

## Campylobacter

BERNHARD STEINBRÜCKNER, Freiburg

### Erregerbezeichnung

Campylobacter

### Taxonomie

Familie Campylobacteraceae

**Gattungen:** Campylobacter, Arcobacter

**Spezies:** *C. jejuni* ssp. *jejuni*, *C. jejuni* ssp. *doylei*, *C. coli*, *C. fetus* ssp. *fetus*, *C. fetus* ssp. *venerealis*, *C. lari*, *C. upsaliensis*, *C. hyointestinalis*, *C. sputorum* biovar *sputorum*, *C. sputorum* biovar *bubulus*, *C. sputorum* biovar *faecalis*, *C. helveticus*, *C. mucosalis*, *C. concisus*, *C. curvus*, *C. rectus*, „*C. showae*“

### Historie

1886 wurden von Th. Escherich erstmals spiralförmige Bakterien bei durchfallkranken Säuglingen und Katzen beobachtet. Erste Beschreibung eines vibrioähnlichen Erregers (wahrscheinlich *C. fetus* ssp. *fetus*) bei Schafen durch McFadyean und Stockmann 1909. Erstisolation beim Menschen durch Vinzent 1947 („*Vibrio fetus*“). 1963 Einführung der Gattungsbezeichnung durch Sebald und Veron.

### Erkrankungen

Die einzelnen Spezies der Gattung Campylobacter führen zu unterschiedlichen Krankheitsbildern.

**Enteritis:** Bakterien der Gattung Campylobacter werden als die weltweit häufig-

sten Enteritiserreger angesehen. In Deutschland liegen sie zur Zeit an zweiter Stelle hinter den Salmonellen. Am häufigsten werden hier *C. jejuni* (ca. 90 % der Fälle) und *C. coli* (ca. 5 % der Fälle) isoliert, seltener auch *C. lari*, *C. upsaliensis* und *C. fetus* sowie in Einzelfällen *C. hyointestinalis*, *C. concisus* und *C. mucosalis*. Inkubationszeit 2–10 Tage, Prodromalstadium mit Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien. Nach 12–24 Stunden Fieberanstieg bis über 40 °C, abdominelle Krämpfe, wässrige Diarrhoen, in bis zu 50 % der Fälle auch schleimig oder mit Blutauflagerungen, selten Erbrechen. Üblicherweise selbstlimitierender Verlauf von 3–7 Tagen Dauer.

**Extraintestinale Prozesse:** Hier ist neben *C. jejuni* vor allem *C. fetus* ssp. *fetus* von Bedeutung. Bakteriämie, Sepsis, Harnwegsinfekte, Meningitis, Endokarditis, Peritonitis, Pankreatitis, reaktive Arthritis, Abort und Neugeborenensepsis sind beschrieben. Assoziation von *C. jejuni* (v. a. Penner Serotyp O:19) mit Guillain-Barré-Syndrom wird vor allem aus Japan berichtet. *C. sputorum* wurde aus Abszessen isoliert, während *C. concisus* und *C. rectus* mit der Pathogenese der Periodontitis in Zusammenhang gebracht werden. Bei *C. helveticus* und „*C. showae*“ handelt es sich um kürzlich beschriebene Arten von fraglicher humanpathogener Bedeutung.

### Diagnostik

**Mikroskopie:** gebogene, spiral- oder S-förmige gramnegative Stäbchen, 0,2–0,9 µm dick, 0,5–5 µm lang, von älteren Kulturen auch kokkoid. Bei Phasenkontrastbetrachtung gut beweglich.

**Kulturelle Anzüchtung** erfolgt über Blutplatten oder spezielle Selektivmedien. Inkubation für 48 h bei 37 °C in mikroaerophilem Milieu (5 % O<sub>2</sub>, 10 % CO<sub>2</sub>, 85 % N<sub>2</sub>), für einige *C. spp.* (*C. sputorum*, *C. concisus*, *C. mucosalis*, *C. curvus*, *C. rectus* und *C. hyointestinalis*) kann H<sub>2</sub>-Zusatz erforderlich sein.

**Biochemische Differenzierung:** Nachweis von Oxidase, Fehlen von Glukosespaltung, Prüfen von Katalase, H<sub>2</sub>S-Bildung, DNase, Hippurathydrolyse, Indoxylacetathydrolyse, Nitratreduktion und Wachstum bei 15, 25 und 42 °C sowie das Resistenzverhalten gegen Nalidixinsäure und Cephalotin zur weiteren Differenzierung. Weitere Differenzierungsmethoden: Aufgrund der geringen Anzahl zur Verfügung stehender biochemischen Reaktionen sind weitere Differenzierungsmethoden wie die gaschromatographische Auftrennung der Gesamtzellfettsäuren und molekularbiologische Verfahren (PCR, Hybridisierung) von Bedeutung.

**Serotypisierung** nach den Schemata von Lior und Penner.

**Antikörpernachweis** aufgrund der Variabilität der Stämme nicht als Routine-methode eingeführt.

**Pathogenitätsmechanismen:** Als Pathogenitätsfaktoren zählen Endotoxin, Enterotoxine, Adhäsine und Motilität sowie das S-layer-Protein bei *C. fetus* (Phagozytoseschutz).

### Therapie

**Enteritis:** Bei unkompliziertem Verlauf lediglich symptomatische Therapie (Volumen- und Elektrolytsubstitution). Bei schwerem und langanhaltendem Verlauf Gabe von Erythromycin-Äthylsuccinat 4mal täglich 250 mg für 5–7 Tage, Kinder 50 mg/kg/Tag (Therapie der Wahl). Alternativ Ciprofloxacin 2mal 500 mg/Tag (häufiger Resistenzen!) oder Tetrazyklin.

**Extraintestinale Infektionen und Bakteriämie:** Therapie der Wahl ist ebenfalls Erythromycin. Bei sehr schweren Verläufen auch Gentamicin, Cefotaxim oder Imipenem.

### Spezifische Merkmale

#### Transmission

Campylobacter werden vorwiegend über Nahrungsmittel wie nicht durchgegartes Geflügelfleisch oder Rohmilch sowie durch kontaminiertes Trinkwasser übertragen. Selten fäkal-orale Übertragung durch Infizierte. Außer bei Immunsupprimierten kaum Dauerausscheider.

#### Wirtsbereich

Wichtigstes Erregerreservoir und häufigste Infektionsquelle sind infizierte Tiere, v.a. Geflügel, aber auch Rind, Schwein, Schaf, Hund, Katze und Vögel. Die infizierten Tiere sind großenteils asymptomatisch.

#### Risikogruppen

Risikogruppen sind Touristen v.a. bei Reisen in warme Länder mit niedrigem hygienischen Standard sowie Beschäftigte in Tierzucht- oder tierverarbeitenden Betrieben.

#### Epidemiologie

In Deutschland werden bei 5–10 % der mikrobiologisch untersuchten Durchfallerkrankungen *C. jejuni* bzw. *C. coli* gefunden. Neben sporadischen Fällen sind nahrungsmittel- oder trinkwasserassoziierte Ausbrüche von Bedeutung. In den Entwicklungsländern häufige Erkrankung des frühen Kleinkindesalters mit zunehmend asymptomatischen Verläufen etwa ab dem 5. Lebensjahr.

#### Prävention

Verwendung von einwandfreiem Trinkwasser, Durchgaren von Fleisch und Verzicht auf Rohmilch.

#### Referenzzentren

Konsiliarlabor für Campylobacter ist das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Freiburg, Prof. Dr. M. Kist, Hermann-Herder-Str. 11, 79104 Freiburg

#### Schlüsselliteratur

1. Blaser M.J. Campylobacter and related species. In: G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin (Hrsg.) Principles and Practice of Infec-

- tious Diseases. 4. Edit., Churchill Livingstone, New York, 1995
2. Kist M. Campylobacter- und Arcobacter-Infektionen. In: F. Hofmann (Hrsg.) Infektiologie. Ecomed Verlag, Landsberg, 1996
  3. Kist M. Die Gattungen Streptobacillus, Campylobacter und Helicobacter. In: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie. 7. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1994
  4. Nachamkin I. Campylobacter and Arcobacter. In: P.R. Murray, E.J. Baron, M.A. Pfaller, F.C. Tenover, R.H. Tenover (Hrsg.) Manual of Clinical Microbiology. 6. Edit., ASM Press, Washington, 1995

## Candida

JOHANNES MÜLLER, Emmendingen

### Erregerbezeichnung

*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, Sonstige *Candida* species

### Morphologie

*C. albicans*: Auf Sabouraud-Glucose-Agar (SGA) bei 37 °C cremefarbene, meist glatte Kolonien. Mikroskopisch: Sprossende Hefezellen 3–8 × 2–7 µm. Auf zuckerarmen Substraten bei 24 °C: Reichlich Pseudomyzel, echtes Myzel und Chlamydosporen.

*C. tropicalis* und *C. parapsilosis*: Auf SGA bei 37 °C Kolonien, Hefezellen und Pseudomyzel ähnlich wie *C. albicans*; kein echtes Myzel, keine Chlamydosporen.

*C. guilliermondii*: Auf SGA bei 37 °C Kolonien ähnlich wie *C. albicans*. Sprossende Hefezellen 3–6 × 2–4 µm. Pseudomyzel spärlich.

*C. glabrata*: Auf SGA bei 37 °C Kolonien ähnlich wie *C. albicans*. Sprossende Hefezellen 2–4 × 3–6 µm. Kein Pseudomyzel.

*C. krusei*: Auf SGA bei 37 °C cremefarbene, rauhe Kolonien. Hefezellen deutlich ellipsoidisch bis zylindrisch, 4–5 × 2–5 µm. Pseudomyzel robust.

Wirtsgewebe: Rundzellen mit Sprossungen, meist größer als in Kultur; Pseudomyzel, bei *C. albicans* auch echtes Myzel.

### Taxonomie

Division: Ascomycota; Klasse Endomycetes; Familie Endomycetaceae; Gattung *Candida*.

*Candida albicans* (Robin) Berkhout 1923. Teleomorph nicht bekannt.

*Candida tropicalis* (Castellani) Berkhout 1923. Teleomorph nicht bekannt.

*Candida parapsilosis* (Ashford) Langeron & Talice 1932. Teleomorph nicht bekannt.

*Candida guilliermondii* (Castellani) Langeron & Guerra. Teleomorph: *Pichia guilliermondii* Wickerham 1966.

*Candida glabrata* (Anderson) S. A. Meyer & Yarrow 1978. Teleomorph nicht bekannt.

Familie Saccharomycetaceae:

*Candida krusei* (Castellani) Berkhout 1923. Teleomorph: *Issatchenkia orientalis* Kudryavtsev 1960.

### Historie

Erste Erwähnung des Mundsoor von Hippocrates im 4. Jahrhundert vor Christus. Erste Beschreibung der Ösophagus-Candidose 1835 von Véron, der zerebralen Candidose 1862 von Zenker.

Mehr als 150 Synonyme für *C. albicans*.

*C. glabrata*: Synonym *Torulopsis glabrata*.

### Erkrankungen/Register

Candidose der Haut und hautnahen Schleimhäute: Intertriginös, genital, interdigital, Paronychia, Onychia, chronisch-mukokutane Candidose.

Tieflokalisierete, bedrohliche opportunistische Candidosen: Sepsis, Respirationstrakt, ZNS, Endokard, Harnwege, Orointestinaltrakt, Auge, Skelett, Leber, Milz, Muskulatur, Lymphsystem.

### Diagnostik / Symptome

Histopathologischer und kultureller Pilznachweis aus Sterilkompartimenten pathognomonisch. Ätiologische Bedeutung aus Nichtsterilkompartimenten ist wegen des *Candida*-Kommensalismus beim Menschen kritisch zu bewerten.

Untersuchungsmaterial: abhängig von der Infektlokalisation. Kulturelle und mikroskopische Merkmale siehe Morphologie. Artdifferenzierung nach mikroskopischen und biochemischen Merkmalen obligatorisch.

Serologie: Antigen-Nachweis: Ramco-Cand-Tec-Latextest weist einen thermolabilen, Candidose-assoziierten Komplex unbekannter Natur nach, der bei ca. 50 % aller tiefen Candidosen nachweisbar ist, im negativen Ausfall eine Candidose also nicht ausschließt. Cave: Falsch positive Reaktionen durch Rheumafaktor. – Latextest zum Nachweis von *Candida*-Zellwand-Mannanantigen hat zu geringe Sensitivität.

Antikörper-Nachweis: Kommerzialisierete Teste: Indirekter Hämagglutinationstest (HAT) weist IgM + IgG + IgA nach; wichtige Frühreaktion! Ind. Immunfluoreszenz (IFT) weist nur IgG nach. HAT und IFT erfassen wegen Antigengemeinschaft Antikörper gegen Zellwandmannane von *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* und *C. glabrata*. Präzipitationsreaktionen (Immundiffusion, Gegenstromelektrophorese) weisen AK gegen intrazelluläre Proteinantigen nach, sind hochpathognomonisch, aber Spätreaktionen. Die *Candida*-Serologie ist zum Monitoring von lebensbedrohlichen Candidosen unverzichtbar, spielt aber in der Dermatologie und Gynäkologie eine geringe Rolle. Klinische und labordiagnostische differentialdiagnostische Ausschlüsse von Erkrankungen andersartiger Ätiologie sind bei oberflächlichen wie tieflokalisierten Candidosen unverzichtbar.

### Therapie

Candidosen der Haut und Schleimhäute: Lokaltherapie mit Amphotericin B, Nystatin, Azolen und Imidazolen in unterschiedlichen Zubereitungen je nach Lokalisation und Symptomatik.

Bei generalisierten Candidosen: Amphotericin B parenteral (0,5–1,0 mg/kg/die) kombiniert mit Flucytosin (150 mg/kg/die). Fluconazol (200–400 mg/die). Itraconazol (200–400 mg/die). Antimykotika-Sensibilitätstestung obligatorisch. *C. krusei* ist Fluconazol- und oft Flucytosin-

resistent. *C. glabrata* ist wenig empfindlich für Fluconazol.

### Spezifische Merkmale

Keine. Sämtliche oberflächlichen und tiefen Candidosen können Krankheiten anderer Ätiologie nachahmen und bedürfen großer Sorgfalt in der differentialdiagnostischen Beweisführung. Andererseits ist frühestmöglicher Therapiebeginn anzustreben, da sich bei Verzögerungen die Erfolgsaussichten drastisch verschlechtern.

### Transmission

Candidosen entwickeln sich größtenteils aus dem patienteneigenen kommensalen Reservoir. Ein kleinerer, nicht zu vernachlässigender Teil der Candidosen wird durch Schmierinfektion übertragen.

### Wirtsbereich

*C. albicans*, *C. tropicalis* und *glabrata*: Mensch und andere Warmblüter (Orointestinaltrakt). *C. parapsilosis*: Kommensale auf menschlicher Haut. *C. guilliermondii*: Tierische Warmblüter und Mensch (Orointestinaltrakt).

*C. krusei*: Verbreitet in der Natur, Kommensale bei Mensch und anderen Warmblütern.

### Risikogruppen

Für Haut- und Schleimhaut-Candidosen: Neugeborenen- und Kleinkind-Stadium, Senium, Diabetiker, Atopiker.

Für tieflokalisierte Candidosen: Neutropenie jedweder Genese, infektabwehrgeminderte Patienten vielfältiger Genese.

### Epidemiologie

Weltweite Verbreitung. Seit Jahrzehnten im Zunehmen begriffen durch das Anwachsen der Zahl der Risikopatienten infolge medizinisch-therapeutischer Fortschritte. Candidosen häufigste Mykosen: Ca. 500 tieflokalisierte Candidosen pro Mio Bevölkerung pro Jahr.

### Prävention

Bewusstes mykologisches Überwachungs-Monitoring bei Risikopatienten. Die Zurückdrängung der kommensalen orointe-

stinalen *Candida*-Flora durch orale Polyenantimykotika hat nur geringen präventiven Wert.

### Referenzzentren

Keine in der BRD (Stand Dezember 1996).

### Schlüsselliteratur

- De Hoog GS, Guarro J 1995. Atlas of Clinical Fungi, pp. 221–233. CBS, Baarn.
- Barnett JA, Payne RW & Yarrow D 1990. Yeasts – characteristics and identification. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 109–277.
- Odds FC 1988. *Candida* and Candidosis. 2<sup>nd</sup> Ed. Ballière Tindall. London.
- Müller J 1992. Hefepilze. In: Burkhardt F (Ed.): Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, pp. 467–477

### Capillaria philippinensis (siehe Nematodeninfektion, seltener)

## Capnocytophaga

GOTTHARD RUCKDESCHEL, München

### Erregerbezeichnung

Capnocytophaga ochracea

### Taxonomie

Ordnung Cytophagedes, Familie Cytophagaceae, Gattung Capnocytophaga. 3 Spezies: *C. ochracea*, *gingivalis*, *sputigena*.

### Historie

Von Prévot 1956 an zwei Isolaten aus eitrigem Sputum und aus dem Abszeß einer Katze erstmals beschrieben und *Fusiformis nucleatus* var. *ochraceus* genannt; danach verwirrende Entwicklung der Taxonomie: *Ristella ochracea*, *Bacteroides oralis* var. *elongatus*, *Bacteroides ochraceus*, CDC-Gruppe DF-1.

### Erkrankungen

Septische Infektionen bei Abwehrschwäche, häufiger bei Kindern. Bei älteren

Menschen Endokarditis, Arthritis, Osteomyelitis, beteiligt an Dentalinfektionen und der juvenilen Parodontitis, Aspirationspneumonie, Lungenabszeß, Mediastinalemphyem, Perikarditis, Wundinfektionen, Kolpitis, Weichteilabszesse, Sinusitis, oft gemischt mit anderen Erregern und begünstigt durch Ulzerationen der Mundschleimhaut.

### Diagnostik

**Mikroskopie:** Schlankes fusiformes oder fadenförmiges gramnegatives Stäbchen, keine Geißeln, aber gleitende Motilität im Dunkelfeldpräparat.

**Kultur:** Langsames Wachstum auf Blut- oder Kochblut-Agar in anaerober oder mikroaerophiler Atmosphäre (5–10 % CO<sub>2</sub>), Selektivmedien. Nach Tagen kleine, flache, rauhe, gelblich pigmentierte Kolonien, in den Agar eingesunken, mit unregelmäßigem Rand und Schwärmzonen oder mit glattem Rand und glatter Oberfläche. Schwache Hämolyse, Bittermandelgeruch.

**Differenzierung:** biochemisch. Schwache Fermentation von Kohlenhydraten, Oxidase-, Katalase-, Indol-negativ.

**Pathogenitätsmechanismen:** Weniger spezifische Virulenzfaktoren wie Proteasen, die Zellproliferation und die zelluläre Abwehr hemmende Stoffe beschrieben, Endotoxin.

### Therapie

In vitro empfindlich für Penicillin, Aminopenicilline, Azlocillin, Imipenem, Cefoxitin, Erythromycin, Tetrazykline, Chloramphenicol, Gyrasehemmer, Metronidazol, resistent gegen Cotrimoxazol. *C. ochracea* bildet Betalaktamase.

**Spezifische Merkmale**  
entfällt

**Transmission**  
entfällt

### Wirtsbereich

Bestandteil der Mundflora des Menschen.

**Risikogruppen**

entfällt

**Epidemiologie**

Vorwiegend endogene Infektionen.

**Prävention**

entfällt

**Referenzzentren**

entfällt

**Schlüsselliteratur**

1. Mandell, G.L., R.G. Douglas, J.E. Bennett (eds.) Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd edition, Churchill Livingstone Inc. New York, 1990

---

**Cardiobacterium hominis**

GOTTHARD RUCKDESCHEL, München

---

**Erregerbezeichnung**

Cardiobacterium hominis

**Taxonomie**

Cardiobacterium ist eine Gattung mit phänotypischer Verwandtschaft zur Familie der Pasteurellaceae. Einzige Spezies: *C. hominis*.

**Historie**

Aus einer Blutkultur bei Endokarditis isoliert und 1964 von Slotnick und Dougherty benannt. Früher als Gruppe II D bezeichnet.

**Erkrankungen**

Sehr selten Endokarditis bei Klappendefekten oder Klappenersatz, Meningitis bei hochgradiger Periodontitis. Symptomarmer Beginn.

**Diagnostik**

**Mikroskopie:** schlankes gramnegatives Stäbchen ( $0,5 \times 1,5 - 3 \mu\text{m}$ ) mit grampositiv erscheinenden Polkappen, auch pleomorph, in Paaren, Ketten, Haufen gelagert, auch Filamente. Unbeweglich.

**Kultur:** Anzüchtung in mikroaerophiler Atmosphäre (5–10%  $\text{CO}_2$ ) auf Blut-, Kochblut-, Mueller-Hinton-, Tryptikase-Soja-Agar, nicht oder schlecht auf McConkey-Agar. Nach 2 Tagen kleine konvexe, runde Kolonien, opaleszierend ohne oder mit leichter  $\alpha$ -Hämolysse, die später flach und trocken werden, netzartig konfluieren und in den Agar einsinken. In flüssigen Nährmedien körniges und flockiges Wachstum.

**Differenzierung:** Oxidase- und indolpositiv, katalasenegativ. Fermentiert Kohlenhydrate, nicht Laktose. In der Anzucht abhängig von X-Faktor (Hämin).

**Pathogenitätsmechanismen:** Virulenz gering, spezielle Virulenzfaktoren sind nicht bekannt.

**Therapie**

**Therapie:** In erster Linie Penicillin mit Aminoglykosid. In vitro-Empfindlichkeit für Penicillin, Cephalosporine, Aminoglykoside, Tetracykline, Erythromycin und Chloramphenicol. Antibiogramm empfohlen.

**Spezifische Merkmale**

entfällt

**Transmission**

entfällt

**Wirtsbereich**

Häufig Bestandteil der Nasen- und Mundflora des Menschen.

**Risikogruppen**

entfällt

**Epidemiologie**

Vorwiegend endogene Infektionen.

**Prävention**

entfällt

**Referenzzentren**

entfällt

**Schlüsselliteratur**

1. Mandell, G.L., R.G. Douglas, J.E. Bennett (eds.) Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd edition, Churchill Livingstone Inc. New York, 1990



## Cardioviren

HANS-PETER GRUNERT UND HEINZ  
ZEICHHARDT, Berlin

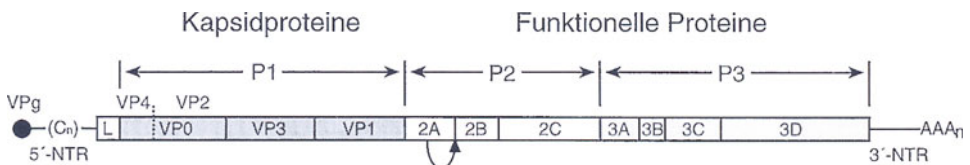
**Erregerbezeichnung**

Encephalomyocarditis Virus (EMCV)  
und  
Theiler's Murine Encephalomyelitis Virus  
(TMEV)

**Morphologie**

Cardioviren sind wie alle anderen Picornaviren kleine, sphärische und unbehüllte RNA-Viren (Durchmesser 30 nm, 156S, 1,34 g/ml Dichte in CsCl). Das Viruskapsid mit seinen vier nichtglykosylierten Viruskapsidproteinen VP1-VP4 umgibt

ein Molekül der genomischen Plus-Strang-RNA (einzelnsträngig), die auch als mRNA dient (siehe auch Kapitel: Polioviren). Die Kapsidoberfläche wird durch die Proteine VP1-VP3 gebildet, wobei die Proteine VP1 und VP3 zusammen ein Loch (Pit, 2,2 nm tief und 3 nm breit) als Erkennungsstelle für den virusspezifischen Rezeptor bilden. Die Genomorganisation gleicht im wesentlichen der von den Entero- und Rhinoviren, die Cardioviren enthalten jedoch zusätzlich eine Leadersequenz (Abbildung 1). Die virale RNA kodiert als polycistronische mRNA für ein Leader- (L-) Protein, die Kapsidproteine VP4, VP2, VP3 und VP1 sowie funktionelle Proteine mit Polymerase- und Proteaseaktivität(en). Die genomische RNA von Encephalomyocarditis Virus (EMCV) ist ca. 7840 Nukleotide und die von Theiler's Murine Encephalomye-

**Abbildung 1:** Genomorganisation von Cardioviren

Die Genomkarte zeigt die einzelsträngige virale Plus-Strang-RNA (EMCV ca. 7840 Nukleotide, TMEV ca. 8100 Nukleotide) mit den kodierenden Bereichen (Kästen) und den nichttranslatierten Regionen am 5'- und 3'-Terminus (5'-NTR und 3'-NTR) (modifiziert nach Rueckert, 1996). An das 5'-terminale Uracil der RNA ist das kleine hydrophobe Protein VPg (Virus Protein Genome Linked) kovalent gebunden. In der 5'-NTR (EMCV 833 Nukleotide und TMEV 1064 Nukleotide) befindet sich mit einer ausgeprägten Sekundärstruktur der Initiationsort der Translation (Internal Ribosome Entry Site = IRES) und bei EMCV eine Poly-Cytosin-Region (Poly-C-Tract; >50 Cytosine). Die 3'-NTR ist in unterschiedlicher Länge polyadenyliert. Während der Proteinbiosynthese wird der kodierende Bereich der polycistronischen mRNA in ein Polyprotein übersetzt, das im Vergleich zu den Enteroviren am N-Terminus zusätzlich ein Leader-Protein aufweist. Die Region P1 enthält die Kapsidproteine VP0 (Vorläufer von VP4 und VP2), VP3 und VP1. Die Regionen P2 und P3 enthalten funktionelle Proteine (u. a. 2A = Protease; 3B = VPg; 3C = Protease; 3D = RNA-Polymerase). Die Prozessierung der Proteine wird durch mehrere Proteasen bewirkt. Protease 2A (Pfeil; nur zusammen mit 2B proteolytisch aktiv) setzt ein Vorläuferprotein L-P1-2A frei. Die Protease 3C spaltet das Vorläuferprotein an den L-P1 und P1-2A Schnittstellen und setzt das Vorläuferprotein P1 für die Kapsidproteine frei. Die Protease 3C übernimmt auch die meisten übrigen proteolytischen Spaltungen vor dem Zusammenbau des Virus (Assembly). Im Viruskapsid wird nach Aufnahme der viralen RNA das Vorläuferprotein VP0 in die Kapsidproteine VP2 und VP4 gespalten, wobei für Polioviren eine Beteiligung der RNA postuliert wird.

Die Enteroviren (Poliovirus, Coxsackieviren, ECHO Viren und Enteroviren 68–71) und die humanen Rhinoviren haben eine gleiche Genomorganisation, besitzen jedoch keine Leader- (L-) Sequenz und können in der Länge der kodierenden und nichtkodierenden Bereiche der jeweiligen RNAs von einander abweichen (siehe Kapitel: Polioviren).

litis Virus (TMEV) ca. 8100 Nukleotide lang. In der 5'-terminalen nichttranslatierten Region (5'-NTR, 833 Nukleotide bei EMCV und 1064 Nukleotide bei TMEV) hat Encephalomyocarditis Virus einen Poly-Cytosin-Abschnitt (Poly-C-Tract; >50 Cytosine).

