

Darai
Handermann
Sonntag
Zöller



Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen

4. Auflage

- Erreger
- Symptome
- Diagnose
- Therapie
- Prophylaxe

mit CD-ROM

 Springer

Gholamreza Darai
Michaela Handermann
Hans-Günther Sonntag
Lothar Zöller
(Hrsg.)

Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen
4. Auflage

Gholamreza Darai
Michaela Handermann
Hans-Günther Sonntag
Lothar Zöller
(Hrsg.)

Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen

Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe
4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage

 Springer

Prof. Dr. Gholamreza Darai
Blumenthalstraße 9
69120 Heidelberg

Dr. Michaela Handermann
Sektion Nephrologie
Medizinische Universitätsklinik
Im Neuenheimer Feld 162
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Dr. Hans-Günther Sonntag
Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 346
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Lothar Zöller
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München

ISBN 978-3-642-17157-4

4. Auflage 2012 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

SpringerMedizin

Springer-Verlag GmbH
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
springer.de

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998, 2003, 2009, 2012

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Dr. Sabine Ehlenbeck, Heidelberg

Projektmanagement: Hiltrud Willbertz, Heidelberg

Coverabbildung links: *Yersinia pestis*: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme – Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München, mit freundlicher Genehmigung

Coverabbildung rechts: © Hinochika / shutterstock.com

Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Satz: wiskom e.K., Friedrichshafen

SPIN 12813889

Gedruckt auf säurefreiem Papier 106/2111 wi – 5 4 3 2 1 0

Vorwort zur 4. Auflage

Ungeachtet der Entwicklung einiger neuer Impfstoffe und antimikrobiell wirksamer Substanzen haben die weltweiten Bemühungen zur Bekämpfung der Infektionskrankheiten bisher nicht zu einem durchschlagenden Erfolg geführt. Im Gegenteil, neben Pandemien, ausgelöst durch neue, genetisch veränderte Influenzavirus-Varianten, leiden Milliarden von Menschen weltweit unter Malaria, Hepatitis B, Tuberkulose oder Darminfektionen. Verstärkt durch die in vielen Ländern freie Verkäuflichkeit von Antibiotika und ihre unkritische Anwendung sind Multiresistenzen bei Bakterien weit verbreitet. Hospitalinfektionen durch multiresistente Erreger führen jährlich zu Tausenden von Todesfällen. Panresistente Stämme sind keine Seltenheit mehr und stellen Ärzte vor Therapieprobleme, wie sie in der präantibiotischen Ära bestanden. Das rasche Fortschreiten der Entwicklung macht eine regelmäßige Aktualisierung des Wissens über Infektionskrankheiten unabdingbar.

Bereits mit der 1., 2. und 3. Auflage des *Lexikons der Infektionskrankheiten des Menschen* in den Jahren 1999, 2003 und 2008 wurden vor allem Infektiologen, aber auch interessierten Laien, Nachschlagewerke an die Hand gegeben, die einen raschen, aber auch tiefen Zugriff auf die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Erreger der Infektionskrankheiten des Menschen, über ihre exakte Beschreibung und Zuordnung, über die von ihnen verursachten Krankheitsbilder sowie deren Pathogenese, Diagnostik, Therapie und Prävention ermöglichten.

Die besondere Akzeptanz dieses Lexikons bei den Lesern und die sehr positiven Rezensionen der Fachwelt über alle drei Auflagen hinweg sind der beste Beweis dafür, dass wir nicht nur das gesteckte Ziel erreicht haben, sondern dass sich das Lexikon als ein Standardwerk etabliert hat.

Bereits im Herbst 2009 wurden wir aufgrund der sehr starken Nachfrage nach der 3. Auflage mit der Frage eines Nachdrucks oder der Herausgabe einer 4., überarbeiteten Auflage des Werks konfrontiert. Wir haben uns für die neue Auflage entschieden, um den Stand des Lexikons an die aktuellen Entwicklungen anzupassen und damit dem raschen Erkenntnisfortschritt in der Infektionsmedizin Rechnung zu tragen.

In der vorliegenden 4. Auflage findet der Leser neue Kapitel bzw. aktuell überarbeitete Beiträge zu Top-Themen der Infektiologie wie *Bioterrorismus*, *Hightech in der Infektiologie*, *Influenzavirus A/H1N1/2009*, *Nosokomiale Infektionen*, *Neue Infektionserreger mit pandemischem Potential*, *Reiseimpfungen* oder die *Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase-1 (NDM-1)-Bakterien*, die aufgrund ihrer Multiresistenz in der Laienpresse auch als Superbakterien bezeichnet wurden. Neu sind auch Übersichtskapitel zu infektionsbedingten Krankheitsbildern, die durch mehrere Erreger verursacht werden können, wie *Endokarditis*, *Meningitis/Enzephalitis*, *Pneumonie*, *Harnwegsinfektionen* oder *Sepsis*.

Die bisherigen erregerbezogenen Kapitel wurden ebenfalls gründlich überarbeitet und aktualisiert. Eine Reihe neuer Autoren mit ausgewiesener Expertise auf ihrem Gebiet konnten zudem für Beiträge in der 4. Auflage gewonnen werden. Der gewohnten Kapitelstruktur wurden, wo es zweckmäßig schien, zweifarbige Verbreitungskarten beigegeben.

Wir haben uns bei der Herausgabe der 4. Auflage des Lexikons wieder für die klassische Buchform entschieden. Die Kombination mit einer CD-ROM ermöglicht mit Hilfe der integrierten Suchfunktionen aber auch den schnellen Zugriff auf die gewünschten Informationen.

Die Neuauflage des Lexikons wäre ohne die Unterstützung zahlreicher Freunde und Kollegen, die uns bei der Überarbeitung bzw. Neubarbeitung der Beiträge ihre Fachkenntnisse zur Verfügung gestellt haben, nicht möglich gewesen. Besonderer Dank gilt Herrn Kollegen Paul Schnitzler, der kurzfristig die Überarbeitung etlicher Kapitel übernommen hat.. Herzlich danken möchten wir auch dem Team des Springer-Verlages, Frau Hiltrud Wilbertz, Frau Dr. Sabine Ehlenbeck und Herrn Dr. Fritz Kraemer, die die Realisierung dieses Werks in gewohnt professioneller Weise unterstützt haben.

Die Herausgeber widmen diese 4. Auflage dem Mitbegründer des Lexikons, Herrn Prof. Dr. rer.nat. Erhard Hinz, zum 80. Geburtstag, verbunden mit einem Dank für sein großes Engagement bei der Erstellung der 1. und 2. Auflage und mit allen guten Wünschen für das nächste Lebensjahrzehnt.

Heidelberg, Juni 2011

Gholamreza Darai
Michaela Handermann
Hans-Günther Sonntag
Lothar Zöllner

Vorwort zur 1. Auflage

Die Konzeption und Herausgabe eines Lexikons der Infektionskrankheiten des Menschen, das einen unmittelbaren, präzisen und schnellen Zugriff auf die Beschreibung der Erreger von Infektionskrankheiten (Bakterien, Pilze, Parasiten und Viren), sowie die zugehörigen Krankheitsbilder, deren Diagnostik, Differentialdiagnostik, Therapie und Prävention bietet, war aus der Sicht der derzeitigen raschen Entwicklung in der medizinischen Mikrobiologie und Infektiologie seit langem überfällig.

Die Grundlagenforschung über die Infektionserreger und die Pathogenese von Infektionskrankheiten hat im 20. Jahrhundert eine explosive Entwicklung erfahren. Allein in den letzten 25 Jahren wurden mehr als 20 neue Erreger beschrieben und charakterisiert. Aufgrund der Entwicklung der molekularbiologischen Verfahrenstechniken in der Biologie und deren Einführung auch in der medizinischen Mikrobiologie wurde insbesondere die Terminologie der Infektionserreger, d.h. die Festlegung ihrer Artzugehörigkeit und ihrer Pathogenitätsmerkmale einem rapiden Wandel unterzogen. Die Ätiologie vieler ungeklärter Krankheitsbilder konnte auf Infektionserreger zurückgeführt werden, z. B. AIDS, die Legionärskrankheit, die Borreliose, Helicobacter - assoziierte - und kürzlich auch Prionerkrankungen wie BSE.

Um dem interessierten Leser einen schnellen und informativen Zugang zu Infektionskrankheiten in ihrer Gesamtheit zu verschaffen, haben wir uns für die Herausgabe eines Lexikons in der klassischen Buchform entschieden. Mit der CD-ROM-Version wird der zunehmenden elektronischen Wissens- und Informationsvermittlung Rechnung getragen und damit das Lexikon der Umsetzung neuer EDV-Medien zugänglich gemacht.

Das Werk richtet sich in erster Linie an die Ärzteschaft, an Studierende der Medizin, aber auch der Pharmazie und Biologie sowie an Angehörige des Gesundheits- und Sanitätswesens. Es soll dem Nutzer Gelegenheit geben, sich den neuesten Stand der zurzeit verfügbaren Erkenntnisse des jeweiligen Themenkreises schnell anzueignen.

Die Herausgabe eines solchen Lexikons wäre ohne die Unterstützung zahlreicher Freunde und Kollegen, die uns als Herausgeber ihre Fachkenntnisse zur Verfügung gestellt haben, nicht möglich gewesen. Unser besonderer Dank gebührt Dr. Rolf Lange, Springer-Verlag, für seine Unterstützung bei der Realisierung dieses Werkes.

Heidelberg, im September 1997

Gholamreza Darai

Michaela Handermann

Erhard Hinz

Hans-Günther Sonntag

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 4. Auflage	v
Vorwort zur 1. Auflage	vii
Autorenverzeichnis	xi
Lexikalischer Teil	1
Essays:	
Antibiotikaresistenz: Entstehung, Mechanismen und klinische Bedeutung <i>Heinrich K. Geiss</i>	32
Bioterrorismus, infektiologische Aspekte <i>Ernst-Jürgen Finke, Herbert Tomaso, Dimitrios Frangoulidis</i>	76
Hightech in der Infektiologie: Diagnose und Therapie <i>Joachim Bugert</i>	393
Infektionskrankheiten weltweit: Epidemiologie, Erfassung, Surveillance <i>Hans-Günther Sonntag</i>	433
Influenzavirus A/H1N1/2009 – ein Überblick vom Ausbruch bis zur Vakzination <i>Paul Schnitzler</i>	447
Mikrobiologische Labordiagnostik – Verlässlichkeit und Grenzen <i>Paul Schnitzler</i>	540
Neu-Delhi Metallo-Beta-Laktamase 1 (NDM-1) und andere Carbapenemasen: Resistenzmechanismen multiresistenter „Superbakterien“. <i>Gholamreza Darai, Lothar Zöller</i>	605
Neue Infektionserreger mit pandemischem Potential: Ursache – Verbreitung – Management <i>Sebastian Grund, Hartmut Hengel</i>	607
Nosokomiale Infektionen <i>Constanze Wendt</i>	623
Optische und Elektronenmikroskopische Detektion – Erregerschnelldiagnostik, hochauflösende Lichtmikroskopie und Live-Cell-Imaging <i>Börries Brandenburg, Miriam V. Bujny, Hans R. Gelderblom</i>	636
Reiseimpfungen und allgemein empfohlene Impfungen <i>Tomas Jelinek</i>	741
Virusätiologie des Sudden Infant Death Syndrome <i>Burkhard Madea, Jan Felix Drexler</i>	931
Verzeichnis der Leitsymptome	963

Autorenverzeichnis

PD Dr. Mardjan Arvand

Hessisches Landesprüfungs- und
Untersuchungsamt im Gesundheitswesen
- Zentrum für Gesundheitsschutz -
Fachgebiet Hygiene in Gesundheits- und
Gemeinschaftseinrichtungen, Infektiologische
Diagnostik
Wolframstraße 33
35683 Dillenburg
mardjan.arvand@hlpug.hessen.de

Prof. Dr. Karsten Becker

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstraße 10
48149 Münster
kbecker@uni-muenster.de

Prof. Dr. Stephan Becker

Institut für Virologie
Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße 2
35043 Marburg
becker@staff.uni-marburg.de

PD Dr. Liv Bode

Robert-Koch-Institut
Abteilung für Epidemiologie und
Gesundheitsberichterstattung
General-Pape-Straße 62 - 66
12101 Berlin
liv.bode@web.de

Dr. Kerstin Borchers

Institut für Virologie
Fachbereich Veterinärmedizin
FU Berlin
Philippstraße 13
10115 Berlin
borchers@zedat.fu-berlin.de

Dr. Börries Brandenburg

Crucell
Innovation & Discovery
Archimedesweg 4-6
2333 CN Leiden
Niederlande
boerries.brandenburg@crucell.com

PD Dr. Joachim J. Bugert

Department of Infection Immunity and
Biochemistry/Microbiology Section
Cardiff University School of Medicine/Wales
College of Medicine
Heath Park, Cardiff CF14 4XN
UK
bugertjj@cardiff.ac.uk

Dr. Miriam V. Bujny

Department of Chemistry and Chemical Biology
Harvard University
12 Oxford Street
Cambridge, Massachusetts 02138
USA
miriam.bujny@gmail.com

Prof. Dr. Gholamreza Darai

Blumenthalstraße 9
69120 Heidelberg
g.darai@urz.uni-heidelberg.de

OFA Dr. Gerhard Dobler

Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München
gerharddobler@bundeswehr.org

Dr. Jan Felix Drexler

Institut für Virologie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53127 Bonn
drexler@virology-bonn.de

PD Dr. Maren Eggers

Virologie
Labor Enders & Partner
Rosenbergstraße 85
70193 Stuttgart
eggers@labor-enders.de

Dr. Ingrid Ehrhard

Abteilung Medizinische Mikrobiologie
Landesuntersuchungsanstalt für das
Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen
Jägerstraße 8/10
01099 Dresden
ingrid.ehrhard@lua.sms.sachsen.de

PD Dr. Sandra Eßbauer

Abteilung Virologie & Rickettsiologie
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München
sandraessbauer@bundeswehr.org

Prof. Dr. Andreas Essig

Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein Allee 23
89081 Ulm
andreas.essig@uniklinik-ulm.de

Dr. Ingo Fengler

Mikrobiologie, Virologie und
Infektionsepidemiologie
ZInstSanBw Koblenz
Laborabteilung I, Mikrobiologie
Andernacher Straße 100
56070 Koblenz
ingofengler@bundeswehr.org

Dr. Volker Fingerle

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und
Lebensmittelsicherheit (LGL)
Dienststelle Oberschleißheim
Veterinärstraße 2
85764 Oberschleißheim
volker.fingerle@lgl.bayern.de

Oberstarzt a.D. Dr. Ernst-Jürgen Finke

Thorner Straße 9
80993 München
ernst.juergen.finke@online.de

Prof. Dr. Rolf M. Flügel

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
r.m.fluegel@dkfz.de

Oberfeldarzt Dr. Dimitrios Frangoulidis

Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München
dimitriosfrangoulidis@bundeswehr.org

Prof. Dr. Heinrich K. Geiss

Bereichsleitung Hygiene/Infektiologie
Rhön-Klinikum AG
Luisenstraße 28
65185 Wiesbaden
heiko.geiss@t-online.de

Dr. Hans R. Gelderblom

Robert Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin
gelderblom.seddin@t-online.de

Dr. Sebastian Grund

Institut für Virologie
Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-
Universität
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
sebastian.grund@med.uni-duesseldorf.de

Dr. Hans-Peter Grunert

Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Institut für Virologie
Hindenburgdamm 27
12203 Berlin
hans-peter.grunert@charite.de

Dr. Michaela Handermann

Sektion Nephrologie
Medizinische Universitätsklinik
Im Neuenheimer Feld 162
69120 Heidelberg
michaela.handermann@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Dr. Jürgen Heesemann

Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und
Medizinische Mikrobiologie
Pettenkoferstraße 9 a
80336 München
heesemann@mvp.uni-muenchen.de

Dr. Markus M. Heimesaat

Institut für Mikrobiologie und Hygiene
Abteilung für Mikrobiologie und
Infektionsepidemiologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 27 (SG)
12203 Berlin
markus.heimesaat@charite.de

Prof. Dr. Hartmut Hengel

Institut für Virologie
Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-
Universität
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
hartmut.hengel@med.uni-duesseldorf.de

Dr. Doris Hillemann

Forschungszentrum Borstel
Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien
Parkallee 18
23845 Borstel
dhillem@fz-borstel.de

Prof. Dr. Herbert Hof

Labor Dr. Limbach und Kollegen
Medizinisches Versorgungszentrum
Im Breitspiel 15
69126 Heidelberg
herbert.hof@labor-limbach.de

PD Dr. Michael Hogardt

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und
Lebensmittelsicherheit (LGL)
Veterinärstraße 2
85764 Oberschleißheim
michael.hogardt@lgl.bayern.de

Prof. Dr. Achim Hörauf

Institut für medizinische Mikrobiologie,
Immunologie und Parasitologie (IMMIP)
Universitätsklinik Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn
hoerauf@microbiology-bonn.de

Dr. Christian Jacobi

Neurologische Klinik
Krankenhaus Nordwest GmbH
Steinbacher Hohl 2-26
60488 Frankfurt am Main
jacobi.christian@khnw.de

Prof. Dr. Enno Jacobs

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Institut für Virologie
Medizinische Fakultät der TU-Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
enno.jacobs@tu-dresden.de

Dr. Nurith J. Jakob

Neurologische Universitätsklinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
jakob@urz.uni-heidelberg.de

PD Dr. Tomas Jelinek

Berliner Centrum für Reise- und Tropenmedizin
Jägerstraße 67-69
10117 Berlin
jelinek@bctropen.de

Prof. Dr. Wolfgang Jilg

Institut für Medizinische Mikrobiologie und
Hygiene (RIMMH)
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg
wolfgang.jilg@klinik.uni-regensburg.de

Prof. Dr. Thomas Junghanss

Sektion Klinische Tropenmedizin
Department Infektiologie
Universitätsklinikum
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg
thomas.junghanss@urz.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Reinhard Kappe

Institut für Labordiagnostik, Mikrobiologie und
Transfusionsmedizin
Südharzkrankenhaus Nordhausen gGmbH
Dr.-Robert-Koch-Straße 39
99734 Nordhausen
reinhard.kappe@shk-ndh.de

Prof. Dr. Panagiotis Karanis

Zentrum für Anatomie, Institut II
Labor für Medizinische und Molekulare
Parasitologie
Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Straße 9
50931 Köln
panagiotis.karanis@uk-koeln.de

Dr. Roland Kehm

Abteilung 2.2 Biotechnik
Zentralbereich Neuenheimer Feld
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 327
69120 Heidelberg
roland.kehm@znf.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Peter Kern

c/o Comprehensive Infectious Diseases Center
(CIDC)
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
peter.kern@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. Dr. Peter Kimmig

Institut für Zoologie
Fachgebiet Parasitologie
Universität Hohenheim
Emil-Wolff-Straße 34
70599 Stuttgart
peter.kimmig@uni-hohenheim.de

Prof. Dr. Frank Kirchhoff

Institute of Molecular Virology
Ulm University Medical Center
Meyerhofstraße 1
89081 Ulm
frank.kirchhoff@uni-ulm.de

PD Dr. Marianne Kretschmar

Praxis für Labormedizin Dr. Kretschmar und
Prof. Nichterlein
Blücherstraße 4
99099 Erfurt
m_kretschmar@web.de

Prof. Dr. Detlev H. Krüger

Institut für Medizinische Virologie
Helmut-Ruska-Haus
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charité Campus Mitte
Charitéplatz 1
10117 Berlin
detlev.kruger@charite.de

Univ.-Prof. Dr. Joachim Kühn

Institut für Medizinische Mikrobiologie –
Klinische Virologie
Universität Münster
Von Stauffenberg Straße 36
48151 Münster
kuehnj@uni-muenster.de

PD Dr. Wolfram Lamade

Abt. für Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie
Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH (RBK)
Auerbachstraße 110
70376 Stuttgart
wolfram.lamade@rbk.de

Dr. Eva Lorentzen

SAFIR Antragsberatung
Westfälische Wilhelms-Universität
Dez. 6.1
Schlossplatz 4
48149 Münster
lorentze@uni-muenster.de

Prof. Dr. Hanns Ludwig

AG Bornavirus Research
Freie Universität Berlin
Beerenstraße 41
14163 Berlin
hanns.ludwig@web.de

Prof. Dr. Burkhard Madea

Institut für Rechtsmedizin
Universitätsklinikum Bonn
Stiftsplatz 12
53111 Bonn
b.madea@uni-bonn.de

Prof. Dr. Matthias Maiwald

Department of Pathology and Laboratory
Medicine
KK Women's and Children's Hospital
100 Bukit Timah Road
Singapore 229899, Singapore
matthias_maiwald@yahoo.com

Francisco Martinez-Torres, M.D., Ph.D.

University of North Carolina at Chapel Hill
Department of Internal Medicine
Division of Infectious Diseases
120 Mason Farm Road
Campus Box 7042
Chapel Hill, NC 27599-7042
USA
francisco_martinez@med.unc.edu

PD Dr. Helga Meisel

Institut für Medizinische Virologie
Helmut-Ruska-Haus
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charité Campus Mitte
10098 Berlin
helga.meisel@charite.de

Dr. Sanjay Menon

Neurologische Klinik
Krankenhaus Nordwest GmbH
Steinbacher Hohl 2-26
60488 Frankfurt
menon.sanjay@khnw.de

Prof. Dr. Uta Meyding-Lamadé

Neurologische Klinik
Krankenhaus Nordwest GmbH
Steinbacher Hohl 2-26
60488 Frankfurt
meyding-lamade.uta@khnw.de

Dr. Sandra Müller-Krebs

Nephrologie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 162
69120 Heidelberg
sandra.mueller@urz.uni-heidelberg.de

PD Dr. Christoph Naber

Elisabeth-Krankenhaus Essen GmbH
Klara-Kopp-Weg 1
45138 Essen
c.k.naber@contilia.de

PD Dr. Oliver Nolte

Labor Dr. Brunner
Mainaustraße 48 a/b
78464 Konstanz
o.nolte@labor-brunner.de

Prof. Dr. Georg Peters

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstraße 10
48149 Münster
georg.peters@uni-muenster.de

Prof. Dr. Dr. Herbert Pfister

Institut für Virologie
Uniklinik Köln
Fürst-Pückler-Straße 56
50935 Köln
herbert.pfister@uk-koeln.de

Dr. Björn Plicht

Klinik für Kardiologie
Westdeutsches Herzzentrum Essen
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen
bjoern.plicht@uk-essen.de

Prof. Dr. Rainer Podschun

Institut für Infektionsmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Brunswiker Straße 10
24105 Kiel
podschun@infmed.uni-kiel.de

Prof. Dr. Christian Putensen

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn
putensen@uni-bonn.de

Dr. Karl Raab

Am Bannholz 18a
69469 Weinheim
raab.karl@t-online.de

PD Dr. Dagmar Rimek

Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit
und Verbraucherschutz
Dezernat 33 Bakteriologie, Mykologie,
Parasitologie
Tennstedter Straße 8/9
99947 Bad Langensalza
dagmar.rimek@tllv.thueringen.de

Prof. Dr. Arne C. Rodloff

Institut für Medizinische Mikrobiologie und
Infektionsepidemiologie
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstraße 21
04103 Leipzig
acr@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. Angela Rösen-Wolff

Klinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
angela.roesen-wolff@uniklinikum-dresden.de

Dr. Sabine Rüsç-Gerdes

Forschungszentrum Borstel
Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien
Parkallee 18
23845 Borstel
srueschg@fz-borstel.de

Prof. Dr. Günter A. Schaub

Lehrstuhl für Evolutionsökologie und Biodiversität
der Tiere
Fakultät für Biologie und Biotechnologie
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
44780 Bochum
guenter.schaub@rub.de

Oberstleutnant Dr. Patrick L. Scheid

Labor für Med. Parasitologie und Zellkultur
Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der
Bundeswehr Koblenz
Laborabteilung I (Medizin);
Funktionsgebiet Diagnostik
Andernacherstraße 100
56070 Koblenz
patrickscheid@bundeswehr.org

Prof. Dr. Herbert Schmitz

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
Bernhard-Nocht-Straße 74
20359 Hamburg
herbert.schmitz@bni-hamburg.de

Prof. Dr. Paul Schnitzler

Department für Infektiologie, Virologie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg
paul.schnitzler@med.uni-heidelberg.de

PD Dr. Holger Scholz

Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München
holger1scholz@bundeswehr.org

Univ.-Prof. Dr. Günther Schönrich

Institut für Medizinische Virologie, CCM
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
guenther.schoenrich@charite.de

Dr. Heidi Schütt-Gerowitt

Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Immunologie und Hygiene
Universität zu Köln
Goldene Straße 21
50935 Köln
heidi.schuetz-gerowitt@uk-koeln.de

Rafael Schwarzenberger

Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der
Bundeswehr Koblenz
Andernacher Straße 100
56070 Koblenz
rafael.schwarzenberger@googlemail.com

Prof. Dr. Dr. Andreas Sing

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und
Lebensmittelsicherheit (LGL)
Veterinärstraße 2
85764 Oberschleißheim
andreas.sing@lgl.bayern.de

Dr. Andrei Sommer

Institut für Mikro- und Nanomaterialien
Universität Ulm
Albert-Einstein-Allee 47
89081 Ulm
samoan@gmx.net

Prof. Dr. Dr. Hans-Günther Sonntag

Institut für Hygiene und Medizinische
Mikrobiologie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 346
69120 Heidelberg
hans-guenther.sonntag@med.uni-heidelberg.de

Dr. Isabel Späth

Abteilung für Hygiene und Med. Mikrobiologie
Department für Infektiologie
Universitätsklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg
isabel.spaeth@med.uni-heidelberg.de

Dr. Dr. Christoph Springfield

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Medizinische Onkologie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
christoph.springfeld@med.uni-heidelberg.de

Dr. Gertrud Steger

Institut für Virologie
Uniklinik Köln
Fürst-Pückler-Straße 56
50935 Köln
gertrud.steger@uni-koeln.de

Dr. Bernhard Steinbrückner

Institut für Labormedizin und Klinikhygiene
Sozialstiftung Bamberg
Buger Straße 80
96049 Bamberg
bernhard.steinbrueckner@sozialstiftung-bamberg.de

Dr. Marija Stojkovic

Sektion Klinische Tropenmedizin
Universitätsklinikum
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg
marija.stojkovic@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Institut für Medizinische Mikrobiologie und
Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
suerbaum.sebastian@mh-hannover.de

Prof. Dr. Egbert Tannich

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
Bernhard-Nocht-Straße 74
20359 Hamburg
tannich@bni-hamburg.de

Prof. Dr. Edda Tobiasch

Fachbereich Angewandte Naturwissenschaften
Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
von-Liebig-Straße 20
53359 Rheinbach
edda.tobiasch@h-brs.de

Oberstleutnantarzt d. R.

PD Dr. Herbert Tomaso

Institut für bakterielle Infektionen und Zoonosen
am Friedrich-Loeffler-Institut
Naumburger Straße 96a
07743 Jena
herbert.tomaso@fli.bund.de

Prof. Dr. Uwe Ullmann

Institut für Infektionsmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Brunswiker Straße 4
24105 Kiel
uullmann@infmed.uni-kiel.de

Prof. Dr. Angelika Vallbracht

Institut für Virologie
Universität Bremen
UFT Gebäude/Leobener Straße
28359 Bremen
vallbra@uni-bremen.de

Dr. Jens Verheyen

Institut für Virologie
Uniklinik Köln
Fürst-Pückler-Straße 56
50935 Köln
jens.verheyen@uk-koeln.de

Prof. Dr. Tobias Welte

Klinik für Pneumologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
welte.tobias@mh-hannover.de

Dr. Tania M. Welzel

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik I
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
tania.welzel@kgu.de

Prof. Dr. Constanze Wendt

Labor Dr. Limbach und Kollegen
Medizinisches Versorgungszentrum
Im Breitspiel 15
69126 Heidelberg
constanze.wendt@labor-limbach.de

Prof. Dr. Horst Zahner

Institut für Parasitologie
Universität Gießen
Rudolf-Buchheim-Straße 2
35392 Gießen
horst.zahner@vetmed.uni-giessen.de

Prof. Dr. Heinz Zeichhardt

Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Institut für Virologie
Hindenburgdamm 27
12203 Berlin
heinz.zeichhardt@charite.de

Prof. Dr. Martin Zeier

Sektion Nephrologie
Medizinische Universitätsklinik
Im Neuenheimer Feld 162
69120 Heidelberg
martin.zeier@med.uni-heidelberg.de

Oberstarzt Prof. Dr. Lothar Zöller

Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München
lotharzoeller@bundeswehr.org

Abort

- ▶ Parvoviren

Abort, septischer

- ▶ Bacteroides
- ▶ Campylobacter
- ▶ Chlamydia

Absidia spp.

- ▶ Mucorales

Abszess

- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ Arcanobakterium
- ▶ Bacteroides
- ▶ Bifidobakterien
- ▶ Bilophila
- ▶ Candida
- ▶ Coccidioides immitis
- ▶ Eubakterien
- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)
- ▶ Fusobacterium
- ▶ Hafnia
- ▶ Nocardia
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Phaeohyphomycetes
- ▶ Porphyromonas
- ▶ Propionibakterien
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Streptobacillus

Acanthamöbenkeratitis

- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamöben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)

Acanthamoeba spp.

- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamöben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)

Acanthamoebiasis, kutane

- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamöben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)

Acanthocephala

MARKUS M. HEIMESAAT

Erreger

Synonym(e)

Kratzwürmer.

Erregerspezies

Macracanthorhynchus hirudinaceus, *Moniliformis moniliformis*, *Corynosoma strumosum*

Taxonomie

Acanthocephala gehören zu den Plattwurmartigen (Platyzoa) aus der Stammgruppe der Urmünder (Protostomia). Es gibt ca. 1150 Spezies.

Historie

Die früheste Beschreibung stammt von Francesco Redi (1684), die Bezeichnung Acanthocephala wurde 1771 durch Koelreuter vorgeschlagen und 1809 durch Rudolphi formal eingeführt.

Morphologie

Die Acanthocephala sind getrenntgeschlechtliche Darmhelminthen (Größe: ca. 100–150 mm lang), bestehend aus einem Vorderteil (Praesoma) mit hakenbewehrtem, retraktilem Rüssel (Proboscis) und einem Hinterteil (Metasoma) mit Geschlechtsorganen, aber ohne Darm.

Vermehrung

Die Entwicklung erfolgt in Insekten und Krebstieren (Zwischenwirte) sowie Fischen, Amphibien, Vögeln und Wirbeltieren (Endwirte), die Eiausscheidung mit dem Stuhl.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Macracanthorhynchus hirudinaceus, *Moniliformis moniliformis* und *Corynosoma strumosum* wurden bisher als humanpathogene Spezies (akzidentielle Infektion) nachgewiesen.

Erkrankung

Acanthocephaliasis

Leitsymptome

Gastrointestinale Schmerzen, Diarrhoe.

Symptome

Infektionen beim Menschen können symptomlos verlaufen oder als Bauchschmerzen oder Durchfall imponieren.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Stuhl.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnose erfolgt durch den mikroskopischen Nachweis der Eier im Stuhl oder durch die Identifizierung ausgeschiedener adulter Würmer.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Behandlung erfolgt mit Albendazol oder Mebendazol.

Epidemiologie

Wirtsbereich / Reservoir

Wichtige Infektionsquelle sind Reptilien und Amphibien.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt durch orale Aufnahme der Eier (Zwischenwirt) oder der Zwischenwirte (Endwirt). Infektionen beim Menschen sind selten, können jedoch in Regionen, wo Insekten als Nahrung genutzt werden, gehäuft auftreten.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht gemäß Infektionsschutzgesetz besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Schlüsselliteratur

1. Crompton DWT, Nickol BB (1985) *Biology of the Acanthocephala*. Cambridge University Press
2. Taraschewski H (2000) Host-parasite relationships in the Acanthocephala. A morphological approach. *Adv Parasitol* 40:1–73

Acariasis

- ▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

Acarodermatitis

- ▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

Acinetobacter

MICHAEL HOGARDT, ISABEL SPÄTH

Erreger

Erregerspezies

A. baumannii, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. radioresistens*, *A. ursingii*

Taxonomie

Familie: Moraxellaceae; Gattung: Acinetobacter; Typspezies: *A. calcoaceticus*

Die Gattung Acinetobacter umfasst 21 Spezies mit gültiger Speziesbezeichnung sowie eine Reihe vorläufiger, sog. Genospezies/Genomospezies, welche derzeit phänotypisch kaum unterscheidbar sind. Die 21 benannten Spezies sind: *A. baumannii*, *A. baylyi*, *A. bouvetii*, *A. calcoaceticus*, *A. gernerii*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. parvus*, *A. radioresistens*, *A. schindleri*, *A. tandoii*, *A. tjernbergiae*, *A. townneri*, *A. venetianus*, *A. gyllenbergii*, *A. beijerinckii*, *A. ursingii*, *A. bereziniae* und *A. guillouiae*. Medizinisch am wichtigsten sind die unter „Erregerspezies“ genannten Arten.

Historie

Acinetobacter wurde erstmals 1908 als *Diplococcus mucosus* beschrieben. Seither bestand ein taxonomisches Chaos, das sich erst durch den Einsatz molekularer Methoden lichtete. Der Gattungsname *Acinetobacter* wurde 1954 von Brisou und Prévot eingeführt. 1986 beschrieben Bouvet und Grimont die 12 ersten Genomospezies. Seitdem werden immer wieder neue Genomospezies identifiziert.

Morphologie

Unbewegliche, kokkoide, gramnegative Stäbchenbakterien, die sich in der Gramfärbung manchmal nur unvollständig entfärben lassen (Verwechslung mit grampositiven Kokken!).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Acinetobacter spp. gelten als weitgehend apathogen für immungesunde Individuen. Bei hospitalisierten Patienten auf Intensivstation sowie immunsupprimierten Patienten können sie jedoch schwerwiegende auch invasive Infektionen verursachen. Mehr als 80 % aller Klinikisolate entfallen auf die beiden Spezies *A. baumannii* und *A. calcoaceticus*. Über Virulenzfaktoren von *Acinetobacter* spp. ist bisher wenig bekannt. Fimbrien (Adhärenz), Lipopolysaccharid O, Phospholipase D und ein kapsuläres Exopolysaccharid sowie die Fähigkeit zur Biofilmbildung scheinen eine Rolle zu spielen.

Erkrankung

Die meisten Infektionen treten nosokomial auf. Es

handelt sich am häufigsten um Pneumonien (ventilatorassoziert bzw. nach Organtransplantationen), Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen, Katheterinfektionen, Septikämien oder selten intrakranielle Infektionen in der Neurochirurgie.

Leitsymptome

Die klinische Symptomatik ist erregerunspezifisch und abhängig von der Lokalisation der Infektion.

Differenzialdiagnose

Infektionen durch andere nosokomiale Erreger.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blutkulturen, respiratorische Materialien, Urin, Wundabstriche, Liquor.

Diagnostische Verfahren

Kulturelle Anzucht gelingt auf Blut- und MacConkey-Agar bei 37 °C unter aeroben Bedingungen. Auf Blutagar wachsen *Acinetobacter* spp. als kleine (1–2 mm), glatte, opake, mäßig erhabene, nicht-pigmentierte Kolonien von butterweicher bis schleimiger Konsistenz. Charakteristisch auch in Abgrenzung zu Neisserien sind die negative Oxidase- und Nitratreduktase-Reaktion. Einzelne Spezies können anhand weiterer Eigenschaften, wie der Säurebildung aus Glucose, der Zitratverwertung, dem Hämolyseverhalten und der optimalen Wachstumstemperatur (30 °C, 37 °C, 41 °C) unterschieden werden.

Befund / Interpretation

Nachweis von *Acinetobacter* spp. bei Risikopatienten mit klinischer Symptomatik weist auf eine behandlungsbedürftige Infektion hin (Besiedelung jedoch möglich). Der Nachweis aus primär sterilen Materialien stellt meist und aus Blutkulturen in jedem Fall eine Therapieindikation dar.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Antibiotische Therapie nach Resistenztestung.

Resistenz

Die meisten Stämme sind empfindlich gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Ampicillin-Sulbactam, Amoxicillin-Clavulansäure, Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim, Carbapeneme, Doxycyclin und Gyrasehemmer. Carbapeneme besitzen die beste Wirksamkeit. Multiresistenzen kommen vor, wobei die Carbapenem-Resistenz, v. a. durch Metallo- β -Lactamasebildende Stämme ein zunehmendes krankenhaushygenisches Problem darstellt.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

Acinetobacter spp. sind ubiquitäre Umweltbakterien, die auf feuchten oder trockenen Oberflächen lange überleben können. Als Reservoir kommen unbelebte Oberflächen, Pflanzen, Lebensmittel, Tiere und der Mensch (bei hospitalisierten Patienten in 75 % Hautflora) in Frage.

Risikogruppen

Intensivpatienten, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit breiter Antibiotikatherapie

Transmission / Vektoren

Acinetobacter spp. können über verunreinigte Vernebler-, Inkubator-, Respirator- oder Waschlüssigkeiten auf den Patienten übertragen werden.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach IfSG besteht im Rahmen nosokomialer Häufungen (§ 6 Absatz 1, Nr. 2).

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Keine bekannt.

Web-Adressen

– <http://www.bacterio.cict.fr/>

Schlüsselliteratur

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (2009) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases. Seventh edition, Elsevier Churchill Livingstone
2. Neumeister B, Geiss Heinrich K, Braun RW, Kimmig P (2009) Mikrobiologische Diagnostik: „*Acinetobacter* spp.“. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)

- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)

Acremonium spp.

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u. v. a.)

Actinobacillus

- ▶ Aggregatibacter

Actinomyces israelii

- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus

Actinomyces pyogenes

- ▶ Arcanobacterium

Adenoviren

MICHAELA HANDERMANN

Erreger

Erregerspezies

Humanes Adenovirus

Taxonomie

Die humanpathogenen Adenoviren werden in der Familie *Adenoviridae* dem Genus *Mastadenovirus* zugeordnet. Gegenwärtig sind 55 Serotypen (Humanes Adenovirus 1 (HAdV-1) bis Humanes Adenovirus 55 (HAdV-55) bekannt, welche in die Subgenera A–G eingeteilt werden.

Historie

Adenoviren wurden erstmals 1953 durch Rowe und Mitarbeiter aus humanem Tonsillen-Gewebe isoliert und zunächst „adenoid-degenerating (AD)-agent“ genannt. 1956 wurde die Bezeichnung Adenovirus eingeführt. Trentin, Yabe und Taylor konnten 1962 zeigen, dass HAdV-12 in neugeborenen Hamstern Sarkome induziert. Damit rückten Adenoviren als Modellsystem zur Untersuchung der Onkogenese in das Interesse der molekularen Genetik. Eine besondere Rolle kommt ihnen heute als Vektoren in der Gentechnologie zu. Um 1990 begannen die ersten Versuche, adenovirale Vektoren bei der Therapie der Zystischen Fibrose einzusetzen. Des Weiteren spielen sie heutzutage eine Rolle als Impfvektoren.

Morphologie

Das unbehüllte Virion hat einen Durchmesser von 70–90 nm und weist ikosaedrische Symmetrie auf. Das Nukleokapsid besteht aus 240 Hexonkapsomeren sowie 12 Pentonkapsomeren. Die Pentonbasis trägt ein bis zwei Fibern mit terminaler Köpfchenstruktur, deren Länge je nach Serotyp 9–77,5 nm beträgt.

Genom

Adenoviren verfügen über ein lineares doppelsträngiges DNA-Genom von 30–36 kbp. Das Genom besitzt terminal redundante Sequenzen mit invertierten terminalen Repetitionen (IRT). An jedem DNA-Strang ist am 5'-Ende ein Virus-kodiertes 55k-Protein kovalent gebunden. Die beiden terminalen Proteine interagieren über nicht-kovalente Wechselwirkungen, was eine quasizirkuläre Genomstruktur ermöglicht. Das virale Genom kodiert für 20–30 Struktur- und Nichtstruktur-Proteine. Die Nukleotidsequenz z. B. des HAdV-8 ist in der GenBank unter der Accession-Nr. X74663 zugänglich.

Vermehrung

Ort der Vermehrung der humanpathogenen Adenoviren sind die epithelialen Zellen des Auges, die Schleimhäute des respiratorischen Apparates und des Genital-

und Gastrointestinaltraktes sowie die dazugehörigen Lymphknoten und die Meningen. Die Vermehrung bleibt in der Regel lokalisiert und nur bei AIDS-Patienten werden Virämien beobachtet.

Das Andocken an die Wirtszelle wird durch Bindung des viralen Fibernkopfes an spezifische Rezeptoren der Wirtszellmembran initiiert. Als Rezeptoren konnten der CAR-Rezeptor (Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor) und die MHC-1- $\alpha 2$ -Domäne sowie für HAdV-8, HAdV19a und HAdV-37 Sialinsäure identifiziert werden. Die Endozytose wird durch Wechselwirkung der Pentonbasis mit Integrinen der Wirtszellmembran vermittelt. Offenbar spielen hierbei α -Integrine der Zelloberfläche eine zentrale Rolle. Zellen, denen dieser Rezeptor fehlt, sind signifikant weniger empfänglich für eine Adenovirus-Infektion.

Transkription, Translation, Replikation sowie Assembly finden im Nukleus statt. 30–40 Stunden nach der Infektion werden unter Wirtszelldegenerierung 10^4 – 10^5 Virionen pro Zelle freigesetzt. Die Wirtszelldegenerierung ist durch vergrößerte Nuklei charakterisiert, die typische basophile nukleäre Einschlusskörperchen beinhalten. Diese sind wahrscheinlich Ort des viralen Assemblys.

Die *in-vitro*-Vermehrung ist auf verschiedenen epithelialen Zelllinien wie HeLa- oder A549-Zellen möglich. Ein charakteristischer zytopathischer Effekt (CPE) stellt sich 3–7 Tage nach der Infektion dar. Bei Vertretern des Subgenus D entwickelt sich ein CPE erst nach 4 Wochen und auch in der Latenzphase ist eine Virusisolierung aus den Tonsillen nur durch Langzeitkultivierung möglich. Die lytische Infektion führt zu einem typischen lichtmikroskopisch sichtbaren CPE, der z. B. bei HAdV-1 bis HAdV-7 netzförmig ist, während die Vertreter des Subgenus D einen Rundzellen-CPE erzeugen. HAdV-40 und HAdV-41 sind replikationsdefekte Viren und wachsen nur auf Adenovirus transformierten Zellen (e. g. Graham 293-Zellen). Nagerzellen sind nicht permissiv, können jedoch transformiert werden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Von den 55 Serotypen verursacht nur eine geringe Anzahl wirklich Infektionskrankheiten (► Tab. 1). Die meisten Infektionen bleiben subklinisch. Die Schwere der Erkrankung kann vom Infektionsweg abhängen. So führt eine Infektion mit HAdV-7 durch Inhalation zu schweren Erkrankungen des tiefen Respirationstraktes, während die Infektion mit demselben Erreger über die orale Route sehr milde Krankheitsbilder zur Folge hat.

Die Pathogenität der Adenoviren geht mit der Inhibition des Wirts-mRNA-Transportes vom Nukleus ins Cytoplasma durch den viralen E1B-55kd- und E4-34kd-Proteinkomplex einher. Die daraus resultierende Unterbrechung der Wirts-mRNA-Prozessierung führt zur Inhibition der zellulären DNA- und Proteinsynthese und leitet die Wirtszelldegenerierung ein. Paral-

■ **Tab. 1.** Adenovirus-assoziierte Krankheitsbilder (modifiziert nach Wadell, 1990)

Respirationstrakt	Pneumonien	1–4, 7, 14	Kleinkinder
	Pharyngitis, akut, febril	1–3, 5–7	Militärrekruten
Auge	Keratoconjunctivitis epidemica	8, 19, 37	i. d. R. Erwachsene
	Pharyngokonjunktivalfieber	3, 7, 14	Schulkinder
	Follikuläre Konjunktivitis	3, 4, 7	alle Altersgruppen
Gastrointestinaltrakt	Gastroenteritiden	40, 41, 31	Kleinkinder
	Gastroenteritiden mit mesenterialer Lymphadenopathie	1, 2, 5, 6	Kleinkinder
Urogenitaltrakt	Hämorrhagische Zystitis	11, 21	Kleinkinder
	Genitale Ulzera	19, 37	Erwachsene
Sonstige	Hepatitis, Nephritis, Enzephalitis	1, 2, 5, 7, 11, 31, 34, 35	Transplantierte, HIV

lel zu diesen Prozessen werden zelluläre Immunabwehrmechanismen durch die viralen E3- und E1b-Genprodukte blockiert.

Die Virulenz der Adenoviren ist genetisch determiniert und wahrscheinlich mit den E1-, E3- und E4-Genen verknüpft.

Einige Vertreter, wie z. B. HAdV-1, HAdV-2 und HAdV-5 persistieren oft über Jahre latent in den peripheren Lymphozyten, Tonsillen, Polypen und Darmfollikeln ohne eine Erkrankung hervorzurufen und ohne Virus freizusetzen. Der Erkennung durch zytotoxische T-Lymphozyten entgehen sie durch Interaktion eines viralen E3-Genproduktes (Gp19KE3) mit den MHC-Klasse-I-Proteinen, wodurch der Transport der MHC-Klasse-I-Proteine an die Zelloberfläche inhibiert und damit die für die Bildung von zytotoxischen T-Lymphozyten notwendige Präsentation von viralen Antigenen unterbunden wird. Andere E3-Genprodukte üben einen Schutzmechanismus gegen die Zytolyse durch aktivierte Makrophagen, natürliche Killerzellen und den Tumornekrosefaktor aus. Die Virusreaktivierung bleibt meistens symptomlos. Sie spielt jedoch eine Rolle bei immunsupprimierten Patienten. HAdV-12, HAdV-18 und HAdV-31 (stark onkogen), HAdV-3, HAdV-7 und HAdV-11 (schwach onkogen) können in Nagern Tumorwachstum hervorrufen. Alle Adenoviren können *in vitro* Nagerzellen transformieren. Hierbei sind die frühen viralen E1a- und E1b-Genprodukte involviert. In Adenovirus transformierten Zellen bzw. -induzierten Tumoren ist die virale DNA in mehreren Kopien und an unterschiedlichen Stellen in das zelluläre Genom integriert. Beim Menschen konnte kein Zusammenhang zwischen Tumorentstehung und Adenovirusinfektion hergestellt werden.

Erkrankungen

1. Infektionen des Respirationstraktes

Synonym(e)

Akute fieberhafte Pharyngitis, akutes respiratorisches Syndrom, Pneumonie.

Inkubationszeit

Bei Infektionen des Respirationstraktes beträgt die Inkubationszeit 2–6 Tage.

Leitsymptome

Pharyngitis, Tonsillitis, Bronchitis, Pneumonie.

Symptome

Die akute fieberhafte Pharyngitis wird durch HAdV-1, 2 sowie HAdV-5 bis 7, gelegentlich auch durch HAdV-3 hervorgerufen. Klinisch imponieren Rhinitis, Katarrh der Nasen- und Rachenschleimhaut, Husten, geschwollene Zervikallymphknoten und gelegentlich Tonsillitis, begleitet von allgemeinem Unwohlsein, Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Kopfschmerzen.

Akute respiratorische Erkrankungen gehen auf eine Infektion mit HAdV-1 bis 4, 6 und 7, seltener auf die Serotypen 14 und 21 zurück. Die Erkrankung ist durch Fieber, Pharyngitis, Husten und Lymphadenitis gekennzeichnet. Komplizierend kann eine Pneumonie hinzukommen.

Pneumonien können durch HAdV-1 bis 4 oder 7 induziert werden. HAdV-34 und 35 werden gehäuft im Zusammenhang mit Pneumonien bei immunsupprimierten oder immundefizienten Patienten gesehen. Der Verlauf ist dann sehr oft schwer.

Pathophysiologie

Betroffen sind die Schleimhautzellen des Respirationstraktes.

Immunantwort

Für die Eliminierung des Virus ist die Erkennung virusinfizierter Zellen durch zytotoxische T-Lymphozyten entscheidend.

Viruspezifische Antikörper werden vor allem gegen die Oberflächenstrukturen der viralen Capside gebildet. Auf dem Hexonprotein befindet sich die genuspezifische α -Determinante und auf dem Pentonprotein die genuspezifische β -Determinante. Darüber hinaus beherbergt das Hexon die typspezifische ϵ -Determinante (Hexon) und die Fiber die typspezifische γ -Determinante. Diese induzieren die Bildung virusstypspezifischer neutralisierender Antikörper.

Neutralisierende, Hämagglutinin inhibierende und Komplement bindende Antikörper sind 7 Tage nach Krankheitsmanifestation in Nasensekret und im Serum nachweisbar und erreichen nach 2–3 Wochen maximale Titer. Die Komplement fixierende Antikörperkonzentration nimmt 2–3 Monate nach der Infektion über einen Zeitraum von 6–12 Monaten langsam wieder ab. Neutralisierende und Hämagglutinin inhibierende Antikörper können 8–10 Jahre persistieren. Der Immunschutz wird von der Mutter auf das Neugeborene übertragen.

Aufgrund der Typenvielfalt sind wiederholte Adenovirus-Infektionen möglich.

Differenzialdiagnose

Adenovirale Infektionen des Respirationstraktes sind klinisch kaum von anderen viralen oder bakteriellen respiratorischen Infektionen zu unterscheiden. Weiße Flecken auf den Tonsillen von Kindern unter 3 Jahren sind häufig Indikator einer Adenovirus-Infektion. Bei älteren Kindern oder jungen Erwachsenen muss auch eine Streptokokken-Infektion bzw. die infektiöse Mononukleose durch Epstein-Barr-Virus erwogen werden.

2. Augeninfektionen**Synonym(e)**

Keratoconjunctivitis epidemica, Pharyngokonjunktivalfieber, folliculäre Konjunktivitis.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 5–12 Tage.

Leitsymptome

Konjunktivitis.

