnen.

Antikörpernachweis. Der Nachweis spezifischer Antikörper erfolgt durch indirekte Immunfluoreszenz und ELISA sowie den bestätigenden Immunoblot. Die Antikörper zeigen zahlreiche Kreuzreaktionen mit anderen Borrelien (z. B. B. recurrentis).



tis) und auch mit *T. pallidum*, allerdings ist bei Patienten mit Lyme-Krankheit der VDRL-Test (s. S. 407) immer negativ. Die kreuzreagierenden Antikörper können zum großen Teil durch Vorabsorption mit *T. phagedenis* eliminiert werden. IgM-Titer sind 3–6 Wochen nach Krankheitsbeginn am höchsten, während der IgG-Titer nur langsam ansteigt und erst Monate nach Krankheitsbeginn seinen Gipfel erreicht. Eine Verlaufsbeurteilung erfordert daher häufig größere Zeitabstände (Monate). Nach frühzeitig erfolgter Therapie kann ein IgM-IgG-switch ausbleiben und das spezifische IgM nach einiger Zeit (1–2 Jahre) völlig verschwinden. 50% der Patienten mit Erythema migrans bleiben seronegativ, insbesondere wenn sie keine weiteren Symptome ausbilden. Auch Neuroborreliose-Patienten können während der ersten Wochen seronegativ sein. Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Neuroborreliose besteht und die Symptome einer Erkrankung von weniger als drei Monaten Dauer zeigen, sollten daher zwecks Untersuchung des Liquor cerebrospinalis einer Lumbalpunktion unterzogen werden. Die Borrelien-Ätiologie wird dann in der Regel durch den Nachweis einer intrathekalen Antikörperproduktion belegt. Bei Neuroborreliose-Patienten ist eine intrathekale Antikörperproduktion durch lokale Plasmazellanreicherung bei gleichzeitiger Seronegativität, insbesondere in frühen Krankheitsstadien, nichts Ungewöhnliches. Umgekehrt kann bei isolierten Hirnnervenausfällen eine intrathekale Antikörpersynthese fehlen. Unbehandelte Patienten mit Manifestationen des Stadium II zeigen innerhalb von zwei Monaten B.-burgdorferi-spezifische Antikörper. Keine serologische Methode, auch nicht der Westernblot, ist in der Lage, zwischen einer chronischen Infektion und einem persistierenden Antikörpertiter, der aufgrund eines vorausgegangenen, folgenlos ausgeheilten Kontakts zustande gekommen ist, zu unterscheiden. Unspezifische Laborparameter eines chronisch-entzündlichen Prozesses sind bei der Lyme-Borreliose mit Ausnahme der Veränderungen im Liquor nur selten zu beobachten.

Anzucht. Obwohl es grundsätzlich möglich ist, *B. burgdorferi* aus den Läsionen in Haut, Herz, ZNS (Liquor) und Gelenken zu isolieren, gelingt der

Nachweis nur selten. Die relativ besten Erfolgsaussichten bieten Biopsate aus dem Rand des Erythema chronicum migrans. Ein sensitiveres Verfahren zum Erregernachweis bedient sich der Amplifikation von erregerspezifischer DNS mittels PCR.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. *B. burgdorferi* ist empfindlich gegen β -Laktamantibiotika und Tetracycline, mit Einschränkungen auch gegen Makrolide.

Therapeutisches Vorgehen. Eine „prophylaktische“ Therapie nach Zeckenstich ohne Krankheits-symptome ist nicht angezeigt.

Doxycyclin ist im Stadium I Mittel der Wahl, in den Stadien II und III kommen Penicillin G oder Cephalosporine der 3. Generation (z.B. Ceftriaxon) zur Anwendung. Kann Doxycyclin nicht angewendet werden, z.B. in der Schwangerschaft oder bei Kindern, können zur oralen Therapie Amoxicillin oder Roxithromycin für 14–28 Tage eingesetzt werden. Neurologische Manifestationen machen eine intravenöse Therapie über 2–4 Wochen mit einem liquorgängigen Cephalosporin, z.B. Ceftriaxon, erforderlich. Ein Therapieerfolg oder -versagen sollte nicht vor Ablauf von zwei Monaten nach Abschluß der Therapie beurteilt werden. Serologische Untersuchungen sind zur Therapiekontrolle meist nicht geeignet.

Prävention

Allgemeine Maßnahmen. Da die Erregerübertragenden Zecken in der bodennahen Vegetation leben, sollte beim Durchstreifen von Wäldern auf eine Bedeckung der Haut der Unterschenkel geachtet werden. Meist wandern die Zecken von dort zu warmfeuchten Stellen des Körpers (Achsel, Leisten-gegend, Mammae), so daß sich eine sorgfältige Untersuchung des eigenen Körpers auf Zecken, insbesondere nach Wanderungen, Aufenthalt im Garten etc., empfiehlt.

Gegenwärtig wird eine Schutzimpfung auf der Basis des Osp A von *B. burgdorferi* erprobt.

Meldepflicht. Erkrankung und Tod.



21.2 Borrelia recurrentis

B. recurrentis ist der Erreger des Rückfallfiebers, einer in allen Erdteilen vorkommenden Infektionskrankheit, die durch mehrfach wiederkehrende Fieberanfälle nach einer Reihe jeweils fieberfreier Tage gekennzeichnet ist.

21.2.1 Beschreibung

Aufbau

B. recurrentis und *duttonii* zeigen den gleichen grundsätzlichen Aufbau wie *B. burgdorferi* (s.o).

Extrazelluläre Produkte

Extrazelluläre Produkte sind nicht bekannt.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Wie auch *B. burgdorferi* sind *B. recurrentis* u. *duttonii* empfindlich gegen äußere Einflüsse und auf eine vektorielle Übertragung sowie ein Tierreservoir angewiesen.

Vorkommen

B. recurrentis befällt ein breites Spektrum wildlebender Säugetiere, insbesondere Nagetiere, bei denen die Infektion in der Regel asymptomatisch verläuft. Aus diesem Reservoir infizieren sich Zecken und Läuse.

21.2.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Das epidemische, durch Läuse übertragene Rückfallfieber tritt im Zusammenhang mit Armut und

schlechten Hygieneverhältnissen z.B. im Zusammenhang mit Kriegen und Sammelunterkünften auf. In Deutschland gab es zuletzt 1868–1880, in Osteuropa während des 1. und 2. Weltkrieges, größere Epidemien. Heute kommt Rückfallfieber in Deutschland nicht mehr vor, wird aber noch in Afrika, insbesondere in Äthiopien, angetroffen. In Nordafrika, Nordamerika, Bolivien, Peru und in Ostindien kommt die Infektion endemisch sporadisch vor. Dort wird die Infektion mit *B. duttonii* vorwiegend von Zecken (*Ornithodoros*-Arten) übertragen.

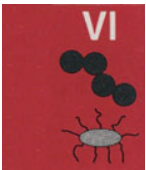
Übertragung

B. recurrentis wird vektorieell von Mensch zu Mensch oder vom Tier auf den Menschen übertragen. Bei der Übertragung von Mensch zu Mensch, der epidemischen Form, fungiert die Kleider- und Kopflaus als Vektor. Die Übertragung vom Tier auf den Menschen bei der endemischen Form erfolgt durch Lederzecken (*Ornithodoros* spp.).

Pathogenese

Bei der durch **Läuse** übertragenen Form des Rückfallfiebers werden die Borrelien mit dem Läusesekret auf der Haut abgelagert. Wenn der Patient sich kratzt, werden die Erreger über kleine Schrunden und Risse in die Haut eingerieben. Bei der durch **Zecken** übertragenen Form wird der Erreger direkt in die Haut injiziert. Eine bis zwei Wochen nach Infektion entwickelt sich, ohne Prodromalerscheinungen, eine Bakteriämie mit hohem rekurrendem Fieber, die zum Befall fast sämtlicher Organe führt. Die Krankheitserscheinungen beruhen im wesentlichen auf der Wirkung des Zellwand-Endotoxins.

Der Grund für die rezidivierenden Fieberattacken liegt darin, daß Antikörper gegen ein variables Oberflächenantigen von *B. recurrentis* gebildet werden. Durch deren Wirkung werden die Borrelien mittels Phagozytose zunächst aus der Blutbahn eliminiert. Die Oberflächenantigene von *B. recurrentis* unterliegen jedoch einem raschen Wechsel (**Antigenvariation**), und der Rückfall kommt zustande, wenn sich neue Borrelien gebildet haben, deren Oberflächenantigene von den bereits gebildeten Antikörpern nicht erkannt werden. Es müssen dann erst wieder Antikörper gegen die neu aufgetretenen Antigene gebildet werden, bis



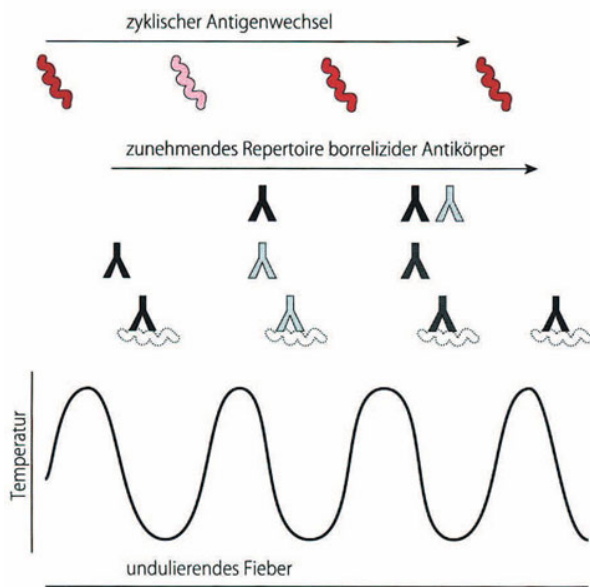


Abb. 21.2. Pathogenese des Rückfallfiebers

der neue Anfall zurückgeht (Abb. 21.2). Dieses Geschehen setzt sich über mehrere Wochen fort. Analoge Verhältnisse liegen bei der Schlafkrankheit vor. Ist das Antikörperrepertoire des Wirtes umfangreich, nehmen die Krankheitserscheinungen an Heftigkeit ab, bis die Erkrankung vollständig überwunden wird.

Klinik

Im Vordergrund stehen schwere Fieberanfälle (Temperaturen von 39–41 °C) mit Schüttelfrost, starke Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen und allgemeiner Kräfteverfall. Die Fieberanfälle halten durchschnittlich 3–6 Tage an und sind von fieberfreien Intervallen von 6–10 Tagen Dauer unterbrochen. In der Regel kommt es unbehandelt zu 2 oder 3 Rückfällen, daher der Name „Rückfallfieber“. Während der Fieberschübe ist die Leukozytenzahl mit Werten zwischen 15000 und 30000/mm³ erhöht. Milz- und Leberschwellungen kommen häufig vor. Es kann zu konjunktivalen Einblutungen, Petechien und Ekchymosen kommen. Der Krankheitsverlauf kann durch Beteiligung der Lunge (Bronchopneumonie), des Herzens, der Gelenke (Arthritis), der Nieren (Nephritis) und des ZNS (meningeale Reizungen, Facialisparesie) kompliziert werden. Bei Schwangeren kann es zum Abort kommen. Die Patienten versterben unter dem Bild

einer Sepsis mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) und Multiorganversagen oder an den Folgen einer Herzinsuffizienz aufgrund einer Myokarditis.

Immunität

Immunität gegen die Erkrankung beruht auf der Bildung protektiver Antikörper. Ein tragfähiger Schutz setzt allerdings ein umfangreiches Repertoire von spezifischen B-Zellen voraus, da sich *B. recurrentis* durch Antigenvariation dem Angriff von Antikörpern entziehen kann.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Diagnostik liegt auf dem mikroskopischen Nachweis des Erregers im Blut.

Mikroskopie. Die Diagnose des Rückfallfiebers beruht auf der mikroskopischen Betrachtung eines nach Giemsa, Wright oder mit Acridinorange gefärbten, während eines Fieberanstiegs gewonnenen Blutaussstriches. Man sieht zwischen den Erythrozyten die gewundenen Stäbchen (bei Acridinorange hellorange bei grünen Wirtszellen).

Anzucht. Borrelien lassen sich in künstlichen Kulturmedien unter mikroaerophilen Wachstumsbedingungen zur Vermehrung bringen. Als Untersuchungsmaterial eignet sich Blut. Die Identifikation des Erregers kann fluoreszenzmikroskopisch mittels spezifischer Antikörper erfolgen.

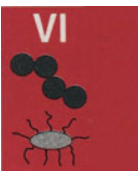
Serologie. Eine serologische Diagnose hat sich nicht durchgesetzt. Es ist aber anzumerken, daß Kreuzreaktionen mit Antigenen von *B. burgdorferi* zu positiven Resultaten in der Lyme-Borreliose-Serologie führen können.

Therapie

Tetracycline sind Mittel der Wahl. Läuse-Rückfallfieber ist mit einer Einmalgabe von Doxycyclin oder Erythromycin behandelbar. Die Behandlung des Zecken-Rückfallfiebers erfordert die Gabe von 2×100 mg Doxycyclin oder 4×500 mg Erythromycin über 10 Tage.

Prävention

Allgemeine Maßnahmen. Die Verhütung der Krankheit beruht auf der Bekämpfung von Läusen



und der Gewährleistung eines guten Hygienestandards. Erkrankte müssen isoliert und entlastet werden. Schutz vor endemischem Rückfallfieber setzt die konsequente Vermeidung von Zeckenbefall vor-

aus. Hierfür gelten die gleichen Maßnahmen wie bei der Lyme-Borreliose (s. dort).

Meldepflicht. Verdacht, Erkrankung, Tod.



ZUSAMMENFASSUNG: Borrelien

Bakteriologie. Schraubenbakterien; zwei medizinisch bedeutsame Spezies (*B. burgdorferi*, Erreger der Lyme-Borreliose; *B. recurrentis*, Erreger des Rückfallfiebers). Anzucht in Spezialkulturmedien unter mikroaerophilen Bedingungen möglich.

Vorkommen/Epidemiologie. Anthropozoonose. Reservoir: Säugetiere (v. a. Nagetiere). Lyme-Erkrankung: Weltweite Verbreitung, besonders in waldreichen Gebieten. Rückfallfieber: Epidemien in Krisenzeiten (Krieg, Hungersnot etc.), in einigen Ländern sporadisch endemisch.

Übertragung. Zecken (*Ixodes*-Arten) bei *B. burgdorferi*. Läuse (*Pediculus capitis*) und Lederzecken (*Ornithodoros* spp.) bei *B. recurrentis* du Honii.

Pathogenese. Lyme-Borreliose: Infektion über die Haut > Ausbreitung in der Haut, lymphohämatogetone Dissemination > Organbefall (Gehirn, Leber, Milz, Gelenke), Ausheilung oder chronischer Infektionsprozeß.

Rückfallfieber: Infektion > Borreliämie mit Freisetzung von Endotoxin > Fieber > Sequestrierung der Erreger in verschiedenen Organen > afebrile Periode mit Antigenvariation > erneute Bakteriämie mit antigenetisch modifizierten Borrelien > zyklische Wiederholung dieses Prozesses bis zur definitiven Bildung eines breiten Antikörperrepertoires.

Klinik. Lyme-Borreliose: Wie bei anderen durch Spirochäten verursachten Erkrankungen Verlauf in Stadien. Stadium I: Erythema

chronicum migrans. Stadium II: neurologische und kardiale Störungen. Stadium III: Arthritis, Acrodermatitis, Enzephalitis.

Rückfallfieber: Inkubationszeit schwer zu ermitteln. Remittierendes Fieber mit fieberfreien Intervallen von mehreren Tagen. Hauterscheinungen, Myocarditis.

Virulenzmechanismen. *B. burgdorferi*: Initiierung und Aufrechterhaltung eines chronisch entzündlichen Prozesses durch zur Zeit noch unbekannte Mechanismen.

B. recurrentis: Endotoxinproduktion, Antigenvariation.

Labordiagnose. *B. burgdorferi*: Nachweis spezifischer Antikörper durch Immunfluoreszenz, ELISA und Immunoblot.

B. recurrentis: Mikroskopie des nach Giemsa oder Wright gefärbten Blutausstriches.

Therapie. Lyme-Borreliose: Tetracycline im Stadium I, danach Penicillin G oder Cephalosporine der 3. Generation.

Rückfallfieber: Tetracycline.

Prävention. Vermeidung von Zeckenkontakt bzw. rasche Entfernung; Rückfallfieber: Hygiene; Vermeidung von Lausbefall.

Vakzination. Gegen *B. burgdorferi* Impfstoff in Erprobung; keine gegen *B. recurrentis*.

Meldepflicht. Lyme-Erkrankung: Erkrankung und Tod. Rückfallfieber: Verdacht, Erkrankung und Tod.

VI



Tabelle 22.1. Leptospira: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	Schraubenbakterien, schwach grampositiv
aerob/anaerob	aerob
Kohlenhydratverwertung	nein
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	ja
Katalase	Reaktionen
Oxidase	nicht durchgeführt
Besonderheiten	Maße: \varnothing : 0,1 μm , L: 6–20 μm , Windungen: >18

Stimson sah 1907 erstmalig Leptospiren in den Nierentubuli eines Mannes, der an einer fieberhaften Erkrankung mit Ikterus gestorben war. Hübner und Reiter (1915, 1916) sowie Uhlenhuth und Fromme (1915, 1916) übertrugen den Erreger vom Menschen auf Meerschweinchen und erzeugten dadurch ein Krankheitsbild mit den typischen Symptomen der Leptospirose.

Leptospira heißt „zarte Windung“ (leptos, gr. zart). Das Beiwort „interrogans“ soll zum Ausdruck bringen, daß die Form der Leptospiren einem Fragezeichen ähnelt.

22.1 Leptospira interrogans

22.1.1 Beschreibung

Aufbau

Leptospira (L.) interrogans ist die einzige pathogene Spezies in der Familie Leptospiraceae (Noguchi, 1917), obligat aerobe flexible Schraubenbakterien der Ordnung Spirochaetales (Tabelle 22.1) Sie wird in über 200 Serovare in 23 Serogruppen untergliedert. Beim Menschen erzeugt sie die hochfieberhafte Leptospirose, die meist als „seröse“ Meningitis, in schweren Fällen (M. Weil) mit Ikterus, Hämorrhagien und Nierenschädigung verläuft.

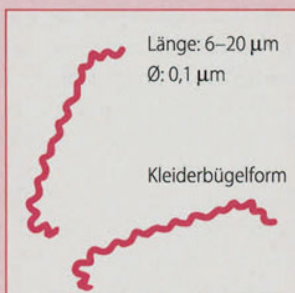
Leptospiren sind enggewundene Schraubenbakterien mit einem Durchmesser von 0,1 μm und einer Länge von 6–20 μm . Sie haben mehr als 18 Windungen und weisen oft abgebogene Enden auf, was ihnen die Form eines Kleiderbügels verleiht. Der Erreger trägt auf der Oberfläche zahlreiche Antigene, die sich serologisch voneinander abtrennen lassen und die Grundlage der Einteilung der Leptospiren in Serotypen bilden.

Unter der Oberflächenmembran sind elektronenmikroskopisch zwei axiale Fäden zu sehen, die die typische Beweglichkeit der Leptospiren vermitteln.

Extrazelluläre Produkte

Einige Serovare (L. grippityphosa, L. pomona) bilden ein Hämolyysin, das Erythrozyten von Wiederkäuern zerstört und damit eine Hämoglobinurie bei Kälbern hervorruft. Die pathogenetische Bedeutung beim Menschen ist bisher nicht geklärt.

STECKBRIEF



Leptospiren
kleiderbügelartige Schraubenbakterien, entdeckt 1915 von Inaba und Ido bzw. 1916 von Uhlenhuth



Resistenz gegen äußere Einflüsse

L. interrogans bleibt in Gewässern mit einem pH-Wert über 7,0 wochenlang vermehrungsfähig. Unter Säureeinwirkung, z.B. in leicht saurem Urin, wird der Erreger schnell abgetötet. Auch gegen Austrocknung und gegen Desinfektionsmittel sind Leptospiren sehr empfindlich.