### Taxonomie

Genus *Cardiovirus* in der Familie der Picornaviridae mit den weiteren Genera: Enterovirus, Rhinovirus, Hepatovirus und Aphthovirus. Basierend auf biologischen Eigenschaften, serologischer Typisierung und Homologievergleichen von RNA- und Proteinsequenzen werden die Cardioviren von den übrigen Picornaviren abgegrenzt. Die RNA-Sequenzhomologie zu den anderen Genera der Picornaviren ist geringer als 40%. Encephalomyocarditis Virus (EMCV) und Theiler's Murine Encephalomyelitis Virus (TMEV) bilden jeweils einen eigenen Serotyp mit einzelnen Stämmen. EMCV-Stämme: Encephalomyocarditis Virus, Columbia SK Virus, Mengovirus, MM Virus, Maus Elberfeld Virus; TMEV-Stämme: GDVII, FA, Ask-1, TO, BeAn, DA und Vilyuisk.

picorna: von *pico* = piccolo, klein; *rna* = RNA, ribonucleic acid

cardio: von griech. *kardia* = Herz

### Historie

Max Theiler isolierte 1933 ein Virus, das in Mäusen eine Enzephalomyelitis hervorruft. Dieses Virus wurde ursprünglich als murines Poliovirus und später als Theiler's Murine Encephalomyelitis Virus (TMEV) bezeichnet. Später wurden von Theiler ursprünglich gefundene Isolate als TO (Theiler's original) Stämme bezeichnet. Im Rahmen der Anstrengungen, von Patienten mit Poliomyelitis den Erreger durch Anzucht im Tier zu charakterisieren, wurden ab 1939 u.a. von Jungeblut, Sanders und Dalldorf verschiedene tierpathogene Viren gefunden, die in Mäusen, Hamstern, Affen und anderen Tieren Erkrankungen des ZNS (Enzephalitis und Paralyse) hervorrufen. 1945 isolierten in den USA Helwig und

Schmidt von kranken Affen, die in Gefangenschaft an einer Myokarditis verstorben waren, ein Virus, das in inokulierten Mäusen eine tödlich verlaufende Paralyse und Myokarditis hervorrief. Diese neuen Virusisolate wurden als Encephalomyocarditis Viren (EMCV) bezeichnet und ließen sich durch ihre gemeinsamen antigenen Eigenschaften als eigener EMCV-Serotyp vom TMEV-Serotyp abgrenzen. 1948 und 1949 wurden zwei weitere EMCV-Stämme gefunden: Das Mengovirus wurde in Entebbe (Mengo District, Uganda) aus gefangenen Rhesusaffen isoliert, die an einer Paralyse litten. In Elberfeld (Deutschland) wurde aus Mäusen das Mouse Encephalomyelitis Virus (= Maus Elberfeld Virus) nachgewiesen.

### Erkrankungen / Register

Bei den Cardioviren handelt es sich primär um Viren von Nagetieren, die auf den Menschen und andere Säugetiere wie Affen, Schweine, hasenartige Tiere, Pferde und Rinder übertragen werden können. Cardiovirus-Infektionen können vereinzelt beim Menschen nach direktem Kontakt mit infizierten Tieren auftreten und verlaufen überwiegend asymptomatisch. Die wenigen beschriebenen Fälle von klinisch apparenten Cardiovirus-Infektionen beim Menschen beschränken sich auf Viren des EMCV-Serotyps und beziehen sich auf Untersuchungen in den vierziger und fünfziger Jahren (Tabelle 1). In den letzten Jahren sind Cardiovirus-Infektionen nicht mit Erkrankungen beim Menschen assoziiert worden, jedoch sind EMCV-spezifische neutralisierende Antikörper bei Tierpflegern nachzuweisen, die Kontakt zu Nagetieren haben.

**Fieberhafte Infekte und Erkrankungen des zentralen Nervensystems beim Menschen.** Infektionen mit Encephalomyocarditis Viren können zu fieberhaften Erkrankungen führen. 1945–1946 trat bei Soldaten der US-Truppen auf den Philippinen gehäuft ein „Drei-Tage-Fieber“ auf, das (ohne kardiale Beteiligung) mit starken Kopfschmerzen, erhöhten Temperaturen für 2–3 Tage, Pharyngitis, steifem Nacken und Starre der Gesäß- und Oberschenkelmuskeln (Kernig Zeichen) ein-



**Tab. 1:** Klinische Syndrome der Infektionen mit Cardioviren beim Menschen.

Klinische Syndrome beim Menschen (selten)	Encephalomyocarditis Virus (Stämme)
Fieberhafte Erkrankungen mit ZNS-Beteiligung (Enzephalitis)	Mengovirus
Drei-Tage-Fieber	EMCV
Aseptische Meningitis, polioähnliche Paralyse	EMCV
Guillain-Barré Syndrom	EMCV

herging. Neutralisationsteste mit Serum-paaren zeigten einen Titeranstieg bei den Erkrankten. G. Dick, der als erster 1948 in Uganda das Mengovirus bei gefangenen paralytischen Rhesusaffen isolierte, erkrankte selbst an einer akuten fieberhaften Erkrankung mit Enzephalitis, wobei das Virus aus dem Blut nachgewiesen und ein signifikanter Titeranstieg von neutralisierenden Antikörpern im Serum bestimmt wurde. In den folgenden Jahren wurde mehrfach EMC Virus bei Patienten nachgewiesen, die an aseptischer Meningitis, einer Poliomyelitis-ähnlichen Paralyse oder Guillain-Barré Syndrom litten.

### Diagnostik / Symptome

#### Nachweis von Virus und Antikörpern, Pathologie und Histopathologie

Im Gegensatz zu den humanpathogenen Enteroviren (Polioviren, Coxsackieviren, ECHO Viren und Enteroviren 68–71) ist über die Verteilung, Pathologie und Histopathologie von EMC Viren beim Menschen wenig bekannt. In Analogie zu infizierten Affen ist davon auszugehen, daß auch beim Menschen viszerale Organe die Hauptvermehrungsorte für EMC Viren darstellen. Zur Virusisolierung eignen sich je nach Organmanifestation Liquor und Serum, die in der akuten Krankheitsphase gewonnen werden, und bei fatalen Fällen weiterhin Biopsie-/Autopsiematerialien von Gehirn, Rückenmark, Myokard und Milz. Die klassische Virusanzüchtung ist durch intrazerebrale Inokulation von Mäusen oder Beimpfung von embryonierten Hühnereiern möglich. Die Anzüchtung kann außerdem in Zellkulturen von Mensch und Nagetieren vorgenommen werden. Beispiele für humane Zelllinien: HeLa- und HEP-2-Zellen.

Beispiele für Nagerzelllinien: Primäre murine embryonale Fibroblasten, Ehrlich oder Krebs Ascites Tumorzellen von murinen L-929 Fibroblasten, Baby Hamster Kidney (BHK) Zellen. Die Virustypisierung erfolgt im Neutralisationstest (NT). Zusätzliche Untersuchungen können mit modernen molekularbiologischen Methoden wie Polymerase-Kettenreaktion (PCR), Restriktionsfragmentanalyse, Hybridisierung und Sequenzierung vorgenommen werden. Virusspezifische Antikörper lassen sich im Neutralisationstest (NT), in der Komplementbindungsreaktion (KBR), im Hämagglutinationshemmtest (HAH) und Enzymimmunoassay (EIA) bestimmen. Auf Grund der hohen Sequenzhomologie der Kapsidproteine von Viren des EMCV-Serotyps mit Viren des TMEV-Serotyps ist bei EIA und KBR eine immunologische Kreuzreaktion zwischen den Cardioviren zu beobachten. Wegen des seltenen Auftretens von EMC Virus-Infektionen beim Menschen sind Virus- und Antikörpernachweise weltweit auf wenige Speziallaboratorien beschränkt und keineswegs Routinemethoden.

**Differentialdiagnostik.** Fieberhafte Erkrankungen mit ZNS-Beteiligung wie aseptische Meningitis und Poliomyelitis-ähnliche Paralyse können auch durch Enteroviren hervorgerufen werden. Zur Differentialdiagnostik siehe die Kapitel: Polioviren, Coxsackieviren, ECHO Viren und Enteroviren 68–71. Zur Differenzierung von Meningitis bzw. Paralyse, für die andere Viren verantwortlich sein können, sind Mumpsvirus, Herpes simplex Viren und (seltener) andere Viren der Herpesvirusfamilie sowie das Lym-

phozytäre Choriomeningitis Virus in Betracht zu ziehen.

### Therapie

Eine antivirale Therapie steht nicht zur Verfügung.

### Spezifische Merkmale

**Reproduktionsmechanismus.** Der Reproduktionsmechanismus von Cardioviren ist erst ansatzweise aufgeklärt. Da Cardioviren in ihren strukturellen und funktionellen Eigenschaften teilweise den Enteroviren gleichen, ist für Cardioviren eine Vermehrungsstrategie wie bei Enteroviren anzunehmen (siehe Kapitel: Polioviren). Der Zelltropismus wird durch virusspezifische Rezeptoren geregelt. Für EMC Viren sind Glycophorin A auf Erythrozyten und VCAM-1 (Vascular Cellular Adhesion Molecule-1, Immunglobulin-Superfamilie) auf Endothelzellen als Rezeptoren charakterisiert worden. Für TME Viren kommt ein bislang nicht näher untersuchtes 34 kDa Protein als Rezeptor in Betracht. In Analogie zu Polioviren und humanen Rhinoviren der Major Gruppe dient das Loch (Pit), das auf der Kapsidoberfläche durch die Virusproteine VP1 und VP3 gebildet wird, als Anhaftungsstelle für den Rezeptor. Die wesentlichen Schritte des viralen Reproduktionszyklus mit Adsorption, Penetration, Freisetzung der viralen RNA (Uncoating), viraler Protein- und RNA-Synthese, Virusreifung (Assembly) zeigen für EMC Virus Übereinstimmung mit dem Vermehrungsmechanismus von Polioviren. Der zytopathische Effekt (z. B. durch Maus Elberfeld Virus) zeigt sich durch extreme Membranausstülpungen der Zelloberflächenmembran. Die Stärke der Neurovirulenz von EMC Viren ist von der Länge vom Poly-C-Tract in der 5'-NTR abhängig. Über den Reproduktionsmechanismus von TME Viren ist vergleichsweise wenig bekannt.

**Erkrankungen bei Nagetieren, Affen und Schweinen.** Encephalomyocarditis Viren rufen in oral infizierten Mäusen, Ratten und Meerschweinchen häufig Infektionen hervor, die asymptomatisch oder mit ge-

ringen klinischen Zeichen verlaufen. Orale Infektionen mit hohen Virusdosen und vor allem intrazerebrale Inokulationen führen zu starken ZNS-Manifestationen mit Enzephalitis sowie Paralyse (schlafte Lähmungen der hinteren Extremitäten) und in der Folge zum Tode. Anders als beim Menschen sind EMC Viren bei der Maus auch für eine Myokarditis verantwortlich. EMC(D), das eine Variante von EMCV ist, infiziert in Labormäusen die Insulin-produzierenden B-Zellen des Pankreas und induziert Diabetes mellitus. EMC(D) hat im Vergleich zum Wildtypvirus eine Mutation im Viruskapsidprotein VP1. Es wird postuliert, daß EMC(D) dadurch für einen Rezeptor auf B-Zellen erkennbar wird. Folge sind Virusaufnahme und Virusvermehrung mit zytopathischem Effekt der B-Zellen.

Bei Affen rufen verschiedene Stämme der EMC Viren eine Paralyse und Myokarditis hervor. Bei erwachsenen Schweinen steht die Myokarditis im Vordergrund. Intrauterine Infektionen können beim Schwein zu Totgeburten führen. Lebendgeborene Schweine versterben i. a. an einer interstitiellen Pneumonie, Meningoenzephalitis und/oder Myokarditis.

Die Virusstämme von Theiler's Murine Encephalomyelitis Virus sind für Mäuse neurovirulent und werden in hochvirulente und schwachvirulente Stämme (z. B. GDVII, FA, Ask-1) vermehren sich in Mäusen nach intrazerebraler Inokulation in Gehirn und Rückenmark und rufen eine Enzephalitis oder Enzephalomyelitis mit nachfolgender Paralyse hervor. Zielzellen sind Neuronen und Gliazellen. Die schwachvirulenten Stämme (z. B. TO, BeAn, DA, Vilyuisk) führen zu einer biphasischen ZNS-Erkrankung. Zu Beginn zeigt sich ein Poliomyelitis-ähnliches Krankheitsbild mit Paralyse (schlafte Lähmung der hinteren Extremitäten), weshalb die Erkrankung auch als Mäuse-Poliomyelitis bezeichnet wird. Während dieser frühen Krankheitsphase sind vor allem die motorischen Neuronen im Hirnstamm und Rückenmark betroffen. Wochen später kommt es zu einer chronischen und entzündlichen Erkrankung

**Tab. 2:** Klinische Syndrome der Infektionen mit Cardioviren beim Tier (Syndrome bei <sup>1</sup>Affe, <sup>2</sup>Maus, <sup>3</sup>Ratte, <sup>4</sup>Meerschweinchen, <sup>5</sup>Schwein).

Klinische Syndrome beim Tier	Encephalomyocarditis Virus (Stämme)
Pneumonie, pulmonales Ödem <sup>2,5</sup>	EMCV
Paralyse <sup>1,2,4</sup>	EMCV, Columbia SK Virus, Mengovirus
Enzephalitis <sup>2</sup>	MM Virus
Meningoenzephalitis <sup>5</sup>	EMCV
Myokarditis <sup>1,2,5</sup>	EMCV
Diabetes mellitus <sup>2</sup>	EMC (D)
Totgeburt <sup>5</sup>	EMCV
Klinische Syndrome beim Tier	Theiler's Murine Encephalomyelitis Virus (Stämme)
Intestinale Infekte <sup>2,3</sup>	} Hochvirulente Stämme: GDVII, FA, Ask-1 } Schwachvirulente Stämme: TO, DA, Vilyuisk
Paralyse <sup>2</sup>	
Enzephalitis <sup>2</sup>	
Enzephalomyelitis <sup>2</sup>	
Mäuse-Poliomyelitis	
Demyelinisierung (Multiple Sklerose-ähnlich) <sup>2</sup>	

mit demyelinisierenden Prozessen. Die weiße Substanz von Gehirn und Rückenmark zeigen Infiltrate, wobei zuerst Lymphozyten und danach Makrophagen auftauchen. Mit der Infiltration von Makrophagen beginnt der Myelinzerfall. Als Ursache für den chronischen Verlauf wird u. a. die Persistenz von TMEV in Makrophagen angesehen. Wie Lipton (1994) zusammenfaßt, ist die TMEV-induzierte demyelinisierende Erkrankung der Maus ein anerkanntes Tiermodell für die Multiple Sklerose (MS). Dafür spricht weiterhin, daß die Krankheit unter Kontrolle von Genen des Haupt-Histokompatibilitäts-Komplexes (MHC II) steht und der Myelinzerfall durch einen Immunpathogenitätsmechanismus hervorgerufen wird.

**Antigenität und Immunantwort.** Für die Antigenität und Immunantwort bei Cardiovirus-Infektionen des Menschen liegen nur sehr wenige Ergebnisse vor. Es zeigt sich, daß nach Infektion mit EMC Viren die humorale Immunantwort ähnlich wie nach Poliovirus-Infektionen abläuft (siehe Kapitel: Polioviren). Im Tiermodell wurde für Mengovirus gezeigt, daß Epitope der Virusproteine VP1, VP2

und VP3 auf der Kapsidoberfläche für die Erkennung durch neutralisierende Antikörper verantwortlich sind. Für die zellvermittelte Immunität sind Bereiche von VP2 und VP3 als T-Zell-Epitope bekannt. TME Viren induzieren in Mäusen lebenslang nachweisbare neutralisierende Antikörper. Murine CD4+ T-Zellen (Th1) sind für eine Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (DTH = Delayed Type Hypersensitivity) verantwortlich (MHC II-Restriktion), die durch Epitope von VP2 bewirkt wird. Die virusspezifische T-Zellantwort, DTH und Makrophagen-vermittelte Demyelinisierung werden für die Multiple Sklerose-ähnliche Krankheit in Mäusen verantwortlich gemacht.

Als Ursache für die dauerhafte Persistenz von TMEV werden zwei Mechanismen vorgeschlagen: In Makrophagen persistiert TMEV mit herunterregulierter Virusvermehrung. TMEV unterläuft in infektiösen Virus-Antikörper-Komplexen bzw. Virusaggregaten oder an zelluläre Membranen gebunden die Immunüberwachung.

**Virulenz und Resistenz.** Cardioviren sind wie Enteroviren an die Bedingungen

bei der Passage des Magen-Darmtraktes angepaßt und bleiben bis pH 3 stabil. Viren des TMEV-Serotyps sind über den gesamten Bereich von pH 3–9,5 resistent. Viren des EMCV-Serotyps sind dagegen im pH-Bereich 5–7 sehr labil, wenn das umgebende Medium 0,1 M Chlorid oder Bromid enthält. Cardioviren sind wegen der fehlenden Lipidhülle resistent gegen lipidlösende Mittel (Äther, Chloroform und Detergenzien) und werden bei neutralem pH-Wert bei Temperaturen über 50 °C zerstört. Zur chemischen Inaktivierung eignen sich Formaldehyd (0,3 %), Salzsäure (0,1 M) und halogenabspaltende Mittel (s. aktuelle Desinfektionsmittelliste der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie und des Robert Koch-Instituts).

### Transmission

Tierexperimente ergaben, daß Cardioviren enteritisch übertragen werden. Für EMC Viren wurde gezeigt, daß oral infizierte Schweine EMCV im Darm vermehren und über Fäzes ausscheiden. Auch Mäuse und Ratten sind oral infizierbar und werden als Hauptüberträger von EMCV-Infektionen angesehen. In diesem Zusammenhang wird der epizoonotische Ausbruch von EMCV-Infektionen gesehen, die in New South Wales (Australien) 1986 in Schweinezuchten vorkamen. Infektionen über Ausscheidungen von Nagetieren werden für das „Drei-Tage-Fieber“ verantwortlich gemacht, das 1945–1946 bei Soldaten der US-Truppen auf den Philippinen auftrat (siehe auch Abschnitt: Erkrankungen).

### Wirtsbereich

Als natürliches Reservoir für Cardioviren werden Nagetiere (vor allem Maus und Ratte) angesehen. Während für Viren des TMEV-Serotyps der Wirtsbereich auf Nager beschränkt ist, können Viren des EMCV-Serotyps auch auf Menschen, Affen, hasenartige Tiere, Schweine und andere Haustiere sowie Vögel übertragen werden. Als mögliche Träger von EMCV werden u. a. auch Moskitos diskutiert. Maus oder Ratte werden für ausgewählte Fragestellungen zum Nachweis von EMC

Viren durch Anzüchtung verwendet. Zelllinien von Mensch und Nagetieren eignen sich zur Propagierung von EMC Viren (siehe Abschnitt: Diagnostik). Der Nachweis von TME Viren in Zellkulturen ist problematisch.

### Risikogruppen

Da in den letzten Jahren keine Cardiovirus-assoziierten Erkrankungen beim Menschen berichtet wurden, ist das Risiko für den Menschen als gering anzusehen. Personen, die mit Ausscheidungen infizierter, freilebender Tiere in Kontakt kommen (z. B. Soldaten) oder Materialien mit konzentrierten EMC Viren bearbeiten (z. B. Personal in wissenschaftlichen Laboratorien), können sich infizieren.

### Epidemiologie

EMC und TME Viren sind in ihren natürlichen Wirten weltweit verbreitet. Die Epidemiologie von Cardiovirus-Infektionen beim Menschen ist nur wenig untersucht. Eine Prävalenzstudie für EMCV in Hawaii 1978 ergab, daß Ratten zu 36 % sowie Schweine und Kühe zu ca. 20 % durchseucht waren. Für Menschen wurde eine Durchseuchung von 6 % festgestellt.

### Prävention

Eine aktive und passive Immunisierung gegen Cardioviren sowie eine antivirale Therapie stehen nicht zur Verfügung.

### Referenzzentren

–

### Schlüsselliteratur

- Lipton, H.L., Theiler's Viruses. In: Encyclopedia of Virology, edited by Webster, R.G. and Granoff, A., Academic Press Inc., San Diego, Vol. 3, (1994) 1423–1430.
- Minor, P.D. et al., Picornaviridae. In: Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, Sixth Report, edited by Murphy, F.A. et al., Springer-Verlag, Wien, Archives of Virology, Supplement 10, (1995) 329–336.
- Rueckert, R.R., Picornaviridae: The Viruses and Their Replication. In: Virology, Third Edition, edited by Fields, B.N. et al., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Vol. 1, (1996) 609–654.

Scraba, D.G., *Cardioviruses*. In: Encyclopedia of Virology, edited by Webster, R.G. and Granoff, A., Academic Press Inc., San Diego, Vol. 1, (1994) 205–213.

Warren, J., *Miscellaneous Viruses: Encephalomyocarditis*. In: Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections, Fifth Edition, edited by Lennette, E.H. and Schmidt, N.J., American Public Health Association, Inc., (1979) 1010–1013.

## Chlamydia pneumoniae (TWAR)

HEIKE FREIDANK, Freiburg

### Erregerbezeichnung

Chlamydia pneumoniae (TWAR)

### Taxonomie

Familie: Chlamydiaceae

Gattung: Chlamydia

Art: Chlamydia pneumoniae (TWAR)

### Historie

Das erste Isolat (TW-183) wurde 1965 aus dem Konjunktivalabstrich eines Kindes in Taiwan angezüchtet und als atypischer 'Chlamydia psittaci'-Stamm betrachtet. Während einer Pneumonie-Epidemie in Finnland im Jahre 1978 fiel auf, daß die Patienten einen erhöhten Antikörper-Titer in der Chlamydien-Komplementbindungsreaktion aufwiesen. Zwei Jahre später konnte mit dem Mikroimmunfluoreszenztest (MIF) gezeigt werden, daß es sich bei den Antikörpern der finnischen Patienten um IgM-Antikörper gegen TW-183 handelte. 1983 wurde in Seattle, USA erstmalig ein Stamm aus dem Rachenabstrich eines Studenten mit Pharyngitis angezüchtet (AR-39). Der Name TWAR leitet sich aus den Bezeichnungen der ersten Isolate ab. 1989 wurde Chlamydia pneumoniae (TWAR) als dritte Spezies der Gattung Chlamydia anerkannt.

### Erkrankungen

Infektionen der Atemwege, Krankheiten wie Sinusitis, Pharyngitis oder Otitis me-

dia und seltener schwere systemische Infektionen; eine Assoziation mit der Arteriosklerose (Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt) wurde beschrieben.

**Atemwegsinfektionen:** Am häufigsten sind asymptomatische Infektionen oder leichter verlaufende atypische Pneumonien und Bronchitiden. Chlamydia pneumoniae gilt als Ursache von ca. 5–15 % aller ambulant erworbenen Pneumonien und von ca. 5 % der Bronchitiden und Sinusitiden im Erwachsenenalter. Keine typischen klinischen Befunde oder Leitsymptome; häufig sind: Subakuter Beginn, Halsschmerzen, Heiserkeit oder trockener, lange anhaltender Husten.

**Andere Erkrankungen:** Daneben kommen Otitis media, Sinusitis oder Pharyngitis vor, sehr selten wurden auch Endokarditis, Myokarditis, Meningoradikulitis, Erythema nodosum und reaktive Arthritis beschrieben.

**Schwere systemische Infektionen:** Gelegentlich sowohl im Erwachsenenalter als auch bei Kindern schwere systemische Infektionen, zum Beispiel als 'Fieber unklarer Genese' (FUO = fever of unknown origin). Besonders bei Patienten mit schweren Grundkrankheiten wurden lebensbedrohliche Verläufe beobachtet.

**Koronare Herzkrankheit:** Eine Assoziation zwischen Chlamydia pneumoniae-Infektion und Koronarer Herzkrankheit wurde sowohl durch serologische Studien als auch durch Nachweis des Erregers in arteriosklerotisch veränderten Gefäßen gezeigt. Welche Rolle Chlamydia pneumoniae in der Pathogenese der Arteriosklerose spielt, ist bis heute ungeklärt.

### Diagnostik

#### Erregernachweis:

– Anzüchtung in der Zellkultur: Die Anzüchtung des Erregers aus Rachenabstrichen oder aus Bronchioalveolärer Lavage-Flüssigkeit in der Zellkultur ist zeit- und arbeitsaufwendig und an Spezial-Laboratorien gebunden.



- Antigen-Nachweis-Verfahren (Immunfluoreszenz, ELISA) sind wegen zu geringer Sensitivität und Spezifität nicht empfehlenswert.
- DNA-Nachweis: Verschiedene Primer zum Nachweis von *C.pneumoniae*-Nukleinsäure nach Vermehrung in der PCR sind beschrieben. Allerdings ist noch unklar, welches Untersuchungsmaterial am besten geeignet ist.

**Serologie:** Auf Grund der Schwierigkeiten beim Erregernachweis ist der serologische Nachweis von Antikörpern zur Zeit die für das Routine-Labor beste Methode. Gattungsspezifische serologische Tests wie z.B. die KBR messen Antikörper gegen alle Chlamydien-Arten, während mit spezies-spezifischen Tests wie z.B. dem Mikroimmunfluoreszenztest Antikörper gegen die einzelnen Chlamydien-Arten unterschieden werden. Bei der akuten Primär-Infektion ist in der Regel die KBR positiv, und es sind IgM- und IgG-Antikörper im MIF-Test nachweisbar. Dagegen ist bei den im Erwachsenenalter häufigen akuten Reinfektionen die KBR meist negativ, und es findet sich im MIF lediglich ein IgG-Titer-Anstieg bei negativem IgM-Titer.

### Therapie

In vitro empfindlich gegen Tetracykline (Doxycyclin), Makrolide (Erythromycin und besonders neuere Derivate wie Clarithromycin, Azithromycin) und Gyrase-Hemmer (Ofloxacin, Ciprofloxacin). In vivo trotz antibiotischer Behandlung häufig Rezidive. Deshalb soll die Dauer der Behandlung mit Doxycyclin oder Erythromycin auf zwei bis drei Wochen ausgedehnt werden. Azithromycin wird bei Erwachsenen in einer Gesamtdosis von 1.5 g verteilt auf 5 Tage empfohlen.