Symptome

Die Keratoconjunctivitis epidemica wird durch HAdV-8, HAdV-19 und HAdV-37 verursacht. Die Beschwerden setzen plötzlich und meist unilateral mit Rötung, Juckreiz, Tränen und Lichtscheu des Auges ein. Es kommt zu einer ringförmigen Bindehautschwellung bei oberflächiger Trübung der Kornea und hochrot-ödematöser Lidschwellung. Nach einwöchigem Bestehen kann sich unter Beteiligung der Kornea eine Keratoconjunctivitis superficialis punctata mit

Epitheldefekten manifestieren. Korneal subepitheliale Infiltrate können folgen. In der Regel wird nach 2–3 Wochen durch Schmierinfektion das zweite Auge befallen. Die Konjunktivitis klingt in der 2.–4. Woche ab. Die Hornhauttrübung bleibt noch längere Zeit bestehen. Es kommt jedoch fast immer zur vollständigen Heilung.

Das Pharyngokonjunktivalfieber ist eine Infektion durch HAdV-3 oder HAdV-7. Die Klinik ist gekennzeichnet durch Pharyngitis, Rhinitis, zervikale Lymphadenopathie, Fieber und eine mild verlaufende, uni- oder bilateral auftretende folliculäre Konjunktivitis. Komplizierend kann eine Pneumonie hinzukommen. Die folliculäre Konjunktivitis wird durch HAdV-3, HAdV-4 oder HAdV-7 hervorgerufen. Der Infektionsverlauf ist sehr mild und eine vollständige Genesung ist die Regel. Es können sowohl die bulbären als auch die palpebralen Konjunktiven beider Augen involviert sein, einhergehend mit einer signifikanten präaurikulären Lymphadenopathie.

Pathophysiologie

Es werden die epithelialen Zellen des Auges befallen.

Immunantwort

Es bildet sich eine serotypspezifische Immunität unter Bildung neutralisierender Antikörper.

Differenzialdiagnose

Die Keratoconjunctivitis epidemica muss differenzialdiagnostisch von der Konjunktivitis bei Pharyngokonjunktivalfieber, der Konjunktivitis bei Masern und der durch Chlamydien verursachten Konjunktivitis abgegrenzt werden.

3. Infektionen des Gastrointestinaltraktes**Synonym(e)**

Gastroenteritis.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt bei Gastroenteritiden 7 Tage.

Leitsymptome

Diarrhoe.

Symptome

Gastroenteritiden entwickeln sich infolge einer HAdV-40 oder HAdV-41 Infektion. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch eine wässrige Diarrhoe, häufig mit Erbrechen und abdominalen Schmerzen, seltener mit Fieber. Die Symptomatik hält 10–11 Tage an. Bei immunkomprimierten Patienten kann es zu längerer und schwererer Symptomatik kommen.

Pathophysiologie

Zielzellen sind die reifen Epithelzellen des Dünndarms.

Immunantwort

Serotypenspezifische Immunität durch Bildung neutralisierender Antikörper.

Differenzialdiagnose

Bei Gastroenteritiden ist nach Ausschluss einer bakteriellen oder anderen viralen Infektion insbesondere dann an HAdV-40 und HAdV-41 zu denken, wenn Hinweise auf eine nosokomiale Infektion vorliegen.

4. Infektionen des Urogenitaltraktes**Synonym(e)**

Hämorrhagische Zystitis.

Inkubationszeit

5–10 Tage.

Leitsymptome

Hämaturie, Dysurie.

Symptome

Akute hämorrhagische Zystitis: Ursache kann eine HAdV-11- oder HAdV-21-Infektion sein. Das Krankheitsbild ist durch eine üppige Hämaturie und Dysurie charakterisiert. Die Infektion grenzt sich durch fehlenden Bluthochdruck und Fieber von einer Glomerulonephritis ab. Die Nierenfunktion ist normal.

Pathophysiologie

Zielzellen sind die epithelialen Zellen des Urogenitaltraktes.

Immunantwort

Serotypenspezifische Immunantwort unter Bildung neutralisierender Antikörper.

Differenzialdiagnose

Zystitis durch andere virale oder bakterielle Erreger.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Als Untersuchungsmaterial dienen Serum, Nasal- oder Rachenabstrich, bronchoalveoläre Lavage-Flüssigkeit, Sputum, Konjunktivalabstriche, Stuhl- und Urinproben.

Diagnostische Verfahren

Als diagnostische Nachweisverfahren eignen sich Antigennachweisverfahren wie Immunfluoreszenztest, Enzymimmunoassay und ELISA, die Komplexbildungsreaktion, Virusanzucht, Polymerasekettenreaktion (PCR) sowie Nukleotidsequenzanalysen.

Befund / Interpretation

Die verschiedenen Antigennachweisverfahren stellen einfache und schnelle Testsysteme zum Nachweis einer akuten Adenovirusinfektion dar. Die Virusisolierung aus der Zellkultur dient als Referenzmethode,

hat aber den Nachteil, sehr zeitaufwändig zu sein. Schnell, sehr sensitiv und spezifisch ist der Nachweis der viralen DNA in der PCR. Die PCR erlaubt neben der qualitativen Bestimmung des Erregers in der quantitativen PCR auch eine Aussage zur Viruslast, was vor allem zur Diagnose etwaiger disseminierter Adenovirus-Infektionen bei Immunsupprimierten entscheidend ist. Die Nukleotidsequenzanalyse erlaubt die schnelle molekulare Typisierung des Erregers durch die partielle Hexon-Sequenzierung.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Die meisten Adenovirus-Infektionen verlaufen sehr mild und bedürfen keiner Behandlung. Schwerere Verläufe müssen symptomatisch therapiert werden.

Resistenz

Adenoviren zeichnen sich durch eine hohe Resistenz gegenüber chemischen und physikalischen Einwirkungen aus und tolerieren extreme pH-Werte und alkoholische Desinfektionsmittel. Sie überstehen Temperaturen bis $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Eine Inaktivierung erfolgt durch Erhitzen auf $56\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 10 min. Bei Zimmertemperatur sind sie u. U. über Wochen infektiös.

Epidemiologie**Verbreitung**

Humanpathogene Adenoviren sind weltweit verbreitet. Die Infektionen treten sporadisch bis epidemisch auf. Insbesondere die hochkontagiöse Keratoconjunctivitis epidemica kommt immer wieder als nosokomiale Infektion in kleineren oder größeren Epidemien vor. Auch die Adenovirus-Gastroenteritiden sind als nosokomiale Infektion in Kliniken verbreitet. Eine jahreszeitliche Häufung ist nicht zu erkennen.

Wirtsbereich / Reservoir

Wirtsbereich und Reservoir der humanpathogenen Adenoviren beschränken sich auf den Menschen. Nur selten werden meistens asymptomatisch verlaufende Infektionen über die Speziesbarriere hinweg dokumentiert.

Risikogruppen

Als Risikogruppe gelten in erster Linie Säuglinge, Kindergarten- und Schulkinder. Bei den Erwachsenen sind vorwiegend Menschen, die in Gemeinschaftseinrichtungen untergebracht sind, Militärrekruten sowie immungeschwächte Personen betroffen. Die Keratoconjunctivitis epidemica ist in allen Altersgruppen verbreitet. 2007 wurden insbesondere in den USA vermehrt Infektionen der tiefen Atemwege durch HAdV-14 festgestellt, die mitunter sehr schwer bis fatal verlaufen und in allen Altersgruppen, gehäuft auch bei der immungesunden Bevölkerung vorkommen.

Transmission / Vektoren

Adenoviren werden durch direkten Kontakt entweder von Mensch zu Mensch oder durch kontaminierte Gegenstände via Schmierinfektion, seltener durch Tröpfcheninfektion übertragen. Die Infektion mit follikulärer Konjunktivitis oder Pharyngokonjunktivalgie kann über kontaminiertes Schwimmbadwasser erfolgen.

Prävention / Impfstoffe

Generell sollten zur Vermeidung adenoviraler Nosokomialinfektionen die allgemeinen Hygienemaßnahmen eingehalten werden. Hierbei stellen konsequentes Händewaschen und sachgerechte Hände- und Oberflächendesinfektion mit viruziden Desinfektionsmitteln die wichtigsten präventiven Maßnahmen dar. Insbesondere in Augenkliniken ist zur Verhütung von Kontaktinfektionen auf das Tragen von Schutzhandschuhen bei der Untersuchung zu achten. Wichtig ist die sachgerechte Desinfektion bzw. Thermodesinfektion von Instrumenten und Geräten. Wo möglich sollte auf Einmalmaterial zurückgegriffen werden und bevorzugt berührungslos zu bedienende Geräte zum Einsatz kommen. Ebenfalls von großer Bedeutung sind sterile Bedingungen bei der Verwendung von Augenlösungen, -salben. Darüber hinaus sollten erkrankte Patienten in medizinischen Einrichtungen von den übrigen Patienten getrennt untergebracht werden. Da insbesondere in Kindergärten und Schulen das Einhalten der Hygienemaßnahme nur schwer kontrollierbar ist, sollten erkrankte Kinder für die Dauer der Infektion die Einrichtung nicht besuchen.

Zur Prävention von Wasser-übertragener Konjunktivitis ist die Chlorierung des Schwimmbadwassers anzuraten.

Eine orale Lebendvakzine existiert gegen HAdV-4 und 7 und wird in der amerikanischen Armee zur Vorbeugung schwerer Atemweginfekte bei Militärrekruten eingesetzt.

Ausbruchsmangement

Grundsätzlich müssen umgehend gezielte Hygienemaßnahmen eingeleitet und sowohl Pflegepersonal als auch Kontaktpersonen über hygienische Verhaltensmaßregeln umfassend aufgeklärt werden. In Kliniken sollte ein Krankenhaushygieniker eingeschaltet werden.

Meldepflicht

Meldepflicht bei Keratoconjunctivitis epidemica nur bei direktem Erregernachweis im Konjunktivalabstrich gemäß § 7 (1) IfSG. In einigen Bundesländern ist die epidemische Keratokonjunktivitis als klinisches Bild meldepflichtig.

Nach § 6 (3) IfSG ist dem Gesundheitsamt unverzüglich das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird, als Ausbruch nichtnamentlich zu melden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Adenoviren:
- PD Dr. Albert Heim, Institut für Virologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Tel.: 0511/532-4311, Fax: 0511/532-8736, E-Mail: heim.albert@mh-hannover.de

Web-Adressen

- International Committee on Taxonomy of Viruses: <http://www.ictvdb.org/ICTVdB/00.001.0.01.htm>
- All the virology on the www: <http://www.virology.net/garryfavweb11.html>
- Robert-Koch-Institut: http://www.rki.de/cln_178/nn_196658/DE/Content/InfAZ/A/Adenovirus/Adenovirus.html?__nnn=true
- Center of Disease Control: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/eadfeat.htm>

Schlüsselliteratur

1. American Academy of Pediatrics. Adenovirus Infections (2009) In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. 2009 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease. 28th ed. Elk Grove Villag, IL: American Academy of Pediatrics: 204–206
2. Wold WSM, Horwitz MS. Adenoviruses (2007) In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven: 2395–2436

Adnexitis

- ▶ Prevotella

Adult leukemia/lymphoma (ATLL)

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

Adulte T-Zell-Leukämie (ATL)

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

Aedes spp.

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Affenpocken

- ▶ Affenpockenviren, humanpathogene

Affenpockenviren, humanpathogene

JOACHIM J. BUGERT

Erreger

Affenpockenvirus



Synonym(e)

Affenpockenvirus, Monkeypox virus, Orthopoxvirus simiae.

Erregerspezies

Monkeypox virus

Taxonomie

Gruppe (Baltimore Klassifikation): Gruppe I (dsDNA); Familie: *Poxviridae*; Unterfamilie: *Chordopoxvirinae* (Wirbeltierpocken); Genus: *Orthopoxvirus*

Historie

Der Ausbruch einer pockenähnlichen Erkrankung bei Cynomolgus-Affen in einer Tierversuchsanlage in Kopenhagen 1958 führte zur Erstbeschreibung dieser neuen Spezies von Orthopockenviren. Das *Affenpockenvirus* verursacht in der Folge weitere Ausbrüche bei Cynomolgus-Affen in Gefangenschaft. Im August 1970 entwickelte ein Kind in einer Region Zaires, die seit 6 Monaten pockenfrei war, das klinische Bild einer Variola-Erkrankung. Aus den Hautläsionen dieses Patienten wurde *Affenpockenvirus* isoliert.

Die meisten neuen Fälle dieser Erkrankung wurden seitdem in west- und zentralafrikanischen Ländern, besonders in geografischer Nähe von Regenwäldern beschrieben. Von 1996–1997 kam es zu einem zweiten Affenpockenausbruch in Zaire. Seit 1996 werden Affenpocken in Zaire intensiv von der WHO überwacht. 2003 wurden Affenpocken nach Wisconsin, USA, importiert. Der Sudan ist seit 2006 ein neuer Ausbruchsfokus.

Morphologie

Das Monkeypoxvirus ist elektronenmikroskopisch ununterscheidbar von *Variola-* und *Vaccinia-Virus*.

Genom

Das Affenpockenvirusgenom unterscheidet sich nicht wesentlich von verschiedenen sequenzierten Variola-Virusgenomen. Die genetische Grundlage des unterschiedlichen Wirtsverhaltens wird untersucht.

Virus (Eintragsdatum)	Genomgröße	Referenznummer / GenBank-Eintrag	Sequenzierzentrum
<i>Chordopoxvirinae</i> <i>Orthopoxvirus</i>			
Monkeypox virus Zaire-96-I-16 (12.12.2001)	196858 bp	NC_003310 AF380138	SRC VB Vector, Department of Molecular Biology of Genomes, Russia

Vermehrung

Als Wirtszellen *in vitro* eignen sich epitheliale Affenierenzelllinien, wie CV1, BSC-1, RC37 oder VERO-Zellen sowie humane epitheliale Zelllinien wie HeLa. Orthopockenviren vermehren sich wie alle Pockenviren im Zytoplasma der infizierten Zellen. Embryonierte Hühnereier sind geeignet zur Anzucht von in Zellkultur schlecht angehenden Wildtypisolaten und zur Darstellung der typischen Affenpockenläsionen auf der Hühnerchorionallantoismembran (CAM).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die systemische, generalisierende, exanthematische Infektion mit Affenpockenviren verursacht eine Mortalität von bis zu 10 % (Median 1–5 %). Affenpockenviren sind etwa vierfach weniger kontagiös als Variola-Viren (Kontagionsindex 58 %). Die nachhaltige Immunität nach Impfung weist auf eine eher geringe Oberflächenantigenvariabilität hin.

Erkrankung

Affenpocken

Synonym(e)

WHO International Statistical Classification of Diseases (ICD): ICD-10 B04 Monkeypox.

Inkubationszeit

12 Tage (7–17 Tage).

Leitsymptome

Fieber, Rückenschmerzen, Pockenexanthem.

Symptome

Einem 4-tägigen Prodrom mit Fieber, Schüttelfrost, Kopf-, Rücken- und Muskelschmerzen, unproduktivem Husten (30 %), Unwohlsein und Müdigkeit folgt nach 1–3 Tagen ein pockenförmiges Exanthem, oft beginnend im Gesicht. Die Knoten klären auf zu gekammerten Bläschen im hochinfektiösen Stadium vesiculosum und vereitern nach etwa 4 Tagen zu Pusteln mit zentraler Delle im Suppurationsstadium. Die Pusteln fließen zusammen zu Borken, die im Falle des Überlebens in 12–14 Tagen abfallen und typische Pockennarben hinterlassen. Im Unterschied zu Variola zeigt die Affenpocken-Infektion eine stärker ausgeprägte Lymphadenopathie im Nacken und im Inguinalbereich.

Bei nicht Pockengeimpften häufig Pharyngitis und Tonsillitis, Konjunktivitis mit Lidödem. Selten Erblindung und entstellende Narben. Vorkommen subklinischer Infektionen.

Pathophysiologie

Viruseintritt und Infektion: Infektion findet über die Atemwege durch oropharyngeale Sekretionen und Pustelschorf oder Verzehr von Fleisch infizierter Tiere statt. Die Infektionsrate ist gering. Infizierte Schleim-

hautzellen werden von Makrophagen eliminiert und Virus wird in regionalen Lymphknoten deponiert. Zwischen dem dritten und vierten Tag post infectionem treten die intrazellulär replizierenden Viren üblicherweise in den Blutstrom über und verursachen eine erste Virämie. Dieses Geschehen hinterlässt keine pathologischen Veränderungen, die Patienten sind nicht infektiös.

Generalisierung: Die primäre Virämie führt zu einer schnellen Ausbreitung der Virusinfektion in sekundäre Gewebe: Milz, Knochenmark, Lymphknoten und Haut. Die Virusvermehrung in diesen Geweben führt zur sekundären Virämie, die mit Fieber und dem Ausbruch eines generalisierten Exanthems einhergeht.

Immunantwort

Kreuzimmunität mit *Vaccinia-/Variolavirus*. Bei defizienter Immunantwort erhöht sich die Fallsterblichkeit, unter Umständen mit hämorrhagischem Verlauf. Die Infektion mit Affenpockenvirus hinterlässt eine weniger dauerhafte Immunität als die mit *Vaccinia*- oder *Variola-Virus* (3–5 Jahre). Eine natürliche Resistenz gegen die Affenpockeninfektion gibt es nicht.

Differenzialdiagnose

Prodromalstadium: Virusgrippe, Masern, virale hämorrhagische Fieber, Typhus abdominalis, Leptospirose.

Exanthematisches Stadium: Masern, Windpocken-Herpes-zoster (*Herpesvirus varicellae*), Herpes simplex, *Vaccinia generalisata*, Tierpockeninfektionen (Affenpocken, Tanapocken), generalisiertes Molluscum contagiosum, Scharlach, Syphilis, Scabies, allergisches Exanthem, Dermatitis herpetiformis, Impetigo, Erythema multiforme, Pityriasis, Purpura haemorrhagica.

Wichtige Hilfe bei der initialen klinischen Differenzialdiagnose ist die Art des Exanthems. Entscheidend sind folgende Kriterien:

Stadium: alle Pockenläsionen sind im gleichen Stadium (Pusteln oder Bläschen);

Form: Pockenläsionen sind rund mit weichen Grenzen und ähneln einander;

Tiefe: Pockenläsionen sind tief;

Tastempfindung: Pockenläsionen sind derb.

Das Exanthem der Windpocken ist bunt (Sternhimmel) und nicht zentrifugal.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Pockeninhalt, Pockenschorf, Rachenspülflüssigkeit.

Diagnostische Verfahren

Orientierende Elektronenmikroskopie (EM; 1 Stunde). PCR (1 Tag) ist die wichtigste, allgemein verfügbare und schnellste Methode zur Differenzierung verschiedener Orthopockenviren. Anzucht (2–5 Tage) auf der Hühnerchorionallantoismembran (CAM) so-

wie in Zellkultur (1–5 Tage). *Affenpockenvirus* zeigt auf der CAM ein deutlich unterschiedliches Bild zu *Variola-Virus*. Bei Nachweis von Affenpockenvirus (Risikogruppe 3) in EM oder PCR muss die bestätigende und weiterführende Diagnostik, insbesondere jede Art von Virusvermehrung, an Konsiliarlaboratorien und Referenzzentren mit den entsprechenden Sicherheitseinstufungen abgegeben werden. Der indirekte Virus-Nachweis erfolgt durch Nachweis von virusspezifischen Antikörpern der Klasse IgM, IgG und IgA durch Immunfluoreszenztest oder ELISA.

Befund / Interpretation

Nur durch spezialisiertes Personal in Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Symptomatische Pflege und Behandlung von Superinfektionen. Das einzige wirksame Chemotherapeutikum ist zur Zeit Cidofovir™. Neue Wirkstoffe sind in Entwicklung.

Resistenz

Resistenzentwicklung bei Verabreichung von DNA-Polymerasehemmstoffen (z. B. Cidofovir™) ist möglich.

Epidemiologie

Verbreitung

Zoonose, die bis jetzt nur in Afrika, Dänemark und USA beim Menschen aufgetreten ist (► Abb. 1).

Wirtsbereich / Reservoir

Das *Funisciurus*- und das *Heliosciurus*-Eichhörnchen wurden als das natürliche Reservoir des Virus identifiziert. Affen und Menschen sind wahrscheinlich Fehlwirte (geringe Mensch-zu-Mensch-Sekundärübertragungsrate).

Risikogruppen

Bevölkerung in Endemiegebieten. Reiseerkrankung. Auftreten in außerafrikanischen Ländern durch Einschleppung, besonders beim Verkauf infizierter Nager als Haustiere.

Transmission / Vektoren

Zoonose: Übertragung auf den Menschen durch Kontakt mit infizierten Tieren (Eichhörnchen, Ratten, Primaten) durch Biss, Umgang (als „Haustier“), Kontakt mit tierischem Blut und Sekreten, Nahrungsaufnahme (Fleisch infizierter Tiere) und Tröpfcheninfektion. (Primär)-Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch offenbar ansteigend (nachlassender Pockenimpfschutz?) von ursprünglich 30% bei Einzelfällen bis 1993 auf 73% der 1997 in der Demokratischen Republik Kongo dokumentierten Fälle; Sekundär-Übertragungsrate: konstant ca. 10%. Mensch-zu-Mensch-Übertragung



■ **Abb. 1.** Verbreitung der Affenpockenviren (USA: Wisconsin; Afrika: Kongo, Zaire, Sudan, Zentralafrikanische Republik)

durch Kontakt mit Vesikelflüssigkeit und Krusten (Schmierinfektion). Lange Ketten von Mensch-zu-Mensch-Übertragung sind bei Affenpocken sehr selten. Die Übertragung über vier Generationen mit fünf Wirten in einem 2-Monatsintervall wurde beschrieben. Das Affenpockenvirus hat einen niedrigen Kontagionsindex: 15 % im Vergleich zu 58 % bei Variola-Virus.

Prävention / Impfstoffe

Variola-Schutzimpfung schützt vor Affenpocken. Variola-Schutzimpfung wird in USA bis zu 14 Tage nach Exposition empfohlen (CDC).

Ausbruchsmangement

Affenpocken-Ausbrüche sind auf Zentralafrika begrenzt und wurden dort bisher von Teams des CDC (Center for Disease Control, USA) und der MSF (Médicins sans frontières) gemanagt. Für den Fall dass Affenpocken nach Deutschland eingeschleppt werden sollten, wäre den Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts zum Seuchenschutz (<http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/ANHANG.HTM>) Folge zu leisten.

Meldepflicht

Meldepflicht im Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfall. Krankenhausabsonderungspflicht bei Verdacht und im Krankheitsfall.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Zentrum für Biologische Sicherheit, Robert Koch-Institut, Konsiliarlaboratorium für Pockenviren, Prof. Dr. Georg Pauli, Elektronenmikroskopie: Dr. Norbert Bannert, Nordufer 20, 13353 Berlin, Tel. 030-4547-2549 / 2234, Fax: -2914
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin BSL 4, Dr. Stephan Günther, 20359 Hamburg
- Institut für Virologie der Universität Marburg BSL 4, Prof. Dr. HD Klenk, 35037 Marburg

Web-Adressen

- National Center for Biology Information, Bethesda, MD, USA: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Viral Bioinformatics Resource Center: <http://www.biovirus.org>
- Poxvirus Bioinformatics Resource Center: <http://www.poxvirus.org/>

Schlüsselliteratur

1. Bugert JJ (2006) Pockenviren. In: Burkhardt Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Herausgeber Neumeister, Braun, Kimming, Geiss, Kap 7.4.1, WN 13193
2. Damon IK, Roth CE, Chowdhary V (2006) Discovery of monkeypox in Sudan. *N Engl J Med* 355:962–963
3. Fenner F (1996) Pockenviren. In: Fields N et al. (eds) *Virology*, 3rd edn. Raven Press, Ltd. New York, vol 2, pp 2673–2702
4. Karem KL, Reynolds M, Braden Z, Lou G, Bernard N, Patton J, Damon IK (2005) Characterization of Acute-Phase Humoral Immunity to Monkeypox: Use of Immunoglobulin M Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detect-

tion of Monkeypox Infection during the 2003 North American Outbreak. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 12:867–872

5. Smee, DF, Sidwell, RW, Kefauver, D, Bray, M, and Huggins, JW (2002) Characterization of Wild-Type and Cidofovir-Resistant Strains of Camelpox, Cowpox, Monkeypox, and Vaccinia Viruses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46:1329–1335
6. Yvan JF, Hutin R, Williams J, Malfait P, Pebody R, Loparev VN, Ropp SL, Rodriguez M, Knight JC, Tshioko FK, Khan AS, Szczeniowski MV, Esposito JJ (2001) Outbreak of Human Monkeypox, Democratic Republic of Congo, 1996 to 1997. *Emerging infectious diseases*, vol.7, No. 3: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no3/hutin.htm>

African Tick-Bite Fever

- ▶ Rickettsien

Afrikanische Histoplasmose

- ▶ *Histoplasma capsulatum*

Aggregatibacter

MARDJAN ARVAND

Erreger

Synonym(e)

Frühere Bezeichnung *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* und *Haemophilus segnis*.

Erregerspezies

Aggregatibacter actinomycetemcomitans ist die wichtigste bei Menschen vorkommende Spezies. Weitere Arten sind *A. aphrophilus* und *A. segnis*.

Taxonomie

Die Gattung *Aggregatibacter* wurde 2006 neu beschrieben und gehört der Familie Pasteurellaceae an. *A. actinomycetemcomitans* und *A. aphrophilus* gehören der HACEK-Gruppe an, die sich wie folgt zusammensetzt: *A. (früher Haemophilus) aphrophilus*, *A. actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*. Die Erreger weisen eine besondere Assoziation mit Endokarditis auf und sind infolge hoher Ansprüche an Kulturbedingungen und langsamen Wachstums schwer anzüchtbar.

Historie

A. actinomycetemcomitans wurde erstmalig 1912 beschrieben. Ursprünglich wurde der Erreger zusammen mit *Actinomyces israelii* in Zusammenhang mit Aktinomykose isoliert.

Morphologie

Kleine, teilweise kokkoide, gramnegative Stäbchen.

Genom

Die komplette Genomsequenz von *A. actinomycetemcomitans* D11S-1 ist unter der Accession-Nr. NC_013416 in GenBank hinterlegt.

Vermehrung

A. actinomycetemcomitans wächst unter mikroaerophilen (5–10 % CO₂) oder anaeroben Bedingungen auf Blut- bzw. Kochblutagar. Die Kolonien sind nach 2–3-tägiger Bebrütung auf Agar klein, ohne Hämolyse und haben typischerweise ein sternförmig gerunzeltes Zentrum.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Das Leukotoxin von *A. actinomycetemcomitans* ist ein potenzieller Virulenzfaktor.

Erkrankungen

1. Aktinomykose (Begleitkeim)

Begleitkeim bei der Aktinomykose. *A. actinomycetemcomitans* wird häufig in Assoziation mit *Actinomyces israelii* bei der Aktinomykose isoliert.

Synonym(e)

- ▶ Aktinomykose.

Inkubationszeit

- ▶ Aktinomykose.

Leitsymptome

- ▶ Aktinomykose.

Symptome

- ▶ Aktinomykose.

Pathophysiologie

- ▶ Aktinomykose.

Immunantwort

Keine Daten verfügbar.

Differenzialdiagnose

- ▶ Aktinomykose.

2. Parodontitis

A. actinomycetemcomitans ist einer der wichtigsten Erreger adulter und juveniler Parodontitis und besonders assoziiert mit der refraktären bzw. aggressiven Form.

Synonym(e)

Parodontitis.

Inkubationszeit

Sehr lang.

Leitsymptome

Zahnfleischrückgang, Zahnlockerung.

Symptome

Chronische Entzündung des Zahnhalteapparates.

Pathophysiologie

Die Parodontitis wird wie Gingivitis durch bakterielle Plaque ausgelöst, einem zäh anhaftenden Biofilm, der zur Entstehung einer chronischen Entzündung führt, die sich in einer weitgehend irreversiblen Zerstörung des Zahnhalteapparates (Parodontium) zeigt. Bei der Parodontitis kommt es zu röntgenologisch nachweisbarem Knochenabbau.

Immunantwort

Lokaler Einstrom von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen. Aktivierung von Osteoklasten.

Differenzialdiagnose

Gingivitis.

3. Endokarditis

A. actinomycetemcomitans ist, zusammen mit den anderen Erregern der HACEK-Gruppe, verantwortlich für ca. 3 % der infektiösen Endokarditiden bei nativen Herzklappen. Weitere seltene Manifestationen sind Sepsis, Hirnabszess, Meningitis und lokale Wundinfektionen.

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Fieber und neu aufgetretenes Herzgeräusch.

Symptome

Weitere Symptome der Endokarditis können Splenomegalie, Petechien, Hämaturie, sowie andere Zeichen der Embolisierung und Anämie sein.

Pathophysiologie

Nicht bekannt.

Immunantwort

Nicht bekannt.

Differenzialdiagnose

Nicht bekannt.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Gewebeprobe, Punktat, Eiter bei Aktinomykose und anderen lokalen Infektionen. Blutkultur bei Endokarditis, Sepsis, Osteomyelitis und anderen systemischen Infektionen. Liquor cerebrospinalis und Blutkultur bei Meningitis.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Direkter Nachweis des Erregers im Grampräparat hat bei der Diagnostik der Aktinomykose einen geringen Stellenwert. Kultur stellt das Routineverfahren im mikrobiologischen Labor dar. *A. actinomycetemcomitans* wächst auf Blut- oder Kochblut, nicht aber auf McConkey-Agar. Der Erreger ist stark katalasepositiv, häufig oxidasepositiv und fermentiert Glukose. Molekularbiologische Methoden werden zum Erregernachweis bzw. Identifizierung eingesetzt.

Befund / Interpretation

Nachweis aus primär sterilen Untersuchungsmaterialien wie Blut, Herzklappe, Abszesspunktat spricht für die kausale Rolle des Erregers, während der Nachweis aus mit Normalflora besiedelten Proben meist eine Kolonisation anzeigt.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Zur Behandlung der Endokarditis werden Cephalosporine der 3. Generation (Ceftriaxon, Cefotaxim), z. T. in Kombination mit Aminoglykosiden empfohlen. Bei der Therapie der Parodontitis werden neben zahnmedizinischen Maßnahmen Tetrazykline eingesetzt. Cephalosporine, Carbapeneme, Aminopenicilline in Kombination mit β -Laktamaseinhibitoren und Chinolone sind i. d. R. wirksam.

Resistenz

Manche *A. actinomycetemcomitans* Stämme sind resistent gegen Penicillin, Erythromycin, Clindamycin und Vancomycin.

Epidemiologie**Verbreitung**

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

A. actinomycetemcomitans ist Bestandteil der physiologischen Mundflora des Menschen.

Risikogruppen

Ein erhöhtes Risiko für Endokarditis besteht bei Vorschädigung der Herzklappen, angeborenen oder erworbenen Herzfehlern, bei Trägern künstlicher und biologischer Herzklappen und Conduits, nach Shuntanlage sowie nach durchgemachter bakterieller Endokarditis. Risikofaktoren für Parodontitis sind u. a. schlechte Mundhygiene mit Plaque- und Zahnsteinbildung, genetische Prädisposition, Tabakkonsum und Diabetes mellitus.

Transmission / Vektoren

Die Infektionen mit *A. actinomycetemcomitans* sind i. d. R. endogen, d. h. sie gehen von der körpereigenen Normalflora aus.

Prävention / Impfstoffe

Bei vorgeschädigten Herzklappen wird eine antibiotische Endokarditisprophylaxe bei chirurgischen bzw. zahnärztlichen Eingriffen empfohlen. Zur Parodontitis-Prophylaxe tragen Zähneputzen, gute Pflege der Zahnzwischenräume, Entfernung von Belägen und professionelle Zahnreinigung bei.

Ausbruchsmangement

Keine Daten verfügbar.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Keine.

Web-Adressen

- http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2004-10_s2_endokarditis.pdf
- <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/019-012.htm>
- <http://www.chirurgie-portal.de/zahnmedizin/parodontose-parodontitis.html>

Schlüsselliteratur

1. Mutters R (2009) Sonstige, überwiegend langsam wachsende, anspruchsvolle, gramnegative Stäbchen. In: Neumeister, Geiss, Braun, Kimmig (ed), Mikrobiologische Diagnostik. Thieme Verlag, Stuttgart
2. Nørskov-Lauritsen N, Kilian M (2006) Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov. and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Syst Evol Microbiol* 56:2135–2146
3. Steinberg JP, Del Rio C (2005) Other gram-negative and Gram-variable bacilli. In: Mandell, Bennett, Dolin (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edition. Churchill Livingstone, New York

Aichi-Virus

- ▶ Enteroviren 68–71 und andere Enteroviren

AIDS

- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)

AIDS-Related Diarrhea

- ▶ *Cyclospora cayetanensis*

Akne vulgaris

- ▶ Propionibakterien

Aktinische Keratosen

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Aktinomykose

- ▶ Aggregatibacter
- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ Propionibakterien

Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus

OLIVER NOLTE

Erreger

Synonym(e)

Actinomyces georgiae: *Actinomyces D08*

Actinomyces gerencseriae: *Actinomyces israelii serovar II*
Actinomyces israelii: *Proactinomyces israeli*, *Corynebacterium israeli*, *Brevistreptothrix israeli*, *Oospora israeli*, *Nocardia israeli*, *Cohnistreptothrix israeli*, *Actinobacterium israeli*, *Discomyces israeli*, *Streptothrix israeli*

Actinomyces meyeri: *Actinobacterium meyeri*

Actinomyces radingae: CDC coryneform group E partial_1

Actinomyces turicensis: CDC coryneform group E partial_2

Actinomyces viscosus: *Odontomyces viscosus*

Erregerspezies

Gattung: *Actinomyces*

20 humanmedizinisch relevante Arten, darunter: *A. georgiae*, *A. gerencseriae*, *A. israelii*, *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. neuii* ssp. *anitratus*, *A. neuii* ssp. *neuii*, *A. odontolyticus*, *A. radingae*, *A. turicensis* und *A. viscosus*

Taxonomie

Bacteria; Firmicutes; Phylum: Actinobacteria; Order: Actinomycetales; Familie: Actinomycetaceae; Gattung: *Actinomyces*.

Die Gattung *Actinomyces* umfasst gegenwärtig 42 *Actinomyces*-Arten (davon eine mit zwei Subspezies) mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus.

Unterteilung in ‚klassische‘ *Actinomyces* (längere Wachstumszeiten bis zu 14 Tage) und ‚neue‘ *Actinomyces* (Wachstum innerhalb weniger Tage).

Historie

Die Gattung *Actinomyces* wurde 1878/79 von Harz aus bovinem Gewebe als „Schimmel“ beschrieben. Im selben Jahr wurde beim Menschen die Aktinomykose von Israel beschrieben und 1891 von Wolff und Israel genauer bakteriologisch charakterisiert. Buchanan beschrieb 1917 die Ordnung der Actinomycetales. Erst 1943 gelang es, die Erreger menschlicher und boviner Aktinomykosen sicher zu unterscheiden und zusätzliche *Actinomyces*-Arten abzugrenzen.

Morphologie

Häufig granuliert, grampositive, gerade oder leicht gebogene, kurze oder längere, 0,2–1,0 µm dicke Fäden mit echten Verzweigungen, wegen ihrer teils myzelartigen Wuchsform historisch auch als „Strahlenpilze“ bezeichnet, Drusenbildung.

Genom

Das Genom von *A. naeslundii* MG1 wurde vom TIGR-Zentrum vollständig sequenziert (Taxonomy ID: 240017). Es besteht aus 3.040.000 bp bei einem G/C-Gehalt von 68,46 %. Insgesamt wurden 2651 Gene (2591 Protein-kodierende) identifiziert.

Vermehrung

Fakultativ oder obligate Anaerobier, mesophil und eher langsam wachsend, natürliche Besiedler der Schleimhautoberflächen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Lokale Invasion möglich bei Kontinuitätstrennung der Haut oder Schleimhaut und negativem Redoxpotential (z. B. durch mangelhafte Blutversorgung und durch reduzierende und nekrotisierende Wirkung gleichzeitig anwesender Begleitbakterien).

Erkrankungen

1. Aktinomykosen

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Je nach Lokalisation und Größe kann es zu verdrängenden Prozessen und den daraus folgenden Symptomen kommen.

Symptome

Endogene, subakute bis chronische, granulomatöse-itrige Prozesse, die zu multipler Abszess- und Fistelbildung neigen; pathognomonische, jedoch nicht immer vorhandene, „Strahlenpilz-Drusen“; Lokalisation: zervikofazial, seltener pulmonal oder abdominal; mögliche Metastasierung in das ZNS, Muskulatur, Mediastinum und Abdominalorgane.

Pathophysiologie

Ätiologie: synergistische anaerobe oder aerob-anaero-

be Mischinfektionen; häufigste Erreger: *A. israelii* und *A. gerencseriae* sowie *Propionibacterium propionicum*, seltener *A. naeslundii*, *A. viscosus* und *A. meyeri*, ausnahmsweise *A. odontolyticus*. Sehr häufig Mischinfektion (bis zu 10 verschiedene Erreger), die Relevanz der *Actinomyces* Arten dann unklar. Bei Monoinfektionen durch *Actinomyces*-Arten sind diese ätiologisch relevant.

Eintrittspforten: traumatische oder infektiöse Schleimhautläsionen, Aspiration (Lunge) und (Menschen)-Bisswunden.

Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht

Differenzialdiagnose

Jegliche mediastinale, thorakale, zervikale, abdominale Raumforderung wie z. B. Colon Ca, Tuberkulose.

2. Canaliculitis lacrimalis

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Chronisches, unilateral gerötetes Auge oft mit Epiphora.

Symptome

Akute oder subakut-rezidivierende, nicht-invasive Prozesse, häufig mit Konkrementbildung; Erythem und Schwellung des Augenlids, Konjunktivitis.

Ätiologie: in erster Linie *Propionibacterium propionicum*, *Actinomyces gerencseriae* und *A. israelii* (oft zwei verschiedene Arten).

Pathophysiologie

► Aktinomykosen (Erkrankung 1)

Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

Differenzialdiagnose

Andere Erreger, wie Fusobakterien, Nocardien, *Candida* und diverse Spezies von *Aspergillus*. Weiterhin ist bei den Patienten unter 20 Jahren oft eine herpetische Infektion zu diagnostizieren. Fremdkörper; Dacryocystitis.

3. Intrauterine Infektionen

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Schmerzen.

Symptome

Sehr seltene, klinisch meist wenig auffällige Entzündungen des Cavum uteri und des Zervikalkanals in Zusammenhang mit der Anwendung von Intrauterin-

pessaren (IUP); Übergang in invasive oder metastasierende Aktinomykosen der Cervix und des parametranen Bindegewebes, des Uterus, der Tuben oder der Ovarien möglich.

Pathophysiologie

▶ Aktinomykosen (Erkrankung 1)

Ätiologie: *Actinomyces*-Arten werden bei etwa 7 % Anwenderinnen von IUPs gefunden, die Relevanz des Erregernachweises ist daher häufig fraglich. Intrauterine Abszesse durch *Actinomyces* werden überwiegend nach langer Anwendung von IUPs beschrieben. Eintrittspforte: wahrscheinlich entlang des Fadens des IUPs.

Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

Differenzialdiagnose

Andere Erreger, die Entzündungen des Cavum uteri verursachen und diverse Tumore.

4. Parodontitis und Karies

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Zahnschmerzen.

Pathophysiologie

▶ Aktinomykosen (Erkrankung 1)

Ätiologie: *A. viscosus*, *A. naeslundii* und *A. odontolyticus* kommt in der komplexen Kausalkette dieser Erkrankungen eine partielle ätiologische Bedeutung zu.

Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

5. Unspezifische Eiterungen

Synonyme

Pharyngitiden, Otitis, Urethritiden, kutane und subkutane Eiterungen, Abszesse verschiedener Lokalisationen, Dekubitalgeschwüre, Empyeme

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Fieber.

Symptome

Pharyngitiden, Otitis, Urethritiden, kutane und subkutane Eiterungen, Empyeme, Abszesse verschiedener Lokalisationen, Dekubitalgeschwüre.

Pathophysiologie

▶ Aktinomykosen (Erkrankung 1)

Empyeme (Begleitbakterien nicht obligatorisch) kön-

nen durch *A. bernardiae*, *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. neuii* ssp. *anitratus*, *A. neuii* ssp. *neuii* (mit anaeroben Begleitkeimen), *A. radingae* (aerobe-anaerobe Mischinfektion) und *A. turicensis* verursacht werden. Diese Aktinomyzeten sind bei hämatogener Streuung auch aus Blutkulturen nachweisbar

Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Abszess-, Empyemeiter, Fistelsekret, Bronchialsekret, Granulationsgewebe, vorzugsweise durch Inzision oder Punktion gewonnen, Sekret oder Konkremeante aus Tränenkanälchen, Abstrich aus Zervikalkanal, entfernte IUPs mit Faden, Blutkulturen. Kontamination mit artengleicher Schleimhautflora vermeiden. Keine Haut-/Schleimhautabstriche; möglichst große Materialmengen rasch in kommerziellen, reduzierenden Transportmedien zum Labor transportieren (NaCl-Lösung schädigt die Erreger).

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Methylenblau-Deckglaspräparat zur Beurteilung fraglicher Drusen; Gram-Färbung, Actinomyzeten sind nicht säurefest.

Kultur: Parallel in Thioglykolatbouillon und festen Nährböden (aerob, anaerob, erhöhte CO₂-Spannung); nach 14 Tagen meist unregelmäßige Kolonien („klassische“) bzw. nach wenigen Tagen regelmäßige Kolonien („neue“) *Actinomyces*. Mikroskopische Inspektion transparenter Agarmedien bei schwacher Vergrößerung im Durchlichtmikroskop möglich (Fortner-Verfahren). Insbesondere *A. israelii* und *A. gerencse-riae* können spinnen- oder spinngewebeartige, fädige Mikrokolonien bilden. Vollentwickelte Makrokolonien sind 0,5–5 mm groß, rau, undurchsichtig und bröckelig oder glatt, opak bis durchsichtig und weich, überwiegend weiß bis cremefarben. *A. odontolyticus*, *A. radidentis* und *A. urogenitalis* können ein rotes, *A. graevenitzii* ein dunkles Pigment bilden.

Differenzierung: Alle Arten sind Indol- und meistens Katalase-negativ; Differenzierung durch Prüfung physiologischer Leistungen in kommerziellen biochemischen Verfahren oder 16S rDNA Sequenzierung (hohe Spezifität!). Identifizierung einiger Arten (*A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. meyeri*) auch in Automaten (bspw. VITEK®2). Für die Differenzierung mittels MALDI-TOF fehlen derzeit noch ausreichende Daten.

Sensibilitätsprüfung: mittels E-Test auf supplementiertem Bruzella-Agar, Ablesung nach 48 h. Routinemäßige Empfindlichkeitsprüfung nicht erforderlich, da durchgehend sensibel für β-Laktamantibiotika.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Kombination aus chirurgischen und antimikrobi-

ellen Maßnahmen führt am schnellsten und zuverlässigsten zur Ausheilung. Antibiotika: vorzugsweise Aminopenicilline (10–15 g/d für 2–3 Wochen) in Kombination mit β -Laktamase-Inhibitoren (umfangreichste Erfahrungen mit Amoxicillin/Clavulansäure), da die Begleitflora häufig β -Laktamase-Bildner enthalten kann. Unter Berücksichtigung von Begleitkeimen/Lokalisation: Clindamycin oder Metronidazol (nicht als Monotherapie) sowie, insbesondere bei abdominalen Aktinomykosen, Aminoglykoside und/oder Cephalosporine der 3. Generation. Zur Behandlung der Canaliculitis lacrimalis reicht häufig die Entfernung der Konkremete aus, ggf. kann zusätzlich eine Penicillin-Lösung in die Tränenkanälchen instilliert werden.

Resistenz

Ältere Fluorochinolone sind nur schwach aktiv gegen *Actinomyces*. Vereinzelt wurden erhöhte MHK's für Meropenem und Tetracyclin berichtet.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweites Vorkommen der Erreger und – sporadisch – der Erkrankungen. Bei Nutztieren sind *A. hordeovulneris*, *A. israelii*, *A. suis* und *A. viscosus* mit Erkrankungen assoziiert (*A. pyogenes*: siehe *Arcanobacterium*).

Wirtsbereich / Reservoir

Normalbewohner der menschlichen und tierischen Schleimhäute, evtl. transiente intestinale Bewohner. *A. turicensis* besiedelt den Gastrointestinaltrakt, *A. meyeri*, *A. israelii* und *A. odontolyticus* sind Bewohner des Oropharynx, *A. radingae* findet sich auf der Haut des Oberkörpers. *A. naeslundii* und *A. viscosus* werden sowohl beim Menschen als auch beim Tier als Krankheitserreger gefunden.

Risikogruppen

Sporadisches Auftreten; bisher liegen keine Hinweise auf gehäuftes Vorkommen bei iatrogenen, Neoplasie- oder HIV-assoziierten Immunsuppression vor. Geschlechterverteilung: Männer zu Frauen 2,5:1; Altersgipfel bei Männern zwischen dem zwanzigsten und vierzigsten und bei Frauen zwischen dem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahr.

Transmission / Vektoren

Keine Übertragbarkeit und keine Infektionshäufung bekannt und zu erwarten; endogene Infektionen, bis auf den Ausnahmefall einer Erkrankung nach Menschenbiss.

Prävention / Impfstoffe

Keine spezifische Prävention möglich. Eine gute Zahnpflege und das Wissen um eine mögliche Aktinomykose bei Benutzung eines Intrauterinpressars sind hilfreich.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Prof. Dr. med. K. P. Schaal, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn, Tel. 0228- 287-110 29, Fax: 0228- 287-191 46, E-Mail: schaal@mibio3.med.uni-bonn.de

Web-Adressen

- Genomanalyse: <http://cmr.jcvi.org>

Schlüsselliteratur

1. Hansen JM et al (2009) *Actinomyces* species: A Danish survey on human infections and microbiological characteristics. *The Open Microbiology Journal* 3:113–120
2. Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) (2009): *Mikrobiologische Diagnostik* 2. Auflage Thieme Verlag
3. Schaal K, Yassin A, Stackebrandt E (2006) The Family Actinomycetaceae: The Genera *Actinomyces*, *Actinobaculum*, *Arcanobacterium*, *Varibaculum*, and *Mobiluncus*. In: *The Prokaryotes*, Verlag Springer New York, S:430–537

Aktinomyzetom

- ▶ Nocardia

Akute epidemische Myalgie

- ▶ Coxsackieviren

Akutes Respiratorisches Syndrom (ARD)

- ▶ Adenoviren

Alcaligenes/Achromobacter

MICHAEL HOGARDT, ISABEL SPÄTH

Erreger

Erregerspezies

Alcaligenes faecalis subsp. *faecalis*, *Achromobacter xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans*, *Achromobacter pitechaudii*

Taxonomie

Familie: *Alcaligenaceae*; Gattung: *Alcaligenes*; Typspezies: *Alcaligenes faecalis*; Gattung: *Achromobacter*; Typspezies: *Achromobacter xylosoxidans*
Zur Gattung *Alcaligenes* zählen *A. faecalis* mit den 3 Subspezies *A. faecalis* subsp. *faecalis*, *A. faecalis* subsp.

parafaecalis, *A. faecalis* subsp. *phenolicus* und *A. aquatilis*. Die Gattung *Achromobacter* umfasst *A. xylosoxidans* mit den 2 Subspezies *A. xylosoxidans* subsp. *denitrificans* und *A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* sowie *A. piechaudii*, *A. ruhlandii*, *A. insolitus* und *A. spanius*. Eine klinische Bedeutung haben die unter Erregerspezies genannten Arten.

Historie

Die Gattung *Alcaligenes* wurde erstmals 1919 von Castellani und Chalmers beschrieben. 1984 schlugen Kersters und DeLey eine Zusammenführung der Gattungen *Achromobacter* und *Alcaligenes* vor. 1998 wurde jedoch von Yabuuchi mittels 16S rRNA-Genvergleich gezeigt, dass sich beide Gattungen in ihrem GC-Gehalt deutlich unterscheiden und die getrennten Gattungsnamen bleiben erhalten. Auch weiterhin wurde die Gattung *Alcaligenes* häufig reklassifiziert. Heute werden daher viele ehemalige *Alcaligenes*-Spezies zu den Gattungen *Deleya*, *Halomonas*, *Wautersia* etc. gezählt.

Morphologie

Peritrich begeißelte, gramnegative Stäbchenbakterien.

Genom

Einige Plasmide von *Achromobacter species* sequenziert, siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov.

Vermehrung

Wachstum strikt aerob innerhalb von 24 Stunden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Über Virulenzfaktoren von *Alcaligenes* spp./*Achromobacter* spp. ist wenig bekannt. *A. faecalis* subsp. *faecalis* ist die einzige *Alcaligenes*-Spezies mit humanpathogener Bedeutung. In der Gattung *Achromobacter* spielt v. a. *A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* eine Rolle als Infektionserreger und wird häufig im Rahmen nosokomialer Infektionen wie Kathetersepsen und Pneumonien sowie bei Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) isoliert. *A. piechaudii* wurde vereinzelt als Erreger von Ohrinfektionen und Bakteriämien beschrieben. Die anderen Spezies werden als apathogen angesehen.

Erkrankung

Wundinfektionen, Ohrinfektionen, Pneumonien, Sepsis

Synonyme

Nicht bekannt.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Unspezifisch, je nach Lokalisation der Infektion.

Symptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Pathophysiologie

Nicht bekannt.

Immunantwort

Phagozytose, Antikörperreaktionen.

Differenzialdiagnose

Infektionen durch andere nosokomiale Erreger. *A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* wird bei CF-Patienten in bis zu 10 % jedoch meist im Rahmen von Mischinfektion mit anderen CF-Erregern nachgewiesen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Wundabstriche, Ohrabstriche, respiratorische Materialien, Blutkulturen.