Vorkommen

Das natürliche Reservoir für *L. interrogans* sind v. a. Ratten, Rinder, Schweine und Hunde. In den Nierentubuli dieser Tiere persistiert der Erreger oft lebenslang, ohne Krankheitserscheinungen hervorzurufen. Er wird mit dem Urin ausgeschieden. Mit Leptospiren kontaminiertes Wasser ist für den Menschen die wichtigste Infektionsquelle.

22.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Leptospirosen sind Anthrozoosen mit weltweiter Verbreitung. Sie treten dort gehäuft auf, wo landwirtschaftliche Flächen künstlich bewässert werden (z.B. Reisanbau in Asien). Die Infektionen treten v.a. in der Badesaison auf. In Deutschland wurden im Jahre 1996 25 Fälle gemeldet.

Übertragung

Menschen infizieren sich, wenn sie mit Urin infizierter Tiere oder mit Wasser, das mit Urin infizierter Tiere kontaminiert ist, in Hautkontakt kommen.

Bei der Serogruppe *L. canicola* kann eine Kontaktübertragung vom Hund auf den Menschen erfolgen.

Pathogenese

Invasion. Der Erreger dringt über kleinste Hautverletzungen in den Organismus ein; die Infektion kann auch über die Konjunktiva erfolgen oder nach oraler Aufnahme durch die Schleimhaut des oberen Gastrointestinaltraktes. Von dort gelangt er in den regionalen Lymphknoten, wo er sich vermehrt. Dann bricht er in die Blutbahn ein. Im Verlauf der Generalisierungsphase gelangen Erre-

ger in den Liquorraum sowie in Leber, Nieren und in andere Organe, wo sie z.T. wochenlang persistieren können (z.B. im Kammerwasser). In diesen Organen liegen sie im interstitiellen Raum. Bei der Ausbreitung scheinen Hyaluronidase und die Beweglichkeit der Leptospiren eine Rolle zu spielen.

Gewebeschädigung. Die Infektion verläuft in zwei Phasen:

- In der 1. Woche findet sich der Erreger z.B. im Liquor, ohne daß eine Entzündungsreaktion nachweisbar ist.
- In der 2. Phase spielt die Immunreaktion wahrscheinlich die pathogenetische Rolle, denn erst in dieser Phase, mit dem Auftreten erregerspezifischer Antikörper, entsteht eine Entzündung.

Die antimikrobielle Therapie bringt in der 2. Phase keinen Nutzen; auch lassen sich in Fällen klinischer Meningitis in dieser Phase aus dem Liquor keine Erreger anzüchten. Die Schädigung der Leber wird auf eine nicht-nekrosebedingte Beeinträchtigung der Hepatozyten zurückgeführt; Nierenschädigungen betreffen v.a. die Tubuli, in späteren Stadien kann eine Immunkomplex-Glomerulonephritis entstehen.

Klinik

Obwohl die Krankheitsverläufe der durch die verschiedenen Serogruppen hervorgerufenen Erkrankungen Besonderheiten zeigen, benutzt man für alle den Oberbegriff der **Leptospirose**. Die Leptospirosen sind zyklische Allgemeininfektionen. Sie beginnen nach einer Inkubationszeit von 7–13 Tagen mit perakutem Fieber und Muskelschmerzen (Fehldiagnose: „Grippe“). In diesem Stadium lassen sich Leptospiren aus Blut und Liquor anzüchten. Häufig finden sich Erreger im Liquor, ohne daß Symptome einer Meningitis bestehen. Oft fehlt auch die zelluläre Reaktion im Liquor.

Ohne sofortige Antibiotikatherapie verläuft die Fieberkurve zweigipflig. Das Fieber läßt nach 3–8 Tagen nach, tritt danach aber wieder auf. In dieser zweiten Phase können Kopfschmerzen, Uveitis, Meningitis, Muskelschmerzen, Vaskulitis, Hepatosplenomegalie, Hautexanthem und erythematöse Läsionen an der Tibia auftreten. Oft weisen die klinisch-chemischen Laborwerte auf eine Mitbeteiligung von Leber und Nieren hin (hepato-renales Syndrom). Nierenversagen kommt vor, ist aber meist reversibel. Den anikterischen, meist milde-



ren Verlaufsformen steht der ikterische, schwere Verlauf durch den Serotyp *L. icterohaemorrhagica* (früher Morbus Weil) gegenüber.

Es bildet sich eine kombinierte Schädigung der Leber und der Niere mit Ikterus, Albuminurie sowie Petechien und subkonjunktivalen Blutungen. Die Erkrankung hält drei Wochen oder länger an. Ihre Letalität kann 10% erreichen.

Immunität

Antikörper werden in der ersten Woche nach dem Auftreten von Krankheitserscheinungen gebildet; die höchsten Titer sind in der zweiten und dritten Woche nachweisbar. Eine frühe Antibiotikatherapie kann die Antikörperbildung hemmen. Über die Rolle von Antikörpern und T-Zellen bei der Abwehr ist wenig bekannt. Immunpathologische Mechanismen scheinen in der 2. Phase der Krankheit eine Rolle zu spielen.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose einer Leptospirose beruht auf dem Nachweis von Antikörpern im Serum. Der Erregeranzucht kommt sekundäre Bedeutung zu.

Untersuchungsmaterial. In der ersten Krankheitswoche findet sich der Erreger im Blut und im Liquor cerebrospinalis; von der zweiten Krankheitswoche an lässt sich der Erreger aus frischem Urin isolieren. Für die Antikörperbestimmung wird Serum eingeschickt. Agglutinierende Antikörper treten im Verlauf der ersten Woche nach Einsetzen der klinischen Symptome auf.

Serologie. Die bekannten Serotypen von *L. interrogans* werden mit positivem Patientenserum agglutiniert, und die Agglutination wird unter dem Mikroskop im Dunkelfeld betrachtet (mikroskopischer Agglutinationstest: MAT). Ein Agglutinin-Titer von 100 oder höher weist auf eine Infektion hin; ein vierfacher Titeranstieg beweist eine frische Infektion.

Anzucht. Die Anzucht aus Blut, Liquor oder Urin erfordert flüssige Spezialkulturmedien und aerobe Bedingungen. Die notwendige Mindesteinsaat ist sehr hoch. Die optimale Vermehrungstemperatur liegt bei 28–30 °C, der optimale pH-Wert zwischen 7,2 und 7,6. *L. interrogans* ist ein langsam wachsendes Bakterium; seine Generationszeit beträgt 7–16 h, d.h. eine Kultur muß mehrere Wochen lang bebrütet werden. Eine Typisierung des angezüchteten Stammes ist für epidemiologische Zwecke unerlässlich.

Therapie

Penicillin G und Tetracycline beeinflussen den Krankheitsverlauf günstig, sofern sie während der ersten vier Tage der Bakteriämie gegeben werden. Eine später einsetzende antibiotische Behandlung bringt kaum noch Erfolge, kann jedoch noch vor Spätkomplikationen (Augeninfektionen) schützen.

Prävention

Allgemeine Maßnahmen. Individuelle Maßnahmen bestehen im Schutz vor Kontakt mit Urin von Tieren oder kontaminiertem Wasser (Gummistiefel, Spritzdecken, kein Baden in stehenden Gewässern mit Zutritt von Tieren, Vorsicht beim Umgang mit rohem Schweinefleisch).

Allgemeine Maßnahmen betreffen v.a. den Kampf gegen Nager (Ratten, Mäuse) an Orten mit erhöhter Exposition.

Meldepflicht. Nach § 3 BSeuchG sind Erkrankung und Tod an Leptospirosen meldepflichtig.

22.2 Weitere Leptospiren

Die saprophytären Leptospiren werden der Spezies *Leptospira biflexa* zugeordnet und in derzeit 63 Serovare unterteilt.

Zur Familie der Leptospiraceae gehört auch die Gattung *Leptonema*.





ZUSAMMENFASSUNG: *Leptospira*

Bakteriologie. Gewundene, schlecht anfärbare Bakterien. Wachstum in flüssigen Kulturmedien unter aeroben Bedingungen. Temperaturoptimum: 28–30 °C. Eine humanpathogene Art: *L. interrogans*.

Vorkommen/Epidemiologie. Anthroozoonose, Erregerreservoir: Nagetiere und Tiere. Ausscheidung mit dem Urin. Infektionsquelle: Kontaminiertes Wasser, Urin infizierter Tiere.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Empfindlich für pH-Schwankungen und Austrocknung.

Pathogenese. Zyklische Allgemeininfektion. Aufnahme des Erregers über kleinste Hautverletzungen → Vermehrung in den regionalen Lymphknoten → Bakteriämie → Organabsiedlung im interstitiellen Raum.

Zielgewebe. Niere, Leber, ZNS.

Klinik. Inkubation 7–13 Tage. Zweiphasiger Fieberverlauf. 1. Phase: „Grippale“ Symptome. 2. Phase: Iktero-hämorrhagische Symptomatik (M. Weil).

Labordiagnose. Direkter Erregernachweis aus Blut und Liquor in der ersten Krankheitswoche, aus frischem Urin in der zweiten Woche. Serologisch: Nachweis von agglutinierenden Antikörpern im Serum. Identifizierung: Mikroskopisch im Dunkelfeld oder mit der Immunfluoreszenz.

Therapie. Penicillin G oder Tetracycline.

Prävention. Kontrolle des Erregerreservoirs, Vakzination von Haustieren.

Meldepflicht. Erkrankung und Tod.

VI



Tabelle 23.1. Rickettsiazeen: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	gramnegative kokkoide Stäbchen
aerob/anaerob	–
Kohlenhydratverwertung	–
Sporenbildung	–
Beweglichkeit	–
Katalase	–
Oxidase	–
Besonderheiten	Vermehrung nur in Zellkulturen

Tabelle 23.2. Rickettsiazeen: Arten und Krankheiten

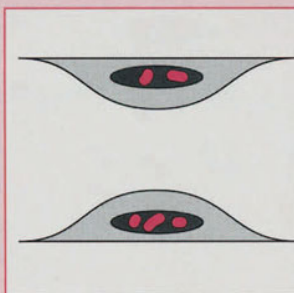
Arten	Krankheiten
Rickettsia prowazekii	Epidemisches Fleckfieber Morbus Brill
R. rickettsii	Felsengebirgsfleckfieber (Rocky-Mountains-Spotted-Fever: RMSF)
R. akari	Rickettsienpocken
R. tsutsugamushi	Tsutsugamushi-Fieber
Coxiella burnetii	Q-Fieber
Ehrlichia chaffeensis	Humane monozytäre Ehrlichiose (HME)
HGE-Ehrlichia	Humane granulozytäre Ehrlichiose (HGE)
E. sennetsu	Sennetsu-Ehrlichiose

Rickettsien, Coxiellen und Ehrlichien sind Gattungen aus der Familie der Rickettsiazeen. Dies sind kleine pleomorphe gramnegative Bakterien, die sich außerhalb lebender Zellen nicht vermehren können (Tabellen 23.1, 23.2 und 23.3).

Die Rickettsien wurden nach dem US-amerikanischen Bakteriologen H.T. Ricketts (1871–1910) benannt, der 1906 die Übertragungsweise und den Erreger des Felsengebirgsfleckfiebers (Rocky-Mountains-Spotted-Fever) entdeckte.

23.1 Rickettsia prowazekii

Rickettsia (R.) prowazekii ist der Erreger des endemischen Fleckfiebers (Flecktyphus). Diese, auch als Hunger- oder Kriegstyphus bezeichnete, Krankheit tritt unter schlechten hygienischen Bedingungen auf. Sie ist eine Begleiterscheinung von Kriegszeiten und Hungersnöten.



Rickettsien
pleomorphe gramnegative Stäbchen in Endothelzellen, entdeckt 1906 von H.T. Ricketts (Erreger und Übertragung des RMSF); Abgrenzung des Fleckfiebers von Pest und Typhus abdominalis 1946 von Fracastoro

23.1.1 Beschreibung

Aufbau

Rickettsien sind echte Bakterien. Als solche besitzen sie RNS und DNS sowie Ribosomen und Enzyme für die Synthese von Proteinen. In ihrem Aufbau folgen sie dem Bauplan gramnegativer Bakterien.

Extrazelluläre Produkte

Extrazelluläre Produkte werden nicht gebildet, da die Erreger obligat intrazellulär leben.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Rickettsien sind sehr empfindlich gegen Hitze, Feuchtigkeit und Desinfektionsmittel, jedoch relativ resistent gegen Kälte und Trockenheit.



Tabelle 23.3. Übertragung von Rickettsiazeen

Spezies	Vektor	Reservoir	Vorkommen
R. prowazekii	Körperlaus	Mensch	Osteuropa, (USA, Australien)
R. rickettsii	Zecken	Mensch	USA
R. akari	Milben	Maus	weltweit
R. tsutsugamushi	Milben	Nager	Asien, Südpazifik
C. burnetii	Zecken (auch AEROGEN)	Rinder, Schafe	weltweit
E. chaffeensis	Zecken	Nager	Osteuropa
E. sennetsu	?	?	Japan, Malaysia

Vorkommen

Rickettsien leben als obligate Zellparasiten in Zellen des Verdauungstrakts von **Arthropoden**, v. a. von Läusen, Flöhen, Zecken und Milben; gelegentlich findet man sie frei im Darmlumen. Von Arthropoden werden sie durch Stich bzw. Biß auf den Menschen übertragen.

Übertragung

Die **Kleiderlaus** (*Pediculus humanus corporis vestimentis*) nimmt mit ihrer Blutmahlzeit bei einem bakteriämischen Rickettsienträger den Erreger auf. Man findet im Läusekot nach 5–10 Tagen eine große Anzahl Rickettsien. Wird eine gesunde Person von einer infizierten Laus gebissen, so gelangen rickettsienhaltige Faezes auf die Haut; beim Kratzen werden die Erreger in die Bißwunde eingerieben (Tabelle 23.3).

23.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Der endemische Flecktyphus ist in Osteuropa heimisch. Während des 1. Weltkrieges wütete das **epidemische Fleckfieber** im osteuropäischen Raum. In den Jahren zwischen 1918 und 1920 dürften in Rußland 25 Mio Menschen, das sind knapp ein Fünftel der damaligen Bevölkerung, an Fleckfieber erkrankt sein, von denen ca. 3 Mio starben. Während des 2. Weltkrieges grassierte die Erkrankung v. a. in den Kriegsgefangenenlagern der östlichen Kriegsschauplätze.

Pathogenese

Die Erreger gelangen durch einen phagozytoseähnlichen Prozeß in die Endothelzellen der kleinen Blutgefäße. Wenn dort ihre Zahl eine bestimmte Größe überschritten hat, bringen sie die Zellen zum Bersten und werden in die Umgebung freigesetzt. Durch die Zerstörung der Endothelzellen entstehen Gefäßwandschädigungen (Abb. 23.1). Der Befall des Gefäßendothels im Gehirn löst zerebrale Blutungen mit Bewußtseinsstörungen aus. In der Haut entwickeln sich Ekchymosen oder fleckförmige Exantheme. In der Folge hyperplasie-

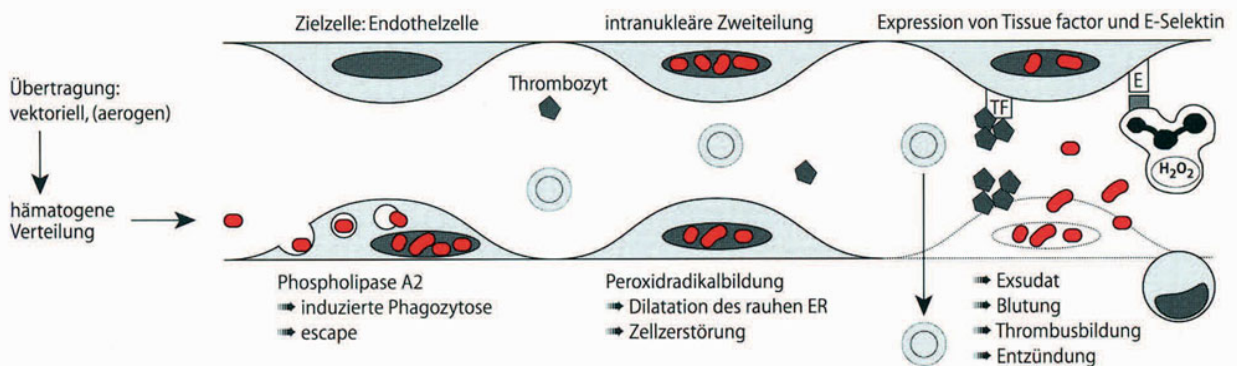


Abb. 23.1. Pathogenese von Rickettsiosen

ren die Endothelzellen; es entstehen Entzündungs-herde und Thrombosen und daraufhin Durchblutungsstörungen.

Klinik

Flecktyphus. Nach einer Inkubationszeit von 10–14 Tagen beginnt die Krankheit mit raschem Fieberanstieg, Kopf-, Muskel- und Gliederschmerzen sowie Atemwegs- und Herzsymptomen; Gedunsenheit des Gesichts und Bindehautentzündung sind weitere Symptome. 2–4 Tage später entwickelt sich eine Fieberkontinua, die 8–10 Tage anhält. Vom 4.–7. Krankheitstag an findet sich ein makulopapulöses petechiales Exanthem, die sog. **Fleckfieberroseolen**. Die zerebralen Gefäßschädigungen äußern sich in Bewußtseinstrübung bis hin zu Fleck-, „typhus“ (typhos, gr. Nebel), bulbärer Lähmung, Koma und Kreislaufversagen.

Brillsche Krankheit. Noch Jahre nach der Primärfektion kann es zu einem Rückfall eines Fleckfiebers kommen. Man nennt diese späten Rückfälle Brillsche Krankheit. Die Brillsche Krankheit ist in den USA und in Australien bei Einwanderern aus Osteuropa beobachtet worden. Die Patienten hatten sich während des 2. Weltkrieges infiziert. Die Erreger persistierten in Endothelzellen und vermehrten sich wieder, wenn die Immunität des Wirtes z.B. altersbedingt nachließ. Wegen der bestehenden Restimmunität verläuft die Brillsche Erkrankung milder als das Fleckfieber.

Immunität

Das epidemische Fleckfieber hinterläßt keine lebenslange Immunität. Bei nachlassender Immunitätslage kann es zu Rückfallerkrankungen (s.o., Brillsche Krankheit) kommen. Bei den Zeckenbissfiebern hinterläßt die Erkrankung eine Kreuzimmunität zu anderen Spezies dieser Gruppe.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt in der Bestimmung von Antikörpern. Eine Anzucht des Erregers ist in Zellkulturen, Dottersackkulturen oder im Versuchstier möglich.

Untersuchungsmaterial. Es sind zwei Serumproben im Abstand von 2–3 Wochen zu gewinnen und gekühlt ins Labor zu transportieren.

Anzüchtung. Eine Anzüchtung von Rickettsien sollte wegen der hohen Gefahr einer Laborinfektion nur in Hochsicherheitslaboratorien (L3) stattfinden. Eine Isolierung läßt sich aus Gewebe mit Hilfe von Zellkulturen oder Dottersackkulturen (bebrütetes Hühnerei) durchführen. Es werden auch Mäuselungen und Mäusedarmpräparate verwendet. Eine Speziesidentifizierung in Gewebekultur gelingt dann mit markierten Antikörpern.

Obwohl es möglich ist, *R. prowazekii* in Versuchstieren (z.B. im Meerschweinchen) anzuzüchten, wird der Tierversuch wegen der damit verbundenen Gefahr von Laborinfektionen nur in wenigen Spezialinstituten durchgeführt.

Weil-Felix-Reaktion. Im Verlauf eines Fleckfiebers werden kreuzreagierende Antikörper gebildet, die die Proteus-Serotypen OX19 und OX2 agglutinieren. Diese Erscheinung läßt sich bei der Diagnose des Fleckfiebers ausnutzen. Die Reaktion ist nach ihren Erstbeschreibern Weil und Felix (1920) benannt.

Verbesserte Testmethoden sind der indirekte Immunfluoreszenztest, die Komplementbindungsreaktion (hohe Spezifität, geringe Sensitivität) und der ELISA, als IgM-Capture-ELISA zur Frühdiagnostik.

Therapie

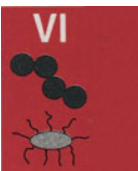
Eine während der ersten Krankheitswoche durchgeführte Therapie mit Tetracyclinen und Chloramphenicol führt zum Erfolg. Wenn erst einmal massive Gefäßschäden mit intravasaler Koagulation aufgetreten sind, verliert die Therapie an Effektivität.