### Spezifische Merkmale

Alle Chlamydien sind obligat intrazelluläre Bakterien, die einen typischen Vermehrungszyklus durchlaufen: Die ca. 300 nm kleinen Elementarkörperchen sind die infektiöse Form des Erregers, nach Aufnahme in eine geeignete Wirtszelle werden daraus die ca. 800–1000 nm gro-

ßen intrazellulären Retikular- oder Einschlußkörperchen, die sich schließlich wieder in neue Elementarkörperchen umwandeln. Chlamydien weisen einen Defekt im Energiestoffwechsel auf; die Anzucht ist nur in der Zellkultur oder im bebrüteten Hühnerei möglich. Wegen dieser Eigenschaften wurden Chlamydien früher fälschlicherweise als 'große Viren' bezeichnet. Chlamydien besitzen gattungsspezifische Antigene (z.B. Lipopolysaccharid) und art- bzw. serovarspezifische Antigene (Proteine). Von *Chlamydia pneumoniae* ist bisher nur ein Serotyp (TWAR) bekannt, unterschiedliche Isolate wiesen eine DNA-Homologie untereinander von 94–100 % auf.

### Transmission

Es wird angenommen, daß *Chlamydia pneumoniae* von Mensch zu Mensch durch Tröpfcheninfektion übertragen wird. Die Verbreitung der Infektion erfolgt langsam mit einem durchschnittlichen Fall-zu-Fall-Intervall von 30 Tagen. Möglicherweise spielen asymptomatische Träger eine Rolle bei der Verbreitung der Infektion.

### Wirtsbereich

Menschen stellen das einzige bekannte Reservoir dar.

### Risikogruppen

Die Durchseuchung mit *Chlamydia pneumoniae* im Erwachsenenalter ist hoch (50 % und höher), so daß davon auszugehen ist, daß nahezu jeder Mensch im Laufe seines Lebens *Chlamydia pneumoniae*-Infektionen und -Reinfektionen durchmacht. Enger Kontakt mit Kindern kann ein höheres Risiko einer *Chlamydia pneumoniae*-Infektion bedeuten.

### Epidemiologie

*Chlamydia pneumoniae*-Antikörper sind bei Kleinkindern unter 5 Jahren sehr selten, im Alter zwischen 5 und 14 Jahren steigt die Prävalenzrate steil an und erreicht im Alter von 20 Jahren Werte von über 50 %. Im Erwachsenenalter ist die Seroprävalenz bei Männern höher als bei Frauen. *Chlamydia pneumoniae* kommt

weltweit vor, in tropischen Ländern erfolgt die Primärinfektion häufiger schon im Alter unter 5 Jahren. Die Inkubationszeit beträgt mehrere Wochen (etwa 21 Tage).

### Prävention

Gezielte Präventionsmöglichkeiten sind nicht bekannt.

### Referenzzentren

### Schlüsselliteratur

1. Kuo CC, LA Jackson, LA Campbell, JT Grayston. Chlamydia pneumoniae (TWAR). Clinical Microbiology Reviews, 1995; 8: 451 – 461.
2. JT Grayston. Chlamydia pneumoniae (TWAR). In: Mandell GL, JE Bennett, R Dolin (ed). Principles and practice of infectious diseases. 4. Auflage, Vol. 2, 1995. Churchill Livingstone, New York.
3. Freidank H. Akute respiratorische Infektionen durch Chlamydia pneumoniae. DMW 117 (1992), 187–191.
4. Kauppinen M, P Saikku. Pneumonia due to Chlamydia pneumoniae: prevalence, clinical features, diagnosis, and treatment. Clinical Infectious Diseases 1995; 21: S244 – 52.

## Chlamydia psittaci

HEIKE FREIDANK, Freiburg

### Erregerbezeichnung

Chlamydia psittaci

### Taxonomie

Familie: Chlamydiaceae

Gattung: Chlamydia

Art: Chlamydia psittaci

### Historie

Die Psittakose wurde zum ersten Mal 1879 in der Schweiz von Ritter beschrieben, der mehrere Fälle einer ungewöhnlichen Pneumonie nach Kontakt mit tropischen Vögeln beobachtet hatte. 1894 erkannte Morange bei einer Häufung von Krankheitsfällen in Paris Papageien als

Ursache. Er benannte die Erkrankung 'Psittakose' nach dem griechischen Wort für Papagei (*psittakos*). Nachdem der Besitz tropischer Vögel in Mode gekommen war, traten 1929 -1930 Pandemien mit einer Letalität von ca. 20 % auf. 1930 wurde der Erreger in mehreren Laboratorien isoliert: von Bedson während einer Epidemie im Londoner Zoo, von Kromwede in den USA und von Levinthal in Deutschland. Die Bezeichnung 'Ornithose' (nach dem griechischen Wort für Vogel, *ornithos*) wurde 1941 von K.F. Meyer geprägt, weil inzwischen bekannt war, daß die Erkrankung auch von anderen Vogelarten übertragen werden kann.

### Erkrankungen

Das von Chlamydia psittaci verursachte Krankheitsbild wird als Psittakose (auch Papageienkrankheit) oder Ornithose bezeichnet. Man unterscheidet pulmonale und systemische Infektionen. Eine C.psittaci-Infektion kann subklinisch, als 'grip-paler' Infekt, Mononukleose-artig, Typhus-artig oder als atypische Pneumonie verlaufen.

**Atypische Pneumonie:** Häufig plötzlicher Beginn, Schüttelfrost, hohes Fieber, trockener Husten, Kopfschmerzen. Der Schweregrad reicht von inapparenter oder leichter Erkrankung bis zur tödlich verlaufenden systemischen Infektion, bei der respiratorische Symptome im Vordergrund stehen.

**Systemische Infektionen:** Anhaltender Husten, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl, Muskel- und Gelenkschmerzen, Hepatomegalie, manchmal gastrointestinale Beschwerden und Bewußtseinsstörungen. Häufige Symptome: Fieber (z.B. 'Fieber unklarer Genese', FUO = fever of unknown origin), Husten (häufig erst im späteren Verlauf), Rötung des Rachenraums, pathologische Auskultationsbefunde und Hepatomegalie. Selten wurden Meningitis, Enzephalitis, Endokarditis, Myokarditis, Konjunktivitis, reaktive Arthritis, Haut-Exantheme, Hepatitis, Nierenbeteiligungen, Venenthrombosen, Pankreatitis oder Thyreoiditis beschrieben.

Nach dem Bundesseuchengesetz meldepflichtig, in Deutschland unter 250 Fällen pro Jahr bei unbekannter Dunkelziffer.

### Diagnostik

Die Anzucht von *Chlamydia psittaci* in der Zellkultur ist prinzipiell möglich, wegen des Risikos schwerer Laborinfektionen jedoch nur in Laboratorien der Sicherheitsstufe III zugelassen. Deshalb wird die Diagnose in der Regel serologisch durch Nachweis von Antikörpern gestellt. Mit der gattungsspezifischen Komplementbindungsreaktion findet man einen Titer-Anstieg oder einen erhöhten Antikörper-Titer. Dieser kann allerdings auch auf akuten Infektionen durch andere Chlamydien-Arten (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*) beruhen, die mit artspezifischen Tests (Mikroimmunfluoreszenz-Test) abgegrenzt werden können. Kreuzreagierende Antikörper wurden auch in diesen Tests beschrieben.

### Therapie

Mittel der Wahl sind Tetracykline: Doxycyclin  $2 \times 100$  mg/d, 10–21 Tage lang. Alternative: Erythromycin. Unter antibiotischer Behandlung sinkt die Letalität von 20 % auf 1 %.

### Spezifische Merkmale

*Chlamydia psittaci* weist die bei *Chlamydia pneumoniae* beschriebenen, für Chlamydien typischen Eigenschaften auf. Die Anzahl der Serotypen von *Chlamydia psittaci* ist unbekannt. Es liegen auch keine Kenntnisse darüber vor, welche Serotypen in Deutschland und welche bei menschlichen Infektionen vorkommen. Die Psittakose ist primär eine Zoonose. Wichtig ist daher die anamnestische Angabe eines Vogel-Kontakts, allerdings findet sich bei bis zu 25 % der Patienten keine entsprechende Exposition. Eine Übertragung durch andere Tierarten (Haustiere) ist sehr selten.

Die Erreger sind gegen Austrocknung resistent und können tagelang infektiös bleiben.

### Transmission

Durch Einatmen von erregerrhaltigem Staub (aus getrocknetem Vogelkot, Sekret

oder Staub in Vogelkäfigen) oder über Mund-Schnabel-Kontakt. Mensch-zu-Mensch-Übertragungen wurden sehr selten beschrieben, sie sollen zu schwereren Verläufen führen.

### Wirtsbereich

*Chlamydia psittaci* wurde bei mehr als 130 Vogelarten und bei vielen Haustieren (z.B. Kühe, Ziegen, Schafe, Katzen) gefunden. Besonders häufig kommen als Überträger Papageien, Wellensittiche, Tauben und Geflügel (Truthähne) vor.

### Risikogruppen

Vogelbesitzer, Tierpfleger, Tierärzte, Angestellte in Tierhandlungen, Geflügelfarmen (z.B. Truthahnfarmen), Schlachthöfen.

### Epidemiologie

Infizierte Vögel können völlig asymptomatisch oder schwer krank sein. Sie scheiden die Erreger mit dem Nasensekret, Kot und Urin aus. Unbehandelt werden 10 % der infizierten Vögel zu chronischen asymptomatischen Trägern.

### Prävention

Behandlung infizierter Vögel mit Tetracyklingen (mind. 45 Tage lang). Importüberwachung von Papageien und Sittichen nach tierseuchenrechtlichen Vorschriften.

### Referenzzentren

#### Schlüsselliteratur

1. Schlossberg D. *Chlamydia psittaci* (psittacosis). In: Mandell GL, JE Bennett, R Dolin (ed). Principles and practice of infectious diseases. Vol 2, 1995. Churchill Livingstone, New York.
2. Oehme A, PB Musholt, K Dreesbach. *Chlamydiae* as pathogens- an overview of diagnostic techniques, clinical features, and therapy of human infections. *Klin. Wochenschr.* 1991; 69: 463–473.
3. Rolle M, A Mayr: Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre für Tierärzte, Biologen, Agrarwissenschaftler und Interessierte aus benachbarten Fachgebieten. 6. Auflage. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1993.

## Chlamydia trachomatis

HEIKE FREIDANK, Freiburg

### Erregerbezeichnung

Chlamydia trachomatis

### Taxonomie:

Familie: Chlamydiaceae

Gattung: Chlamydia

Art: Chlamydia trachomatis

Serotypen: A-C (Trachom-Erreger),

D-K (Erreger von Urogenital- und Augeninfektionen),

L<sub>1</sub>-L<sub>3</sub> (Lymphogranuloma venereum-Erreger)

### Historie:

Eines der Krankheitsbilder, das Trachom, ist seit dem Altertum bekannt. Bereits im 4. Jhd vor Christus wurden Therapie und Komplikationen dieser Erkrankung in Griechenland beschrieben. Der Begriff 'Trachom' (von dem griechischen Wort für Rauigkeit abgeleitet) wurde 60 n.Chr. geprägt. 1907 gelang es Halberstaedter und v.Prowazek, mit einer Giemsa-Färbung punktförmige Einschlüsse in Epithelzellen darzustellen, die sie 'Chlamydozoa' (von griechisch *chlamys* für Mantel) nannten. 1909 wurden in Konjunktivalabstrichen von Neugeborenen Zellen mit zytoplasmatischen Einschlüssen gesehen, die denen beim Trachom ähnelten. In der Folge wurden dann vergleichbare Einschlüsse auch in Abstrichen von Zervix bzw. Urethra der Eltern infizierter Kinder gefunden. 1935 konnten Chlamydien erstmals im Hühnerembryo und seit den 60er Jahren auch in Zellkulturen angezüchtet werden. Erst durch diese Nachweismöglichkeit wurde in den frühen 70er Jahren die Bedeutung dieser Keime als Ursache von Urogenitalinfektionen erkannt. Heute ist gesichert, daß Chlamydia trachomatis der häufigste bakterielle Erreger sexuell übertragbarer Infektionen ist.

### Erkrankungen:

Chlamydia trachomatis-Infektionen können in vier Gruppen eingeteilt werden: 1. Trachom, 2. Lymphogranuloma venereum, 3. Andere Urogenital- und Augeninfektionen bei Erwachsenen, 4. Neugeborenen-Infektionen.

**Trachom:** In tropischen Ländern mit mangelhaften hygienischen Verhältnissen endemisch. Die Erstinfektion erfolgt meist im Kindesalter und verursacht eine chronische Infektion mit follikulärer Keratokonjunktivitis. Häufig sind Reinfektionen und bakterielle Superinfektionen. Im Endstadium kommt es zu Vernarbungen, Gefäßeinsprossungen, Panusbildung, Entropium und Erblindung. Die Erkrankung ist nach dem Bundesseuchengesetz meldepflichtig; in Deutschland extrem selten.

**Lymphogranuloma venereum:** In tropischen Ländern (Asien, Afrika, Südamerika) endemische Geschlechtskrankheit. Am Infektionsort zunächst schmerzloses Bläschen, dann oberflächliches Geschwür (Primärläsion). 1–8 Wochen später schmerzhafte Schwellung der regionären Lymphknoten (Bubo), die aufbrechen können. Abheilung unter Bildung bindegewebiger Narben, Verlegung der Lymphgefäße mit nachfolgenden Abflußstörungen, Fisteln. In Deutschland meldepflichtig, extrem selten.

### Urogenital- und Augeninfektionen bei Erwachsenen:

**Genitalinfektionen bei Männern:** STD-Erkrankungen (sexually transmitted disease): Urethritis (NGU= nicht-gonorrhöische Urethritis, PGU= post-gonorrhöische Urethritis nach Therapie einer Gonorrhoe bei Mischinfektion mit Chlamydia trachomatis), Epididymitis (Chlamydia trachomatis häufigster Erreger bei Männern unter 35 Jahren), Proktitis, reaktive Arthritis (bei 1% der Patienten mit Chlamydia trachomatis-Urethritis, 80% HLA-B27 positiv), Reiter-Syndrom; die Infektion kann auch asymptomatisch sein.

**Genitalinfektionen bei Frauen:** Asymptomatische Infektion oder nur geringe Symptomatik bei ca. 70 % der infizierten Frauen; STD-Erkrankungen: Urethritis, Urethralesyndrom, Bartholinitis, Zervizitis, Salpingitis (akute Salpingitis bei ca. 8 % der Patientinnen mit Chlamydia trachomatis-Zervizitis, häufiger subakute, klinisch inapparente Salpingitis), Endometritis (bei ca. 40 % der Patientinnen mit Chlamydia trachomatis-Zervizitis), PID (pelvic inflammatory disease), Perihepatitis, Sterilität durch Tubenverschuß (Risiko bei einmaliger C.trachomatis-Infektion ca. 10 %, nach 3 und mehr Infektionen 40–60 %), Extrauterin-Gravidität, reaktive Arthritis.

**Augeninfektionen:** folliculäre Konjunktivitis, früher auch als 'Schwimmbad-Konjunktivitis' bezeichnet, besteht unbehandelt monatelang.

**Andere Erkrankungen:** Sehr selten Pneumonie, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Endokarditis.

**Neugeborenen-Infektionen:** Bei Neugeborenen infizierter Mütter: Infektion in ca. 60 %, Einschlußkonjunktivitis 2 bis 25 Tage nach der Geburt bei bis zu 40 % (Blennorrhoea neonatorum), Pneumonie 3 bis 19 Wochen nach der Geburt bei ca. 20 %.

### Diagnostik

**Erregernachweis:** Anzucht in der Zellkultur aus Zervix-, Urethra-, Rektum- oder Konjunktivalabstrichen (Spezifität 100 %). Antigen-Nachweis durch ELISA oder Direkte Immunfluoreszenz (Spezifität 97–99 %, bei Patientengruppen mit niedriger Prävalenzrate häufiger falsch positive Befunde, positive Ergebnisse sollten deshalb mit einem zweiten Test bestätigt werden). Nukleinsäure-Nachweis-Verfahren (Hybridisierung). Amplifikationsverfahren (PCR, LCR): sehr hohe Sensitivität und Spezifität, aber auch hoher Aufwand und hohe Kosten.

**Antikörper-Nachweis:** Gattungsspezifische Tests (KBR, ELISA) erfassen Antikörper gegen alle Chlamydien-Arten, z. B.

auch gegen die weit verbreitete Art Chlamydia pneumoniae. Mit artspezifischen Tests (Mikroimmunfluoreszenztest) lassen sich Antikörper gegen die einzelnen Chlamydien-Arten unterschieden. Nach Chlamydia trachomatis-Infektionen können die Antikörper monate- oder sogar jahrelang persistieren, so daß häufig nicht zwischen zurückliegenden und bestehenden Infektionen unterschieden werden kann. Deshalb sollte die serologische Diagnostik Fragestellungen nach Folge- oder chronischen Zuständen (wie z. B. reaktive Arthritis, Sterilität) vorbehalten bleiben, während zum Nachweis einer bestehenden Infektion der Erregernachweis die Methode der Wahl ist.

### Therapie:

Genitalinfektionen bei Erwachsenen: Doxycyclin (100 mg oral, 2 × tgl., 7 Tage) oder Azithromycin (Einmalgabe von 1g) oder Erythromycin (500 mg oral, 4xtgl, 7 Tage) oder Ofloxacin (300 mg oral, 2xtgl, 7 Tage). Die Partnerbehandlung sollte mit eingeschlossen werden.

### Spezifische Merkmale:

Chlamydia trachomatis weist die bei Chlamydia pneumoniae beschriebenen, für Chlamydien typischen Eigenschaften auf. Chlamydia trachomatis-Infektionen verlaufen sehr oft asymptomatisch oder mit wenig ausgeprägten, uncharakteristischen Beschwerden. Auch asymptomatische Infektionen können zu schweren Folgezuständen wie zum Beispiel Tubenverschuß und daraus resultierender Sterilität führen. Chlamydia trachomatis-Infektionen verlaufen häufig chronisch, die Erreger können unbehandelt lange Zeit persistieren. Für das Zustandekommen der Folgezustände spielen Reinfektionen und eine Hypersensibilisierung durch Antikörper gegen das Heat-shock-Protein von Chlamydia trachomatis eine Rolle.

### Transmission:

Geschlechtsverkehr, Augeninfektionen durch Schmierinfektion, Infektion des Neugeborenen im Geburtskanal.



**Wirtsbereich**

Chlamydia trachomatis ist nur für Menschen pathogen.

**Risikogruppen**

- Chlamydia trachomatis-Infektionen kommen häufiger bei jüngeren Erwachsenen vor (Altersgipfel 15–25 Jahre).
- Sexualpartner infizierter (auch asymptomatisch infizierter) Personen.
- Neugeborene infizierter Mütter.

**Epidemiologie**

Trachom: Weltweit die häufigste Ursache für vermeidbare Blindheit, ca. 500 Millionen Infizierte, wovon etwa 7–9 Millionen erblinden.

Chlamydia trachomatis Serotyp D-K: Häufigste sexuell übertragbare, bakterielle Infektion. Schätzungsweise 300 000 Infektionen im Jahr in Deutschland, Prävalenz in der Durchschnittsbevölkerung ca. 4–5 %.

**Prävention**

Präventionsmaßnahmen wie bei anderen sexuell übertragbaren Krankheiten (z. B. Kondom), Nachweis und Behandlung der Infektion.

Prävention der Neugeborenen-Infektionen: Seit April 1995 Untersuchung auf Chlamydia trachomatis routinemäßig im Rahmen der Schwangerenvorsorge. Prophylaxe der Konjunktivitis durch lokale Anwendung von Erythromycin nicht immer effektiv.

**Referenzzentrum****Schlüsselliteratur**

1. Jones RB. Chlamydia trachomatis (trachoma, perinatal infections, lymphogranuloma venereum, and other genital infections). In: Mandell GL, JE Bennett, R Dolin (ed). Principles and practice of infectious diseases. Vol 2, 1995, Churchill Livingstone, New York.
2. Centers for Disease Control. Recommendations for the prevention and management of Chlamydia trachomatis infections. 1993. Morbidity and mortality weekly report, August 6, 1993/Vol. 42/No. RR-12.

3. Petersen EE, A Clad. Genitale Chlamydien-Infektionen. Deutsches Ärzteblatt Heft 5, A: Seite 277–282, 3. Februar 1995.
4. Dieterle S. Chlamydieninfektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe. Geburtsh. u. Frauenheilk. 55 (1995) 510–517.

**Citrobacter**

UWE ULLMANN, Kiel

**Erregerbezeichnung**

Citrobacter (C.) freundii, C. diversus, C. amalonaticus

**Taxonomie**

Familie Enterobacteriaceae  
Gattung: Citrobacter

**Historie**

Erstbeschreibung durch Werkmann und Gill 1932: Bacteria producing trimethylene glycol. J. Bacteriol. 1932, 23, 167–182. Der Name leitet sich ab von Citrus (Zitronen), Bacter (griech.: Stäbchen).

**Erkrankungen**

Citrobacter spp. können lokalisierte, generalisierte und durch Toxine hervorgerufene Erkrankungen verursachen.

**Lokalisierte Prozesse:** in warmen Klimazonen, sporadisch bei kleinen Kindern Diarrhoe, Erreger von Harnwegsinfektionen (selten), Wundinfektionen, Infektionen des Respirationstraktes, Meningitis, Otitis, Citrobacter diversus ist der häufigste Erreger von Zerebralabszessen bei Neugeborenen.

**Generalisierte Prozesse:** Durch Einschwemmen von Citrobacter sp. in die Blutbahn kann es zur Sepsis und extrem selten zur Endocarditis kommen.

**Toxische Prozesse:** Von Citrobacter freundii wurden hitzelabile und hitzestabile Enterotoxine beschrieben. Die Wirkungsweise der Enterotoxine ist jedoch noch nicht so gut erforscht wie bei E. coli.

### Diagnostik

**Mikroskopie:** gramnegative Stäbchenbakterien, 1,0 µm im Durchmesser und 2,0–6,0 µm Länge; beweglich durch peritriche Begeißelung.

**Kulturelle Anzüchtung:** s. *E. coli*

### Biochemische Differenzierung:

- Citrat kann als alleinige Kohlenstoffquelle verwertet werden.
- Nitrat wird zu Nitrit reduziert
- Glukose wird abgebaut zu Säure und Gas
- Methyrotreaktion ist positiv
- Anwesenheit von Betagalaktosidase
- Fermentation von Arabinose, Zellobiose, Maltose, L-Rhamnose, Trehalose, D-Xylose, D-Mannit, D-Sorbit, Glycerol
- H<sub>2</sub>S-Bildung durch *C. freundii*

**Serologische Differenzierung:** bei *Citrobacter freundii* können 42 O- und mehr als 90 H-Antigene unterschieden werden.

**Pathogenitätsmechanismen:** Außer den nicht näher charakterisierten Enterotoxinen ist bei *Citrobacter diversus*, der bei Patienten mit Meningitis isoliert wurde, ein äußeres Membranprotein beobachtet worden, das bei anderen *Citrobacter*-Stämmen nicht vorhanden ist.

### Therapie

Mehrfach-resistente Stämme werden beobachtet. Die Therapie entsprechend dem Antibiogramm wird empfohlen. Wirksam sind häufig Ureidopenicilline, Cefotaxim, Cefmenoxim, Ceftriaxon, Carbapeneme, Chinolone und Aminoglykoside.

### Spezifische Merkmale

#### Transmission

*Citrobacter* spp. werden durch direkten Kontakt oder auch indirekt über Gegenstände oder Lebensmittel übertragen.

#### Wirtsbereich

Angehörige des Genus *Citrobacter* finden sich in Faeces von Menschen und Tieren,

sie werden auch aus Wasser, Abwasser und Abfall isoliert.

### Risikogruppen

Immunsupprimierte, Karzinom- und Transplantationspatienten.

### Epidemiologie

Eine epidemische Ausbreitung von *Citrobacter* sp. im Rahmen von nosokomialen Infektionen wurde bisher nicht beobachtet.

### Prävention

s. fakultativ pathogene *E. coli*

### Referenzzentren

#### Schlüsselliteratur

1. Brandis, H., H.J. Eggers, W. Köhler, G. Pulverer (Hrsg.) Medizinische Mikrobiologie. 7. Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1994
2. Burkhardt, F. (Hrsg.) Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1992
3. Hahn, H., D. Falke, P. Klein (Hrsg.) Medizinische Mikrobiologie. 2. Auflage, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo-Hongkong-Barcelona-Budapest, 1994
4. Krieg, N.R., J.G. Holt: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Vol. 1. Williams & Wilkins, Baltimore, London, 1984
5. Mandell, G.L., J.E. Bennett, R. Dolin (Eds.) Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed. Churchill-Livingstone, New York-Edinburgh-London-Madrid-Melbourne-Milan-Tokyo, 1995

---

## Clostridien der Gasbrand-Gruppe

HEIDI SCHÜTT-GEROWITT, Köln

---

### Erregerbezeichnung

*Clostridium perfringens*  
*Clostridium septicum*  
*Clostridium histolyticum*  
*Clostridium novyi*  
einige andere sehr selten

**Taxonomie**

Familie: Bacillaceae

Gattungen: Clostridium (anaerob), Bacillus (aerob)

**Historie**

1892 fanden *Welch* und *Nuttall* in den Blutgefäßen Verstorbener grampositive, gasbildende Stäbchen, die sich schnell vermehrten; *Welch* und *Flexner* erkannten 1896 die ätiologische Bedeutung dieses Erregers für verschiedene Krankheitsbilder, insbesondere für Gasbrand; die mikrobiologische Erstbeschreibung von Clostridium perfringens (*C. welchii*) erfolgte 1898 durch *Veillon* und *Zuber*. Gasbrand (Gasödem) war schon im Altertum bekannt; vor der antiseptischen Ära war er als „Hospitalbrand“ gefürchtet. Zum gehäuften Auftreten kam es in Kriegszeiten, vor allem im ersten Weltkrieg (100 000 Tote).

**Erkrankungen**

Clostridium perfringens ist der häufigste Erreger der Gasbrandgruppe (bei 80 % der Fälle nachgewiesen).

Zwei der fünf Typen von Clostridium perfringens sind menschenpathogen: Typ A verursacht Gasbrand und Nahrungsmittelvergiftung, Typ C Enteritis necroticans (Darmbrand).

Gasbrand (Gasödem): Weichteilinfektion, die klinisch als Zellulitis mit Gasbildung (ohne systemische Toxizität) auftritt, oder als schweres Krankheitsbild in Form einer Myonekrose mit Toxinämie. Infektion in der Hälfte der Fälle exogen traumatisch (schwere Unfälle mit Gewebszertrümmerung, offene Frakturen, Schußwunden), die meisten anderen Fälle entstehen postoperativ, insbesondere nach Colonchirurgie, aber auch nach Amputationen sowie infolge intramuskulärer oder subkutaner Injektionen, früher häufig nach kriminellem Abort. Endogene Entstehung von Gasbrand vor allem bei Patienten mit diabetischem Fuß oder Colon-Carcinom. Hypoxisches Gewebe (schlechte Durchblutung durch Gefäßkrankung, Kälte, Schock, aber auch straffe Verbände oder Abschnüren), eingedrungene Fremdkörper, Mischinfektion

mit anderen Bakterien bedingen, daß sich bei Kontamination der Wunde das klinische Bild des Gasbrandes entwickelt. Inkubationszeit 1–4 Tage (auch kürzer oder länger).