Diagnostische Verfahren

Alcaligenes spp./*Achromobacter* spp. wachsen strikt aerob auf Blut- und MacConkey-Agar bei 37 °C. Auf Blutagar bildet *A. faecalis* subsp. *faecalis* uncharakteristische, nicht pigmentierte Kolonien. Einige Stämme entwickeln stark vergrünende Kolonien mit fruchtartigem Geruch. *A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* bildet nicht-pigmentierte Kolonien, die leicht mit Pseudomonaden verwechselt werden können. Alle *Alcaligenes* spp./*Achromobacter* spp. sind Oxidase-positiv. Für die biochemische Spezies-Differenzierung sind vor allem die oxidative Säurebildung aus Zuckern und die Reduktion von Nitrat und Nitrit von Bedeutung. Anhand der Fähigkeit zur Zuckerverwertung werden die asaccharolytischen (*A. faecalis* subsp. *faecalis*, *A. piechaudii*) von den saccharolytischen Spezies (*A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans*) unterschieden.

Befund / Interpretation

Die klinische Bedeutung (Besiedelung oder Infektion) eines kulturellen Nachweises von *Alcaligenes* spp./*Achromobacter* spp. muss von Fall zu Fall geprüft werden. Bei CF-Patienten kommen stabile Verläufe, aber auch Fälle mit deutlicher Verschlechterung der Lungenfunktion vor.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Antibiotische Therapie nach Resistenztestung.

Resistenz

Alcaligenes-/*Achromobacter*-Stämme zeigen häufig eine Resistenz für Ampicillin und Aminoglykoside. Piperacillin, Carbapeneme, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Tetracykline sind dagegen meist wirksam.

Epidemiologie

Verbreitung

Ubiquitär.

Wirtsbereich / Reservoir

Natürliche Standorte sind Erdböden, Oberflächengewässer und kontaminierte Feuchtbereiche im Krankenhaus.

Risikopersonen

Immunsupprimierte Patienten, Patienten mit Cystischer Fibrose als Grunderkrankung

Transmission / Vektoren

Alcaligenes spp./*Achromobacter* spp. können über verunreinigte Vernebler-, Inkubator-, Respirator- oder Waschflüssigkeiten auf den Patienten übertragen werden.

Prävention / Impfstoffe

Einhaltung krankenhaushygienischer Maßnahmen. (Katheterinfektionen!)

Ausbruchmanagement

Nicht erforderlich.

Meldepflicht

Meldepflicht nach IfSG nur im Rahmen eines gehäuferten Auftretens als nosokomiale Infektionen.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Keine bekannt.

Web-Adressen

<http://www.bacterio.cict.fr/>

Schlüsselliteratur

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) (2009) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases. Seventh edition, Elsevier Churchill Livingstone
2. Neumeister B, Geiss Heinrich K, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) (2009) Mikrobiologische Diagnostik: „Nonfermenter: *Pseudomonas* spp. und verwandte Spezies“. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Alenquer-Virus

- ▶ Bunyaviren

Aleppobeule

- ▶ Leishmanien

Alkalische inkrustierende Zystitis

- ▶ *Corynebacterium*, sonstige Spezies

Alkhurma-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)

- ▶ Aspergillus

Alphaviren

LOTHAR ZÖLLER, GERHARD DOBLER

Erreger

Erregerspezies

Chikungunya-Virus, *Mayaro-Virus*, *O'nyong-nyong-Virus*, *Ross-River-Virus*, *Sindbis-Virus*, *Ockelbo-Virus*, *Babanki-Virus*, *Barmah-Forest-Virus*, *Semliki-Forest-Virus*, *Venezuelan-Equine-Encephalitis-Virus*, *Everglades-Virus*, *Mucambo-Virus*, *Tonate-Virus*, *Eastern-Equine-Encephalitis-Virus*, *Western-Equine-Encephalitis-Virus*, *Highlands-J-Virus*, *Pixuna-Virus*, *Rio-Negro-Virus*

Taxonomie

Das Genus *Alphavirus* ist eines von zwei Genera der Familie *Togaviridae* (weiteres Genus in der Familie: *Rubivirus*). Es enthält mindestens 24 Virusspezies. Mehr als ein Drittel davon besitzt eine medizinische Relevanz (▶ Tab. 1). Die durch Arthropoden übertragenen Viren des Genus *Alphavirus* werden epidemiologisch den so genannten Arboviren zugeordnet.

Historie

Als erstes Alphavirus wurde 1930 das *Western-Equine-Encephalitis-Virus* in den Vereinigten Staaten isoliert. 1941 trat in den USA eine WEE-Epidemie auf, bei der 300.000 Pferde und über 3.000 Menschen erkrankten. In den Dreißigerjahren wurden auch das *Eastern-Equine-Encephalitis-Virus* und das *Venezuelan-Equine-Encephalitis-Virus* isoliert, 1942 folgte die Isolierung des *Semliki-Forest-Virus* in Uganda, in den Fünfzigerjahren die Entdeckung des *Sindbis-Virus* in Ägypten und des *Ross-River-Virus* in Australien. Große VEE-Ausbrüche ereigneten sich in Venezuela und Kolumbien in den Jahren 1962–1963, 1967 und 1995. Insgesamt wurden dabei mehr als 300.000 Menschen infiziert. Vier Prozent erlitten schwere neurologische Schäden, 2.000 starben an der Infektion.

■ **Tab. 1. Humanpathogene Alphaviren. Spezies sind kursiv dargestellt, Subtypen in Normalschrift**

Virus Subtyp	serol. Gruppe	Fieber	Arthritis/ Arthralgie	Exanthem	Enzephalitis	Sonstiges	Verbreitung
<i>Chikungunya</i> (CHIK)	SFV	X	X	X		Petechien	Afrika, Südostasien, Indien, Philippinen
<i>Mayaro</i> (MAY)	SFV	X	X	X			trop. Südamerika, Panama, Trinidad
<i>O'nyong-nyong</i> (ONN)	SFV	X	X	X			tropisches Afrika
<i>Ross River</i> (RRV)	SFV		X	X			Australien, Papua Neuguinea, Teile Indonesiens, westpazifische Inseln
<i>Sindbis</i> (SIN) Ockelbo Babanki	WEE	X	X	X			Afrika, Indien, Südostasien, Philippinen, Australien, GUS-Staaten, Europa
Barmah Forest	Barmah Forest		X	X			Australien
<i>Semliki Forest</i> (SFV)	SFV	X	X		X		Afrika
<i>Venezuelan Equine Encephalitis</i> (VEE)	VEE	X			X		Nördl. Südamerika, Zentralamerika
<i>Everglades</i> (EVE)		X			X		Südflorida
<i>Mucambo</i> (MUC) Tonate		X			X		Brasilien, Trinidad, Panama, Mexiko
<i>Eastern Equine Encephalitis</i> (EEE)	EEE				X		östl. und nördl. Zentralamerika und angrenzende Gebiete Kanadas
<i>Western Equine Encephalitis</i> (WEE)	WEE				X		westl. und zentr. Gebiete der USA, Südamerika
<i>Highlands</i> (HJ) ¹	WEE				X		östl. USA

Morphologie

Die sphärischen Virionen haben einen Durchmesser von 70 nm. Die in die Lipidhülle integrierten Spikes bestehen aus zwei viralen Glykoproteinen, die Heterodimere bilden. Die Hülle umschließt ein ca. 40 nm großes Nukleokapsid, das aus dem Nukleokapsidprotein und der viralen linearen Plus-Einzelstrang-RNA besteht. Sowohl die Anordnung der Spikes auf der

Hülle als auch der Aufbau des Nukleokapsids folgen einer ikosaedrischen Symmetrie.

Genom

Die einzelsträngige genomische Plusstrang-RNA ist polyadenyliert mit einem cap am 5'-Ende und dient als mRNA für die Nicht-Strukturproteine des Virus. Das Genomprodukt wird als Polyprotein translatiert

und durch eine im nsP2 befindliche Protease in die Proteine nsP1, nsP2, nsP3 und nsP4 prozessiert. Polyproteine, die nsP2 enthalten, wirken dabei als Enzyme. Zur Replikation wird eine Negativstrang-RNA-Kopie produziert. Diese dient als Template bei der Synthese der genomischen RNA sowie einer subgenomischen 26S mRNA, die das 3'-Drittel des viralen Genoms repräsentiert und die Strukturproteine kodiert. Diese RNA wird in ein Polyprotein translatiert, das bei Alphaviren durch das Zusammenwirken einer Autoprotease-Aktivität des Kapsid-Proteins und zellulärer Proteasen in die einzelnen Strukturproteine prozessiert wird. Das Kapsid-Protein assoziiert mit der viralen RNA im Cytoplasma zum Nukleokapsid. Die Glykoproteine werden im endoplasmatischen Retikulum synthetisiert und erreichen über den Golgi-Apparat die Plasmamembran, in die sie integriert werden. Die in Genbanken hinterlegten und veröffentlichten Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von Alphaviren sind auf folgender Internet-Seite abrufbar: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Vermehrung

Alphaviren induzieren *in vitro* in allen Vertebratenzellen cytopathische Effekte. In Insektenzellen replizieren sie hingegen ohne Zytolyse. Im Vertebratenwirt findet die Virusvermehrung vornehmlich in den entsprechenden Zielorganen statt. In den Vektoren werden persistierende Infektionen hervorgerufen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die meisten pathologischen Veränderungen kommen durch eine direkte Zellschädigung zustande, erst sekundär durch die inflammatorische Reaktion. Die häufigen Myalgien können durch eine Virusvermehrung im Muskelgewebe oder die Einwirkung von Entzündungsmediatoren erklärt werden. Viruselimination und Immunschutz werden hauptsächlich durch neutralisierende Antikörper vermittelt. Alle Alphaviren sind serologisch miteinander verwandt (► Tab. 1). Die Aminosäuresequenzhomologie beträgt mindestens 40 % bei den Struktur- und 60 % bei den Nichtstrukturproteinen. Wichtige antigene Domänen für Neutralisation und Hämagglutination befinden sich auf den Glykoproteinen.

Erkrankungen

1. Fieber, arbovirales

Synonym(e)

Chikungunya-Fieber, Sindbis-Fieber, Ockelbo-Fieber, Mayaro-Fieber, O'nyong-nyong-Fieber.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der natürlichen Infektionen beträgt im Allgemeinen einige Tage, bei der Chikungunya-Infektion ca. 4–7 (1–12) Tage.

Leitsymptome

Fieber, Arthritis, Arthralgie, Exanthem, Petechien, Myalgien.

Symptome

Erreger: *Chikungunya-Virus*, *O'nyong-nyong-Virus*, *Mayaro-Virus*, *Sindbis-Virus* (► Tab. 1). Es handelt sich um eine Gruppe febriler Erkrankungen, die für gewöhnlich eine Woche oder kürzer dauern und oft Dengue-ähnlich verlaufen. Sie beginnen gewöhnlich mit Kopfschmerzen, allgemeinem Krankheitsgefühl, Arthralgien oder Myalgien und gelegentlich mit Übelkeit und Erbrechen. Konjunktivitis, Photophobie oder Pharynxerythem findet man häufig als Begleitsymptome. Das Fieber verläuft oft biphasisch. Bei Kindern können Fieberkrämpfe auftreten. Exantheme und Arthralgien/Polyarthritiden finden man typischerweise bei Infektionen mit Mayaro-, Sindbis-, Chikungunya- und O'nyong-nyong-Virus. Beim Chikungunya-Fieber treten die Polyarthralgien symmetrisch auf und können die Fingergelenke ebenso betreffen wie die großen Gelenke. Meist wird über eine ausgeprägte Gelenksteifigkeit geklagt. Arthralgien und Polyarthritiden können über mehrere Monate persistieren und auch zu Gelenkdestruktionen führen (*Chikungunya-Virus*, *Sindbis-Virus*, *Ockelbo-Virus*). Etwa 3 Jahre nach der Infektion besteht bei 12 % der Patienten noch ein unterschiedlich schwer ausgeprägtes Beschwerdebild. Milde hämorrhagische Manifestationen (Petechien) wurden bei Infektionen durch *Chikungunya-Virus* in Südostasien und Indien beschrieben.

Pathophysiologie

Das Spektrum der Alphavirus-Infektionen beim Menschen reicht von der asymptomatischen Infektion über unspezifische fieberhafte Erkrankungen bis hin zur fatalen Enzephalitis. Nach der Inokulation des Virus kommt es zur Virämie und zur Beteiligung der Zielorgane. Für Chikungunya-Fieber konnte eine Virusvermehrung in Synovial-Fibroblasten gezeigt werden, die zu einer anhaltenden entzündlichen Reaktion mit möglicher Destruktion des Knorpels führt.

Immunantwort

Bei allen Alphavirus-Infektionen entwickelt sich eine typische humorale Immunantwort, die die Virämie begrenzt und in den meisten Fällen klinisch zur Genesung führt. Anfangs überwiegen IgM-, später IgG-Antikörper. Das Nukleokapsidprotein ist das Hauptantigen. Es besitzt gruppenreaktive und typspezifische Epitope. Neutralisierende Antikörper richten sich gegen die Glykoproteine E1 und E2 und verleihen Immunschutz. Die Infektion hinterlässt eine dauerhafte Virustyp-spezifische Immunität.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind – je nach Leitsymptom – zahlreiche andere Infektionskrankheiten und andere

Erkrankungen zu berücksichtigen. Beim Leitsymptom Fieber ist u.a. an Dengue-Fieber, Influenza, in Zusammenhang mit einem Exanthem auch an Röteln, Masern oder eine Enterovirus-Infektion zu denken. Dabei kann die Reiseanamnese schon Hinweise für in Frage kommende Alphavirus-Infektionen geben, deren Verbreitung geografisch begrenzt ist. Bei über Monate anhaltenden, chronischen Arthritiden müssen auch Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises ausgeschlossen werden.

2. Epidemische Polyarthritits

Synonym(e)

Ross-River-Fieber, Ross-River-Infektion, Barmah-Forest-Infektion.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 10–11 (3–21) Tage.

Leitsymptome

Polyarthralgie, Polyarthritits, Exanthem, Fieber.

Symptome

Erreger: *Ross-River-Virus*, *Barmah-Forest-Virus*. Es handelt sich um eine selbstlimitierende Erkrankung, in deren Vordergrund schwere Arthralgien oder Arthritiden stehen. In der Mehrzahl der Fälle findet sich im zeitlichen Zusammenhang mit den Gelenkbeschwerden ein makulöses bis papulöses Exanthem, während Allgemeinsymptome nur mild sind oder fehlen. Fieber tritt nur bei einem Drittel bis zur Hälfte der Erkrankten auf, steht also nicht im Vordergrund. Konjunktivitis, Pharyngitis, Parästhesien und Übelkeit kommen als Begleitsymptome seltener vor. Hand-, Sprung-, Knie- und Fingergelenke sind am häufigsten betroffen. Die Beschwerden sind meist nach 1–2 Wochen abgeklungen. Fünf Prozent der Patienten klagen noch 6 Monate nach Erkrankungsbeginn über Gelenkbeschwerden. Von Verläufen mit bis zu einem Jahr persistierenden Arthralgien wurde berichtet. Infektionen durch *Ross-River-Virus* und *Barmah-Forest-Virus* sind klinisch nicht unterscheidbar, wenngleich statistisch bei der *Ross-River-Virus*-Infektion häufiger eine Gelenksymptomatik, bei der Barmah-Forest-Infektion häufiger ein Exanthem beobachtet wird.

Pathophysiologie

Nach primärer Replikation des *Ross-River-Virus* in Skelettmuskelzellen kommt es zur Virämie, die durch die Bildung von Interferon und Antikörpern geklärt wird. Die Pathogenese der Gelenkmanifestationen ist weitgehend ungeklärt. Vermutlich kommt es durch die Infektion der Synovialfibroblasten durch das Virus zur Einwirkung von Entzündungsmediatoren auf das Gelenk. So produzieren z. B. infizierte Synovialfibroblasten das Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1), das auch bei der Pathogenese anderer viraler Arthritiden (z. B. Chikungunya-Fieber) und der Rheuma-

toiden Arthritis eine Rolle spielt. Chronische Symptome sind wahrscheinlich durch immunologische Mechanismen bedingt.

Immunantwort

Die Immunantwort bei Ross-River-Virus-Infektionen erfolgt analog zu den übrigen Alphavirus-Infektionen (► Erkrankung 1: Fieber, arbovirales).

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind unter Beachtung der epidemiologischen Situation andere, in den Verbreitungsgebieten des Ross River- und Barmah Forest-Virus vorkommende virale Infektionen mit Gelenketeiligung (z. B. Chikungunya-Fieber, Dengue-Fieber, Zika-Fieber) zu erwägen. Ferner ist auch an die Lyme-Borreliose, das akute rheumatische Fieber, die reaktive Arthritis, die rheumatoide Arthritis oder an den Lupus erythematoses zu denken.

3. Enzephalitis, arbovirale

Synonym(e)

Western-Equine-Enzephalitis (WEE), Eastern-Equine-Enzephalitis (EEE), Venezuelan-Equine-Enzephalitis (VEE).

Inkubationszeit

Bei den viralen Enzephalitiden (WEE, EEE, VEE) beträgt die Inkubationszeit 1–6 Tage.

Leitsymptome

Fieber, Meningitis, Enzephalitis.

Symptome

Es handelt sich um akute entzündliche Viruskrankheiten von kurzer Dauer, die Gehirn, Rückenmark und Meningen betreffen können. Die durch die verschiedenen Erreger hervorgerufenen klinischen Manifestationen sind ähnlich, unterscheiden sich aber im Schweregrad. Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch. Blande Infektionen gehen häufig nur mit Kopfschmerzen oder aseptischer Meningitis einher. Schwere Infektionen zeichnen sich gewöhnlich durch einen akuten Beginn mit Kopfschmerzen, hohem Fieber, meningealer Reizung, Stupor, Desorientiertheit, Koma, Tremor, gelegentlich Krampfanfällen und spastischer Lähmung aus. Häufig bleiben neurologische Residuen zurück. Die EEE ist die am schwersten verlaufende arbovirale Enzephalitis mit einer Letalität von 50–75 %. Die WEE hingegen weist nur eine Letalität von 3–7 % bei Enzephalitis-Manifestationen auf, bei der VEE beträgt sie ca. 2 %. Dem Krankheitsbild können febrile Prodromi von bis zu 11 Tagen Dauer vorausgehen. Die Manifestationsindizes für die Enzephalitis sind bei der WEE (Kinder 1/50, Erwachsene 1/1000) und VEE (1/100) gering, bei der EEE (Kinder 1/17, Erwachsene 1/40) hingegen hoch.

Pathophysiologie

Die Mehrzahl der Infektionen beim Menschen verlaufen entweder asymptomatisch, als unspezifische febrile Erkrankung oder als aseptische Meningitis. Die histopathologischen Befunde sind denen anderer viraler Enzephalitiden ähnlich und umfassen entzündliche Zellinfiltration und neuronale Degeneration. Die Viren dringen, möglicherweise über eine endotheliale Infektion oder über den Nervus olfactorius ins ZNS ein, wo sie eine neuronale Infektion sowie eine inflammatorische Reaktion hervorrufen. Alle Regionen des Gehirns können betroffen sein.

Immunantwort

Zum Zeitpunkt des Beginns der ZNS-Symptomatik als Organmanifestation einer Allgemeininfektion sind in den meisten Fällen spezifische IgM- und wenige Tage später auch IgG-Antikörper im Serum und, aufgrund der intrathekalen Antikörperproduktion, auch im Liquor vorhanden. Eine Virämie kann nach Einsetzen der humoralen Immunantwort gewöhnlich nicht mehr nachgewiesen werden.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind je nach Ausprägung der neurologischen Symptomatik andere Erreger viraler ZNS-Infektionen in Betracht zu ziehen. In Frage kommen primär Herpesviren und Coxsackieviren, aber auch – je nach geografischer Anamnese – andere Arboviren (California-Enzephalitis-, West-Nil-, St.-Louis-Enzephalitis-, Roci-Enzephalitis-Virus). Ätiologisch klärend ist letztlich der spezifische labordiagnostische Nachweis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Virusnachweis: (Kultur, Versuchstier, PCR): EDTA-Blut, Serum, Hirnbioplat.

Serologische Verfahren: Vollblut ohne Zusätze oder Serum.

Diagnostische Verfahren

Viruskultur

Alphaviren lassen sich auf verschiedenen Säugetier- und Stechmücken-Zelllinien anzüchten. Die Virusisolierung ist ausschließlich im Verlauf der ersten Erkrankungstage erfolgversprechend und kann aus Serum, Plasma oder Hirnbioplaten durchgeführt werden. Die Identifizierung der Isolate erfolgt mithilfe spezifischer monoklonaler oder polyklonaler Antikörper oder molekularbiologischer.

Auch die intrazerebrale Inokulation von neugeborenen Mäusen mit Serum oder Hirngewebsmaterial gilt als eine sehr empfindliche Methode der Virusisolierung.

Nukleinsäureamplifikationstests: Auch spezifische Nukleinsäureamplifikationstests (in der Regel PCR) stehen mittlerweile zum Genus-spezifischen (pan-Alphavirus-PCR) oder Typ-spezifischen Nachweis zur Verfügung.

Serologische Methoden: Der Antikörpernachweis spielt in der Diagnostik der Alphavirus-Infektionen die wichtigste Rolle. Alle Alphaviren sind serologisch verwandt und reagieren in den immundiagnostischen Techniken wie dem indirekten Immunfluoreszenztest oder dem Enzymimmuntest (ELISA) kreuz. Spezifisch reagiert der Neutralisationstest (NT), mit dem sich Infektionen durch eng verwandte Virusspezies am sichersten unterscheiden lassen. Eine frische oder kurz zurückliegende Infektion wird anhand eines signifikanten Titeranstiegs im Serumpaar nachgewiesen. Mithilfe des IgM(μ)-capture-ELISA kann bereits aus einem Akutphasenserum ab der ersten vollendeten Erkrankungswoche die Diagnose gestellt werden.

Befund / Interpretation

Der direkte Virusnachweis ist ebenso wie der Nachweis von spezifischem IgM bei entsprechender Symptomatik und Reiseanamnese diagnostisch beweisend. Auch ein vierfacher Titeranstieg oder eine Serokonversion in IgG-spezifischen Tests oder in Tests, die nicht zwischen den Immunglobulinklassen differenzieren, beweisen ebenfalls eine frische Infektion. Ansonsten spricht der IgG-Antikörpernachweis für eine zurückliegende Infektion. Bei den serologischen Tests sind die beschriebenen Kreuzreaktionen, vor allem innerhalb der serologischen Gruppen, zu beachten. Die infizierende Virusspezies lässt sich aber häufig aus dem serologischen Befund in der Zusammenschau mit Symptomatik und Infektionsort wahrscheinlich machen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Therapie beschränkt sich auf symptomatische und supportive Maßnahmen. Bei Gelenkmanifestationen (*Chikungunya-Virus*, *Ross-River-Virus*) sollten Aspirin bzw. nichtsteroidale Antiphlogistika eingesetzt werden. Bei therapierefraktären *Chikungunya*-Infektionen wurden mit Chloroquinphosphat (250 mg/d) Erfolge erzielt.

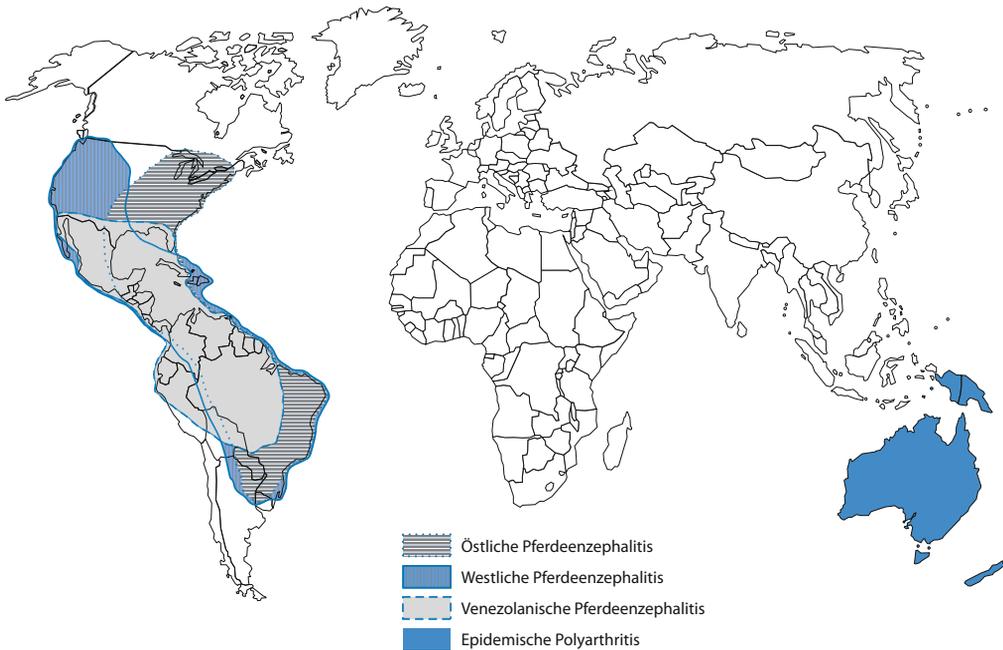
Resistenz

Eine Suszeptibilität gegenüber bekannten Virostatika besteht nicht.

Epidemiologie

Verbreitung

Alphaviren, als Genus betrachtet, kommen weltweit vor, wenngleich keine einzelne Virusspezies global verbreitet ist (► Abb. 1; ► Tab. 1). Prinzipiell können sie in zwei ökologischen Übertragungszyklen zirkulieren: Beim sylvatischen Zyklus sind tierische Vertebraten die natürlichen Amplifikationswirte und der Arthropodenvektor ist eine Stechmückenart mit Affinität zu diesem Wirt (z. B. *Western-Equine-Enzephalitis-Virus/Culex tarsalis*; *Chikungunya-Virus/Aedes furcifer*).



▣ **Abb. 1.** Verbreitung humanpathogener Alphavirus-Infektionen.

taylori, *Aedes dalzielii*). Beim urbanen Übertragungszyklus dient der Mensch als wichtigster Vertebratenwirt. Als Vektoren fungieren hier anthropophile *Aedes aegypti* oder *Aedes albopictus* (z. B. *Chikungunya-Virus*/*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*; *Ross-River-Virus*/*Aedes polynesiensis*).

Epidemiologische Aspekte spezieller Alphavirus-Infektionen

Chikungunya-Virus: In Afrika wird *Chikungunya-Virus* in den tropischen Savannen und Wäldern durch verschiedene *Aedes*-Arten übertragen. Als Reservoirwirte dienen Cercopithecus-Affen und Paviane. Die Übertragung findet hauptsächlich in der Regenzeit statt. Infektionsfälle beim Menschen treten endemisch oder in Form kleinerer Epidemien im Rahmen der sylvatischen Übertragung auf. Größere Ausbrüche kommen in urbanen Regionen vor. Hier sind insbesondere *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus* als Vektoren beteiligt und der Mensch ist einziger Amplifikationswirt (urbaner Übertragungszyklus). Epidemien traten in der Vergangenheit in verschiedenen Teilen Südasiens, Indiens und Afrikas (vorwiegend Südafrika) auf. Im Dezember 2005 begann auf der Insel Réunion und anderen Inseln des Indischen Ozeans eine Chikungunya-Pandemie, die sich mittlerweile über Indien nach Südostasien (Thailand, Indonesien, Malaysia) ausbreitete. Allein auf Réunion erkrankten ca. 255.000 Menschen, 33 % der gesamten Bevölkerung. Im Jahr 2007 schleppte ein Reisender aus Indien Chikungunya-Virus nach Norditalien ein, was zu einem

epidemischen Auftreten mit 334 Fällen führte. Über 50 Fälle wurden bisher nach Deutschland importiert, hauptsächlich von der Insel Mauritius.

O'nyong-nyong-Virus: Das Virus trat erstmals 1959 als Erreger einer größeren Epidemie in Ostafrika auf, die bis zu ihrem Ende in den späten 60er Jahren über 2 Millionen Menschen erfasste. Seither ist es im tropischen Afrika endemisch.

Ross-River-Virus: Das Virus tritt endemisch und epidemisch in den tropischen und gemäßigten Klimazonen Australiens, in Papua-Neuguinea sowie Teilen Indonesiens auf und verursacht immer wieder Ausbrüche. Starke Regenfälle können das epidemische Auftreten mit Infektionsraten von bis zu 1/100 bei der betroffenen Bevölkerung induzieren. Die Antikörperprävalenz beträgt in den hyperendemischen Regionen (Murray Valley) bis zu 39 %. Im Südpazifik verursachte das Virus erstmals 1979 eine Epidemie mit über 50.000 klinischen Fällen auf den Fiji-Inseln und trat später auch auf anderen Inseln auf. Der Mensch scheint dabei eine Rolle als Amplifikationswirt gespielt zu haben. Mit einer Ausbreitung von RRV nach Südostasien und Südamerika muss gerechnet werden.

Sindbis-Virus: Der Erreger ist in weiten Teilen Europas, Afrikas und Australiens verbreitet und wird durch *Culex spp.* übertragen. Hauptreservoir sind verschiedene Vogelarten. Hyperendemiegebiete sind das Niltal sowie Südafrika. Die Antikörperprävalenz in der Durchschnittsbevölkerung reicht dort bis zu 30 %. Epidemien mit Hunderten bis Tausenden von Erkrankungsfällen wurden beschrieben. In Europa tritt *Sind-*

bis-Virus (Subtyp Ockelbo) zwischen dem 60. und 65. nördlichen Breitengrad auf, vorwiegend in Schweden, Finnland und Karelien. SIN-Infektionen betreffen dort vor allem Erwachsene, die sich beruflich (Holzfäller) oder hobbymäßig (Pilzsammler) häufig in Wäldern aufhalten.

Eastern- und Western-Equine-Encephalitis-Virus: Die EEE kommt an der Ostküste der Vereinigten Staaten von Kanada bis zum nördlichen Südamerika vor, wobei die meisten Endemiegebiete von Neu England bis Florida und an der Golfküste lokalisiert sind. Kleinere Ausbrüche kommen nahezu jährlich vor. Vögel fungieren als Amplifikationswirte, während Pferde ebenso wie der Mensch Endwirte sind, die zur Verbreitung des Virus nicht beitragen. Das an der Westküste der USA verbreitete Western-Equine-Encephalitis-Virus folgt einem analogen Infektionszyklus mit Vögeln als Amplifikations- und Mensch und Pferd als Endwirten. 1941 ereignete sich die größte WEE-Epidemie mit über 300.000 Enzephalitis-Fällen bei Pferden und über 3300 beim Menschen.

Venezuelan-Equine-Encephalitis-Virus: Die VEE tritt in einem enzootischen und in einem epizootischen Infektionszyklus auf. Bei Ersterem sind Pferde nicht als Amplifikationswirte beteiligt. Vielmehr unterhält die Infektkette *Culex/Nager* die Naturherde. Der Mensch kann sich in den Endemiegebieten infizieren. Bei der epizootischen Form treten – bevorzugt in der Regenzeit – große Epidemien bei Pferden auf, oft gefolgt von Ausbrüchen beim Menschen. Die Pferde fungieren dabei als effiziente Amplifikationswirte. Bei Epidemien können zwischen 10 und 60 % der Bevölkerung in den entsprechenden Gebieten erkranken. Zahlreiche Stechmücken-Arten können als Überträger fungieren.

„Emerging“ **Alphaviren:** Weitere Alphaviren mit potenzieller humanpathogener Bedeutung sind die in Brasilien und Argentinien verbreiteten und zum VEE-Komplex gehörenden *Rio-Negro-Virus* und *Pixuna-Virus*.

Wirtsbereich / Reservoir

Alphaviren können eine große Zahl von Vertebraten- und Arthropoden-Spezies infizieren. Die einzelnen Viruspezies besitzen allerdings unterschiedlich breite Wirtsspektren.

Hauptwirte sind Vögel, Nager und Primaten, wenngleich Pferde, Kängurus, Fledermäuse und andere Tiere ebenso eine Rolle spielen. Zumeist entwickeln die natürlichen Vertebratenwirte keine Erkrankung. Die Naturherde werden durch einen Arthropoden-Vertebraten-Zyklus unterhalten, in dem Vögel und Kleinnager die wirksamsten Amplifikationswirte darstellen. Die Amplifikationswirte bestimmen sich aus der Fähigkeit des Virus, in ihnen eine übertragungsrelevante Virämie zu induzieren sowie aus den Wirtspräferenzen der übertragenden Stechmücken. Der Mensch ist in der Regel nur Nebenwirt und trägt meist nicht zur

Erhaltung des Virus in der Natur bei. Seine Involvierung ergibt sich aus dem Kontakt mit dem jeweiligen Naturherd und hängt von der Wirtsaffinität der lokal relevanten Stechmückenarten ab.

Risikogruppen

Bewohner von Endemiegebieten und Reisende in solche Gebiete haben ein erhöhtes Infektionsrisiko. In Abhängigkeit von Vektor und Klima kann das Risiko saisonal begrenzt sein (s. o.). Die Erreger der VEE, WEE und EEE gelten überdies als potenzielle Biokampfstoffe.

Transmission / Vektoren

Alle humanpathogenen Alphaviren werden durch Stechmücken übertragen. Die Insekten sind lebenslang infiziert und erkranken selbst nicht. Um das Virus übertragen zu können, müssen sie bei der Blutmahlzeit eine ausreichend große Virusmenge aufnehmen. Die Viren penetrieren dann den Gastrointestinaltrakt der Insekten und erreichen über das Haemocoel die Speicheldrüsen, wo sie eine persistierende Infektion induzieren. Es bestehen die folgenden Virus-Vektor-Assoziationen: CHIK/*Aedes aegypti* und *Aedes albopictus*; ONN/*Anopheles* spp.; MAY/*Mansonia* und *Haemagogus* spp.; SIN/verschiedene *Culex* spp., insbesondere *Culex univittatus*, ebenso *Culex morsitans* und *Aedes communis*; RRV/*Culex annulirostris*, *Aedes vigilax*, *Aedes polynesiensis* und andere *Aedes* spp.; EEE/*Culiseta melanura* unter Vögeln; *Aedes* spp. und *Coquilletidia* spp. von Vögeln und Vertebraten zum Menschen; WEE/*Culex tarsalis*; VEE/*Culex* spp., *Aedes* spp., *Mansonia* spp., *Psorophora* spp., *Haemagogus* spp., *Sabethes* spp. und *Anopheles* spp.

Prävention / Impfstoffe

Persönliche protektive Maßnahmen in den Endemiegebieten richten sich auf die Vermeidung der Exposition gegenüber den relevanten Vektoren, z. B. durch Anwendung von Repellentien, Bettnetzen u.ä. Wenngleich keine Vakzinen für die breite Anwendung am Menschen zur Verfügung stehen, gibt es doch Impfstoffe, die sich bei Laborpersonal oder anderen Personen mit hohem Erkrankungsrisiko als protektiv erwiesen haben. Hierzu gehören inaktivierte Virusimpfstoffe gegen EEE, WEE und VEE sowie eine attenuierte Lebendvakzine gegen VEE (TC-83; verfügbar über US Army Medical Research and Material Command, Fort Detrick, Frederick, Maryland, USA). Die Schutzrate ist allerdings begrenzt (80 % bei der Lebendvakzine) und bei den Totimpfstoffen nur kurzdauernd. Ähnliche Präparate stehen auch der Veterinärmedizin zur Verfügung. Für RRV gibt es einen Prototyp-Totimpfstoff, der im Tierversuch protektive Wirkung zeigte, aber beim Menschen noch nicht angewandt wurde. Eine attenuierte Lebendvakzine gegen CHIK wurde an Freiwilligen erfolgreich getestet. Die Entwicklung rekombinanter Vakzinen ist noch im experimentellen Stadium.

Ausbruchmanagement

Maßnahmen der Vektorkontrolle umfassen die Vernichtung von Stechmücken-Brutplätzen oder das Residual Spraying in menschlichen Behausungen. Realistische Erfolgsaussichten bestehen allerdings nur bei Vektoren, die eine Rolle im Rahmen des beschriebenen urbanen Zyklus spielen (z. B. *Aedes aegypti*).

Meldepflicht

Alphaviren sind in §§ 6, 7 Infektionsschutzgesetz nicht ausdrücklich benannt. Dennoch könnte – insbesondere im Hinblick auf die mögliche Verwendung der Erreger als Biokampfstoffe – beim Auftreten von Alphavirus-induzierten Enzephalitiden die Bestimmung des § 6, Abs. 5 IfSG in Frage kommen, wonach jede bedrohliche Krankheit oder Krankheitshäufung zu melden ist, wenn diese auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit hinweist.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger (NRZ) am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Leitung: Herr Prof. Dr. B. Fleischer, Herr Prof. Dr. E. Tannich, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg, Tel.: 040 428 18-401, Fax: 040 428 18-400, E-Mail: Labor-diagnostik@bni-hamburg.de, Homepage: <http://www.bni-hamburg.de/>

Web-Adressen

- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov>
- All the Virology (mit weiteren Links): <http://www.tulane.edu/~dmsander/garryfavwebindex.html>

Schlüsselliteratur

1. Griffin, DE (2001) Alphaviruses. In: Knipe PM et al. (Hrsg) *Fields Virology*, 4. Ausgabe, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia vol 2, pp 917–962
2. Heymann DL (Hrsg) (2004) *Control of communicable diseases Manual*. 18. Ausgabe American Public Health Association, Washington
3. Schlesinger S, Schlesinger MJ (2001) *Togaviridae: The Viruses and their replication*. In: Knipe PM et al. (Hrsg) *Fields Virology*, 4. Ausgabe, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia vol 2, pp 895–916
4. Tidona CA, Darai G (eds) (2001) *The Springer Index of Viruses*. Springer Berlin Heidelberg New York Tokio

Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamöben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)

PATRICK SCHEID

Erreger

Synonym(e)

Limaxamöben.

Erregerspezies

Acanthamoeba spp. (mehrere humanpathogene Stämme aus verschiedenen Spezies), *Naegleria fowleri* (*N. australiensis* und *N. italica*: eingestuft als potentiell pathogen), *Balamuthia mandrillaris*. Im Einzelfall wurde *Sappinia diploidea* bzw. *S. pedata* als Auslöser einer Amöben-assoziierten Enzephalitis beschrieben. Bislang unklar ist, ob *Hartmannella* sp. und *Vahlkampfia* sp. sowie *Paravahlkampfia francinae* tatsächlich als pathogene Organismen eine Rolle spielen. 2010 wurde *Dictyostelium polycephalum* mit einer Keratitis in Verbindung gebracht.

Taxonomie

Stamm: Sarcomastigophora (Rhizopoda); Unterstamm: Sarcodina; Klasse: Lobosea; Ordnung: Amoebida (Centramoebida, Acanthopodida); Familie: Acanthamoebidae; Gattungen: *Acanthamoeba* und *Balamuthia*; Familie Hartmannellidae: Gattung *Hartmannella*

Ordnung: Schizopyrenida; Familie: Vahlkampfiidae; Gattung: *Naegleria*; Ordnung: Flabellinea; Gattung: *Sappinia*; Klasse: Schleimpilze (Eumetazoa); Ordnung: Dictyosteliida; Familie: Dictyosteliidae; Gattung: *Dictyostelium*

Historie

Erste Keratitisfälle durch Acanthamöben wurden 1973/74 beschrieben. 1992 folgte der erste europäische Fall einer Acanthamöben-GAE. *Balamuthia mandrillaris* wurde 1990 in einem trächtigen Mandrill (im San Diego Wildlife Park) erstmals nachgewiesen. Der erste *B.-mandrillaris*-GAE-Fall bei einem europäischen Patienten wurde 1998 bekannt. Naeglerieninfektionen mit der Folge der primären Amöben-Meningoenzephalitis wurden ab Anfang der Sechzigerjahre des letzten Jahrhunderts beschrieben. *Naegleria fowleri* (auch als *N. aerobia* und *N. invadens* bezeichnet) wurde 1970 durch Fowler als Erreger der PAME bestätigt.

Morphologie

Die frei lebenden Amöben (FLA) kommen in ihrer Lokomotionsform als Trophozoiten sowie in ihrer Dauerform als Zysten vor. Sie besitzen einen charakteristischen großen Kern mit Karyosom.

Die Acanthamöben-Trophozoiten sind 15–55 µm groß, die Zysten doppelwandig und sehr resistent. Aufgrund der Zystenmorphologie und -größe werden die Acanthamöben in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe I: sternförmig, Durchmesser > 19 µm; Gruppe II: polygonal, Durchmesser ≤ 18 µm; Gruppe III: rund oder mit abgerundeten Ecken, Durchmesser ≤ 18 µm. Aufgrund molekularbiologischer Untersuchungen werden sie in 15 Sequenztypen (18S rRNA Gensequenzierung), T1–15, differenziert. Acanthamöben sind von Naeglerien gut durch die bei Kontakt mit Flüssigmedien ausgebildeten Acanthopodien zu unterscheiden. Die *Balamuthia*-Trophozoiten sind ca. 12–60 µm

groß, deren Zysten ca. 6–30 µm und kugelförmig mit dicker Zystenwand.

Naeglerien sind ca. 15–30 µm große, zystenbildende Amöben mit Lobopodien. Bei Kontakt mit einem flüssigen Medium bilden Naeglerien zwei Flagellen aus („Amöboflagellaten“). Die Zysten sind 7–16 µm groß, rund und besitzen charakteristische Poren.

Genom

Naeglerien besitzen 16 Chromosomen, Acanthamöben 80. Die in Genbanken hinterlegten und veröffentlichten Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von *Naegleria* sp., *Balamuthia* sp. und *Acanthamoeba* sp. sind auf folgender Internetseite zu finden: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Vermehrung

FLA vermehren sich i. d. R. durch Zweiteilung im Trophozoitenstadium. Die Naeglerien teilen sich, im Gegensatz zu den Acanthamöben oder *Balamuthia* sp. durch eine promitotische Zweiteilung.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die zytopathogenen Mechanismen von *N. fowleri* sind Phagozytose (Trogozytose; wichtiger Faktor: Nf-actin-Gen) sowie die Abgabe von zytolytischen Substanzen (Proteinasen). Die Fähigkeit von Acanthamöben, an Kontaktlinsen zu adhären sowie der Immunantwort weitgehend zu entgehen, sind wichtige Faktoren in der Pathogenese einer Acanthamöbenkeratitis. Acanthamöben können IgG- und IgA-Antikörper durch Proteasen degradieren.

Erkrankungen

1. Primäre Amöbenmeningoenzephalitis (PAM bzw. PAME)

Verursacht durch *Naegleria fowleri*.

Synonym(e)

Naeglerieninfektion; Schwimmbadamöbiasis, Naegleriasis.

Inkubationszeit

Stunden bis Tage.

Leitsymptome

Oft unspezifisch: Kopfschmerzen, Anorexie; akuter fulminanter Verlauf.

Symptome

Diffuse Meningoenzephalitis mit Kopfschmerzen, Fieber, Anorexie. Im weiteren Verlauf Übelkeit, Erbrechen, Geschmacks- und Geruchsdefizite sowie Nackensteifigkeit. Meist sind gesunde junge Menschen betroffen, die sich beim Schwimmen in Süßwasser (Schwimmteiche, Badeteiche, Schwimmbäder) infiziert haben. Die Patienten sind verwirrt und ruhelos, bevor sie in ein Koma fallen. Der Tod setzt gewöhnlich

1–14 Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome ein.

Pathophysiologie

Naeglerien-Trophozoiten penetrieren die nasale Mucosa und gelangen über die olfaktorischen Nerven zum Gehirn. Dort rufen sie eine Entzündung sowie eine massive Gewebszerstörung hervor. Die zerebralen Hemisphären sind geschwollen und ödematös. Im Cortex finden sich viele fokale Haemorrhagien. Die Trophozoiten vermehren sich im Frontalhirn, ohne jedoch Zysten zu bilden. Der Liquordruck kann erhöht sein; der Liquor erscheint hämorrhagisch und die Zellzahl ist bei fortgeschrittener Erkrankung deutlich erhöht.

Immunantwort

Infizierte bilden spezifische Antikörper (IgG und IgM) gegen Naeglerien.

Differenzialdiagnose

Die PAME ähnelt in der Anfangsphase einer bakteriellen Meningitis. Insbesondere bei Kindern mit einer Meningoenzephalitis, bei denen anamnestisch das Baden in entsprechenden Süßwassergewässern innerhalb einer Woche vor Krankheitsbeginn eruierbar ist, muss differenzialdiagnostisch an die PAME gedacht werden. Grundsätzlich ist bei jeder eitrigen Meningoenzephalitis, bei der kein Bakteriennachweis erbracht werden kann, eine PAME in Betracht zu ziehen.

2. Granulomatöse Amöbenmeningoenzephalitis (GAE)

Verursacht durch *Acanthamoeba* sp.

Synonym(e)

Acanthamöbeninfektion.

Inkubationszeit

Circa 10 Tage bis Monate.

Leitsymptome

Oft unspezifisch: Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit.

Symptome

Gedächtnisstörungen, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Hemiparesen. Verlauf oft subakut bis chronisch.

Pathophysiologie

Die GAE ist (im Gegensatz zur Naeglerieninfektion) durch fokale, granuläre Gehirnläsionen charakterisiert. Ödembildung ist beschrieben. Im Zuge der Erkrankung kommt es zu Gehirnekrosen mit hämorrhagischen Foci. Auch Zysten werden im Gehirngewebe gebildet. Proteingehalt und Glucosekonzentration im Liquor sind häufig erhöht. Meist ist der Sequenztyp T4 beteiligt, aber auch die Typen T1, T10 und T12

werden bei Fällen nachgewiesen. Die Erreger gelangen nicht von außen (wie bei der PAME), sondern nach Eintritt an einem Primärfokus (meist Haut oder Lunge) über den Blutweg ins ZNS.

Immunantwort

Spezifische Antikörper gegen Acanthamöben wurden im Serum nachgewiesen.

Differenzialdiagnose

Durch andere Erreger hervorgerufene fokale Meningoenzephalitiden bzw. schleichend beginnende andere Enzephalitiden.

3. Acanthamöbenkeratitis

Synonym(e)

Bei entsprechendem Zusammenhang: Kontaktlinsen-assoziierte Acanthamöbenkeratitis.

Inkubationszeit

Tage bis Wochen.

Leitsymptome

Augenschmerzen, Visusverlust.

Symptome

Starke Augenschmerzen (oft einseitig), Fremdkörpergefühl im Auge und Beeinträchtigung des Sehvermögens sind die prädominanten Symptome. Typisch ist ein weißliches, entzündliches Ringinfiltrat. Bei Nichtbehandlung: Konjunktivitis, Skleritis oder Uveitis sowie kompletter Verlust des Sehvermögens.

Pathophysiologie

Der Kontakt erfolgt in kontaminiertem Wasser oder durch nicht suffizient gereinigte (meist weiche) Kontaktlinsen. Die Trophoziten dringen in die Kornea, z. B. durch kleinste Läsionen, ein und verursachen eine Keratitis, die sich über Wochen und Monate langsam zur chronisch progressiven ulzerativen Keratitis entwickelt. Das helle Ringinfiltrat besteht aus Leukozyten, Makrophagen und Lymphozyten. Die Ulzeration der Kornea kann in fortgeschrittenen Fällen zur Perforation führen. Meist ist der T4-Typ beteiligt, aber auch die Typen T3, T5, T6, T11, T12 und T15 sind bei Fällen beschrieben worden.

Immunantwort

Makrophagen und Neutrophile sind im Gewebe um die Zysten gehäuft zu finden. Die Makrophagen scheinen eine Rolle beim Schutz gegen Acanthamöben-assoziierte Augeninfektionen zu bieten.

Differenzialdiagnose

Aufgrund von Ko-Infektionen wird die Diagnose oft erschwert. Differenzialdiagnostisch muss die Acanthamöbenkeratitis von Keratitiden abgegrenzt werden, die durch andere Erreger, z. B. *Herpes simplex*, *Pseudomonas aeruginosa* oder Pilze hervorgerufen werden.

Initial wird die Acanthamöbenkeratitis häufig erkannt. Grundsätzlich sollte bei einer Antibiotika-resistenten Keratitis immer an eine Acanthamöbenkeratitis gedacht werden.

4. Kutane Acanthamoebiasis sowie FLA-Pneumonie

Synonym(e)

Granulomatöse Hautinfektion durch *Acanthamoeba*.

Inkubationszeit

Wochen bis Monate.

Leitsymptome

Hautläsionen, Pneumonie.

Symptome

Ulzera, erythematöse Bläschen.

Pathophysiologie

Bei der kutanen Form handelt es sich um eine granulomatöse, entzündliche Hautreaktion. Ausgehend von Hautläsionen ist eine hämatogene Streuung in das ZNS (GAE) und andere Organe möglich. Betroffen sind nicht nur immunkompromittierte Personen. Auch bei der Pneumonie-Form kommt es am Primärfokus zu schweren Entzündungen.

Differenzialdiagnose

Durch andere Erreger (Pilze, Viren, Mykobakterien) hervorgerufene Hautläsionen und Pneumonien bzw. entzündliche Hautreaktionen nach Eindringen eines Fremdkörpers.

5. Granulomatöse Amöbenenzephalitis (GAE)

Verursacht durch *Balamuthia mandrillaris*.

Synonym(e)

Balamuthia-Infektion, „granulomatöse Balamuthia-Enzephalitis“.

Inkubationszeit

Wochen bis Monate.

Leitsymptome

Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, subakuter bis chronischer Verlauf.

Symptome

Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Fieber. Die Symptomatik gleicht der durch Acanthamöben verursachten GAE (fokale granulomatöse Enzephalitis). Der schleichende Beginn der Symptome sowie der chronische Verlauf bis zum Tod sind charakteristisch. Sowohl immunkompetente als auch immunkompromittierte Menschen (v. a. Kinder) werden infiziert.