Prävention

Hygiene. Wirksame Maßnahmen sind Entlausung und häufiger Kleiderwechsel („Wäschewechsel ist den Läusen ein Greuel“).

Schutzimpfung. Es existieren eine Totvakzine und neuerdings eine Lebendvakzine. Die Schutzimpfung beschränkt sich auf Risikopersonen (Ärzte, Krankenschwestern).

Meldepflicht. § 3 BSeuchG: Verdacht, Erkrankung, Tod.



23.2 Coxiella burnetii

Coxiella (C.) burnetii verursacht Q-Fieber (Q von Queensland oder query = unklar), eine fieberhafte Pneumonie (Balkangrippe).



Coxiella burnetii
pleomorphe gramnegative Stäbchen in einer Herzklappenvegetation, entdeckt 1937 von Burnet und Freeman

Der Erreger wurde erstmals 1937 von dem australischen Immunologen MacFarlane Burnet im Blut von Patienten und kurz darauf von dem Amerikaner Herold R. Cox in Zecken nachgewiesen.

23.2.1 Beschreibung

Aufbau

C. burnetii ist ein pleomorphes kokkoides gramnegatives Stäbchen (0,3–0,7 µm lang).

Extrazelluläre Produkte

Extrazelluläre Produkte sind nicht bekannt.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Im Gegensatz zu anderen Gattungen aus der Familie der Rickettsiaceae erweist sich C. burnetii als äußerst resistent gegen Austrocknung, Hitze, Kälte und Sonnenlicht. Diese Resistenz beruht möglicherweise auf der Ausbildung eines sporenhähnlichen Stadiums, welches in vitro nachgewiesen werden kann.

Vorkommen

Wichtigstes Erregerreservoir sind Paarhufer (Rinder, Schafe, Ziegen) und Zecken. C. burnetii findet sich in Urin, Kot, Milch und in hoher Konzentration in Plazentagewebe und Amnionflüssigkeit infizierter Tiere.

23.2.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Die einzige Rickettsiose, mit der in Mitteleuropa tatsächlich gerechnet werden muß, ist das weltweit verbreitete Q-Fieber. In manchen Regionen, unter anderem in Süddeutschland, tritt C. burnetii endemisch in sog. Naturherden auf, wobei der Erreger zwischen Zecken und Säugetieren (vorwiegend Rindern und Schafen) zirkuliert. Betroffen sind vorwiegend Personen, die beruflich mit Tieren umgehen. So kam es 1992 in Berlin nach Sektion infizierter Schafe zu einem Q-Fieber-Ausbruch, bei dem ca. 80 Mitarbeiter und Studenten eines veterinärmedizinischen Instituts erkrankten.

Übertragung

Der Mensch wird durch Inhalation kontaminierter Staubpartikel oder Aerosole infiziert. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch findet nicht statt.

Pathogenese

Nach lokaler Vermehrung in der Lunge kommt es zur Rickettsiämie. Über die Pathogenese der verschiedenen beim Menschen hervorgerufenen Krankheitsbilder ist wenig bekannt.

Das histologische Bild der Q-Fieber-Pneumonie entspricht weitgehend demjenigen anderer bakterieller Pneumonien, abgesehen davon, daß vorwiegend Lymphozyten und Makrophagen anstelle von Granulozyten im Exsudat zu finden sind.

Bei Befall von Leber oder Knochenmark finden sich Granulome, die bei einem Teil der Patienten eine charakteristische Form aufweisen (sog. doughnut-Granulom).

Bei der Q-Fieber-Endokarditis entstehen multiple Vegetationen v. a. auf Aorten- und Mitralklappe.

Aus In-vitro-Untersuchungen ist bekannt, daß C. burnetii passiv in die Wirtszelle gelangt, sich im Phagolysosom vermehrt und zum Zelltod führt.

Klinik

Q-Fieber äußert sich als systemische Infektion mit oder ohne Pneumonie. Die Q-Fieber-Pneumonie tritt in der akuten Phase der Infektion auf und wird zu den „atypischen Pneumonien“ gezählt. Bei



chronischen Verläufen (ca. 1%) kommt es in erster Linie zur Endokarditis.

Die Endokarditis findet sich vorwiegend bei Männern mit vorgeschädigten oder künstlichen Herzklappen. In 50% der Fälle ist die Aortenklappe, seltener sind die Mitralklappe oder beide Klappen betroffen. Sowohl in der akuten als auch in der chronischen Infektion kann es zur Hepatitis kommen. Selten tritt eine Meningoenzephalitis auf.

Immunität

Die Infektion hinterläßt eine solide Immunität. Eine stille Feiung ist häufig.

Labordiagnose

Die Diagnose erfolgt über den Nachweis von Antikörpern gegen *C. burnetii*. Bei der Q-Fieber-Pneumonie ist ein vierfacher KBR-Titeranstieg gegen Phase-II-Antigen wegweisend, bei der Q-Fieber-Endokarditis ein Titer von 200 gegen Phase-I-Antigen. Ein serologischer Test auf coxiellaspezifische Antikörper sollte bei Endokarditis durchgeführt werden, wenn kein Erreger angezüchtet werden kann.

Therapie

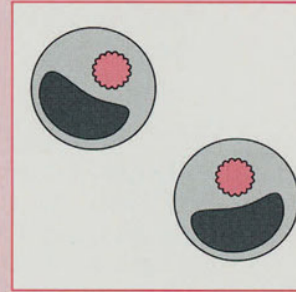
Mittel der Wahl sind Tetracycline. Alternativ wurde Chloramphenicol in Einzelfällen erfolgreich eingesetzt. In vitro sind auch Ciprofloxacin und Cotrimoxazol wirksam. Die medikamentöse Therapie der Endokarditis ist in der Regel nicht ausreichend, so daß häufig ein Klappenersatz erforderlich wird.

Prävention

Präventive Maßnahmen werden dadurch erschwert, daß die Erreger häufig von asymptomatischen Tieren ausgeschieden werden, die zum Teil zudem seronegativ sind. Durch Impfung von Tierbeständen kann das Übertragungsrisiko vermindert werden. Eine gutverträgliche wirksame Vakzine für den Menschen steht zur Zeit nicht zur Verfügung.

23.3 Ehrlichia

Ehrlichia-Arten sind obligat intrazelluläre gramnegative Bakterien aus der Familie der Rickettsiaceae (Tabelle 23.1, s. S. 423). Die humanpathogenen Arten verursachen vektoriiell übertragene fieberhafte Allgemeininfektionen (Tabelle 23.2, s. S. 423)



Ehrlichia
morulaförmige Einschlüsse in Monozyten und Makrophagen, entdeckt 1935 von Donatien und Lestoquard (bei Tieren), 1986 von Tachibana beim Menschen (E. sennetsu)

STECKBRIEF

23.3.1 Beschreibung

Aufbau

Ehrlichia-Arten besitzen eine dreischichtige Zellhülle wie andere gramnegative Bakterien. Die äußere Membran ist jedoch erheblich dünner und enthält kein LPS oder LOS.

Extrazelluläre Produkte

Extrazelluläre Produkte sind bisher nicht bekannt.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Extrazellulär werden Ehrlichien sehr schnell inaktiviert.

Vorkommen

Ehrlichia-Arten sind bei Tieren weit verbreitet. Ein Reservoir für Ehrlichia (E.) chaffeensis könnte der Hund sein, für die anderen humanpathogenen Arten gibt es Hinweise auf ein Nagerreservoir. Darüber hinaus scheinen Hirsche Reservoirwirte zu sein.



23.3.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

In den amerikanischen Endemiegebieten (Südstaaten) liegt die Durchseuchung bei etwa 11%. Ähnliche Raten können auch in Europa gefunden werden und hängen von dem Verbreitungsgebiet des jeweiligen Zeckenvektors zusammen.

Übertragung

Die Ehrlichiosen werden durch Zecken übertragen. *Amblyomma americanum* ist der Vektor für *E. chaffeensis*, den Erreger der HME, *Ixodes scapularis* und evtl. *Ixodes pacificus* übertragen den Erreger der HGE. Auch *Dermacentor variabilis* ist als Vektor beschrieben worden.

Pathogenese

Nach der Übertragung gelangt der Erreger lymphogen und hämatogen in Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark. Die Bakterien werden von Monozyten/Makrophagen bzw. Granulozyten durch rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen, verhindern jedoch die Endolysosomenverschmelzung. In der Endosomen-Vakuole, die große Mengen bakteriell induzierter Transferrinrezeptoren (TfR) enthält, vermehren sich die Erreger durch Zweiteilung: Es entsteht eine Morula (Mikrokolonie) mit bis zu 40 Bakterien. Diese schädigt die Wirtszellen. Die Morula wird entweder exozytiert oder beim Tod der Wirtszelle freigesetzt, so daß weitere Zellen befallen werden können (Abb. 23.2).

Es wird eine granulomatöse Entzündungsreaktion induziert, der ein wesentlicher Beitrag zur Gewebeschädigung zugeschrieben wird.

Klinik

Über 80% der Patienten sind Männer. Die Leitsymptome umfassen Fieber, Krankheitsgefühl, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Husten. Bei der HME weist mehr als ein Drittel der Patienten ein makulopapulöses Exanthem auf, bei der HGE zeigt sich häufig ein Rigor.

Es entstehen eine progressive Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie; gleichzeitig sind die Transaminasen (GOT, GPT) und die LDH im Serum erhöht.

Zeckenstich.
Amblyomma americanum → HME
Ixodes scapularis → HGE

lymphogene und hamatogene
Ausbreitung

intraleukozytare Vermehrung:
Morula-Bildung (Mikrokolonie)

Freisetzung durch
Zelltod (Apoptose) oder
Exozytose

granulomatöse Entzündung

Abtötung durch aktivierte
Makrophagen

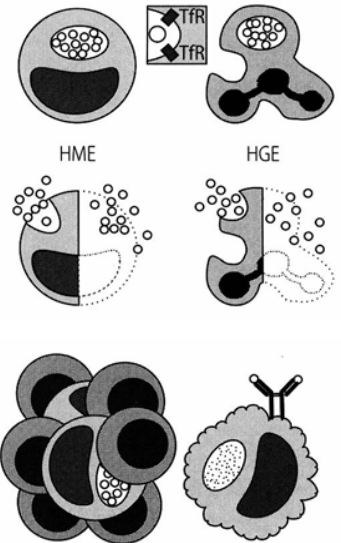
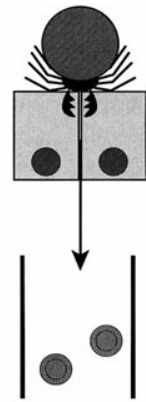
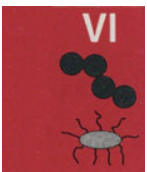


Abb. 23.2. Ehrlichia: Pathogenese

In etwa 15% der Fälle können schwere Komplikationen auftreten: Akutes Nierenversagen, Lungenversagen, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Kardiomegalie, Opportunisten-Infektionen, Krampfanfälle und Koma; die Letalität liegt zwischen 2 und 5%.

Immunität

Der Erreger induziert eine granulomatöse Entzündungsreaktion; (IFN- γ -)aktivierte Makrophagen können den Erreger eliminieren. Ebenso werden Antikörper gebildet.



Labordiagnose

Die mikrobiologische Sicherung der Diagnose erfolgt durch den Nachweis von Antikörpern (94%) mittels IFT (HME: E.-chaffeensis-IFT, HGE: E.-equi-IFT). Der PCR-gestützte Erregernachweis kann schnell zur Diagnose führen (75%), ist aber nur in Speziallabors verfügbar.

Therapie

Antibiotikaempfindlichkeit. In vitro ist der HGE-Erreger empfindlich gegen Tetracycline, Ciprofloxacin und Ofloxacin sowie Rifampicin; resistent jedoch gegen β -Laktam-Antibiotika, Makrolide, Cotrimoxazol und Chloramphenicol.

Therapeutisches Vorgehen. Das Mittel der Wahl ist Doxycyclin. Rifampicin und Chloramphenicol scheinen ebenfalls in einigen Fällen erfolgreich einsetzbar zu sein.

Prävention

Die wirksamste Maßnahme besteht in der Vermeidung von Zeckenstichen, z. B. durch Tragen heller langer Kleidung.

23.4 Andere Rickettsien

Weitere Rickettsiosen sind das murine Fleckfieber, das Rocky-Mountains-Spotted-Fever in den USA und das Tsutsugamushi-Fieber (Tabelle 23.2, s. S. 423).

Von diesen Formen besitzt das Rocky-Mountains-Spotted-Fever in den Hochgebirgsstaaten der USA mit ca. 1000 gemeldeten Erkrankungsfällen pro Jahr eine gewisse Bedeutung. Es wird durch Zecken übertragen.





ZUSAMMENFASSUNG: Rickettsien, Coxiellen, Ehrlichia

Bakteriologie. Obligat intrazelluläre Bakterien. Kein Wachstum auf künstlichen Nährmedien.

Vorkommen. Verdauungstrakt von Arthropoden.

Resistenz. Geringe Widerstandsfähigkeit gegen Umwelteinflüsse und Desinfektionsmittel.

Epidemiologie. Verbreitung je nach Spezies unterschiedlich. Vektor: Arthropoden (Läuse, Zecken etc.). Reservoir: Säugetiere, Mensch. In Kriegszeiten und Hungersnöten.

Zielgruppe. Ländliche Bevölkerung in Endemiegebieten. In Kriegszeiten und bei Hungersnöten rasche Ausbreitung.

Übertragung. Durch Arthropodenbiß oder Aufnahme rickettsienhaltigen Staubes über die Schleimhäute.

Pathogenese. Rickettsien: Eindringen der Erreger durch Biß bzw. Stich → Aufnahme in Gefäßendothelien → intrazelluläre Keimvermehrung → Vaskulitis mit Infiltration mononukleärer Zellen → Nekrose, Ödem, Thrombose → klinische Manifestation (ZNS, Lunge etc.).

Coxiella burnetii: Inhalation des Erregers → lokale Vermehrung → Rickettsiämie → granulomatöse Hepatitis mit lympho-monozytären Infiltraten und Riesenzellbildung → interstitielle (atypische) Pneumonie.

Ehrlichia: Zeckenstich → hämatogene Ausbreitung → Befall von Monozyten oder Granulozyten → Morulabildung → Zellerstörung, granulomatöse Entzündung.

Klinik. Fleckfieber: Inkubation: 10–14 Tage. Fieberanstieg, Kontinua, Exanthem, Symptome bedingt durch Gefäßschäden.

Brillsche Krankheit: Rückfall einer ehemals durchgemachten Fleckfiebererkrankung.

Q-Fieber: Inkubation ca. 20 Tage. Atypische Pneumonie, Hepatitis, Endokarditis.

Ehrlichiose: Fieberhafte Allgemeininfektion, Exanthem, Rigor, progressive Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie.

Immunität. Fleckfieber: Bei nachlassender Immunität Rückfallerkrankung.

Q-Fieber: Solide Immunität. Stille Feiungen häufig.

Ehrlichiose: Humorale und zelluläre Immunreaktion.

Labordiagnose. Fleckfieber: Serologie (Weil-Felix-Reaktion).

Q-Fieber: Serologie.

Ehrlichiose: Serologie.

Therapie. Tetracycline, Chloramphenicol.

Prävention. Epidemiologisch: Vektorsanierung. Impfprophylaxe möglich bei exponierten Personen.

Meldepflicht. Fleckfieber: Verdacht, Erkrankung und Tod.

Q-Fieber: Erkrankung und Tod.

VI



Tabelle 24.1. Bartonella: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	gramnegative Stäbchen
aerob/anaerob	microaerophil
Kohlenhydratverwertung	nein
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	ja
Katalase	negativ
Oxidase	negativ
Besonderheiten	hauptsächlich molekularbiologische Differenzierung

Bartonellen (Gattung Bartonella) sind kleine, z.T. leicht gebogene, gramnegative Stäbchen. Die Anzucht der meisten Arten ist schwierig und gelingt nur nach längerer Bebrütung unter speziellen Kulturbedingungen. Einige Bartonella-Arten wurden früher als Rickettsia- bzw. später als Rochalimaea-Spezies bezeichnet (Tabelle 24.1).

Tabelle 24.2. Bartonellen: Arten und Krankheiten

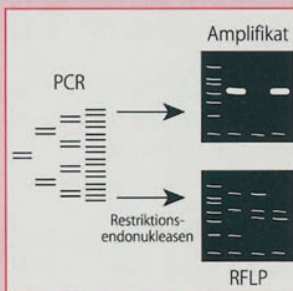
Arten	Krankheiten
B. henselae	Katzenkratzkrankheit bazilläre Angiomatose bazilläre Peliose Fieber, Bakteriämie Endokarditis
B. quintana	Wolhynisches Fieber, Schützengrabenfieber, bazilläre Angiomatose, bazilläre Peliose, Fieber, Bakteriämie, Endokarditis
B. elizabethae	Endokarditis
B. bacilliformis	Oroya-Fieber Verruga peruana

Als humanpathogene Arten sind bisher Bartonella (B.) henselae, B. quintana, B. elizabethae und B. bacilliformis bekannt (Tabelle 24.2). Weitere Bartonellenspezies kommen im Tierreich vor.

24.1 Bartonella henselae

B. henselae (früher Rochalimaea henselae) wurde erstmalig 1987 aus der Blutkultur eines HIV-infizierten Patienten mit Fieber und Bakteriämie angezüchtet und wenig später mit Hilfe der PCR im Hautgewebe von HIV-infizierten Patienten mit bazillärer Angiomatose nachgewiesen. B. henselae ist der erste humanpathogene Erreger, dessen Entdeckung und anschließende taxonomische Einordnung im wesentlichen auf molekularbiologischen Methoden (PCR, 16S-rRNS-Gensequenzanalyse und DNS-DNS-Hybridisierung) beruht.

Beim immunsupprimierten Wirt manifestiert sich die Infektion als bazilläre Angiomatose, bazilläre Peliose, Fieber und Bakteriämie, während beim immunkompetenten Wirt die Katzenkratzkrankheit im Vordergrund steht.



Bartonella henselae erster Erreger, der mittels PCR und DNS-Sequenzierung charakterisiert wurde entdeckt 1990 von Relman et al. und Slater et al.

24.1.1 Beschreibung

Aufbau

B. henselae ist ein kleines ($0,3-0,5 \times 1,0-1,7 \mu\text{m}$), leicht gebogenes Stäbchen mit gramnegativer Zellwand. Es zeigt eine kreiselnde Beweglichkeit, die durch Pili vermittelt wird.



Extrazelluläre Produkte

Sekretionsprodukte sind bisher nicht charakterisiert.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Hierüber gibt es nur unzureichende Daten.

Vorkommen

B. henselae wurde bisher beim Menschen, der Katze und beim Katzenfloh isoliert. Katzen stellen das

natürliche Erregerreservoir dar. Die infizierten Katzen, vorwiegend streunende und junge Tiere, durchlaufen eine über Monate anhaltende Bakteriämie mit *B. henselae*, sind jedoch asymptomatisch.

24.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

B. henselae wurde bisher in den USA, Europa und Australien isoliert. Vermutlich kommt der Erreger weltweit vor.

Übertragung

B. henselae wird durch von Katzen verursachte Kratz- oder Bißwunden auf den Menschen übertragen. Die Übertragung zwischen Katzen erfolgt vermutlich ebenfalls über blutverschmierte Wunden. Eine Übertragung durch den Katzenfloh konnte bisher nicht natürlicherweise nachgewiesen werden, gelang jedoch im Tierexperiment.

Pathogenese

Über die Pathogenese ist wenig bekannt. Im histologischen Präparat findet man *B. henselae* häufig mit Endothelzellen assoziiert, so daß diese die Zielzellen darstellen dürften.

Klinik

Bazilläre Angiomatose. Bazilläre Angiomatose ist eine endothelproliferative Erkrankung, die vorwiegend bei HIV-infizierten Patienten im Spätstadium auftritt. Sie manifestiert sich meist an der Haut (kutane bazilläre Angiomatose). Die Läsionen beginnen meist als kleine, rötliche Papeln und können sich im weiteren Verlauf zu exophytisch wachsenden, z.T. ulzerierenden Knötchen entwickeln. Differentialdiagnostisch sind sie vom Kaposi Sarkom, dem pyogenen Granulom, und, in entsprechenden Endemiegebieten, von der *Verruga peruviana* abzugrenzen. Gelegentlich sind die Läsionen subkutan lokalisiert. Für bazilläre Angiomatose charakteristische Veränderungen sind in der Milz und anderen inneren Organen beschrieben worden.