Symptome: Schmerzen, Ödem, Gasbildung im Gewebe (Knistern; mit bildgebenden Verfahren erkennbar), Haut blaß, später bronzefarben, Hautemphysem; Muskulatur sieht wie gekochter Schinken aus, süßlicher Geruch; Tachykardie ohne entsprechende Temperaturerhöhung; Angst. Später: intravasale Hämolyse, Hypotonie, Nierenversagen. Pathogenese: Exotoxine, die gewebsschädigende Wirkung haben: Muskelzerfall mit Ödem und Gasbildung, Zerstörung von Leukozyten und Erythrozyten; Haupttoxin ist Phospholipase C (= Lecithinase), daneben Kollagenase, Hyaluronidase, Hämolytine. Letalität bei Gasbrand 20–25 %. Differentialdiagnose: Nekrotisierende Faszitis, Streptokokken-Faszitis, Infektion mit anderen gasbildenden Bakterien (Enterobacteriaceae).

Nahrungsmittelvergiftung: Hervorgerufen durch enterotoxinbildende Clostridium perfringens-Stämme. Enterotoxinbildung erfolgt im Darm, wenn  $10^6$  bis  $10^7$  enterotoxinbildende Clostridium perfringens-Zellen mit einem schlecht gekühlten Nahrungsmittel (vor allem Hackfleisch, Fleischpasteten, Geflügel, Bohnen) aufgenommen werden. 8–12 Stunden nach der Aufnahme: Durchfall (dauert 1–2 Tage) mit Übelkeit und Bauchschmerzen ohne Fieber.

Enteritis necroticans (Darmbrand): Nekrotisierende Infektion des Jejunum, hervorgerufen durch Clostridium perfringens Typ C; häufige Erkrankung von Tieren, beim Menschen jedoch nur, wenn andere Faktoren (Fehlernährung) dazu kommen. Symptome: Schmerzen, blutiger Stuhl, Erbrechen. In Deutschland nach dem 2. Weltkrieg sehr häufig, jetzt nur noch in Papua-Neuguinea vorkommend.

Clostridium septicum ist der zweithäufigste Gasbranderreger; wegen seiner hohen Invasivität vor allem beim nichttraumatischen, spontanen Gasbrand vorkommend. Wird als Erreger der neutropeni-

schen Enterocolitis jetzt häufiger aus Blutkulturen nachgewiesen. Auftreten dieses Krankheitsbildes bei Patienten mit einer Barriestörung des Darmes aufgrund einer Mukositis bei angeborener Neutropenie, Leukämie, Neutropenie durch zytostatische Chemotherapie oder bei Vorliegen eines Colon-Carcinoms. Symptome: Bauchschmerzen, Fieber, blutiger Durchfall.

*Clostridium histolyticum*: Gefährlichster Gasbranderreger; bewirkt durch seine Toxine Verflüssigung des Gewebes.

*Clostridium novyi*: Längere Inkubationszeit (5 Tage); Ödembildung steht im Vordergrund, Gas tritt im Gewebe nur selten auf.

### Diagnostik

Gasbrand durch *Clostridium perfringens*: Neben den oben beschriebenen klinischen Symptomen: Im Grampräparat vom tief entnommenen Wundsekret Nachweis grampositiver plumper Stäbchen ohne Vorhandensein von Leukozyten; die Stäbchen weisen keine Sporen auf; kulturelle Anzucht des Erregers im anaeroben Milieu (starke Gasbildung in flüssigen Kulturen, Doppelhämolyse auf anaerob bebrütetem Blutagar), biochemische Identifizierung.

Nahrungsmittelvergiftung durch *Clostridium perfringens*: Toxinnachweis im Stuhl mittels ELISA oder Vero-Zellkultur. Enteritis necroticans: In endemischen Gebieten aufgrund des klinischen Bildes. Neutropenische Enterocolitis: Nachweis von *Clostridium septicum* aus Blutkulturen.

Gasbrand durch *Clostridium histolyticum* oder *Clostridium novyi*: Im Grampräparat kleinere bzw. schlankere grampositive Stäbchen, evtl. Spore erkennbar. Sonst wie bei *Clostridium perfringens*.

### Therapie

Gasbrand durch *Clostridium perfringens*: Am wichtigsten ist das chirurgische Vorgehen (breite Eröffnung der Wunde bzw. großzügiges Debridement, evtl. frühzeitige Amputation bzw. Hysterektomie); Antibiotika: Penicillin G (10–30 Millionen Einheiten pro Tag), dazu Me-

tronidazol (evtl. Tetracykline, Clindamycin, Erythromycin oder Rifampicin); bei Penicillinunverträglichkeit: Imipenem. Die Effektivität der hyperbaren Sauerstofftherapie wird nicht einheitlich beurteilt, sie hat sich jedoch in manchen Fällen als vorteilhaft erwiesen.

Nahrungsmittelvergiftung: Keine antibiotische Therapie, selbstlimitierend.

Enteritis necroticans: Penicillin G plus Metronidazol.

Neutropenische Enterocolitis durch *Clostridium septicum*: Penicillin G evtl. chirurgische Maßnahmen.

Gasbrand durch *Clostridium histolyticum* oder *Clostridium novyi*: Chirurgisches Vorgehen (wie oben), passive Immunisierung mit spezifischem Antiserum, Penicillin G.

### Spezifische Merkmale

Erkrankung und Tod an Gasbrand sind meldepflichtig nach dem Bundesseuchengesetz.

### Transmission

Wie oben beschrieben; Übertragung von Mensch zu Mensch kommt nicht vor.

### Wirtsbereich

### Risikogruppen

Schwerverletzte, Patienten mit Durchblutungsstörungen, Patienten nach Colon-Chirurgie; neutropenische Patienten.

### Epidemiologie

Vorkommen von *Clostridium perfringens* im Boden sowie im Darm von Tieren und Menschen (90 % der Menschen haben *C. perfringens* in hoher Zahl im Darm). Kontamination von Wunden mit diesem Erreger ist häufig, das klinische Bild des Gasbrandes demgegenüber selten (in Deutschland 100 Fälle pro Jahr). Die übrigen Clostridien kommen seltener im Darm vor (*Clostridium septicum* nur bei 2 % der Menschen), häufig in der Umwelt.

## Prävention

Gasbrand: Außer adäquater Wundversorgung gibt es keine prophylaktischen Maßnahmen.

Nahrungsmittelvergiftung durch Clostridium perfringens: Nahrungsmittelhygiene, Kühlung

## Referenzentren

### Schlüsselliteratur

1. Brandis, H., H. J. Eggers, W. Köhler, G. Pulverer (Hrsg) Lehrbuch der Mezzinischen Mikrobiologie 7. Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1994
2. Mandell, G. L., J. E. Bennett, R. Dolin (Editors) Principles and Practice of Infectious Disease 4th ed., Churchill Livingstone Inc. London 1995
3. Murray, P. R., E. J. Baron, M. A. Pfaller, F. C. Tenover, R. H. Tenover (Editors) Manual of Clinical Microbiology 6th ed. ASM Press Washington 1995

## Clostridium botulinum

HEIDI SCHÜTT-GEROWITT, Köln

### Erregerbezeichnung

Clostridium botulinum

### Taxonomie

Familie: Bacillaceae (grampositive, sporenbildende Stäbchen)

Gattungen: Clostridium (anaerob), Bacillus (aerob)

### Historie

Erster Nachweis 1896 durch *van Ermengen* aus ranzigem Schinkenrest und dem Mageninhalt des Patienten, der nach Verzehr des Schinkens verstorben war. Symptome entsprachen der durch *Kerner* 1820 beschriebenen und Botulismus (Wurstvergiftung) genannten Erkrankung, deshalb „Clostridium botulinum“.

Erstbeschreibung des Wundbotulismus 1943, des Säuglingsbotulismus 1976 und des Botulismus ungeklärter Ursache 1986.

## Erkrankungen

Botulismus ist keine Infektionskrankheit, sondern eine Intoxikation durch das von dem Erreger gebildete Neurotoxin (Typen A, B, E und F sind für den Menschen pathogen). Toxinwirkung: Durch Hemmung der Acetylcholinfreisetzung Blockierung der neuromuskulären Erregungsübertragung, was zu schlaffen Lähmungen führt.

Drei Erkrankungsformen werden unterschieden: (1) Lebensmittelvergiftung durch Aufnahme des im Nahrungsmittel unter anaeroben Bedingungen (dicke Würste oder Schinken, hausgemachte Konserven mit Bohnen, Erbsen, Fleisch) gebildete Toxin; (2) Wundbotulismus: Toxinbildung bei Vermehrung der Bakterien in der infizierten Wunde (tritt vor allem bei Drogenabhängigen auf); (3) Säuglingsbotulismus: Sporen von Clostridium botulinum werden mit der Nahrung (vor allem Honig) aufgenommen, Toxinbildung erfolgt im Darm; (4) Botulismus ungeklärter Ursache: Entstehung wahrscheinlich wie beim Säuglingsbotulismus. Symptome der Lebensmittelvergiftung: 8 Stunden bis wenige Tage nach Aufnahme des Toxins Auftreten von Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Mundtrockenheit, Schluckbeschwerden, Augenmuskellähmung (Doppelbilder, Lichtscheu, Flimmern, Pupillenstarre), kein Fieber, Tod durch Lähmung der Atemmuskulatur. Wundbotulismus (meist ausgehend von kleinen Wunden, auch Septumverletzungen bei „Schnupfern“): Keine gastrointestinalen Symptome, aber Fieber (aufgrund der Wundinfektion), Lähmungserscheinungen wie beschrieben. Säuglingsbotulismus (sowie auch Botulismus ungeklärter Ursache): Obstipation, Mattigkeit, Schluckschwierigkeiten, Muskelschwäche, plötzlicher Tod durch Atemstillstand.

### Diagnostik

Bei allen Formen: Toxinnachweis im Patientenserum, bei Verdacht auf Lebensmittelvergiftung außerdem im Mageninhalt, Erbrochenem und/oder im Nahrungsmittel; kulturelle Anzüchtung des Erregers bei Lebensmittelvergiftung aus



Mageninhalt, Erbrochenem, Stuhl, Nahrungsmittel, bei Wundbotulismus aus Abstrichen, Gewebe, Exsudat, bei Säuglingsbotulismus aus dem Stuhl unter streng anaeroben Bedingungen, Identifizierung schwierig. Toxinnachweis im Tierversuch (Maus) nach Aufarbeitung des Patientenmaterials und/oder des Nahrungsmittels bzw. nach kultureller Anzucht eines *Clostridium botulinum* Nachweis im Kulturüberstand.

### Therapie

Bei allen Formen sofortige i. v.- und i. m.-Gabe von polyvalentem Antitoxin (vom Pferd), bei Lebensmittelvergiftung außerdem Magenspülung, Abführen, keine Antibiotika. Bei Wundbotulismus: Nach Antitoxingabe breite Eröffnung der Wunde, 10–20 Millionen Einheiten Penicillin G pro Tag. Wichtig ist der rechtzeitige Beginn der künstlichen Beatmung.

### Spezifische Merkmale

Das Botulismus-Toxin Typ A ist das stärkste mikrobiell gebildete Toxin: die letale Dosis für den Menschen beträgt 1 µg. Beim Arbeiten mit dem Material und mit den Kulturen sind besondere Sicherheitsmaßnahmen zu beachten. Alle Toxintypen sind hitzelabile Proteine, sie werden durch 15-minütiges Kochen zerstört (trotzdem sollten verdächtige Speisen keinesfalls aufbereitet werden!). Die Toxinbildung in den Nahrungsmitteln kann nur bei pH-Werten über 4,6 erfolgen.

### Transmission

Die Sporen von *Clostridium botulinum* sind ubiquitär verbreitet. Kontamination des Nahrungsmittels bzw. der Wunde erfolgt daher aus der Umwelt.

### Wirtsbereich

### Risikogruppen

Drogenabhängige (Wundbotulismus), Menschen, die eigene Konserven im Haushalt herstellen (Lebensmittelvergiftung).

### Epidemiologie

*Clostridium botulinum* Typen A und B kommen bei der Lebensmittelvergiftung und beim Wundbotulismus vor, beim Säuglingsbotulismus außerdem Typ F; Typ E wird in Fischen gefunden. Die Typenverteilung weist geographische Unterschiede auf (in Deutschland vor allem Typ B). Botulismus kommt bei uns jetzt sehr selten vor, in den USA häufiger, dort ist auch eine Zunahme des Wundbotulismus festzustellen (Drogenabhängige!): 1990 ein Fall, 1995 19 Fälle.

### Prävention

Am wichtigsten ist es, verdächtige Speisen zu meiden (nicht probieren!), Konservendosen, die eine Bombage aufweisen, nicht öffnen.

### Referenzzentren

### Schlüsselliteratur

1. Brandis, H., H. J. Eggers, W. Köhler, G. Pulverer (Hrsg.) Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie 7. Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1994
2. Mandell, G. L., J. E. Bennett, R. Dolin (Editors) Principles and Practice of Infectious Disease 4th ed. Churchill Livingstone Inc. London 1995

---

## Clostridium difficile

HEIDI SCHÜTT-GEROWITT

---

### Erregerbezeichnung

*Clostridium difficile*

### Taxonomie

Familie: Bacillaceae

Gattung: *Clostridium* (anaerob), *Bacillus* (aerob)

### Historie

Seltene Fälle von antibiotikaassoziiertem Kolitis wurden von 1960 bis 1970 bei Patienten, die mit Lincomycinen oder Breitenspektrum-β-Laktamantibiotika behan-

delt waren, beobachtet, nach 1970 häufiger; 1977 wurde erkannt, daß ein Enterotoxin von *Clostridium difficile* für dieses Krankheitsbild verantwortlich ist.

### Erkrankungen

Die antibiotikaassoziierte Kolitis beginnt meist während oder kurz nach einer antibiotischen Therapie, kann aber auch noch Wochen danach auftreten. Symptome: leichte bis schwere z. T. blutig-schleimige Durchfälle mit Fieber und krampfartigen Bauchschmerzen; schwerste Form: pseudomembranöse Kolitis (aufgrund des endoskopischen Bildes zu stellende Diagnose: ödematös veränderte Darmschleimhaut mit charakteristischen gelblich-weißen Plaques und Pseudomembranen); Entstehung eines toxischen Megakolon sowie Darmperforation möglich.

*Clostridium difficile* kommt auch bei gesunden Menschen in geringer Zahl im Darm vor und kann selektioniert werden, wenn durch eine antibiotische Therapie die übrige Darmflora zerstört wird. Sein Toxin bewirkt vermehrten Flüssigkeitsaustritt aus den Zellen und nachfolgend die übrigen genannten Symptome.

### Diagnostik

Nachweis des Toxins (und/oder des *Clostridium*) in Stuhlproben; beides hat aber nur in Verbindung mit der klinischen Symptomatik Aussagewert, da auch das Toxin bei gesunden Menschen vorhanden sein kann.

### Therapie

Das Absetzen einer noch laufenden antibiotischen Therapie kann evtl. die Symptome stoppen. Sonst muß Vancomycin (oder Metronidazol) oral gegeben werden.

### Spezifische Merkmale

#### Transmission

Eine Übertragung im Sinne von cross infection ist möglich z. B. durch die Hände des Pflegepersonals; die Sporen von *C. difficile* sind sehr resistent gegen Umwelteinflüsse, auch gegen Desinfektionsmittel.

### Wirtsbereich

Darm von Mensch und Tieren

### Risikogruppen

Patienten (vor allem ältere) unter antibiotischer (evtl. auch antineoplastischer) Therapie

### Epidemiologie

*Clostridium difficile* wird bei 3–10 % der Erwachsenen, aber bei 25–60 % der Säuglinge als Bestandteil der Darmflora gefunden. Ausbrüche im Sinne von Hospitalinfektionen werden hin und wieder beobachtet.

### Prävention

### Referenzzentren

### Schlüsselliteratur

1. Brandis, H., H. J. Eggers, W. Köhler, G. Pulverer (Hrsg.) Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie 7. Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1994
2. Mandell, G. L., J. E. Bennett, R. Dolin (editors) Principles and Practice of Infectious Diseases 4th ed. Churchill Livingstone Inc. 1995

---

## Clostridium tetani

HEIDI SCHÜTT-GEROWITT, Köln

---

### Erregerbezeichnung

*Clostridium tetani*

### Taxonomie

Familie Bacillaceae (grampositive, sporenbildende Stäbchen)

Gattungen: *Clostridium* (anaerob), *Bacillus* (aerob)

### Historie

Tetanus war schon im Altertum bekannt (Berichte aus Ägypten und Griechenland); erste Beschreibung der Stäbchen in menschlichem Untersuchungsmaterial

1886 durch *Rosenbach*, Anzüchtung 1889 durch *Kitasato*; 1890 Toxinnachweis (*Faber*) und Gewinnung von antitoxischem Tetanusserum von Pferden und Kaninchen (*Faber, von Behring, Kitasato*).

### Erkrankung

Tetanus (Wundstarrkrampf) ist eine Toxiinfektion. Das Toxin (Tetanospasmin) wird nach Infektion der Wunde bei der lokalisiert bleibenden Vermehrung der Bakterien gebildet und breitet sich entlang der Nervenbahnen bis zu den Vorderhörnern des Rückenmarks aus. Es blockiert die Freisetzung von erregungshemmenden Transmittersubstanzen (Glycin, Gammaaminobuttersäure). Inkubationszeit 4–14 Tage, evtl. länger (je kürzer, desto schlechter die Prognose). Vier klinische Typen werden unterschieden: generalisierter Tetanus (häufigste Form), lokalisierter Tetanus, cephaler Tetanus und Nabelschnur-Tetanus des Neugeborenen. Symptome des generalisierten Tetanus: Tonuserhöhung der Muskulatur, zuerst der Kaumuskelatur: Mund kann nicht geöffnet werden, Sprech- und Schluckschwierigkeiten, grinsendes Aussehen (*Risus sardonius*) durch Kontraktion der mimischen Muskulatur; *Opisthotonus*; tonisch-klonische Krämpfe, die durch optische, akustische und taktile Reize ausgelöst werden. Das Bewußtsein bleibt ungetrübt. Erstickungstod durch Lähmung von Glottis, Schlundmuskulatur, Zwerchfell.

Beim lokalisierten Tetanus: nur Muskelstarre; beim Neugeborenen-Tetanus: Schwäche, Unfähigkeit zu trinken, später Spasmen.

### Diagnostik

Tetanus ist vor allem eine klinische Diagnose. Laboruntersuchungen können ihn weder beweisen noch ausschließen. Prinzipiell ist ein Toxinnachweis im Tierversuch (Maus) möglich, bleibt aber meist erfolglos. Die kulturelle Anzüchtung des Erregers hat keine Bedeutung. Differentialdiagnostisch kommt eine Strychninvergiftung in Frage.

### Therapie

Wichtig ist eine sorgfältige Wund“toilette“. Wenn der Impfstatus unklar ist, muß so früh wie möglich eine passive Immunisierung (500 Einheiten Tetanus-Antitoxin i.m.) und die aktive Immunisierung durchgeführt werden. Symptomatische Therapie mit Benzodiazepinen; intensivmedizinische Maßnahmen.

### Spezifische Merkmale

#### Transmission

*Clostridium tetani* kommt im Darm von Tieren (evtl. auch Menschen), im Boden und im Staub vor; auch Bagatellverletzungen können mit Tetanussporen infiziert sein.

#### Wirtsbereich

#### Risikogruppen

Alle nicht oder unvollständig geimpften Menschen

#### Epidemiologie

In Deutschland kommt Tetanus wegen des guten Impfstatus der Bevölkerung nur noch selten vor, in anderen Ländern jedoch auch heute noch häufig; insbesondere tritt in den Entwicklungsländern Asiens und Afrikas noch der Nabelschnur-Tetanus auf.

#### Prävention

Wichtigste Präventionsmaßnahme ist die aktive Immunisierung. Sie soll nach erfolgter Grundimmunisierung (3 Impfungen im Abstand von 4 Wochen, 4. Impfung nach einem Jahr) alle 10 Jahre wiederholt werden. Bei unklarem Impfstatus: auch bei kleinen Verletzungen passive und aktive Immunisierung („Simultanimpfung“).

#### Referenzzentren

#### Schlüsselliteratur

1. Brandis, H., H. J. Eggers, W. Köhler, G. Pulverer (Hrsg) Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie 7. Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1994

2. Mandell, G. L., J. E. Bennett, R. Dolin (Editors) Principles and Practice of Infectious Disease 4th ed. Churchill Livingstone Inc. London 1995

## Coccidioides immitis

JOHANNES MÜLLER, Emmendingen

### Erregerbezeichnung

*Coccidioides immitis* Rixford & Gilchrist 1896

### Morphologie

Dimorph.

Wirtsgewebe: Sphärulen 30–60 µm Durchmesser, nach Reifung vielkernige Sporangiosporen freisetzend 2–5 µm Durchmesser, die durch Plasmaportionierung entstehen.

Kultur: 37 °C: Wachsartige Kolonien durchsetzt mit Myzelsektoren. Keine Konversion in die Hefephase auf Herz-Hirn-Agar. 24 °C: Watteähnliches, graubraunes Myzel mit wachsartigen Anteilen. Rückseitig cremefarben, später bräunlich. Hyphen hyalin; jede zweite Zelle wandelt sich zu Arthronkonidien um, kurz-zylindrisch bis tonnenförmig, glattwandig, mäßig dickwandig, 3–8 × 3,5–4,5 µm. An beiden Enden rüschenartige Reste der benachbarten, zugrundegegangenen Disjunktorzellen, die die Verbreitung durch die Luft begünstigen. Höchste Infektionsgefahr beim Umgang mit Myzelkulturen (Gefahrengruppe III).

### Taxonomie

Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Onygenaceae; Gattung: *Coccidioides*.  
Teleomorph: Nicht bekannt.

### Historie

Erste Fallberichte aus Argentinien von Posadas 1892 und Wernicke 1892, aus Kalifornien von Rixford 1894 und Thorne 1894. Identifizierung als Pilz durch Ophuls & Moffitt 1900. Erste Isolierung

aus dem Erdboden durch Stewart & Mayer 1932.

### Erkrankungen / Register

Coccidioidomykose, Coccidioidose, San Joaquin Valley Fever, Desert rheumatism, Wüstengrippe, Posadas-Wernicke-Krankheit.

Primäre pulmonale Form: Inkubationszeit 1–4 Wochen. Einfache „Grippe“ bis schwere Bronchopneumonie mit Pleurabeteiligung. Remittierendes Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein, intensive Thoraxschmerzen, Kopfschmerzen, Husten meist trocken, selten sanguinolent. Gelenkschmerzen seltener, ebenso Erythema nodosum und E. multiforme, Urtikaria sowie phlyktänuläre Konjunktivitis. Meist gutartig nach Wochen ausheilend. Primäre kutane Form: Selten nach Trauma.

Disseminierte Form: Disseminierung hämatogen aus aktivem, latentem oder residualem Lungenherd: Hauteffloreszenzen bis zu wucherndem Granulationsgewebe, Abszesse, fistelnde Gummata. Osteo-artikuläre Veränderungen mit Entkalkung und knocheneinschmelzenden, fistelnden Abszessen. ZNS-Befall mit meningitischen oder pseudotumoralen Symptomen. Nach relativ langer Wahrung des Allgemeinzustandes letaler Ausgang.

### Diagnostik / Symptome

Untersuchungsmaterial: Sputum, Bronchialsekret, Magensaft, Eiter, Liquor, Punktate, Biopsiematerial, OP-Material, **Verdacht ist zu deklarieren!**

Direktmikroskopie: Nachweis von Sphärulen ist pathognomonisch.

Kultur: 24 °C: Nach 3–7 d auf Herz-Hirn-Agar watteartige Myzelkulturen, siehe Morphologie. 37 °C: Nach 3–7 d auf Herz-Hirn-Agar lederartige Kulturen, siehe Morphologie.

**Sicherheitsmaßnahmen beachten!**

### Therapie

Primär pulmonale Form oft selbstlimitierend.

Ketoconazol (200–400 mg/die), Itraconazol (200–400 mg/die), Fluconazol (200–400 mg/die). Bei schwerem Verlauf

und Disseminierung: Amphotericin B (1,0–1,5 mg/kg/die).  
Chirurgische Resektion bei Kavernenbildung.

### Spezifische Merkmale

Grippeähnliche Symptome. Differentialdiagnostische Abgrenzung ist notwendig: bei pulmonaler Form: zu allen infektiösen Lungenerkrankungen, bes. Tuberkulose, Histoplasmose, Blastomykose, Paracoccidiodomykose, Tumoren, lymphomatösen Erkrankungen.

Bei kutaner Form: zu syphilitischen, tuberkulösen, sporotrichösen Ulzera;  
bei disseminierter Form: zu allen systemischen, infektiösen, granulomatösen, disseminiert neoplastischen Erkrankungen.

### Transmission

Inhalation bodenbürtiger Arthrokondien. Mikrotrauma selten. Keine Übertragung von Mensch zu Mensch.

### Wirtsbereich

Mensch, Wirbeltiere.

### Risikogruppen

Bewohner von Endemiegebieten. Patienten mit verminderter Infektabwehr. Diabetiker. Schwarze Rassen.

### Epidemiologie

Streng umschriebene Endemiegebiete: Winterfeuchte Wüsten in den westlichen USA, Mittelamerika, Venezuela, Bolivien, Paraguay, Arentinien.

### Prävention

Atemschutz in Endemiegebieten, bes. bei Stürmen und staubaufwirbelnden Arbeiten.

**Aktive Schutzimpfung durch Spherulin.**

### Referenzzentren

National Centers for Disease Control, Mycotic Diseases Branch, Atlanta, GA 30333, USA.

### Schlüsselliteratur

- De Hoog GS, Guarro J 1995. Atlas of Clinical Fungi, p. 122. CBS, Baarn.
- Huntington RW: Coccidiodomycosis. 1971. In: Baker RD (ed.): The Pathologic Anatomy of Mycoses. In: Uehlinger E: Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, pp. 147–210.
- Grigoriu D, Delacrétaz J & Borelli D 1984. Lehrbuch der Medizinischen Mykologie. Verlag Hans Huber Bern, pp. 311–320.
- Müller J 1992 Dimorphe Pilze. In: Burkhardt F. (Ed.): Mikrobiologische Diagnostik. G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, pp. 478–486.
- Kappe R & Seeliger HPR 1993: Chapter 10: Serodiagnosis of deep-seated fungal infections. In: Borgers M, Hay R & Rinaldi MG (Eds.): Current topics in medical mycology, Vol V, Prous Science, Barcelona, Spain, pp. 247–280.