Pathophysiologie

Nach Aufnahme über den Respirationstrakt oder über Hautverletzungen breitet sich *B. mandrillaris* auf dem

Blutweg oder über den Nervus olfactorius aus. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass auch die orale Aufnahme von *B. mandrillaris* zur GAE führen kann. Der Befall anderer Organe wie z. B. der Haut, der Lunge, der Nieren und der Nebennieren ist möglich. Histopathologisch zeigt eine *B.-mandrillaris*-Infektion eine chronische Entzündung mit zahlreichen Lymphozyten, Monozyten und Plasmazellen. Trophozoiten und Zysten sind vasotrop und tendieren zur Clusterbildung um die Blutgefäße, was der Grund für die Nekrosen im Gehirn sein könnte.

Differenzialdiagnose

Durch andere Erreger (z. B. Acanthamöben, Naeglerien) hervorgerufene (eher fokale) Meningoenzephalitis, herdförmige Meningoenzephalitiden nicht-infektiöser Genese.

6. Amöben als Wirte und Vehikel pathogener Mikroorganismen

Synonym(e)

Vektoren, Trojanische Pferde.

FLA (auch Arten ohne humanpathogene Relevanz) können als Wirte und Vehikel für pathogene Mikroorganismen dienen, die sie als sog. Endozytobionten beherbergen. Bakterien, Viren und sogar Eukaryonten können als Endozytobionten in Amöben gefunden werden und sind insbesondere in den Amöbenzysten vor ungünstigen Umwelteinflüssen (wie z. B. Desinfektionsmittel, Chlor o. ä.) gut geschützt.

Legionellen, Salmonellen, *Campylobacter* spp., Mykobakterien, Chlamydien, Parachlamydien, *Vibrio cholerae*, *Chlamydomyxa pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Francisella tularensis*, *Comamonas acidovorans*, *Burkholderia* sp., *Cryptococcus neoformans*, *Simkania nevegensis*, *Listeria monocytogenes*, Adenoviren, Polioviren, Echoviren, *Mimivirus* („Giant Virus“) und Coxsackie-B3-Viren sind nur einige Beispiele für in FLA (*in vitro* oder *in vivo*) nachgewiesene Endozytobionten, die sich intrazellulär vermehren. Das intrazelluläre Wachstum von Mikroorganismen in zystenbildenden FLA ist oft assoziiert mit einer erhöhten Virulenz dieser Endozytobionten. Nach einer Passage auf Amöben konnte für *Legionella pneumophila* eine höhere Invasivität für epitheliale Zellen bzw. Makrophagen festgestellt werden. Selbst MRSA werden mit FLA assoziiert.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Auf den direkten Erregernachweis kann bei GAE und PAME nicht verzichtet werden. Der Goldstandard für den Nachweis von FLA ist die Kultur auf geeigneten Agarplatten. Bei Verdacht auf GAE und PAME ist Liquor das Untersuchungsmaterial der Wahl (FLA werden meist jedoch erst post mortem histologisch er-

kannt). Bei Verdacht auf Acanthamöbenkeratitis sollten Korneageschabsel, Hornhautabstriche (oder Hornhautepithelproben) bzw. die getragenen Kontaktlinsen im Behälter eingesandt werden. Dabei sollte keine physiologische Kochsalzlösung verwendet werden.

Bei Hautläsionen und FLA-Pneumonien: Nachweis in Hautbiopsien, BAL oder Lungengewebe.

Bei Verdacht auf eine Kontamination von Gewässern, Leitungen, Oberflächen etc. sind Proben des Biofilms Erfolg versprechend. Wasserproben sollten aus dem Uferbereich (Pflanzenbewuchs) entnommen werden.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Untersuchung direkt nach Probenentnahme oder die Kultur auf speziellen Nährmedien bei verschiedenen Temperaturen. Nur durch die kulturelle Diagnostik können das gesamte Spektrum der FLA sowie mögliche Endozytobionten nachgewiesen werden.

Acanthamöben: Bei Verdacht auf GAE ist der mikroskopische Nachweis der vegetativen Stadien im Liquor (Phasenkontrast) zu führen bzw. der kulturelle Nachweis anzustreben. Naeglerien sind gegenüber anderen FLA durch den sog. Flagellaten-Transformationstest zu unterscheiden. *Naegleria fowleri* lässt sich durch den sog. Temperatur-Toleranz-Test nachweisen (Wachstum bei > 40 °C). Die bisher bekannten Fälle von Enzephalitis durch *B. mandrillaris* wurden durch direkten Immunfluoreszenztest an Gehirnschnitten diagnostiziert. Die kulturelle Anzucht ist ebenso wie eine Kultivierung auf animalischen Zelllinien (Vero-Zellen) möglich. Die PCR kann zur gezielten Diagnostik sowie zum Nachweis und zur Speziesdifferenzierung von FLA eingesetzt werden. Der indirekte Erregernachweis ist bei allen Infektionen mit FLA aufgrund der Ubiquität der FLA (und der damit verbundenen Seropositivität der Bevölkerung) nur von geringem diagnostischem Wert.

Befund / Interpretation

Die kulturelle Anzucht ist sensitiv, die Speziesdifferenzierung anhand mikroskopisch sichtbarer, morphologischer Merkmale zielführend. Die PCR ist sehr spezifisch und sensitiv. Eine temporäre Besiedlung der Nasenschleimhaut mit Acanthamöben kommt auch bei Gesunden vor. Insbesondere beim Nachweis von Endozytobionten in Amöben aus menschlichem Untersuchungsmaterial muss eine Beteiligung der Endozytobionten am Krankheitsgeschehen diskutiert werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

In der Regel werden Kombinationstherapien eingesetzt. PAME: hochdosierte systemische und intrathekale Gabe von Amphotericin B und Miconazol, kombiniert mit Rifampicin (oral). GAE: *In vitro* zeigen

Präparate wie Pentamidin oder Ketoconazol, Miconazol, Paromomycin oder Neomycin Wirksamkeit. 2008 wurde auch Miltefosin bei einem GAE-Patienten erfolgreich eingesetzt. Es gibt Hinweise auf weniger virulente Stämme, die auch nach erfolgtem Erregernachweis im Liquor medikamentös erreicht werden können.

Kutane Acanthamöbeninfektion: Itraconazol, Ketoconazol oder Pentamidin, ergänzt z. B. durch Amphotericin B.

Acanthamöbenkeratitis: Kombination von lokal appliziertem Propamidin und Miconazol sowie Ketoconazol; bei fortgeschrittenen Fällen Clotrimazol.

In einigen Fällen ist eine Keratoplastik unumgänglich. Auch eine Kryotherapie wird zur Therapie vorgeschlagen.

Balamuthia-Infektionen: Trimethoprim-Sulphamethoxazol, Pentamidin, Miconazol, Ketoconazol, Phenothiazin oder Albendazol, kombiniert mit Itraconazol. Auch die Kombination Miltefosin + Fluconazol + Albendazol wurde erfolgreich angewandt.

Epidemiologie

Verbreitung

Frei lebende Amöben werden weltweit in Süßwasser (Flüssen, Seen), Meerwasser und in feuchtem Boden gefunden. Acanthamöben wurden in Schwimmbädern, Swimmingpools, Klimaanlage, Befeuchtungsanlagen, Trinkwasserleitungsnetzen, Mineralwasserflaschen, Augenwaschstationen, Dentaleinheiten bei Zahnärzten, Dialysemaschinen und Kontaktlinsenbehältern nachgewiesen. Die Zysten überstehen auch nach Austrocknung noch mehr als 20 Jahre. Die thermophilen Naeglerien wurden aus Badegewässern, Schwimmbecken, Industrieabwässern, Kühlwasser und Trinkwasserversorgungsleitungen isoliert. Nur wenige Isolierungen aus der Umwelt (z. B. aus Staub) sind für *B. mandrillaris* beschrieben.

Wirtsbereich / Reservoir

Acanthamöben: Fische, Reptilien und Säugetiere. *Balamuthia mandrillaris*: Mandrill, Gorilla, Pferde, Hunde und Schafe.

Risikogruppen

PAME: Schwimmer in warmen, kontaminierten Seen/Teichen oder ungenügend gechlorten bzw. desinfizierten Swimmingpools. GAE: Immunkompromittierte Personen (z. B. HIV-Infizierte) bzw. Personen nach Behandlung mit Immunsuppressiva und Zytostatika. Träger unsachgemäß gereinigter (meist weicher) Kontaktlinsen können eine Acanthamöbenkeratitis akquirieren (ca. 20 Fälle/Million Kontaktlinsenträger). Das Tragen der Linsen während des Schwimmens oder Mikroläsionen in der Kornea stellen hierbei eine Risikoerhöhung dar.

Transmission / Vektoren

Das invasive Stadium der Naeglerien ist der Trophozoit, der den Menschen intranasal infiziert. Entlang des Nervus olfactorius gelangen die Naeglerien-Trophoziten in das ZNS. Die Acanthamöben-Infektion erfolgt über die Atemwege, Läsionen bzw. Ulzerationen der Haut oder Schleimhaut. Hämatogen gelangen sie ins ZNS. Auch die Lunge wird als potenzielle Eintrittspforte diskutiert. Der Aufnahmeweg von *B. mandrillaris* gleicht dem von *Acanthamoeba* sp.

Im Tierversuch wurde nachgewiesen, dass intranasal applizierte *B.-mandrillaris*-Trophoziten das Gehirn über den Nervus olfactorius infizieren. Die orale Aufnahme von *B. mandrillaris* kann zur GAE führen.

Prävention / Impfstoffe

Impfstoffe gegen FLA gibt es nicht. Die Vermeidung des Kontakts mit potenziell kontaminiertem Wasser (z. B. Seen mit starkem Pflanzenbewuchs) verhindert die Exposition. Schwimmbäder oder Swimmingpools sind gut zu reinigen und adäquat zu chlören. Wegen der Gefahr einer Kontaktlinsen-assoziierten Acanthamöbenkeratitis ist stets eine gründliche Reinigung von Kontaktlinsen mit amöbizid und zystizid wirkenden Mitteln oder Verfahren notwendig (Kontaktlinsenpflege). Das Schwimmen mit Kontaktlinsen sollte man vermeiden.

Ausbruchmanagement

Im Falle der Verbreitung von FLA bzw. deren Endozytobionten über Trinkwasserleitungen o. ä. kann eine (evtl. mehrfache) Hochchlorung hilfreich sein.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr, Labor für Medizinische Parasitologie, Laborabteilung Medizin, Andernacher Str. 100, 56070 Koblenz
- Medizinische Universität Wien, Klin. Institut für Hygiene, Abt. für Med. Parasitologie, Kinderspitalgasse 15, 1095 Wien, Österreich

Web-Adressen

- Identification/Diagnosis: www.dpd.cdc.gov/dpdx

Schlüsselliteratur

1. Marciano-Cabral F, Cabral G (2003) Acanthamoeba spp. as Agents of Disease in Humans. *Clinical Microbiology REVIEWS*, pp 273–307
2. Martinez AJ (1985) Free-living-amebas; natural history, prevention, diagnosis, pathology, and treatment of disease. CRC Press, Boca Raton

Amöben-Colitis

- ▶ Entamoeba histolytica

Amöben-Dysenterie

- ▶ Entamoeba histolytica

Amöbenleberabszess

- ▶ Entamoeba histolytica

Amöbenruhr

- ▶ Entamoeba histolytica

Amöbiasis

- ▶ Entamoeba histolytica

Amöbom

- ▶ Entamoeba histolytica

Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN)

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Analkarzinom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Anämie, aplastische

- ▶ Parvoviren

Anämie, normochrome aplastische

- ▶ Parvoviren

Ancylostoma spp.

- ▶ Hakenwürmer

Andes-Virus

- ▶ Hantaviren

Angina Plaut-Vincent

- ▶ Fusobacterium
- ▶ Treponemen

Angina tonsillaris

- ▶ Streptococcus pyogenes

Angina ulceromembranacea

- ▶ Treponemen

Angioödem

- ▶ Trichophyton interdigitale

Angiostrongyliasis

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Angiostrongylus cantonensis

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Anisakiasis

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Anisakis spp.

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Anogenitales Karzinom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Anopheles spp.

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Anopheles-A-Virus

- ▶ Bunyaviren

Anthrax

- ▶ Bacillus anthracis
- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte

Antibiotikaresistenz: Entstehung, Mechanismen und klinische Bedeutung

HEINRICH K. GEISS

Die Behandlung von Infektionen ist durch die Gabe von Antibiotika prinzipiell eine kausale Therapie, weil durch den Einsatz dieser Medikamentengruppe gezielt die Ursache der Erkrankung beseitigt wird. Gleichzeitig weist sich diese Therapieform durch eine weitere Besonderheit aus, indem mikrobielle Lebensformen entweder abgetötet (Mikrobizidie) oder zumindest im Wachstum gehemmt (Bakterio- oder Fungistase) werden. Grundsätzlich ist das Ziel einer antiinfektiven Therapie, gezielt den infektionsverursachenden Erreger auszuschalten, was aber – zumindest bei den Bakterien – niemals möglich sein wird, da der Wirkmechanismus z. B. von Antibiotika zu einer un-differenzierten Schädigung bakterieller Strukturen führt und somit nicht selektiv wirkt. Da der Mensch mit einer nahezu unüberschaubaren Vielfalt von Mikroorganismen besiedelt ist, werden bei jeder antiinfektiven Therapie auch in unterschiedlichem Umfang nicht infektionsauslösende Mikroorganismen abgetötet werden, was immer zu einer Beeinträchtigung der normalen körpereigenen Flora führt. Neben den substanzbedingten Schädigungen der einzelnen Medikamente kommt es damit auch zu negativen ökologischen Effekten, die sich zum einen in der Störung z. B. der Darmflora mit der Folge einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe aber auch, vom Betroffenen un bemerkt, in der Entwicklung von Resistenzen gegen Antibiotika manifestiert. Dieser hochkomplexe biologische Vorgang hat weit reichende Folgen, deren Auswirkungen uns immer mehr bewusst werden und uns teilweise vor schwerwiegende therapeutische Probleme, besonders bei schwerkranken Patienten, stellen. Wir müssen bedenken, dass eine gezielte medikamentöse Behandlung von Infektionen erst seit rund 100 Jahren durch die grundlegenden Arbeiten von Paul Ehrlich mit der Entwicklung des Salvarsan möglich wurde. Die Weiterentwicklung dieser Substanzklasse durch Gerhard Domagk mit der Entwicklung der Sulfonamide und durch Alexander Fleming aufgrund seiner Entdeckung des Penicillins führte in den Jahren nach dem Zweiten Weltkrieg zum flächendeckenden erfolgreichen Einsatz von Antibiotika. Die Entwicklung immer neuer Substanzen veranlasste 1969 den US-amerikanischen Chirurgen General W. H. Stewart zu der – heute geradezu als Hybris anzusehenden – Aussage, dass mit der Verfügbarkeit von Antibiotika „es an der Zeit sei, das Buch der Infektionskrankheiten zu schließen“. Heute stehen wir sozusagen vor dem Scherbenhaufen unseres irrationalen Umgangs mit Antibiotika und manche sprechen mittlerweile vom Beginn der postantibiotischen Ära. Man hat zwar

schon sehr frühzeitig das Phänomen der Antibiotikaresistenz und deren Entwicklung durch unkritischen Antibiotikaeinsatz erkannt, unterlag aber dem Irrglauben, dass die pharmazeutische Forschung in der Lage sei, jederzeit neue Substanzklassen zu entwickeln und damit den Bakterien immer einen Schritt voraus zu sein. Inzwischen hat man aber erkennen müssen, dass eher das Gegenteil der Fall ist. Die Forschung der letzten Jahre hat uns gezeigt, welche Plastizität das bakterielle Genom aufweist, und wie hoch die Flexibilität und Reaktionsfähigkeit auf Umwelteinflüsse ist, dass es sich nicht um Reaktionsmuster einzelner Zellen, sondern meist um eine abgestimmte Antwort komplexer Systeme handelt.

Dass es sich bei der Antibiotikaresistenz von Bakterien nicht um eine grundsätzlich evolutionär neue Eigenschaft handelt, ist offensichtlich. Arten der Gattung *Streptomyces* produzieren eine Vielzahl unterschiedlicher Antibiotika, entweder als zufällige Stoffwechselzwischenprodukte oder als Bacteriocine im Sinne von Abwehrstoffen. Da der Produzent selbst und seine Artgenossen vor diesen – im weitesten Sinne – Giftstoffen geschützt ist, muss er offensichtlich Mechanismen besitzen, die diesen Schutz vermitteln. Somit ist die genetische Information über Antibiotika-inaktivierende bzw. -neutralisierende Eigenschaften bei einer Reihe von Bakterienarten eine inhärente Eigenschaft, die seit Milliarden von Jahren existiert. Darüber hinaus sind einzelne Bakterienarten von Natur aus resistent gegen bestimmte Antibiotika, da ihr Zellwandaufbau den Zugang des Antibiotikums zum Wirkort nicht zulässt (z. B. *Pseudomonas aeruginosa* und Penicillin oder Enterokokken und Aminoglykoside). Diese natürliche Resistenz stellt bei der Vielzahl der heute verfügbaren Substanzen für eine erfolgreiche Therapie kein grundsätzliches Problem dar. Von entscheidender Bedeutung ist heute die generelle Eigenschaft von Bakterien, Resistenzmechanismen auf unterschiedliche Art und Weise zu erwerben und sich dadurch der Wirkung von Antibiotika zu entziehen.

Die Resistenz gegen Antibiotika entsteht auf unterschiedliche Art und Weise. Zum einen erfolgt dies über eine Mutation, die zur Entwicklung eines völlig neuen Resistenztyps führt. Als Beispiel können die Resistenzen gegen Chinolone oder Oxazolidinone genannt werden, beides Substanzklassen, die in der Natur in dieser Form nicht vorkommen. Da aber für die Ausprägung einer klinisch relevanten Resistenz gegen Chinolone mehrere Mutationen zusammenkommen müssen (z. B. sind dies bei Enterobakterien Mutationen, die die Topoisomerase II und IV verändern und zusätzlich solche, die die Hochregulierung von Effluxpumpen und die Zellwandpermeabilität reduzieren), reicht die normale Mutationsfrequenz, sie liegt etwa bei 10^{-9} – 10^{-10} pro Gen, bei weitem nicht aus. Hierzu sind nur Erreger mit speziellen Hypermutationen in der Lage, deren Mutationsfrequenz im Vergleich zu

normalen Zellen rund 200fach erhöht ist. Diese Hypermutation entsteht durch Ausschalten des Korrekturlese- und DNA-Mismatch-Reparatursystems, das normalerweise DNA-Kopierfehler korrigiert. Vorübergehend kann diese Hypermutation auch durch das bakterielle SOS-System induziert werden, eine Stressreaktion, die die Expression und Funktion von alternativen DNA-Polymerasen mit reduzierter Kopiergenauigkeit umfasst. Dieses SOS-System scheint insbesondere bei ruhenden oder langsam wachsenden Zellen als Induktor von Resistenzmutationen von Bedeutung zu sein.

Neben der Resistenzentstehung durch Mutation steht der viel häufiger vorkommende extrazelluläre Erwerb von klinisch relevanten Resistenzmechanismen im Vordergrund. Hierbei werden die für die Resistenz kodierenden Gene, die entweder in Plasmiden, Transposons, Intergons oder als Genkassetten bzw. als Genfragmente von abgestorbenen Zellen vorkommen, von neuen Wirtszellen durch horizontalen Transfer über Transformation, Translokation oder Konjugation aufgenommen. Dabei hat man mittlerweile herausgefunden, dass diese Weitergabe nicht nur innerhalb einer Bakterienart, sondern über die Speziesgrenzen hinaus erfolgen kann. Für die Weiterentwicklung und Evolution von bestimmten Resistenztypen (z. B. bei ESBL) sind dann aber wiederum (Punkt-)Mutationen verantwortlich.

Es lassen sich 3 grundsätzliche Resistenzmechanismen unterscheiden:

- **Inaktivierende Enzyme.** Hierbei werden durch definierte bakterielle Enzyme Antibiotikamoleküle gespalten. Diese Wirkung ist hochselektiv, d. h., dass z. B. eine Betalaktamase ausschließlich gegen Betalaktam-Antibiotika wirksam ist, wobei wiederum eine bestimmte Betalaktamase nicht alle Substanzen dieser Klasse inaktivieren kann. Dieser Resistenztyp ist in seiner Vielfalt nahezu unüberschaubar und umfasst neben den Betalaktamasen Enzyme, die Aminoglykoside, Makrolide, Streptogramine, Rifamycine, Fosfomycin und Chloramphenicol inaktivieren. Die Wirkung dieser Enzyme erfolgt durch Hydrolyse oder durch Adenyl-, Acetyl- und Phosphotransfer. Die bei weitem umfangreichste Gruppe sind die Betalaktamasen, bei denen mittlerweile über 300 verschiedene Einzelenzyme beschrieben sind (www.lahey.org). Ihre Klassifizierung erfolgt anhand ihrer Primärstruktur in 4 molekularen Klassen A–D oder auf der Basis ihres Substratspektrums und ihrer Antwort auf unterschiedliche Inhibitoren in eine Reihe von funktionellen Gruppen. Die Klassen A, C und D besitzen in zentraler Position einen Serinrest, während die Enzyme der Klasse B zentral ein Zink-Ion haben und deshalb auch als Metallo-Betalaktamasen bezeichnet werden. Ursprünglich hatten die Beta-Laktamasen ein auf einzelne Substanzen be-

schränktes Wirkspektrum (Penicillinase und Penicillin), jedoch wurde dieses Spektrum durch die Einführung neuer Antibiotika, die häufig nur eine Weiterentwicklung oder geringgradige chemische Modifikation älterer Substanzen darstellten ständig breiter, was zu der Bezeichnung Extended-spectrum-Beta-Laktamasen (ESBL) führte. Verschiedene dieser Enzymfamilien (TEM, SHV, CTX) sind von zunehmender klinischer Bedeutung und bedingen eine erhebliche Einschränkung unserer therapeutischen Möglichkeiten. Meist sind die betroffenen Enterobakterien nur noch gegen Carbapeneme empfindlich. Deren weit verbreiteter Einsatz vor allem in Asien führt aber mittlerweile zu einem deutlichen Anstieg bei der Ausbreitung von Carbapenemasen, so dass nunmehr weltweit bereits Infektionen durch gramnegative Bakterien beschrieben werden, für deren Behandlung nur noch wenige sehr alte und meist hochtoxische Antibiotika (z. B. Colistin) zur Verfügung stehen. Diese Metallo-Betalaktamasen breiten sich vor allem über *Pseudomonas*-Arten und *Acinetobacter spp.* aus.

- **Modifizierung der Zielstruktur.** Jedes Antibiotikum besitzt einen definierten Wirkmechanismus der sich durch die Interaktion der Substanz mit einer Zielstruktur entweder in der Zellwand oder der Zellmembran bzw. intrazellulär durch Hemmung der Nukleinsäure-, Protein- oder der Folatsynthese auszeichnet.

Die Veränderung der Zielstruktur kann grundsätzlich über drei Wege erfolgen: zum einen durch die Aufnahme genetischen Materials: So entsteht die Oxazillin-Resistenz bei Staphylokokken durch die Aufnahme des *mecA*-Resistenzgens, das natürlicherweise bei der weltweit als Tierkommensale verbreiteten Art *Staphylococcus sciuri* vorkommt. Bei einigen wenigen Klonen von *S. aureus* kann dieses Gen in einen speziellen molekularen Vektor, der staphylococcal chromosomal cassette (SCC) eingebaut werden. Es determiniert die Bildung eines veränderten Penicillin-Binde-Proteins (PB-P2A), das eine geringe Affinität für Beta-Laktam-Antibiotika aufweist und so als Surrogat für die nativen Staphylokokken-PBPs dient. Auf diese Weise kann auch in Gegenwart von Beta-Laktam-Antibiotika eine funktionstüchtige Zellwand synthetisiert werden. Auf ähnliche Weise kommt es zur Penicillinresistenz bei Pneumokokken. Der Erwerb spezieller Gene führt über die Bildung einer modifizierten Dihydrofoloreduktase zur Resistenz gegenüber Trimethoprim. Eine Mutation an der Gyrase-A-Untereinheit bedingt die Resistenz bei Chinolonen, eine Mutation am 30S-Ribosom zur Resistenz gegen Streptomycin bzw. eine Punktmutation im Bereich des Peptidyltransferasezentrums der Domäne V der 23S-rRNA der 50S-Untereinheit

des Ribosoms führt zu einer Resistenz gegen Linezolid.

Enzymatische Modifikationen von Zielstrukturen für eine Antibiotikawirkung können weiterhin zur Resistenzentwicklung führen wie z. B. die 23S-rRNA-Methylase zu einer Resistenz gegen Erythromycin oder die D-Ala-D-Lac-Ligase zu einer Resistenz gegen Vancomycin.

- **Verhinderung des Zugangs zur Zielstruktur.** Dies erfolgt zum einen durch Veränderung von Porinstrukturen (outer membrane protein – OMP) in der Zellwand, wodurch das Einfließen der Wirkstoffmoleküle verlangsamt oder verhindert wird. Ein klassisches Beispiel ist der Verlust des D2-Proteins (auch OprD genannt) bei *Pseudomonas aeruginosa*, was zu einer kompletten Resistenz gegen Carbapeneme führt, während andere Antibiotika hiervon nicht betroffen sind.

Zum anderen existiert eine Vielzahl von aktiven Effluxmechanismen, die eine generelle Entgiftungsfunktion der Zelle wahrnehmen, indem sie über spezielle Pumpen Antibiotika aus der Zelle transportieren. Bei Bakterien spielen vor allem 5 chromosomal kodierte Familien dieser MDR- (multidrug resistance) Effluxpumpen eine wichtige Rolle: die resistance nodulation division (RND) Familie, die major facilitator superfamily (MFS), die staphylococcal multiresistance (SMR), die multidrug and toxic compound extrusion (MATE) Familien sowie die ATP binding cassette (ABC) MDR Transporter. Die vier letztgenannten sind in der Zytoplasmamembran lokalisiert, die RND-Familie dagegen besteht aus 3 Komponenten: einem in der inneren Membran gelegenen Transporter-Efflux-Protein, einem periplasmatischen, akzessorischen Protein sowie einem in der äußeren Membran lokalisierten Proteinkanal (outer membrane protein – OMP oder outer membrane factor genannt). Effluxpumpen können entweder spezifisch für eine einzelne Substanz sein oder können auch eine Reihe strukturell verschiedener Antibiotikaklassen transportieren.

Aus diesen Ausführungen wird die weiter oben getroffene Feststellung über die Vielfalt der Reaktionsmuster von Mikroorganismen auf exogene Noxen deutlich. Dabei besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Art und der Dauer einer Antibiotikaexposition und der Entwicklung und Ausbreitung einer Resistenz gegen die jeweils eingesetzte Substanz. Allerdings geht die Expression von Resistenzmechanismen bei den Bakterien meist auch mit einem Verlust der Fitness einher, was sich z. B. in einem veränderten Wachstumsverhalten zeigen kann. So kann bei stark in den Stoffwechsel eingreifenden Resistenzmechanismen beobachtet werden, dass es bei Beendigung des Selektionsdruckes zu einer Reversion der Resistenz

kommt und die Bakterien wieder empfindlich gegen das jeweilige Antibiotikum werden. Dass hiermit aber keineswegs die Information für den Resistenzmechanismus verloren geht, wird durch die Tatsache belegt, dass nach erneuter Antibiotikaexposition das jeweilige Resistenzmuster wieder sehr schnell in dieser Population auftritt.

All diese Faktoren spielen sicherlich eine wichtige Rolle bei den unterschiedlichen Ausbreitungstypen der Resistenz. Die individuelle Resistenzausbildung betrifft immer nur einzelne oder wenige Patienten, eine Ausbreitung dieser Stämme findet nur in geringem Umfang statt. Ein Beispiel hierfür ist das sehr schnelle Auftreten von *S. epidermidis* mit einer Resistenz gegen Cephalosporine oder Chinolone auf der Haut von Patienten, die im Rahmen einer perioperativen Prophylaxe über einen verlängerten Zeitraum (meist genügen bereits 2–3 Tage) Antibiotika erhalten. Eine Übertragung dieser Stämme auf das Krankenhauspersonal oder andere Patienten erscheint zwar als wahrscheinlich, spielt aber epidemiologisch offensichtlich keine Rolle. Der Grund hierfür scheint am ehesten in der geringen epidemischen Potenz dieser Isolate zu liegen. Anders sieht die Situation bei gramnegativen Bakterienarten aus, hier vor allem bei Enterobakterien und Pseudomonas-Arten, die sich lokal auch aufgrund ihrer Fähigkeit, die unbelebte Umwelt dauerhaft zu besiedeln, festsetzen können und dann häufig verniedlichend als „Hauskeime“ bezeichnet werden. Oft handelt es sich hier um ein bestimmtes Spektrum von antibiotikaresistenten Infektionserregern, die vom Personal auf Intensivpatienten übertragen werden und früher oder später dort Infektionen hervorrufen. Auf diese Weise wird das therapeutische Spektrum eingeschränkt und führt zwangsläufig zu einem weiteren Selektionsdruck mit konsekutiver Ausweitung der Antibiotikaresistenz. Bestimmte Klone können sich so auch regional ausbreiten. Beispiele für die regionale und auch überregionale Ausbreitung bietet die Epidemiologie von Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA). Epidemiologische Typisierungsverfahren zeigen z. B. für Deutschland unterschiedliche Verteilungsmuster von definierten Klonen, die sich aber in ihrem Resistenzmuster nicht unterscheiden. Ein anderes Beispiel über die regionale Ausbreitung ist das immer wieder beobachtete regional gehäufte Auftreten von so genannten community-acquired MRSA, die nichts mit den typischen MRSA in Krankenhäusern gemeinsam haben, sich aber durch das Vorkommen hochvirulenter Eigenschaften (PVL-Toxin) auszeichnen. Eine längerfristige Etablierung dieses Erregers in einer Region kann aber nicht beobachtet werden, ohne dass man hierfür eine plausible Erklärung hat.

Die globale Ausbreitung bestimmter antibiotikaresistenter Klone hat man erstmals in den 1970er Jahren beobachtet, als es von Thailand ausgehend zu einer

weltweiten Verbreitung Beta-Laktam-resistenter Gonokokken kam. Wesentlich dramatischer stellt sich allerdings die Verbreitung von MRSA dar. Evolutionsgenetische Analysen haben gezeigt, dass das *mecA*-Gen weltweit mindestens 20-mal und in mindestens 5 phylogenetisch unterschiedlichen Linien auf Methicillin-empfindliche Stämme übertragen wurde und sich von diesen Ursprungsklonen weltweit ausgebreitet hat. Faktoren, warum sich die einzelnen phylogenetischen Linien in verschiedenen Kontinenten durchgesetzt haben, sind weitgehend unbekannt und belegen wieder einmal, dass unser Wissen über die Welt der Mikroorganismen noch relativ gering ist. Dass angesichts dieser für die medizinische Versorgung bedrohlichen Situation akuter Handlungsbedarf besteht, ist inzwischen allseits bekannt und es wurde sowohl national als auch international bis hin zur WHO-Ebene eine Vielzahl von Stellungnahmen, Vorschlägen und Aktionsplänen erarbeitet. Sie laufen letztendlich alle auf die gleichen Kernpunkte hinaus: rationaler Umgang mit Antibiotika, Einschränkung des Einsatzes von Antibiotika in Tiermast und Agrarwirtschaft, Förderung der Forschung und Entwicklung von neuen Antibiotikaklassen insbesondere mit einem Wirkspektrum im gramnegativen Bereich, Verbesserung der Infektionsprävention in Krankenhaus und Praxis durch Umsetzung von Hygienemaßnahmen. Doch kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, dass diese Botschaften noch nicht in genügendem

Umfang bei den Anwendern und Verschreibern an der Basis angekommen sind. Dies hängt vor allem damit zusammen, dass bei vielen Ärzten der Blick ausschließlich auf den einzelnen Fall fokussiert ist, dass ihnen die Gefahr eines Antibiotikaeinsatzes mit der zwangsläufigen Entwicklung von Resistenzen gar nicht bewusst ist und dass damit die ökologischen Folgen für die Allgemeinheit ausgeblendet werden. Wir leben heute in einer Welt, in der die Erkenntnis immer mehr Raum greift, dass nur der schonende Umgang von natürlichen Ressourcen langfristig das Überleben der Menschheit sichern kann. Gleiches gilt auch für die Ressource „Antibiotika“, wenn wir tatsächlich den Rückfall in die präantibiotische Ära sicher verhindern wollen.

Literatur

3. Derenski S (2005) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis* 40:562–573
4. Jacoby GA, Munoz-Price LS (2005) The new beta-lactamases. *N Eng J Med* 352:380–391
5. Livermore DL (2003) Bacterial resistance: Origin, epidemiology and impact. *Clin Infect Dis* 36:S11–S36
6. Piddock LJV (2006) Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clin Microbiol Rev* 19:382–402
7. Sykes R (2010) The 2009 Garrod Lecture: The evolution of antimicrobial resistance: a Darwinian perspective. *J Antimicrob Chemother* 65:1842–1852

Apeu-Virus

- ▶ Bunyaviren

Apoi-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Apophysomyces elegans

- ▶ Mucorales

Appendizitis

- ▶ Bacteroides
- ▶ Bilophila
- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ *Porphyromonas*
- ▶ Taenien

Aquariengranulom

- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)

Arcanobacterium

OLIVER NOLTE

Erreger

Synonym(e)

Arcanobacterium haemolyticum: *Arcanibacterium haemolyticum*

Arcanobacterium bernardiae: *CDC coryneform group 2*, *Arcanibacterium bernardiae*, *Actinomyces bernardiae*

Arcanobacterium pyogenes: *Bacillus pyogenes*, *Arcanibacterium pyogenes*, *Actinomyces pyogenes*, *Corynebacterium pyogenes*

Erregerspezies

Gattung: *Arcanobacterium*. Arten: *Arcanobacterium haemolyticum*, *A. bernardiae*, *A. pyogenes* und mind. sechs weitere, klinisch unbedeutende Arten

Taxonomie

Bacteria; Firmicutes; Phylum: Actinobacteria; Order: Actinomycetales; Familie: Actinomycetaceae; Gattung: *Arcanobacterium*

Historie

Erstmals 1946 von MacClean aus klinischen Materialien erkrankter Soldaten isoliert und bis 1982 der Gattung *Corynebacterium* zugeordnet, seither als *Arcanobacterium haemolyticum* klassifiziert. *A. bernardiae* und *A. pyogenes* waren früher bei den *Actinomyces*-Arten klassifiziert.

Morphologie

Schlanke, unregelmäßige, vor allem nach längerer Bebrütung auch kokkoide, häufig diphtheroid gelagerte, grampositive Stäbchen.

Genom

Kein Genom sequenziert. 16S rDNA-Gen: *A. haemolyticum* DSM 20595 Ac.-Nr. AJ234059; *A. pyogenes* NCTC 5224 Ac.-Nr. X79225

Vermehrung

Fakultativ anaerobe, kapnophile, langsam wachsende, mesophile Bakterien.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Wenig untersucht, Phospholipase D (PLD) offenbar Virulenzfaktor.

Erkrankungen**Allgemein:**

Entzündungen des Rachenringes mit generalisierten Hautexanthenen, Hauteiterungen, Abszesse, Sinusitiden, Bakteriämien.

Seltene Erkrankungen:

Durch *A. haemolyticum*: Sepsis/Bakteriämie, peritonsillärer Abszess, rezidivierende Cystitis, STI
Durch *A. pyogenes*: Sepsis, Protheseninfektionen, Endocarditis

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Fieber, Halsschmerzen, Rötung, gelegentlich exsudative Entzündungen.

Symptome

Kopfschmerzen bei Sinusitis.

Pathophysiologie

Nicht ausreichend untersucht.

Immunantwort

Offenbar werden neutralisierende Antikörper gegen PLD gebildet.

Differenzialdiagnose

Infektionen durch β -hämolisierende Streptokokken oder respiratorische Viren.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

► Aktinomyzeten

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: schlanke, unregelmäßige, grampositive, schwach säurefeste Stäbchen.

Kultur: Mikrokolonien nach 24 h schon recht groß, nicht fädig, mit β -Hämolyse; Makrokolonien rund, leicht erhaben, durchsichtig oder opaleszierend, 1,5–2,5 mm groß.

Differenzierung: die Erreger sind Katalase-negativ; fermentative Stoffwechselendprodukte sind Essigsäure und Milchsäure; Differenzierung bis zur Spezies anhand physiologischer Leistungen, bspw. mit kommerziellen Systemen. *A. haemolyticum*: synergistische Hämolyse mit *Rhodococcus equi*, Inhibition der *S. aureus*-Hämolyse.

Sensibilitätsprüfung: mittels Agardiffusionstest möglich.

Befund / Interpretation

► Aktinomyzeten

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Vorzugsweise Erythromycin; *in vitro* gut wirksame β -Lactame scheinen *in vivo* nicht ausreichend wirksam zu sein.

Resistenz

Resistenzen gegen TMP sind beschrieben.

Epidemiologie**Verbreitung**

Wahrscheinlich weltweites Vorkommen der Erreger und Erkrankungen. Der Erreger wird offenbar häufig übersehen.

Wirtsbereich / Reservoir

A. pyogenes gilt als wichtiger veterinärmedizinischer Erreger.

Risikogruppen

Sporadisches Auftreten; Häufigkeitsgipfel der durch *A. haemolyticum* bedingten Pharyngitiden im Kindes- und jungen Erwachsenenalter.

Transmission / Vektoren

Tröpfcheninfektion

Prävention / Impfstoffe

Keine.

Ausbruchsmangement

Nicht zutreffend.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Prof. Dr. med. K. P. Schaal, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn, Tel. 0228-287-110 29, Fax: 0228-287-191 46, E-Mail: schaal@mibio3.med.uni-bonn.de

Web-Adressen

Keine bekannt.

Schlüsselliteratur

1. Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) (2009) Mikrobiologische Diagnostik 2. Auflage Thieme Verlag
2. Schaal K, Yassin A, Stackebrandt E (2006) The Family Actinomycetaceae: The Genera Actinomyces, Actinobaculum, Arcanobacterium, Varibaculum, and Mobiluncus. In: The Prokaryotes, Verlag Springer New York, S 430–537

Arenaviren

HERBERT SCHMITZ

Erreger

► Lassa-Virus, Junin-Virus, Lymphozytäres Choriomeningitis-Virus u. a.

Synonym(e)

Lymphozytäres Choriomeningitis-Virus = LCMV.

Erregerspezies

Die Familie der Arenaviridae umfasst 24 Spezies; mindestens sechs davon spielen bei menschlichen Erkrankungen eine Rolle. Fast alle bislang bekannten Arenaviren sind in Nagetieren (Ausnahme Tacaribe-Virus) beheimatet, wo sie zu asymptomatischen Infektionen führen.

Taxonomie

In der Familie der Arenaviridae unterscheidet man grundsätzlich zwischen Altwelt- (LCMV, Lassa-, Mobala-, -Mopeia-, Ippy-, Lujo-Virus) und Neuweltarenaviren (Junin-, Machupo, Guanarito-, Pichinde-, Tacaribe-, Sabia-Virus). Für den Menschen sind besonders das Lassa-Virus, das Junin-Virus und das lymphozytäre Choriomeningitis-Virus bedeutsam.

Historie

Das Junin-Virus (Junin: Ort in der Nähe von Buenos

Aires) wurde 1958 als Erreger des Argentinischen Hämorrhagischen Fiebers isoliert, das bereits 1955 detailliert in Rahmen von Epidemien beschrieben worden war. Bereits seit 1934 ist das LCMV bekannt. 2008 trat in der Nähe von Lusaka, Sambia bei mehreren Menschen ein schweres hämorrhagisches Fieber auf, das durch ein neues Altwelt-Arenavirus (Lujo-Virus) verursacht worden war.

Morphologie

Arena-Viruspartikel sind polymorph (80–300 nm) und sehen im EM durch Einlagerung von Ribosomen wie mit Sand (lat. Arena) bestreut aus. Das Virion enthält zwei zirkuläre Kapside, welche die ringförmige L = long und S = short RNA umhüllen. Die zwei Kapside sind zusammen von einer Lipidhülle umgeben. Die Kapsomeren beider Strukturen bestehen aus dem Nukleoprotein (NP) (ca. 60 kD). Auf der Hülle befinden sich zwei Glykoproteine G1 (Rezeptorprotein; ca. 44 kD) und G2 (Transmembranprotein: ca. 35 kD).

Genom

Die Arenaviren gehören zu den Negativstrang-Viren und sind entfernt mit Nairoviren (Bunyaviridae) verwandt. Die RNAs des S-Gens (3,4 kb) und des L-Gens (7 kb) haben „Ambisense“ Struktur. Auf dem S-Gen wird das GP-Vorläuferprotein in Positiv-Strang-Richtung und das NP in Negativ-Strang-Richtung abgelesen. Dazwischen befindet sich ein „Stemloop“, eine intergenetische Region. Ähnlich ist das L-Gen aufgebaut, das für die RNA-abhängige RNA-Polymerase und für ein Zinkfingerprotein (Z-Protein) codiert.

Vermehrung

Arenaviren vermehren sich in einer Vielzahl von Säugtierzellen (z. B. Vero E6) und binden mit ihrem GP1 an Alpha-Dystroglycan auf der Zelloberfläche. Nach Aufnahme in die Zelle steuert der Ribonukleoprotein-Komplex die Transkription im Zytoplasma. Das Vorläufer-GP wird durch eine zelluläre Protease in GP1 und GP2 gespalten. Das Z-Protein assoziiert mit der Zytoplasmamembran und kann auch ohne die Glykoproteine der Hülle ein Budding auslösen. Dabei entstehen in großer Zahl nicht infektiöse, virusartige Partikel, die jedoch nach Transfektion eine Infektion auslösen können. In Gewebekultur werden bei hoher Infektionsrate „defekte interferierende“ Partikel gebildet, die teilweise defekte virale Genome enthalten.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

In vivo können im Verlauf der Arenavirus-Infektionen sehr hohe Virustiter erreicht werden. Arenaviren mit geringen Replikationsraten scheinen weniger pathogen zu sein. Bei vielen Arenaviren wie dem Lassa-Virus, dem Junin-Virus und dem LCMV besteht bei Infektion von Menschen ein deutlicher Neurotropismus. Verschiedene Isolate von Arenaviren zeigen eine ausgeprägte Antigenvariabilität, sowohl hinsichtlich der B-Zell- wie auch der T-Zell-Immunität.

Erkrankungen

1. L Argentinisches Hämorrhagischer Fieber

Synonym(e)

Argentinisches Hämorrhagischer Fieber = AHF.

Inkubationszeit

5–14 Tage.

Leitsymptome

Hohes Fieber, Gerinnungsstörungen, erhöhte Leberwerte.

Symptome

Der klinische Verlauf ist der eines Lassafiebers vergleichbar. Allerdings kommt es im Gegensatz zum Lassafieber fast immer auch zu einer schweren Enzephalitis. Auch die Mortalität ist höher.

Arenavirus-bedingte hämorrhagische Fieber durch das Machupo-Virus (Bolivianisches Hämorrhagische Fieber), durch das Sabbia-Virus oder das Guanarito-Virus (Neuwelt-Arenaviren) verlaufen beim Menschen ähnlich wie das AHF, sind aber bislang selten.

Pathophysiologie

▶ Lassafieber.

Immunantwort

Im weiteren Verlauf der Arenavirus Infektion kommt es neben der humoralen Immunantwort auch zu einer ausgeprägten T-Zellantwort. Generell spielen für die Kontrolle der Arenavirus-Vermehrung CD8(+)-Zellen eine entscheidende Rolle, wie vor allem bei Studien am LCMV gezeigt werden konnten. Beim LCMV aber auch beim Lassa-Virus sind einige CD4(+)-Zellleptope stark stammesspezifisch, sodass möglicherweise keine komplette Kreuzimmunität nach durchgemachter Infektion mit einem Stamm besteht.

Die Antikörperbildung ist beim Menschen vorwiegend gegen das Nukleokapsid gerichtet. Antikörper gegen die Hülle, also auch neutralisierende Antikörper, werden sehr zögerlich, evtl. erst Monate nach einer frischen Infektion gebildet. Dies wird auf die starke Glykosylierung der Hüllproteine zurückgeführt.

Differenzialdiagnose

Wegen der lokalen Verbreitung der Arenaviren in bestimmten Nagern kommt eine Infektion mit den Neuwelt-Arenavirus-Infektionen vor allem in Südamerika vor. Zur Abgrenzung von anderen tropischen Infektionen: ▶ Arenaviren.

2. Lymphozytäre Meningitis

Inkubationszeit

3–10 Tage.

Leitsymptome

Kopfschmerz, Fieber, Pneumonie, aseptische Chorio-

meningitis (Virusenzephalitis ohne Beteiligung des Nervengewebes).

Symptome

Durch das LCMV kommt es, allerdings sehr selten, wenn man die Verbreitung des Virus auf der Nordhalbkugel der Erde in Hausmäusen bedenkt, zu einer lymphozytären Meningitis beim Menschen. Die Krankheit beginnt ähnlich wie das Lassafieber mit hohem Fieber, Muskelschmerzen und Abgeschlagenheit. Auch eine Lungen- oder Leberbeteiligung kann vorkommen. Erst in der zweiten Krankheitswoche stellen sich neurologische Symptome ein und Virus wird im Liquor nachweisbar. Tödliche Erkrankungen sind selten.

Möglicherweise können die Viren in der Schwangerschaft auch intrauterine Infektionen auslösen. Südamerikanischen Weißbüschel-Affen (*Callitrix jachus*) infizierten sich an Mäusen in deutschen Zoos mit LCMV und bekamen eine lebensbedrohliche Hepatitis.

Pathophysiologie

Die LCMV-infizierte Maus dient in einigen Forschungslaboratorien dem Studium immunologischer Phänomene. Bei Arenaviren, insbesondere aber beim LCMV, kann das Phänomen der Immuntoleranz in der Maus beobachtet werden. Bei Infektion der Nager in utero oder bei der Geburt entwickelt sich eine Viruspersistenz ohne schwere klinische Symptome. Die Tiere sind allerdings steril. Dagegen werden bei erwachsenen Mäusen mit kompetentem Immunsystem schwere Krankheitssymptome und eine Elimination des Virus beobachtet. Ein Transfer von Immunzellen (T-Zellen) kann auch beim neonatal infizierten, immuntoleranten Tier zu Krankheit und Viruselimination führen. Für die Kontrolle der Virusinfektion ist die T-Zell-Immunität verantwortlich. Für die endgültige Elimination des Virus scheint aber auch die Bildung neutralisierender Antikörper wichtig zu sein.

Immunantwort

Entscheidend für die Kontrolle von LCMV In Maus und Mensch ist die T-Zell-Immunität. Bei einer akuten Infektion lassen sich sowohl IgG wie IgM Antikörper gegen das Nukleokapsid nachweisen. Diese werden meist mit der indirekten Immunfluoreszenz bestimmt. Wie beim Lassa-Virus entwickeln sich neutralisierende Antikörper sehr spät nach Krankheitsbeginn.

Differenzialdiagnose

Hohes Fieber, Pneumonien, Virusenzephalitiden. Intrauterine Infektionen.

Diagnostik

Alle Arenaviren: Meist sind die Aminotransferasen früh erhöht, ebenso die LDH, sodass auch an eine He-

patitis A, B, C gedacht werden kann. Bei der lymphozytären Choriomeningitis steht aber die ZNS-Symptomatik im Vordergrund.

Die schnelle Abklärung einer akuten Infektion mit Arenaviren kann nur im Labor mittels einer breit gefächerten PCR Diagnostik erfolgen. Hierfür ist die Einsendung einer Blut- oder Serumprobe und einige Tage später auch einer Liquorprobe sinnvoll. Die Virusisolierung aus Blut oder später auch aus Liquor ist ebenfalls erfolgversprechend, dauert allerdings länger. Virus-spezifische IgM und IgG-Antikörper lassen sich frühestens eine Woche nach Krankheitsbeginn nachweisen.

Untersuchungsmaterial

Citrat-Blut sowohl für Antikörperbestimmung als auch für die RT-PCR und für die Virusanzüchtung. Bei zentralnervösen Symptomen ist auch die Untersuchung einer Liquorprobe angezeigt.

Diagnostische Verfahren

Alle Arenaviren können gut in Gewebekultur zum Beispiel auf Verozellen vermehrt werden. Aus dem Plasma/Serum akut Erkrankter lassen sich Lassa- und Junin-Virus innerhalb weniger Tage anzüchten. Die Infektiosität des Virus scheint im Blut sehr stabil zu sein, da häufig auch nach längeren Transportzeiten aus Afrika die Isolierung gelingt. Zur Identifizierung verschiedener Arenaviren stehen monoklonale Antikörper zur Verfügung. Innerhalb weniger Stunden lässt sich das Virus im Serum vom Patienten mit der RT-PCR nachweisen. Inzwischen gibt es RT-PCRs, die fast alle Alt- und Neuwelt-Arenaviren nachweisen können. Der RNA-Nachweis gelingt schon in den ersten Krankheitstagen. Zusätzlich zur PCR sollten aber auch Virusisolierungen angesetzt werden, da Arenaviren hochvariabel sind und bestimmte Virusvarianten nicht mit den bekannten Primern amplifiziert werden können. Die IgG und IgM Antikörper sind mit der indirekten Immunfluoreszenz ca. 1 Woche nach Krankheitsbeginn nachweisbar.

Befund / Interpretation

Der positive PCR Nachweis beweist eine akute Arenavirus-Infektion. Spezifische IgM-Antikörper sind ebenfalls für eine Wochen bis Monate zurückliegende Infektion beweisend. Der Nachweis der IgM-Antikörper ist besonders bei den Spätsymptomen einer Lassa-Infektion (Enzephalitis) hilfreich. Hier ist das Virus im Blut oft nicht mehr nachzuweisen, sondern nur noch im Liquor.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine antivirale Therapie etwa mit Ribavirin ist bis auf das Lassafieber nicht systematisch untersucht worden. In Gegensatz zum Lassafieber hilft beim Argentinien-

schen Hämorrhagischen Fieber auch die Infusion von Rekonvaleszenten-Plasma.