Bazilläre Peliose. Als bazilläre Peliose (Synonym: bazilläre Peliosis hepatis) wird der Befall innerer

Organe, vorwiegend der Leber und Milz, mit *B. henselae* bezeichnet. Sie betrifft vorwiegend HIV-infizierte Patienten und geht meist mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Übelkeit, Bauchschmerzen und Diarrhoe einher. Histologisch lassen sich im betroffenen Gewebe unterschiedlich große, blutgefüllte Hohlräume (Zysten), ein entzündliches Infiltrat und zahlreiche Bakterien nachweisen.

Fieber und Bakteriämie. Bei HIV-infizierten und anderen immunsupprimierten Patienten kann *B. henselae* Fieber und Bakteriämie hervorrufen. Das Fieber ist rekurrend oder chronisch und von zunehmender Höhe und Dauer. Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Gewichtsverlust kommen häufig vor.

Katzenkratzkrankheit. Hierbei handelt es sich um eine chronische Lymphadenitis, die häufig im Kindes- und jungen Erwachsenenalter auftritt. Als Eintrittspforte dient eine von Katzen verursachte Kratz- oder Bißwunde, wo häufig eine kleine rötliche Papel entsteht. Nach ca. zwei Wochen kommt es zur allmählichen Schwellung eines Lymphknotens proximal zur Eintrittspforte. Am häufigsten sind der Kopf-Hals-Bereich und die Achselregion betroffen. Unspezifische Symptome wie leichtes Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Konjunktivitis und Exanthem können auftreten. Nach 3–6 Monaten bildet sich die Lymphadenitis meist spontan zurück. In 10% der Fälle kommt es zur Einschmelzung, die ein Drainieren bzw. Entfernen des Lymphknotens erfordern kann. Seltener Symptome bzw. Komplikationen sind Neuroretinitis, Enzephalitis, Osteomyelitis und ein disseminierter Verlauf mit hohem Fieber und Befall innerer Organe.

Die Diagnose wurde bisher klinisch-histologisch gestellt, wenn mindestens drei der folgenden vier Kriterien erfüllt waren:

- Katzenkontakt und Nachweis einer Primärläsion distal vom geschwollenen Lymphknoten in der Anamnese,
- positiver Hauttest mit einem Antigen, das aus dem Lymphknotenpunktat von Patienten mit
- Katzenkratzkrankheit gewonnen wurde, histologischer Nachweis einer granulomatösen Lymphadenitis,
- Ausschluß anderer Ursachen einer Lymphadenitis (Tuberkulose, Toxoplasmose, EBV-, CMV-, und HIV-Infektion, etc.).



Heute kann der Erreger direkt im betroffenen Lymphknotengewebe mittels PCR und Anzucht nachgewiesen werden.

Immunität

In Abhängigkeit von der Immunitätslage des Wirts werden Antikörper gegen *B. henselae* gebildet. Über die Rolle der zellulären Abwehr ist bisher wenig bekannt, jedoch läßt das häufige Auftreten von *B.-henselae*-Infektionen bei HIV-Infizierten auf die wichtige Rolle der T-zell-vermittelten Immunität schließen.

Labordiagnose

Molekularbiologische Methoden (PCR, 16S-rRNS-Gensequenzanalyse und RFLP) bilden den Schwerpunkt der Labordiagnose.

Untersuchungsmaterial. Gewebeproben und Blut eignen sich als Untersuchungsmaterial und können für den molekularbiologischen Nachweis und für die Anzucht des Erregers herangezogen werden.

Mikroskopie. *B. henselae* kann im Gewebe mit Hilfe der Warthin-Starry-Färbung, (Versilberungsmethode) lichtmikroskopisch dargestellt werden.

Anzucht. *B. henselae* wächst auf Spezialkulturmedien, die u. a. Blut und Hämin enthalten, nach längerer Bebrütung (bis zu 12 Wochen) unter erhöhter CO₂-Spannung. Die Anzucht gelingt am ehesten aus Blut bzw. aus anderen primär sterilen Untersuchungsmaterialien.

Antikörpernachweis. Für den Antikörpernachweis steht derzeit ein Immunfluoreszenztest zur Verfügung.

Therapie

Für die Behandlung der *B.-henselae*-Infektionen des Immunsupprimierten sind Makrolide (Erythromycin) und Doxycyclin erfolgreich eingesetzt worden. Eine längere Behandlungsdauer (1–3 Monate bzw. lebenslang) wird zur Vermeidung von Rezidiven empfohlen. Tetracyclin, Chloramphenicol, Azithromycin und Clarithromycin sind ebenfalls für die Therapie eingesetzt worden.

Die Katzenkratzkrankheit ist bei Immunkompetenten in der Regel nicht behandlungsbedürftig.

Prävention

Sie besteht in Expositionsprophylaxe.

24.2 Bartonella quintana

B. quintana (früher *Rickettsia quintana* bzw. *Rochalimaea quintana*) ist der Erreger des Schützen-grabenfiebers, einer seit dem ersten Weltkrieg bekannten fieberhaften Erkrankung, die unter schlechten hygienischen Bedingungen endemisch auftritt. In der letzten Dekade wurde *B. quintana* mit Hilfe molekularbiologischer Methoden als Erreger von bazillärer Angiomatose und Peliose, Fieber und Bakteriämie bei HIV-Infizierten und von Endokarditis bei alkohohlkranken bzw. obdachlosen Patienten identifiziert.

B. quintana kommt weltweit vor. Sie wird von der Kleiderlaus (*Pediculus humanus vestimenti*) übertragen. Der Mensch ist das einzige natürliche Reservoir. Während Schützengrabenfieber früher die wichtigste durch *B. quintana* verursachte Infektion darstellte, sind heute die Erkrankungen des immunsupprimierten Wirts in den Vordergrund gerückt.

Schützengrabenfieber. Das Schützengrabenfieber (Fünf-Tage-Fieber, Wolhynisches Fieber) tritt vorwiegend unter hygienischen und sozialen Bedingungen auf, die den Befall des Menschen mit der Kleiderlaus als Vektor begünstigen. Die Inkubationszeit beträgt 15–25 Tage, anschließend setzen Fieber, Kopf- und Knochenschmerzen akut ein. Die Fieberphasen sind von unterschiedlicher Dauer und Intensität und treten häufig periodisch auf. Die Länge des fieberfreien Intervalls beträgt durchschnittlich 5 Tage (daher die Bezeichnung „Fünf-Tage-Fieber“). Die Höhe und Dauer des Fiebers nimmt von einer Phase zur nächsten ab; nach 4–6 Wochen kommt es in der Regel zur Spontanheilung. Die Letalität ist praktisch null.

Bazilläre Angiomatose und Peliose. *B. quintana* kann, ähnlich wie *B. henselae*, bei HIV-infizierten Patienten bazilläre Angiomatose und Peliose hervorrufen.

Endokarditis. *B. quintana* ist ein Erreger der sog. „kulturnegativen“ Endokarditis. Der Erreger wurde zunächst mittels PCR im Herzklappengewebe nachgewiesen; später gelang auch die Anzucht aus



dem Klappengewebe bzw. der Blutkultur. Meist sind Patienten mit chronischem Alkoholabusus und Obdachlose, die mit Kleiderläusen infestiert sind, von der Erkrankung betroffen.

24.3 *Bartonella elizabethae*

B. elizabethae wurde bisher einmal als Erreger der Endokarditis beim Menschen isoliert.

24.4 *Bartonella bacilliformis*

STECKBRIEF
Bartonella bacilliformis wurde als erste Bartonellenspezies im Jahre 1909 von A. L. Barton beschrieben. Er wies den Erreger in Erythrozyten von Patienten mit Oroya-Fieber nach. In einem Selbstversuch infizierte sich der peruanische Medizinstudent D.A. Carrion mit dem Hautgewebe von an Verruga peruana erkrankten Patienten; er erkrankte und verstarb an Oroya-Fieber. Dadurch wurde der ätiologische Zusammenhang der bis dahin als unabhängige Erkrankungen angesehenen Entitäten bewiesen.

24.4.1 Beschreibung

Aufbau

B. bacilliformis besitzt eine gramnegative Zellwand, ist polar begeißelt und beweglich.

Resistenz gegen äußere Faktoren

Hierüber gibt es noch keine systematischen Untersuchungen.

Extrazelluläre Produkte

Der erythrozytendeformierende Faktor (Deformin) mit einem Molekulargewicht von 67 kD führt zur Deformation der Erythrozyten.

Vorkommen

B. bacilliformis wurde bisher beim Menschen und bei der südamerikanischen Sandmücke nachgewiesen. Erkrankte Menschen und asymptomatische Träger stellen das wichtigste Erregerreservoir dar.

24.4.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

B. bacilliformis ist in Peru und angrenzenden Andenregionen endemisch. Ausbrüche treten gelegentlich auf, meist während der warmen Jahreszeit.

Übertragung

B. bacilliformis wird durch die südamerikanische Sandmücke (*Lutzomyia verrucarum* und einige andere *Lutzomyia*-Arten) übertragen.

Pathogenese

B. bacilliformis dringt in menschliche Erythrozyten ein, wo sie sich vermehrt. Die befallenen Erythrozyten haben eine stark verkürzte Lebensdauer (Halbwertszeit im Schnitt 6 Tage) und hämolysieren. Zusätzlich sind das retikuloendotheliale System und die Endothelzellen betroffen.

Klinik

Oroya-Fieber. Diese ist die akute Verlaufsform der Bartonellose. Der Erreger wird durch den Stich der infizierten Sandmücke übertragen. Nach einer Inkubationszeit von ca. 3 Wochen kommt es zum akuten Einsetzen von allgemeinem Krankheitsgefühl, Gelenk- und Knochenschmerzen und Fieber. Das Fieber ist unregelmäßig und remittierend. Im Blutbild ist eine ausgeprägte hypochrome Anämie, meist begleitet von einer mäßigen Leukozytose, nachweisbar. In 10–40% der Fälle verläuft das Oroya-Fieber innerhalb von 2–3 Wochen tödlich. Im weiteren Verlauf nehmen die Intensität und Häufigkeit der Fieberattacken allmählich ab. Häufig erfolgt nach einer Latenzphase der Übergang in das chronische Stadium der Verruga peruana.



Verruga peruana. Das chronische Stadium der Bartonellose tritt meist mit einer Latenz von 30–40 Tagen nach Oroya-Fieber auf und manifestiert sich in Form von pleomorphen Hautläsionen. Bei der miliaren Form entstehen Papeln und Eruptionen im Bereich des Gesichts und der Extremitäten, die Schleimhäute können ebenfalls betroffen sein. Bei der nodulären Form treten hämangiomartige Knoten im Ellenbogen- und Kniebereich auf. Nach 2–3 Monaten bilden sich die Symptome meist spontan zurück. Die Letalität ist praktisch null.

Immunität

Die Infektion mit *B. bacilliformis* hinterläßt, sofern sie überlebt wird, eine bleibende Immunität, die mit der Ausbildung von spezifischen Antikörpern einhergeht.

Labordiagnose

Die Labordiagnose beruht auf dem mikroskopischen Nachweis des Erregers innerhalb von Erythrozyten oder im befallenen Hautgewebe.

Untersuchungsmaterial. Antikoaguliertes Blut und Gewebeprobe von Hautläsionen eignen sich als Untersuchungsmaterial.

Mikroskopie. Der Erreger läßt sich im nach Giemsa gefärbten Präparat lichtmikroskopisch nachweisen.

Anzucht. *B. bacilliformis* wächst auf Blutagar nach 5–6-tägiger Bebrütung unter aeroben Bedingungen. Das Temperaturoptimum liegt bei 25–30 °C.

Antikörpernachweis. Agglutinierende Antikörper können im Serum von Patienten mit Oroya-Fieber und Verruga peruana nachgewiesen werden.

Therapie

Chloramphenicol in einer täglichen Dosis von 4 g ist das Antibiotikum der Wahl. Penicillin, Tetracyclin, Streptomycin und Cotrimoxazol sind ebenfalls erfolgreich eingesetzt worden.

Prävention

Ihr dienen die Expositionsprophylaxe und die Vektorenbekämpfung.



ZUSAMMENFASSUNG: Bartonellen

Bakteriologie. Bartonellen sind zarte gram-negative, z.T. gebogene Stäbchen. Sie sind meist schwer anzüchtbar.

Vorkommen. Außer beim Menschen kommen *B. henselae* bei der Katze und dem Katzenfloh, *B. quintana* bei der Kleiderlaus und *B. bacilliformis* bei der Sandmücke vor.

Übertragung. *B. henselae* wird von der Katze, *B. quintana* durch die Kleiderlaus, und *B. bacilliformis* durch die südamerikanische Sandmücke übertragen.

Klinik. Bazilläre Angiomatose, bazilläre Peliose, Fieber und Bakteriämie: Vorwiegend bei HIV-Infizierten, durch *B. henselae* und *B. quintana* verursacht.

Endokarditis: Bei Obdachlosen und Alkoholikern, vorwiegend durch *B. quintana* verursacht.

Katzenkratzkrankheit: Bei Immunkompetenten, vorwiegend Kindern und Jugendlichen, durch *B. henselae* verursacht.

Schützengrabenfieber: Früher endemisch im Krieg aufgetreten, durch *B. quintana* verursacht.

Oroya-Fieber und Verruga peruana: In Peru und angrenzenden Regionen endemisch, Oroya-Fieber ist die akute und Verruga peruana die chronische Phase einer Erkrankung.

Labordiagnose. Schwerpunkt liegt für *B. henselae*, *B. quintana* und *B. elizabethae* bei molekularbiologischen Nachweismethoden (PCR), Anzucht schwierig. Mikroskopischer Nachweis im Blutaustriech bei *B. bacilliformis*.

Therapie. Mittel der Wahl für Infektionen des Immunsupprimierten sind Makrolide bzw. Tetracycline, für *B. bacilliformis*-Infektionen Chloramphenicol.



Tabelle 25.1. Mycoplasma und Ureaplasma: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	– (fehlende Zellwand)
aerob/anaerob	(fakultativ) anaerob
Kohlenhydratverwertung	fermentativ
Sporenbildung	nein
Beweglichkeit	nicht testbar
Katalase	?
Oxidase	?
Besonderheiten	Mykoplasma: Spiegelei-Kolonie Ureaplasma: Urease

Mykoplasmen und Ureaplasmen sind zwei Gattungen zellwandloser Bakterien aus der Familie der Mycoplasmatataceae (Tabelle 25.1). Mykoplasmen und Ureaplasmen verfügen über ein im Vergleich zu anderen Bakterien besonders kleines Genom und sind die kleinsten außerhalb lebender Zellen vermehrungsfähigen Bakterien. Sie vermehren sich als extrazelluläre Parasiten auf der Oberfläche von Epithelzellen, da sie eine Reihe von Stoffwechselreaktionen nicht durchführen können. Von dort beziehen sie die nötigen Wachstumsstoffe wie Cholesterin, Fettsäuren, einige Aminosäuren und Nukleotide. Sie besitzen weder eine Zellwand noch Mesosomen, Geißeln, Pili oder Kapseln. Auch die Enzymsausstattung ist reduziert: Es fehlen Cytochrome. Im Gegensatz zu den L-Formen (s. S. 179) ist die fehlende Zellwand ein genetisch stabiles Merkmal. Die Zellmembran der Mykoplasmen und der Ureaplasmen enthält Cholesterin, das in der Zellmembran anderer Bakterien nicht vorkommt.

Aus dem Fehlen einer Zellwand leiten sich wichtige Eigenschaften der Mykoplasmen und der Ureaplasmen ab. So sind Mykoplasmen filtrierbar, gegen zellwandwirksame Antibiotika (z.B. Penicilline und Cephalosporine) unempfindlich, besonders empfindlich gegen Schwankungen des osmotischen Druckes, gegen Austrocknung und gegen homologes Antiserum, sowie imstande, eine Vielfalt morphologischer Formen auszubilden (Pleomorphie).

Die wichtigsten humanpathogenen Arten sind in Tabelle 25.2 zusammengefaßt.

Tabelle 25.2. Mykoplasmen, Ureaplasmen: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	atypische Pneumonie Tracheobronchitis Pleuritis Otitis media Myringitis Stevens-Johnson-Syndrom, (Arthritis), (Karditis), (Meningoenzephalitis), (Hämolyse)
<i>M. hominis</i>	Vulvovaginitis Zervizitis aszendierende Genitalinfektionen Prostatitis Pyelonephritis, (Meningitis), (Sepsis)
<i>M. fermentans</i>	fulminante systemische Infektion?
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Zervizitis Urethritis Fertilitätsstörungen Chorioamnionitis Abort, Frühgeburt Neugeborenen-Pneumonie Neugeborenenmeningitis, -sepsis

In Zellkulturen und -medien können Mykoplasmen als störende Kontaminanten vorkommen, weshalb in der experimentellen Medizin Gewebekulturen stets auf Mykoplasmenfreiheit geprüft werden müssen. Wegen ihrer Kleinheit und der dadurch bedingten Filtrierbarkeit entziehen sie sich leicht dem Nachweis, wenn nicht gezielt nach ihnen gesucht wird.

1937 isolierten Dienes und Edsall die ersten Mykoplasmen von Menschen und gaben ihnen den Namen „Pleuro-Pneumonia-Like-Organisms“, abgekürzt PPLO.

1942 wurde die „Primär atypische Pneumonie“ von der „typischen“ durch Pneumokokken hervorgerufene Lobärpneumonie radiologisch abgetrennt.

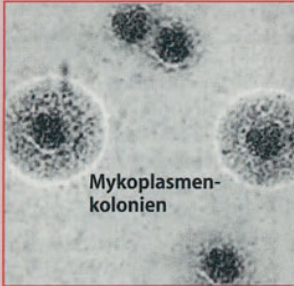
1944 isolierte Eaton das „Eaton-Agent“, einen der Erreger von atypischer Pneumonie des Menschen.

1945 wies Shepard bei der nichtgonorrhöischen Urethritis *Ureaplasma urealyticum* nach, und 1962 gelang es Chanock und Mitarbeitern, das „Eaton-Agent“ auf einem zellfreien Kulturmedium anzuzüchten und als Mykoplasma zu identifizieren.



25.1 Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma (*M.*) pneumoniae ist der Erreger der primär atypischen Pneumonie (PAP), einer bei Jugendlichen vorkommenden Pneumonie mit Kälteagglutininbildung.



Mykoplasmenkolonien

Mykoplasmen spiegeleiförmige Kolonien auf pferdeserumhaltigen Kulturmedien entdeckt 1898 von Nocard und Roux bei Rindern, 1937 von Dienes und Edsall beim Menschen

25.1.1 Beschreibung

Aufbau

Der Aufbau folgt dem Bauplan der Mykoplasmen.

Extrazelluläre Produkte

Mykoplasmen können Proteasen, Ureasen und Nucleasen freisetzen; deren Rolle in der Pathogenese ist allerdings unklar. Von größerer Bedeutung scheint die Produktion von H_2O_2 zu sein.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Mykoplasmen sind sehr austrocknungsempfindlich, so daß sie nur auf direktem Weg übertragen werden.

Vorkommen

Der Mensch ist das einzige Reservoir von *M. pneumoniae*. Dort besiedelt der Erreger die Epithelzellen des Respirationstraktes.

25.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Infektionen durch *M. pneumoniae* sind weltweit verbreitet. Sie werden dort begünstigt, wo Menschen

auf engen Raume zusammenleben, so in Schülerheimen, Flüchtlingslagern oder Notwohnungen.

Am häufigsten sind 5–15jährige betroffen, d.h. Schulkinder und Jugendliche; bei Kindern unter 5 Jahren verlaufen die Infektionen mit *M. pneumoniae* meist subklinisch. Der Anteil von mykoplasmenbedingten Pneumonien an der Gesamtzahl der Lungenentzündungen in der genannten Altersgruppe beträgt etwa 15%.

Übertragung

M. pneumoniae wird durch Tröpfcheninfektion übertragen.

Pathogenese

Zielgewebe. Zielzellen sind die Flimmerepithelzellen des Respirationstraktes, die zerstört werden.