---

## Conidiobolus

REINHARD KAPPE, Heidelberg

---

### Erregerbezeichnung

*Conidiobolus coronatus* (*Delacroixia coronata*), *Conidiobolus incongruus*

### Morphologie

#### Wirtsgewebe (Nasenschleimhaut):

Selten septiertes Myzel, rechtwinklige Verzweigungen, wie Basidiobolomykose.

#### Kultur:

**Kolonie:** Raumgreifend, hyalin, bald mit unregelmäßigen radialen Ausblühungen.

**Mikroskopisch:** Hyphen 6–15 µm breit. Sporophoren 60–90 µm hoch, basales Septum, sich zur Spitze hin leicht verjüngend, apikale Produktion einzelner Konidiosporen. Primäre Sporen 40 µm groß, mit herausragender, warzenförmiger Basis, später haarähnliche Anhängsel ausbildend. Die Konidien werden aktiv in Richtung von Lichtquellen abgestoßen.



**Taxonomie**

Abteilung: Zygomycota  
 Klasse: Zygomycetes  
 Ordnung: Entomophthorales  
 Familie: Entomophthoraceae  
 Gattung: *Conidiobolus*

**Historie**

Die erste humane Conidiobolomykose wurde 1965 von Bras et al. bei einem Mann aus der Karibik berichtet.

**Erkrankungen/Register**

Die Infektion beginnt in der Submukosa der Nase und breitet sich nach beiden Seiten auf die Haut von Nase, Glabella, Wange, Oberlippe, Nasennebenhöhlen und Pharynx aus. Die Erkrankung kann mit nasalen Symptomen oder einem Knoten in der Nasenhaut in Erscheinung treten. Das häufigste nasale Symptom ist Obstruktion, aber auch Rhinorrhoe und Epistaxis können auftreten. Wie bei der Basidiobolomykose bleibt auch hier der Knochen verschont und die Haut intakt. Eine hämatogene Aussaat ist sehr selten, der Allgemeinzustand bleibt unbeeinträchtigt.

**Diagnostik/Symptome**

Röntgenaufnahmen der Nasennebenhöhlen zeigen das Ausmaß des Befalls dieser Region. Rhinoskopie mit Biopsie oder Hautbiopsie sind die angezeigten diagnostischen Maßnahmen.

Histopathologie: Färbung mit Hämatoxylin und Eosin sowie mit Perjodsäure-Schiff-Reagenz (PAS). Es gibt keine serologischen Tests.

**Therapie**

Die Therapie der Wahl ist Itraconazol, 400 mg pro Tag per os, über mehrere Monate. Submucosektomie schafft nur zeitweilige Erleichterung.

**Spezifische Merkmale**

Histologisch kein Unterschied zur Basidiobolomykose.

**Transmission**

Inhalierete Sporen von *Conidiobolus* penetrieren traumatisch veränderte Nasenschleimhaut.

**Wirtsbereich**

*Conidiobolus*-Arten kommen weltweit in abgestorbener Vegetation und im Erdboden vor. *Conidiobolus coronatus* wurde in Insekten und im Darminhalt von Eidechsen und Kröten gefunden.

**Risikogruppen**

Im Gegensatz zur Basidiobolomykose sind überwiegend männliche Erwachsene betroffen. Es sind keine prädisponierenden Grunderkrankungen oder berufliche Risikofaktoren bekannt. Insbesondere haben die Patienten keine Anamnese einer allergischen Rhinitis.

**Epidemiologie**

Bis 1977 wurden mehr als 55 Fälle von Conidiobolomykose beschrieben.

**Prävention**

Unbekannt.

**Referenzzentren**

Keine.

**Schlüsselliteratur**

1. De Hoog GS, Guarro J. 1995. Atlas of clinical fungi. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Baarn, The Netherlands.
2. Drouhet E, Ravisse P. 1993. Entomophthoromycosis. In: Borgers M, Hay R, Rinaldi MG (eds): Current topics in medical mycology, chapter 9, pp. 215-245. Prous Science Publ, Barcelona, Spanien.
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. 1992. Medical Mycology, 2nd ed, chapter 17: Entomophthoromycosis, pp. 447-463. Lea & Febiger, Philadelphia, London.

---

*Cordylobia anthropophaga* (siehe Myiasis)

---



---

Coronavirus, humanpathogenes

---

ROLAND KEHM, Heidelberg

---

**Erregerbezeichnung**

Humanpathogene Coronaviren HC 229E und HC OC43

### Morphologie

Die Virionen von Coronaviren sind umhüllt, von pleomorpher, in der Regel spärlicher Struktur (120-160 nm). Das virale Genom (ss-RNA, Plus-Strang, ca. 30 kb) bildet mit dem viralen Nukleokapsidprotein (N) ein helikales Nukleokapsid. Mit der Virushülle sind zwei bis vier Proteine assoziiert, das S-Protein, das sich zu trommelschlegelförmigen Oligomeren assoziiert, das M-Protein, und bei verschiedenen Spezies und Serotypen (z. B. HCV-OC43) das Hemagglutinin-Esterase-Protein.

### Taxonomie

Genus Coronavirus in der Familie Coronaviridae; Spezies: zwei humanpathogene Serotypen HCV-229E und HCV-OC43. Als Typ-Spezies gilt das Coronavirus der Aviären infektiösen Bronchitis (IBV).

### Historie

Erstbeschreibung animaler Coronaviren (IBV) durch Schalk und Hawn (1931), Erstisolierung durch Beaudette und Hudson. Erstbeschreibung humanpathogener Coronaviren (B814) durch Tyrrell und Bynoe (1937). Klassifikation als Coronaviridae aufgrund der Morphologie und der charakteristischen Anordnung von Oligomeren des S-Glykoproteins (ähnlich der solaren „Korona“).

### Erkrankungen/Register

HCV-229E und HCV-OC43 führen zu akuten Erkrankungen des oberen Respirationstraktes, die saisonal gehäuft im Winter und Frühjahr als banale Erkältungskrankheiten auftreten. Je nach Erhebung wird davon ausgegangen, daß 10-25 % aller Erkältungskrankheiten durch Coronaviren hervorgerufen werden. Als Komplikationen sind Erkrankungen des unteren Respirationstraktes, Bronchitis, sowie Pneumonien bei Kindern beschrieben. Die Beteiligung von Coronaviren an Gastroenteritiden wird sehr kontrovers diskutiert. Coronavirus-Like-Particles (CVLP) findet man in den Fäces sowohl gesunder als auch an einer Diarrhoe erkrankter Personen. Es gibt bisher wenig gesicherte Einzelbefunde, die auf eine Be-

teiligung von Coronaviren an Gastroenteritiden beim Menschen hinweisen. Auch das Auftreten von nekrotisierenden Enterocolitiden bei Neugeborenen wird diskutiert. Gesicherte Gastroenteritiden, hervorgerufen durch tierpathogene Coronaviren, sind in verschiedenen Tierarten beobachtet worden.

Eine ätiologische Rolle von Coronaviren bei der Entstehung der Multiplen Sklerose wird ebenfalls kontrovers diskutiert; Vermutungen hierauf stützen sich vor allem auf die Beobachtung von Demyelinierungen, hervorgerufen durch das Maus Hepatitis Virus nach Infektionen in der Maus.

### Diagnostik/Symptome

Für die Diagnostik stehen Hämagglutinationshemmtest (cave: erfährt nur HCV-Stämme mit Hämagglutinin) und Komplement-Bindungsreaktions-Test zur Verfügung. Die Virusanzucht ist in der Regel für die diagnostische Routine zu aufwendig. Der Serotyp 229E ist auf humanen diploiden Fibroblasten oder primären bzw. sekundären humanen embryonalen Nierenzellen anzüchtbar. Die Propagation von Serotyp OC43 ist lediglich in humaner embryonaler Trachealorgan-Kultur möglich. Im Stuhl können Coronavirus-Partikel mit dem EM nachgewiesen werden. Der Nachweis von Antigen aus Nasensekret und Rachenspülwasser kann durch EIA erfolgen. Ein ELISA-Test für die Routine-Diagnostik zum Nachweis von Antigen im Rachen oder Bronchialsekret wird zur Zeit entwickelt.

Die Symptomatik und der klinische Verlauf einer respiratorischen Coronavirus Infektion ähnelt stark einer solchen mit Rhinoviren. Die Inkubationszeit ist mit 2-5 Tagen geringfügig länger als die von Rhinoviren, die Dauer der Erkrankung ist mit 2-20 Tagen vergleichbar. Allgemein können Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Husten, Schnupfen, rauher Hals, Halsschmerzen, Schüttelfrost, vereinzelt Fieber, auftreten. Ein schwererer Verlauf der Erkältungskrankheit ist in 5-10 % der Fälle beobachtbar. Eine Beteiligung des unteren Respirationstraktes

wird nur selten beobachtet. Ein schwererer Verlauf chronischer Bronchitiden bei Erwachsenen und von Asthmaanfällen bei Kindern kann infolge einer akuten Coronavirusinfektion beobachtet werden.

### Therapie

Die respiratorischen Erkrankungen nach Coronavirusinfektion verlaufen in der Regel mild, sodaß sich therapeutische Maßnahmen erübrigen. Bei schwereren Verläufen erfolgt die Therapie symptomatisch, die Gabe von Analgetika sollte sparsam erfolgen, Maßnahmen, die den Sekretfluß fördern und zum Abschwellen der Nasenschleimhäute führen, sind empfehlenswert.

### Spezifische Merkmale

Coronaviren sind weltweit bei einer Vielzahl von Säugern nachgewiesen worden. Sie zeichnen sich durch strenge Wirtsspezifität aus und verursachen eine Vielzahl respiratorischer Erkrankungen, Enteritiden, Hepatitiden und neurologischer Erkrankungen. Das Genom ist eine positiv-Strang RNA mit Cap und Polyadenylierung, die per se infektiös ist. Die Genome verschiedener Coronaviren sind gut charakterisiert. Für die Transkription wird die genomische RNA durch die virale RNA abhängige RNA-Polymerase im Zytoplasma in negativ-Strang RNA umgeschrieben, die als Matrize für die m-RNAs der jeweiligen viralen Gene dient. Die Struktur des Virions wird durch vier Proteine determiniert, dem N-Protein, ein Phosphoprotein (50-60 kDa), das mit der genomischen viralen RNA assoziiert ist, dem S-Glykoprotein, das sich, wie erwähnt zu Oligomeren aggregiert und die Coronastruktur ausprägt, das M-Protein, das eine dominante Rolle bei der intrazellulären Virusreifung innehat, vor allem bei der Passage durch das Endoplasmatische Retikulum und den Golgiapparat (Cisternae). Die Virusfreisetzung erfolgt durch Exocytose.

### Transmission

Die Transmission erfolgt durch Aerosole bzw. Tröpfcheninfektion

### Wirtsbereich

Coronaviren sind Spezies-spezifisch, eine Übertragung auf andere Spezies ist bisher nicht beobachtet worden.

### Risikogruppen

Erkrankungen treten bei Personen aller Bevölkerungsschichten und jeden Alters auf. Komplikationen nach Coronavirusinfektionen treten selten, aber gehäuft bei Kindern, älteren Personen, sowie Personen mit unzureichendem Immunstatus auf.

### Epidemiologie

Das Virus ist weltweit verbreitet. Die Seroprävalenz in der Bevölkerung in gemäßigten Zonen ist geringfügig höher gegenüber der in wärmeren Regionen. Je nach untersuchter Population sind 20-80 % der Bevölkerung weltweit seropositiv für Antikörper gegen Coronaviren. Für verschiedene Coronavirus-Serotypen kann mehr oder weniger ausgeprägt ein Zweijahres-Zyklus mit hohem Auftreten von Infektionen beobachtet werden. Coronavirusinfektionen treten saisonal gehäuft während der kalten Jahreszeit auf.

### Prävention

Eine wirksame Immunprophylaxe steht zur Zeit nicht zur Verfügung. Natürliche Infektionen mit Coronaviren verleihen einen bedingten Schutz über einen Zeitraum von etwa 1 Jahr gegenüber einer Reinfektion mit dem betreffenden Coronavirus-Serotyp. Prophylaktische intranasale Applikation mit alpha-Interferon führt zu einer Reduzierung der Virusreplikation und einer scheinbaren Verminderung klinischer Symptome, jedoch ist mit allergischen Reaktionen zu rechnen.

### Referenzzentren

Zur Zeit ist kein nationales Referenzzentrum für Coronaviren in der Bundesrepublik eingerichtet.

### Schlüsselliteratur

Holmes K.V. and Lai M.M.C. Coronaviridae: The Viruses and their Replication. In: Fields Virology, Third Edition B.M. Fields, D.M.

Knipe eds. Lippincott-Raven Publ. 1996, pp 1075-1093.

Mc Intosh K: Coronaviruses. In: Fields Virology, Third Edition B.M. Fields, D.M. Knipe eds. Lippincott-Raven Publ. 1996, pp 1095-1103.

Coronaviridae. In: Medical Virology, White D.O. and Fenner F.J. eds., Academic Press, San Diego, 1994, pp. 451-455.

---

## Corynebakterien

RENÉ GROB, ZÜRICH; THOMAS KRECH,  
Kreuzlingen / Schweiz

---

### Erregerbezeichnung

*Corynebacterium diphtheriae*

### Taxonomie

Familie Actinomycetales, Gattung (Genus) *Corynebacterium*

### Historie

Das Krankheitsbild der Diphtherie (griech. Lederhaut) mit Halsschmerzen, Bildung von Pseudomembranen und Tod durch Ersticken war schon zu Zeiten von *Hippokrates* bekannt. Epidemien grösseren Ausmasses von „Halskrankheit“ wurden aber erst im 16. Jahrhundert beschrieben. Solche Epidemien traten in Intervallen etwa alle 25 Jahre auf. 1821 schliesslich beschrieb *Bretonneau* erstmals die typischen klinischen Merkmale und grenzte sie damit von anderen Erkrankungen des oberen Respirationstraktes ab. *Klebs* fand 1883 Kokken in Ketten sowie Stäbchen, als er diphtherische Membranen mikroskopisch untersuchte. Im folgenden Jahr isolierte *Loeffler* das Diphtheriebakterium erstmals in Reinkultur und übertrug mit dem Keim die Krankheit experimentell auf das Meerschweinchen. Damit war die Aetiologie der Diphtherie gefunden. Weiter konnte er zeigen, dass das Bakterium am Ort der Infektion im Rachen keine Gewebsinvasion zeigte, und dass gesunde Keimträger existieren, die die Krankheit

weiter übertragen konnten. *Roux* und *Yersin* zeigten 1888, dass selbst bakterienfreie Kulturfiltrate für Meerschweinchen tödlich waren, dass also eine indirekte, toxische Wirkung vom Krankheitserreger ausging. Schliesslich zeigte *von Behring*, dass Antiserum gegen das Toxin im Tierversuch gegen den tödlichen Ausgang der Infektion schützte. *Roux* konnte 1894 durch Pferdeimmenserum bei Diphtheriekranken die Letalität um 50 % reduzieren. Im Jahre 1913 zeigte *Schick*, dass die Empfänglichkeit eines Individuums für die Diphtherie aufgrund der lokalen Hautreaktion nach Injektion von Diphtherietoxin vorhersagbar war. *Smith* und *von Behring* gelang die erfolgreiche Immunisierung von Kindern erstmals mit einer Mischung von Toxin und Antitoxin, 1923 verwendete *Ramon* dafür formalinaktiviertes Toxin („Toxoid“). In der Folge wurden zwischen 1930 und 1945 in den meisten westlichen Ländern Impfprogramme bei Kindern eingeführt. Aus diesem und anderen, teilweise unklaren Gründen, hat seither die Inzidenz der Diphtherie weltweit – vor allem aber in der westlichen Welt – drastisch abgenommen, bis sie sich in den 70er Jahren durch ein Wiederaufflackern in einigen westlichen Ländern und ab 1990 in Form einer grossen Epidemie in Russland zurückmeldete. In den Fünfzigerjahren entdeckte man, dass die Toxigenität von *C. diphtheriae* (Fähigkeit zur Toxinbildung) durch ein Bakteriophagen-kodiertes Zytotoxin vermittelt wird.

### Erkrankungen

Die klinischen Manifestationen der Diphtherie treten nach einer Inkubationszeit von zwei bis vier Tagen auf und können lokal begrenzt bleiben, typischerweise in Form von Pseudomembranen im Nasopharyngealraum, laryngeal oder tracheobronchial. Auch die Hautdiphtherie bleibt in der Regel lokalisiert und kommt vor allem in den Tropen, aber auch in westlichen Ländern, insbesondere bei gesellschaftlichen Randgruppen (Obdachlose, Alkoholiker, Drogensüchtige) vor. Die Rachendiphtherie ist oft verbunden mit systemischen Symptomen, die auf die

Wirkung des Diphtherietoxins zurückzuführen sind.

Bei Auftreten der folgenden Symptome muss an eine Diphtherie gedacht werden:

- Eher milde Tonsillitis oder Pharyngitis mit grau-braunen Belägen, vor allem bei Ausdehnung auf die Uvula und den weichen Gaumen
- Lymphknoten- und Halsschwellung, verbunden mit einer pseudomembranösen Pharyngitis und Zeichen einer systemischen Toxizität (Blässe, Ödeme, Erbrechen)
- Heiserkeit und Stridor
- Gaumensegellähmung
- Blutig seröser Nasenausfluss mit Schleimhautbelägen

Der Diphtherieerreger hat mit Ausnahme des Toxins kaum Virulenzfaktoren. Insbesondere besitzt er nur eine schwache Fähigkeit zur Gewebsinvasion. Das Diphtherietoxin hingegen ist ein sehr potenter Inhibitor der Proteinsynthese in eukaryotischen, nicht aber in prokaryotischen (Bakterien-) Zellen. Zusammen mit einer Induktion der Apoptose führt seine Wirkung zum Zelltod. Die geschätzte tödliche Dosis für einen Menschen liegt im Bereich von 10 -15 Mikrogramm. Die Wirkung des Toxins führt zunächst unmittelbar am Ort der Infektion zur Entstehung der diphtherischen Pseudomembran, einer Auflagerung aus Fibrin, Leukozyten, Erythrozyten, abgestorbenen Epithelzellen und Bakterien. Sie kann sich lediglich eng lokalisiert auf den Tonsillen, im Rachen oder in der Nase beschränken, oder sich weit ausdehnen und Rachen und Trachea überdecken. Hebt man den Belag ab, findet sich darunter eine blutende, oedematöse Submukosa. Unter Umständen kann die Schwellung im Bereich des Halses so massiv sein, dass es ohne ärztliche Intervention zur Obstruktion der Atemwege, eventuell zur Aspirations des Belags und zum Ersticken kommen kann. Gravierend wirkt sich auch das systemisch absorbierte Toxin aus, dessen Menge in direktem Zusammenhang mit der Grösse der diphtherischen Membran steht. Obwohl es auf alle Zellen des Wirtsorganismus wirkt, wer-

den vor allem das Herz, die peripheren Nerven und die Nieren geschädigt. Typischerweise treten die ersten Zeichen einer Herzschädigung 1-2 Wochen nach Krankheitsbeginn auf. Das Spektrum reicht von diskreten Veränderungen im Elektrokardiogramm bis zu schweren Reizleitungsstörungen und Myocarditis mit einer Letalität von bis zu 90 Prozent. Neurologische Störungen zeigen sich in den ersten Krankheitstagen als Lähmung des weichen Gaumens und der Rachenhinterwand. Weiter sind Lähmungen der Augen- und Gesichtsmuskulatur sowie des Rachens und der Stimmbänder möglich. Später, nach Tagen bis Wochen, können am ganzen Körper vor allem motorische Lähmungen leichten bis schweren Grades auftreten. In der Regel bilden sie sich aber wieder völlig zurück.

Die *Hautdiphtherie* tritt vor allem in den Tropen und vereinzelt auch in westlichen Ländern bei sozialen Randgruppen in schlechten hygienischen Verhältnissen als chronische, nicht abheilende Geschwüre mit einer schmutzig grauen Membran auf. Häufig wird *C. diphtheriae* zusammen mit *S. aureus* und Streptokokken der Gruppe A gefunden. Zeichen der Intoxikation treten meist nicht auf.

### Diagnostik

Eine rasche, klinische (Verdachts-)Diagnose ist wichtig, da eine frühzeitige Behandlung für den Krankheitsverlauf entscheidend ist. Die definitive Diagnose wird im Labor durch den Nachweis des Erregers und seiner Toxinbildung gestellt. Man kann jedoch mit der Behandlung nicht bis zur mikrobiologischen Diagnosestellung warten. Für die mikrobiologische Untersuchung wird am besten Abstrichmaterial von den diphtherieverdächtigen Auflagerungen eingesandt. Der einsendende Arzt muss seinen Diphtherieverdacht dem Labor gegenüber explizit äussern, damit durch Beimpfung adäquater Nährböden der Keim nicht übersehen wird.

Während das Krankheitsbild der Diphtherie in der Regel nicht mit einer Bakteriämie vergesellschaftet ist, wurden in den letzten Jahren vermehrt systemische



Infektionen, meist mit Endokarditiden und Osteomyelitiden, beschrieben. Bei dieser Manifestation handelt es sich praktisch ausschliesslich um nicht – toxische *C. diphtheriae* -Bakterien. In erster Linie sind intravenös Drogensüchtige und ökosoziale Randgruppen betroffen.

**Mikroskopie:** *C. diphtheriae*-Bakterien sind – wie viele andere Korynebakterien – grampositive, unbewegliche, schlanke Stäbchen, oft leicht gekrümmt und mit keulenförmiger Auftreibung. Charakteristisch ist die V- oder Y- förmige Lagerung, was den Stäbchen einen Aspekt von „chinesischen Schriftzeichen“ gibt. Auch kurze und kokkoide Formen sind möglich. Ein Direktnachweis im Originalmaterial ist nicht diagnostisch verwertbar, da der Erreger mikroskopisch von anderen, apathogenen Korynebakterien nicht abgegrenzt werden kann. Mit der Färbung nach *Neisser* stellen sich im Präparat von auf Blutager oder Loeffler Serum gezüchteten *C. diphtheriae* in den gelbbraun gefärbten Stäbchen schwarzblaue Polkörperchen, sogenannte metachromatische Granula, dar. Sie sind aber auch bei anderen Stäbchenbakterien, Kokken und Hefen zu finden, also nicht spezifisch für *C. diphtheriae*.

**Kultur:** Abstrichmaterial wird auf Schafblutagarplatten (optimalerweise mit einem Fosfomycin-Blättchen im ersten Sektor zwecks Hemmung der Begleitflora) und auf ein Tellurit – haltiges Medium (Zystin-Tellurit-Agar oder modifiziertes Tinsdalemedium) ausgestrichen und bei 37° bebrütet.

**Identifikation:** Verdächtige Kolonien (gräuliche Kolonien mit ev. schwachem Hämolysehof auf Blutplatten, schwarze oder braune Kolonien auf Tellurit – haltigen Medien) werden zunächst nach Gram gefärbt. Liegen grampositive, koryneforme Stäbchen vor, werden Subkulturen auf Blutagar und Löffler Serum angelegt. Die endgültige Identifikation erfolgt biochemisch. *C. diphtheriae* ist Katalase-positiv und – im Gegensatz zu *C. ulcerans* und *C. pseudodiphtheriticum* – Urease negativ.

Es fermentiert Glucose, nicht aber Saccharose (mit Ausnahmen) und reduziert Nitrat. Aufgrund der unterschiedlichen Koloniemorphologie, dem Hämolysevermögen und der Fähigkeit, Glycogen und Dextrin abzubauen, werden die drei Biovar *mitis*, *intermedius* und *gravis* unterschieden, wobei Stämme des Biovar *mitis*, die Nitratreduktase-negativ sind, als Biovar *belfanti* bezeichnet werden. Da entgegen der früheren Ansicht kein Zusammenhang zwischen Biovar und Schwere der Krankheit besteht, hat diese Differenzierung ihre klinische Bedeutung verloren.

**Toxinnachweis:** *C. diphtheriae* hat (von seltenen Fällen bei *C. ulcerans* und *C. pseudotuberculosis* abgesehen) die einzigartige Fähigkeit, das Diphtherietoxin zu produzieren. Alle Isolate müssen auf ihre Toxigenizität geprüft werden. Der Nachweis wird in der Regel in Referenzlabors durchgeführt. Das historische Nachweisverfahren ist der Tierversuch im Meerschweinchen. An Stelle des traditionell verwendeten *Elek* – Tests (ein Immundiffusionstest, bei dem der Keim auf der Agarplatte in Gegenwart von spezifischem Antiserum angezüchtet wird) werden zunehmend der Toxinnachweis in der Zellkultur oder der direkte Nachweis des Toxins mittels der Polymerasekettenreaktion (PCR) durchgeführt.

### Therapie

Die Therapie der Diphtherie zielt vor allem auf eine schnelle Eindämmung der Toxinwirkung ab. Dies kann durch Verabreichung von humanem Diphtherieantiserum oder Pferdehyperimmunglobulin erreicht werden, welche das im Organismus zirkulierende Toxin neutralisieren. Da nur freies extrazelluläres, noch nicht von der Zielzelle aufgenommenes Toxin inaktiviert werden kann, muss die Behandlung so früh wie möglich aufgrund einer vorläufigen klinischen Diagnose erfolgen. Durch eine gleichzeitig begonnene antibiotische Therapie werden die toxinproduzierenden Keime eliminiert. Als Mittel der Wahl werden Penicillin oder Erythromycin empfohlen, obwohl andere

Antibiotika (Tetrazykline, Rifampicin, Clindamycin) auch wirksam sind. Ausserdem muss der Patient isoliert werden, bis die Eradikation des Erregers erreicht ist. Bettruhe wird dringend empfohlen. Allfällige Komplikationen machen weitere Interventionen erforderlich (Intubation, Behandlung von Herzrhythmusstörungen, Massnahmen zur Stützung des Kreislaufs).

### Spezifische Merkmale

*C. diphtheriae* zeigt die typischen Merkmale von Korynebakterien. Es unterscheidet sich aber von den meisten übrigen Korynebakterien, indem es durch sog. Lysogenisierung mit einem Phagen die Fähigkeit zur Toxinbildung erlangen kann, wodurch es erst zum gefürchteten Diphtherie-Erreger wird.

### Transmission

*C. diphtheriae* wird vor allem durch Aerosole, die von hustenden Diphtheriekranken oder asymptomatischen Trägern ausgestossen werden, oder über die Hände in die Nase übertragen. Bei der Hautdiphtherie steht die Übertragung durch Schmierinfektion im Vordergrund.

### Wirtsbereich

*C. diphtheriae* wurde bisher nur beim Menschen, zumeist im Nasopharynx und in Hautläsionen, gefunden. Infektionsquelle sind oft asymptomatische Träger, die bei uns aber sehr selten geworden sind. In der Regel wird die Diphtherie heutzutage aus dem Ausland importiert.