Resistenz

Arenaviren besitzen eine Lipidhülle und sind daher sensibel gegenüber Lipid-Lösungsmitteln (Detergentien, Alkoholen, Aceton).

Epidemiologie

Verbreitung

Das Vorkommen von Arenavirus-Erkrankungen ist eng an die regionale Verbreitung der latent infizierten Nagetiere gekoppelt (► Abb. 1). In Endemiegebieten weisen bis zu 30 % der untersuchten Menschen Antikörper gegen Lassa-Virus auf. Allerdings verlieren ca. 6 % der Seropositiven pro Jahr ihre Antikörper, so dass mit einer noch höheren Durchseuchung gerechnet werden muss. Ca. 5 % der Deutschen weisen Antikörper gegen LCMV auf, ohne dass bei den allermeisten eine zur Infektion passende Klinik zu verzeichnen gewesen wäre.

Kontrolle

Meiden des Nagetierkontaktes.

Wirtsbereich / Reservoir

Verschiedenste Nagetiere in mehreren Erdteilen sind von Arenavirus-Infektionen betroffen. Das Lassa-Virus wird durch verschiedene Subspezies von *Mastomys natalensis* in West-Afrika verbreitet. In Argentinien wird das Junin-Virus durch *Calomys* während der Weizenernte übertragen. Das LCMV kommt vor allem in Hausmäusen aber manchmal auch in Hamstern vor. Wenn sich weibliche Mäuse an anderen Mäusen infizieren, kann es zu intrauterinen Infektionen kommen. Der infizierte Nachwuchs ist immuntolerant gegenüber der Infektion und scheidet das Virus lebenslang in großen Mengen im Urin aus. Die latent infizierten Tiere sind steril, sodass von diesen kein infizierter Nachwuchs kommen kann. Empfänglich für Arenavirus-Infektionen sind auch verschiedene Primaten, Meerschweinchen und Hamster.

Risikogruppen

Bei Arenaviren besteht ein besonderes Risiko für Menschen, die in engem Kontakt zu den Nagetieren leben (z. B. Erntearbeiter in Argentinien). Bei Arenaviren, die ein hämorrhagisches Fieber auslösen, kommt es zur Infektion der Pflegepersonen (Hospitalismus).

Transmission / Vektoren

Alle bekannten Arenaviren (Ausnahme Tacaribe-Virus) werden von unterschiedlichen lokalen Nagetieren auf den Menschen übertragen. Die Nager sind latent infiziert und können große Mengen Virus im Urin ausscheiden. Wahrscheinlich kommt es zu einer Infektion des Menschen durch Kontakt mit Nagetierexkrementen. Allerdings konnten wir in epidemiologischen

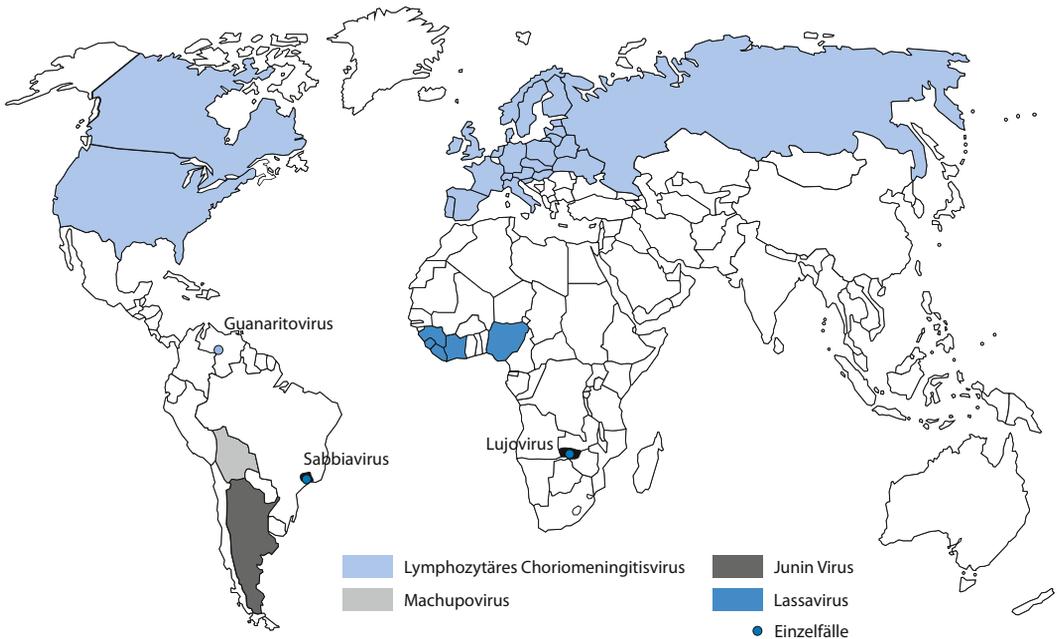


Abb. 1. Verbreitung der Arenaviren (Lassa virus: Guinea, Liberia, Sierra Leone, Elfenbeinküste, Nigeria; Lujovirus: Lusaka, Sambia; Junin virus: Argentinien; Machupovirus: Bolivien; Sabbiavirus: Sao Paulo, Brasilien; Guanarivirus: Venezuela)

Studien zeigen, dass beim Lassa-Virus der Kontakt der afrikanischen Bevölkerung mit dem Blut der Nager (Rattenzubereitung als Proteinquelle) kein besonderes Risiko darstellt. Bei Menschen mit hämorrhagischen Fieber durch Arenaviren kann das Virus auch von Mensch zu Mensch, vor allem bei der Krankenpflege durch Blutkontakt weitergegeben werden.

Prävention / Impfstoffe

Gegen eine Erkrankung mit Junin-Virus wurde eine Impfung mit einem attenuierten Virus entwickelt, die in Argentinien intensiv eingesetzt wird. Ein wirksamer Impfschutz gegen das Lassa-Virus ist für den Menschen bislang nicht vorhanden. Rekombinante Impfstoffe schützen Affen. Bei Vermeidung eines Kontaktes mit dem Blut und Urin von Nagetieren kann eine Infektion mit Lassa-Virus weitgehend vermieden werden.

Ausbruchsmangement

Bei Auftreten von viralem hämorrhagischem Fieber sind besondere Maßnahmen für den Personenschutz zu treffen. In Krankenhäusern sind hierfür Hochsicherheitsbereiche (Sicherheitsstufe 4) notwendig.

Meldepflicht

Der Verdacht auf ein hämorrhagisches Fieber mit Arenaviren muss direkt an das Robert-Koch-Institut in Berlin gemeldet werden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin

Web-Adressen

- www.bni-hamburg.de
- www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lassaf.htm

Schlüsselliteratur

1. Briese T, Paweska JT, et al (2009) Genetic detection and characterization of Lujo Virus, a new hemorrhagic fever-associated arenavirus from Southern Africa. *PLoS Pathog* 5(5):1–8, e1000455
2. Buchmeier MJ, de la Torre JC, Peters CJ. Arenaviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields Virology* vol 2, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, Baltimore, New York, Philadelphia 2007, pp 1792–1827
3. Günther S (2001) Arenaviren In: Doerr HW, Gerlich WH (eds) *Medizinische Virologie* 2. Auflage, Thieme, Stuttgart 2010
4. Siehe auch ▶ Lassa-Virus

Argas reflexus

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Argentinisches Hämorrhagisches Fieber (AHF)

- ▶ Arenaviren

Armillifer armillatus

- ▶ Pentastomiden

Arteriosklerose

- ▶ Chlamydia
- ▶ Nanobakterien

Arthritis

- ▶ Alphaviren
- ▶ Borrelien
- ▶ Chikungunya-Virus
- ▶ Eikenella
- ▶ Kingella
- ▶ Parvoviren

Arthritis, reaktive

- ▶ Chlamydia

Arthritis, septische

- ▶ Haemophilus influenzae

Ascaris lumbricoides

PETER KIMMIG

Erreger

Synonym(e)
Spulwurm.

Erregerspezies
Ascaris lumbricoides

Taxonomie
Klasse: Nematoda; Ordnung: Ascaridida; Familie: Ascarididae

Historie
Spulwürmer sind seit dem Altertum bekannt, von den Römern wurde die Art als *Lumbricus teres* bezeichnet. Die Anatomie wurde erstmals durch Tyson 1683 beschrieben, die Klassifizierung und heute gültige Namensgebung erfolgte durch Linné 1758. Der Lebenskreislauf wurde durch Ransom und Foster 1917 aufgeklärt. 1922 konnten die Brüder Keino anhand von

Selbstversuchen den klinischen Verlauf einer Askariden-Infektion demonstrieren.

Morphologie

Spulwürmer sind von auffallender Größe; sie werden etwa bleistift dick, die Männchen können eine Länge von ca. 20 cm, die Weibchen bis zu 40 cm erreichen. Die Männchen weisen meist ein ventral eingerolltes Hinterende auf. Ausgeschiedene Würmer sind meist tot und ohne Turgor.

Genom

Derzeit liegen Sequenzen von ribosomalen und mitochondrialen Genen sowie von Strukturgenen vor, die für den molekularbiologischen Nachweis verwendet werden können. Jedoch existieren bisher keine Daten bezüglich des Gesamtgenoms.

Vermehrung

Die Adultwürmer leben im Lumen des oberen Dünndarms. Die Weibchen legen bis zu 200.000 Eier/d, ihre Lebenszeit beträgt ca. 1 Jahr. Die Eier gelangen in noch unreifem Zustand mit dem Stuhl ins Freie, wo sie in Abhängigkeit von Temperatur und Sauerstoffzutritt innerhalb von 1–7 Wochen embryonieren und damit infektiös werden. Die Entwicklungsfähigkeit kann im Boden u. U. über Monate erhalten bleiben. Beim Verschlucken solcher Eier durch den Menschen schlüpfen die Larven im Dünndarm, wo sie zunächst jedoch nicht verbleiben, sondern als Zweitlarven eine sogenannte Herz-Lungen-Passage durchmachen. Hierbei dringen sie durch die Darmwand in den venösen Blutstrom ein, mit dem sie durch die Leber hindurch in Herz und Lunge verdriftet werden. Nach Erreichen des dritten Larvenstadiums dringen sie hier in die Alveolen ein und gelangen über den Bronchialbaum in den Rachenraum, wo sie abgeschluckt werden, um sich dann endgültig im Lumen des Dünndarms anzusiedeln. Die Gesamtentwicklung vom Ei über den 9–15 Tage dauernden Lungenaufenthalt bis zu den Adultwürmern währt 8–10 Wochen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die wandernden Larven induzieren eosinophile Infiltrationen und granulomatöse Entzündungen, besonders bei vorangehender Sensibilisierung. Schädigungen durch die Adulten sind mechanischer Natur (Obstruktionen).

Erkrankung

Askariasis

Synonym(e)
Askaridose, Spulwurm-Infektion.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit lässt sich nicht präzise definieren, da das Entstehen von Krankheitserscheinungen von der Zahl der – in der Regel akkumulativ aufgenomme-

nen – infektiösen Eier und einer möglichen Wanderung der Adultwürmer abhängt.
Die Präpatenz beträgt 6 Wochen.

Leitsymptome

Eosinophile Pneumonie, unspezifische gastrointestinale Symptomatik.

Symptome

Die larvale Lungenpassage kann sich in Form von Dyspnoe, Husten, Blut im Sputum und mäßigem Fieber äußern, die intestinale Phase ist – wenn überhaupt – durch unspezifische gastrointestinale Symptome wie abdominelle Schmerzen, Nausea, Erbrechen, Resorptionsstörungen u. a. gekennzeichnet. Obstruktionen äußern sich in ileusartigen Erscheinungen, Gallengangverschlüsse in plötzlichen Schmerzen im rechten Oberbauch, zum Teil mit galligem Erbrechen.

Pathophysiologie

Als Folge der larvalen Wanderung treten in Leber und Lungen eosinophile Infiltrate und granulomatöse Entzündungen auf, dazu kommen allergische, wahrscheinlich IgE-vermittelte Reaktionen. Erkrankungen treten i. d. R. nur bei schweren und wiederholten Infektionen speziell in der Lunge auf; sie äußern sich in peribronchialen entzündlichen Infiltrationen sowie serösen Exsudationen in die Alveolen, z. T. mit gesteigerter Schleimsekretion und Bronchospasmus (das Lungeninfiltrat mit peripherer Eosinophilie wird als Löffler-Syndrom bezeichnet). Im Darm verursachen hohe Wurmzahlen über mechanische und nutritive Einwirkungen allgemeine Darmstörungen.

Komplikationen treten auf in Form von Obstruktionen bis hin zum Ileus, ausgelöst durch verknäuelte Wurm-Konglomerate. Wandernde Adulte können Darmperforationen mit darauf folgender Peritonitis verursachen; in seltenen Fällen kann es beim Eindringen in die Papilla vateri zum Verschlussikterus und auch zu begrenzten Lebernekrosen kommen.

Immunantwort

Die durch Spulwürmer hervorgerufene Immunantwort führt weder zur Abtötung der Parasiten noch schützt sie vor Reinfektionen.

Differenzialdiagnose

Ein eosinophiles Lungensyndrom kann auch durch die Larven von *Strongyloides stercoralis* und Hakenwürmern sowie von Schistosomen verursacht werden. Der intestinale Spulwurmbefall ist von anderen intestinalen Helminthosen sowie Protozoosen abzugrenzen, ggf. auch von chronischen bakteriellen Enteritiden. Zu berücksichtigen sind auch nicht-infektiöse Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, der Gallenwege und des Pankreas.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Stuhl: *Ascaris*-Eier sind widerstandsfähig, sodass der Stuhl in Stuhlröhrchen versandt werden kann.

Serum: besondere Abnahmebedingungen bestehen nicht.

Sputum: nur in Sonderfällen (während der Herz-Lungen-Passage der Wurmlarven) indiziert.

Diagnostische Verfahren

Wandernde oder absterbende adulte Askariden finden sich häufiger im Stuhl (gelegentlich Erbrechen über Nase und Mund) und sind dann leicht zu identifizieren. In der Regel erfolgt der Nachweis einer Askariden-Infektion über den mikroskopischen Nachweis der Eier, am effektivsten mit einem Anreicherungsverfahren. Die Eier sind oval (Größe ca. 75 x 50 µm) oder rund (Durchmesser ca. 60 µm); die äußerste Eihülle weist eine charakteristische gebuckelte Struktur auf, die gelegentlich fehlt. Eine abweichende Form und Größe (Länge 90 µm) weisen unbefruchtete Eier auf. Eine Antikörperbildung kann vergleichsweise ausgeprägt sein, mangels eines speziesspezifischen Antigens ist jedoch nur ganz allgemein der Nachweis von Antikörpern gegen Nematoden möglich.

Befund / Interpretation

Der Nachweis der Eier oder von Adultwürmern ist für einen *Ascaris*-Befall beweisend. Mit der Ausscheidung von Eiern ist jedoch frühestens 6 Wochen nach Infektion (Präpatenz) zu rechnen. Nematodenspezifische Antikörper können ca. 2 Wochen nach Infektion nachweisbar werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine ätiologische Therapie in der migratorischen Phase existiert nicht; zur Behandlung der Adulten gelten Benzimidazolcarbamate wie Albendazol (1 x 400 mg p.o.) und Mebendazol (1 x 200 mg p.o.) als Mittel der 1. Wahl; Pyrantel (1 x 20 mg/kg p.o.) ist ebenfalls wirksam.

Resistenz

Resistenzprobleme treten bei der Behandlung der Askariasis kaum auf.

Epidemiologie

Verbreitung

Ascaris-Infektionen kommen weltweit vor. Sie treten gehäuft jedoch in Entwicklungsländern mit niedrigem Hygienestandard auf, speziell in feucht-warmen Klimabereichen. Wesentliche Ursachen für die Infektionsverbreitung sind die Verwendung menschlicher Fäkalien zur Düngung sowie das wahllose Absetzen von Stuhl. Die Zahl der Infizierten wird weltweit auf über eine Milliarde geschätzt, regional wie in Slumgebieten kann die Prävalenz 70–90 % erreichen.

Wirtsbereich / Reservoir

Ascaris lumbricoides ist ein Humanparasit mit ausgeprägter Wirtsspezifität; Kreuzinfektionen mit dem Schweinespulwurm *A. suum* sind jedoch möglich.

Risikogruppen

Durch den Verzehr fäkalkontaminierter Lebensmittel sind vor allem Menschen in den Entwicklungsländern gefährdet, für Kinder besteht eine zusätzliche Infektionsgefahr über kontaminierte Böden.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt oral ohne Einschaltung eines Zwischenwirts. Die infektiösen, reifen Eier werden i. d. R mit fäkalkontaminierter, roher Nahrung oder über kontaminierte Erde oder Staub aufgenommen, eine unmittelbare Infektion von Mensch zu Mensch ist wegen der langen Eireifungszeit ausgeschlossen.

Prävention / Impfstoffe

Die Prävention besteht generell in der hygienischen Entsorgung menschlicher Fäkalien in Gruben bzw. in dem Verbot einer Verwendung als Dünger. Individuell sollte man in Endemiegebieten auf den Genuss von rohen Nahrungsmitteln wie Salaten, Gemüse oder Obst verzichten.

Impfstoffe gegen die Askariasis sind derzeit nicht verfügbar und nicht in Entwicklung.

Ausbruchsmangement

Wegen des indirekten Übertragungswegs sind Ausbruchsgeschehen nicht möglich.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) vom 1.1.2001 ist bei einer Askariasis weder die Erkrankung noch der Erregernachweis meldepflichtig.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

Offizielle Referenzzentren existieren nicht; als fachlich qualifiziert anzusehen sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/ascaris/default.htm>

Schlüsselliteratur

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) Clinical Parasitology. 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
2. Burkhardt F (Begr), Neumeister B, Geiss K, Braun R, Kimmig P (Hrsg) (2009) Mikroskopische Diagnostik: Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
3. Despommier DD, Gwadz RW, Hotez PJ, Knirsch CA (2005) Parasitic diseases. 5th edn. Springer Verlag, New York
4. Janitschke K, Kimmig P, Seitz HM, Frosch M, Groß U, Hlobil H, Reiter-Owona I (1998) MIQ, Qualitätsstan-

dards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. 4. Parasitosen. Gustav Fischer, Stuttgart

5. Löscher T Burchard G D (Hrsg) (2010): Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
6. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen, 2. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

Askariasis

- ▶ *Ascaris lumbricoides*

Aspergillom

- ▶ Aspergillus

Aspergillose, invasive

- ▶ Aspergillus

Aspergillose, pulmonale

- ▶ Aspergillus

Aspergillus

REINHARD KAPPE, DAGMAR RIMEK

Erreger**Synonym(e)**

Gießkannenschimmel.

Erregerspezies

Die Gattung Aspergillus enthält ca. 175 Arten, davon wurden ca. 20 als Infektionserreger in der Humanmedizin beschrieben. Die fünf humanmedizinisch bedeutsamsten Spezies sind: *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*.

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Eurotiales; Familie: Trichocomaceae; Gattung: *Aspergillus*

Von *A. nidulans* ist die perfekte Form (Teleomorph), *Emericella nidulans*, bekannt.

Historie

Die Gattung Aspergillus wurde 1768 von dem Florentiner Botaniker Micheli beschrieben. Die Namensgebung erfolgte in Anlehnung an das „Aspergillum“, eine in der katholischen Kirche zur Weihwasser-Versprengung verwendete, perforierte Metall-Kugel an einem Stab. Die erste humane Aspergillose wurde 1856 von Virchow beschrieben.

Morphologie

Wirtsgewebe: Einheitlich starke, ca. 3–4 µm durchmessende Hyphen, die sich dichotom, spitzwinklig (ca. 30–50°), verzweigen und zentrifugal wachsen. Anfärbarkeit mit Grocott-Gomori-Versilberung oder Perjodsäure-Schiff-Reagenz (PAS). Ohne Immunfärbung (Fluoreszenz oder Peroxidase) ist pathohistologisch keine Abgrenzung zu Fusariosen und Pseudallescheriosen (Scedosporiosen) möglich.

Kultur: Nach 24 Stunden bei 37 °C auf Sabouraud-Glukose-Agar beginnendes Wachstum eines weißen Luftmyzels, das nach weiteren 24–48 Stunden die charakteristischen Nebenfruchtformen (Gießkannen-Köpfchen) aufweist, die dem Thallus die Farbe verleihen.

- *A. fumigatus*: Nach 2–3 Tagen im Zentrum blaugrün, nach 7 Tagen rauchgrau. Das Bläschen (Vesikel) ist im Durchmesser zweimal so stark wie die Traghyph (Konidiophor). Nur die obere Hälfte trägt eine Reihe flaschenförmiger, konidiogener Zellen (Phialiden oder Sterigmata), die alle nach oben ausgerichtet sind und sehr lange Ketten von Konidiosporen abschnüren.
- *A. flavus*: Nach 2–3 Tagen im Zentrum gelb, nach 7 Tagen gelbgrün bis dunkel ockergelb. Der Vesikel ist im Durchmesser dreimal so stark wie die raue wandige Traghyph. Er ist auf seiner gesamten Oberfläche fertil und trägt zwei Reihen flaschenförmiger, konidiogener Zellen, die radiär angeordnet sind und sehr lange Ketten von Konidiosporen abschnüren.
- *A. niger*: Nach 1–2 Tagen im Zentrum gelb, nach einem weiteren Tag braun bis schwarz werdend, nach 7 Tagen braunschwarz. Der Vesikel ist im Durchmesser vier- bis fünfmal so stark wie die Traghyph, die bis zu 1 mm lang wird. Er ist auf seiner gesamten Oberfläche fertil und trägt zwei Reihen flaschenförmiger, konidiogener Zellen, die radiär angeordnet sind und sehr lange Ketten von Konidiosporen abschnüren.
- *A. terreus*: Nach 2–3 Tagen im Zentrum hellgelb bis bräunlich, nach 7 Tagen haselnussbraun. Die Mehrzahl der Stämme gibt ein bernsteinfarbenes Exsudat in den Agar ab. Als einzige Aspergillus-Spezies weist *A. terreus* Aleuriosporen auf: seitlich an den vegetativen Myzelien und auch an den Traghyphen sehr kurzstielig ansitzende, einzellige, runde, glattwandige Mikrokonidien. Der Vesikel ist im Durchmesser zweimal so stark wie die Traghyph. Nur die obere Hälfte trägt eine Reihe flaschenförmiger, konidiogener Zellen, die alle nach oben ausgerichtet sind und sehr lange Ketten von Konidiosporen abschnüren.
- *A. nidulans*: Nach 2–3 Tagen im Zentrum hellgelb bis bräunlich, nach 7 Tagen braunrot mit einer fakultativen grünlichen Komponente. Nach 3–6 Wochen werden konzentrisch angeordnete braunrote 1–2 mm große „Tröpfchen“ (Ascomata) sichtbar:

Diese Hauptfruchtformen des Teleomorpha von *A. nidulans* (*E. nidulans*) enthalten eine Vielzahl von Ascis, die ihrerseits jeweils 8 rote Ascosporen mit einem äquatorialen Ring enthalten. Aufbau der Nebenfruchtformen: Der Vesikel ist im Durchmesser zweimal so stark wie die Traghyph, die eine charakteristische, braune Eigenfarbe aufweist. Nur die obere Hälfte trägt zwei Reihen flaschenförmiger, konidiogener Zellen, die alle nach oben ausgerichtet sind und sehr lange Ketten von Konidiosporen abschnüren.

Genom

2005 wurde die Sequenzierung des gesamten Genoms von *A. fumigatus* vollendet. Die Größe des Gesamtgenoms von *A. fumigatus* beträgt 29,4 Megabasen (Mb); 9.926 Gene befinden sich auf acht Chromosomen. Auch von *A. nidulans* ist eine Reihe von Gensequenzen bekannt.

Vermehrung

Die oben genannten fünf fakultativ pathogenen Aspergillus-Arten sind bei 37 °C besser vermehrungsfähig als bei Raumtemperatur. Diese Eigenschaft kann differenzialdiagnostisch genutzt werden. Kulturen auf festen Nährmedien sollten 5–7 Tage inkubiert werden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Pathogenität: *A. fumigatus* verursacht mehr als 90 % der Aspergillosen. Dies ist ein höherer Prozentsatz als der Anteil der *A. fumigatus*-Konidiosporen in der Natur. Es müssen also auf Erregerseite Faktoren gegeben sein, die speziell *A. fumigatus* zur Infektion befähigen. Das Pigment der graugrünen Konidiosporen scheint eine Rolle beim Überleben dieser infektiösen Partikel in der Lunge zu spielen. Doppel-knock-out-Mutanten ohne die Fähigkeit, 1,8-Dihydroxynaphthalin-Melanin zu produzieren, waren im Mausmodell weniger virulent.

Antigenvariabilität: Die oberflächlichen Galactomanan-Epitope der fünf fakultativ humanpathogenen Aspergillus-Arten sind kreuzreaktiv und stabil. Dies erlaubt den effektiven Einsatz monoklonaler Antikörper in der Labordiagnostik.

Erkrankungen

1. Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der ABPA ist unbekannt.

Leitsymptome

Episodische Bronchialobstruktion (Asthma).

Symptome

Episodische Bronchialobstruktion (Asthma), vorüber-

gehende oder dauernde pulmonale Infiltrate, zentrale Bronchiektasen.

Pathophysiologie

Nach Inhalation von Aspergillus-Sporen entwickeln Patienten mit allergischer Diathese bronchiale, allergische Reaktionen. Bei Mukoviszidose-Patienten findet sich zunächst eine pulmonale Besiedlung mit Aspergillus, bevor ca. 10 % der Patienten allergische Reaktionen entwickeln.

Immunantwort

Kutane Immunreaktion auf Aspergillus-Antigene vom Soforttyp, erhöhtes Serum-Gesamt-IgE, erhöhtes *A. fumigatus*-spezifisches Serum-IgE, präzipitierende Anti-Aspergillus-Antikörper im Serum.

Differenzialdiagnose

Andere allergische Asthma-Formen, passagere pulmonale Infiltrate anderer Genese (z. B. Ascarias, Lungenödem), zentrale Bronchiektasen anderer Ursachen.

2. Aspergillom

Synonym(e)

Pilzball.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit des Aspergilloms ist unbekannt.

Leitsymptome

Husten mit Hämoptysen, Sinusitis.

Symptome

Pulmonales Aspergillom: Husten mit Hämoptysen; radiologisch: runde Struktur mit halbmondförmiger Luftsichel in präformierter Höhle. Nebenhöhlen-Aspergillom: Sinusitis meist der Kieferhöhle; radiologisch: Verschattung der Nebenhöhle.

Pathophysiologie

Das Aspergillom bildet sich nach Inhalation der Sporen in einer präformierten Höhle in der Lunge oder in einer Nasennebenhöhle (meist Kieferhöhle). Es stellt meist nur eine Pilzbesiedlung dar. Vor allem bei immunsupprimierten Patienten kann sich jedoch daraus eine invasive Aspergillose entwickeln.

Immunantwort

Erhöhtes *A. fumigatus* spezifisches Serum-IgG.

Differenzialdiagnose

Andere infektiöse Sinusitiden, Zygomycose oder Tumoren.

3. Invasive Aspergillose (IA)

Synonym(e)

Invasive pulmonale Aspergillose, disseminierte Aspergillose.

Inkubationszeit

Tage bis Wochen.

Leitsymptome

Antibiotikarefraktäres Fieber (FUO) bei granulozytopenischen Patienten, akuter Pleuraschmerz, Husten und Luftnot.

Symptome

Die klinischen Symptome entsprechen weitestgehend denen der invasiven Fusariose: antibiotikarefraktäres Fieber und Pneumonie mit akut einsetzendem Pleuraschmerz, Husten und Luftnot, Auskultationsbefund mit Rasselgeräuschen wie bei Pleuropneumonie, seltener Hämoptysen. Erste klinische Hinweise sind oft grobfleckige, unscharf begrenzte Infiltrate im Röntgen-Thorax in den oberen Lungenfeldern. Typische Befunde der Computertomographie (CT) des Thorax sind in fortgeschrittenen Stadien das Halo-Zeichen und die Luftsichel. Nach hämatogener Aussaat können alle Organe betroffen sein. Häufig finden sich singuläre metastatische zerebrale Läsionen.

Pathophysiologie

Die invasive Aspergillose beginnt nach Inhalation der Sporen primär in der Lunge; von dort aus disseminiert der Pilz hämatogen in andere innere Organe und die Haut. Die Schwere des Krankheitsbildes hängt vom Ausmaß der Immunsuppression ab.

Immunantwort

Makrophagen bilden die erste Reihe der Immunabwehr, Granulozyten die zweite. Beide Zelltypen verhindern das Wachstum der Pilzhyphen, die Makrophagen unterbinden darüber hinaus das Auskeimen der Pilzsporen. Aspergillus-spezifische Antikörper werden von granulozytopenischen Patienten meist erst in der Phase der Rekonvaleszenz gebildet.

Differenzialdiagnose

Invasive pulmonale und disseminierte Fusariose, Scedosporidiose, Zygomycose. Die Klärung der Differenzialdiagnose wird erst bei erfolgreicher Kultur möglich.

4. Gehörgangsmycose

Synonym(e)

Otitis externa.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit ist unbekannt.

Leitsymptome

Ausfluss aus dem Gehörgang, Juckreiz, Schmerzen.

Symptome

Die Patienten leiden unter vermindertem Hörvermögen, Juckreiz, Schmerz oder Ausfluss aus dem Gehör-

gang. Die Otoskopie zeigt grünliches oder schwärzliches Wachstum auf Cerumen.

Pathophysiologie

Kolonisation des äußeren Gehörgangs zumeist mit *A. niger*.

Immunantwort

Lokal.

Differenzialdiagnose

Andere bakterielle oder mykologische Erreger einer Otitis externa, wie Pseudomonaden oder andere Schimmelpilzspezies.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Bronchoalveoläre Lavage-Flüssigkeit, Bronchialsekret, Trachealsekret, Sputum, Biopsiematerial (z. B. Lunge, Haut, Leber, Hirn), Liquor, Nebenhöhlenaspirat, Gehörgangsabstrich; Serum für Antigen- und Antikörperbestimmung.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Die histologische Untersuchung von Biopsiematerial befallenen Gewebes erlaubt die Diagnose Hyalohyphomykose (z. B. Aspergillose, Fusariose, Scedosporidiose) Morphologie. Auch die Calcofluorweiß-Färbung stellt die Hyphen dar.

Kultur: Das Untersuchungsmaterial wird auf Sabouraud-Glukose-Agar-Platten mit antibakteriellen Zusätzen ausgestrichen und 7 Tage bei 28 °C und bei 37 °C inkubiert. Nach 1–3 Tagen wachsen auch bei 37 °C zunächst weißliche, später gefärbte Kolonien mit reichlich Luftmyzel. Die Spezies-Identifizierung erfolgt makro- und mikromorphologisch (► Morphologie) oder molekulargenetisch.

Galactomannan-Antigen-Nachweis aus Serum: Für Hochrisikopatienten einer invasiven Aspergillose (s. u.) wird ein Screening ein- bis zweimal wöchentlich empfohlen. Eingesetzt wird ein Enzym-Immuno-Assay mit einer klinischen Sensitivität zwischen 30 und 100 % und einer Spezifität von über 85 %. Möglich sind falsch-positive Reaktionen (z. B. durch Antibiotika wie Piperacillin-Tazobactam, Lipoteichonsäure von Bifidobakterien bei Neugeborenen), daher ist der Titerverlauf entscheidend sowie die Bestätigung eines positiven Ergebnisses durch eine zweite Serumprobe.

Antikörper-Nachweis aus Serum: IgG- und IgE-Nachweise werden zur Diagnostik von Aspergillom und ABPA eingesetzt. Für invasive Aspergillose spielen Antikörper-Nachweise eine untergeordnete Rolle; sie konvertieren meist erst in der Rekonvaleszenz nach Rekonstitution der Leukozyten.

Molekulare Diagnostik: Mehrere universelle und Aspergillus-spezifische PCR-Assays, geeignet zur Untersuchung pulmonaler Materialien oder auch von Blutproben, wurden beschrieben. Kommerzielle PCR-Tests bedürfen noch der Evaluierung.

Befund / Interpretation

Der mikroskopische Nachweis von Pilzhyphen im Originalmaterial erlaubt die Diagnose Hyalohyphomykose. Erst die kulturelle Anzucht bestätigt in diesem Fall eine Aspergillose. Aspergillen treten im mikrobiologischen Labor in der Kultur auch als Kontaminanten auf. Daher sind bei der Bewertung der Relevanz eines Isolates der klinische Hintergrund und Ergebnisse weiterer mikrobiologischer Untersuchungen zu berücksichtigen. Die Speziesbestimmung und Sensibilitätstestung hat im Fall einer invasiven Aspergillose therapeutische Konsequenzen.

Ein positiver Galactomannan-Antigen-Nachweis bei einem neutropenischen Patienten bedarf der sofortigen Kontrolle und hat bei Bestätigung einen hohen positiven Vorhersagewert für das Vorliegen einer invasiven Aspergillose. Die Antikörperbestimmung hat hier eher retrospektiv bestätigenden Charakter.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

- Allergische bronchopulmonale Aspergillose: ähnlich allgemeine Asthmatherapie (Kortikosteroide). Orale Antimykotika, z. B. Itraconazol, Voriconazol.
- Aspergillom: chirurgische Maßnahmen.
- Invasive Aspergillose: Voriconazol, Itraconazol und Amphotericin B sind zur primären Therapie invasiver Aspergillose zugelassen. Bei Unverträglichkeiten gegenüber diesen Mitteln oder in therapieresistenten Fällen sind in Deutschland auch Caspofungin und Posaconazol zugelassen.
- Otitis externa: sorgfältige Reinigung des Gehörgangs, spülen mit H₂O₂, Applikation lokaler Entzündungshemmer (z. B. Aluminiumacetat).

Resistenz

Fluconazol ist unwirksam gegen Aspergillen. *A. terreus* weist eine erhöhte MHK gegen Amphotericin B auf und wurde als Amphotericin B-resistent beschrieben. Gegen Flucytosin können die einzelnen Aspergillus-Arten unterschiedlich empfindlich sein.

Epidemiologie

Verbreitung

Aspergillen kommen weltweit auf totem organischem Material vor. Die Aspergillose ist weltweit die zweithäufigste invasive, systemische Mykose nach der Candidose. *A. umigatus* stellt mehr als 80 % der klinischen Isolate. Mit wenigen Prozenten folgen in abnehmender Häufigkeit *A. flavus*, *A. terreus* und *A. nidulans*. *A. niger* findet sich am häufigsten bei der Gehörgangsmykose.

Wirtsbereich / Reservoir

Das größte Reservoir für Aspergillose stellen *Aspergillus*-Sporen in der Luft dar.

Risikogruppen

- ABPA: Patienten mit vorbestehendem Asthma bronchiale und vor allem Mucoviszidose-Patienten können bronchiale, allergische Reaktionen auf inhalierte Aspergillus-Konidien entwickeln.
- Aspergillom, Lunge: Patienten mit vorbestehenden Schäden der Lungenarchitektur (Karzinom, Tuberkulose, Histoplasmose, Sarkoidose, rekurrende bakterielle Pneumonien, Vaskulitis, Silikose, Lungenabszess). Nebenhöhlen: überwiegend Frauen jenseits des 45. Lebensjahres.
- IA: immunsupprimierte Patienten mit fehlender oder eingeschränkter Granulozytenfunktion, wie hämatologisch-onkologische Patienten in der Phase der Neutropenie nach zytotoxischer Chemotherapie oder nach Knochenmarktransplantation, organtransplantierte Patienten, Patienten mit länger dauernder hoch dosierter Steroidtherapie.
- Otitis externa: keine spezifischen Risikogruppen.

Transmission / Vektoren

Aspergillose werden durch die Inhalation aero-gen verbreiteter Konidiosporen erworben. Diese werden von fruchtenden Aspergillen auf organischem Material freigesetzt. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht möglich.

Prävention / Impfstoffe

Zur Vermeidung invasiver Aspergillose sollten Hochrisikopatienten, z. B. Knochenmarktransplantierte in der Phase der Neutropenie, die Inhalation von Aspergillus-Konidiosporen vermeiden. Dies ist in Räumen, die mit HEPA-Luftfiltern ausgestattet sind, gewährleistet. Bei unumgänglichem Transport für diagnostische Maßnahmen, muss die Passage durch stark konidienhaltige Luft (wie sie z. B. bei Baumaßnahmen entsteht) vermieden werden, bzw. die Patienten müssen einen Mund-Nasen-Schutz tragen. Eine gezielte Chemoprophylaxe für die Dauer der Neutropenie ist mit Posaconazol möglich.

Ausbruchmanagement

Bei gehäuft auftretenden nosokomial erworbenen invasiven Aspergillose sollte nach einer möglichen Quelle für eine erhöhte Konzentration von Aspergillus-Konidiosporen gesucht werden, z. B. Baumaßnahmen ohne Staubschutzwände, Biotonnen.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für die Aspergillus-Infektion in Deutschland keine Meldepflicht. Im Rahmen gehäuft auftretender nosokomialer Infektionen (gleichzeitig in einem Stationsbereich zwei oder mehr invasive Aspergillose) besteht eine nicht namentliche Meldepflicht an das zuständige Gesundheitsamt.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Aspergillus, Prof. Dr. med. Reinhard Kappe, Institut für Medizinische Laboratoriumsdiagnostik und Mikrobiologie, Südharzkrankenhaus gGmbH Nordhausen, Robert Koch Str. 39, 99734 Nordhausen, Tel.: 03631-412325, Fax: 03631-412152, E-Mail: reinhard.kappe@shk-ndh.de
- Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen, Prof. Dr. med. Uwe Groß, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätskliniken Göttingen, Kreuzberg-ring 57, 37075 Göttingen, Tel.: 0551-39 5801/7099, Fax: 0551-39 5861, E-Mail: ugross@gwdg.de
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, PO Box 85167, NL-3508 AD Utrecht, The Netherlands. Phone: +31-30-2122600, fax +31-30-2512097, E-Mail: info@cbs.knaw.nl

Web-Adressen

- DoctorFungus Corporation: http://www.doctorfungus.org/thefungi/Aspergillus_spp.htm
- Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen: <http://www.nrz-mykosen.de/>
- Genomprojekt Aspergillus fumigatus: http://www.sanger.ac.uk/Projects/A_fumigatus
- Aspergillus Website: <http://www.aspergillus.org.uk>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, pp 681–705
2. Kappe R, Rimek D (2009) Hyalohyphomyzeten. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 673–687
3. Latgé JP, Steinbach WJ (2008) Aspergillus fumigatus and Aspergillosis. ASM Press, Washington DC
4. Verweij PE, Brandt ME (2007) Aspergillus, Fusarium and other opportunistic moniliaceous fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology, vol 2, 9th edn. ASM Press, Washington DC, Chapter 121

Aspirationspneumonie

- ▶ Bacteroides
- ▶ Prevotella

Asthma, tropisches eosinophiles

- ▶ Brugia

A-Streptokokken

- ▶ Streptococcus pyogenes

Astroviren

MICHAELA HANDERMANN

Erreger

Erregerspezies

Humanes Astrovirus

Taxonomie

Die humanen Astroviren zählen zur Familie *Astroviridae* im Genus *Mamastrovirus*. Es existieren 8 Serotypen, Humanes Astrovirus 1 bis Humanes Astrovirus 8

Historie

Die Erstisolierung humaner Astroviren glückte 1975 Appleton und Higgins aus Stuhlproben Durchfall-erkrankter Säuglinge. Wegen des sternförmigen Aussehens in der elektronenmikroskopischen Darstellung wurde die Bezeichnung Astrovirus, abgeleitet vom Griechischen „astron“ für Stern, eingeführt. 1981 konnten Lee und Kurtz das Virus in Affennierenzellen anzüchten. Carter und Willcocks identifizierten 1996 acht Serotypen.

Morphologie

Das hüllenlose, ikosaedrische Kapsid hat einen Durchmesser von 28–30 nm.

Genom

Das virale Genom ist eine einzelsträngige RNA positiver Polarität und mit einer Länge von 6,8–7,9 kb. Die Nukleotidsequenzen aller 8 Serotypen sind bereits entschlüsselt und z. B. für das Humane Astrovirus 1 in der GenBank unter der Accession-Nr. Z25771 zugänglich. Das virale Genom beherbergt drei, einander überlappende offene Leserahmen (ORF). ORF 1a kodiert für eine Serinprotease und ORF 1b für die RNA-abhängige RNA-Polymerase. ORF 2 kodiert ein Protein das durch zelluläre Proteasen prozessiert wird.

Vermehrung

Die Virusvermehrung erfolgt in den Zellen des Dünndarm Mucosaepithels.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenitäts- und Virulenzmechanismen der Astroviren sind noch wenig verstanden.

Erkrankung

Gastroenteritis

Synonym(e)

Magen-Darm-Entzündung, Magen-Darm-Katarrh.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 3–4 Tage.

Leitsymptome

Diarrhoe.

Symptome

Die virale Gastroenteritis zeigt einen akuten Verlauf mit milder Diarrhoe über 2–3 Tage und kann von Abdominalschmerzen, leichtem Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Anorexie begleitet sein. Bei immungeschwächten bzw. immunsupprimierten Patienten kann die Symptomatik verlängert sein. Schwere Verläufe mit Bedarf der intravenösen Rehydratation kommen nur gelegentlich vor.

Pathophysiologie

Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass Astroviren einen direkt zytopathogenen Effekt auf reife Enterozyten und subepitheliale Makrophagen ausüben. Es kommt zur Atrophie der Villi und Hypertrophie der Krypten, was schließlich zur Ausscheidung von Stühlen niedriger Konsistenz führt.

Immunantwort

Neutralisierende Antikörper und auch die zelluläre Immunantwort, insbesondere CD4(+) T-Zellen scheinen eine wichtige Rolle bei der Limitierung der Astrovirus-Infektion zu spielen. Möglicherweise ist auch das innate Immunsystem involviert. Über das Zusammenspiel dieser verschiedenen Faktoren ist jedoch wenig bekannt. Es gibt Hinweise darauf, dass die gegen Astroviren verliehene Immunität typenspezifisch ist.

Differenzialdiagnose

Die Astrovirus-Gastroenteritis ist differenzialdiagnostisch sehr schwer von einer Rotavirus-Infektion abzugrenzen. Im Allgemeinen verläuft die Astrovirus-Infektion etwas milder bei fehlender signifikanter Dehydrierung. Darüber hinaus sind Infektionen mit Norwalk-Virus, Calicivirus oder Adenovirus in Betracht zu ziehen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Stuhlproben.

Diagnostische Verfahren

Als diagnostische Verfahren stehen die Elektronenmikroskopie, Enzymimmunoassays (EIAs) und die RT-PCR zur Verfügung.

Befund / Interpretation

Aufgrund der geringen Erregergröße und der Tatsache, dass nur 10 % der Astroviren die typische sternförmige Morphologie aufweisen, ist elektronenmikroskopisch oft keine eindeutige Identifizierung der humanen Astroviren möglich. Jedoch stehen mit den EIAs sehr sensitive und spezifische Testverfahren zur Verfügung. Der molekularbiologische Nachweis in der RT-PCR ist ebenfalls sehr sensitiv und spezifisch und vor allem in den Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien gängig.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Astrovirus induzierte Gastroenteritis verläuft in der Regel sehr mild, ist selbstlimitierend und bedarf keiner spezifischen Therapie. Bei schweren Verläufen ist eine orale oder intravenöse Rehydratation indiziert.

Resistenz

Die Resistenzmechanismen der Astroviren sind wenig untersucht.

Epidemiologie

Verbreitung

Die humanen Astroviren sind weltweit verbreitet mit Ausbrüchen vor allem in Kindergärten, Schulen und Seniorenheimen. Sie verursachen wahrscheinlich 3–9 % der viralen Gastroenteritiden.

Wirtsbereich / Reservoir

Der Wirtsbereich der humanen Astroviren beschränkt sich auf den Mensch.

Risikogruppen

Die Risikogruppe umfasst in erster Linie Kleinkinder, vor allem die unter Zweijährigen. Im Erwachsenenalter tritt die Infektion hauptsächlich bei älteren Patienten sowie bei Immunsupprimierten und Immungeschwächten auf.

Transmission / Vektoren

Die Transmission erfolgt primär fäkal-oral von Mensch-zu-Mensch, auch über kontaminierte Nahrungsmittel und Wasser sowie Aerosole. Eine saisonale Häufung in den Wintermonaten kann festgestellt werden.

Prävention / Impfstoffe

Grundsätzlich sollten die allgemeinen Hygienemaßnahmen eingehalten werden. Zur Vermeidung nosokomialer Infektionen ist besonders auf eine sorgfältige Flächendesinfektion zu achten. Auch der Verzehr von Nahrungsmitteln, die mit Astrovirus-Gastroenteritiden assoziiert werden, sollte sorgfältig überdacht werden. Eine Vakzine steht bislang nicht zur Verfügung.

Ausbruchmanagement

Zur Unterbrechung der Infektionskette sind vor allem in Einrichtungen wie Kindertagesstätten und Kliniken gezielte Hygienemaßnahmen unerlässlich. Da die Virusausscheidung im Fäzes auch noch einige Tage nach Ende der Krankheitssymptomatik erfolgt, sollten die Vorsichtsmaßnahmen zunächst auch über den Genesungszeitpunkt hinaus beibehalten werden.

Meldepflicht

Für das Land Sachsen Labormeldepflicht namentlich an das Gesundheitsamt bei direktem oder indirektem

Nachweis, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion hindeuten.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für elektronenmikroskopische Diagnostik viraler Erreger gastrointestinaler Infektionen: Institut für Medizinische Mikrobiologie Universitätsklinikum Münster, Ansprechpartner: Prof. Dr. J. E. Kühn, Von-Stauffenberg-Str. 36, 48151 Münster, Tel.: 0251-7793-159, Fax: 0251-7793-206, E-Mail: kuehnj@uni-muenster.de

Web-Adressen

- International Committee on the Taxonomy of Viruses: www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/050000000.htm
- All the Virology on the WWW: www.virology.net/garryfavweb11.html#Astro

Schlüsselliteratur

1. Mendesz E, Arias CF (2007) „Astroviruses“. In: Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields Virology*, Volume 1, 5th edition Lippincott- Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 981-1000.

Atherosklerose

- ▶ Chlamydia
- ▶ Nanobakterien

Atypische Haarzell-Leukämie

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

Aussatz

- ▶ *Mycobacterium leprae*

Aviäre Influenza

- ▶ Aviäre Influenzaviren

Aviäre Influenzaviren

ROLAND KEHM

Erreger

Synonym(e)

Erreger der Geflügelpest, high pathogen avian influenza (HPAI).

Erregerspezies

Aviäres Influenza A-Virus

Taxonomie

Aviäre Influenzaviren gehören zur Familie der *Ortho-*

myxoviridae. Bisher sind 15 Subtypen beschrieben, die Vogelgrippe verursachen können. Der Subtyp der viralen Oberflächenproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) bestimmt die taxonomische Klassifizierung. Die gebräuchliche Nomenklatur beschreibt neben dem Virustyp, den Wirt, Isolierungsort und die Kombination der vorhandenen H/N. Epidemiologisch zurzeit bedeutsam sind die Subtypen H5N1, H9N2, H5N2, H7N7. Die Vielzahl und Diversität der Isolate innerhalb der Subtypen, wie sie z. B. bei H5N1 gefunden wurde, führte dazu, dass H5N1 Isolate in bisher 10 weitere Untergruppen (clades) und jede dieser Untergruppen nochmals in Untercladen einklassifiziert werden.

Historie

Die Spanische Grippe, löste durch den Subtyp H1N1, 1918/1919 eine Pandemie aus, die 20–40 Millionen Opfer forderte. Der molekulargenetische Abgleich dieses Subtyps aus Permafrost-Isolaten zeigt gewisse phylogenetische Ähnlichkeiten zum jetzt vorherrschenden aggressiven aviären Subtyp H5N1. Der Abgleich der Nukleotidsequenzen scheint zu belegen, dass der Erreger der Spanischen Grippe nicht als Reassortant aus einer Koinfektion eines humanen und eines aviären Influenzavirus entstammt, sondern aus einem aviären Vorläufer nach wenigen Mutationen hervorging und direkt auf den Menschen übersprang. **H1N3:** Wurde 2006 in Wildvögeln in Italien nachgewiesen.

H5N1: Als Prototyp der klassischen Geflügelpest wird der Subtyp H5N1 angesehen. Minderpathogene Varianten dieses Subtyps LPAI H5N1, sind seit 1975 aus den USA bekannt. Der aggressive Subtyp HPAI A (H5N1) (Highly Pathogenic Influenza A Virus, im Gegensatz zu LP: (Low Pathogenic) trat in der heutigen Form erstmals 1997 in Hongkong auf. Mangels geeigneter Hygienemaßnahmen vor Ort, verbreitete sich dieser Subtyp über die chinesische Provinz Guangdong, über ganz Südostasien, schließlich über Kleinasien auch nach Afrika und Europa. Seit 2006 tritt das Virus sporadisch in Mitteleuropa auf. Ausgehend von Asien evolvierte das Virus in drei Untertypen, wobei die in Europa auftretende Variante, offenbar leichter in der Lage ist, Säugetiere zu infizieren. Für 2010 gibt es noch keinen Hinweis auf Vorhandensein von H5N1 in Deutschland, jedoch in 10 weiteren Ländern Kleinasien, Südasiens und Russlands.

H5N2: Influenza-Subtyp H5N2 ist weniger pathogen. Das Virus trat 1983 erstmals in den USA in Erscheinung. Serologisch ist dieser Subtyp mit H5N1 eng verwandt, sodass Isolate davon in China als Impfstämme gegen H5N1 eingesetzt wurden. Eine in Japan 2005 durchgeführte Untersuchung von Personen, die auf japanischen Hühnerfarmen beschäftigt sind, ergab eine recht hohe Seroprävalenz gegenüber H5N2, nachdem das Virus ursprünglich als nicht humanpathogen

eingestuft worden war. Der Infekt mit H5N2 verläuft bisher indes subklinisch oder recht mild.