Adhäsion. Mittels eines 168 kD-Proteins am terminalen Ende des filamentösen Erregers bindet sich *M. pneumoniae* an einen neuraminsäurehaltigen Glykoproteinrezeptor an der Zilienbasis von Respirationsepithelzellen (Abb. 25.1).

Etablierung, Invasion. Der Erreger dringt in der Regel nicht in die Zelle ein, sondern verbleibt entweder auf der Zelloberfläche oder befällt den Interzellularraum.

Gewebeschädigung. Die von *M. pneumoniae* produzierten Superoxidmoleküle gelangen in die Wirtszellen und hemmen dort die Katalase. Demzufolge reichern sich Peroxide intrazellulär an und hemmen zusammen mit den Superoxiden die Superoxiddismutase. Diese Prozesse verursachen eine Ziliostase und eine Zerstörung der Zelle. Darüber hinaus interferiert *M. pneumoniae* auf verschiedene Weise mit dem Immunsystem, so durch Induktion von Kälteagglutininen, polyklonale B-Zell-Aktivierung, zirkulierende Immunkomplexe, Unterdrückung einer Tuberkulinreaktion und T-Zell-Stimulation, so daß eine Autoimmunkomponente bei der Pathogenese diskutiert wird (Abb. 25.1).

Klinik

Pneumonie. *M. pneumoniae* ruft die primär atypische Pneumonie (PAP), eine interstitielle Pneumonie, hervor. Nach einer Inkubationszeit von 12–20 Tagen beginnt die Erkrankung mit Fieber, Kopfschmerzen und Hustenreiz. Es werden geringe



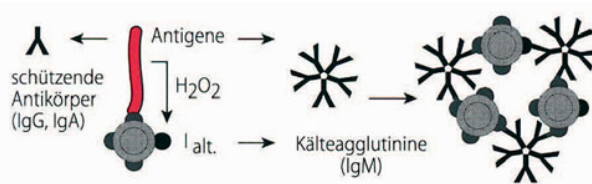
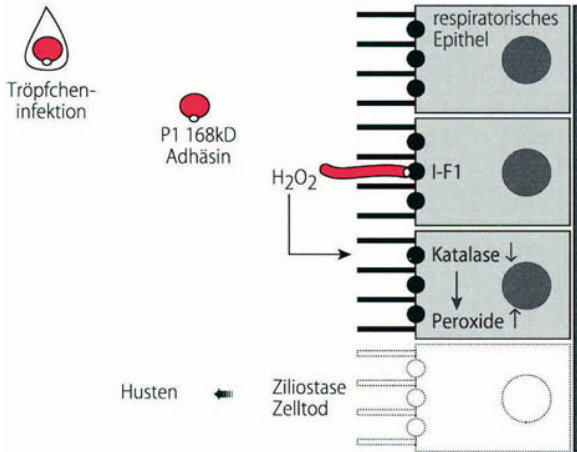


Abb. 25.1. Pathogenese der Mycoplasma-pneumoniae-Infektion

Mengen Sputum produziert. Das entzündliche Exsudat enthält Epithelzellen, polymorphkernige Granulozyten und Makrophagen. Peribronchial finden sich Lymphozyten und Plasmazellen.

Die Krankheit heilt innerhalb von 2–6 Wochen ab, tödliche Verläufe sind selten. Differentialdiagnostisch sind Ornithose, Q-Fieber, Legionellen-Infektionen und Viruspneumonien zu berücksichtigen.

Andere Erkrankungen des Respirationstraktes. Bei ca. 7% der *M.-pneumoniae*-Infektionen tritt ein Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme maius, auf. Es ist charakterisiert durch erythematöse Bläschen, Blasen und Plaques, v.a. an den Übergängen von Haut zu Schleimhaut. Weitere Läsionen können an der Bindehaut, dem Gastrointestinal- und dem Urogenitaltrakt beobachtet werden. Die Läsionen klingen nach 1–2 Wochen wieder ab. Differentialdiagnostisch muß an Infektionen mit Legionellen, Adenoviren und Influenza-B-Virus gedacht werden.

Weitere Manifestationen. Im Rahmen von *M.-pneumoniae*-Infektionen wird eine Reihe weiterer Krankheiten beschrieben, die gelegentlich sehr

schwerwiegende Verläufe zeigen und zum Teil mit der Induktion von Kälteagglutininen und anderen immunpathologischen Prozessen in Verbindung gebracht werden: Raynaud-Phänomen, Karditis, Meningitis (Enzephalitis), Myelitis, Arthritis.

Immunität

Hauptträger der Immunität bei Mykoplasma-Infektionen sind lokale IgA-Antikörper auf den Schleimhäuten des Respirations- bzw. des Urogenitaltraktes. Daneben finden sich zunächst IgM-, dann IgG-Antikörper im Serum. Für den Infektionsschutz sind diese unwesentlich; sie sind für die KBR (s.u.) von diagnostischem Nutzen. Eine Schutzimpfung gegen *M.-pneumoniae*-Infektionen gibt es nicht.

Bei 50% der Patienten mit Infektionen durch *M. pneumoniae* finden sich Kälteagglutinine. Es handelt sich um Autoantikörper, die mit dem I-Antigen der autologen Erythrozyten reagieren. Die Entstehungsweise dieser Kälteagglutinine ist noch unbekannt; sie sind nicht auf Mykoplasmeninfektionen beschränkt.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt beim Antikörpernachweis.

Untersuchungsmaterial. Bei Infektionen des Respirationstraktes entnimmt man Rachenabstriche oder Sputum.

Vorgehen im Labor. Die Anzucht gelingt auf Spezialkulturmedien, deren entscheidender Bestandteil Pferdeserum als Cholesterinquelle ist. Die Bebrütung erfolgt unter mikroaerophilen Bedingungen über 2–3 Wochen. Es bilden sich charakteristische „Spiegeleikolonien“ (s. Steckbrief). Aufgrund ihrer Membranantigene und biochemischen Leistungen lassen sich die einzelnen Mykoplasmenarten voneinander unterscheiden. Derartige Untersuchungen werden nur in Speziallaboratorien durchgeführt.

Als serologisches Verfahren zum Antikörpernachweis beim Patienten steht eine KBR mit Mykoplasmen-Antigen für die Diagnostik der Mykoplasmen-Pneumonie zur Verfügung.

In letzter Zeit sind die Diagnostikmöglichkeiten durch Gensondenverfahren und Antigennachweise erweitert worden.

Therapie

Mykoplasmen sind gegen Tetracycline und Makrolide empfindlich. Als Mittel der ersten Wahl gelten Makrolide (z.B. Erythromycin), bei Erwachsenen können auch Tetracycline eingesetzt werden. β -Laktamantibiotika sind wegen des Fehlens einer Zellwand als Angriffspunkt unwirksam.

Die Therapie verkürzt die symptomatische Phase, jedoch lassen sich die Erreger noch wochenlang nach Therapieende aus dem Respirationstrakt anzüchten; der Erfolg der Therapie auf extrapulmonale Manifestationen ist unbekannt.

Prävention

Da die *M. pneumoniae*-Infektion durch Tröpfcheninfektion übertragen wird, sind präventive Maßnahmen wirkungslos. Eine Schutzimpfung existiert nicht; im Gegenteil, bisherige Schutzimpfungen haben bei Reexposition eher zu stärkeren Krankheitsbildern geführt.

25.2 *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*

Im Gegensatz zu *M. pneumoniae* sind *M. hominis* und *Ureaplasma (U.) urealyticum* fakultativ pathogene Krankheitserreger (Tab. 25.2). Besondere Virulenzfaktoren sind nicht bekannt. Man muß sie als ursächliche Krankheitserreger in Betracht ziehen, wenn sie wiederholt in größeren Mengen nachweisbar sind, die physiologische Standortflora reduziert ist und entsprechende klinische Symptome vorliegen.

U. urealyticum unterscheidet sich von Mykoplasmen durch seine Fähigkeit zur Harnstoffspaltung. *M. hominis* und *U. urealyticum* besiedeln den Urogenitaltrakt, wo sie den Epithelzellen aufsitzen. *M. hominis* und *U. urealyticum* werden sexuell oder bei der Geburt übertragen. Bei häufigem Partnerwechsel kann die Häufigkeit, mit der *M. hominis* von der Urogenitalschleimhaut isoliert wird, bis zu 60% ansteigen.

M. hominis und *U. urealyticum* sind an Erkrankungen des Urogenitaltraktes ursächlich beteiligt, die sich als Urethritis beim Mann bzw. als Zervizitis bei der Frau manifestieren. Ca. 20–30% aller Fälle von nichtgonorrhöischer Urethritis beim Mann und etwa 15% der Fälle von chronischer Prostatitis sind durch *U. urealyticum* hervorgerufen. Bei 10–15% aller Pyelonephritis-Fälle finden sich Mykoplasmen im Harntrakt; die gefundenen Zahlen liegen allerdings meist unter den signifikanten Grenzwerten (s. u.).

Ureaplasmen-Infektionen des Neugeborenen.

In den letzten Jahren konnte *U. urealyticum* als bedeutsamer Erreger von Neugeboreneninfektionen erkannt werden. Bei 40–80% der jüngeren Frauen kann der Erreger aus Vagina oder Zervix, in 3% der Fälle sogar aus dem Endometrium isoliert werden. Von diesen Quellen ausgehend, kann sich eine oft asymptomatische Chorioamnionitis entwickeln, die schließlich zur Infektion des Kindes führt, und zwar sowohl perinatal als auch intrauterin (IgM-Nachweis beim Kind).

Die Infektion des Kindes kann zum Abort oder zur Frühgeburt führen. Es kann eine Pneumonie entstehen und der hierdurch bedingte erhöhte Bedarf an Sauerstoff die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie (chronische Lungenkrankheit des unreif Geborenen) begünstigen.

Des weiteren konnte *U. urealyticum* als Erreger von neonataler Meningitis und Sepsis isoliert werden.

Die Diagnostik beruht auf dem Nachweis der Erreger aus Abstrichen oder Sekreten aus dem Urogenitaltrakt. Sie lassen sich auf pferdeserumhaltigen Spezialkulturen innerhalb von vier Tagen unter anaeroben Bedingungen anzüchten; die Identifizierung erfolgt im Routinelabor aufgrund der Mikrokolonienmorphologie (Spiegelei) und des Ureasenachweises bei *M. hominis* (Farbumschlag im Medium) bei *U. urealyticum*.

Zum Schutz des Neugeborenen sollten die Geburtswege präpartal saniert werden. Es besteht keine Meldepflicht.





ZUSAMMENFASSUNG: Mykoplasmen, Ureaplasmen

Bakteriologie. Zellwandlose Bakterien, benötigen cholesterinhaltige Kulturmedien zum Wachstum.

Vorkommen. Extrazellulär auf Schleimhautzellen verschiedener Wirtsspezies sowie in Gewebekulturmedien.

Resistenz gegen äußere Einflüsse. Empfindlich gegenüber osmotischen Druckschwankungen und Austrocknung.

Epidemiologie. Weltweit.

Zielgruppe. Keine besondere Zielgruppe.

Übertragung. Tröpfcheninfektion (*M. pneumoniae*), Geschlechtsverkehr und intrapartal (*M. hominis*, *U. urealyticum*).

Pathogenese. Infektionen des Respirationstrakts (*M. pneumoniae*) bzw. des Urogenitaltrakts und von Neugeborenen (*M. hominis*, *U. urealyticum*). H_2O_2 -Bildung durch *M. pneumoniae* auf Flimmerepithelzellen. Bei *M. hominis* und *U. urealyticum* keine besonderen Virulenzfaktoren bekannt.

Klinik. Primär atypische Pneumonie (PAP), nichtgonorrhöische Urethritis, Zervizitis, Neugeboreneninfektionen

Diagnose. Erregeranzüchtung, KBR bei PAP.

Therapie. Tetracycline, Makrolide.

VI



Tabelle 26.1. Chlamydia: Gattungsmerkmale

Merkmal	Merkmalsausprägung
Gramfärbung	} entfallen, da obligat intrazellulär
aerob/anaerob	
Kohlenhydratverwertung	
Sporenbildung	
Beweglichkeit	
Katalase	
Oxidase	obligat intrazellulär Elementar-, Initialkörperchen
Besonderheiten	

Chlamydien sind eine Gattung sehr kleiner, obligat intrazellulärer Bakterien. Ihre obligat intrazelluläre Vermehrung beruht auf der fehlenden Eigensynthese von Nukleotiden (Tabelle 26.1).

Chlamydia ist die einzige Gattung der Familie der Chlamydiaceae. Es werden die 3 humanpathogenen Spezies Chlamydia (*C.*) trachomatis, *C. pneumoniae* und *C. psittaci* voneinander abgegrenzt (Tabelle 26.2.).

Chlamydien enthalten, wie andere Bakterien auch, DNS und RNS, Ribosomen, eine zytoplasmatische Membran und eine Zellwand, die im Aufbau der Wand gramnegativer Bakterien entspricht; es fehlt jedoch die bei gramnegativen und grampositiven Bakterien vorhandene Peptidoglykanschicht. Da den Chlamydien Enzyme für die Synthese von ATP, GTP, UTP fehlen, sind sie auf eukaryonte Wirtszellen als Nukleotid-Quelle angewiesen: Sie verhalten sich als **Energieparasiten**. Chlamydien liegen in einer extrazellulären und in einer intrazellulären stoffwechselaktiven Form vor:

Elementarkörperchen. Die extrazelluläre Form (Elementarkörperchen) ist ein kugelförmiges Bakterium von 0,25–0,3 µm Durchmesser, das von einer dreischichtigen Zellwand umgeben wird, die grundsätzlich ähnlich aufgebaut ist wie die Zellwand anderer gramnegativer Bakterien. Allerdings ist die Endotoxin-Aktivität deutlich geringer. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß die Fettsäuren

Tabelle 26.2. Chlamydien: Arten und Krankheiten

Arten	Krankheiten
<i>C. trachomatis</i>	
Serotypen A–C	Trachom
Serotypen D–K	Urethritis Zervizitis aszendierende Genitaltraktinfektionen Konjunktivitis, Ophthalmia neonatorum Pneumonie (Neugeborene)
Serotypen L1–L3	Lymphogranuloma venereum
<i>C. psittaci</i>	Psittakose (Ornithose)
<i>C. pneumoniae</i>	Pneumonie Assoziation mit koronarer Herzkrankheit und Herzinfarkt?

des Lipid-A-Moleküls länger und stärker verzweigt sind als sonst üblich. Das Elementarkörperchen ist die **infektiöse Form** der Chlamydien.

Initialkörperchen. Hierbei handelt es sich um die intrazelluläre Form. Der Durchmesser beträgt 1 µm. Es wird von einer flexiblen dreischichtigen Zellwand umgeben. Das Initialkörperchen ist **nicht infektiös**.

Einschlußkörperchen. Vermehren sich die Chlamydien intrazellulär zu hohen Zahlen, so bilden sie das Einschlußkörperchen. Es ist von einer Vakuolen-Membran umgeben und häufig kernnah lokalisiert.

Vermehrung. Für die intrazelluläre Vermehrung der Chlamydien eignen sich Kulturen von McCoy-Zellen oder Hep2-Zellen.

Der Vermehrungszyklus der Chlamydien nimmt ca. 48 h in Anspruch. Er beginnt mit der Anheftung des Elementarkörperchens an die Membran der Zelle (Abb. 26.1). Ein cysteinreiches Membranprotein von Chlamydien wirkt als Adhäsion. Dann senkt sich das Elementarkörperchen durch Invagination in die eukaryonte Zelle ein. Im Inneren der Zelle sind die Chlamydien in einer Vakuole eingeschlossen; die Fusion mit Lysosomen wird durch sie verhindert (Abb. 26.1).

Etwa 1–2 h nach der Infektion bilden sich die eingedrunghenen Elementarkörperchen zu Initialkörperchen



perchen um, und 12 h nach Infektion beginnen diese, sich durch Teilung zu vermehren. Es entsteht ein in rascher Ausdehnung begriffene Varuole voller Chlamydien unterschiedlicher Entwicklungsstadien, der bei perinukleärer Lage den Kern eindellen kann (Abb. 26.1). Nach 2–3 Tagen rupturiert die befallene Zelle, die durch Kondensation entstandenen Elementarkörperchen werden freigesetzt und können wiederum andere Zellen befallen.

Der Begriff Chlamydien leitet sich von chlamys (gr. der Mantel) ab. 1907 wies v. Prowazek Ein-

schlußkörperchen in Konjunktival-Epithelzellen von Trachom-Patienten nach, und drei Jahre später wurden derartige Einschlußkörperchen auch bei der Säuglings-Blenorrhoe und bei der nicht-gonorrhoeischen Urethritis gesehen. Während der Epidemie von 1929–1930 entdeckte Levinthal in Geweben von infizierten Papageien charakteristische Einschlußkörperchen. Den ursächlichen Zusammenhang mit der Ornithose bewies Bedson (1930).

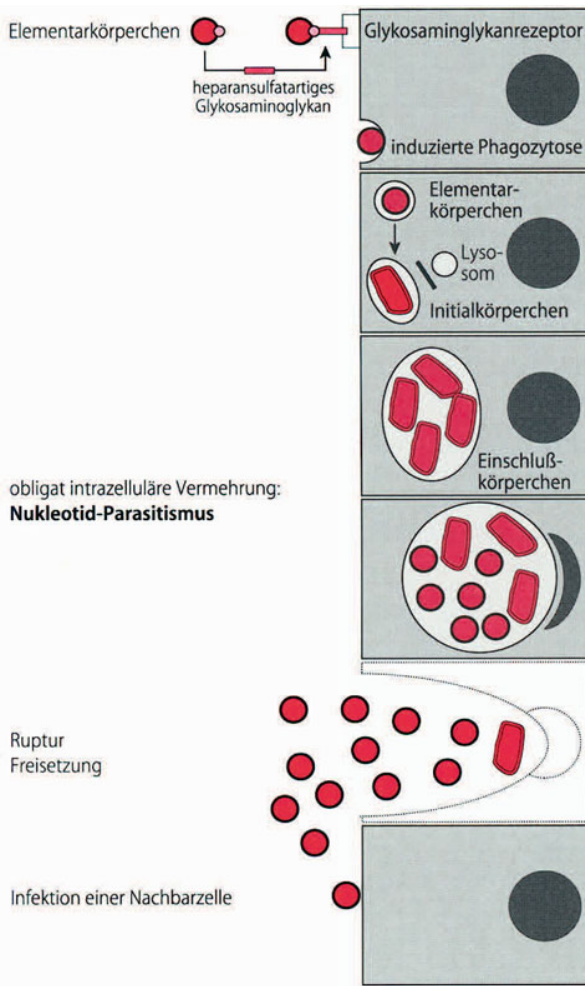
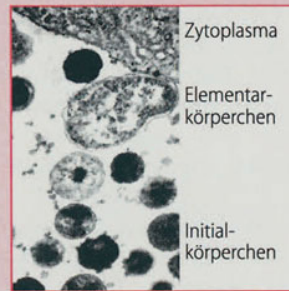


Abb. 26.1. Pathogenese der Chlamydieninfektion

26.1 Chlamydia trachomatis, Serotyp A–C

Die Serotypen A–C von *C. trachomatis* sind verantwortlich für das Trachom, eine chronisch-granulomatöse Entzündung der Augenbindehaut, die weltweit die häufigste Ursache der Erblindung ist.



Chlamydien intrazelluläre Elementar- und Initialkörperchen, entdeckt 1907 von Ludwig Halberstädter und Stanislaus von Prowazek (*C. trachomatis*), 1930 von Levinthal und Bedson (*C. psittaci*)

STECKBRIEF

26.1.1 Beschreibung

Aufbau

C. trachomatis zeigt den oben beschriebenen Aufbau der Chlamydien und vermehrt sich gemäß dem Vermehrungszyklus.

Extrazelluläre Produkte

Sezernierte Produkte sind bisher nicht charakterisiert, jedoch sind Gene für ein Sekretionssystem nachgewiesen worden.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Die Erreger des Trachoms sind gegen Einflüsse aus der Umgebung sehr empfindlich; sie überleben außerhalb von lebenden Zellen nur für sehr kurze Zeit. Ihre Ausbreitung erfolgt durch direkten Kontakt (Schmierinfektion).