### Risikogruppen

Obwohl die Impfung das Risiko, an Diphtherie zu erkranken, nicht völlig eliminiert, sind vor allem ungeimpfte Individuen oder solche, bei denen der Impfschutz im Erwachsenenalter nicht aufgefrischt wurde, gefährdet. Rund die Hälfte der deutschen Bevölkerung weist im Erwachsenenalter einen ungenügenden Impfschutz auf. In westlichen Ländern sind vor allem in Armut und schlechten hygienischen Verhältnissen lebende Menschen sozialer Randgruppen (Alkoholiker, Drogenabhängige) gefährdet, an Diph-

therie zu erkranken. Aber auch Ferienreisende in tropische und subtropische Länder oder Russland oder mit Asylbewerbern in Kontakt kommende Bürger westlicher Länder laufen ein erhöhtes Risiko. Letztendlich zeigte es sich in den letzten Jahren, dass i.v.-Drogenabhängige gefährdet sind, an bakteriämischen Erkrankungen durch meist nicht toxinogene Stämme zu erkranken.

### Epidemiologie

Für *C. diphtheriae*, der Erreger einer der klassischen Seuchen der Menschheitsgeschichte, ist der Mensch – meist als asymptomatischer Träger – das einzige bekannte Reservoir. Bei einem saisonalen Morbiditätsgipfel im Winter und im Frühjahr trat die Diphtherie mit einer Periodizität alle 30 bis 40 Jahre in seuchenhafter Dimension auf. Während noch zu Anfang dieses Jahrhunderts vor allem Kinder unter 15 Jahren betroffen waren, sind in neueren Epidemien Erkrankungen bei Erwachsenen vorherrschend. Infektionen durch *C. diphtheriae* können weltweit beobachtet werden. Die meisten Erkrankungen des Respirationstraktes treten in den gemässigten Klimazonen während der kälteren Monate auf, verbunden mit der Ansammlung von Menschen in geschlossenen Räumen bei warmer, trockener Luft. Die asymptomatischen Träger perpetuieren so die endemische wie die epidemische Form der Diphtherie. Die Immunisierung (durch Impfung) verhindert den Trägerstatus nicht, reduziert aber dessen Wahrscheinlichkeit. Die Inzidenz und das Muster des Auftretens der Diphtherie hat sich in den letzten 50–75 Jahren dramatisch verändert. In der westlichen Welt sank sie von 150 pro 10<sup>5</sup> pro Jahr (USA, 1920) auf weit unter 1 Erkrankung pro 10<sup>5</sup> Einwohner pro Jahr. Obwohl auch in der dritten Welt ein Rückgang beobachtet werden kann, ist die Krankheit dort immer noch endemisch (z.B. Brasilien, Nigeria, östliche Mittelmeerregion, Indischer Subkontinent, Indonesien, Philippinen). In Russland und Teilen der früheren Sowjetunion ist in der letzten Jahren ein beunruhigender Anstieg zu verzeichnen gewe-

sen. Raten von bis zu 17 pro 10<sup>5</sup> pro Jahr wurden in Moskau und in St. Petersburg verzeichnet, wobei Erwachsene und Kinder gleichermaßen betroffen waren. Man vermutet, dass ein unzulänglicher Impfschutz Ursache der Epidemie ist.

### **Prävention**

Die Prophylaxe gegen Diphtherie besteht in einer aktiven Immunisierung mittels formalinbehandeltem Diphtherietoxin (Toxoid). Zum Aufbau der Immunität beginnt man im Säuglingsalter mit zwei intramuskulären Injektionen im Abstand von vier Wochen und einer Booster-Impfung nach etwa 1 Jahr. Alle 10 Jahre wird eine Auffrischimpfung empfohlen. Bei Auftreten von Erkrankungen müssen die Infizierten bis zum Nachweis der Elimination von *C. diphtheriae* isoliert werden. Keimträger werden in Umgebungsuntersuchungen identifiziert und saniert.

### **Referenzzentren**

Prof. Dr. A. v. Graevenitz, Dr. G. Funke  
Institut für Medizinische Mikrobiologie  
der Universität Zürich  
Gloriastrasse 32  
CH-8028 Zürich

### **Schlüsselliteratur**

1. Brandis, H., H. J. Eggers, W. Kohler, G. Pulverer (Hrsg.) Medizinische Mikrobiologie. 7. Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1994
2. Friedrich Burkhardt (Hrsg.) Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1992
3. Mandell G.L., Douglas R. G., Bennett J. E. (Hrsg.) Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th Edition, Churchill Livingstone, New York 1995
4. Murray P. R., E. J. Baron, M. A. Pfaller, F. C. Tenover, R. H. Tenover (Hrsg.) Manual of Clinical Microbiology, 6th Edition, ASM Press Washington D.C., 1995

---

## **Corynebacterium jeikeium** (Corynebacterium CDC Gruppe JK)

RENÉ GROB, ZÜRICH; THOMAS KRECH,  
Kreuzlingen / Schweiz

---

### **Erregerbezeichnung**

Corynebacterium jeikeium

### **Taxonomie**

Familie Actinomycetales, Gattung (Genus) Corynebacterium

### **Historie**

*C. jeikeium* wurde 1976 von *Hande* erstmals als Erreger einer Sepsis beschrieben und als Corynebacterium der CDC – Gruppe JK bezeichnet. 1987 wurde es als eigene Spezies mit dem Namen Corynebacterium jeikeium definiert. Die inzwischen festgestellte erhebliche genetische Variabilität innerhalb dieser Spezies dürfte zu weiteren Unterteilungen führen.

### **Erkrankungen**

**Lokale und generalisierte Infektionen:** - Nosokomiale Septikämien bei Immunsupprimierten, vor allem bei Neutropenie, lymphoretikulären Erkrankungen im terminalen Stadium oder nach Herzoperation. Meist assoziiert mit Fremdmaterialien, speziell bei durchbrochenem Integument (Katheter, Drains). Auch sind Weichteilinfektionen und Abszesse als Folge sekundärer Absiedelungen bei Septikämien möglich. Pneumonien mit Kavernenbildung bei neutropenischen Patienten wurden beschrieben.

### **Diagnostik**

**Mikroskopie:** Grampositive, kokkoide Stäbchen.

**Kultur:** Auf Schafblutagar unter aeroben Bedingungen langsames Wachstum von kleinen, grauweissen, glänzenden Kolonien ohne Hämolyse. Ein CAMP – Phänomen tritt nicht auf. Die Lipophilie des Keimes zeigt sich durch verstärktes Wachstum entweder auf Schafblutagar

mit Zusatz von 0,1 % Tween 80 oder auf Zystin-Trypticase-Agar mit Zusatz von Serum.

**Identifikation:** Oft ist die Vielfachresistenz gegen Antibiotika wegweisend. Die Katalase ist positiv, die Nitratreduktion und die Äskulinhydrolyse sind negativ. Im Gegensatz zu *C. urealyticum* ist die Ureasereaktion negativ und aus Glucose und Ribose wird aerob Säure gebildet, nicht aber aus Saccharose oder Fructose. Unter anaeroben Bedingungen erfolgt kein Wachstum. *C. jeikeium* besitzt eine Pyrazinamidase und eine alkalische Phosphatase.

### **Therapie**

Viele Isolate sind multiresistent und können nur mit Vancomycin therapiert werden. Sofern eine Sensibilität im Antibiogramm gegen andere Antibiotika vorliegt, sind auch diese wirksam.

### **Spezifische Merkmale**

#### **Transmission**

Ob in der Spitalumgebung die Übertragung von *C. jeikeium* von Patient zu Patient oder durch das Pflegepersonal für das Auftreten von Nosokomialinfektionen eine Bedeutung hat, ist umstritten. Möglicherweise kommt es im Laufe des Spitalaufenthaltes vermehrt zu einer Besiedelung der Haut mit multiresistenten Keimen, die in der Spitalumgebung unter einem ständigen Selektionsdruck durch Antibiotika herausgezüchtet wurden.

#### **Wirtsbereich**

*C. jeikeium* gehört zur natürlichen Hautflora des Menschen.

#### **Risikogruppen**

*C. jeikeium* ist ein Erreger *nosokomialer Infektionen*. Risikofaktoren sind prolongierte Hospitalisation, lange andauernde Neutropenie, Behandlungen mit Breitpektrumantibiotika, Durchbrechung der Haut, der natürlichen Schutzbarriere gegen Infektionen, etwa durch Katheter oder Operationswunden.

### **Epidemiologie**

*C. jeikeium* gehört zu den am häufigsten im klinischen Labor isolierten Corynebakterien. Es kolonisiert die menschliche Haut bevorzugt inguinal, axillär und rektal. Das Ausmass der Kolonisierung wie auch das Risiko für eine Infektion nimmt mit dem Auftreten von schweren, immunsupprimierenden Erkrankungen zu.

### **Prävention**

Bei Hochrisikopatienten empfiehlt es sich, zur Reduktion der Sepsisgefahr die Hautkolonisation durch Waschen mit antibakterieller Seife zu reduzieren.

### **Referenzzentren**

Prof. Dr. A. v. Graevenitz, Dr. G. Funke  
Institut für Medizinische Mikrobiologie der  
Universität Zürich  
Gloriastrasse 32, CH-8028 Zürich

### **Schlüsselliteratur**

1. Brandis, H., H. J. Eggers, W. Kohler, G. Pulverer (Hrsg.) Medizinische Mikrobiologie. 7. Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1994
2. Friedrich Burkhardt (Hrsg.) Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1992
3. Mandell G.L., Douglas R. G., Bennett J. E. (Hrsg.) Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th Edition, Churchill Livingstone, New York 1995
4. Murray P. R., E. J. Baron, M. A. Pfaller, F. C. Tenover, R. H. Tenover (Hrsg.) Manual of Clinical Microbiology, 6th Edition, ASM Press Washington D.C., 1995

---

### **Corynebacterium pseudotuberculosis (Corynebacterium ovis)**

RENÉ GROB, ZÜRICH; THOMAS KRECH,  
Kreuzlingen/Schweiz

---

### **Erregerbezeichnung**

*Corynebacterium pseudotuberculosis*

### **Taxonomie**

Familie Actinomycetales, Gattung Corynebacterium

### **Historie**

Der Keim wurde erstmals anfangs der Neunzigerjahre des 19. Jahrhunderts aus den nekrotischen Nieren eines Schafes isoliert und nach ihren Entdeckern *Preisz-Nocard Bacillus* genannt. Man weiss seit langem, dass *C. pseudotuberculosis* bei verschiedenen Tieren (Pferde, Rinder, Ziegen und Wild) käsig eitrig, granulomatöse Infektionen verursacht. Der Erreger produziert ein dermonekrotisches Toxin, das bereits 1912 -16 gefunden und eingehend untersucht wurde. Eine Infektion beim Menschen dagegen wurde erstmals 1966 von Lopez beschrieben.

### **Erkrankungen**

Eitrige, abszedierende Infektionen beim Rind, Pferd, Schaf, Ziege, Wild und sehr selten beim Menschen. Bisher wurden 11 Fälle mit eitrig granulomatöser Lymphadenitis und ein Fall von eosinophiler Pneumonie beschrieben.

### **Diagnostik**

**Mikroskopie:** Grampositive, kokkoide bis pleomorphe Stäbchen, in der Färbung nach Loeffler oder Neisser mit metachromatischen Granula.

**Kultur:** Nach 24 Stunden Bebrütung bei 37 °C wachsen auf Schafblut- oder Pferdeblutagar stecknadelkopfgrosse, trockene, gelbliche Kolonien mit meist schwacher Betahämolyse. Auf Tinsdale-Medien sind die Kolonien schwarz, gelegentlich mit braunem Hof.

**Identifikation:** *C. pseudotuberculosis* ist Katalase positiv, Urease positiv, fermentiert Glucose und Maltose. Die Nitratreduktion ist variabel. Wie *C. ulcerans* – und im Unterschied zu den übrigen Corynebakterien – produziert *C. pseudotuberculosis* eine Phospholipase D (dermonekrotisches Toxin). Zudem zeigt es ein umgekehrtes CAMP – Phänomen. Stärke wird nicht fermentiert.

**Pathogenitätsfaktoren:** Praktisch alle Isolate produzieren ein dermonekrotisches Toxin (Phospholipase D), ver-

einzelnt sogar Diphtherietoxin. Diphtherieerkrankungen assoziiert mit diesem Keim wurden allerdings nie beschrieben.

### **Therapie**

Alle bekannten Fälle beim Menschen mussten über mehrere Wochen mit Erythromycin oder Tetrazyklin sowie chirurgischen Interventionen behandelt werden.

### **Spezifische Merkmale**

#### **Transmission**

Die Übertragung der Krankheit erfolgt unter Tieren wahrscheinlich durch ihre Ausscheidungen, während Menschen durch direkte Berührung erkrankter Tiere oder von Teilen davon (Schlachtabfälle, Tierhäute, Genuss roher Milch) angesteckt werden.

#### **Wirtsbereich**

Infektionen verursacht durch *C. pseudotuberculosis* kommen bei Schafen, Ziegen, Pferden, Rindern, Wild und selten beim Menschen vor.

#### **Risikogruppen**

In der Landwirtschaft tätige Menschen, Metzger, Jäger, die mit erkrankten Tieren, Schlachtabfällen oder Tierhäuten in Berührung kommen, oder frische Milch erkrankter Tiere trinken.

#### **Epidemiologie**

Infektionen hervorgerufen durch *C. pseudotuberculosis* sind Zoonosen. Sie kommen typischerweise bei Nutztieren und Wild vor. Infektionen des Menschen sind selten und wurden vor allem in Australien beschrieben.

#### **Prävention**

Möglicherweise können Schafe durch Impfung gegen die Erkrankung geschützt werden.



**Referenzzentren**

Prof. Dr. A. v. Graevenitz, Dr. G. Funke  
 Institut für Medizinische Mikrobiologie  
 der Universität Zürich  
 Gloriastrasse 32  
 CH-8028 Zürich

**Schlüsselliteratur**

1. Brandis, H., H. J. Eggers, W. Kohler, G. Pulverer (Hrsg.) Medizinische Mikrobiologie. 7. Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1994
2. Friedrich Burkhardt (Hrsg.) Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1992
3. Mandell G.L., Douglas R. G., Bennett J. E. (Hrsg.) Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th Edition, Churchill Livingstone, New York 1995
4. Murray P. R., E. J. Baron, M. A. Pfaller, F. C. Tenover, R. H. Tenover (Hrsg.) Manual of Clinical Microbiology, 6th Edition, ASM Press Washington D.C., 1995

**Corynebacterium ulcerans**

RENÉ GROB, ZÜRICH; THOMAS KRECH,  
 Kreuzlingen/Schweiz

**Erregerbezeichnung**

Corynebacterium ulcerans

**Taxonomie**

Familie Actinomycetales, Gattung (Genus) Corynebacterium

**Historie**

*C. ulcerans* (lat. *ulcerare* geschwürig zerfallen) wurde erstmals 1926 von *Gilbert* und *Stewart* beschrieben, als sie eine der Diphtherie ähnliche Krankheit untersuchten. Später wurde seine Pathogenität beim Menschen sowie die Fähigkeit, u. a. Diphtherie – Toxin zu produzieren, nachgewiesen. Taxonomisch wird *C. ulcerans* keine eigenständig Spezies zuerkannt. Unter dem klinischen Aspekt ist seine Zuordnung zur Gruppe der diphtherischen Korynebakterien jedoch sinnvoll.

**Erkrankungen**

*C. ulcerans* verursacht hauptsächlich Mastitiden bei Rindern. Infektionen beim Menschen verlaufen überwiegend als milde, manchmal diphtherieähnliche Rachenentzündungen. Schwere, diphtherieähnliche Erkrankungen wurden jedoch beschrieben.

**Diagnostik**

**Mikroskopie:** Grampositive, pleomorphe Stäbchen, ähnlich wie *C. pseudotuberculosis*, eventuell dominieren kokkoide Formen. In der Färbung nach Loeffler oder Neisser sind nur wenig metachromatische Granula vorhanden.

**Kultur:** Gutes Wachstum auf Loeffler- und Tinsdale-Medien sowie Telluritagar. Auf Blutagar sind die Kolonien etwas grösser und opaker als jene von *C. diphtheriae*. Sie haben häufig eine feine Hämolysezone. Auf Tinsdale-Agar sind die von einem bräunlichen Hof umgebenen braunschwarzen Kolonien nicht von *C. diphtheriae* zu unterscheiden.

**Identifikation:** *C. ulcerans* ist Katalase positiv und – im Gegensatz zu *C. diphtheriae* – Urease positiv, reduziert Nitrat nicht und spaltet Aeskulin. Es fermentiert Glucose, Maltose und (langsam) Trehalose.

**Pathogenitätsmechanismen:** Die meisten Stämme bilden ein dermonekrotisches Toxin (Phospholipase D) und können – unabhängig davon – manchmal auch Diphtherietoxin bilden.

**Therapie**

Wenn klinisch eine Diphtherie vorliegt, oder die Bildung von Diphtherietoxin nachgewiesen wurde, muss Antitoxin gegeben werden. Der Keim ist gegenüber den meisten Antibiotika sensibel. Aufgrund klinischer Erfahrung scheint Erythromycin das Therapeutikum der Wahl zu sein.

**Spezifische Merkmale**

### **Transmission**

Infektionen beim Menschen mit *C. ulcerans*, meist Pharyngitiden, sind Anthrozoonosen. Die Übertragung erfolgt gewöhnlich vom Rind über kontaminierte Milch auf den Menschen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist bisher nicht beschrieben worden.

### **Wirtsbereich**

Krankheitserreger bei Rind und Pferd, seltener beim Menschen. Vorkommen des Keims meist bei asymptomatischen Trägern.

### **Risikogruppen**

Ländliche Bevölkerung mit Kontakt zu Vieh, vor allem bei fehlender Immunität gegen das Diphtherietoxin (Impfung!).

### **Epidemiologie**

*C. ulcerans* ist gewöhnlich ein Kommensale bei Rind, Pferd und beim Menschen. Infektionen des Menschen treten bei uns selten auf. *C. ulcerans* kann auch aus dem Rachen asymptomatischer Träger isoliert werden, weshalb die klinische Relevanz nicht immer eindeutig ist.

### **Prävention**

Aktive Immunisierung gegen Diphtherie. Genuss von ausschliesslich pasteurisierter oder gekochter Milch.

### **Referenzzentren**

Prof. Dr. A. v. Graevenitz, Dr. G. Funke  
Institut für Medizinische Mikrobiologie  
der Universität Zürich  
Gloriastrasse 32  
CH-8028 Zürich

### **Schlüsselliteratur**

1. Brandis, H., H. J. Eggers, W. Kohler, G. Pulverer (Hrsg.) Medizinische Mikrobiologie. 7. Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1994
2. Friedrich Burkhardt (Hrsg.) Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1992
3. Mandell G.L., Douglas R. G., Bennett J. E. (Hrsg.) Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th Edition, Churchill Livingstone, New York 1995

4. Murray P. R., E. J. Baron, M. A. Pfaller, F. C. Tenover, R. H. Tenover (Hrsg.) Manual of Clinical Microbiology, 6th Edition, ASM Press Washington D.C., 1995

---

### **Corynebacterium urealyticum (CDC-Gruppe D2)**

RENÉ GROB, ZÜRICH; THOMAS KRECH,  
Kreuzlingen/Schweiz

---

### **Erregerbezeichnung**

*Corynebacterium urealyticum*

### **Taxonomie**

Familie Actinomycetales, Gattung (Genus) *Corynebacterium*

### **Historie**

*C. urealyticum* wurde erstmals 1972 von King beschrieben.

### **Erkrankungen**

*C. urealyticum* ist beteiligt an der Pathogenese der *alkalischen enkrustierenden Zystitis*, einer chronischen lokal ulzerierenden Zystitis mit Ablagerungen von Ammonium-Magnesiumphosphat (Struvit), assoziiert mit harnstoffspaltenden, den Urin alkalisierenden Organismen (wie z. B. auch *Proteus* spp.). In einer vorgeschädigten Blase kann *C. urealyticum* auch primärer Erreger einer Harnwegsinfektion sein. Bei älteren oder immungeschwächten Patienten sind Pneumonien beschrieben worden. Weiter kommen Peritonitiden, Septikämien, Endocarditiden, Osteomyelitiden und Wundinfektionen vor.

### **Diagnostik**

**Mikroskopie:** Grampositive, „diphtheroide“ Stäbchen.

**Kultur:** Wie *C. jeikeium* wächst *C. urealyticum* nur langsam auf Schafblutagar, weshalb es bei den üblichen Prozeduren der bakteriologischen Urinuntersuchung leicht übersehen werden kann. Der

CAMP – Test ist negativ. Es ist auch lipophil, d.h. das Wachstum wird unter Zusatz von 0,1 % Tween 80 oder Serum zum Medium stimuliert.

**Identifikation:** Die Katalase ist positiv, Nitrat wird nicht reduziert. Im Gegensatz zu *C. jeikeium* wird aus Kohlenhydraten keine Säure produziert, und die Urease-reaktion ist stark positiv.

### Therapie

*C. urealyticum* ist wie *C. jeikeium* häufig multiresistent, vor allem, wenn es bei hospitalisierten Patienten isoliert wird. Deshalb soll bis zum Vorliegen eines Antibiogramms mit Vancomycin behandelt werden.

### Spezifische Merkmale

#### Transmission

Ähnlich wie bei *C. jeikeium* wird angenommen, dass hospitalisierte Patienten von Keimen besiedelt werden, die durch die anhaltende Selektionswirkung durch Antibiotika in der Spitalumgebung multiresistent geworden sind. Allfällige Infektionen sind entsprechend schwer zu behandeln.

#### Wirtsbereich

Der Keim kann beim Menschen, aber auch bei Tieren (es ist ein Fall einer enkrustierenden Zystitis bei einem Hund beschrieben worden) gefunden werden, wo er wahrscheinlich Bestandteil der normalen Flora der Haut ist.

#### Risikogruppen

Wie bei *C. jeikeium* unterliegen Immunsupprimierte und lange hospitalisierte Patienten nach Antibiotikatherapie und mit Durchbrechung der natürlichen Schutzfunktionen von Haut und Schleimhäuten durch Katheter einem besonderen Infektionsrisiko.

Die Gefahr für Harnwegsinfektionen ist erhöht nach Nierentransplantation, bei Urininfektionen durch andere Keime, nach urologischen Eingriffen, bei Anwendung von (Dauer-) Kathetern und bei vorbestehenden Blasenerkrankungen anderer Genese.

### Epidemiologie

*C. urealyticum* ist wahrscheinlich Bestandteil der normalen Hautflora. Wie *C. jeikeium* besiedelt *C. urealyticum* besonders die Haut von hospitalisierten, immungeschwächten Patienten, von wo dann generalisierte Infektionen ihren Ausgang nehmen können.

### Prävention

Keine bekannt.

### Referenzzentren

Prof. Dr. A. v. Graevenitz, Dr. G. Funke  
Institut für Medizinische Mikrobiologie  
der Universität Zürich  
Gloriastrasse 32  
CH-8028 Zürich

### Schlüsselliteratur

1. Brandis, H., H. J. Eggers, W. Kohler, G. Pulverer (Hrsg.) Medizinische Mikrobiologie. 7. Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1994
2. Friedrich Burkhardt (Hrsg.) Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1992
3. Mandell G.L., Douglas R. G., Bennett J. E. (Hrsg.) Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th Edition, Churchill Livingstone, New York 1995
4. Murray P. R., E. J. Baron, M. A. Pfaller, F. C. Tenover, R. H. Tenover (Hrsg.) Manual of Clinical Microbiology, 6th Edition, ASM Press Washington D.C., 1995

---

## Coxsackieviren

HANS-PETER GRUNERT UND HEINZ  
ZEICHHARDT, Berlin

---

### Erregerbezeichnung

**Coxsackievirus Gruppe A, Typen 1-22 und 24**

**Coxsackievirus Gruppe B, Typen 1-6**

### Morphologie

Coxsackieviren sind wie alle anderen Picornaviren kleine, sphärische und unbehüllte RNA-Viren (Durchmesser 30 nm,

156S, Dichte 1,34 g/ml in CsCl). Das Viruskapsid mit seinen vier nichtglykosylierten Viruskapsidproteinen VP1-VP4 umgibt ein Molekül der genomischen Plus-Strang-RNA (einzelsträngig), die auch als mRNA dient. Coxsackieviren ähneln in Struktur, Genomorganisation und physikochemischen Eigenschaften stark den Polioviren sowie den anderen Enteroviren. Für eine detaillierte Beschreibung siehe: Kapitel Polioviren. Abweichungen können für die Länge der genomischen RNA (z. B. 7395 Nukleotide für Coxsackievirus B3) und die Molekulargewichte der einzelnen Virusproteine auftreten.

### Taxonomie

Genus Enterovirus in der Familie der Picornaviridae mit den weiteren Genera: Rhinovirus, Cardiovirus, Hepatovirus und Aphthovirus. Bezogen auf das gesamte Virusgenom besteht zwischen den einzelnen Enteroviren untereinander sowie zwischen den beiden Genera Enterovirus und Rhinovirus eine RNA-Sequenzhomologie von >50 %. Die Enteroviren zeigen eine hohe Sequenzhomologie im Genombereich der funktionellen Proteine. Sequenzheterogenität besteht im Bereich der Kapsidproteine. Die Unterschiede in den Kapsidoberflächenstrukturen grenzen die Coxsackieviren von den anderen Enteroviruspezies wie Polio-, ECHO- und Enteroviren 68-71 ab. Historisch wurden Coxsackieviren u. a. wegen ihrer Krankheitsbilder von den übrigen Enteroviren abgegrenzt (siehe Abschnitt: Historie). Coxsackieviren werden aufgrund von Klinik und Histopathologie der experimentellen Krankheit in der Maus in die Gruppen A und B eingeteilt (siehe Abschnitt: Diagnostik). Die Gruppe A der Coxsackieviren umfasst die Serotypen 1-22 und 24. Coxsackievirus A23 wurde als ECHO Virus 9 reklassifiziert. Coxsackievirus A24 gleicht ECHO Virus 34, das bei den ECHO Viren nicht mehr als eigener Serotyp geführt wird. In der Gruppe B der Coxsackieviren werden die Serotypen 1-6 unterschieden.

picorna: von *pico* = piccolo, klein; *rna* = RNA, ribonucleic acid

entero: von griech. *enteron* = Darm, Eingeweide  
Coxsackie: Ort im Staat New York, USA

### Historie

Coxsackieviren wurden erstmalig von Dalldorf und Sickles (1948) aus dem Stuhl von zwei Kindern mit einem Poliomyelitis-ähnlichen Krankheitsbild isoliert. Das Virus wurde in neugeborenen Mäusen angezüchtet, war jedoch durch Poliovirus-spezifische Patientenserien nicht zu neutralisieren. Dieses neue Virus wurde nach dem Ort der Erstisolierung in Coxsackie (N.Y., USA) benannt und stellte das erste Coxsackievirus der Gruppe A dar. Das erste Coxsackievirus der Gruppe B wurde 1949 von Melnick und Mitarbeitern isoliert. Erst durch die Einführung der Zellkulturtechnik durch Enders und Mitarbeiter (1949) war die Viruscharakterisierung möglich geworden. Die Krankheitsbilder der Pleurodynie (= epidemische Myalgie) wurde bereits 1930-1932 nach epidemischem Auftreten auf der Insel Bornholm von Sylvest als Bornholmsche Krankheit beschrieben. Über die Herpangina berichtete Zahorsky 1920 in den USA. 1969-1971 verursachte eine Variante von Coxsackievirus A24 epidemische Ausbrüche von akuter hämorrhagischer Konjunktivitis, die von Singapur und Hongkong ausgehend sich über Südostasien ausbreitete und 1986 über Amerikanisch-Samoa in die westliche Hemisphäre eingeschleppt wurde. Weiteres siehe Abschnitte: Erkrankungen und Spezifische Merkmale.