H7N2: Der Subtyp H7N2 hat seit 2002 in den USA zu beachtlichen wirtschaftlichen Schäden in Geflügelfarmen geführt. Auch dieses Virus kann bisweilen den Menschen infizieren, die Symptomatik zeichnet sich jedoch durch einen benignen klinischen Verlauf aus.

Influenza-Subtyp H7N3: 1963 zuerst in Truthahnfarmen Großbritanniens beobachtet, wo auch 2006 der erste Mensch an einer milden Verlaufsform der Vogelgrippe erkrankte. Das Virus wurde ferner in Kanada und Taiwan auch bei Zugvögeln nachgewiesen.

Variante H7N7 trat 2003 in niederländischen Geflügelfarmen auf. 89 Personen erkrankten, ein Mensch verstarb nach der Infektion. Die Seroprävalenz im Umfeld der betroffenen Farmen war jedoch wesentlich höher. Auch Personen ohne direkten Kontakt zu Geflügel waren seropositiv. Dies legt nahe, dass das Virus auch von Mensch zu Mensch übertragen werden kann.

H9N2: In Hongkong wurde 1999 und 2003 die Variante H9N2 beschrieben. Die massenhafte Keulung betroffener Hühnervögel hat eine Ausbreitung über Hongkong und China hinaus verhindert. Menschen sind nach Infektion mit diesem Subtyp bisher ausnahmslos genesen.

Subtyp H10N7 trat zum ersten Mal 1979 in Truthahnfarmen auf. Die erste menschliche Erkrankung mit gutartigem Verlauf wurde 2004 in Ägypten beschrieben.

Morphologie

Viruspartikel der aviären Influenza gleichen morphologisch denen anderer Vertreter der Orthomyxoviren. Im elektronenmikroskopischen Bild sind sowohl sphärische, pleomorphe als auch filamentöse Partikel mit einem Durchmesser von ca. 80–120 nm nachweisbar. Das segmentierte Virusgenom ist im helikal segmentierten Nukleokapsid, verpackt. Das Virion ist von einer mit Glykoproteinen durchsetzten Lipidhülle umgeben. Zwölf Proteine determinieren die Struktur des Virus. Pathophysiologisch bedeutsam, sind Hämagglutinin und Neuraminidase.

Genom

Das Genom besteht aus 8 segmentierten einzelsträngigen RNA-Strängen negativer Polarität und umfasst bei H5N1 14.000 Nukleotide.

Vermehrung

Aviare Influenzaviren vermehren sich in epithelialen Zellen des oberen und präferenziell des unteren Respirationstraktes.

Erkrankung Vogelgrippe

Synonym(e)

Aviare Influenza.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 2–14 Tage.

Symptome

Der Infektverlauf ähnelt dem einer klinisch apparenten klassischen Influenza. Die Ausprägung der Symptome und der klinische Verlauf sind abhängig vom Subtyp. Bisweilen sind die Symptome des oberen Respirationstraktes im Vergleich zur klassischen Influenza weniger ausgeprägt. Dagegen überwiegen dann schwere Symptomatiken des unteren Respirationstraktes. Bei Subtyp H5N1 werden gehäuft schwere Verlaufsformen der Erkrankungen, oft mit letalem Ausgang beobachtet. Zu den Symptomen gehören: Husten, Halsschmerzen, Muskelschmerzen, Konjunktivitis, sehr hohes Fieber, Atemnot (Hals-, Kopf- und Muskelschmerzen, die typisch für klassische Grippeerkrankungen sind, können aber auch fehlen.). Lungenentzündungen bis hin zum Lungenversagen sind kennzeichnend für den weiteren Verlauf der Erkrankung. Sind die Nieren beteiligt, kann es zu Nierenversagen kommen. Häufig werden Magen- und Darmbeschwerden beobachtet. Auch Fälle, die mit einer ausgeprägten Darmsymptomatik ohne respiratorische Symptome einhergehen und zum Koma führen, wurden vereinzelt beschrieben.

Die Letalität nach Infektion mit Subtyp H5N1 beim Menschen beträgt fast 60 %.

Pathophysiologie

Erreger der Aviären Influenza, insbesondere der Subtyp H5N1, binden mittels ihrer Hämagglutinine an 2–3 Sialinsäurerezeptoren – im Gegensatz zu den klassischen humanpathogenen Influenzaviren, die mit 2–6 Sialinsäurerezeptoren des nasopharyngealen Epithels interagieren. Wie bereits erwähnt, befällt das Virus vornehmlich die unteren Atemwege. Die Aspirationsvirushaltiger Mikrostäube, die dort hin gelangen und eine Pneumonie und andere Symptomatiken verursachen können, scheint eine große Rolle bei der Übertragung vom Tier zum Menschen zu spielen, ferner der Verzehr unzureichend erhitzten Fleisches und der Kontakt mit Blut und Ausscheidungen infizierter Tiere. Die direkte Infektion der unteren Atemwege geht rasch einher mit Bronchitiden und Bronchopneumonien. Das Blutbild zeigt meist eine Thrombo-, Leuko- und Lymphozytopenie bei in der Regel erhöhten Leberwerten.

Immunantwort

Im Verlaufe einer Infektion reagiert das Immunsystem mit einer Kaskade der Aktivierung von Immunzellen, analog der einer klassischen Influenzavirus-Infektion. Dazu gehört die Bildung zytotoxischer T-Lymphozyten und CD8+ Gedächtniszellen. Die Ausschüttung von Interferon Gamma induziert die MHC-Klasse I vermittelte Immunabwehr. Immunglobuline der Klassen IgA, IgG und IgM werden infolge des Infekts gebil-

det. Neutralisierend wirken Antikörper gegen Hämagglutinin. Gegen die virale Neuraminidase gerichtete Antikörper hemmen die Virusausbreitung im Organismus. Nach Infektion mit dem Subtyp H5N1 sind auffällig höhere Spiegel an Tumor-Nekrose-Faktor und Interleukin 6 nachweisbar. Generell findet man bis fünfmal höhere Konzentrationen an Chemokinen der inflammatorischen Kaskade im Vergleich zu Infektionen mit klassischen Virustypen. Dadurch ist die Gefahr der Ausprägung eines toxischen Schocksyndroms erhöht.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind die klassische Influenza, respiratorische Erkrankungen durch humanpathogene Viren wie RSV, Parainfluenza- und Coronaviren, Metapneumovirus, ferner Enteroviren und Adenoviren sowie bakterielle Infektionen des Respirationstraktes abzuklären.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Zum Nachweis der Aviären Influenza des Menschen sind Rachen- und Nasenabstriche sowie auch Nasopharyngealaspirate oder Flüssigkeit aus Bronchoalveolarlavage geeignet. Auch serologisch kann der Nachweis erfolgen.

Solange das Virus nicht von Mensch zu Mensch übertragen wird, ist ein Verdacht auf Vogelgrippe zunächst einmal nur gegeben, wenn grippeähnliche Symptome bei Personen im Umfeld eines Gebietes mit Hühnerpest festgestellt werden.

Diagnostische Verfahren

Die Abklärung, ob erhöhte Leberwerte vorliegen, ist bei Verdacht auf Vogelgrippe angezeigt. Der Virusnachweis erfolgt über Schnelltest oder PCR. Bei Letzterer ist eine Subtypisierung des Virus möglich.

Eine schnelle Diagnose ist angezeigt, um zu einem möglichst frühen Zeitpunkt mit antiviraler Therapie beginnen zu können. Die Fallzahlen der WHO für H5N1 basieren auf PCR-Tests akkreditierter Labors, die in den epidemiologischen Brennpunkten wie Ägypten, China, Indonesien, Kambodscha, Thailand und Vietnam beheimatet sind.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Die Therapie erfolgt symptomatisch. Die Gabe der Neuraminidasehemmer Tamiflu zur Einnahme oder Zanamivir zur Inhalation, vor allem während der frühen Phase der Infektion, ist sinnvoll und reduziert Dauer und Schwere des Verlaufs der Infektion. Applikation von Antibiotika als Prophylaxe sowie bei Bedarf Sauerstoff- und Druckbeatmung, weiterhin die Gabe von antipyretischen Mitteln sind angezeigt. Die systemische Gabe von Kortikosteroiden hat sich als

sinnvoll erwiesen. Amantadin ist nach WHO angezeigt, wenn Neuraminidasehemmer nicht zur Verfügung stehen, ist ansonsten infolge der Nebenwirkungen nur 2. Wahl

Resistenz

Resistenzen gegen Amantadin und insbesondere gegen Tamiflu sind beobachtet worden. Aufgrund der hohen Antigenvarianz der Influenzaviren sind Impfstoffe, sofern überhaupt vorhanden, nur zeitlich begrenzt wirksam.

Epidemiologie

Verbreitung

Erreger der Vogelgrippe sind weltweit, vornehmlich in gemäßigten Zonen, verbreitet. Als lokale endemische Infektionsherde sind China und Südostasien anzusehen (▶ Abb. 1).

Durch die ständige genetische Veränderung des Genoms entstehen immer wieder Virusvarianten, die für Ausbrüche lokalen oder globalen Ausmaßes sorgen. Nachdem man das Schwein folgerichtig als Sammelbecken für derartige Reassortanten identifiziert hat, kommt den Vögeln in letzter Zeit mehr und mehr Bedeutung zu, da bei den Aviären Influenzaviren eine größere Variationsbreite an Hämagglutinin und Neuraminidase-Subtypen gegeben zu sein scheint. Zu einer neuen Qualität der Beurteilung der Virulenz eines Influenza-Virus führten, wie erwähnt, die Untersuchungen des originären Erregers H1N1 der Spanischen Grippe 1918. Dieses Virus entwickelte infolge

weniger Mutationen, also im Rahmen des genetischen Drifts, die Befähigung, hochpathogen zu sein und effizient von Mensch zu Mensch übertragen zu werden. Bisher war man davon ausgegangen, dass nur Reassortanten aus mehreren verschiedenen Viren (Mechanismus des genetischen Shifts) als Verursacher einer Pandemie in Frage kommen können.

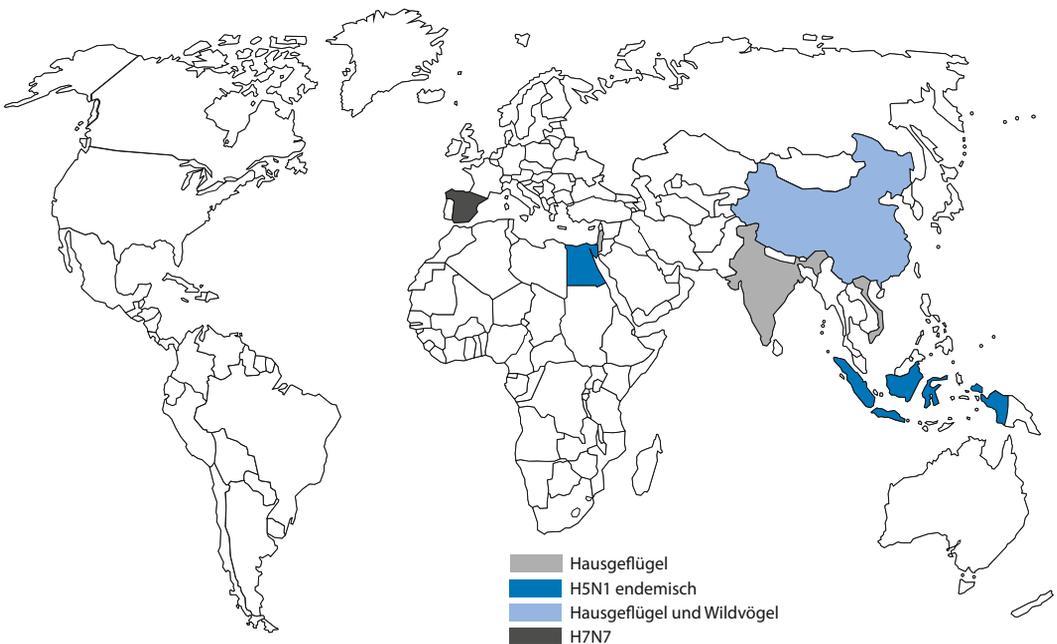
Der aggressive Subtyp H5N1 trat zuerst in Hongkong auf, fand aber rasch Verbreitung in China sowie in Vietnam und Indonesien (▶ Tab. 1).

▶ Tab. 2 zeigt die Verteilung der Aviären Influenza, hervorgerufen durch Variante H5N1 beim Menschen ab dem Jahre 2005

Epidemiologische Daten legen nahe, dass das Virus hauptsächlich in drei Subvarianten vorkommt, wobei zwei dieser Varianten im Wesentlichen in Zentralasien lokalisiert sind. Die dritte Variante, der sogenannte „EMA Stamm“ (Europe, Middle East, Africa), gelangte über Russland nach Mitteleuropa. Screenings konnten belegen, dass „EMA“ wiederum in drei voneinander unabhängig evolvierten Varianten aus Asien nach Mitteleuropa vorgedrungen ist. Diese Varianten infizieren offenbar Säugetiere effizienter als ihre asiatischen Vorläufer.

Wirtsbereich / Reservoir

Der Wirtsbereich einzelner Vertreter der Vogelgrippeviren ist recht breit. Variante H5N1 infiziert vor allem wild lebende Wasservögel, wie Wildenten, Schwäne, Streifengänse und Raubvögel. Bei Geflügel in Massentierhaltung sind Hühnervögel, wie Hühner, Fasane,



▣ **Abb. 1.** Globale Verbreitung der Aviären Influenza, hervorgerufen durch die Subtypen HPAI H5N1 und H7N7

■ **Tab. 1. Influenzavirus-Pandemien.**

Kombination	Auftreten	Hauptsächliches Vorkommen	Bemerkungen
H1N1	1918 Zentralasien	Mensch, Schwein, Geflügel	Pandemie
H2N2	1952 Zentralasien	Mensch, Schwein	Pandemie
H3N2	1968 Hongkong	Mensch, Schwein	Pandemie
H5N1	1975 USA 1997 Hongkong	Geflügel Säuger, Mensch	hochpathogene Form
H5N2	1983 USA 2005 Japan	Geflügel Mensch	
H7N2	2002 USA	Geflügel, Mensch	
H7N3	1963 England	Geflügel, Mensch	
H7N7	2003 Niederlande	Geflügel, Mensch	
H9N2	1999 Hongkong	Geflügel, Mensch	
H10N7	1979 USA 2004 Ägypten	Geflügel Mensch	
H1N1	2009 Mexiko, USA	Schwein, Mensch	Pandemie

Wachteln, Perlhühner und Puten besonders betroffen. In Zentralasien sind Hausschweine Reservoir für H5N1, ebenso Katzen in Indonesien. Dort beträgt die Durchseuchung bis zu 20 %. Daneben gibt es ein breites Spektrum an Haus- und Zootieren für HPAI. Experimentell lassen sich auch andere Tierspezies infizieren.

Risikogruppen

Gefährdet sind primär die im landwirtschaftlichen Bereich, insbesondere in Geflügelzuchten und -farmen arbeitenden Personen.

Transmission / Vektoren

Infizierte Vögel übertragen das Virus auf andere Vögel oder Säuger über Speichel, nasale Sekrete, Fäces oder Blut. Die Transmission auf den Menschen erfolgt durch Tröpfcheninfektion oder Aspiration virushaltiger Staubpartikel. Ebenso bedeutsam scheinen der Kontakt mit infiziertem Gewebe beim Schlachten und unzureichende Hygienemaßnahmen beim Zubereiten und Verzehr von Geflügel zu sein. Die Übertragung des Subtyps H5N1 auf den Menschen in Entwicklungs- und Schwellenländern ist höchstwahrscheinlich bedingt durch völlig unzureichende Hygiene- und Umgangsmaßnahmen im Umfeld infizierter Tierbestände. Das Virus zeigt eine für Influenza-Viren untypische Hitzetoleranz und findet auch in wärmeren Klimaten Verbreitung (► Tab. 2).

Die erwähnte pathophysiologische Eigenschaft des Subtyps H5N2, primär Bereiche des unteren Respirationstraktes zu infizieren, könnte eine Erklärung für die bisher ausgebliebene Übertragung von Mensch zu Mensch sein, da das Virus aus dem unteren Respirationstrakt weniger effizient durch Husten und Niesen verbreitet werden kann. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch, wie z. B. in Indonesien muss im Einzelfall ursächlich abgeklärt werden. Unzureichende Isolation der Patienten und mangelnde Hygienemaßnahmen kommen dabei in Betracht.

Prävention / Impfstoffe

Für die Tierhaltung sind bereits entsprechende Impfstoffe etabliert, die im letzten Jahr in den Niederlanden bei Freilandgeflügel Anwendung fanden. Auch China hat massenhaft Impfungen in Geflügelfarmen vorgenommen.

Über den Sinn derartiger Impfungen von Geflügelbeständen, unter anderem mit H5N2-Vakzinen, wird kontrovers diskutiert. Gegner der Massentierimpfung befürchten eine genetische Stabilisierung des Virusstammes H5N1. Die Verbreitung des Stammes H5N1/Asia, der für die meisten Infektionen beim Menschen und bei Tieren in Südostasien verantwortlich ist, wird auf die Durchführung der Impfaktionen zurückgeführt. Gegen ausgedehnte Impfkampagnen spricht auch die Tatsache, dass geimpfte Tiere nicht mehr

Tab. 2. Verbreitung aufgetretener Fälle Aviärer Influenza 2005-2010.

Land	Gemeldete Fälle einer Infektion des Menschen mit H5N1														
	2005		2006		2007		2008		2009		2010		Total		
	Z.	F.	Z.	F.	Z.	F.	Z.	F.	Z.	F.	Z.	F.	Z.	F.	%
Aserbaidtschan					8	5							8	5	63
Bangladesh							1	0					1	0	0
Kambodscha	4	4	2	2	1	1	1	0	1	0	1	1	10	8	10
VR China	8	5	13	8	5	3	4	4	7	4	1	1	23	14	66
Djibuti			1	0									1	0	0
Ägypten			18	10	25	9	8	4	39	4	19	7	34	14	41
Indonesien	20	13	55	45	42	37	24	20	21	19	3	2	81	63	78
Irak			3	2									3	2	67
Myanmar					1	0									
Laos					2	2							2	2	100
Nigeria					1	1							1	1	100
Pakistan					3	1									
Thailand	5	2	3	3									25	17	68
Türkei			12	4									12	4	33
Vietnam	61	19			8	5	6	5	5	5	7	2	93	42	45
Total	98	43	115	79	88	59	44	33	73	32	31	13	459	259	57

Z, Fallzahlen; F, Anzahl fataler Verläufe; %, Letalität (Quelle: WHO)

ohne Weiteres von infizierten Tieren im Nachweistest unterschieden werden können

Die Entwicklung entsprechender Impfstoffe, insbesondere gegen Subtyp H5N1 für den Einsatz in der Humanmedizin wird weltweit mit großem Aufwand betrieben. Es gibt eine Vielzahl an „Candidate Vaccines“, eine in der Praxis erprobte humane Vakzine existiert jedoch immer noch nicht.

Die vorbeugende Gabe von Oseltamivir und Tamiflu bei Risikopersonen, insbesondere Arbeitern in Geflügelfarmen, ist beim Auftreten verschiedener Subtypen durchgeführt worden. Über den Sinn dieser Maßnahme wird teilweise kontrovers diskutiert, insbesondere unter dem Eindruck möglicher psychischer Nebenwirkungen bei Kindern nach Gabe von Oseltamivir.

Ausbruchmanagement Risikobewertung

Nachdem die Geflügelpest, hervorgerufen durch H5N1, jahrelang auf Asien und Vorderasien begrenzt schien, trat das Virus im Winter 2006 erstmals in Mit-

teleuropa auf. Nachdem das Virus im Sommer 2006 in Mitteleuropa verschwand und im Winter 2006/2007 ausblieb, hat sich die Lage hierzulande entspannt: Dies ist wohl zum Teil den getroffenen Maßnahmen auf der Basis des Tierseuchengesetzes, der Geflügelpestverordnung, der Geflügelpestschutzverordnung, der Wildvogelschutzverordnung und der Verordnung zur Aufstallung für Zuchtgeflügel in Landkreisen, bei denen H5N1 in Wildvögeln nachgewiesen werden konnte oder Infektionen in Geflügelfarmen auftraten, zu verdanken. Mehr jedoch noch der Tatsache, dass die nachgewiesenen Fallzahlen bei Wild- und Hausgeflügel kontinuierlich abnahmen. Im letzten Kalenderjahr wurden die hochpathogene Variante des Aviären Influenzavirus Subtyp H5N1 und zwei kleinere Ausbrüche durch H5N3 sowie einer durch H7N7 auf deutschem Gebiet bestätigt.

Bei Ausbrüchen von Aviärer Influenza in der Tierhaltung ist der gesamte Tierbestand des Betriebes zu töten. Je nach Lagebild können Handelsbeschränkungen

gen, vor allem in ausgewiesenen Bezirken, ausgesprochen werden. Im Mai 2006 wurde durch die UN-Kommission für Landwirtschaft und Ernährung (FAO) ein Maßnahmenkatalog zur Eindämmung der Aviären Influenza erarbeitet.

Hygienemaßnahmen tragen der Tatsache Rechnung, dass das Virus 4–5 Wochen in Kot und Eiern innerhalb der Kühlkette, mehr als drei Monate in Flüssigmist und eine Woche bei Raumtemperatur persistiert. Erhitzung auf 70 °C, Desinfektion mit Formalin und geeigneten Desinfektionsmitteln sind Mittel der Wahl einer AIV-Inaktivierung.

Risikobewertung für Deutschland: Lediglich das Risiko der Einschleppung hochpathogener H5N1 durch illegale Einfuhr aus Drittländern wird als hoch eingestuft. Alleine am Frankfurter Flughafen beträgt die Menge beanstandeter, illegal eingeführter Lebensmittel durchschnittlich etwa 1 Tonne, die als potentiell infektiös anzusehen ist. Es ist davon auszugehen, dass durchschnittlich 5 % dieser Waren identifiziert werden. Als gering wird das Risiko eines Eintrages durch Wildvögel, Personen und Fahrzeugverkehr eingestuft. Als vernachlässigbar gilt das Risiko durch legale Einfuhr aus Drittländern oder den Transport innerhalb der EU. Dennoch wird weiterhin als erforderlich angesehen:

- die Meldung verendeter Wildvögel an Veterinär oder Gesundheitsamt
- deren Testung auf aviäre Influenza
- Einhaltung von Hygienemaßnahmen und Vermeidung von Kontakt mit toten oder kranken Tieren

Meldepflicht

Es besteht Meldepflicht nach § 7 BSG bei begründetem Verdacht oder dem Nachweis einer Infektion mit Influenza.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Robert Koch Institut, Berlin
- Friedrich Löffler Institut, Riems

Web-Adressen

- www.rki.de
- www.fli.bund.de
- www.who.int

Schlüsselliteratur

1. FLI: Bewertung des Risikos zur neuerlichen Einschleppung sowie zum Auftreten von hochpathogenem aviären Influenzavirus HPAIV H5N1 in Hausgeflügelbeständen in der Bundesrepublik Deutschland
2. Lamb RA, and Shaw, (2007) Orthomyxoviridae : The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM et al (eds) Fields' Virology, 5. Aufl. Philadelphia, pp 1647-1691
3. WHO Report: Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) Virus
4. Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y (2007) Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM et al (eds) Fields' Virology, 5. Aufl. Philadelphia, pp 1691-1740

B19-Virus

► Paroviren

Babesien

MARKUS M. HEIMESAAT

Erreger

Synonym(e)

Babesiella.

Erregerspezies

Babesia bovis, *Babesia divergens*, *Babesia microti* und mehr als 100 weitere bei Tieren vorkommende Spezies.

Taxonomie

Stamm: Apicomplexa; Klasse: Sporozoa; Unterklasse: Piroplasmia; Ordnung: Piroplasmida; Familie: Babesiidae; Gattung: Babesia

Historie

Die Organismen wurden erstmalig durch den rumänischen Forscher Babès (1888) in Rindern entdeckt und im Jahre 1956 erstmals bei einem splenektomierten Menschen aus Jugoslawien beschrieben.

Morphologie

Die Erreger der Babesiose sind ei- bis ringförmige Protozoen, ca. 1–3 µm groß, häufig als Paar oder Tetrade in Erythrozyten vorkommend. Sie ähneln Plasmodien, fallen aber durch die große Vielfalt in Form und Größe und das Fehlen von Pigmentbildung auf.

Genom

Das 8,2 Mb umfassende Genom von *Babesia bovis* wurde 2007 komplett sequenziert. Bei *Babesia bigemina* wird von einer Genomgröße von 10 Mb ausgegangen, verteilt über 4 Chromosome.

Vermehrung

Babesien vermehren sich in der Darmwand der Zecke, wandern in die Speicheldrüse ein und werden bei der Blutmahlzeit als Larven auf den Menschen übertragen. Im Menschen infizieren sie Erythrozyten, aus den asexuell replizierenden Trophozoiten entstehen 2–4 Merozoiten. Nach Ruptur der Erythrozyten werden weitere Erythrozyten infiziert.

Erkrankung

Babesiose

Synonym(e)

Pseudoküstenfieber.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt ca. 1 Woche.

Leitsymptome

Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Muskelschmerzen, hämolytische Anämie, Ikterus, Nierenversagen.

Symptome

Die in Europa seltenen *Babesia-bovis*-Infektionen betreffen vorwiegend splenektomierte Personen, wobei Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Kopfschmerzen sowie hämolytische Anämie, Ikterus und Nierenversagen das Krankheitsbild bestimmen (meist mit letalem Ausgang). *B. microti* ist ein Nagetierparasit, der für den Menschen weniger pathogen ist. Auch bei dieser Art scheint eine Immundefizienz des Wirtes für die Infektion begünstigend zu sein und zu einem schwereren Krankheitsverlauf zu führen. In der Regel kommt es jedoch eher zu einem latenten und subklinischen Verlauf.

Immunantwort

In der akuten Phase der Infektion ist die Immunantwort durch die Induktion einer T-Helfer-Typ-1-Antwort gekennzeichnet. Von durch IFN-gamma aktivierten Makrophagen produziertes Stickoxid (NO) ist an der Hemmung der Parasitenreplikation beteiligt. Während der chronischen Phase kontrollieren Th1-Typ-Immunezellen sowie von B-Zellen produzierte IgG2-Antikörper die Parasitämie, während Th2-Typ- und regulatorische Zellen die Aktivierung von Makrophagen hemmen.

Differenzialdiagnose

Malaria, andere schwere akute Infektionen nach Milzextirpation.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blut, Serum.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie der Giemsa-gefärbten Blutaussstriche, Blutbild, Antikörnernachweis.

Befund/Interpretation

Patienten weisen meist eine hämolytische Anämie und

normale bis leicht erniedrigte Leukozytenzahlen auf. Die Diagnose wird durch den Nachweis der typischen Morphologie der Erreger in Erythrozyten in der Giemsa-Färbung gestellt. Vor allem die Bildung von Tetraden („Malteserkreuz“) ist wegweisend. In Speziallaboratorien können Antikörper nachgewiesen bzw. der direkte Erregernachweis per PCR geführt werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Während früher vor allem die Kombination von Chinin (1,5–2 g/d oral) und Clindamycin (3 × 600 mg/d oral oder 1,2 g/d parenteral) für 7–10 Tage angewandt wurde, konnte kürzlich die Kombination von Atovaquon (2100 mg/d) und Azithromycin (500–1000 mg/d) als ebenso wirksam gezeigt werden.

Resistenz

Nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Babesien sind primär Tierparasiten, weltweit verbreitet und werden durch Zecken gelegentlich auf den Menschen übertragen. Während *B. microti* vor allem in den USA verbreitet ist, sind *B. divergens* und *B. bovis* in Europa verbreitet. Ko-Infektionen mit Borrelien und Ehrlichien werden beschrieben.

Wirtsbereich/Reservoir

Reservoir sind vor allem kleine Säuger und Rinder.

Risikogruppen

Transplantierte, immunsupprimierte Patienten.

Transmission/Vektoren

Die Übertragung erfolgt in der Regel durch Zecken (*Ixodes dammini*, *Ixodes ricinus*), in seltenen Fällen durch Transfusionen. Beschrieben sind ebenso transplazentare und perinatale Infektionen.

Prävention/Impfstoffe

Eine wirksame Prävention erfolgt vor allem durch das Meiden bekannter Endemiegebiete. Dies gilt insbesondere für Immunsupprimierte/Splenektomierte. Die Verwendung von Repellentien wird in Endemiegebieten empfohlen. Das sofortige Entfernen der Zecken (innerhalb von 24 h) verhindert die Übertragung der Babesien. Ein Impfstoff liegt nicht vor.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren/Expertenlaboratorien und Web-Adressen

- Offizielle Referenzzentren existieren nicht, als fachlich

qualifiziert anzusehen sind parasitologische und tropenmedizinische Institutionen.

Web-Adressen

- CDC-Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/babesiosis/>

Schlüsselliteratur

1. Allred DR, Al-Khedery B (2004) Antigenic variation and cytoadhesion in *Babesia bovis* and *Plasmodium falciparum*: different logics achieve the same goal. *Mol Biochem Parasitol* 134:27-35
2. Brayton KA, Lau AO, Herndon DR, Hannick L, Kappmeyer LS et al (2007) Genome sequence of *Babesia bovis* and comparative analysis of apicomplexan hemoprotozoa. *PLoS Pathog* 19:1401-1413
3. Chauvin A, Moreau E, Bonnet S, Plantard O, Malandrin L (2009) *Babesia* and its hosts; adaptation to long-lasting interactions as a way to achieve different transmission. *Vet Res* 20:37
4. Krause PJ, Lepore T, Sikand VK, Gadbar J Jr, Burke G, Telford SR 3rd, Brassard P, Pearl D, Azlanzadeh J, Christianson D, McGrath D, Spielman A (2000) Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *N Engl J Med* 343:1454-14
5. Müller HE (1986) Babesiose – Erreger, Klinik, Nachweis und Therapie. *Dtsch Med Wschr* 111:1694-1698
6. Weiss LM (2002) Babesiosis in humans: a treatment review. *Expert Opin Pharmacother* 3:1109-1115

Babanki-Virus

- ▶ Alphaviren

Babesiose

- ▶ Babesien

Bacillus anthracis

HEIDI SCHÜTT-GEROWITT

Erreger

Synonym(e)

Milzbranderreger.

Erregerspezies

Bacillus anthracis

Taxonomie

Familie: Bacillaceae (aerob)

Historie

Pollender und andere wiesen zwischen 1849 und 1855 im Blut von an Milzbrand erkrankten Schafen stäbchenförmige Bakterien nach. Robert Koch beschrieb 1867 die mikroskopischen und kulturellen Eigenschaften des Erregers einschließlich seiner Sporenbildung und erbrachte damit erstmalig den Beweis für

den kausalen Zusammenhang zwischen Bakterien und einer Erkrankung.

Morphologie

Grampositive, eckige, sehr große Stäbchen (3–10 µm lang, 1–1,5 µm breit), die teilweise in Ketten liegen. Im Präparat vom Patientenmaterial kann die Kapsel sichtbar sein. Sie bilden mittelständige Sporen aus. Die Schrumpfung der Stäbchen bei der Fixierung führt zur so genannten Bambusform. Wenn die Sporenbildung erfolgt ist, bleiben die Sporen durch eine dünne Hülle verbunden und bilden dadurch eine Sporenkette.

Genom

Die Pathogenitätsfaktoren – Toxine und Kapsel – sind Plasmid-kodiert.

Vermehrung

Bacillus anthracis wächst aerob und vermehrt sich unter optimalen Bedingungen sehr schnell. Wenn die Lebensbedingungen schlecht werden (Nährstoffmangel, Austrocknung), setzt bei Vorhandensein von Sauerstoff die Sporenbildung ein.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Hauptpathogenitätsfaktoren sind der Toxincomplex bestehend aus drei Proteinen: protektives Antigen, Letal- und Ödemfaktor und die Kapsel. Außerdem werden Kollagenase, Lezithinase, Gelatinase und weitere Proteasen gebildet.

Erkrankung

Milzbrand

Synonym(e)

Anthrax, Hautmilzbrand (Pustula maligna, Melkernoten), Lungenmilzbrand (inhalativ erworbener Milzbrand, Hadernkrankheit), Darmmilzbrand.

Inkubationszeit

Beim Haut- und Darmmilzbrand 2–3 Tage, in Ausnahmefällen bis zu 2 Wochen, beim inhalativen Milzbrand 4–6 Tage, in Ausnahmefällen bis zu 6 Wochen.

Leitsymptome

Lungenmilzbrand: Symptome einer atypischen Pneumonie; Hautmilzbrand: rote Papel mit schwarzem Zentrum; Darmmilzbrand: blutiger Durchfall.

Symptome

Der Lungenmilzbrand beginnt plötzlich als atypische Pneumonie mit hohem Fieber, Müdigkeit und nicht produktivem Husten, bald kommt es zu Dyspnoe, Zyanose, blutigem Auswurf und Desorientiertheit, der Tod tritt nach wenigen Tagen durch Kreislaufzusammenbruch ein.

Hauptlokalisationen des Hautmilzbrandes sind Hände, Unterarme, Gesicht und Hals. Zuerst entsteht eine juckende rote Papel mit schwarzem Zentrum, später

eine Pustel mit serös-blutiger Flüssigkeit, die unter Bildung eines schwarzen Schorfes eintrocknet. Beim gutartigen Verlauf des Hautmilzbrandes bleibt die Infektion lokal, es tritt kein Fieber auf, der Schorf wird abgestoßen. In 20 % der Fälle ist der Verlauf bösartig. Es kommt zu einer massiven Schwellung des Gewebes und die Allgemeinsymptome entsprechen denen des Lungenmilzbrandes.

Primäre Symptome des Darmmilzbrandes sind blutiger Durchfall und Erbrechen, die Allgemeinsymptome entsprechen ebenfalls denen des Lungenmilzbrandes. Typischer Sektionsbefund bei allen Formen ist die vergrößerte, schwarz-rot verfärbte Milz. Die Letalität kann je nach Therapiebeginn bis zu 60 % betragen.

Pathophysiologie

Beim Lungenmilzbrand, der besser als inhalativer Milzbrand bezeichnet wird, werden die Sporen von den Alveolarmakrophagen aufgenommen und zu den Lymphknoten transportiert. Im Makrophagen findet die Umwandlung der Spore zur vegetativen Form statt, die sich vermehrt, durch Zerstörung des Makrophagen frei wird und auch ins Blut gelangt. Da die vegetative Form als einen ihrer Pathogenitätsfaktoren die Kapsel besitzt, ist sie gegen die Phagozytose geschützt und setzt ihre Toxine frei, die Zellen und Gewebe schädigen. Letal- und Ödemfaktor können nur wirken, wenn ihnen das protektive Antigen das Eindringen in die Zellen ermöglicht; diesem kommt somit eine entscheidende Rolle auch für die Entwicklung von Impfstoffen zu.

Immunantwort

Die Immunantwort ist humoral und zellulär.

Differenzialdiagnose

Beim Lungenmilzbrand kommen andere Erreger der „atypischen“ Pneumonie in Frage; das klinische Bild des Hautmilzbrandes wäre für einen erfahrenen Arzt typisch.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Flüssigkeit aus Bläschen um die zentrale Nekrose, Sputum, Stuhl, Blut, Sektionsmaterial von der Milz.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopisch lassen sich evtl. die beschriebenen großen grampositiven Stäbchen nachweisen. Für die kulturelle Anzüchtung liegt das Temperaturoptimum bei 35 °C. In flüssigen Medien entsteht ein schleimig-flockiger Bodensatz, auf Blutagar wachsen grau-weiße, matt glänzende Kolonien mit lockigen Ausläufern („Medusenhaupt“) ohne Hämolyse. Der Beweglichkeitstest kann für die Identifizierung herangezogen werden: *B. anthracis* ist unbeweglich, während die meisten anderen Bacillus-Arten beweglich sind. Die genaue Identifizierung erfolgt heute durch den Nach-

weis spezifischer Gene mittels PCR. Da *B. anthracis* ein Mikroorganismus der Risikostufe 3 ist, erfordern die Arbeiten mit diesem Erreger ein L-III-Labor (Labor der Sicherheitsstufe III). Die Diagnostik kann daher nur von bestimmten Laboratorien durchgeführt werden.

Befund / Interpretation

Da es sich um einen obligat pathogenen Erreger handelt, beweist sein Nachweis aus Patientenmaterial die Erkrankung und sein Nachweis aus „terroristischen Proben“ die Gefahr.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Penicillin G ist weiterhin Mittel der Wahl, eventuell kommen Ciprofloxacin, Tetracycline oder Erythromycin in Frage. Chirurgisches Vorgehen (beim Hautmilzbrand) wäre kontraindiziert.

Resistenz

Resistenzen gegen die zur Therapie und zur Prophylaxe eingesetzten Antibiotika sind bisher nicht aufgetreten.

Epidemiologie

Verbreitung

In Südosteuropa, Asien und Afrika kommt Milzbrand (vor allem Darmmilzbrand) auch heute noch relativ häufig vor, in den industrialisierten Ländern jedoch sehr selten, da die Tiere seit 1930 gegen Milzbrand geimpft werden.

Ab Ende 2009 sind jedoch Milzbrandfälle bei Heroinabhängigen aufgetreten, zwei Fälle in Deutschland, mehr als 40 in Schottland und England. 15 dieser Patienten sind verstorben.

Wirtsbereich / Reservoir

Alle Säugetiere sind für die Infektion mit dem Milzbranderreger empfänglich, insbesondere Schafe, Rinder, Ziegen und Schweine. Mit den Ausscheidungen der Tiere gelangt das vegetative Bakterium in die Umwelt, wo es versperrt und so Jahrzehnte (oder länger) in der Umwelt überdauern und zu neuen Infektionen führen kann. Bei den Heroinabhängigen wird angenommen, dass sie sich durch kontaminiertes Heroin infiziert haben. Die Identität der Patientensämme wurde nachgewiesen.

Risikogruppen

Risikogruppen sind Schafscherer, Gerber, Tierärzte, Arbeiter in Pinselabriken und in der Wollverarbeitung sowie für den Darmmilzbrand Menschen in den armen Ländern, die Fleisch verendeter Tiere schlecht gegart essen.

B. anthracis steht an erster Stelle der Erreger, die für terroristische bzw. kriegerische Zwecke zum Einsatz kommen können und wurde in dieser Absicht bereits

im 1. Weltkrieg gegen die Pferde eingesetzt. In der ehemaligen Sowjetunion bestand eine Fabrik zur Herstellung waffenfähiger Milzbrandsporen, aus der 1979 aufgrund eines Unfalls Sporen austraten und zu Todesfällen in der Bevölkerung führten. Im 2. Weltkrieg liefen groß angelegte Versuche, es kam aber nicht mehr zum Einsatz der Biowaffe. Seit im Jahre 2001 Terroristen in den USA den Erreger einsetzten und dadurch Erkrankungs- und Todesfälle auftraten, gibt es eine berechtigte Angst vor dieser Verwendung des Erregers.

Aufgrund der neuen Entwicklung (s. o.) müssen jetzt auch Heroinabhängige als Risikogruppe angesehen werden.

Transmission / Vektoren

Milzbrand ist eine Anthropozoonose. Hautmilzbrand kann nach Kontakt mit erkrankten Tieren oder infizierten Fellen, Tierhaaren oder Häuten entstehen bzw. durch das Spritzen von Heroin. Ausgehend von Fellen und Haaren kann es zur aerogenen Übertragung des Erregers kommen, die auch bei der terroristischen/kriegerischen Verwendung vorgesehen ist. Die orale Aufnahme mit verseuchtem und ungenügend erhitztem Fleisch führt zum Darmmilzbrand.

Prävention / Impfstoffe

Tiere werden bereits seit 1930 in vielen Ländern gegen Milzbrand geimpft. Impfstoffe für die Anwendung beim Menschen gibt es in den USA. Sie haben jedoch keine gute Wirkung und weisen Nebenwirkungen auf; es sind daher neue Impfstoffe in der Entwicklung. In Deutschland gibt es keinen Impfstoff für Menschen. Die Prävention basiert darauf, dass die Tierbestände durch die Impfung von dem Erreger freigehalten werden, und auf arbeitshygienischen Maßnahmen. Vor dem Darmmilzbrand schützt man sich, indem man in den Risikoländern kein schlecht gegartes Fleisch isst. Die Prävention bei der terroristischen/kriegerischen Anwendung besteht in der postexpositionellen Antibiotikagabe, wofür insbesondere Ciprofloxacin verwendet wird.

Ausbruchmanagement

Das Krisenmanagement im Jahre 2001 war in Deutschland zunächst völlig improvisiert. Die Logistik des Vorgehens zur Untersuchung der vielen Umweltpollen, in denen der Erreger vermutet wurde, musste erst etabliert werden. Bei erneutem Auftreten der Problematik wäre jetzt in jedem Bundesland mindestens ein Labor in der Lage, die Untersuchungen durchzuführen.

Meldepflicht

Nach § 6 des Infektionsschutzgesetzes sind Verdacht, Erkrankung und Tod an Milzbrand meldepflichtig, nach § 7 muss der Nachweis des Erregers aus jeglichem Material gemeldet werden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Milzbrand, Friedrich Loeffler Institut, Boddenblick 5a, 17493 Greifswald

Web-Adressen

- www.rki.de Infektionskrankheiten von A–Z

Schlüsselliteratur

1. Hahn H, Kaufmann S, Schulz Th (Hrsg) (2009) 6. Auflage Springer Verlag, Heidelberg
2. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) (2009) Principles and Practice of Infectious Disease, 7th ed. Churchill Livingstone Inc, London
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds) (2009) Manual of Clinical Microbiology 8th edn. ASM Press, Washington

Bacillus-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)

HEIDI SCHÜTT-GEROWITT

Erreger

Synonym(e)

„Heubazillen“.

Erregerspezies

Bacillus cereus, *B. subtilis*, *B. atrophaeus*, *B. megaterium*, *B. circulans* und andere.

Taxonomie

Familie Bacillaceae, Gattung Bacillus (aerob); aufgrund von 16S rRNA-Vergleichen wurden einige Bacillus-Arten neuen Gattungen (z. B. Geobacillus) zugeordnet; die klinisch relevanten Arten sind weiterhin in der Gattung Bacillus zu finden.

Historie

Die fakultativ pathogenen Bacillus-Arten wurden bereits im 19. Jahrhundert als opportunistische Infektionserreger beschrieben.

Morphologie

Grampositive, große, sporenbildende Stäbchen; die meisten Arten sind beweglich.

Genom

Nicht bekannt.

Vermehrung

Bacillus-Arten vermehren sich unter aeroben Bedingungen; sie haben eine sehr kurze Generationszeit.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Pathogenitäts- bzw. Virulenzfaktoren der Bacillus-Arten sind Enzym- und Exotoxinproduktion, z. B. Hämolysine, Kollagenase, Proteasen, Phospholipase C u. a. sowie die Enterotoxinbildung durch *B. cereus*.

Erkrankung

Wundinfektionen, Endophthalmitis, Lebensmittelintoxikationen

Inkubationszeit

Stunden bis Tage.

Leitsymptome

Nekrotisierende oder gangränöse Wundinfektionen, Endophthalmitis, Lebensmittelvergiftung durch Enterotoxine von *B. cereus*.

Symptome

Durch Bacillus-Arten – überwiegend *B. cereus* – können nekrotisierende oder gangränöse Wundinfektionen nach Trauma oder Verbrennung entstehen, eine Endophthalmitis kann nach Augenverletzungen durch Heugabel oder Stroh auftreten, Meningitis-Fälle nach Pfählungsverletzung sowie Peritonitis bei Peritonealdialyse sind beschrieben. Bei immunsupprimierten Patienten und bei Drogenabhängigen können sie als opportunistische Erreger die Ursache für Sepsis (Kathetersepsis), Endokarditis, Pneumonie, Meningitis oder Osteomyelitis sein. Durch *B. cereus* kann außerdem eine Lebensmittelvergiftung aufgrund der Enterotoxinbildung in Lebensmitteln hervorgerufen werden, die einige Stunden nach der Aufnahme des Lebensmittels auftritt und mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen einhergeht.

Pathophysiologie

Da es sich bei den Bacillus-Arten um weit verbreitete Umweltbakterien handelt, gelangen sie durch Verletzungen in den menschlichen Körper und führen vor allem in Körperbereichen ohne wesentliche Abwehrfunktion – wie z. B. das Innere des Augapfels – oder bei immunkompromittierten Patienten zur Infektion. Die klinische Symptomatik hängt davon ab, wie viele der oben beschriebenen Pathogenitätsfaktoren von dem jeweiligen Erregerstamm gebildet werden. Die Lebensmittelvergiftung durch *B. cereus* ist eine reine Intoxikation: die Bakteriosporen gelangen aus der Umwelt in das Lebensmittel, vermehren sich darin bei optimalen Bedingungen (inadäquate Lagerung) sehr schnell und setzen das Enterotoxin in das Lebensmittel frei. Dabei ist zu bedenken, dass die Sporen durch Kochen nicht abgetötet werden, sodass das Problem auch bei erhitzten Lebensmitteln (z. B. Reisgerichte) auftreten kann.

Immunantwort

Nicht bekannt.

Differenzialdiagnose

Die aufgeführten Krankheitssymptome sind uncharakteristisch, sie können auch durch andere Mikroorganismen bedingt sein.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

In Abhängigkeit von der Lokalisation des Prozesses: Wundabstrich bzw. -sekret, Blutkulturen, Liquor, Bronchiallavage.

Diagnostische Verfahren

Diagnostisch werden die Verfahren der konventionellen Mikrobiologie angewandt: Im Grampräparat findet man grampositive große („plumpe“) Stäbchen, die sich mikroskopisch nicht gegen die Gasbranderreger abgrenzen lassen. Die Kulturen auf Blutagar weisen nach kurzer Bebrütungszeit typisches Wachstum auf: große, graue raue evtl. schleimige Kolonien. Die Abgrenzung gegen den obligat pathogenen *B. anthracis* ist einfach, wenn die Kolonien eine starke β -Hämolyse haben, da *B. anthracis* nie hämolysiert. Zur endgültigen Identifizierung wird neben biochemischen Reaktionen auch die Beweglichkeitsprüfung herangezogen. Die meisten Bacillus-Arten sind beweglich, *B. anthracis* jedoch nicht. Auch die Penicillin-Resistenz von *B. cereus* wird als Identifizierungskriterium genutzt.

Befund / Interpretation

Bei der Befundinterpretation ist immer an eine mögliche Kontamination des Untersuchungsmaterials zu denken.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Da *B. cereus* immer penicillinresistent ist, kommen für die antibiotische Therapie septischer Prozesse mit dieser Bacillus-Art Vancomycin, Carbapeneme oder Chinolone (insbesondere Ciprofloxacin) in Frage, bei Wundinfektionen können – wenn das Testergebnis vorliegt – auch Makrolide oder Clindamycin eingesetzt werden. Bei Infektionen mit den übrigen Bacillus-Arten ist Penicillin das Mittel der Wahl.

Resistenz

Intrinsische Resistenz von *B. cereus* gegen Penicillin, mögliche Resistenzen einzelner Stämme gegen Makrolide oder Clindamycin.

Epidemiologie

Verbreitung

Fakultativ pathogene Bacillus-Arten sind ubiquitär verbreitet.

Wirtsbereich / Reservoir

Die fakultativ pathogenen Bacillus-Arten sind nicht Bestandteil der Flora des Menschen oder von Tieren.

Risikogruppen

Landarbeiter (Augenverletzungen), Verbrennungspatienten, Immunsupprimierte, Drogenabhängige.

Transmission / Vektoren

Die Transmission der fakultativ pathogenen Bacillus-Arten erfolgt direkt aus der Umwelt.

Prävention / Impfstoffe

Abschirmung immunsupprimierter Patienten gegen Staub und Erde (z. B. keine Topfpflanzen auf Stationen), Lebensmittelhygiene.

Ausbruchmanagement

Bei Lebensmittelintoxikationen Kontrolle der Nahrungsmittel.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht nach IfSG, außer wenn es sich um Lebensmittelintoxikationen bei größeren Personengruppen handelt.

Weiterführende Informationen

- Bacillus-Arten werden als Bioindikatoren für Sterilisationsprozesse verwendet: z. B. *Geobacillus stearothermophilus*, dessen Wachstumsoptimum bei 55 °C liegt, für die Prüfung von Autoklaven, Plasma- und Formaldehyd-Gas-Sterilisatoren und *B. atrophaeus* für die Prüfung von Heißluft- und Äthylenoxid-Gas-Sterilisatoren.
- Einige Bacillus-Arten sind Antibiotika-Produzenten (z. B. Bacitracin, Polymyxin).

Schlüsselliteratur

1. Hahn H, Kaufmann S, Schulz Th (Hrsg) (2009) 6. Auflage Springer Verlag, Heidelberg
2. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) (2009) Principles and Practice of Infectious Disease, 7th ed. Churchill Livingstone Inc, London
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover MC (eds) (2009) Manual of Clinical Microbiology 8th edn. ASM Press, Washington

Bacteroides

HEINRICH K. GEISS, ARNE C. RODLOFF

Erreger

Synonym(e)

Bacteroides-fragilis-Gruppe.

Erregerspezies

B. caccae, *B. capillosus*, *B. coagulans*, *B. coprocola*, *B. egerthii*, *B. fingoldii*, *B. fragilis*, *B. galacturonicus*, *B. intestinalis*, *B. massiliensis*, *B. nordii*, *B. ovatus*, *B. pectinophilus*, *B. plebeius*, *B. salyersiae*, *B. stercoris*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. ureolyticus*, *B. vulgatus*, (taxonomische Stellung unklar bei *B. splanchnicus*).