Vorkommen

Das Vorkommen der Serotypen A–C ist auf den Menschen beschränkt. Der Erreger findet sich im Konjunktivalepithel des Auges.

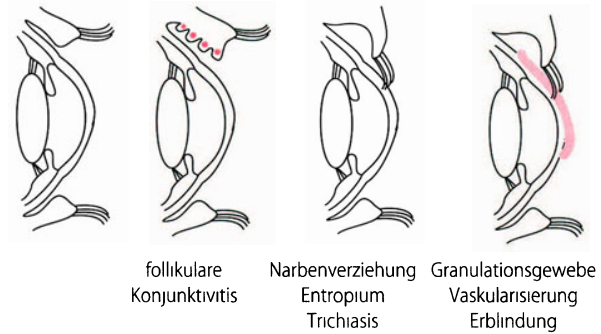


Abb. 26.2. Pathogenese der Trachoms

26.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Weltweit sind ca. 500 Mio Menschen am Trachom erkrankt. Die Krankheit ist in Ägypten, China und Indien endemisch; dort stellt sie die häufigste Ursache der Erblindung dar. Sie tritt bereits im Kindesalter auf. Die Verbreitung des Trachoms wird durch mangelnde Hygiene bei gleichzeitig niedrigem Lebensstandard gefördert.

Übertragung

Die Übertragung erfolgt durch Schmierinfektion innerhalb enger Lebensgemeinschaften, insbesondere der Familie.

Pathogenese

Zielgewebe der Serotypen A–C von *C. trachomatis* sind die Konjunktivalzellen. Der Erreger vermehrt sich intrazellulär und tötet die Zelle ab (Abb. 26.1). Da die Abwehr auf T-zell-abhängigen Immunreaktionen beruht, sind aktivierte Makrophagen involviert, die beim Absterben lysosomale Enzyme freisetzen. Diese wiederum verstärken die entzündliche Reaktion. Es kommt zur **Follikelbildung** (Abb. 26.2).

Klinik

Das Trachom (gr. Rauheit; Synonyme: Granulose, Körnerkrankheit der Bindehaut, Ägyptische Augenentzündung) ist eine schwere, chronisch verlaufende Keratokonjunktivitis, die häufig zur Erblindung führt.

Nach Erstinfektion bildet sich innerhalb von 5–7 Tagen eine akute eitrig Konjunktivitis aus. Dabei entwickeln sich in der Konjunktiva des Oberlids die typischen Follikel, grauglasige, bis zu 1 mm große Körner, die sich aus Makrophagen und Lymphozyten zusammensetzen (Abb. 26.2). Die Entzündung chronifiziert und führt zur Vernarbung der Lider, die sich augenwärts verziehen (Entropium); die Wimpern reiben auf der Hornhaut (Trichiasis) (Abb. 26.2). Dies führt zu schmerzhaften kornealen Erosionen mit Sekundärinfektionen durch eitererregende Bakterien. Die Kornea wird durch eine dünne Schicht von Granulationsgewebe (Pannus) überzogen, das allmählich vaskularisiert (Abb. 26.2). Sie trübt ein, was schließlich zur Erblindung führt. Hierbei ist die Kornea porzellanweiß-opak verändert.

Immunität

C. trachomatis induziert die Bildung von Antikörpern und von spezifischen T-Zellen. Bei der Pathogenese des Trachoms spielen T-zell-abhängige Immunreaktionen sicherlich eine Rolle. Aus tierexperimentellen Studien geht hervor, daß nur die Kombination von CD4- und CD8-Zellen einen Schutz gegen *C. trachomatis* aufbaut. Invasive Infektionen führen zur Produktion von spezifischen IgG- bzw. IgM-Antikörpern, deren protektive Bedeutung vermutlich gering ist.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der mikrobiologischen Diagnose liegt in der Anfärbung des Erregers mittels markierter Antikörper und in der Anwendung molekularbiologischer Verfahren.



Untersuchungsmaterial. Bei der Materialgewinnung muß darauf geachtet werden, daß Epithelzellen gewonnen werden, was für den Patienten schmerzhaft ist.

Mikroskopie. Da den Chlamydien die Peptidoglykanschicht fehlt, sind sie nach Gram nicht anfärbbar; außerdem sind sie als obligat intrazelluläre Bakterien auf künstlichen Nährböden nicht anzüchtbar.

Ein direkter mikroskopischer Nachweis ist dagegen möglich mittels Immunfluoreszenz, wobei die Chlamydien mit monoklonalen Antikörpern angefärbt und sichtbar gemacht werden.

Molekulare Nachweisverfahren. Aufwendiger und teurer, aber sensitiver ist der Nachweis mittels Gensonde oder Gen-Amplifikationsverfahren (z. B. Ligasekettenreaktion). Bei beiden Methoden kann man zwischen vermehrungsfähigen und abgestorbenen Chlamydien nicht unterscheiden.

Zellkultur. Zur Überprüfung der Vermehrungsfähigkeit kann man Chlamydien in Zellkulturen anzüchten und dann mittels Immunfluoreszenz mikroskopisch sichtbar machen.

Therapie

Die Wirksamkeit der lokalen Therapie mit Tetracyclinen ist gering. Die Therapiemöglichkeiten des Trachoms sind wegen des sozio-ökonomischen Standards in den betroffenen Ländern sehr eingeschränkt.

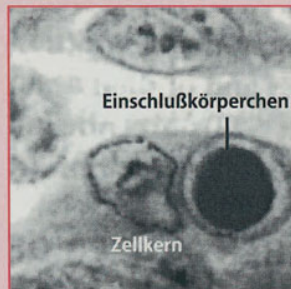
Prävention

Allgemeine Maßnahmen. Eine effektive Prophylaxe in betroffenen Regionen kann nur in der persönlichen Hygiene bestehen. V.a. gilt es, Kinder vor der Infektion zu schützen. Bei bereits Erkrankten liegt das Schwergewicht auf der Verhinderung von Progression mit Pannusbildung und Erblindung. Eine Schutzimpfung gegen das Trachom gibt es nicht.

Meldepflicht. Eine Meldepflicht besteht für das Trachom bei Erkrankung und Tod (§ 3 BSeuchG).

26.2 Chlamydia trachomatis, Serotypen D–K

Die Serotypen D–K von *C. trachomatis* besitzen eine große Bedeutung als Erreger unspezifischer Genitalinfektionen. Die Organlokalisation ähnelt den Verhältnissen bei Gonorrhoe; systemische Infektionen, wie sie gelegentlich bei *N.gonorrhoeae*-Infektionen auftreten, fehlen aber. Unter der Geburt kann das Neugeborene infiziert werden.



Chlamydia trachomatis
Einschlusskörperchen und eingedellter Zellkern entdeckt 1907 von Ludwig Halberstädter und Stanislaus von Prowazek

26.2.1 Beschreibung

Aufbau

C. trachomatis zeigt den oben beschriebenen Aufbau der Chlamydien und vermehrt sich gemäß dem Vermehrungszyklus (Abb. 26.1, s. S. 442).

Extrazelluläre Produkte

Sezernierte Produkte sind bisher nicht charakterisiert.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Auch diese Chlamydien sind nicht umweltresistent und sterben in der Außenwelt schnell ab.

Vorkommen

Auch die Serotypen D–K kommen nur beim Menschen vor.

26.2.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Die genitale Chlamydieninfektion gehört zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionen. Beim



Männern werden ca. 50% aller nicht-gonorrhöischen Urethritiden durch die Serotypen D–K von *C. trachomatis* verursacht. Bei Frauen verläuft die Infektion symptomärmer als beim Mann, so daß Frauen als mögliche Infektionsquellen oft unerkannt bleiben.

Übertragung

Serotyp D–K von *C. trachomatis* wird auf das Neugeborene beim Durchtritt durch den Geburtskanal, bei Erwachsenen durch Schmierinfektion bzw. durch Geschlechtsverkehr übertragen.

Prävention

Ähnlich wie beim Trachom hat die genitale Chlamydieninfektion eine starke Tendenz zur Narbenbildung und ist daher eine häufige Ursache der sekundären Sterilität.

Klinik

Genitale Infektion. Nach einer Inkubationszeit von 2–6 Wochen entwickelt sich beim Mann eine akut bis chronisch verlaufende eitrige Urethritis; Prostata und Nebenhoden sind nur selten beteiligt.

Bei der Frau ruft *C. trachomatis* eine akute oder subakute eitrige Urethritis und in der Folge aufsteigend Zervizitis und Salpingitis hervor. Häufig verlaufen die Infektionen bei Frauen subklinisch. Salpingitiden durch *C. trachomatis* gehen oft einer aufsteigenden Genitalinfektion (PID, engl. pelvic inflammatory disease) voraus und sind damit eine häufige Ursache der erworbenen Sterilität.

Reiter-Syndrom. Als Folge einer *C. trachomatis*-Infektion entstehen in 4–5% reaktive Arthritiden oder ein Symptomenkomplex aus Urethritis, Arthritis und Konjunktivitis (Reiter-Trias). Insbesondere werden die kleineren, distalen Gelenke und die kleinen Wirbelgelenke befallen. Der Verlauf der chlamydienbedingten reaktiven Arthritis ist i. a. gutartig.

Neugeboreneninfektionen. Eine Übertragung unter der Geburt führt bei Neugeborenen zu Konjunktividen oder Pneumonien. Während die interstitielle Pneumonie bei reifen Neugeborenen verhältnismäßig gutartig verläuft, sind Frühgeborene durch die Pneumonie aufs höchste gefährdet. Die Credésche Prophylaxe verhindert okuläre Chlamydieninfektionen nicht. Die Einschlußkörperchen-Konjunktivitis nimmt in der Regel einen gutartigen Verlauf; sie heilt nach 3–16 Monaten

spontan, bei Therapie jedoch innerhalb von 2–3 Tagen aus.

Diagnostik

Schwerpunkte der mikrobiologischen Labordiagnose sind Zellkultur, der Genom- bzw. der Antigennachweis.

Untersuchungsmaterialien. Im Falle einer genitalen Chlamydieninfektion gewinnt man bei der Frau einen Zervixabstrich, beim Mann einen Urethralabstrich. Zum Nachweis des Erregers bei okulären Chlamydieninfektionen dienen Konjunktivalabstriche.

Anzucht. Als Goldstandard des Nachweises einer *C. trachomatis*-Infektion gilt der kulturelle Nachweis in einer Zellkultur. Dies setzt jedoch voraus, daß Patientenmaterial in Spezialtransportmedien eingepflegt wird und gekühlt innerhalb von vier Stunden oder tiefgefroren in das mikrobiologische Labor geschickt wird. Da diese Vorbedingungen häufig nicht einzuhalten sind, ist der kulturelle Nachweis speziellen Fragestellungen vorbehalten. Die innerhalb von 2–3 Tagen gewachsenen Chlamydien lassen sich mit Hilfe von markierten monoklonalen Antikörpern darstellen.

Antigen-Nachweis. Zum Nachweis von Elementarkörperchen im Abstrichmaterial eignen sich monoklonale Antikörper gegen den hitzestabilen Lipid-Kohlenhydratkomplex (LPS) in der Zellwand, der überwiegend genuspezifische Epitope enthält; eine Speziesdifferenzierung erlaubt der Nachweis dieser Antigene daher nicht. Daneben enthält die Zellwand Typenantigene, im wesentlichen äußere Membranproteine, die sowohl zur Spezies- als auch zur Typenidentifikation eingesetzt werden. Die immunologische Methode hat den Vorteil, daß neben lebenden auch abgestorbene Chlamydien erfaßt werden. Die monoklonalen Antikörper sind entweder fluoreszenz- oder enzymmarkiert.

Gen-Nachweis. Zum Gen-Nachweis ist für *C. trachomatis* eine Gensonde etabliert. Diese reagiert weder mit *C. pneumoniae* noch mit *C. psittaci*. Bei Einsatz der PCR oder der Ligasekettenreaktion werden Abschnitte aus dem Bereich der Gene für das Hauptmembranprotein oder aus dem kryptischen Plasmid verwendet. Ihr Vorteil liegt in der hohen Sensitivität und Spezifität.



Antikörper-Nachweis. Der Stellenwert der serologischen Diagnostik von genitalen Chlamydieninfektionen ist strittig. Sicher ist, daß es bei invasiven Chlamydieninfektionen wie z.B. der Pneumonie oder einer reaktiven Arthritis bzw. beim Reitersyndrom nach einer Chlamydieninfektion zu einem Antikörperanstieg kommt. Bei Erstinfektionen sind IgM-Antikörper nachweisbar, bei Reinfektionen ein IgG-Titeranstieg. Bei der Interpretation des Antikörpernachweises muß eine mögliche Kreuzreaktivität gegenüber *C. pneumoniae* und *C. psittaci* berücksichtigt werden. Mikroimmunfluoreszenztests haben den Vorteil einer verbesserten Spezies-Spezifität, sind jedoch in der Beurteilung aufwendig.

Therapie

Zur Therapie okulogenitaler Infektionen eignen sich Tetracycline (z. B. Doxycyclin) oder Makrolide (z. B. Erythromycin). Letztere kommen dann zum Einsatz, wenn die Anwendung von Tetracyclinen wie z. B. bei Schwangeren oder Kindern kontraindiziert ist. Bei genitalen Infektionen ist die Therapie des Partners zur Verhütung von Reinfektionen erforderlich. Als Therapiedauer genügt eine Woche.

Prävention

Eine sexuelle Übertragung läßt sich durch Expositionsprophylaxe, z. B. durch Kondome, verhindern; zur Vermeidung von Ping-Pong-Infektionen ist die Behandlung aller infizierten Sexualpartner erforderlich. Schmierinfektionen können durch allgemeine Hygienemaßnahmen reduziert werden.

26.3 Chlamydia trachomatis, Serotypen L1–L3

Die Serotypen L1–L3 von *C. trachomatis* verursachen das Lymphogranuloma inguinale (venereum), eine der vier meldepflichtigen „Geschlechtskrankheiten“. Die Krankheit ist hierzulande selten.

26.3.1 Beschreibung

Aufbau

Der Aufbau und der Vermehrungszyklus entsprechen dem von *C. trachomatis* (s. S. 441).

Extrazelluläre Produkte

Sezernierte Produkte sind bisher nicht charakterisiert.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Auch diese Chlamydien sind nicht umweltresistent und sterben in der Außenwelt schnell ab.

Vorkommen

Der Mensch ist das einzige natürliche Reservoir für die Serotypen L1–L3 von *C. trachomatis*.

26.3.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Das Lymphogranuloma inguinale kommt in Mitteleuropa selten, jedoch häufig in Asien und Afrika vor.

Übertragung

Die Krankheit wird durch Sexualkontakt übertragen.

Pathogenese

Die klinischen Zeichen beruhen auf der chlamydienbedingten Zellschädigung und der induzierten granulomatösen Entzündungsreaktion.

Klinik

Nach 3–21 Tagen Inkubationszeit beginnt die Erkrankung mit einem Genitalulkus, das oft un bemerkt bleibt. 2–6 Wochen später schwellen die Lymphknoten an, verschmelzen miteinander durch entzündlich verändertes Bindegewebe und vereitern schließlich. Das äußere Genitale und das Perineum zeigen häufig schwere granulomatöse Veränderungen. Bei homosexuellen Männern kann es bei Infektion des Rektums zur Kolitis kommen.



Immunität

Die Immunität nach überstandener Erkrankung ist nicht von Dauer, so daß es zu wiederholten Infektionen kommen kann. Allerdings bilden sich serologisch nachweisbare Antikörper aus.

Labordiagnose

Neben dem serologischen Nachweis von Antikörpern gegen *C. trachomatis*, der keine Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Serotypen erlaubt, läßt sich der Erregernachweis direkt mittels Immunfluoreszenz (Anfärbung mit monoklonalen Antikörpern), Genomnachweis oder Anzucht in Zellkulturen führen.

Therapie

Zur Antibiotikatherapie des Lymphogranuloma venereum wird Doxycyclin verwendet, alternativ Makrolide bei Schwangeren und Kindern.

Prävention

Da die Krankheit sexuell übertragen wird, bieten Kondome einen Schutz beim Verkehr mit infizierten Personen.

Meldepflicht. Das Lymphogranuloma inguinale ist nach Gesetz zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten anonym meldepflichtig. Wenn der Patient die Behandlung oder die Fortführung der Behandlung verweigert, ist er namentlich an das Gesundheitsamt zu melden und kann zwangsweise der Therapie zugeführt werden.

26.4 Chlamydia psittaci

C. psittaci ist der Erreger der Ornithose (Psittakose), einer Pneumonie, die typischerweise bei Ziervogelhaltern auftritt.

26.4.1 Beschreibung

Aufbau

Aufbau und der Vermehrungszyklus entsprechen dem von *C. trachomatis* (s. S. 441 ff.).

Extrazelluläre Produkte

Sezernierte Produkte sind bisher nicht charakterisiert.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Im Gegensatz zu *C. trachomatis* und *C. pneumoniae* können die Elementarkörperchen von *C. psittaci* über mehrere Wochen außerhalb des Körpers infektiös bleiben.

Vorkommen

Vögel, besonders Papageien, Tauben und Wellensittiche, stellen das natürliche Reservoir für *C. psittaci* dar. Daneben erkranken auch Mäuse, Katzen, Hunde, Rinder, Schafe und andere Säugetierarten an Ornithose.

26.4.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Die Häufigkeit der Ornithose wird in Deutschland mit 200 Fällen pro Jahr angegeben. Im Regelfall handelt es sich um Einzelerkrankungen. Ausbrüche von Psittakose betreffen hauptsächlich Personen, die berufsbedingt mit Vögeln umgehen.

Übertragung

Infizierte Tiere scheiden die Chlamydien mit respiratorischen Sekreten oder Fäkalien aus. Die Übertragung erfolgt aerogen und wird durch engen Kontakt erleichtert. Da gerade die erkrankten Ziervögel vom Tierhalter besonders intensiv gepflegt werden und sich häufiger direkte Mund-zu-Schnabel-Kontakte ergeben, besteht hier ein besonders hohes Infektionsrisiko.

Die Übertragung von Mensch zu Mensch ist eine Rarität.



Pathogenese

Zur Pathogenese der Ornithose ist wenig bekannt. Aufgrund histologischer Befunde ist zu vermuten, daß durch Befall der Epithelien der Bronchiolen und durch Infektion der Alveolen eine eitrige interstitielle Reaktion ausgelöst wird.

Klinik

Die Ornithose beginnt mit plötzlich auftretendem Fieber, Kopfschmerzen, Husten und den röntgenologischen Zeichen einer beidseitigen interstitiellen Pneumonie, die aufgrund eines chronifizierenden Verlaufes mit Gewichtsabnahme gelegentlich ein Karzinom imitiert. Vorübergehend kann ein fleckiges Exanthem nachgewiesen werden. Hepatosplenomegalie, systemische Komplikationen mit Befall des Herzens (Myokarditis), des ZNS (Enzephalitis) und der Leber (Hepatitis) sind beschrieben.

Immunität

Da bei der Ornithose im Gegensatz zu den Infektionen durch *C. trachomatis* die Erreger in die Blutbahn gelangen, finden sich im Serum Antikörper der Klassen IgM, IgG und IgA, die auch diagnostisch verwertbar sind. Parallel dazu entsteht vermutlich eine zelluläre Immunität. Es ist jedoch davon auszugehen, daß sich eine dauerhafte Immunität gegenüber der Ornithose nicht aufbaut.

Labordiagnose

Untersuchungsmaterialien. Als Untersuchungsmaterialien kommen Sputum, Trachealsekret und bronchoalveoläre Lavage für die Anzucht und den Gen-Nachweis sowie Blut für den Antikörper-Nachweis in Frage.

Vorgehen im Labor. Die Anzucht von *C. psittaci* aus respiratorischen Sekreten durch Zellkulturen ist möglich, darf jedoch wegen der Gefahr einer Laborinfektion nur in Speziallaboratorien der Sicherheitsstufe L3 erfolgen.

Antikörper gegen Chlamydien lassen sich durch eine KBR nachweisen, jedoch soll bei einem signifikanten Antikörpertiter eine Kreuzreaktivität mit *C. pneumoniae* bedacht werden. Durch Nichtbeachtung dieser Möglichkeit wurden fälschlicherweise einige *C.-pneumoniae*-Infektionen zunächst

als Ornithose-Fälle identifiziert. Der Nachweis spezies-spezifischer Antikörper mittels Mikroimmunofluoreszenz ist möglich, jedoch nur in wenigen spezialisierten Laboratorien durchführbar.