### Erkrankungen / Register

Coxsackieviren verursachen wie alle anderen Enteroviren überwiegend asymptomatische Infektionen (90-95 %) unter Ausbildung von neutralisierenden Antikörpern (stille Feiung). Nach der Vermehrung im Intestinaltrakt kann das Virus durch die abführenden Lymphbahnen in den Blutkreislauf gelangen und zu einer zyklischen Infektion mit Virämie sowie Ausbreitung auf die Zielorgane führen. Im Vergleich zu Polioviren haben Coxsackieviren einen verminderten Neurotropismus, zeigen jedoch ein breiteres

**Tab. 1:** Klinische Syndrome der Coxsackievirus-Infektionen (nach Melnick, 1996).

Klinische Syndrome	Coxsackievirus A Typen
Herpangina (vesikuläre Pharyngitis)	2, 3, 4, 5, 6, 8, 10
Akute lymphatische Pharyngitis (Lymphknotenbeteiligung)	10
Aseptische Meningitis	2, 4, 7, 9, 10
Paralyse (selten)	7, 9
Myokarditis, Perikarditis	4, 14, 16
Exantheme	4, 5, 6, 9, 16
Hand-, Fuß- und Mundkrankheit	5, 10, 16
Pneumonie (bei Kindern)	9, 16
Common Cold und Sommergrippe	21, 24
Hepatitis	4, 9
Diarrhoe (vor allem bei Kindern)	18, 20, 21, 22, 24
Akute hämorrhagische Konjunktivitis	24
Uncharakteristische fieberhafte Erkrankung	verschiedene Typen
Klinische Syndrome	Coxsackievirus B Typen
Pleurodynie	1, 2, 3, 4, 5
Bornholmsche Krankheit (epidemische Pleurodynie oder akute epidemische Myalgie)	1, 2, 3, 4, 5
Aseptische Meningitis	1, 2, 3, 4, 5, 6
Paralyse (selten)	2, 3, 4, 5
Schwere systemische Infektion bei Kindern, Meningoenzephalitis und Myokarditis	1, 2, 3, 4, 5
Myokarditis, Perikarditis	1, 2, 3, 4, 5
Infektionen des oberen Respirationstraktes und Pneumonie	4, 5
Exanthem	5
Hepatitis	5
Pankreatitis	1, 2, 4
Diabetes	4
Uncharakteristische fieberhafte Erkrankung	1, 2, 3, 4, 5, 6

Krankheitsspektrum. Coxsackieviren können neben dem Verdauungstrakt, die Meningen, das ZNS, das Myokard und Perikard, die quergestreifte Muskulatur, den Respirationstrakt und die Haut infizieren. Paralysen sind im allgemeinen seltener und weniger stark ausgeprägt als nach Poliovirus-Infektionen. Coxsackieviren sind meistens stärker pathogen als ECHO Viren. Die mittlere Inkubationszeit beträgt 7-14 Tage (2-35 Tage). Für Coxsackieviren der Gruppen A und B sind persistierende Infektionen beobachtet worden. Tabelle 1 zeigt die Virustypen, die unter den Coxsackieviren Hauptverursacher der folgenden klinischen Syndrome sind, wobei die einzel-

nen Viren mehrere Syndrome gleichzeitig verursachen können:

**Meningitis und Paralyse.** Mit nahezu allen Coxsackieviren der Gruppen A und B können Infektionen mit Meningitis und (seltener) Parese bzw. Paralyse auftreten. Die Krankheit kann Poliomyelitis-ähnlich sein, die Prognose ist jedoch im allgemeinen besser als nach Poliovirus-Infektionen. Schwere Paralyse kann durch Coxsackievirus A7 und A9 sowie Coxsackievirus B2-B5 hervorgerufen werden.

**Pleurodynie (epidemische Myalgie, Bornholmsche Krankheit).** Pleurodynie wird hauptsächlich durch Coxsackievirus



B1-B5 ausgelöst. Rasch ansteigendes Fieber, Myalgie und stechende Schmerzen im Thorax (Teufelsgriff) und Bauchbereich (besonders beim Einatmen) sind charakteristisch. Eine generalisierte Muskelhypotonie ist häufig. Besonders betroffen sind Kinder und Jugendliche. Nach Epidemien (1930-1932) auf der Insel Bornholm wird die epidemische Pleurodynie oder Myalgie auch als Bornholmsche Krankheit bezeichnet. Epidemien treten vor allem im Spätsommer und Frühherbst auf.

**Herpangina.** Die Herpangina wird vor allem durch Coxsackievirus A2-A6, A8 und A10 hervorgerufen. Die Krankheit tritt häufig bei Kleinkindern auf und zeigt sich durch plötzliches Fieber, Schluckbeschwerden, Erbrechen und abdominale Beschwerden. Typisch sind stecknadel- bis linsengroße Bläschen, die auf dem vorderen Gaumenbogen, an der Uvula, den Tonsillen und manchmal am Pharynx, am weichen Gaumen und an der Zunge auftreten können. Eine lymphatische Pharyngitis kann durch Coxsackievirus A10 verursacht werden.

**Hand-, Fuß- und Mundkrankheit.** Vor allem Coxsackievirus A5, A10 und A16 rufen die Hand-, Fuß- und Mundkrankheit hervor, die durch ein vesikuläres Exanthem an Händen und Füßen gekennzeichnet ist. Neben einer Herpangina können auf der Mundschleimhaut generalisierte vesikulo-ulzerierende Läsionen auftreten.

**Infektionen des Respirationstraktes und uncharakteristische fieberhafte Erkrankung.** Verschiedene Typen der Coxsackieviren A und B führen zu Infektionen mit schwachen Krankheitszeichen im oberen und unteren Respirationstrakt. Vereinzelt sind fatale Pneumonien beschrieben. Häufig werden uncharakteristische fieberhafte Erkrankungen u. a. mit Schnupfen-ähnlichem Bild (Common Cold) im Sommer durch Coxsackieviren hervorgerufen und deshalb als Sommergrippe bezeichnet. Selten können Influenza-ähnliche Krankheitsbilder durch

das Swine Vesicular Disease Virus, das dem Coxsackievirus B5 verwandt ist, hervorgerufen werden (siehe Abschnitt: Spezifische Merkmale).

**Konjunktivitis.** Konjunktivitis kann durch Coxsackievirus A24 verursacht werden. Es handelt sich i. a. um eine lokale Infektion. Eine vorübergehende epitheliale Keratitis kann auftreten. 1969-1971 führte eine Variante von Coxsackievirus A24 zu einer Epidemie von akuter hämorrhagischer Konjunktivitis vor allem in Singapur und Hongkong. Nach Ausbreitung in Südostasien trat die akute hämorrhagische Konjunktivitis 1986 erstmals außerhalb von Asien in Amerikanisch-Samoa auf (47 % der Population infiziert). Eine akute hämorrhagische Konjunktivitis kann auch durch Enterovirus 70 hervorgerufen werden (siehe Kapitel: Enteroviren 68-71).

**Myokarditis und Perikarditis.** Vor allem Infektionen mit Coxsackieviren der Gruppe B können zu Myokarditis, Perikarditis oder dilatativer Kardiomyopathie führen, jedoch sind auch Fälle beschrieben, in denen Coxsackieviren der Gruppe A (z. B. A4, A14, A16) oder ECHO Viren beteiligt waren (siehe Kapitel: ECHO Viren). Coxsackieviren können im Myokard, Endokard und in der Perikard-Flüssigkeit nachgewiesen werden. Das Myokard zeigt Ödeme, diffuse fokale Nekrosen und Zeichen einer akuten Entzündung. Gelegentlich kommt es zu Meningismus und Konvulsionen. Für Säuglinge hat die Myokarditis in etwa 50 % der Fälle einen letalen Ausgang. Die Perikarditis tritt überwiegend bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen auf und zeigt einen günstigeren Verlauf. Begleitend können Pleuritis oder Pleuro-Pneumonie auftreten.

**Chronisch kardiovaskuläre Erkrankung.** Es können chronische Coxsackievirus-Infektionen (vor allem B2-B5) mit rekurrenter Perikarditis auftreten, wobei persistierende virusspezifische IgM-Titer nachgewiesen werden. Fibroblasten im Myokard gelten als Ort der Viruspersi-

stanz. Die Viruspersistenz kann eine andauernde Nekrose des Myokards bedingen.

**Neonatale Erkrankungen.** Gefährdet sind Neugeborene unter anderem durch nosokomiale Coxsackievirus-Infektionen, die zu einer generalisierten Erkrankung führen können (vor allem Gruppe B-Viren; siehe Abschnitt: Risikogruppen). In schweren Fällen kommt es innerhalb von 8 Tagen nach der Geburt zu fulminanten Infektionen mit *viraler Sepsis*, akuter Myokarditis oder Perikarditis sowie Enzephalitis. Eine Hepatitis, einhergehend mit Hämorrhagien und Nierenversagen verläuft häufig tödlich. Durchfälle bewirken bei den Kindern massive Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, was häufig zum Tode führt. Intrauterine Infektionen durch transplazentale Übertragung und eine Infektion des Kindes im Geburtskanal wird diskutiert. Nach bisher nicht generell bestätigten Beobachtungen werden Infektionen mit einigen Coxsackieviren (A9, B2, B3 und B4) im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit Fehlbildungen beim Fötus (z. B. urogenitale, gastrointestinale, kardiovaskuläre und zentralnervöse Defekte) assoziiert. Das potentielle teratogene Risiko wird kontrovers diskutiert, jedoch als eher gering eingeschätzt.

**Gastrointestinale Erkrankungen.** Coxsackievirus-Infektionen können neben anderen unspezifischen klinischen Symptomen zu einer Diarrhoe führen. Eine Hepatitis kann Folge einer generalisierten Coxsackievirus-Infektion sein. Gefürchtet ist die Hepatitis bei Neugeborenen. Verschiedene Coxsackieviren der Gruppe B werden mit Pankreatitis in Verbindung gebracht.

**Exanthem.** Ein Röteln-ähnliches Exanthem kann durch verschiedene Coxsackieviren der Gruppen A und B vor allem bei Kleinkindern hervorgerufen werden.

**Diabetes.** In einigen Fällen wird eine Coxsackievirus B-Infektion mit juvenilem Insulin-abhängigem Diabetes melli-

tus in Zusammenhang gebracht, was vor allem durch tierexperimentelle Ergebnisse unterstützt wird.

### Diagnostik/Symptome

**Virusnachweis.** Zum Routinenachweis von Coxsackieviren wird wie bei allen anderen Enteroviren Rachenabstrich und Stuhl verwendet (siehe Kapitel: Polioviren und ECHO Viren). In Abhängigkeit der Organmanifestation eignen sich zusätzlich Konjunktival-, Rektal- und andere Abstriche, Rachenspülwasser, Nasensekret, Urin, Liquor, Biopsie- oder Autopsiematerialien von Herz und/oder Gehirn. Zur Virusisolierung werden Monolayer-Zellkulturen vom Menschen und Affen verwendet. Beispiele für humane Zelllinien: Primäre embryonale Haut- und Lungenfibroblasten, permanente Fibroblasten (z. B. MRC-5-Zellen), permanente Amnionzellen (z. B. FL-Zellen) und transformierte Zellen (z. B. KB-, HeLa-, HEp-2-Zellen). Beispiele für Affen-Zelllinien: Primäre oder permanente Affennieren-Zelllinien vor allem von Rhesusaffen und afrikanischen grünen Meerkatzen (z. B. BGM- und Vero-Zellen). Alle Coxsackieviren der Gruppe B und einige der Gruppe A (A7, A9, A11, A13, A15, A16, A18, A20, A21, A24) lassen sich in einer oder mehreren der o.g. Zelllinien propagieren. Verschiedene Coxsackieviren der Gruppe A replizieren sich nur in humanen Rhabdomyosarkom-Zellen oder neugeborenen Mäusen. Zum Nachweis der Coxsackieviren A1, A19 und A22 ist die Anzüchtung in neugeborenen Mäusen notwendig. Verschiedene Coxsackieviren der Gruppen A und B haben hämagglutinierende Eigenschaften und lassen sich im Hämagglutinationstest und Hämagglutinationshemmtest nachweisen.

Die Virusidentifizierung erfolgt im Neutralisationstest mit Antiseren bekannter Spezifität, z. B. mit 8 Hyperimmenserum-Pools nach Lim-Benyesh-Melnick (LBM-Antiserum-Pools, erhältlich über WHO Kopenhagen, s. Abschnitt: Referenzzentren). Für Coxsackieviren der Gruppe A existieren zusätzliche Serum-Pools zur Differenzierung von 19 Serotypen. Eine Sonderstellung nimmt der Nachweis von

Coxsackievirus A24 bei Patienten mit akuter hämorrhagischer Konjunktivitis ein. Dabei wird der Virusnachweis vornehmlich in abgeschabtem Konjunktivalmaterial mittels indirektem Immunfluoreszenztest durchgeführt. Coxsackievirus A21 lässt sich besonders effizient aus Nasensekret nachweisen. Molekularbiologische Methoden wie die *in situ*-Hybridisierung und die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) verbunden mit der Restriktionsfragmentanalyse (RFLP = Restriktionsfragmentlängen Polymorphismus), Hybridisierung und Sequenzierung finden immer breitere Anwendung. Wegen der hohen Sequenzhomologie der Enteroviren ist die alleinige Anwendung der PCR zur Typisierung nicht geeignet.

**Antikörpernachweis.** Zur Serodiagnostik werden der Neutralisationstest (NT), die Komplementbindungsreaktion (KBR) und ggf. der Enzymimmunoassay (EIA) eingesetzt. Zum serologischen Nachweis einer frischen Infektion ist entweder die Untersuchung eines Serumpaars (min. 4facher Titeranstieg im NT bei zwei Seren, die im Abstand von 7-14 Tagen gewonnen sind) oder die Bestimmung virusspezifischer IgM-Antikörper notwendig. Eine partielle Kreuzreaktion im NT tritt zwischen den Coxsackieviren Typ A3 und A8, Typ A11 und A15 sowie Typ A13 und A18 auf. Weiteres siehe Kapitel: Poliovirus.

**Pathologie und Histopathologie.** Die Unterscheidung der Coxsackieviren in die Gruppen A und B basiert auf der experimentellen Infektion in neugeborenen Mäusen. Coxsackieviren der Gruppe A führen in diesen Mäusen im allgemeinen zu einer generalisierten Myositis und dadurch bedingter Lähmung. Infektionen mit Viren der Gruppe A führen in der Maus selten zu Veränderungen im ZNS. Bei den Coxsackieviren der Gruppe B stehen der Befall des ZNS mit Enzephalitis und Infektionen des Herzens, des Pankreas und des braunen Fetts im Vordergrund. Eine Myositis ist häufig herdförmig. Beim Menschen können Infektionen mit einigen Coxsackieviren der Gruppen A

und B bei der ZNS-Manifestation ähnliche histopathologische Veränderungen wie Poliovirus hervorrufen (u.a. Befall der motorischen Vorderhornzellen und verschiedener Hirnzentren; weiteres siehe Kapitel: Poliovirus). Infektionen mit Viren der Gruppe B führen bei Säuglingen oft zu generalisierten, schweren Krankheitsverläufen. Charakteristische pathologische Veränderungen bestehen in fokalen Nekrosen einhergehend mit Infiltrationen von Lymphozyten und polymorphkernigen Leukozyten. Läsionen sind häufig im Herzen und auch in Gehirn, Rückenmark, Leber, Niere und Nebenniere zu finden.

**Differentialdiagnostik.** Wie einige Coxsackieviren der Gruppen A und B können auch Polioviren und die meisten ECHO Viren eine Meningitis und eine Paralyse bewirken. Coxsackie- und ECHO Viren führen verschiedentlich zu gleichen Krankheitsbildern. Neben Coxsackievirus A24 kann auch Enterovirus 70 für eine akute hämorrhagische Konjunktivitis verantwortlich sein. Zur Differentialdiagnostik siehe Kapitel: Polioviren, ECHO Viren und Enteroviren 68-71. Zur Differenzierung von Meningitis bzw. Paralyse, für die andere Viren verantwortlich sein können, sind Mumpsvirus, Herpes simplex Viren und (seltener) andere Viren der Herpesvirusfamilie sowie das Lymphozytäre Choriomeningitis Virus in Betracht zu ziehen.

### Therapie

Eine *in vivo*-Therapie mit antiviralen Substanzen ist nicht möglich. Wie bei Polioviren und einigen ECHO Viren besteht bei verschiedenen Coxsackievirustypen der Gruppen A und B nur die Möglichkeit einer experimentellen Therapie in Zellkultur wie z.B. mit Guanidin-HCl und 2'-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)-benzimidazol.

### Spezifische Merkmale

**Pathogenitätsmechanismus.** Der Pathogenitätsmechanismus ist wie bei den Polioviren und den anderen Enteroviren vor allem durch den Zelltropismus bedingt, wobei die Viruserkennung durch spezifi-

sche Rezeptoren geregelt wird. Bislang ist erst für einige Coxsackievirustypen der Rezeptor bekannt. Darunter sind: Inter-cellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1, CD54, Immunglobulin-Superfamilie) für Coxsackievirus A13, A18 und A21; Vitronectin ( $\alpha_v\beta_3$ , Integrin) für Coxsackievirus A9; Decay Accelerating Factor (DAF, CD55) für Coxsackievirus B3. ICAM-1 ist auch der Rezeptor für die Major Gruppe der humanen Rhinoviren. Die anderen Rezeptoren werden auch von einigen ECHO Viren benutzt. Die wesentlichen Schritte des viralen Reproduktionszyklus mit Adsorption, Penetration, Freisetzung der viralen RNA aus dem Viruskapsid (Uncoating), viraler Protein- und RNA-Synthese, Virusreifung (Assembly) und Virusfreisetzung sowie der zytopathische Effekt zeigen Übereinstimmung mit dem Vermehrungsmechanismus von Polioviren. Weiteres siehe Kapitel: Polioviren.

**Antigenität und Immunantwort.** Antigene Determinanten der Virusproteine auf der Kapsidoberfläche (u. a. VP2) sind für die Serotypspezifität der einzelnen Coxsackieviren verantwortlich. Einige Coxsackieviren zeigen untereinander partielle Kreuzreaktion (Typen A3 und A8, Typen A11 und A15 sowie Typen A13 und A18). Coxsackievirus B5 zeigt antigene Verwandtschaft mit dem Swine Vesicular Disease Virus, einem tierpathogenen Enterovirus.

Die humorale Immunität wird durch serotypspezifische Antikörper der IgG-, IgM- und IgA-Klassen bedingt, wodurch die hämatogene Virusausbreitung zu den jeweiligen Zielorganen verhindert wird. 7-10 Tage nach der Infektion erscheint typspezifisches IgM und persistiert mindestens 4 Wochen (in 90 % der Fälle). Einige Tage verzögert werden typspezifisches IgG und IgA gebildet, wobei das IgG häufig für Jahre nachweisbar ist. Die Immunantwort gleicht der von Polioviren (siehe Kapitel: Polioviren). Wegen des Vorhandenseins diaplazentar übertragbarer Antikörper der IgG-Klasse sind Säuglinge seropositiver Mütter in den ersten Lebensmonaten gegen eine Infektion

mit dem entsprechenden Coxsackievirustyp geschützt.

Für die durch Coxsackie B Viren bedingten Kardiomyopathien wird Autoimmunität durch „Molecular Mimicry“ als Ursache diskutiert. Danach kann durch ähnliche antigene Determinanten von Coxsackievirus B3 und Myozyten eine immunologische Kreuzreaktion und dadurch eine Abwehrreaktion gegen Herzgewebe bewirkt werden.

**Virulenz und Resistenz.** Coxsackieviren sind wie Polioviren und alle anderen Enteroviren als Voraussetzung für die Magen-Darmpassage säurestabil ( $\text{pH} < 3$ ) und gegen eine Vielzahl von proteolytischen Enzymen resistent. Hinsichtlich ihrer Stabilität und Inaktivierbarkeit entsprechen die Coxsackieviren den Polioviren. Zur chemischen Inaktivierung eignen sich u. a. Formaldehyd (3 %), Salzsäure (0,1 M) und halogenabspaltende Mittel (s. aktuelle Desinfektionsmittel-Liste der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie und des Robert Koch-Instituts). Weiteres siehe Kapitel: Polioviren.

### Transmission

Coxsackieviren werden wie die anderen Enteroviren hauptsächlich fäkal-oral übertragen. Schon kurz nach Infektionsbeginn kommt es zu massiver Virusausscheidung im Stuhl, die mehrere Wochen andauern kann. Fäkale Kontaminationen (Finger, Gegenstände, Lebensmittel) sind die Hauptursachen für die Virusverbreitung. Wegen der primären Virusvermehrung in den Rachenepithelien wird das Virus auch respiratorisch kurz nach Infektion übertragen. Bei der durch Coxsackievirus A24 bedingten hämorrhagischen Konjunktivitis besteht eine erhöhte Übertragungsfahr durch Schmierinfektion mit Konjunktivalflüssigkeit. Coxsackievirus-Infektionen sind in Ländern mit niedrigem sozioökonomischen Status besonders häufig, wobei die Übertragung durch kontaminiertes Abwasser eine wesentliche Bedeutung hat. Weiteres siehe Kapitel: Polioviren.

### Wirtsbereich

Reservoir für Coxsackieviren ist der Mensch. In ihrem Wirtsbereich unterscheiden sich Coxsackieviren untereinander und von anderen Enteroviren. Charakteristisch für alle Coxsackieviren ist ihre Infektiösität für neugeborene Mäuse, wobei Viren der Gruppen A und B Unterschiede in den Krankheitsverläufen zeigen. Coxsackievirus A7, A9 und andere sind für Affen pathogen. Vor allem Coxsackievirus A7 ruft in Affen eine schwere polioähnliche Enzephalomyelitis hervor. Zelllinien vom Mensch und Affen werden zur Virusanzüchtung verwendet (siehe Abschnitt: Diagnostik).

### Risikogruppen

Von Coxsackievirus-Infektionen sind Kinder am häufigsten betroffen. Bei immunsupprimierten Patienten sind die Krankheitszeichen verstärkt. Infektionen mit Coxsackieviren der Gruppe A zeigen bei Kindern im allgemeinen einen leichteren Verlauf als bei Erwachsenen. Durch Infektionen mit Coxsackieviren der Gruppe B sind Kinder vergleichsweise stark gefährdet. Bei Neugeborenen können diese Infektionen zu einer *viralen Sepsis* mit tödlichem Verlauf führen (u. a. mit Myokarditis oder Enzephalitis). Coxsackieviren der Gruppe B stehen im Verdacht bei Neugeborenen eine Myokarditis durch intrauterine Infektion hervorzurufen. Ausbrüche mit Coxsackieviren können vor allem auf Neugeborenenstationen vorkommen. Nach bisher nicht generell bestätigten Beobachtungen werden Infektionen mit einigen Coxsackieviren im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit Fehlbildungen beim Fötus assoziiert. Das potentielle teratogene Risiko wird kontrovers diskutiert, jedoch als eher gering eingeschätzt (siehe Abschnitt: Erkrankungen).

### Epidemiologie

Coxsackievirus-Infektionen kommen weltweit vor. In den gemäßigten Zonen findet die Mehrzahl der Infektionen im Sommer, in wärmeren Ländern das ganze Jahr über statt. Wegen des fehlenden Immunschutzes sind Kleinkinder Hauptaus-

scheider. Ungünstige hygienische und sozioökonomische Bedingungen führen zu einem hohen Infektionsrisiko. Coxsackievirus-Infektionen können gleichzeitig mit anderen Enterovirus-Infektionen auftreten (z. B. Polioviren und ECHO Viren), wobei die Virusreproduktion eines der Viren durch Interferenz unterdrückt sein kann. Studien in verschiedenen Ländern zeigten, daß Infektionen mit Coxsackievirus B2, B4 und B5, aber auch A9 besonders häufig nachgewiesen wurden. Zur Epidemiologie der Bornholmschen Krankheit durch Coxsackieviren der Gruppe B und der akuten hämorrhagischen Konjunktivitis durch Coxsackievirus A24 siehe Abschnitte: Historie und Erkrankungen.

### Prävention

Eine aktive Immunisierung gegen Coxsackieviren kann nicht durchgeführt werden. Zur passiven Immunisierung stehen verschiedene Gamma-Globulinpräparate aus Rekonvaleszentenseren zur Verfügung, die Antikörper gegen einige Coxsackieviren enthalten. Eine Verabreichung der Gamma-Globuline ist innerhalb von 72 Stunden nach Kontakt sinnvoll. Nosokomiale Coxsackievirus-Infektionen können von klinischem Personal durch Vernachlässigung der üblichen Hygiene übertragen werden. Wegen der fulminanten Verläufe sind Infektionen mit Coxsackieviren der Gruppe B auf Neugeborenenstationen besonders gefürchtet. Wesentliche Präventionsmaßnahme ist die fachgerechte Windelentsorgung. Gegebenfalls ist eine räumliche Trennung der infizierten Patienten vorzunehmen.

### Referenzzentren

#### Nationales Referenzzentrum für Poliomyelitis und Enteroviren.

Prof. Dr. E. Schreier, Robert Koch-Institut, Bundesinstitut für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten, Nordufer 20, D-13353 Berlin; Tel.: 030-4547-2379, Fax: 030-4547-2617.

U.a. zuständig für: Anzucht und Typisierung von Enteroviren, intratypische Differenzierung von Virus-Isolaten, Feststellung der individuellen Immunität, mole-



kularbiologische Feincharakterisierung, Führung und Abgabe von Referenzvirusstämmen.

**WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research.**

Dr. K.H. Mordhorst, Statens Seruminstitut, Artillerivej 5, DK-2300 Kopenhagen; Tel.: 0045-3268 3268, Fax: 0045-3268 3866/3868.

U.a. zuständig für den Bezug von Limbenyesh-Melnick-Antiserum-Pools zur Virustypisierung.