Taxonomie

Phylum: Bacteroidetes; Ordnung: Bacteroidales; Familie: Bacteroidaceae

Historie

B. fragilis, Typspezies der Art Bacteroides wurde erst-

mals von Veillon und Zuber 1898 als *Bacillus fragilis* beschrieben und 1919 von Castellani und Chalmers in das Genus *Bacteroides* transferiert. Bis zum heutigen Tag wurden über 300 morphologisch und physiologisch ähnliche Isolate charakterisiert und als phänotypische Varianten von *B. fragilis* klassifiziert. In den Siebzigerjahren wurde auf der Grundlage von chemotaxonomischen (z. B. Porphyrin-Charakterisierung, Multilocous-Enzym-Elektrophorese, Lipidanalysen) und genotypischen (z. B. DNA-DNA-Hybridisierung) Studien gezeigt, dass all diese Subspezies z. T. erhebliche genetische Unterschiede aufwiesen, weshalb sie als einzelne Spezies in 2 Gruppen (*B.-fragilis*-Gruppe und die schwarz pigmentierte *B.-melaninogenicus*-*B.-oralis*-Gruppe) unterteilt wurden. 1988 wurde die Spezies der asaccharolytischen *B.-melaninogenicus*-Gruppe in *Porphyromonas* umbenannt und schließlich die übrigen *B. melaninogenicus* ähnlichen Spezies von der Gattung *Bacteroides* in das Genus *Prevotella* ausgegliedert, sodass die Gattung *Bacteroides* sensu stricto mit einem GC-Gehalt von 39–48 Mol% derzeit nur noch 20 (humanpathogene) Arten umfasst. Weitere, ursprünglich als *Bacteroides* beschriebene Spezies sind heute den Gattungen *Alistipes*, *Anaerorhabdus*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Catonella*, *Dialister*, *Dichelobacter*, *Fibrobacter*, *Johnsonella*, *Megamonas*, *Mitsuokella*, *Rikenella*, *Ruminobacter*, *Sebaldella*, *Tannerella* und *Tissierella* zugeordnet. 2006 wurden die Arten *B. distasonis*, *B. goldsteinii* und *B. merdae* als Genus *Parabacteroides* reklassifiziert.

Es ist zudem davon auszugehen, dass diese taxonomischen Umordnungen noch nicht abgeschlossen sind. So weisen *B. capillosus*, *B. coagulans*, und *B. splanchnicus* eine deutliche genetische Distanz zu *Bacteroides* sensu stricto auf, sodass auch bei diesen Spezies eine neue taxonomische Zuordnung erfolgen wird. Beispielsweise ist für letztgenannte Spezies die Umbenennung in *Odoribacter splanchnicus* vorgeschlagen.

Morphologie

Gramnegative, nicht sporenbildende, gekrümmte bis halbmondförmige Stäbchenbakterien. Bei älteren Kulturen kommt es zur Pleomorphie, die häufig auch bei Direktpräparaten aus klinischem Material beobachtet wird. Die taumelnde Beweglichkeit wird durch ein auf der Konkavseite inserierendes Büschel von Geißeln hervorgerufen. Die Zellgröße liegt bei $0,5\text{--}1 \times 2\text{--}5 \mu\text{m}$.

Genom

B. caccae X83951, *B. capillosus* AY136666, *B. coagulans* DQ497990, *B. coprocola* AB200223, *B. eggerthii* L16485, *B. finegoldii* AB222700, *B. fragilis* NC_003228, *B. galacturonicus* DQ497994, *B. intestinalis* AB214329, *B. massiliensis* AB200226, *B. nordii*, *B. ovatus* AY155589, *B. pectinophilus* DQ497993, *B. plebeius* AB200218, *B. salyersiae*, *B. stercoris* AY155593, *B. thetaiotaomicron* AE015928, *B. uniformis* AB247146, *B. ureolyticus* L04321, *B. vulgatus* AB050111

Vermehrung

Eine Vermehrung von *Bacteroides* spp. findet ausschließlich unter anaeroben Bedingungen statt. Entsprechende Bedingungen finden sich im Darm von Mensch und Tier. *In vitro* bietet ein Gasgemisch aus 80 % N₂, 15 % CO₂ und 5 % H₂ eine hinreichende Atmosphäre. Aufgrund der begrenzten Energieausbeute der anaeroben Glykolyse ist die Generationszeit z. B. gegenüber *Enterobacteriaceae* verlängert.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

B. fragilis weist als Adhärenzfactoren Pili-ähnliche Strukturen sowie Lektine auf. Als Virulenzfaktoren sind bislang bei *B. fragilis* und *B. thetaiotaomicron* das Vorkommen einer antiphagozytären und Abszess-induzierenden Polysaccharid-Kapsel sowie Neuraminidase- und Fibrinolytin-Aktivität beschrieben. Weiterhin besitzt der Lipopolysaccharidanteil der Zellwand wie bei allen gramnegativen Bakterien Endotoxineigenschaften, allerdings nicht von der Qualität des LPS der *Enterobacteriaceae*. Weiterhin wurden immunosuppressive Eigenschaften (Suppression von Zytokinen) beschrieben. Eine synergistische Virulenz von *Enterobacteriaceae* und *Bacteroides* spp. ist tierexperimentell belegt. In einzelnen *B.-fragilis*-Stämmen wurde zudem ein Enterotoxin nachgewiesen, das sowohl bei kindlichen Diarrhoen als auch bei Systeminfektionen eine pathogenetische Bedeutung haben könnte.

Erkrankung

Infektionen durch *Bacteroides* spp. haben keinen klassischen Prädispositionsort und sind deshalb bei allen Infektionen mit möglicher Anaerobierbeteiligung in Betracht zu ziehen. Das Krankheitsspektrum umfasst Sepsis, Hirnabszess, chronische Infektionen des HNO-Bereiches, Bisswunden, Aspirationspneumonie, Lungenabszess, Lungenempyem, Peritonitis, Appendizitis, Leberabszess, Cholangitis, Cholezystitis, gynäkologische Infektionen, septischer Abort, Infektionen von Dekubitalulzera oder Ulzera cruris, Osteomyelitis, nekrotisierende Faszitis (Fournier'sche Gangrän) und Hautabszesse. In der Regel handelt es sich um eitrige Mischinfektionen, es sind aber auch Monoinfektionen bei Sepsis oder Endokarditis beschrieben. Vor kurzem wurden bei Durchfallerkrankungen bei Kleinkindern (1–10 Jahre) Enterotoxin bildende *B. fragilis* nachgewiesen. Eine Zuordnung einzelner Spezies zu typischen Infektionen ist nicht möglich, wobei allerdings *B. fragilis* vor *B. thetaiotaomicron* in klinischen Isolaten die beiden am häufigsten nachgewiesenen Arten sind.

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Unspezifisch.

Leitsymptome

Leitsymptome einer Anaerobierinfektion (allerdings nicht nur beschränkt auf Bacteroides-assoziierte Infektionen) sind:

- foetide riechende Wunden oder Eiter,
- Infektlokalisation nahe an Schleimhaut-(Darm-) Oberflächen,
- Gewebnekrose mit Abszessbildung,
- Gasbildung (nicht nur beschränkt auf clostridiale Infektionen!),
- septische Thrombophlebitis,
- Pleomorphie im Grampräparat,
- negative aerobe Kultur.

Symptome

Unspezifisch.

Pathophysiologie

Bacteroides spp. sind eiterbildende Erreger.

Immunantwort

Eine bleibende Immunität nach Infektion entsteht nicht.

Differenzialdiagnose

Andere eiterbildende Infektionen.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Bacteroides spp können in Blutkulturen nachgewiesen werden. Untersuchungsmaterialien, die mit physiologischer Standortflora kontaminiert sind (z. B. Sputum, Vaginal-, CK-Abstrich, oberflächliche Abstriche aus Ulzera) sind ungeeignet. Biopate und Aspirate müssen ggf. auf, während (weniger geeignete) Abstriche in Transportmedien ins Labor verbracht werden, um die toxische Wirkung des Luftsauerstoffs zu minimieren.

Diagnostische Verfahren

Die Anzucht und Isolierung aus menschlichem Material erfolgt unter strikt anaeroben Bedingungen. Feste Kulturmedien sollten für gute Wachstumsergebnisse bluthaltig (Kaninchen, Pferd, Schaf) und mit Hämin und Vitamin K1 supplementiert sein (Brucella-Agar, Columbia-Agar, Schädler-Agar). Antibiotikahaltige Selektiv- und Indikatormedien können genutzt werden (Kanamycin-Vancomycin-Agar, Bacteroides-Galle-Eskulin-Agar). Mit Glukose, Proteosepepton, NaCl (0,5 %), Cystein, Hämin und Vitamin K angereicherte Flüssigmedien erlauben ebenfalls eine Anzucht von Bacteroides spp. Die Differenzierung der einzelnen Spezies erfolgt durch Kombination biochemischer und chemischer Tests (Gaschromatographie der Säuremetaboliten). Eine ausreichend gute Speziesidentifizierung kann mit kommerziellen miniaturisierten Testsystemen erfolgen. Bacteroides spp. sind charakterisiert durch folgende Kriterien:

- saccharolytisch mit Acetat und Succinat als metabolische Endprodukte,

- enthalten Enzyme des Hexose-Monophosphat- und Pentose-Phosphat-Weges wie Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, 6-Phosphogluconat-Dehydrogenase, Malatdehydrogenase und Glutamatdehydrogenase,
- besitzen Sphingolipide sowie eine Mischung von langkettigen Fettsäuren mit Überwiegen von geradkettigen gesättigten Anteiso-Methyl-verzweigten und Iso-Methyl-verzweigten Säuren,
- wachsen in Gegenwart von 20 % Galle (*B. uniformis* schwach positiv),
- Esculin-positiv (Ausnahme: *B. vulgatus*),
- Nitratreduktion negativ.

Eine Identifizierung mittels MALDI-TOF ist möglich.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von Bacteroides spp. ist bei entsprechenden klinischen Infektzeichen als relevant zu bewerten.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Neben der chirurgischen Therapie ist immer eine Behandlung mit Anaerobier wirksamen Antibiotika indiziert.

Resistenz

Die nach wie vor wirksamste Substanz ist Metronidazol, für die nur in Einzelfällen Resistenzen berichtet wurden. Ähnliches gilt für die Carbapeneme und Tigecyclin. Insbesondere *B. thetaiotaomicron* kann gegen Piperazillin/Tazobactam resistent sein. Für die Gruppe-IV-Chinolone (z. B. Moxifloxacin) wird zunehmend eine Resistenzentwicklung beobachtet. Innerhalb der Bacteroides-Gruppe ist *B. fragilis* in der Regel die empfindlichste Spezies, während *B. thetaiotaomicron*, und *B. uniformis* die Arten mit der höchsten Resistenz darstellen.

Primäre Resistenz besteht gegen Aminoglykoside, aufgrund der hohen Rate an Stämmen mit Betalaktamasebildung sind die meisten Penicilline unwirksam. In den letzten Jahren wurde zudem in unterschiedlichem Umfang eine Zunahme der Resistenz gegen eine Vielzahl von Substanzen beobachtet (Clindamycin, Tetracykline, Cephalosporine), sodass für diese Substanzen eine Resistenztestung als Grundlage für eine zielgerichtete Therapie unbedingt angezeigt ist.

Epidemiologie**Verbreitung**

Ubiquitär.

Wirtsbereich / Reservoir

Bacteroides spp. besiedeln den unteren Gastrointestinaltrakt des Menschen. Normaler Stuhl enthält bis zu 10¹¹ Bacteroides spp. per Gramm im Vergleich zu ca. 10⁸ Keimen aus der Gruppe der fakultativen Anaero-

bier (v. a. Enterobacteriaceae). Die häufigste nachzuweisende Art ist dabei *B. thetaiotaomicron*, wobei die Zusammensetzung auch sehr stark von der Art der Ernährung abhängig ist. Obwohl *Bacteroides* spp. zur normalen Darmflora des Menschen zählt, sind sie die wichtigsten Erreger von Anaerobierinfektionen. Diese Keimgruppe ist in 15–54 % aller Abdominalinfektionen, in 32–64 % aller perirektalen Abszesse und 25–50 % aller Dekubitalulzera nachzuweisen. Bei Anaerobier-Sepsis steht *B. fragilis* mit 78 % an der Spitze der verursachenden Erreger, an zweiter Stelle steht *B. thetaiotaomicron* mit rund 14 %.

Risikogruppen

Patienten nach abdominalen Traumata bzw. chirurgischen Eingriffen, Patienten mit Erkrankungen der Leber, Diabetiker, Patienten mit Zustand nach Aspirations, Patienten mit Nekrosen, Immunsuppression.

Transmission / Vektoren

Meist endogene Infektion.

Prävention / Impfstoffe

Perioperative Prophylaxe, kein Impfstoff vorhanden.

Ausbruchmanagement

Nicht relevant.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektions-epidemiologie des Universitätsklinikums Leipzig, Liebigstr. 21, 04103 Leipzig, Tel. 0341 97 15 200

Schlüsselliteratur

1. Brook I (2008): Anaerobic Infections, Informa Healthcare, New York, London
2. Hecht DW, Lederer L, Osmolski JR (1995) Susceptibility results for the *Bacteroides fragilis* group: Comparison of the broth microdilution and agar dilution methods. Clin Infect Dis 20:342–345
3. Shah HN (1991) The genus *Bacteroides* and related taxa. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer KH (Hrsg) The Prokaryotes, 2. Aufl. Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg

Bacovirus

- ▶ Parvoviren

Badedermatitis

- ▶ Schistosomen
- ▶ Zerkarien

Bakterielle Vaginose

- ▶ *Gardnerella vaginalis*
- ▶ *Mobiluncus*
- ▶ *Mycoplasma hominis*

Balamuthia

- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamöben, *Balamuthia*, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)

Balanitis

- ▶ *Candida*

Balanitis herpetica

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

Balantidien-Ruhr

- ▶ *Balantidium coli*

Balantidium coli

PATRICK SCHEID

Erreger

Synonym(e)

Früher: *Paramecium coli* (Malmsten, 1857) bzw. *Leukophyra coli* sowie *Holophyra coli*.

Erregerspezies

Balantidium coli

Taxonomie

System: Protozoa; Stamm Ciliophora (Ciliata); Klasse: Litostomea (Litostomatea); Ordnung: Vestibuliferida; Familie: Balantidiidae; Gattung: *Balantidium*

Historie

Bereits 1858 wurden Vertreter der Gattung *Balantidium* von Claparède und Lachmann in Fröschen nachgewiesen. 1857 wurde *Balantidium coli* von Malmsten als humanpathogener Parasit unter der Speziesbezeichnung *Paramecium coli* beschrieben. 1861 folgten belegte Beobachtungen von R. Leuckart sowie 1862 von Stein, der den Einzeller der Gattung *Balantidium* zuordnete. 1863 erfolgte die komplette Umbenennung in *Balantidium coli*.

Morphologie

Balantidium coli ist der einzige Parasit des Menschen,

der zu den Ziliaten gehört. Der bewimperte Trophozoit von *Balantidium coli* ist 30–200 µm lang und 25–120 µm breit. Er besitzt ein schlitzförmiges Peristom. Neben dem bohnenförmigen Makronukleus, der die Zellaktivitäten reguliert, ist ein kleinerer, kugelig-er Mikronukleus vorhanden, der bei der Konjugation eine Rolle spielt (Kerndimorphismus). Die Fortbewegung der Trophozoiten erfolgt mit Hilfe von Zilien. Die runden derbwandigen Zysten haben einen Durchmesser von 40–70 µm.

Genom

Die in Genbanken hinterlegten und veröffentlichten Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von *Balantidium coli* sind auf folgender Internetseite zu finden: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Vermehrung

Balantidium coli besitzt einen einwirtigen Entwicklungszyklus. Die Trophozoiten befinden sich im Dickdarmepithel, wo sie sich in der Mukosa und Submukosa vermehren und sich auch enzystieren. Die Vermehrung erfolgt durch eine quer verlaufende (transverse) Zweiteilung (binäre Fission). Konjugation wurde ebenfalls beobachtet.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Virulenz des jeweiligen *B.-coli*-Stammes ist mit ausschlaggebend für die Entwicklung einer symptomatischen Balantidiose, wobei die meisten symptomatisch verlaufenden Infektionen mit Unterernährung, Alkoholismus, zeitgleichen Helminthosen und Immundefiziten assoziiert sind. Die pathogenetischen Auswirkungen beruhen meist nicht auf der unmittelbaren Zerstörung von Wirtszellen im Zuge der Invasion der Darmwand, sondern auf Sekundärinfektionen mit Bakterien.

Erkrankung

Balantidiose

Synonym(e)

Balantidium-Befall, Balantidien-Ruhr, Balantidiasis.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit hängt von der Infektionsdosis und der Disposition des Patienten ab. Sie beträgt durchschnittlich 4–14 Tage, bei schwerem Befall 4 Tage, im Ausnahmefall bis zu mehreren Wochen.

Leitsymptome

Durchfall und Übelkeit gehören ebenso wie Obstipation zu den Leitsymptomen.

Symptome

Die Balantidiose kann zu einer der Amöbenruhr ähnlichen Symptomatik führen. Diarrhoe mit Abgabe von blutigem, schleimigem Stuhl bzw. Dysenterie, begleitet von Koliken, Spasmen, Tenesmen, Schwindelgefühl,

Übelkeit und Erbrechen sind die häufigsten Symptome. Ulzerationen entstehen sekundär und können zu hämorrhagischen Läsionen, Perforation und Peritonitis führen. Fieber tritt erst in einem späteren Stadium auf. Gewichtsverlust ist die Folge der intestinalen Symptomatik.

Bei Übergang zum chronischen Verlauf der Erkrankung wechseln Phasen der Diarrhoe mit Phasen der Obstipation. Meist bleibt eine Infektion unbemerkt (asymptomatisch).

Pathophysiologie

Meist lebt *Balantidium coli* als harmloser Parasit im Darmlumen, kann aber auch in die Darmwand eindringen. Dieser Befall führt zu Ulzerationen, die sich bis zur Muscularis propria ausdehnen und Ansatzstellen für bakterielle Sekundärinfektionen bieten. Es kommt zu Nekrosen und Abszessen (selten zur Darmperforation) und zu Geschwüren, was durch die Bildung von Hyaluronidase ausgelöst wird. Selten wurde auch eine extraintestinale Manifestation nachgewiesen (Peritonitis, Harntrakt, entzündliche Vaginitis). Selten kommen letale Verlaufsformen bei Kindern mit unbehandelter Infektion vor.

Immunantwort

Die Immunantwort führt nicht zum Schutz vor Reinfektion.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist die Balantidiose von Darmerkrankungen anderer Genese (z. B. Shigellen- oder Salmonelleninfektion, *Entamoeba-histolytica*-Infektion) mit entsprechenden Symptomen zu unterscheiden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Bei Verdacht auf Balantidiose ist nativer (unfixierter) oder fixierter Stuhl in geeigneten Transportgefäßen einzusenden. Bei der Endoskopie gewonnenes Gewebematerial kann ebenfalls zur mikroskopischen Diagnostik genutzt werden.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Diagnostik:

- Bei Verdacht auf Balantidiose ist der direkte Nachweis der Trophozoiten und Zysten durch mikroskopische Verfahren (z. B. Sedimentationsverfahren, MIFC, SAF) anzustreben. Eine dreifache Stuhluntersuchung erhöht die Sensitivität maßgeblich. Bei Frischstuhluntersuchung gelingt der Nachweis der beweglichen Ziliaten.

Befund / Interpretation

Der mikroskopische Nachweis ist diagnostisch und stellt eine Therapieindikation dar.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Tetracyclin oder Nitroimidazol, insbesondere Metronidazol, sind für die Therapie von *Balantidium coli* geeignet. Iodoquinol wird ebenfalls als Alternative angegeben. Auch bestätigte asymptomatische Träger sollten therapiert werden.

Resistenz

Eine Resistenz gegen die genannten Substanzen ist nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Balantidium coli gilt als weltweit verbreitet, mit höherer Prävalenz in tropischen und gemäßigten Klimazonen. Endemische Gebiete sind hauptsächlich die Philippinen, Indonesien, Japan, die Südseeinseln, Panama, China, Kuba und Peru. 1978 ereignete sich eine Epidemie in Ecuador.

Wirtsbereich / Reservoir

Außer dem Mensch sind Krebse, Coelenterata, Schweine (symptomlose Infektion) und Affen als Reservoir von *Balantidium coli* beschrieben. Auch in Hunden und Ratten konnte *B. coli* bereits nachgewiesen werden. V. a. die asymptomatischen Schweine sind oft Infektionsquelle.

Risikogruppen

In der Schweinezucht tätige Personen, Tierpfleger, Metzger und Landwirte gehören zu den besonders gefährdeten Berufsgruppen.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt durch die fäkal-orale Aufnahme von Zysten, i. d. R. über kontaminierte Nahrungsmittel (z. B. Salat) oder (Trink-) Wasser. Als taktile (mechanische) Überträger kommen fliegende und kriechende Arthropoden in Betracht. Selten ist eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung beschrieben worden. Bei Epidemien erfolgte die Erregerübertragung meist durch kontaminiertes Wasser.

Prävention / Impfstoffe

Allgemeine Hygienemaßnahmen, insbesondere bei der Stuhlhygiene, sowie die Beseitigung von Schweinefäzes wirken einer Übertragung auf den Menschen entgegen. Desinfektion von Stallungen bzw. die Vermeidung des Kontaktes mit Schweinedärmen stellen Prophylaxemaßnahmen für die Risikogruppen dar. Schweinemist sollte nicht zur Düngung verwendet werden.

Ausbruchsmangement

Aufklärung, insbesondere bei Risikogruppen, sowie allgemeine Hygienemaßnahmen zur Infektkettenun-

terbrechung sind die Eckpfeiler einer Ausbruchsvermeidung.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach dem IfSG besteht nicht

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Als fachlich qualifizierte Ansprechstellen gelten alle parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen

Web-Adressen

- Identifikation/Diagnose: www.dpd.cdc.gov/dpdx

Schlüsselliteratur

1. Acha PN, Szyfres B (2003) Zoonoses and Communicable Diseases common to Man and Animals; 3rd edn. vol III; Parasitoses; Pan American Health Organisation

Balkan-Grippe

- ▶ Coxiellen

Bancroft-Filarie

- ▶ Wuchereria

Bang'sche Krankheit

- ▶ Brucella

Bangui-Virus

- ▶ Bunyaviren

Barmah-Forest-Infektion

- ▶ Alphaviren

Barmah-Forest-Virus

- ▶ Alphaviren

Bartholinischer Abszess

- ▶ Eubakterien
- ▶ Neisseria gonorrhoeae

Bartholinitis

- ▶ Bilophila
- ▶ Mycoplasma hominis

Bartonella

MARDJAN ARVAND

Erreger

Synonym(e)

Einige *Bartonella*-Spezies wurden ursprünglich als *Rochalimaea*-Spezies bezeichnet. *B. quintana* wurde früher *Rickettsia quintana* genannt, andere *Bartonella*-Spezies wurden ursprünglich als *Grahamella*-Spezies beschrieben.

Erregerspezies

Zurzeit sind 24 Spezies bekannt. Die wichtigsten human-pathogenen Arten sind *B. henselae*, *B. quintana* und *B. bacilliformis*. Andere Arten wie *B. elizabethae*, *B. vinsonii* und *B. grahamii* wurden vereinzelt als Erreger von Endokarditis und Neuroretinitis beim Menschen isoliert. *Viele Bartonella-Spezies wurden bisher ausschließlich bei Tieren nachgewiesen.*

Taxonomie

Familie Bartonellaceae, einziger Genus *Bartonella*.

Historie

B. bacilliformis und *B. quintana* wurden erstmalig 1909 bzw. 1917 beschrieben. Die meisten anderen Spezies wurden nach 1990 durch Einsatz molekularbiologischer Methoden entdeckt. *B. henselae* ist das erste Bakterium, das durch Einsatz von Nukleinsäureamplifikation und -sequenzierung entdeckt und identifiziert wurde.

Morphologie

Kleine, schlanke gramnegative Stäbchen, teilweise leicht gebogen. *B. bacilliformis* und *B. clarridgeiae* besitzen Flagellen und sind beweglich, *B. henselae* und *B. quintana* besitzen Pili und zeigen gleitende (taumelnde) Beweglichkeit.

Genom

Die komplette Genomsequenz von *B. quintana* und *B. henselae* ist in GenBank unter den Accession-Nr. NC_005955 bzw. NC_005956 verfügbar.

Vermehrung

Bartonellen sind besonders anspruchsvolle Erreger, die auf Blut- oder Kochblutagar unter mikroaerophilen (5–10 % CO₂) Bedingungen sehr langsam wachsen. Bei der Primärisolierung werden Kolonien von *B. henselae* oder *B. quintana* i. d. R. erst nach 10–14 Tagen sichtbar. Die Kolonien sind klein, ohne Hämolyse und graben sich teilweise in den Agar ein.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Zu den Virulenzfaktoren von *B. henselae* und *B. quintana* zählt das Typ-IV-Sekretionssystem. Bei *B. henselae* ist das Adhäsin Bada ein potenzieller Virulenzfaktor.

Erkrankungen

1. Katzenkratzkrankheit

Inkubationszeit

I. d. R. 1–3 Wochen.

Leitsymptome

Chronische, regionale Lymphadenitis.

Symptome

Lymphknotenschwellung, Fieber, Abgeschlagenheit, Exanthem. Seltener Manifestationen sind Neuroretinitis, Meningitis, Osteomyelitis, chronisches Fieber, Mikroabszesse in Leber und Milz.

Pathophysiologie

Erreger *B. henselae*, Erkrankung überwiegend bei immuninkompetenten Personen, Übertragung meist durch Katzenkratz- oder Bissverletzung. An der Eintrittsstelle entsteht häufig eine Primärläsion z. B. eine kleine Papel. Anschließend werden die drainierenden Lymphknoten befallen; es entsteht eine abszedierende oder granulomatöse Lymphadenitis.

Immunantwort

T-Zell-vermittelt und humoral.

Differenzialdiagnose

Andere infektiöse und nicht infektiöse Ursachen der Lymphadenitis.

2. Bazilläre Angiomatose, bazilläre Peliosis hepatis

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Hämangiomentartige Tumore der Haut, Subkutis bzw. inneren Organe, bei Peliosis hepatis ist die Leber betroffen.

Symptome

Hautläsionen, Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsabnahme.

Pathophysiologie

Manifestation der Infektion mit *B. henselae* oder *B. quintana* bei immunsupprimierten Personen. Die Infektion führt zu Proliferation der Endothelzellen und unkontrollierter Gefäßneubildung. Rezidivierende Bakteriämie und Fieber können im Verlauf auftreten.

Immunantwort

Es handelt sich um opportunistische Infektionen, die bei stark abgeschwächter zellulärer Immunabwehr auftreten, z. B. bei HIV-infizierten Patienten im AIDS-Stadium.

Differenzialdiagnose

Kaposi-Sarkom, Infektionen mit atypischen Mykobakterien bzw. andere Erreger.

3. Endokarditis**Synonym(e)**

Sogenannte kulturnegative Endokarditis, da routinemäßig durchgeführte Kulturen i. d. R. keinen Erregernachweis erbringen.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Fieber und neu aufgetretenes Herzgeräusch.

Symptome

Splenomegalie, Petechien, Hämaturie und andere Zeichen der Embolisation, Anämie.

Pathophysiologie

► Endokarditis, infektiöse.

Immunantwort

► Endokarditis, infektiöse.

Differenzialdiagnose

Andere Erreger der kulturnegativen Endokarditis.

4. Schützengrabenfieber**Synonym(e)**

Fünftagefieber, Wolhynisches Fieber.

Inkubationszeit

Ca. 3–38 Tage.

Leitsymptome

Rezidivierende Fieberschübe von ca. 5 Tage Dauer.

Symptome

Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit, Exanthem.

Pathophysiologie

Erreger *B. quintana*. Übertragung durch Kleiderlaus. Nach der initialen Vermehrung an der Eintrittspforte kommt es zu rezidivierenden Bakteriämie-Phasen, die ca. 5 Tage dauern.

Immunantwort

T-Zell-vermittelt und humoral.

Differenzialdiagnose

Rickettsiosen, Malaria, Dengue-Fieber, Grippe, Rückfallfieber, Typhus.

5. Oroya Fieber und Verruga peruana**Synonym(e)**

Bartonellose, Morbus Carrión.

Inkubationszeit

Ca. 3–12 Wochen.

Leitsymptome

Fieber, Anämie, Hautläsionen.

Symptome

Hohes Fieber und hämolytische Anämie bei Oroya Fieber (akutes Stadium). Pleomorphe Hautläsionen wie Papel, Eruptionen und hämangiomartige Tumore bei Verruga peruana (chronisches Stadium). Unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit.

Pathophysiologie

Erreger *B. bacilliformis*. Überträger Sandmücke. Nach Insektenstich lokale Vermehrung an der Eintrittspforte (Primärläsion), danach hämatogene Aussaat mit Befall der Erythrozyten und Hämolyse. Nach einer Latenzzeit von einigen Monaten entstehen tumorartige Gefäßneubildungen in der Haut und Subkutis als Folge von unkontrollierter Endothelzellproliferation.

Immunantwort

T-Zell-vermittelt und humoral.

Differenzialdiagnose

Andere Ursachen einer hämolytischen Anämie, Hämangiom, Kaposi-Sarkom.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Lymphknotenpunktat bzw. -gewebe und Serum bei Katzenkratzkrankheit. Blutkultur und Gewebeprobe bei bazillärer Angiomatose und Peliosis. Blutkultur und Serum bei Endokarditis. Blutausschrieb und -kultur bei Morbus Carrión.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopischer Erregernachweis im Blutausschrieb bei Morbus Carrión. Histologischer Nachweis von *Bartonellen* in der Gewebeprobe ist bei bazillärer Angiomatose und Endokarditis u. a. mittels Versilberungsfärbung möglich. Mikrobiologische Kulturen bedürfen spezialisiertes Personal und lange Inkubationszeiten. Nachweis von *Bartonella*-DNA mittels Nukleinsäureamplifikation wird häufig in der Diagnostik eingesetzt. Serologischer Nachweis von Antikörpern gegen *Bartonella*-Spezies bei Katzenkratzkrankheit und Endokarditis.

Befund / Interpretation

Der kulturelle oder molekularbiologische Nachweis von Bartonellen in einer Patientenprobe spricht i. d. R. für eine Infektion, da Bartonellen nicht zur Standortflora des Menschen gehören.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die unkomplizierte Katzenkratzkrankheit wird i. d. R. nicht antibiotisch behandelt. Komplizierte Verläufe, Infektionen beim immunsupprimierten Wirt (bazilläre Angiomatose), Endokarditis und *M. Carrión* sind therapiebedürftig und können je nach Krankheitsbild und Schweregrad mit Makroliden, Tetracyclin, Fluorchinolone, Cotrimoxazol, Aminoglykoside oder Rifampicin behandelt werden.

Resistenz

Bartonellen sind *in vitro* empfindlich gegen viele Antibiotika, was aber nicht mit der Wirksamkeit *in vivo* korreliert.

Epidemiologie

Verbreitung

B. bacilliformis kommt in den Andenregionen von Peru, Ecuador und Kolumbien vor. Das Verbreitungsgebiet entspricht dem des Vektors. *B. henselae* und *B. quintana* kommen vermutlich weltweit vor.

Wirtsbereich / Reservoir

Der Mensch ist der natürliche Wirt für *B. bacilliformis* und *B. quintana*. Die Hauskatze ist der natürliche Wirt für *B. henselae*. Andere *Bartonella*-Spezies sind im Tierreich verbreitet und haben unterschiedliche Reservoir, u. a. Nagetiere, Vögel, Damwild, Hunde.

Risikogruppen

Personen mit intensivem Kontakt zu Katzen (*B. henselae*), Individuen mit stark eingeschränkter persönlicher Hygiene, die mit Kleiderlaus infestiert sind (*B. quintana*), Personen mit vorgeschädigter Herzklappe (Endokarditis), immunsupprimierte Individuen, Einwohner bestimmter Andenregionen (*B. bacilliformis*).

Transmission / Vektoren

B. henselae wird durch Katzenkratz- oder Bissverletzung auf den Menschen übertragen. Die Übertragung zwischen Katzen erfolgt über den Katzenfloh. *B. bacilliformis* wird durch Sandmücken und *B. quintana* durch die Kleiderlaus übertragen. Weitere *Bartonella*-Spezies können durch Zecken übertragen werden.

Prävention / Impfstoffe

Kein Umgang mit infizierten bzw. potenziell infizierten Katzen bei abwehrgeschwächten Patienten. Bekämpfung des Flohbefalls bei Katzen (*B. henselae*). Verbesserung der hygienischen und sozialen Bedingungen zur Bekämpfung des Lausbefalls (*B. quintana*). Expositionsprophylaxe vor Sandmücken in Endemieländern (*B. bacilliformis*).

Ausbruchmanagement

Unterschiedlich nach jeweiligem Erreger und Erkrank-

ung. In einigen Fällen kann eine Bekämpfung der Vektoren hilfreich sein.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlabor für Bartonellen: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Goethe-Universität, Paul-Ehrlich-Str. 40, 60596 Frankfurt/Main

Web-Adressen

- <http://www.cdc.gov/healthypets/diseases/catscratch.htm>

Schlüsselliteratur

1. Arvand M (2005) Bartonella. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg), Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, 5. Aufl. Springer-Verlag, Heidelberg
2. Welch DF, Slater LN (2003) Bartonella and Afipia. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover HY (eds), Manual of Clinical Microbiology, 8th edn. ASM Press, Washington DC
3. Welch DF, Slater LN (2005) Bartonella, including cat scratch disease. In: Mandell, Douglas and Bennett's (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edn. Churchill Livingstone, New York

Basaliom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Basidiobolomykose

- ▶ *Basidiobolus ranarum*

Basidiobolus ranarum

REINHARD KAPPE, DAGMAR RIMEK

Erreger

Erregerspezies

Basidiobolus ranarum

Taxonomie

Abteilung: Zygomycota; Klasse: Zygomycetes; Ordnung: Entomophthorales; Familie: Basidiobolaceae; Gattung: *Basidiobolus*

Historie

Die Basidiobolomykose wurde erstmals 1956 von Lie-Kian-Joe bei drei indonesischen Kindern beschrieben. Die Kinder hatten flache, nicht verschiebliche, subkutane Granulome im Gesäßbereich.

Morphologie

Wirtsgewebe: Unseptiertes oder sehr selten septiertes Myzel, umgeben von eosinophilem hyalinem Material innerhalb subkutaner Granulome (wie Conidiobolomykose). Die Hyphen sind im Allgemeinen kurz und haben einen Durchmesser von 3,5–10 µm. Verzweigungen kommen selten vor und sind rechtwinklig. Im Gegensatz zu den Mucorales hat Basidiobolus keine Affinität zu Gefäßwänden; Infarzierungen und Nekrosen treten daher nicht auf.

Kultur: Gutes Wachstum bei 25–30 °C, schwächeres bei 37 °C. Nach 2–5 Tagen Ausbildung gelblicher bis grauer, dünner, flacher, glabröser und wachstartiger Kolonien mit zahlreichen radiären Furchen.

Mikroskopisch: Die Hyphen sind großkalibrig, 8–20 µm, mit gelegentlichen Septen in jungen Kulturen und häufiger werdender Septierung bei fortschreitender Sporulation. Nach 10 Tagen Ausbildung von kugeligen Zygosporen, 20–50 µm, mit glatten, leicht wellenförmigen Zellwänden. Die konidiogenen Zellen unterscheiden sich nicht von den vegetativen Hyphen. Sie haben ein basales Septum und produzieren apikal Konidien. Die Konidien sind sphärisch bis birnenförmig und werden aktiv in Richtung von Lichtquellen abgestoßen.

Genom

B. ranarum ist ein eukaryonter Organismus, über dessen Genomgröße und Chromosomenzahl noch keine Daten vorliegen. Es sind bisher nur Teile des Genoms sequenziert. Für die taxonomische Einordnung wichtige Sequenzen sind die des 18S ribosomalen RNA-Gens und des 28S rRNA-Gens.

Vermehrung

B. ranarum ist homothallisch.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Eingeordnet in Risikogruppe 2. Aufgrund der geringen Fallzahl an Erkrankungen weltweit wird eine niedrige Virulenz des Erregers angenommen. Die Thermotoleranz mit Wachstum bei 37 °C könnte einen Virulenzfaktor darstellen. Es besteht eine Antigengemeinschaft mit Conidiobolus spp.

Erkrankung

Basidiobolomykose

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der humanen Basidiobolomykose ist unbekannt.

Leitsymptome

Harter subkutaner Knoten am Oberschenkel oder Gesäß.

Symptome

Beginn der Erkrankung zumeist mit einem singulären, scharf umschriebenen, schmerzlosen, indurierten,

subkutanen, chronisch persistierenden Knoten, der sich im Verlauf der Erkrankung lokal ausbreitet. Prädisloktionsstellen: Oberschenkel, Gesäß, Perineum. Der Knochen ist niemals mit betroffen (im Unterschied zum Eumyzetom), die Haut über der Läsion kann im Krankheitsverlauf ulzerieren. Selten wurden Fälle gastrointestinaler Infektionen beschrieben.

Pathophysiologie

Sporen von *B. ranarum* gelangen traumatisch in die Haut und führen zu lokaler Infektion mit Granulombildung.

Immunantwort

Lokale Ausbildung eines Granuloms, das viele eosinophile Leukozyten enthält.

Differenzialdiagnose

Conidiobolomykose, Eumyzetom, Sporotrichose, Filariose, Onchozerkose, Tuberkulose.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Subkutane Gewebebiopsie.

Diagnostische Verfahren

Direktmikroskopie: Im KOH- oder Calcofluorweiß-KOH-Präparat einer Biopsie sind breite, nicht oder spärlich septierte Hyphen mit lichtbrechenden Wänden und granulären Einschlüssen zu sehen.

Kultur: Auf Sabouraud-Glukose-Agar wachsen bei 25–30 °C nach 2–5 Tagen wachstartige bis pulverige, cremefarbene bis leicht graue Kolonien mit radiären Furchen. Diese werden mikromorphologisch identifiziert (► Morphologie).

Serologie: Ein Immundiffusionstest zur Antikörper-Diagnostik wurde entwickelt, ist aber nicht kommerziell verfügbar.

Befund / Interpretation

Eine Biopsie des Granuloms mit Kultur und Histopathologie ist diagnostisch relevant. Der mikroskopische Nachweis großer, nicht oder spärlich septierter, kurzer Hyphen, umgeben von hyalinem eosinophilem Material in subkutanen Granulomen ist sehr charakteristisch, muss aber durch den kulturellen Erregernachweis bestätigt werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Es gibt keine Standardtherapie, einige Infektionen heilen spontan. Chirurgische Maßnahmen sind umstritten aufgrund der Gefahr der Erregerausbreitung. Erfolgreich eingesetzte Medikamente sind Kaliumjodid, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Amphotericin B, orale Azole und Kaliumjodid kombiniert mit oralen Azolen. Die Therapiedauer beträgt 3–6 Monate. Die

Behandlung ist schwierig und nicht immer erfolgreich.

Resistenz

In-vitro-Daten sind sehr begrenzt. Eine generelle *in-vitro*-Resistenz besteht für Flucytosin, gegen Amphotericin B sind 50 % der Isolate resistent.

Epidemiologie

Verbreitung

Bis heute wurden weltweit über dreihundert Fälle von Basidiobolomykose beschrieben. Die größten Serien stammen aus Uganda. Hauptverbreitungsgebiete des Erregers sind Uganda und Indien sowie andere Gebiete im tropischen Afrika und Asien.

Wirtsbereich / Reservoir

B. ranarum wurde weltweit, vor allem aber in feuchten tropischen Regionen, in abgestorbener Vegetation und im Erdboden gefunden. Zudem kommt er im Gastrointestinaltrakt und Kot von Reptilien, Amphibien und Fledermäusen vor. Erkrankungen wurden auch bei Pferden und Hunden beschrieben.

Risikogruppen

Betroffen sind gesunde Personen im tropischen Afrika und in Südostasien, vornehmlich Jungen unter 10 Jahren. Es sind keine prädisponierenden Faktoren bekannt.

Transmission / Vektoren

Es wird angenommen, dass Sporen von *B. ranarum* durch Mikrotraumata und Insektenstiche in subkutanes Gewebe gelangen. Eine direkte Inokulation in das Perineum kann durch die Verwendung kontaminierter Pflanzenblätter als Toilettenpapier-Ersatz erfolgen.

Prävention / Impfstoffe

Hygienische Pflege von Mikrotraumata und Insektenstichen. Tragen von Kleidung, die Rumpf sowie Extremitäten bedeckt. Keine Verwendung von Pflanzenblättern als Ersatz für Toilettenpapier.

Ausbruchsmanagement

Die Erkrankung ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar. Ausbrüche kommen nicht vor.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für die *B. ranarum*-Infektion in Deutschland keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures, PO Box 85167, NL-3508 AD Utrecht, The Netherlands. Tel.: +31-30-2122600, Fax: +31-30-2512097, E-Mail: info@cbs.knaw.nl

Web-Adressen

- DoctorFungus Corporation <http://www.doctorfungus.org/thefungi/Basidiobolus.htm>
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, Niederlande: <http://www.cbs.knaw.nl>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, Basidiobolus, pp 115–117
2. Gugnani HC (1999) A review of zygomycosis due to *Basidiobolus ranarum*. Eur J Epidemiol 15:923–929
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, Lea & Febiger, Philadelphia, London. Chapter 17: Entomophthoromycosis, pp 447–463
4. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ (2000) Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev 13:236–301
5. Richardson MD, Koukila-Kähkölä P (2007) Rhizopus, Rhizomucor, Absidia, and other agents of systemic and subcutaneous zygomycoses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology, vol 2, 9th edn. ASM Press, Washington DC, Chapter 122

Batai-Virus

- ▶ Bunyaviren

Bayou-Virus

- ▶ Hantaviren

Bazilläre Angiomatose

- ▶ Bartonella

Bejel

- ▶ Treponemen

Bergfieber

- ▶ Coltivirus

Bettwanzen

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Beulenpest

- ▶ Yersinien

Bhanja-Virus

- Bunyaviren

Bifidobakterien

OLIVER NOLTE

Erreger

Synonym(e)

Bifidobacterium: Tissieria (Pribram 1929), *Bifidobacterium* (Prévot 1938)

Bifidobacterium breve: *Bifidobacterium parvulorum*, *Bifidobacterium dentium*, *Actinomyces eriksonii*

Erregerspezies

Gattung: *Bifidobacterium*; Arten: z. B. *B. dentium*, *B. longum* und *B. breve*

Taxonomie

Bacteria; Firmicutes; Phylum: Actinobacteria; Order: Bifidobacteriales; Familie: Bifidobacteriaceae; Gattung: *Bifidobacterium*

Zurzeit sind 38 Spezies und 9 Subspezies beschrieben.

Historie

Im Jahre 1900 wurden Bifidobakterien als charakteristischer und vorherrschender Bestandteil der Darmflora muttermilchernährter Säuglinge entdeckt und von Tissier zunächst als „*Bacillus bifidus communis*“ bezeichnet.

Morphologie

Kurze, grampositive sporenlose Stäbchen oder elongierte oder fädige Zellen mit aufgetriebenen Enden und deutlichen oder angedeuteten Verzweigungen.

Genom

Genom von *Bifidobacterium longum* NCC2705; GenBank Ac-Nr. AE014295.1; 2.257.000 bp, GC-Gehalt 60,11%; 1991 identifizierte Gene.

Vermehrung

Anaerobe, mesophile Bakterien mit natürlichem Lebensraum im Darm des Menschen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

In der Regel apathogene Bakterien; nur einzelne Arten mit kariogenem Potential relevant für den Menschen, seltener uncharakteristische Infektionen.

Erkrankung

Zahnkaries

Isolierung aus kariösen Zahnläsionen und Abszessen. *B. dentium* hat als einzige Spezies eindeutige human-pathogene Eigenschaften („*Actinomyces eriksonii*“); sonst Bifidobakterien in Mischkulturen mit anderen

Anaerobiern; gelegentlich Isolierung von *B. longum* und *B. breve* aus Eiter und Sekreten (Relevanz bei mehrfachem Nachweis).

Synonym(e)

Keine bekannt.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Zahnschmerzen, Fieber.

Symptome

Zahnschmerzen, Fieber, Schwellung.

Pathophysiologie

Nicht bekannt.

Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

- Actinomyces.

Mikroskopie: Grampositive kurze, gleichmäßig geformte, gerade oder gebogene, unregelmäßig angefarbte, Stäbchen oder elongierte oder fädige Zellen mit aufgetriebenen Enden und deutlichen oder angedeuteten Verzweigungen; nicht säurefest, unbeweglich.

Kultur: ► Actinomyces (Bifidobakterien sind aber deutlich strengere Anaerobier als Actinobakterien); glatte, leicht gewölbte, runde, weißliche bis cremefarbene Kolonien weicher Konsistenz.

Differenzierung: Differenzierung bis zur Gattung; üblicherweise katalase-, nitratreduktase- und indolnegativ; Ganzzellextrakte enthalten weder DAP noch Mykolsäuren; fermentative Stoffwechselendprodukte: Essigsäure und Milchsäure (Milchsäure < Essigsäure); Differenzierung bis zur Spezies anhand physiologischer Leistungen nur eingeschränkt möglich; i.d.R. 16S rDNA Sequenzierung.

Sensibilitätsprüfung: ► Actinomyces.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Es besteht i. d. R. Empfindlichkeit gegenüber β -Lactamen, Clindamycin und Erythromycin.

Resistenz

Keine bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

Darmflora muttermilchernährter Säuglinge, Bifido-

bakterien stellen einen Großteil der Colonflora (ca. 45 % der Dickdarmbakterien) und besiedeln die Mundhöhle, ggf. Scheidenflora, beim Erwachsenen andere *Bifidobacterium*-Arten als beim Säugling. Spezielle *Bifidobacterium*-Stämme finden Verwendung in Probiotika.

Risikogruppen

Nicht bekannt.

Transmission / Vektoren

Bspw. mit der Muttermilch.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Prof. Dr. med. K.P. Schaal, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn, Tel. 0228- 287-110 29, Fax: 0228- 287-191 46, E-Mail: schaal@mbio3.med.uni-bonn.de

Web-Adressen

- Genomanalyse: <http://cmr.jcri.org>

Bilharziose

- ▶ Schistosomen

Bilophila

HEINRICH K. GEISS, ARNE C. RODLOFF

Erreger

Synonym(e)

Keine bekannt.

Erregerspezies

Bilophila wadsworthia

Taxonomie

Phylum: Proteobacteria; Klasse: Deltaproteobacteria; Ordnung: Desulfovibrionales; Familie: Desulfovibrionaceae; Genus: *Bilophila*

Historie

Erstmalige Beschreibung 1989 durch Baron und Kollegen, die aus Kulturen von perforierten und gangränösen Appendices sowie aus Peritonealexsudat und -eiter ein bislang unbenanntes Bakterium isolieren konnten. 2005 wurde durch Kuever *Bilophila wadsworthia* als einzige Spezies der Gattung *Bilophila* zusammen mit den Gattungen *Desulfovibrio* und *Lawsonia* der neuen Familie *Desulfovibrionaceae* zugeordnet.

Morphologie

Gramnegative, unbewegliche, nicht sporenbildende, pleomorphe Stäbchenbakterien mit geschwollenen Enden und vakuolenähnlichen schlecht anfärbbaren Bereichen. Die Zellen haben eine Größe von 0,7–1,1 × 1–10 µm.

Genom

L35148 (rRNA Gen)

Vermehrung

Eine Vermehrung von *Bilophila wadsworthia* findet ausschließlich unter anaeroben Bedingungen statt. Entsprechende Bedingungen finden sich im Darm von Mensch und Tier. *In vitro* bietet ein Gasgemisch aus 80 % N₂, 15 CO₂ und 5 % H₂ eine hinreichende Atmosphäre. Aufgrund der begrenzten Energieausbeute der anaeroben Glykolyse ist die Generationszeit z. B. gegenüber Enterobacteriaceae verlängert.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Unbekannt.

Erkrankung

B. wadsworthia ist der dritthäufigste anaerobe Erreger, der bei gangränöser und perforierter Appendizitis isoliert wurde. Weiterhin sind Isolate meist in aerober/anaerober Mischkultur beschrieben aus Blutkulturen von Patienten mit Leberabszessen, Galle von Patienten mit akuter oder chronischer Cholezystitis, Eiter von tiefen Abszesswunden bei Bartholinitis, nekrotisierender Faszitis (Fournier'sches Gangrän), Ulzera bei Diabetes und tiefen Hautabszessen. Nachweise erfolgten auch aus anderen extraintestinalen Abszessmaterialien (Otitis media, Hirnabszess, Osteomyelitis).

Synonym(e)

Keine bekannt.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Keine bekannt.

Symptome

Keine bekannt.

Pathophysiologie

Unbekannt.

Immunantwort

Unbekannt.

Differenzialdiagnose

Unbekannt.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Abszessmaterial, Blutkultur.

Diagnostische Verfahren

Die Anzucht und Isolierung aus menschlichem Material erfolgt unter strikt anaeroben Bedingungen. Feste Kulturmedien sollten für gute Wachstumsergebnisse bluthaltig (Kaninchen, Pferd, Schaf) und mit Hämmin und Vitamin K1 supplementiert sein (Brucella-Agar, Columbia-Agar, Schädler-Agar). Das Wachstum wird durch Zusatz von 20 % Galle und 1 % Pyruvat stark gefördert (Bilophila = galleliebend). Sichtbares Wachstum erfolgt frühestens nach 48 h Bebrütung bei 35 °C mit einer Koloniegroße von 0,6–0,8 mm. Die Kolonien sind rund, manchmal irregulär, erhaben, durchscheinend und grau. Bei Anzucht auf Bacteroides-Galle-Eskulin-Agar sind charakteristische Kolonien mit einem schwarzen Zentrum zu beobachten. Auffälligstes biochemisches Merkmal ist die sehr starke Katalase-Reaktion. Nitrat wird zu Nitrit und z. T. zu N₂ reduziert, H₂S-positiv, negative Stärke- und Eskulinhydrolyse, oxidase-, lecithinase-, lipase- und gelatinasenegativ. *B. wadsworthia* ist asaccharolytisch, Hauptfermentationsprodukte in Pepton-Hefe-Bouillon sind Acetat und unterschiedliche Mengen Succinat und Laktat.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von *Bilophila wadsworthia* ist bei entsprechenden klinischen Infektzeichen als relevant zu bewerten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Chirurgische Sanierung des Infektionsherdes sowie Antibiotikatherapie vorzugsweise mit Metronidazol.