Der Nachweis von *C. psittaci* mittels PCR ist grundsätzlich möglich, jedoch derzeit noch nicht ausreichend evaluiert und etabliert.

Therapie

Doxycyclin ist bei der Ornithose wirksam. Erythromycin als Alternative bei Schwangeren und Kindern ist in seiner Effektivität umstritten.

Prävention

Der Bekämpfung der Ornithose dienen die Ausrottung infizierter Tierbestände und strikte Einfuhrkontrollen bei Vögeln, insbesondere bei Papageien und Wellensittichen. Näheres ist in einer Psittakose-Verordnung festgelegt. Problematisch ist jedoch die Bekämpfung der Psittakose deshalb, weil Wildtiere die Infektionen wieder einschleppen können.

Meldepflicht (§ 3 BSeuchG). Verdacht, Erkrankung, Tod.

26.5 Chlamydia pneumoniae

C. pneumoniae ist der Erreger respiratorischer Infektionen, wie z.B. Bronchitis, Tracheitis und Pneumonie. Typischerweise findet sich die Infektion bei Jugendlichen.

STECKBRIEF

26.5.1 Beschreibung

Aufbau

Aufbau und Vermehrungszyklus entsprechen denen von *C. trachomatis* (s. o.).



Extrazelluläre Produkte

Sezernierte Produkte sind bisher nicht charakterisiert.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

Die Elementarkörperchen von *C. pneumoniae* sind wie bei *C. trachomatis* sehr empfindlich und sterben außerhalb der Wirtszelle schnell ab.

Vorkommen

Der Mensch stellt vermutlich das natürliche Reservoir dar.

26.5.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

Infektionen durch *C. pneumoniae* kommen sowohl endemisch als auch epidemisch vor. Genauere Daten existieren jedoch nicht. Die Durchseuchung beginnt im Kindesalter und erreicht, wie seroepidemiologische Daten belegen, bereits im Alter von 20 Jahren mit ca. 60% ihr Maximum.

Übertragung

Die Übertragung erfolgt aerogen, eine Kontagiosität besteht vermutlich auch noch in der symptomfreien Ausheilungsphase.

Pathogenese

Zur spezifischen Pathogenese von *C. pneumoniae* liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor. Seit 1992 ist eine Diskussion darüber entbrannt, ob *C. pneumoniae* ursächlich an der koronaren Herzkrankheit beteiligt ist. Auslöser waren serologische Befunde, die eine statistische Assoziation zwischen erhöhten Antikörper-Titern gegen *C. pneumoniae* und der Atherosklerose belegten. In den folgenden Jahren gelang es, *C. pneumoniae* mittels PCR, Immunzytochemie und in wenigen Fällen auch kulturell aus atheromatösen Plaques nachzuweisen, so daß die ersten, derzeit noch nicht abgeschlossenen Therapiestudien zur Behandlung einer möglichen vaskulären Chlamydien-Infektion initiiert wurden. Wegen der Widersprüchlichkeit der publizierten

Befunde ist zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Buches eine abschließende Bewertung noch nicht möglich.

Klinik

Die Symptomatik wird vom Ort der Infektion bestimmt. Es handelt sich entweder um eine Konjunktivitis, Tracheitis mit Heiserkeit als Hauptsymptom, Bronchitis oder um eine Pneumonie. Viele Infektionen zeigen einen milden Verlauf, die aufgrund der Laborwerte und des häufigen Fehlens typischer Entzündungszeichen (Leukozytose, Blutsenkungserhöhung) einer viralen Erkrankung ähneln und somit antibiotisch nicht therapiert werden. Ebenso wie *C. trachomatis* kann *C. pneumoniae* eine reaktive Arthritis auslösen, die im wesentlichen die distalen, kleineren Gelenke befällt und eine günstige Prognose aufweist.

Immunität

Bei der *C. pneumoniae*-Infektion entstehen diagnostisch verwertbare Antikörper. In Analogie zu anderen Chlamydienerkrankungen kann vermutet werden, daß auch hier die zelluläre Immunität eine Rolle spielt. Diese Immunität ist jedoch nicht dauerhaft.

Labordiagnose

Der Schwerpunkt der Labordiagnose liegt im serologischen Antikörpernachweis.

Untersuchungsmaterialien. Als Untersuchungsmaterial kommt im wesentlichen Blut in Frage. Verfahren zum kulturellen oder Gen-Nachweis aus respiratorischen Sekreten sind wenig etabliert und nur in Speziallaboratorien verfügbar.

Anzucht. Sofern eine Anzucht von *C. pneumoniae* aus respiratorischem Sekret versucht werden soll, muß durch Verwendung von Transportmaterialien und Aufrechterhaltung der Kühlkette dafür gesorgt werden, daß die Chlamydien vermehrungsfähig das Labor erreichen. Der kulturelle Nachweis von *C. pneumoniae* ist sehr aufwendig und aufgrund methodischer Probleme wenig ergiebig.

Serologie. Antikörper der Klassen IgA, IgG und IgM lassen sich durch einen gattungsspezifischen Enzym-Immunoassay nachweisen, mit Hilfe der Mikroimmunfluoreszenz ist eine Speziesidentifika-



tion möglich. Bei Erstinfektion findet man IgM-Titer von mehr als 16, bei Zweitinfektionen kommt es lediglich zu einem IgG-Antikörpertiteranstieg auf Werte von über 256.

Therapie

Tetracycline oder Makrolide werden bei der C.-pneumoniae-Infektion eingesetzt. Moderne Chinolone wie z.B. Ciprofloxacin sind vermutlich ebenfalls wirksam. Es gibt jedoch keine zuverlässigen Therapiestudien.

Prävention

Sofern eine C.-pneumoniae-Infektion ausnahmsweise eine stationäre Aufnahme erforderlich macht, sollten die Patienten, solange über die Infektionsdauer und die Kontagiosität wenig bekannt ist, isoliert werden.

Meldepflicht. Keine.



ZUSAMMENFASSUNG: Chlamydien

Bakteriologie. Echte Bakterien, denen die Enzyme für Nukleotid-Synthese fehlen (Energieparasiten). Besitzen Zellwand, DNS und RNS; sind gegen Antibiotika empfindlich.

Vorkommen. Spezies-spezifisches Wirkspektrum, optimale Anpassung an den Wirt, nur intrazellulär.

Resistenz. Außerhalb lebender Zellen gering; Ausnahme: C. psittaci.

Epidemiologie. Unspezifische Genitalinfektionen: Weltweit. Trachom: Insbesondere Indien, Ägypten, Afrika. Lymphogranuloma venereum: Asien und Afrika. C.-pneumoniae-Infektionen und Ornithose: Weltweit.

Zielgruppe. Berufsbedingt: C. psittaci. Personen mit häufig wechselndem Geschlechtsverkehr: C. trachomatis. Kinder und Jugendliche: C. pneumoniae.

Zielgewebe. Auge, Genitalien, Lunge.

Übertragung. Enger Kontakt (C. trachomatis und vermutlich auch C. pneumoniae), Staub oder Tröpfchen (C. psittaci).

Klinik. Auge: Trachom, Konjunktivitis durch C. trachomatis. Konjunktivitis durch C. pneumoniae.

Urogenitalsystem: Nur C. trachomatis. Lymphogranuloma inguinale, nichtgonorrhöische Urethritis, Epididymitis, Zervizitis, Endometritis, Salpingitis, PID.

Lunge: Pneumonitis des Neugeborenen durch C. trachomatis. Pneumonien durch C. pneumoniae und C. psittaci (Ornithose).

Diagnose. Kultureller Nachweis in Speziallaboratorien, Antigen- und Gen-Nachweis bei C. trachomatis aus Patientenmaterial, Antikörpernachweis durch KBR (genusspezifisch) oder Mikroimmunfluoreszenztest (speziespezifisch).

Therapie. Doxycyclin, Erythromycin.

Immunität. Antikörper werden gebildet, und eine zelluläre Immunität entsteht, die Belastbarkeit der Immunität ist jedoch unbekannt.

Prävention. Allgemeine Maßnahmen: Persönliche Hygiene (Trachom), „safe sex“ (Genitalinfektionen), Kontrolle von Vogelbeständen (Ornithose).

Vakzination. Nicht möglich.

Meldepflicht. Trachom: Erkrankung und Tod; Ornithose: Verdacht, Erkrankung und Tod; C. pneumoniae: Keine Meldepflicht.

VI



27.1 Tropheryma whippelii

Tropheryma whippelii (von trophe, gr. Ernährung und eryma, gr. Barriere) ist ein kleines ($0,2 \times 1-2 \mu\text{m}$) grampositives Stäbchen. Mit Hilfe molekularbiologischer Methoden wird der Erreger als Aktinomyzete ohne nähere Verwandtschaft zu bisher bekannten Gattungen eingestuft. Die Struktur der bakteriellen Zellwand ist auffällig, sie besteht aus einer dreischichtigen Plasmamembran, einer ca. 20 nm dicken Zellwand und einer dreischichtigen äußeren Membran, deren Aufbau demjenigen eukaryonter Zellmembranen gleicht. Die Anzucht auf künstlichen Nährböden ist bisher nicht gelungen. Der Erreger konnte in IL-4-behandelten deaktivierten Makrophagen propagiert und einige Male passagiert werden. Die Übertragung der Erkrankung auf Tiere ist bisher nicht gelungen.

Morbus Whipple wurde erstmalig 1907 von dem amerikanischen Pathologen George H. W. Whipple beschrieben. Er beobachtete Ablagerungen von Fett und Fettsäuren in mesenterialen und intestinalen lymphatischen Geweben. Histologisch imponieren große, schaumige Makrophagen mit charakteristischen Periodic-Acid-Schiff (PAS-) positiven Einschlüssen, die sich im Elektronenmikroskop als intakte und degenerierte Bakterien darstellen. Typischerweise sind diese Makrophagen in der Lamina propria des oberen Dünndarms, in mesenterialen und retroperitonealen Lymphknoten, im Herz und im ZNS zu finden.

Klinik. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung als intermittierende Arthralgien über mehrere Jahre, gefolgt von Diarrhoe (Malabsorption), Gewichtsverlust und abdominalen Beschwerden. Weitere häufige Symptome sind abdominelle und periphere Lymphadenitis, Hyperpigmentierung der Haut und leichtes Fieber. Seltener finden sich zentralnervöse Störungen (Ophthalmoplegie, Demenz, Ataxie, Paresen, Hör- und Sehstörungen) oder eine Endokarditis. Überwiegend betroffen sind Männer im mittleren Alter.

Diagnose. Klinisch wird die Verdachtsdiagnose aufgrund der Leitsymptome Gewichtsverlust, Diarrhoe, Polyarthrit und Bauchschmerzen gestellt. Röntgenologisch kann bei der Magen-Darm-Passage ein unregelmäßiges Schleimhautrelief im Dünndarbereich nachgewiesen werden, ähnlich wie bei der Zöliakie. Die Diagnose wird durch Endoskopie und Duodenalbiopsie gesichert. Hierbei kommen Histologie (PAS-Färbung), Elektronenmikroskopie und in der letzten Zeit vermehrt die PCR-Amplifikation von *T. whippelii*-DNS zum Einsatz. Extraintestinale Manifestationen werden ebenfalls durch Biopsie diagnostiziert, wobei in den meisten Fällen der Gastrointestinaltrakt zusätzlich betroffen ist.

Therapie. Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol in einer Dosierung von $2 \times 0,96 \text{ g/d}$ p.o. über ein Jahr, auch bei ZNS-Beteiligung; alternativ wird Penicillin V in einer Dosierung von $4 \times 250 \text{ mg/d}$ p.o. über ein Jahr, bei ZNS-Befall initial 20 Mio IE Penicillin G/d über 15–30 d i.v. empfohlen. Chloramphenicol und Ceftriaxon sind, auch bei Patienten mit ZNS-Beteiligung, erfolgreich eingesetzt worden; ebenso Tetracyclin, jedoch nur bei fehlender ZNS-Beteiligung.

27.2 Pasteurella multocida

Pasteurellen sind kurze gramnegative Stäbchen, die typischerweise unbeweglich, oxidasepositiv und penicillinsensibel sind. Der häufigste Vertreter dieser Gattung ist *Pasteurella (P.) multocida*, der weltweit bei Menschen und Tieren vorkommt. Infektionen des Menschen erfolgen meist durch Bisse von Haus- und Wildtieren. Es kommt zu einer lokalisierten, abszedierenden oder phlegmonösen Entzündung mit möglicher Generalisation (bis hin zu Osteomyelitis und Meningitis). Durch aerogene Übertragung (selten) kann es – besonders bei vorbestehender Lungenerkrankung – zu einer chronischen Lungeninfektion kommen. Die Diagnose geschieht durch den kulturellen Nachweis. *P.*



multocida ist auf einfachen Nährböden anzüchtbar. Kapselbildende Stämme mit schleimiger Koloniemorphologie kommen vor. Häufig ist eine zarte Hämolyse.

Falls eine antimikrobielle Chemotherapie erforderlich ist, so ist Penicillin G das Mittel der Wahl.

Zur Prävention ist eine sofortige Wundtoilette nach Tierbiß und Kratzverletzungen ratsam. Eine Meldepflicht besteht nicht.

27.3 *Branhamella catarrhalis*

Branhamella (B.) *catarrhalis* ist ein mehr kugelförmiges, den Neisserien verwandtes gramnegatives Bakterium, dessen taxonomische Einordnung noch unsicher ist; dies zeigt sich in der alternativen Einordnung als *Moraxella catarrhalis*. Ungeachtet dessen ist dieses Bakterium ein bedeutsamer Krankheitserreger von eitrigen Lokalinfectionen und Sepsis.

Als gramnegatives Bakterium besitzt *B. catarrhalis* eine äußere Membran mit Lipooligosaccharid, dessen Lipid A Endotoxinaktivität aufweist. Desweiteren trägt der Erreger Fimbrien, die die Adhärenz vermitteln, sowie verschiedene Oberflächenproteine, die als Porine oder durch Eisenakquisition an der Pathogenese beteiligt sind.

B. catarrhalis konnte bisher nur beim Menschen gefunden werden. Bei 1–5% der Erwachsenen ist der Respirationstrakt kolonisiert. Die Kolonisationsrate steigt an, wenn jener z. B. durch eine chronische Bronchitis vorgeschädigt ist. Bei Kindern ist die Kolonisationsrate viel höher und beträgt 60–100%.

Typischerweise verursacht der Erreger eitrige Lokalinfectionen, v. a. Otitis media; hierbei gilt *B. catarrhalis* nach Pneumokokken und *H. influenzae* als der dritthäufigste bakterielle Erreger (ca. 15% der Fälle). Desweiteren gilt er als Erreger von Infektionen des unteren Respirationstrakts, insbesondere wenn Vorschädigungen wie eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung vorliegen. Die Respirationstraktinfektionen sind zwar meist ambulant erworben, jedoch wurden auch vereinzelt nosokomiale Ausbrüche beschrieben.

Ebenso findet sich der Erreger bei Sinusitiden und Konjunktivitiden, und er kann auch Sepsis und Endokarditis verursachen.

Die Diagnosesicherung erfolgt durch Anzucht und biochemische Identifizierung (keine Zuckerfermentation, aber Nitratreduktion).

Da zahlreiche Stämme β -Laktamasen bilden, sind Penicilline für die Therapie allein nicht geeignet. Es muß auf eine Aminopenicillin- β -Laktamaseinhibitor-Kombination oder auf Basiscephalosporine zurückgegriffen werden.

27.4 HACEK-Gruppe

Unter der HACEK-Gruppe werden die gramnegativen Stäbchen *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae* zusammengefaßt. Die Gruppierung gründet auf der Tatsache, daß diese Erreger alle eine Endokarditis hervorrufen können und aufgrund ihrer hohen Ansprüche an die Kulturbedingungen leicht der Diagnostik entgehen können.

***Haemophilus aphrophilus*.** Noch zur Gattung *Haemophilus* zugeordnet (s. S. 313), zeigt der kapnophile Erreger auch Gemeinsamkeiten mit *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Er verursacht Endokarditis und Hirnabszesse.

***Actinobacillus actinomycetemcomitans*.** Diese gramnegativen Stäbchen sind katalasepositiv und meist oxidasenegativ. Sie wurden zuerst aus Aktinomykoseläsionen bei Rind und Mensch isoliert. Heute gilt die Art als Erreger von Endokarditis, Periodontitis und Wundinfektionen nach Tierbissen. Gegen Penicillin G und Ampicillin ist das Bakterium häufig resistent, gegen Cephalosporine, Azithromycin, und Chloramphenicol sowie gegen Ciprofloxacin empfindlich.

***Cardiobacterium hominis*.** Dieser oxidasepositive, katalasenegative Erreger hat seinen natürlichen Standort im oberen Respirationstrakt. Außer bei Endokarditis ist er als Erreger intraabdomineller Abszesse beschrieben worden. Penicillin G oder Cephalosporine sind zur Therapie geeignet.

***Eikenella corrodens*.** Dieser oxidasepositive, katalasenegative unbewegliche Erreger gehört zur Mundschleimhautflora des Menschen. Er verursacht Endokarditis, Wundinfektionen nach Menschenbissen und eine Reihe weiterer Lokalinfectionen einschließlich Meningitis, Pneumonie und



Chorioamnionitis. Er ist gegenüber zahlreichen Antibiotika empfindlich, z.B. gegenüber Penicillinen, Chinolonen und Tetracyclinen, nicht jedoch gegen Clindamycin.

Kingella kingae. Auch diese Art ist oxidasepositiv, katalasenegativ und in der Regel unbeweglich. Die kokkoiden Stäbchen gehören zur Standortflora des oberen Respirationstraktes. Als fakultativ pathogener Erreger verursacht *Kingella kingae* neben der Endokarditis auch eitrige Arthritiden, Osteomyelitiden und kann aus Hornhautulzera isoliert werden. Die meisten Stämme sind gegen viele Antibiotika inkl. Penicillin G empfindlich.

27.5 *Streptobacillus moniliformis*, *Spirillum minus*

Diese beiden Bakterien verursachen das **Rattenbissfieber**.

Streptobacillus moniliformis. Dies ist ein pleomorphes, nicht-bewegliches, nicht-sporenbildendes nicht-bekapseltes gramnegatives Stäbchenbakterium, das bei 37°C unter mikroaerophilen und kapnophilen Bedingungen innerhalb von 3 Tagen auf angereicherten Spezialkulturmedien angezüchtet werden kann.

Das Erregerreservoir stellen Nager, insbesondere Ratten, dar.

Die Übertragung erfolgt durch Biß oder Kratzer, jedoch ist auch eine Penetration durch die intakte Haut möglich.

Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 10 Tagen beginnt die Symptomatik mit plötzlichem Fieberanstieg und Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und wandernden Arthralgien und Myalgien. Die Bißverletzung ist in der Regel bereits abgeheilt, nur selten wird eine Lymphadenitis beobachtet. Nach 2–4 Tagen entwickeln sich ein morbilliformes (masernähnliches) Exanthem oder petechiale Effloreszenzen besonders an den Extremitäten, den Handflächen und an den Fußsohlen. In etwa der Hälfte der Fälle entstehen eine asymmetrische Polyarthritiden oder aber eine septische Arthritis überwiegend der großen Gelenke (Knie!). Nach 3–5 Tagen fällt das Fieber spontan wieder ab, und innerhalb der nächsten 2 Wochen bilden sich auch die übrigen Krankheitszeichen zurück. Als Komplikationen können Endo-, Myo-, und Perikar-

ditiden, Pneumonien sowie Abszesse in verschiedenen Organen (Gehirn) auftreten. Gelegentlich kann das Fieber relabieren.

Die Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose erfolgt durch Anzucht des Erregers aus Blut, Gelenkflüssigkeit oder Eiter. Unterstützend können agglutinierende Antikörper bestimmt werden. In 25% der Fälle kann ein falsch-positiver Nachweis von Antikörpern gegen *T. pallidum* festgestellt werden (Differentialdiagnose Syphilis!).

Mittel der Wahl ist Penicillin G (Therapiedauer 2 Wochen, bei Endokarditis 4 Wochen). Mögliche L-Formen können mit Streptomycin behandelt werden.