**Schlüsselliteratur**

- Melnick, J.L., Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In: Virology, Third Edition, edited by Fields, B.N. et al., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Vol. 1, (1996) 655-712.
- Melnick, J.L., Wenner, H.A., and Phillips, C.A., Enteroviruses. In: Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections, Fifth Edition, edited by Lennette, E.H. and Schmidt, N.J., American Public Health Association, Inc., (1979) 471-534.
- Minor, P.D. et al., Picornaviridae. In: Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, Sixth Report, edited by Murphy, F.A. et al., Springer-Verlag, Wien, Archives of Virology, Supplement 10, (1995) 329-336.
- Rueckert, R.R., Picornaviridae: The Viruses and Their Replication. In: Virology, Third Edition, edited by Fields, B.N. et al., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Vol. 1, (1996) 609-654.
- White, D.O. and Fenner, F.J., Picornaviruses. In: Medical Virology, Fourth Edition, edited by White, D.O. and Fenner, F.J., Academic Press Inc., San Diego, (1994) 381-406.
- Zeichhardt, H., Enteroviren einschließlich Hepatitis-A-Virus. In: Mikrobiologische Diagnostik, herausgegeben von Burkhardt, F., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1992) 345-358.
- Zeichhardt, H., Enteroviruses Including Hepatitis A Virus. In: Clinical Virology Manual, Second Edition, edited by Specter, S. and Lancz, G., Elsevier Science Publishing Company, Inc., New York, (1992) 341-360.

**Cryptococcus neoformans**

JOHANNES MÜLLER, Emmendingen

**Erregerbezeichnung**

*Cryptococcus neoformans* (Sanfelice 1895) Vuillemin 1901

*Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*, Serovare A und D.

*Cryptococcus neoformans* var. *gattii* Vanbreuseghem & Takashio 1970, Serovare B und C.

**Morphologie**

Wirtsgewebe: Kugelige Hefezellen mit Sprossungen, umgeben von einer prominenten Schleimkapsel, 3-7 µm.

Kultur 35 °C: Auf Sabouraud-Glucose-Agar nach 2-3 d cremefarbene bis bräunliche, schleimige, glattrandige Hefekolonien.

Auf Guizotia-abbyssinica-Kreatinin-Agar braune Kolonien.

Ausbildung der Schleimkapsel in vitro am besten auf Reisagar bei 28 °C.

**Taxonomie**

Klasse: Heterobasidiomycetes; Ordnung Filobasidiales; Familie: Filobasidiaceae; Gattung: *Cryptococcus*

*Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*,

Teleomorph: *Filobasidiella neoformans* Kwon-Chung 1975

*Cryptococcus neoformans* var. *gattii* Vanbreuseghem & Takashio 1970.

Teleomorph: *Filobasidiella bacillispora* Kwon-Chung 1976.

Synonyme: *Saccharomyces neoformans*, *Cryptococcus hominis*, *Torula histolytica*.

**Historie**

Erste Fallbeschreibung und Erregerisolierung von O. Busse 1894 in Greifswald, weitere Arbeiten von A. Buschke 1895 und F. Sanfelice 1895. Wichtige systematische Arbeiten wurden 1975 von K. J. Kwon-Chung durchgeführt.

**Erkrankungen / Register**

Cryptococcosis, Busse-Buschkesche Krankheit, Europäische Blastomykose.

Inkubationszeit 14-25 d.

Pulmonale Cryptococcosis, akut, subakut, chronisch: Erste Organmanifestation nach Erreger-Inhalation. Meist flüchtig und symptomarm; variable und uncharakteristische klinische und röntgenologische Symptomatik.

Zerebrale Cryptococcosis: Symptome einer diffusen Meningoenzephalitis, schleichend oder hochakut, oder Symptomatik wie bei Hirntumor mit intrakranieller Drucksteigerung, sensiblen und motorischen Ausfällen, heftigen Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen. Unbehandelt stets tödlich.

Mukokutane Cryptococcosis: Meist sekundäre Absiedlung aus Primärherd, selten primär kutan. Dermo-epidermale oder subkutane Papeln, Pusteln, Ulzera.

Disseminierung selten: Knochen, Knochenmark, Augen bevorzugt.

AIDS-assoziierte Cryptococcosis: Pathogenetischer Synergismus des HIV mit *Cr. neoformans*. Schwerste Krankheitsbilder, häufige Disseminierung (ZNS, Lunge, Myokard, Knochenmark, Skelett, Leber, Milz, Haut, Urogenitalsystem u. a.). Erregerpersistenz lebenslang auch bei Suppressionstherapie nach klinischer Heilung. Höchste Antigentiter.

**Diagnostik/Symptome**

Untersuchungsmaterial: Liquor, Punktate, Biopsiematerial, Urin, Prostataexponat, Sputum, Bronchialsekret, Blut.

Kultureller Nachweis pathognomonisch. Makroskopische und mikroskopische Merkmale siehe Morphologie.

Serologie: Antikörper-Bildung nicht regelhaft oder unterdrückt.

*Cryptococcus*-Kapselantigen-Nachweis mittels Latex-Test pathognomonisch bedeutsam und praktisch wichtig; Antigen-Titerkinetik ermöglicht Therapiekontrolle und prognostische Aussagen.

**Therapie**

Amphotericin B (0,6-1,0 mg/kg/die) kombiniert mit Flucytosin (150 mg/kg/die). Fluconazol (800 mg/die Anflutdosis,

gefolgt von 400 mg/die). Itraconazol (800 mg/die Anflutdosis, gefolgt von 400 mg/die).

Bei AIDS-Cryptococcosis nach klinischer Ausheilung Erhaltungsdosis von 200 mg/die Fluconazol oder Itraconazol.

Bei AIDS-Cryptococcosis Tripeltherapie möglich: Amphotericin B (0,3-0,5 mg/kg/die) + Flucytosin (150 mg/kg/die) + Fluconazol (200-400 mg/die).

**Spezifische Merkmale**

Symptomatik weitgehend uncharakteristisch

**Transmission**

Inhalation von *Cryptococcus*-Zellen, aus dem natürlichen Habitat.

Keine Übertragung der Cryptococcosis von Mensch zu Mensch.

**Wirtsbereich**

Mensch. Breites Spektrum von Wirbeltieren, die an Cryptococcosis erkranken können. Vögel sind in ihren Luftwegen wegen ihrer hohen Körpertemperatur nur kommensal mit *Cryptococcus* besiedelt, scheiden die Pilze aber mit dem Kot aus und sind daher ein wichtiges epidemiologisches Reservoir.

**Risikogruppen**

Menschen mit vorgeschädigtem T-Zellsystem, insbesondere AIDS im Vollstadium.

**Epidemiologie**

Var. *neoformans* weltweit verbreitet. Inzidenz in der Gesamtbevölkerung der nördlichen Hemisphäre 0,5 Fälle pro Mio. Bevölkerung pro Jahr. Inzidenz der AIDS-Cryptococcosis: 5 % (Deutschland) bis 10 % (USA) bis 30 % (Zentralafrika).

**Prävention**

Keine

**Referenzzentren**

Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25, rue du Docteur Roux, F-75724 Paris Cedex 15, France.

**Schlüsselliteratur**

- De Hoog GS, Guarro J 1995. Atlas of Clinical Fungi, pp. 208211. CBS, Baarn.
- Salfelder K 1971. Cryptococcosis. In: Baker RD (ed.): The Pathologic Anatomy of Mycoses: In: Uehlinger E: Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, pp. 383-464.
- Grigoriu D, Delacrétaz J & Borelli D 1984. Lehrbuch der Medizinischen Mykologie. Verlag Hans Huber Bern, pp. 265-270.
- Müller, J 1994. Pathogenese, Immunbiologie und Epidemiologie der Cryptococcosen. Mycoses 37 Suppl. 1, 34-42.
- Müller J 1992. Hefepilze. In: Burkhardt F. (Ed.): Mikrobiologische Diagnostik. G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, pp. 467-477.

---

**Cryptosporidium parvum**  
 (siehe Kokzidien)
 

---



---

**Cyclospora cayetanensis**  
 (siehe Kokziden)
 

---



---

**Cysticercus cellulosae**  
 Zestodeninfektionen (Bandwürmer)
 

---

PETER KERN, Ulm

---

**Erregerbezeichnung**

*Cysticercus cellulosae*

**Morphologie**

Der Mensch ist Endwirt und Zwischenwirt. Er infiziert sich durch den Verzehr von infiziertem Schweinefleisch. Der Bandwurm kann bis zu 5 m lang werden. Der etwa 1 mm große Kopf (Skolex) hat 4 Saugnäpfe und trägt einen Hakenkranz. Die graviden Proglottiden sind etwa 1 cm lang und 5 mm breit. Der Uterus hat 7-13 seitliche Äste. Meist werden mehrere Proglottiden mit dem Stuhl ausgeschieden.

Die Eier sind ca. 60 Tage im Freien lebensfähig.

Mit den Eiern infiziert sich der Zwischenwirt. Die Oncosphärenlarve schlüpft im Dünndarm und gelangt über den Blutstrom in die quergestreifte Muskulatur ins Gehirn oder Auge. Dort entwickelt sich die erbsgroße Finne (*Cysticercus solium*).

**Taxonomie**

Familie *Taeniidae*, Gattung *Taenia* sp., Art *Taenia solium*

Die Artbezeichnung *Cysticercus cellulosae* ist taxonomisch falsch. Es handelt sich um das Metazestodenstadium.

**Historie**

Infektionen durch *T. solium* sind bereits seit biblischen Zeiten bekannt. Der Zyklus wurde vor hundert Jahren nachgewiesen. Erkrankungen treten in den Ländern auf, in denen rohes oder ungekochtes Schweinefleisch verzehrt wird.

**Erkrankungen / Register**

Zystizerkose, zerebrale Zystizerkose

**Diagnostik/Symptome**

**Symptome:** Die Lokalisation der Zystizerken im Gehirn führt zu einer Reihe unspezifischer, neurologischer Symptome. Je nach Lokalisation kommt es zu Ausfällen. Die Erkrankung wird daher meist anhand neurologischer Symptome diagnostiziert.

**Bildgebende Verfahren:** Bildgebende Verfahren sind entscheidend, um die parasitäre Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Die Computertomographie oder Kernspintomographie des Gehirns lassen einen eindeutigen Rückschluss auf die parasitäre Erkrankung zu. Dennoch ergeben sich Schwierigkeiten bei der Zuordnung von Spätveränderungen.

**Serologie:** Eine spezifische Immundiagnostik existiert und wird in Speziallabors durchgeführt.

### Therapie

Die operative Entfernung von Zystizerken wird empfohlen, wenn immer ein neurochirurgischer Zugangsweg möglich ist. Auch bei Befall des Auges wird eine Zystenentfernung empfohlen. Dabei sollte der Parasit noch leben, abgestorbene Zystizerken führen zu einer starken Immunreaktion, so daß wenig Chancen für die Erhaltung des Auges bestehen.

**Medikamentöse Behandlung:** Neue Medikamente haben sich als wirksam in der Behandlung der Zystizerkose erwiesen. Es handelt sich um Praziquantel (PZQ) und um Albendazol (ABZ).

### Spezifische Merkmale

Beteiligung der Skelettmuskulatur und Nachweis von kleinen Verkalkungen vorwiegend in Oberschenkelmuskulatur und im Zwerchfell.

### Transmission

Durch mangelnde Hygiene kommt es zur Autoinfektion durch *Taenia solium*-Eier.

### Wirtsbereich

Über die Wirtsreaktion ist weniger bekannt.

### Risikogruppen

Ländliche Bevölkerung (Schweinehaltung).

### Epidemiologie

Weltweit, Zystizerkose ist besonders in Entwicklungsländern mit ausgedehnter Schweinehaltung häufig.

### Prävention

Verzehr von ungarem Schweinefleisch meiden, Fleischbeschau.

### Referenzzentren

### Schlüsselliteratur

Diagnostic Medical Parasitology. Garcia LS and Bruckner DA. 2nd Edition. American Society for Microbiology 1993.

---

## Cytomegalie Virus (CMV)

HARTMUT HENGEL, München

---

### Erregerbezeichnung

Humanes Cytomegalie Virus (HCMV)

### Morphologie

Das Virion weist die typische Struktur der Herpesviren aus Kapsid, Tegument und äußerer Membranhülle auf. Dementsprechend besteht das ikosaedrische Kapsid aus 162 Kapsomeren und enthält das aus doppelsträngiger DNA bestehende 235kb große Genom. Das Kapsid wird von dem amorph erscheinenden Tegument umgeben. In die äußere Membranhülle aus Lipiden sind virale Glykoproteine integriert, welche für die Anheftung und Fusion der Virushülle mit der Wirtszelle verantwortlich sind.

### Taxonomie

Das humane Cytomegalievirus gehört zur Familie Herpesviridae, Genus Betaherpesviridae. Sub- oder Serotypen werden nicht unterschieden.

### Historie

Mit der Entwicklung von Zellkulturtechniken gelang es erstmals 1956, das Cytomegalievirus (griech. kytos, Zelle und megas, groß) zu isolieren. Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts wurden die typischen Eulenaugenzellen mit ihren charakteristischen Einschlußkörpern von Histopathologen in fetalen Geweben beschrieben, jedoch wurden Protozoen über lange Zeit als deren Agens angenommen.

### Erkrankungen/Register

Das Verständnis der CMV Infektion erfordert die Unterscheidung der symptomatischen CMV-Erkrankung mit unterschiedlichen klinischen Manifestationsmöglichkeiten von der produktiven CMV-Infektion ohne klinische Symptomatik. Ausmaß und Verlauf der aktiven CMV-Infektion sind in hohem Maße vom

Immunstatus des Patienten bestimmt, wobei der zellulären Immunität die entscheidende Rolle zukommt. Primär asymptomatische Infektionen können daher bei ungenügender immunologischer Kontrolle im weiteren Verlauf zu allgemeinen oder organspezifischen Symptomen führen. Von klinischen CMV-Infektionen sind daher immunsupprimierte, immundefiziente oder immunologisch unreife Personen betroffen. Nach Organtransplantationen sind CMV-Infektionen häufig Auslöser akuter oder chronischer Abstoßungsreaktionen, nach allogener Knochenmarktransplantation Auslöser der Graft-versus-Host-Erkrankung. Erhält ein seronegativer Empfänger ein Organ eines seropositiven Spenders, kommt es infolge der Übertragung latenter CMV-Genome regelmäßig zur CMV-Primärinfektion während der Posttransplantationsphase. Diese verläuft in der Regel schwerwiegender als die endogene CMV-Reaktivierung oder eine Superinfektionen des seropositiven Transplantatempfängers. Neben zahlreichen eher unspezifischen Symptomenkontstellationen (z. B. Fieber, Blutbildveränderungen, Transaminasenanstieg) lassen sich die folgenden CMV-verursachten Krankheitsbilder zusammenfassen:

**CMV-Pneumonie:** Die CMV-Pneumonie immunkompromittierter Patienten stellt sich röntgenologisch als interstitielle Pneumonie dar. Klinische Symptome sind Fieber, nichtproduktiver Husten und Dyspnoe. Die Prognose ist abhängig von der eintretenden Hypoxie insgesamt schlecht.

**CMV-Chorioretinitis:** Häufige Organmanifestation bei kongenitaler CMV-Infektion und bei schwerer Immunsuppression, betroffen sind insbesondere HIV-positive Patienten. Funduskopisch imponieren weiße exsudativ und schließlich nekrotische Netzhautbezirke (DD: Cotton-wool spots). Dazu können ausgeprägte perivaskuläre Hämorrhagien auftreten. Die CMV-Infektion des Auges ist schmerzlos und kann bei peripherer Netzhautlokalisation lange unbemerkt

bleiben. Ohne rechtzeitige Behandlung führt sie zur Erblindung.

**CMV-Colitis/Ösophagitis:** Bei Immunsupprimierten kann sich eine symptomatische CMV-Infektion des gesamten Gastrointestinaltraktes einschließlich des Ösophagus, Magens, Duodenums, der Gallenblase, des Pankreas und des Colons einstellen. Die Folgen sind Erosionen der Mukosa, submukösen Ulzerationen und gelegentlich Perforationen. Als Symptome treten Schmerzen, Diarrhoe und gegebenenfalls Blutungen auf.

**CMV-Hepatitis:** Ein transientser Transaminasenanstieg ohne Cholestasezeichen wird im Verlauf der unkomplizierten CMV-Primärinfektion immunkompetenter Personen fast regelmäßig gefunden. Bei Immunkompromittierten Patienten, insbesondere nach Lebertransplantation, werden gelegentlich schwere Verläufe mit Cholestase beobachtet.

**CMV-Meningoenzephalitis:** Die CMV-Infektion des ZNS bei kongenitaler Infektion ist häufig. Bei immunsupprimierten Patienten mit enzephalitischen Symptomen wird CMV auch im Liquor gefunden. Bei HIV-Patienten kann die Abgrenzung zu anderen Ursachen, insbesondere der HIV-Enzephalopathie bzw. AIDS dementia complex, schwierig sein.

**Kongenitale CMV-Infektion:** Bei CMV-Primärinfektionen in der Schwangerschaft resultiert in 50 % die intrauterine Infektion des Kindes. Diese führt in ca. 25 % zum kongenitalen Zytomegaliesyndrom. Häufige Symptome sind Hepatosplenomegalie, intra- oder extrahepatische Gallengangsatresie, Chorioretinitis, Mikrozephalie, Enzephalitis (mit oder ohne periventrikulären Verkalkungen), Thrombozytopenie, Anämie und offenbar auch kardiovaskuläre Defekte. Häufiger als das Vollbild sind oligosymptomatische Formen mit passagerer viszeraler Symptomatik. Fetopathien sind häufiger als Embryopathien, das Risiko einer schwerwiegenden Infektion scheint in der ersten Schwangerschaftshälfte höher.



Die Spätschäden sind in Form von geistigen und körperlichen Entwicklungsrückständen, Intelligenzdefiziten, Taubheit und Sprachstörungen erheblich. Die Erkrankung ist meldepflichtig.

**Subpartale/frühpostnatale CMV-Infektion:** Die CMV-Infektion des reifen Neugeborenen verläuft in der Regel asymptomatisch, obgleich infizierte Säuglinge und Kleinkinder über Jahre das Virus im Urin und Speichel ausscheiden können. Bei Frühgeborenen kommt es dagegen auch zu symptomatischen Verläufen mit Pneumonie, Hepatitis und Anämie.

**CMV-Mononukleose:** Die CMV-Primärinfektion verläuft in der großen Mehrzahl der Fälle asymptomatisch. Treten bei sonst immunkompetenten Personen doch Symptome auf, sind diese eher uncharakteristisch: Fieber, Lymphkoterschwellungen, Hepatosplenomegalie. Kompliziert kann in seltenen Fällen die CMV-Infektion durch eine Myokarditis oder ein Guillain-Barre-Syndrom in Erscheinung treten.

### Diagnostik / Symptome

Die Labordiagnostik der CMV-Infektion ist weit entwickelt und sollte entsprechend der klinischen Verdachtsituation gezielt eingesetzt werden. Bei akutem Infektionsverdacht gefährdeter Patienten sind direkte Verfahren zum Virusnachweis angezeigt:

**Direkte Verfahren zum Virusnachweis:** - *Virusisolierung, Nukleinsäurenachweis durch Polymerasekettenreaktion, Antigenachweis durch monoklonale Antikörper („early antigen“, „pp65 antigen“).* Als Untersuchungsmaterial kommen Polymorphnukleäre Zellen des peripheren Blutes (virämische Infektion), Trachealsekret (bei V.a. Pneumonie), Liquor (bei V.a. ZNS-Infektion), Kammerwasser, Vitrektomiematerial (V.a. Retinitis), Nabelschnurblut und Fruchtwasser (bei V.a. pränatale Infektion), Biopsiematerial sowie Urin und Rachenspülwasser in Frage. Bei Neugeborenen mit dem Verdacht der angeborenen CMV-Infektion sollte in-

nerhalb der ersten zwei Lebenswochen Virus aus Urin isoliert werden. Der spätere Virusnachweis läßt keine Abgrenzung zur subpartal oder frühpostnatal erworbenen Infektion mehr zu.

**Indirekte Verfahren:** Nachweis virusspezifischer Antikörper der Subklassen IgM, IgA und IgG aus Serum und Liquor mittels Elisa, Immunfluoreszenztest und Komplementbindungsreaktion. Bei immunkompromitierten Patienten ist bei akutem Infektionsverdacht direkten Nachweisverfahren der Vorrang zu geben. Ebenso sind Neugeborene mit kongenitaler CMV-Infektion häufig serologisch unauffällig, so daß im Krankheitsverdacht die Virusisolierung innerhalb der ersten beiden Lebenswochen angestrebt werden muß.

### Therapie

Als therapeutisch bzw. prophylaktisch wirksam erwiesen sich bei definierten Patientenkollektiven: i) Die antivirale systemische Chemotherapie mit Ganciclovir und Foscarnet bei lebens- oder organbedrohenden CMV-Infektionen immunkompromittierter Patienten; ii) die Gabe von CMV-Hyperimmunglobulin bei knochenmarktransplantierten Patienten; iii) die Übertragung in vitro-sensibilisierter CMV-spezifischer zytotoxischer T Zellen vom HLA-kompatiblen Knochenmarkspender bei knochenmarktransplantierten Empfängern.

### Spezifische Merkmale

**Viruslatenz und Reaktivierung:** Wie alle Herpesviren kann das Cytomegalievirus eine latente, nichtproduktive Infektionsform mit episomaler Lokalisation der viralen DNA etablieren, aus der die produktive Virusvermehrung reaktiviert werden kann. Das intakte Immunsystem kann daher zwar die produktive CMV-Infektion beenden, das Virus jedoch grundsätzlich nicht aus dem Organismus eliminieren, da dieses in seiner latenten Form für das Immunsystem unsichtbar bleibt. Als Latenzort von CMV werden unterschiedliche Zelltypen diskutiert, u.a. Monozytenvorläuferzellen und En-

dothelzellen. Welche Faktoren zur Reaktivierung der produktiven CMV-Infektion führen ist unbekannt, bei Immunsuppression wird zumindest die Ausdehnung der reaktivierten Infektion begünstigt. CMV-Reaktivierungen führen zur Virusausscheidung über Speichel, Cervixsekret, Sperma, Muttermilch und Urin und sind insgesamt nicht selten. Vermehrt findet man Episoden der Virusausscheidung insbesondere während der Schwangerschaft und der Stillperiode.

**Pathogenität und Immunantwort:** In produktiv infizierten Zellen wirkt die CMV-Infektion direkt und indirekt lytisch. Zuvor kann es zu Veränderungen einzelner Zellen (z.B. „Eulenaugenzellen“) und von Zellverbänden (z.B. Endothelschäden durch die Ablösung infizierter Endothelzellen) kommen. Für die Kontrolle der CMV-Infektion sind die zelluläre Immunabwehr und von T-Lymphozyten produzierte Faktoren des Immunsystems entscheidend, Antikörper haben lediglich eine unterstützende Funktion. Entsprechend schwerwiegend wirken sich CMV-Infektionen bei zellulären Immundefekten aus. Multiple genetische Funktionen befähigen das Virus, sich der Immunkontrolle partiell zu entziehen. Die virale Immunevasion kann durch spezifische Funktionen des Immunsystems kompensiert werden, setzt aber eine intakte zelluläre Immunität voraus.

**Virusreplikation:** Das humane Zytomegalovirus ist strikt spezie-spezifisch und infiziert ausschließlich den Menschen. Der Tropismus von CMV schließt unterschiedliche Gewebe ein, so daß man in Abhängigkeit vom Immunstatus des Patienten Fibroblasten, glatte Muskelzellen, Endothelzellen, Monozyten, Granulozyten und Epithelzellen, z.B. der Speicheldrüse, als CMV-infiziert findet. Bei schwerer Immunsuppression repliziert das Virus auch in weiteren Geweben, z.B. in Hepatozyten und dem ZNS. In vitro ist CMV lediglich in Fibroblastenkulturen ausreichend vermehrbar und führt dort zu einem charakteristischen zytopathi-

schen Effekt. In vitro beansprucht der Replikationszyklus des Virus 3 Tage. Dabei durchläuft das Virus drei Replikationsphasen („immediate early“, „early“ und „late“).

**Genetik:** Das virale Genom ist ein lineares, doppelsträngiges DNA-Molekül mit ca. 235 kbp. Es besteht aus zwei kovalent miteinander verbundenen Komponenten, UL und US. Der G+C Gehalt der CMV-DNA liegt bei 58 %. Das CMV-Genom beinhaltet ca. 200 offene Leserahmen, wobei die Funktion der meisten exprimierten Genprodukte bisher noch unbekannt ist. Im Vergleich zu Laborstämmen weisen Wildisolate zusätzliche Genfunktionen auf.

#### Transmission

CMV kann bei intimen Körperkontakten durch Sekrete (Speichel, Cervixsekret, Sperma, Muttermilch, Urin), iatrogen durch Transfusion von weißen Blutzellen und Organtransplantation sowie diaplazentar übertragen werden. Zur Vermeidung der CMV-Übertragung durch Leukozyten sind Filter wirksam, welche Leukozyten zurückhalten. Bei immunsupprimierten seronegativen Blutempfängern sollten möglichst nur CMV-negatives Blut transfundiert werden.

#### Wirtsbereich

Für das humane CMV ist ausschließlich der Mensch empfänglich.

#### Risikogruppen

Durch die CMV-Infektion sind immunsupprimierte und immundefiziente Patienten gefährdet. Die immunologische Unreife prädisponiert das Ungeborene und das Frühgeborene für die schwere CMV-Infektion.

#### Epidemiologie

In der Bundesrepublik sind ca. 50 % der Erwachsenen in Abhängigkeit von sozioökonomischem Status und anderen Faktoren seropositiv. In anderen Gesellschaften ist die Seroprävalenz bis zu 95 %. Neuinfektionen werden insbesondere im frühen Kindesalter und mit der Aufnah-

me sexueller Beziehungen beobachtet. Bei CMV-Infektion eines Kleinkindes kommt es innerhalb von 6 Monaten mit 50 % Wahrscheinlichkeit zur Infektion der seronegativen Mutter. Das CMV ist die häufigste Ursache prä- und perinataler Virusinfektionen in der Bundesrepublik Deutschland. Die Zahl der Neugeborenen mit kongenitalem CMV-Syndrom muß in Deutschland auf ca. 800/Jahr, die Gesamtzahl kongenitaler CMV-Infektionen auf ca. 6800/Jahr veranschlagt werden.

### Prävention

Eine CMV-Vakzine für den klinischen Einsatz ist bislang nicht verfügbar. Untersuchungen im Rahmen der Schwangerenvorsorge werden bisher nicht durchgeführt.

### Referenzzentren

Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Schloßgarten 4, 91054 Erlangen, Tel. 09131-853563, Fax 09131-852101.

### Schlüsselliteratur

1. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin, R. (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill Livingstone 1995.
2. Mocarski E.S. Cytomegaloviruses and their Replication. In: Virology, Third Edition, edited by Fields, N., et al., Lippincott-Raven Philadelphia, Vol 2, (1995) 2447 – 2492.
3. Britt W.J., Alford, C.A. Cytomegalovirus. In: Virology, Third Edition, edited by Fields, N., et al., Lippincott-Raven Philadelphia, Vol 2, (1995) 2493 – 2524.