Spirillum minus. Dies ist ein kurzes, dickes Schraubenbakterium (2–6 Windungen), das sich nicht auf künstlichen Kulturmedien anzüchten läßt. Die terminal-polytriche Begeißelung ermöglicht eine charakteristische schleudernde Beweglichkeit.

Das Hauptreservoir sind Ratten.

Die Übertragung erfolgt durch Biß.

Nach spontaner Abheilung der Bißwunde entwickelt sich 1–4 Wochen später eine schmerzhaft-geschwollene Rötung des Gebiets mit regionärer Lymphangitis und Lymphadenitis. Im Verlauf kommt es zu Fieber, Übelkeit und Kopfschmerzen sowie zur Ulzeration der lokalen Läsion. Nur selten werden Arthralgien oder Myalgien beschrieben. Die Fieberperiode dauert etwa 3–4 Tage, wiederholt sich aber in regelmäßigen Abständen von 3–9 Tagen. Während der ersten Krankheitswoche bildet sich ein makuläres Exanthem aus, das im weiteren Verlauf wieder verschwindet. Nach üblicherweise 1–2 Monaten enden die Fieberschübe. Die gefährlichste Komplikation der Erkrankung ist eine Endokarditis.

Die Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose erfolgt durch mikroskopische Darstellung der Erreger in Blut, Exsudat und Lymphknotengewebe mittels Dunkelfeld-, Giemsa- oder Wright-Präparaten. In 50% der Fälle ergeben sich falsch-positive Nachweise von Antikörpern gegen *T. pallidum*.

Therapeutikum der Wahl ist Penicillin G.

27.6 *Gardnerella vaginalis*

Hierbei handelt es sich um ein kokkoides gramlabiles Stäbchenbakterium, das unbeweglich und un-



bekapselt ist. Es vermehrt sich auf komplex zusammengesetzten bluthaltigen Kulturmedien unter kapnophilen Bedingungen.

Gardnerella (G.) vaginalis lässt sich aus dem Scheidensekret isolieren. Bei unspezifischer Vaginose (Leitsymptom: Fluor vaginalis) ist die Konzentration des Erregers erhöht, und es lassen sich mikroskopisch sog. *Clue cells* (Schlüsselzellen)

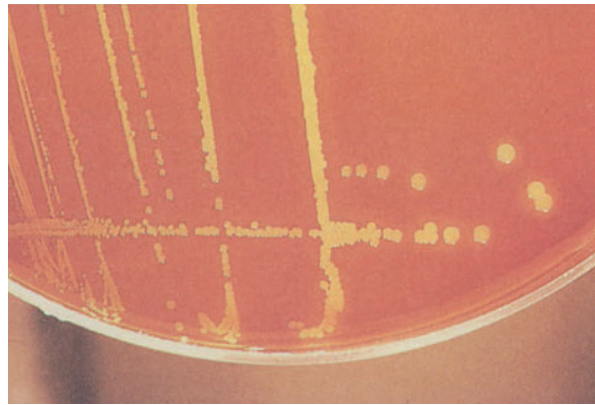
nachweisen. Dies sind Plattenepithelzellen, die massenhaft mit *G. vaginalis* bedeckt sind.

Der therapeutische Erfolg von Metronidazol bei unspezifischer Vaginitis lässt auf einen Synergismus von *G. vaginalis* mit obligat anaeroben gramnegativen Stäbchen, insbesondere *Bacteroides*-Arten, schließen.





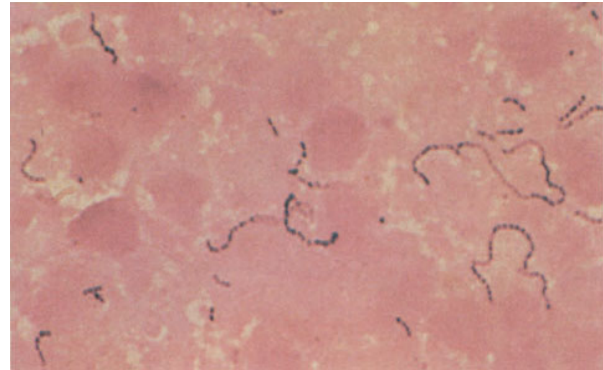
1



2



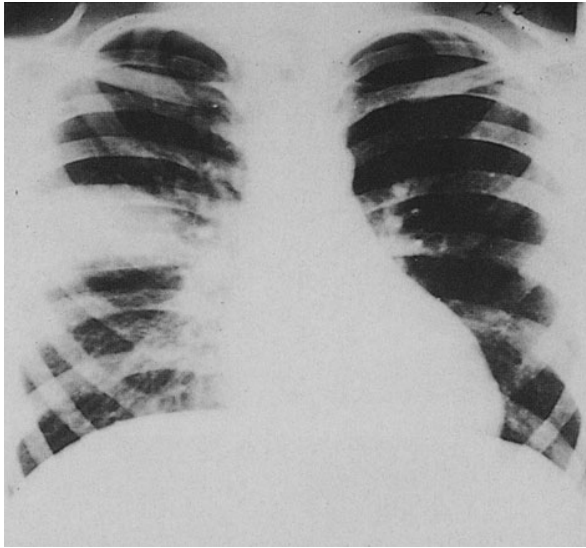
3



4

1. *Staphylococcus aureus* – Follikulitis; 2. *Staphylococcus aureus* – auf Blutagar; 3. *Streptococcus pyogenes* – Angina lacunaris; 4. *Streptococcus pyogenes* – Streptokokken im Eiter

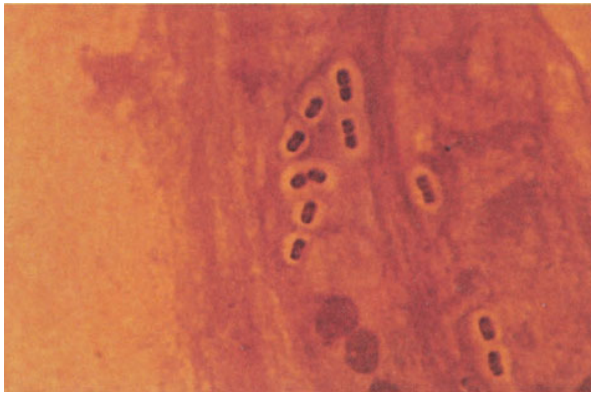




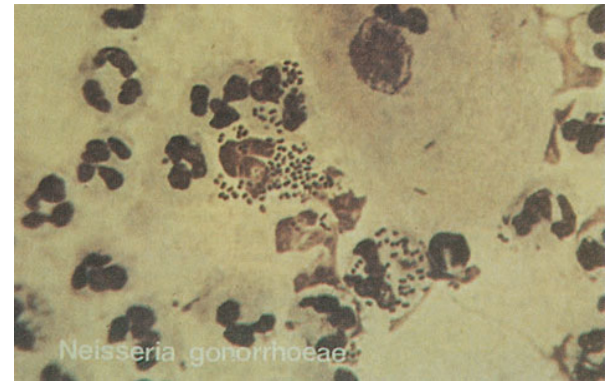
5



6



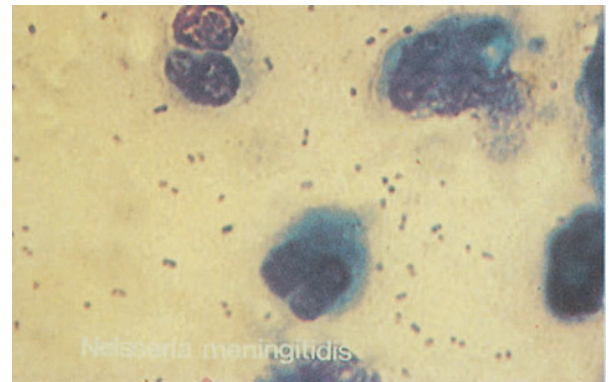
7



8



9

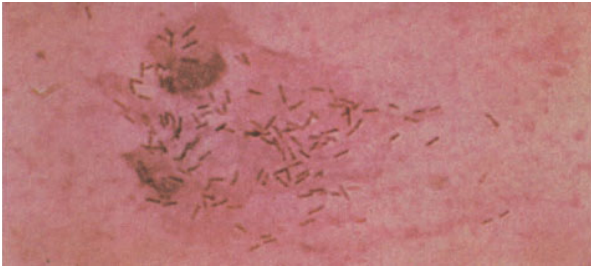


10

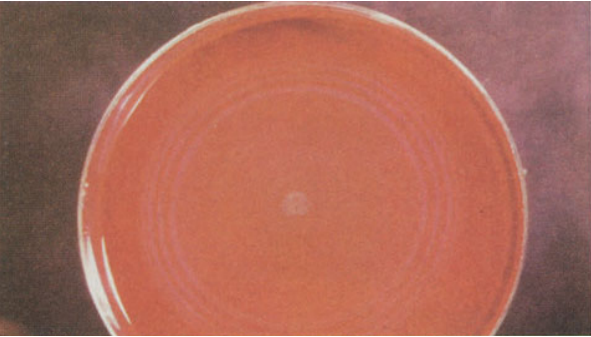


5. *Streptococcus pneumoniae* – Lobärpneumonie; 6. *Streptococcus pneumoniae* – bekapselte Diplokokken im Eiter; 7. *Neisseria gonorrhoeae* – eitriges Urethritis; 8. *Neisseria gonorrhoeae* – gramnegative Diplokokken im Eiter; 9. *Neisseria meningitidis* – Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom; 10. *Neisseria meningitidis* – gramnegative Diplokokken im Eiter

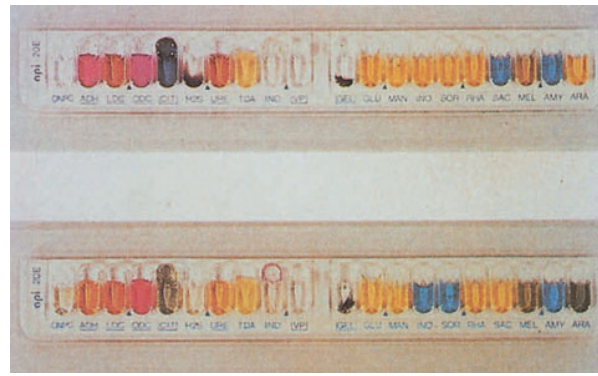
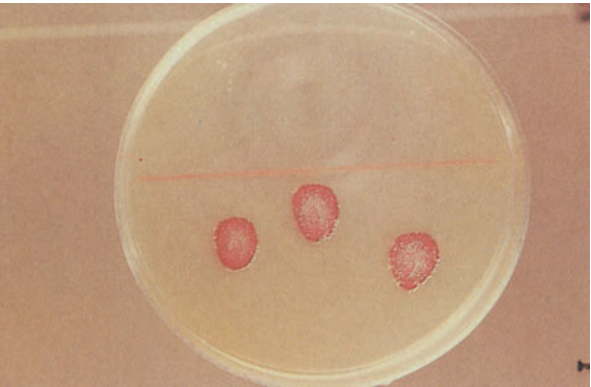
11



12



14



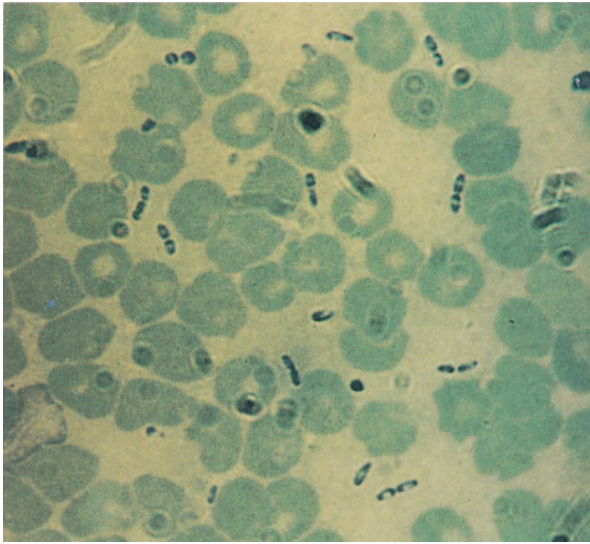
13



15

11. Enterobakterien – gramnegative Stäbchen; 12. Enterobakterien – schwärmender *Proteus mirabilis* auf Blutagar; 13. Enterobakterien – Identifizierung mittels „Bunter Reihe“; 14. Enterobakterien – *Serratia marcescens* mit Prodigiosin-Bildung; 15. *Serratia marcescens* – Wilsnacker-Blutwunder





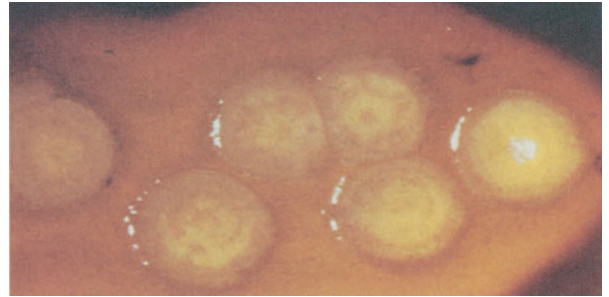
16



17



18

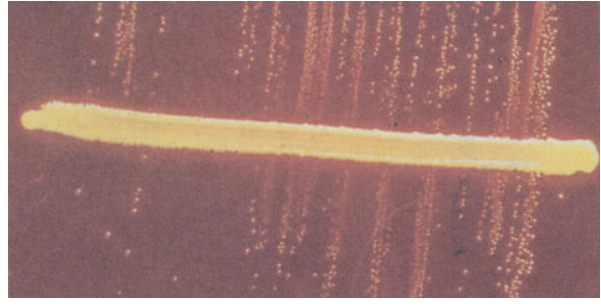
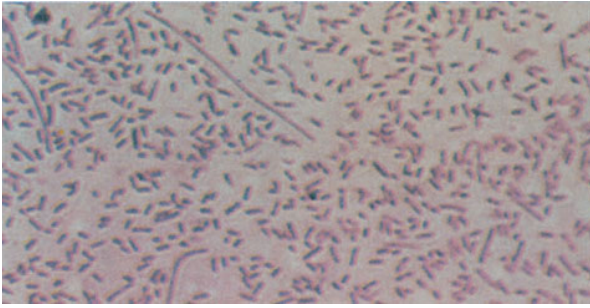


19

16. *Yersinia pestis* – sicherheitsnadelförmige Erreger im Blutausschlag bei generalisierender Pest; **17.** *Yersinia pestis* – Bubonen in der Leistenbeuge; **18.** *Vibrio cholerae* – Behelfsbett mit Durchlaß für Diarrhoe; **19.** *Pseudomonas aeruginosa* – schleimige Kolonien auf Blutagar

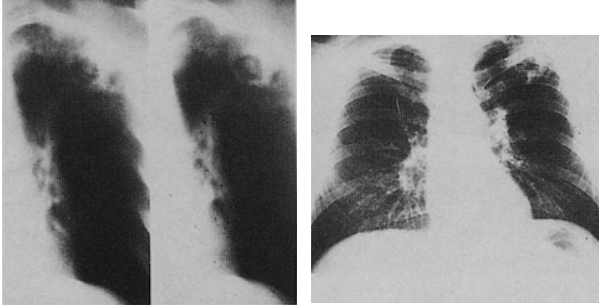


20



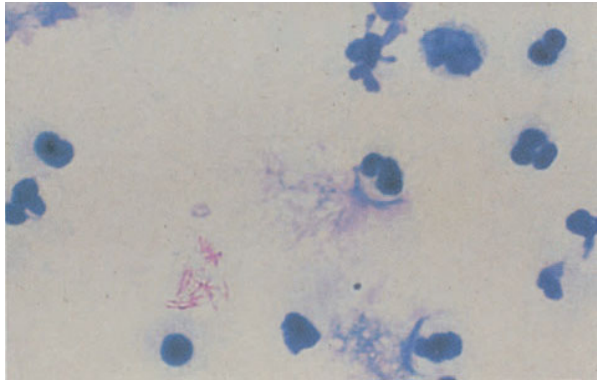
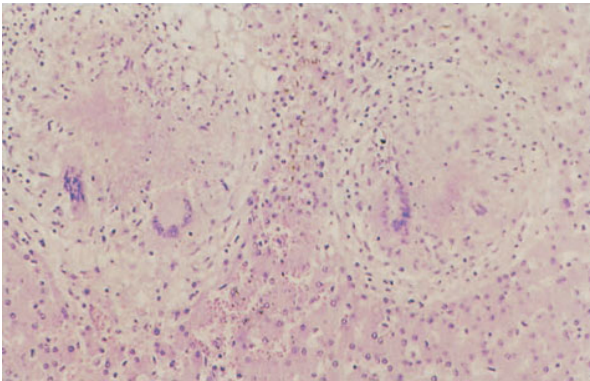
21

22



23

24



25

20. *Haemophilus influenzae* – gramnegative Stäbchen, Filamentbildung; **21.** *Haemophilus influenzae* – Ammenphänomen; **22.** *Mycobacterium tuberculosis* – Kavernenbildung in der Lunge, **23.** *Mycobacterium tuberculosis* – verkalkter Lymphknoten an der Bifurcatio; **24.** *Mycobacterium tuberculosis* – Granulombildung mit Riesenzellen in der Leber; **25.** *Mycobacterium tuberculosis* – säurefeste Stäbchen (Ziehl-Neelsen-Färbung)

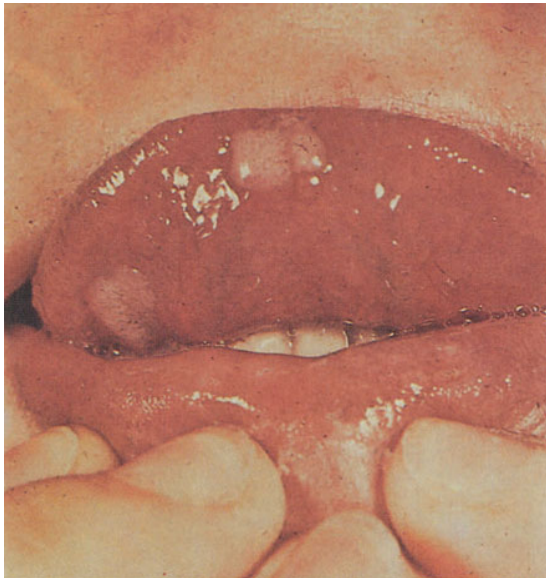




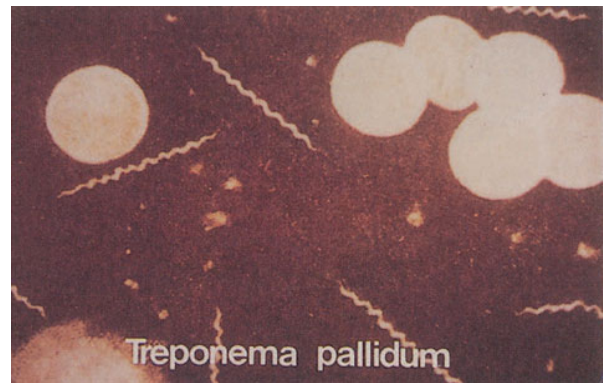
26



28



27



29

26. *Treponema pallidum* – Primäraffekt; 27. *Treponema pallidum* – Plaques muqueuses; 28. *Treponema pallidum* – Palmareffloreszenzen; 29. *Treponema pallidum* – Schraubenbakterien im Nativpräparat

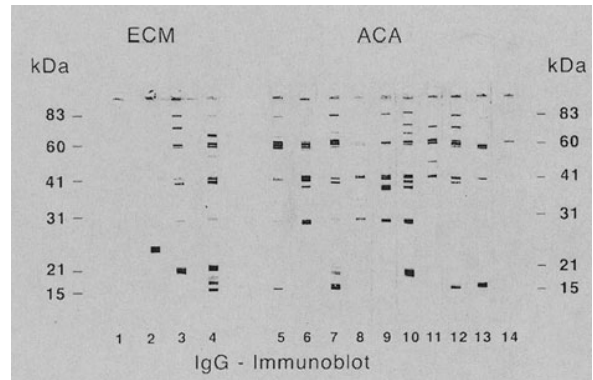




30



31



32

30. *Borrelia burgdorferi* – Erythema migrans; 31. *Borrelia burgdorferi* – Stichwerkzeuge der Zecke (*Ixodes*); 32. *Borrelia burgdorferi* – Antikörperbestimmung mittels Western-Blot