Resistenz

Die Resistenztestung bei *Bilophila* ist schwierig und liefert je nach Verfahren unterschiedliche Ergebnisse. Es scheint eine weitgehende Resistenz gegenüber β -Laktamantibiotika zu bestehen.

Epidemiologie

Verbreitung

Ubiquitär.

Wirtsbereich / Reservoir

B. wadsworthia stellt einen relativ konstanten, wenn auch zahlenmäßig geringen (ca. 10⁵ Zellen/g Stuhl bei einer Gesamtzahl von 10¹¹ Zellen/g Stuhl) Anteil der

menschlichen Darmflora dar. Weiterhin ließ sich in einer Untersuchung *B. wadsworthia* in 4 von 100 Speichelproben und 3 von 100 Vaginalsekreten gesunder Probanden und in Zahntaschenproben von Hunden nachweisen, ohne dass bislang Erkenntnisse über die Rolle als Bestandteil der physiologischen Flora vorliegen.

Risikogruppen

Unbekannt.

Transmission / Vektoren

Endogene Infektion.

Prävention / Impfstoffe

Keine.

Ausbruchmanagement

Nicht relevant.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektions-epidemiologie des Universitätsklinikums Leipzig, Liebigstr. 21, 04103 Leipzig, Tel. 0341 97 15 200

Schlüsselliteratur

1. Baron EJ, Summanen P, Downes J, Roberts MC, Wexler H, Finegold SM (1989) *Bilophila wadsworthia*, gen. nov. and sp. nov., a unique Gram-negative anaerobic rod recovered from appendicitis specimens and human faeces. J Gen Microbiol 135:3405–3411
2. Bennion RS, Baron EJ, Thompson J, Downes J, Summanen P, Finegold SM (1990) The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis – revisited. Ann Surg 211:165–171
3. Claros MC, Schuller A, Laue H, Schumacher U, Jacob M, Adler B, Hunt Gerardo S, Goldstein EJC, Rodloff A (2000) Charakterisierung von Stämmen der Spezies *Bilophila wadsworthia*. Mikrobiologie 10:163–168
4. Finegold SM, Summanen P, Gerardo SH, Baron EJ (1992) Clinical importance of *Bilophila wadsworthia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 11:1058–1063
5. Summanen P, Wexler H, Finegold SM (1992) Antimicrobial susceptibility testing of *Bilophila wadsworthia* by using triphenyltetrazolium chloride to facilitate endpoint determination. Antimicrob Agents Chemother 36:1658–1664

Bioterrorismus, infektiologische Aspekte

ERNST-JÜRGEN FINKE, HERBERT TOMASO,
DIMITRIOS FRANGOULIDIS

„Alles, was sich als Waffe nutzen lässt, wird auch als Waffe verwendet.“

(Stanislaw Lem 1921)

Infektionskrankheiten sind ständige Begleiter und gefürchtete Geißeln der Menschheit. Pest und Pocken versetzen als todbringende Seuchen die Menschen nicht erst seit dem Altertum in Schrecken (lat.: terror). Archaische Ängste und vor allem eine hohe Medienaufmerksamkeit sorgen immer wieder für Panik und irrationale Reaktionen: Im indischen Surat setzte im Herbst 1994 während eines ungewöhnlichen Pestausbruchs eine Massenflucht ein, nachdem die Presse den Verdacht auf Lungenpest und terroristische Anschläge verbreitet hatte. Über 800.000 Menschen, darunter auch zahlreiche Ärzte und Pflegekräfte, verließen daraufhin ihre Arbeitsplätze und Wohnorte. Allein die drastischen Flug- und Handelsbeschränkungen brachten Indien einen ökonomischen Schaden von etwa 3 Milliarden US \$.

Epidemien haben in der Vergangenheit oft Kriege entscheidend beeinflusst und nicht selten die Eroberung und Besiedlung neuer Territorien begünstigt. So soll im Jahre 1346 eine Pestepidemie die Verteidiger zur Übergabe ihrer von Tartaren belagerten Stadt Kaffa auf der Halbinsel Krim gezwungen haben. Pizarro konnte das Inkareich vermutlich nur deshalb erobern, weil mit seiner Truppe aus Europa neue Infektionskrankheiten, wie Pocken und Masern, eingeschleppt wurden. Diese dezimierten die immunologisch naive Bevölkerung, so dass kein nennenswerter Widerstand mehr möglich war.

Die biologische Bedrohung

Nur wenige Jahrzehnte nach ihrer Entdeckung wurde das militärische Potenzial von Mikroorganismen erkannt. In einigen europäischen Ländern, in den USA und Japan begann man nach dem 1. Weltkrieg, verschiedene Mikroorganismen und Toxine systematisch auf ihre militärische Nutzbarkeit hin zu untersuchen. Nach dem Ende des 2. Weltkriegs wurde bekannt, dass Angehörige der japanischen Einheit 731 in der besetzten Mandschurei unter anderem die Wirkung von Pest-, Typhus-, Rotz- und Choleraerregern an Menschen getestet hatten. Außerdem wurden aus der Luft infizierte Flöhe ausgebracht, um in der chinesischen Zivilbevölkerung die Pest zu verbreiten [30].

Auch nach 1945 haben einige Staaten im Verlaufe des Kalten Krieges geheime B-Waffenprogramme betrieben. Dabei wurden unterschiedliche Arten biologischer (B-) Kampfstoffe entwickelt, produziert und als biologische (B-) Waffen (syn.: B-Kampfmittel) muniti-

oniert. Bis zum Anfang der Siebzigerjahre war ein begrenztes Spektrum von Toxinen und Krankheitserregern identifiziert und in Labor- und Freilandversuchen erprobt worden, das oft als „Dirty dozen“ bezeichnet wird. Diese Agenzien erschienen aus militärischer Sicht für die taktische, operative und strategische biologische Kriegsführung als besonders geeignet (► Tab. 1).

Eine Expertenkommission der WHO hat 1970 mögliche medizinische Folgen eines großflächigen Aerosol-Luftangriffs mit 50 kg Milzbrandsporen auf ein Ballungszentrum mathematisch modelliert [38]. Danach wären in einer Großstadt mit 500.000 ungeschützten Einwohnern bis zu 125.000 Personen erkrankt und 95.000 der Patienten verstorben.

Angesichts dieser Wirkungen werden biologische Waffen als *Massenvernichtungsmittel* betrachtet [30]. Um sie zu bannen, schlossen die USA und UdSSR am 10. April 1972 das Übereinkommen über das Verbot der Entwicklung, Herstellung und Lagerung bakteriologischer (biologischer) und von Toxinwaffen sowie über die Vernichtung solcher Waffen (BWÜ) ab, das am 26. März 1975 in Kraft trat. Leider verhinderte es in der Folgezeit nicht, dass biologische Kampfmittel insgeheim selbst durch Signatarstaaten des BWÜ weiter entwickelt und produziert wurden [32]. Dafür sprechen die offengelegten B-Waffen-Programme des Irak und der ehemaligen UdSSR zu Beginn der Neunzigerjahre.

Seitdem wuchs die Sorge, dass auch staatlich gestützte oder unabhängig agierende Gruppen des internationalen Terrorismus oder der organisierten Kriminalität, Sekten und Einzeltäter B-Kampfmittel erlangen könnten. Sogenannte Dual-Use-Technologien zur Massenvermehrung, zum Konzentrieren und Ausbringen von Mikroorganismen sind frei erhältlich. Viele der als potenzielle B-Kampfstoffe betrachteten Krankheitserreger und Toxine kommen weltweit natürlich vor oder wären in Untersuchungs- und Forschungslaboren sowie in bestimmten Pharmaunternehmen verfügbar.

Inwieweit jedoch nicht staatliche Akteure, wie zum Beispiel die Terrorgruppe Al-Qaida, über die nötige naturwissenschaftliche und technische Expertise, Logistik, Finanzmittel und Laborausstattung verfügen, um B-Kampfstoffe zu produzieren, ist gegenwärtig nur schwer abzuschätzen. Die japanische Sekte Aum Shinrikyo scheiterte noch in den Jahren 1990 bis 1994 trotz eines beachtlichen finanziellen und personellen Aufwandes bei ihren Versuchen, Anthraxsporen und Botulinumtoxine effizient auszubringen [24]. Andererseits gelang es offenbar einem spezialisierten, erfahrenen und zum Äußersten entschlossenen „Insider“, im Herbst 2001 in US-Großstädten mehrfach und gezielt speziell präparierte Sporenpulver eines hoch virulenten *Bacillus* -(B.-) *anthracis*-Stammes über das US-Postsystem zu verbreiten. In der Folge erkrankten

22 Personen unerwartet an Milzbrand, wobei fünf von 11 der an Inhalationsanthrax Erkrankten starben. Diese offiziell als Amerithrax-Ereignisse bezeichneten Anthraxausbrüche bewirkten in Verbindung mit den Terrorakten vom 11. September 2001, dass auch in Deutschland eine biologische Bedrohung stärker wahrgenommen wurde. Dazu trugen noch Tausende Fehlalarme und die Medienkampagnen bei, die eine stark verunsicherte Öffentlichkeit über mögliche biologische Risiken aufzuklären suchten. Aufgefordert durch die Europäische Kommission und die WHO, wurde der Schutz der Bevölkerung vor biologischen Gefahren verstärkt. So wurden u. a. das Zentrum für biologische Sicherheit am Robert Koch-Institut in Berlin und verschiedene regionale Kompetenzzentren eingerichtet und ein Bund-Länder-Rahmenkonzept zur Seuchenbekämpfung nach bioterroristischen Anschlägen erarbeitet. Spezielle Aus- und Fortbildungsangebote dienten dazu, Rettungs- und Ordnungskräfte, Angehörige des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie das medizinische Personal auf mögliche biologische Gefahrenlagen, speziell Bioterrorismus, vorzubereiten.

Im Folgenden wird biologische Bedrohung vereinfacht definiert als Produkt aus dem Risiko und der Absicht eines Angreifers, B-Waffen oder B-Kampfstoffe einzusetzen. Das biologische Risiko ergibt sich aus der Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß des Effekts eines biologischen Angriffs oder Terroranschlags [3]. Als Bioterrorismus wird gewöhnlich eine Drohung mit oder der Einsatz von biologischen Waffen, biologischen Kampfstoffen und vergleichbaren biologischen Agenzien durch Staaten, Gruppen oder Einzelpersonen aus politischen, militärischen, religiösen, ökonomischen oder anderen Beweggründen bezeichnet. Angedrohte oder realisierte bioterroristische Anschläge verfolgen oft die Absicht, physische und psychische Schäden auszulösen und Bevölkerungsgruppen in Angst und Panik zu versetzen und zu demoralisieren. Damit wird bezweckt, eine Gesellschaft wirtschaftlich zu schwächen, politisch zu destabilisieren oder sogar zu paralysieren. Aber allein schon blinde Alarme („weißes Pulver“) durch Trittbrettfahrer und gezielte Desinformation („Pockenpandemie“, „Bioterror“) können ähnlich wirken und eine Massenhysterie auslösen.

Mit einem Massenansturm an Geschädigten wäre insbesondere zu rechnen, wenn B-Kampfmittel aus geheimen staatlichen B-Waffenarsenalen genutzt und extrem hohe Dosen „professioneller“ biologischer Kampfstoffe ausgebracht würden.

Experten gehen davon aus, dass gegenwärtig eine derartige biologische Bedrohung sehr unwahrscheinlich ist. Dafür sprechen auch verschiedene historische Analysen von Ereignissen, bei denen biologische Agenzien gegen Personen eingesetzt wurden. So kam es im Zeitraum von 1900 bis 2001 weltweit lediglich zu

77 biologischen Ereignissen, wobei in den letzten 100 Jahren in den USA weniger als 10 Menschen durch biologische Anschläge getötet wurden [24].

Biologische Kampfstoffe

Biologische Kampfstoffe sind zu nicht friedlichen Zwecken produzierte vermehrungsfähige Organismen und daraus gewonnene physiologisch aktive Stoffe, die Tod oder Krankheit bei Mensch, Tier und Pflanze verursachen können.

Über 30 Arten und Typen von Krankheitserregern und Toxinen (► Tab. 1) gelten nach Ansicht internationaler Expertengremien und der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) als potenzielle B-Kampfstoffe [9, 34, 36, 38]. Sie werden häufig auch als sogenannte „dual threat“, „critical“, „select“ oder „biologische Agenzien“ bezeichnet. Einige der in Tab. 1 aufgeführten Agenzien sind aus bisher offengelegten B-Waffen-Programmen bekannt, wurden schon einmal waffenfähig gemacht oder bei terroristischen bzw. kriminellen Aktionen eingesetzt. Es handelt sich dabei um besonders wirksame mikrobielle, pflanzliche und tierische Toxine sowie hoch virulente Stämme verschiedener natürlich vorkommender human- und tierpathogener Bakterien-, Viren- und Pilzarten. Einige sind aufgrund ihrer Dauerformen (z. B. Sporen von *B. anthracis*) besonders umweltresistent und bleiben dadurch in Aerosolform in der Luft für mehrere Stunden infektiös.

Die Mehrzahl der als biologische Agenzien infrage kommenden Mikroorganismen sind Zoonoseerreger, von denen einige beim Menschen gefährliche, d. h. lebensbedrohliche und hoch ansteckende, Infektionskrankheiten verursachen können (► Tab. 1, 2 und 3). Sie treten in Deutschland normalerweise nicht oder sehr selten auf.

Infektionen mit den meisten dieser Krankheitserreger verlaufen überwiegend klinisch manifest. Unbehandelt weisen sie eine schlechte Prognose und relativ hohe Letalität auf. Abgesehen von Pocken, Lungenpest und bestimmten viralen hämorrhagischen Fiebern ist eine Übertragung von Mensch zu Mensch selten. Angesichts der fehlenden oder geringen Inzidenz derartiger „exotischer“ Krankheiten kann eine valide Diagnostik nur in wenigen hoch spezialisierten Referenz-, Konsiliar- und Expertenlaboratorien der Schutzstufen 3 oder 4 gewährleistet werden. Wirksame Mittel zur kausalen Therapie und zur Immun- sowie Chemoprophylaxe sind entweder nicht oder nur begrenzt verfügbar. So könnten z. B. bestimmte, in Deutschland nicht zugelassene, Impfstoffe gegen Pest, Anthrax, Tularemie oder Pocken erst bei Eintritt eines biologischen Schadensereignisses freigegeben werden.

Daher würde ein Angriff mit Erregern gefährlicher Infektionskrankheiten aufgrund des hohen epidemischen Potenzials und der unzureichenden Immunität einer ungeschützt exponierten Bevölkerung schwer-

Tab. 1. Spektrum möglicher B-Agenzien entsprechend internationaler Bedrohungsanalysen und der Kategorisierung der Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, USA [9, 21, 29, 33, 37]

B-Agens	Krankheitsbild	Früherer B-Kampfstoff ²	Gelistetes Agens	CDC-Kategorie	Exposition	Mensch-Mensch-Übertragbarkeit
<i>Bacillus anthracis</i> (Sporen)	Anthrax*	+	+	A	Ae, K	wenig wahrscheinlich
<i>Yersinia pestis</i>	Pest*	+	+	A	Ae, K, T	Lungenpest: hoch
<i>Francisella tularensis</i> ssp. <i>tularensis</i>	Tularämie**	+	+	A	Ae, K, T	nein
<i>Francisella tularensis</i> ssp. <i>holarctica</i>	Tularämie**	+	+	A	Ae, K, T	nein
<i>Brucella</i> -Spezies (<i>B. melitensis</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. abortus</i>)	Brucellosen**	+	+	B	Ae, K	nein
<i>Burkholderia mallei</i>	Rotz*	+	+	B	Ae, K	gering
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Melioidose*		+	B	Ae, K	wenig wahrscheinlich
<i>Coxiella burnetii</i>	Q-Fieber**	+	+	B	Ae, K	wenig wahrscheinlich
<i>Chlamydia psittaci</i>	Ornithose**		+	B	Ae, K	wenig wahrscheinlich
<i>Rickettsia prowazekii</i>	epidemisches Fleckfieber*		+	B	Ae, T	nein
<i>Rickettsia rickettsii</i>	Felsengebirgsfieber**		+		Ae, T	nein
<i>Rickettsia typhi</i>	Murines Fleckfieber**		+		Ae, T	nein
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Tsutsugamushi-Fieber**		+		Ae, T	nein
<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> O157	Salmonellosen**, Typhus abdominalis**, Paratyphus**, Shigellosen**, Gastroenteritis**		+	B	K	mäßig
<i>Vibrio cholerae</i> <i>Vibrio El Tor</i>	Cholera**	+	+	B	K	mäßig
<i>Legionella</i> spp.	Legionellosen**				Ae	nein
Variola major Virus	Pocken*	+	+	A	Ae, (K)	hoch
Filoviren	hämmorrhagisches Fieber*	+	+	A	Ae, K	mäßig
Ebola- und Marburg-Virus	hämmorrhagisches Fieber*				Ae, K	mäßig
Arenaviren Lassa-, Machupo-, Junin- u. Sabia-Virus	hämmorrhagisches Fieber*		+	A	Ae, K	mäßig
Alphaviren: Venezuelan (VEE), Western (WEE) and Eastern (EEE) Equine Encephalomyelitis Virus	Venezolanische, Westliche, und Östliche equine Enzephalitis**	+	+	B	Ae, T	nein

Tab. 1. (Fortsetzung)

B-Agens	Krankheitsbild	Früherer B-Kampfstoff ²	Gelistetes Agens	CDC-Kategorie	Exposition	Mensch-Mensch-Übertragbarkeit
Bunyaviren: Hantaviren, Krim-Kongo Hämorrhagisches Fieber-, Rifttal-Fieber-Virus	hämorrhagisches Fieber*, epidemische Nephropathie**, Hantavirus-Pulmonalsyndrom*		+	C	Ae, T	hämorrhagisches Fieber: gering
Flaviviren: Zeckenenzephalitis-Viren, Gelbfieber-, Dengue-, Japanische Enzephalitis-, Omsker-Hämorrhagisches Fieber-, West-Nil-, Kyasanur-Wald-Krankheit-Virus	Gelbfieber*, Denguefieber**, Japanische Enzephalitis*, hämorrhagisches Fieber*		+	C	Ae, K, T	wenig wahrscheinlich
Nipah-Virus, Hendra-Virus	Enzephalomyelitis*			C	Ae, T	hoch
SARS-Coronavirus	Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*				Ae, K	hoch
Influenza-A-Viren	Influenza A** u. a. aviäre Influenza*		+		Ae	nein
<i>Clostridium botulinum</i> <i>Clostridium botulinum</i> -Neurotoxine	Botulismus*	+	+	A	Ae, K	nein
<i>Coccidioides immitis</i>	Coccidioidomykose**		+		Ae	Nein
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Blastomykose*		+		Ae	nein
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmose*		+		Ae	nein

² Erreger oder Toxin wurde bereits einmal als „professioneller“ B-Kampfstoff entwickelt, produziert, munitioniert und/oder eingesetzt

Ae: aerogene Exposition als Kampfstoff-Aerosol

K: alimentäre oder kontaktive Exposition gegen infizierte Gewebe und Körperflüssigkeiten, kontaminierte Lebensmittel, Trinkwasser oder Gebrauchsgüter

T: transmissible Übertragung durch infizierte Vektoren

n. d.: nicht dokumentiert bzw. keine Angaben verfügbar

* hohe Letalität, wenn zu spät oder nicht behandelt

** geringe bis mittlere Letalität

Tab. 2. Klinische Erscheinungsbilder von Krankheiten, die durch potenzielle biologische Agenzien ausgelöst werden können

Syndrom	Krankheit
Fieberhaftes gastrointestinales Syndrom	Cholera Shigellosen Typhus abdominalis, Paratyphus A und B Anthrax Tularämie Virale hämorrhagische Fieber Venezolanische equine Enzephalitis, japanische Enzephalitis, West-Nil- Fieber Staphylokokken-Enterotoxin-B-, Rizin-Intoxikation
Meningitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, Myelitis, Enzephalopathie	Venezolanische, Westliche und Östliche equine Enzephalitis Zeckenenzephalitis, Japanische Enzephalitis, Dengue-Fieber, West-Nil Fieber Virale hämorrhagische Fieber Pocken Pest Anthrax Q-Fieber Brucellose Tularämie Rickettsiosen, u. a. epidemisches und murines Fleckfieber, Felsengebirgsfieber
Septikämie, Sepsis, infektiös-toxisches Schocksyndrom	Anthrax Pest Tularämie Brucellose Rotz/Melioidose Rickettsiosen Rizin-Intoxikation
„Influenza like illness“ (ILI)	Initialsyndrom bei nahezu allen durch B-Agenzien verursachten Krankheiten, außer Cholera und Botulismus

wiegende Auswirkungen auf das Leben und die Gesundheit der Betroffenen sowie auf das soziale Gefüge haben [4, 36]. Außer den in ▶ Tab. 1 und 3 aufgelisteten Agenzien sind bestimmte neu auftauchende Krankheitserreger, z. B. SARS-Coronaviren oder hochpathogene Influenza A-Virus-Subtypen, einzukalkulieren. Angesichts einer schwindenden Pockenimmunität der Bevölkerung kämen künftig auch animale Orthopockenviren, wie Affen- und Kuhpockenviren, in Betracht. Nach ei-

Tab. 2. (Fortsetzung)

Syndrom	Krankheit
Fieber und Exantheme	Pocken Virale hämorrhagische Fieber Rickettsiosen Pest, Q-Fieber, Brucellose Tularämie Typhus abdominalis, Paratyphus A und B Coccidio- und Blastomykose
Fieber, Pharyngitis	Anthrax Pest Pocken Tularämie Rotz virale hämorrhagische Fieber Influenza
Pneumonie, ARDS	Anthrax Pest Tularämie Q-Fieber Rotz, Melioidose Ornithose, Legionellose Coccidio- und Blastomykose, Histoplasmose Hantavirus-Pulmonal-Syndrom Influenza
Fieber und Lymphadenopathie/Splenomegalie	Anthrax Pest Tularämie Rotz Melioidose Rickettsiosen Ornithose Virale hämorrhagische Fieber
Fieber und Blutungen mit/ohne Nephropathie	Virale hämorrhagische Fieber Pest Anthrax Rizin-Intoxikation

ner erfolgreichen weltweiten Elimination von Masern oder Poliomyelitis und dem Aussetzen der Impfungen würde auch von Masern- und Polioviren ein Risiko ausgehen. Zudem können biologische Agenzien derzeit schon mit Hilfe der Gentechnik und synthetischen Biologie rekombiniert (Interleukin-4-Insertion in Orthopockenviren), rekonstruiert (Influenza-A-Pandemie-Virus von 1918) oder de novo (Poliovirus) erzeugt werden [24]. Daraus resultiert die Sorge, dass solche Dual-Use-Technologien in die Hände von Ter-

Tab. 3. Charakteristik von Krankheiten nach Einsatz ausgewählter potenzieller biologischer Agenzien (nach verschiedenen Quellen)

Krankheit Erreger Manifestation	Inkubationszeit a) Normbereich b) Variation	Krankheits- dauer	Letalität a) unbehandelt b) behandelt	Kontagiosität	Übertragungsvorgang		Infektionsschutz- und Hygienemaßnahmen Prophylaxe
					natürlich	artifizell	
Anthrax <i>Bacillus anthracis</i> (Sporen) Lungenmilzbrand, Milzbrandsepsis, Haut- und Darm- milzbrand	a) 1–6 Tage b) <1 ² –13 (60) Tage	mehrere Wo- chen	a) 80–100 % b) ca. 50–80 %	selten	Kontakt aerogen alimentär transmissiv	aerogen alimentär Kontakt	Ggf. Dekontamination, stationäre Behandlung und Ab- sonderung, Standardhygiene LD**, SD**, SB**** Impfstoffe ³ : USA, GB, RF Chemoprophylaxe §§ 6, 8, 9 IfSG: V, E, T; §§ 7, 8, 9 IfSG: LNW § 12 Abs. 1 IfSG
Pest <i>Yersinia pestis</i> Lungenpest Pestseptikämie Haut-/Beulenpest Pestpharyngitis	a) 2–4 Tage b) wenige Stun- den bis 10 Tage	1–2 Wochen	a) bis 100 % b) > 50 %	Lungenpest: hoch Beulenpest: selten	transmis- siv aerogen Kontakt	aerogen Kontakt	Isolierung, Barriereregime, LD, SD, SB (Flöhe, Nager), bakteriologische Kontrollen (Sputum), Quarantäne: B-Exponierte, Kon- taktpersonen 7 Tage, Impfstoff ³ : RF, AUS Insektenschutz Chemoprophylaxe § 6 IfSG: V, E, T; § 7 IfSG: LNW § 12 Abs. 1 IfSG
Rotz <i>Burkholderia mallei</i> Pulmonale, ulze- rös-abszedierende, chronische Form, Septikämie	a) 4–8 Tage b) < 1–21 Tage	Wochen bis Monate Rezidive mög- lich	a) > 90 % b) < 50 %	selten	Kontakt aerogen	aerogen Kontakt	Isolierung, Barriereregime, LD, SD, kein Impfstoff, ggf. Chemoprophylaxe § 6 IfSG BK ggf. § 12 Abs. 1 IfSG

Tab. 3. (Fortsetzung)

Krankheit Erreger Manifestation	Inkubationszeit a) Normbereich b) Variation	Krankheitsdauer	Letalität a) unbehandelt b) behandelt	Kontagiosität	Übertragungsvorgang		Infektionsschutz- und Hygienemaßnahmen Prophylaxe
					natürlich	artifiziel	
Melioidose <i>Burkholderia pseudomallei</i> Pulmonale, ulzerös-abszedierende, chronisch-suppurierende Form, Septikämie	a) 2–8 Tage b) < 1 Tag bis 21 Tage – einige Jahre!	Wochen bis Jahre Rezidive möglich	a) > 90 % b) < 20 %	selten	Kontakt aerogen	aerogen Kontakt	stationäre Behandlung, Standardhygiene LD, SD Kein Impfstoff, ggf. Chemoprophylaxe § 6 IfSG BK
Tularämie <i>Francisella tularensis tularensis</i> Pulmonale, typhöse, ulzeroglanduläre, oropharyngeale, kutano-glanduläre Form	a) 3–5 Tage b) < 1 ² –21 Tage	2–4 Wochen	a) 30–60 % b) < 1 %	keine	Kontakt alimentär aerogen transmissiv	aerogen alimentär Kontakt	stationäre Behandlung, Standardhygiene, LD, SB (Nager, Vektoren), Trinkwasserhygiene, Impfstoff ³ : RF, USA Chemoprophylaxe Insektenschutz § 6 IfSG: BK; § 7 IfSG: LNW ggf. § 12 Abs. 1 IfSG
Brucellose <i>Brucella melitensis</i> <i>B. suis</i> ; <i>B. abortus</i> Undulierendes Fieber, multiforme Symptomatik	a) 11–21 Tage b) 3 ² –60 Tage Je nach Spezies und Eintrittspforte	a) Monate bis Jahre b) 1–4 Monate Rezidive möglich	a) 2–10 % b) < 2 %	keine	alimentär aerogen Kontakt	aerogen alimentär Kontakt	Standardhygiene, LD, Lebensmittelhygiene, kein Impfstoff, Chemoprophylaxe § 7 IfSG: LNW

Tab. 3. (Fortsetzung)

Krankheit Erreger Manifestation	Inkubationszeit a) Normbereich b) Variation	Krankheits- dauer	Letalität a) unbehandelt b) behandelt	Kontagiosität	Übertragungsvorgang		Infektionsschutz- und Hygienemaßnahmen Prophylaxe
					natürlich	artifizuell	
Q-Fieber <i>Coxiella burnetii</i> „Grippe“, Atypische Pneu- monie, Hepatitis, Endocarditis	a) 4–20 Tage b) <2 ² –40 Tage	1–3 Wochen	a) 1–4 % b) < 1 %	keine	aerogen alimentär Kontakt	aerogen alimentär	Standardhygiene, LD, Impfstoff ³ : AUS, RF ggf. Chemoprophylaxe § 7 IfSG: LNW ggf. § 12 Abs. 1 IfSG
Ornithose <i>Chlamydia psittaci</i> Atypische Pneu- monie, typhöse Form, Enzephalitis	a) 5–14 Tage b) <4 ² –28 Tage	1 Woche bis Monate	a) 10–20 % b) < 2 %	selten	aerogen alimentär Kontakt	aerogen alimentär Kontakt	Standardhygiene, ggf. Atem- schutz, LD, SD, kein Impfstoff § 7 IfSG: LNW
Legionellose <i>Legionella spp.</i> Pontiac-Fieber, Pneumonie	a) 2–6 Tage b) 1–10 Tage	1–2 Wochen	a) < 1 % Pontiac Fieber 5–15 % Pneu- monie b) < 1 %	keine	aerogen	aerogen	Standardhygiene, LD, kein Impfstoff § 7 IfSG: LNW
Typhus abdomi- nalis/ Paratyphus A/B <i>Salmonella typhi/ S. paratyphi A, B</i> Typhöse Enteritis	a) 8–12 Tage b) 3–23 Tage	3–6 Wochen Rezidive mög- lich	a) 10–30 % b) < 1 %	mäßig Dauerausschei- der, Träger	fäkal-oral alimentär Kontakt	alimentär fäkal-oral Kontakt	Absonderung, Standardhygiene, LD Bakteriologische Kontrollen: (Stuhl, Urin, Gallensaft), Trinkwasser- und Lebensmittel- hygiene, SB (Fliegen) Impfstoffe verfügbar § 6 IfSG: V, E, T; § 7 IfSG: LNW

Tab. 3. (Fortsetzung)

Krankheit Erreger Manifestation	Inkubationszeit a) Normbereich b) Variation	Krankheits- dauer	Letalität a) unbehandelt b) behandelt	Kontagiosität	Übertragungsvorgang		Infektionsschutz- und Hygienemaßnahmen Prophylaxe
					natürlich	artifiziel	
Shigellose (Shiga- Ruhr) <i>Shigella dysente- riae</i> 1	a) 2–3 Tage b) 6–12 Stun- den–7 Tage	1–3 Wochen	a) 5–25 % b) < 1 %	hoch Träger	fäkal-oral alimentär Kontakt	alimentär fäkal-oral Kontakt	Absonderung, Standardhygiene, LD, Bakteriologische Kontrollen, Trinkwasser- und Lebensmittel- hygiene, SB (Fliegen) kein Impfstoff § 7 IfSG: LNW
Akute Kolitis: fie- berhafte Diarrhoe							
Cholera <i>Vibrio cholerae</i> V. El Tor	a) 2–3 Tage b) 4 h–8 Tage	1–4 Wochen	a) 10–80 % b) 5 %	gering	alimentär fäkal-oral Kontakt	alimentär fäkal-oral Kontakt	Absonderung, Standardhygiene, LD, SD, SB (Fliegen!), Bakteriologische Kontrollen, Trinkwasserhygiene, Impfstoffe verfügbar § 6 IfSG: V, E, T ; § 7 IfSG: LNW ggf. § 12 Abs. 1 IfSG
Akuter Brech- durchfall ohne Fieber							
Epidemisches Fleckfieber <i>Rickettsia prow- zekii</i>	a) 6–18 Tage b) 4–23 Tage	2–5 Wochen Rezidive mög- lich	a) 20–40 % b) < 5 %	keine	transmis- siv aerogen	aerogen transmissiv	Standardhygiene, Entlausung. Quarantäne infestierter Per- sonen: 15 Tage; Beobachtung direkter Kontakte: 2 Wochen SB (Läuse), Hygiene Impfstoff: RF § 6 IfSG: V, E, T ; § 7 IfSG: LNW § 12 Abs. 1 IfSG
Fieber, Exanthem, Myokarditis							
Felsengebirgs- fieber <i>R. rickettsii</i>	a) 6–7 Tage b) 2–14 Tage	1–3 Wochen	a) 5–20 % b) < 5 %	keine	transmis- siv aerogen	aerogen transmissiv	Standardhygiene kein Impfstoff Insektenschutz (Zecken) § 6 IfSG: BK
Fieber, Exanthem, Myokarditis							

Tab. 3. (Fortsetzung)

Krankheit Erreger Manifestation	Inkubationszeit a) Normbereich b) Variation	Krankheitsdauer	Letalität a) unbehandelt b) behandelt	Kontagiosität	Übertragungsvorgang		Infektionsschutz- und Hygienemaßnahmen Prophylaxe
					natürlich	artifiziiell	
Menschenpocken <i>Variola major Virus</i> Variola vera, Variola maligna, modifizierte Pocken	a) 7–17 Tage b) < 3 ² –22 Tage	a) 2–6 Wochen Tod in 7–10 Tagen	a) 25–50 %	hoch	aerogen Kontakt	aerogen Kontakt	Isolierung, Barriereregime LD, SD, Quarantäne: B-Exponierte, Kontaktpersonen: 17 Tage, Impfstoffe verfügbar: Lister- und Elstree Vakzine; (MVA ³) ggf. Inkubationsimpfung § 6 IfSG BK; § 7 IfSG LNW § 12 Abs. 1 IfSG
Ebolafieber (EBF)/ Marburg Krankheit (MBK) <i>Ebola Virus/Marburg Virus</i> a) Initialstadium: Influenza- like Illness (ILI) b) Organmanifestation: Hämorrhagisches Fieber DIC, Multiorganversagen	EBF: 2–21 Tage MBK: 2–14 Tage	a) 4–7 Tage b) 4–10 Tage: meist letaler Ausgang	EBF: 50–90 % MBK: 25–80 % je nach Virusstamm	mäßig	Kontakt aerogen alimentär	aerogen alimentär	Isolierung Barriereregime LD, SD, SB Quarantäne: B-Exponierte, Kontaktpersonen 21 Tage keine Impfstoffe § 6 IfSG V, E, T; § 7 IfSG LNW § 12 Abs. 1 IfSG

Tab. 3. (Fortsetzung)

Krankheit Erreger Manifestation	Inkubationszeit a) Normbereich b) Variation	Krankheitsdauer	Letalität a) unbehandelt b) behandelt	Kontagiosität	Übertragungsvorgang		Infektionsschutz- und Hygienemaßnahmen Prophylaxe
					natürlich	artifiziel	
Krim-Kongo-hämorrhagisches Fieber <i>Crimean Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) Virus</i>	a) 2–7 Tage b) 1–14 Tage	2–5 Wochen	a) 15–50 %	mäßig	transmissiv Kontakt aerogen	aerogen Kontakt	Isolierung, Barriere regime, LD, SD Quarantäne: B-Exponierte, Kontaktpersonen 21 Tage, kein Impfstoff Insektenschutz (Zecken) § 6 IfSG V, E, T; § 7 IfSG LNW § 12 Abs. 1 IfSG
Hämorrhagisches Fieber Multiorganversagen							
Venezolanische equine Enzephalitis <i>Venezuelan Equine Encephalitis Virus</i>	a) 2–6 Tage b) 12–10 Tage	3–14 Tage	a) < 1 % ggf. hoch bei Inhalation	gering	transmissiv Kontakt?	aerogen transmissiv	Absonderung, Standardhygiene, ggf. Atemschutz, LD, SB Impfstoffe ³ : USA Insektenschutz (Stechmücken) § 6 IfSG: BK
Meningoenzephalitis							
Japanische Enzephalitis <i>Japanisches Enzephalitis Virus</i>	a) 7–14 Tage b) 5–21 Tage	3 Wochen– Monate	a) 35–60 %	keine	transmissiv	aerogen transmissiv	Standardhygiene, SB Impfstoff verfügbar Insektenschutz (Stechmücken) § 6 IfSG: BK
Enzephalitis							
Kyasanur Wald-Krankheit <i>Kyasanur Forest Disease Virus</i>	2–9 Tage	1–3 Wochen	a) < 10 %	gering	aerogen Kontakt transmissiv	aerogen	Isolierung, Barriere regime, LD, SD, Quarantäne (B-Exponierte, Kontaktpersonen), kein Impfstoff, Insektenschutz § 6 IfSG V, E, T; § 7 IfSG LNW § 12 Abs 1 IfSG
Hämorrhagisches Fieber							

Tab. 3. (Fortsetzung)

Krankheit Erreger Manifestation	Inkubationszeit a) Normbereich b) Variation	Krankheits- dauer	Letalität a) unbehandelt b) behandelt	Kontagiosität	Übertragungsvorgang		Infektionsschutz- und Hygienemaßnahmen Prophylaxe
					natürlich	artifiziiell	
Rifttal-Fieber <i>Rifttal-Virus</i> Meningoencephalitis, Hämorrhagisches Fieber	4–6 Tage	1–2 Wochen	a) < 1 % b) < 1 %	gering	Transmis- siv Kontakt aerogen	aerogen transmissiv	Isolierung, Barriere regime, LD, SD, SB (Stechmücken), Quarantäne (B-Exponierte, Kon- taktpersonen), Impfstoff ² : USA Insektenschutz § 6 IfSG V, E, T; § 7 IfSG LNW § 12 Abs. 1 IfSG
Zeckenzepha- litis <i>Russian Spring Summer Enzephali- tis Virus, FSME-Virus</i> Meningoencephalitis	3–20 Tage	1–6 Wochen	a) bis 30 % b) < 1 %	keine	transmis- siv alimentär	aerogen alimentär	Standardhygiene, FSME-Impfstoff verfügbar Insektenschutz (Zecken) § 6 IfSG: BK
Botulismus <i>Clostridium botu- linum</i> (Cl. botulinum- Neurotoxine) Symmetrische Paralyse der Ske- lettmuskulatur	a) 18–36 h b) 2 h–7 Tage und länger	mehrere Wo- chen, lange Rekonva- leszenz	a) 60–70 % b) 10–15 %	keine	alimentär Kontakt	aerogen alimentär Kontakt	Standardhygiene, Impfstoff ² : RF, USA § 6 IfSG V, E, T; § 7 IfSG LNW

* Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch
 ** LD: laufende Desinfektion
 *** SD: Schlussdesinfektion
 **** SB: Schädlingbekämpfung (Vektorkontrolle) Meldepflicht nach § 6 Infektionsschutzgesetz (IfSG); V = Krankheitsverdacht, E = Erkrankung, T = Tod; BK = Auf-
 treten einer bedrohlichen Krankheit nach § 7 IfSG; LNW = Labornachweis des Krankheitserregers, Übermittlung gemäß § 12 Absatz 1 Infektionsschutzgesetz
 nach dem Gesetz zu den Internationalen Gesundheitsvorschriften (2005) (IGV) (11)
 nach Inhalation des biologischen Agens als Kampfstoffaerosol
 2 in RF (Russische Föderation), AUS (Australien); GB (Großbritannien) und nur in den USA verfügbare Impfstoffe sind nur dort zugelassen bzw. als sog. Investi-
 gational New Drugs registriert

Tab. 4. Diagnostik, Prophylaxe und Therapie ausgewählter potenzieller B-Gesundheitsstörungen (siehe auch [5, 6, 34])

Krankheit	Probengewinnung für die Diagnostik*	Chemoprophylaxe	Therapie
Anthrax	Atemwegsekrete, Pleurapunktat, Blut, Liquor, Abstriche, Stuhl	Alternativ für 60 Tage (sofern keine Impfung möglich), bei gleichzeitiger Impfung 30 Tage: <ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacin - Levofloxacin - Ofloxacin - Doxycyclin - Amoxicillin 	Alternativ für 60 Tage <ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacin - Doxycyclin - Penicillin G - Kombinationen von Doxycyclin oder Gyrasehemmer mit Clindamycin und ggf. anderen Antibiotika, z. B. Rifampicin bei Lungen- und Darmmilzbrand, Septikämie Supportive Behandlung bei Sepsis, ARDS
Brucellose	Blut, Knochenmark, Urin, Liquor	Über 3 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> - Doxycyclin + Rifampicin 	Alternativ für 6 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> - Doxycyclin + Rifampicin - Doxycyclin + Streptomycin oder Gentamicin - Ofloxacin + Rifampicin
Pest	Blut, Atemwegsekrete, Liquor, Bubonenpunktate, Urin, Abstriche	Alternativ über 7 Tage: <ul style="list-style-type: none"> - Tetracyclin, - Doxycyclin, - Ciprofloxacin 	Über mindestens 10 Tage alternativ: <ul style="list-style-type: none"> - Streptomycin - Gentamicin - Doxycyclin plus Chloramphenicol (bei Meningitis) - Ciprofloxacin Supportive Behandlung bei Sepsis, ARDS
Q-Fieber	Blut, Atemwegsekrete, Liquor	Für 5–7 Tage (8–12 Tage nach mutmaßlicher Exposition) alternativ: <ul style="list-style-type: none"> - Tetracyclin - Doxycyclin 	Alternativ : <ul style="list-style-type: none"> - Tetracyclin - Doxycyclin - Erythromycin + Rifampicin - Tetrazyclin oder Doxycyclin + Chlo-roquin/(Rifampicin) Supportive Behandlung; ggf. Operation bei Endokarditis
Rotz/Melioidose	Blut, Atemwegsekrete, Liquor, Punktate, Abstriche, Urin	Alternativ für 7 Tage: <ul style="list-style-type: none"> - Doxycyclin - TMP-SMX - Ciprofloxacin 	Alternativ <ul style="list-style-type: none"> - Ceftazidim + Gentamicin (bis 4 Wochen) - Imipenem Anschließend: <ul style="list-style-type: none"> - + TMP-SMX + Doxycyclin (12 Wochen) Supportive Behandlung bei Sepsis, ggf. Operation
Tularämie	Blut, Atemwegsekrete, Liquor, Punktate, Urin, Abstriche	Alternativ über 14 Tage: <ul style="list-style-type: none"> - Doxycyclin - Tetracyclin - Ciprofloxacin 	Alternativ über 10–14 Tage: <ul style="list-style-type: none"> - Streptomycin - Gentamicin - Tetracyclin - Ciprofloxacin Supportive Behandlung bei Sepsis, ARDS

■ **Tab. 4. (Fortsetzung)**

Krankheit	Probengewinnung für die Diagnostik*	Chemoprophylaxe	Therapie
Botulismus	Nasen-Rachen-Sekret, Magen-Darm-Inhalt, Blut		Intensivtherapie: – Beatmung – ggf. Antibiose Sofern verfügbar: – typenspezifische Antitoxine Supportive Behandlung bei Atemlähmung
Pocken	Blut, Atemwegsekrete, Hautmaterial		Nicht zugelassen: – Cidofovir + Probenecid ST-246 Supportive Behandlung bei Superinfektionen ggf. Antibiose
Virale hämorrhagische Fieber	Blut, Atemwegsekrete, Liquor, Hautmaterial, Urin, Magen-Darm-Inhalt	Ribavirin bei CCHF, Lassafieber	Ribavirin (CCHF, Lassa Fieber) Supportive Behandlung bei Niereninsuffizienz, hämorrhagischem Schock, Multiorganversagen
Virale Meningitis/Enzephalitis	Blut, Atemwegsekrete, Liquor		Supportive Behandlung bei Fieber, Paralyse, Krämpfe

* bei Verstorbenen: Autopsiematerial (i. d. R. Blut, Leber, Milz, Lunge, Niere, auffällige Lymphknoten, Hirn, Punktte (Abszesse, Pleura, Knochenmark, Liquor), Haut und Darmteile

roristen oder Kriminellen gelangen und missbraucht werden könnten. Daher werden im Rahmen des B-Waffen-Übereinkommens effizientere Kontrollen der Proliferation des kritischen Know-how, ein sogenannter „Code of conduct“ für Biowissenschaftler und verschärfte Sicherheitsvorschriften für die biomedizinische Forschung und den Umgang mit kritischen biologischen Agenzien angestrebt [3, 32].

B-Kampfstoffe können grundsätzlich nativ oder entsprechend stabilisiert (z. B. mikroverkapselt) als Flüssigkeit (Suspension) oder Trockensubstanz (Lyophilisat) genutzt werden. Als militärische Einsatzmittel kommen u. a. Raketen, Bomben und Granaten, Sprühtanks und Aerosol-Generatoren auf Luft-, Land- oder Wasserfahrzeugen in Betracht, um biologische Agenzien als lungengängige Aerosole (infektiöse Partikel oder Tröpfchen < 5 µm) oder in Form feinsten Tröpfchen auszubringen [34, 38]. Das Beispiel der Aum Shinrikyo-Sekte zeigt, dass Terroristen auch tragbare Sprüh- und Vernebelungsgeräte sowie handelsübliche Zerstäuber aus der Medizin, Landwirtschaft, Fahrzeug- oder Haushaltstechnik verwenden könnten. In geschlossenen Räumen könnten damit prinzipiell sehr hohe Konzentrationen eines Agens erreicht werden. Im Freien haben UV-Strahlung, meteorologische und geografische Gegebenheiten großen Einfluss auf die Stabilität, Konzentration und Verbreitung aerosolgetragener B-Agenzien. Durch stärkere

Winde (> 30 km/h) und Strömungseffekte im Bereich großer Gebäude bilden sich Wirbel, sodass die Aerosolpartikel inhomogen verteilt werden. Dadurch dürfte die Menge eines B-Agens im gleichen Gebiet und somit auch der Expositionsgrad der Betroffenen stark schwanken. Infolge der großen Schwankungsbreite der aufgenommenen Erregermengen sind neben unterschiedlich schweren Krankheitsverläufen auch asymptotische Infektionen zu erwarten. Letztere dürften meist unerkannt bleiben und würden erst im Rahmen einer gezielten Serodiagnostik identifiziert.

Außerdem lassen sich biologische (B-) Agenzien über Trinkwassersysteme, Getränke, Lebens- und Genussmittel, Postsendungen, kontaminierte Bedarfsgegenstände, selbst konstruierte Sprengsätze und infizierte Haus- und Nutztiere sowie deren Vektoren verbreiten. In Trinkwassersystemen ausgebrachte Krankheitserreger und Toxine unterliegen Verdünnungseffekten und einer eventuellen Inaktivierung, wenn das Wasser vor dem Verbrauch chloriert oder erhitzt wird.

Drogen könnten ebenfalls als Vehikel in Frage kommen, wie über 45 Anthraxfälle bei intravenösen Drogenabhängigen vermuten lassen, die in der ersten Hälfte des Jahre 2010 im Vereinigten Königreich und Deutschland auftraten. Das Beispiel der „Typhoid Mary“ in New York am Ende des 19. Jahrhunderts beweist, dass auch ansteckungsfähige Akteure, in diesem

Falle eine Dauerausscheiderin von Typhuserregern, Krankheitsausbrüche auslösen könnten.

Die meisten der potenziellen B-Agenzien sind als Aerosol hoch infektiös (aerogene Infektionsdosis: < 10–100 Organismen). Aber mit Ausnahme der Erreger von Pocken, bestimmten Formen des viralen hämorrhagischen Fiebers, Influenza oder Lungenpest werden sie nicht oder nur selten von Mensch zu Mensch durch Aerosol-, Tröpfchen- oder Kontaktinfektion übertragen. Einige Zoonosen, wie z. B. Pest, Tularämie oder epidemisches Fleckfieber, können aber auch transmissiv durch infizierte Ektoparasiten übertragen und weiter verbreitet werden.

Biologische Szenarien

Alle bisher bekannt gewordenen biologischen Drohungen und Anschläge mit terroristischem oder kriminellen Hintergrund zeigen: Es ist nahezu unmöglich, rechtzeitig festzustellen, wer biologische Kampfstoffe besitzt oder anzuwenden gedenkt. Und selbst wenn man unmittelbar vor einem wahrscheinlichen biologischen Anschlag stünde, ist nicht exakt vorauszusagen, von wem, gegen wen, wann und wo welches B-Agens in welcher Menge, wie oft und auf welche Weise zum Einsatz käme. Aus infektiologischer und epidemologischer Sicht sind daher folgende Aspekte beachtenswert:

Biologische Anschläge werden höchstwahrscheinlich unangekündigt und verdeckt ausgeführt.

Bei einer simultanen Infizierung größerer Personengruppen müssen nicht alle Exponierten in gleichem Maße geschädigt werden. Je nachdem, in welcher Menge, wann und wie oft biologische Agenzien eingesetzt werden, kann eine unterschiedlich große Zahl von Menschen entweder gleichzeitig oder zeitlich versetzt an demselben oder an unterschiedlichen Orten betroffen sein. Einmal als Aerosol oder durch Kontamination von Lebensmitteln und Trinkwasser ausgebracht, wären selbst extrem hohe Erregerkonzentrationen mit menschlichen Sinnen nicht erfassbar. Dabei würde eine nicht gewarnte und folglich ungeschützte Zielpopulation äußerst wirksam infiziert.

Sofern „professionelle“ B-Kampfstoffe oder nicht endemische Erreger als B-Agenzien ausgebracht würden, träfen sie auf eine voll empfängliche Population, in der dann ein erheblicher Anteil der Exponierten erkranken dürfte. Nach Ablauf der minimalen Inkubationszeit würden sich eine oder mehrere primäre Explosiv-epidemien mit variierender Intensität entwickeln. Im Falle übertragbarer Krankheiten können in Abhängigkeit von der Kontakttrate und Empfänglichkeit der Exponierten weitere Epidemiewellen folgen.

Bei Erregern gefährlicher Infektionskrankheiten dürften nicht nur Infektionen durch Inhalation von B-Agenzien fulminant verlaufen, sondern auch nach oraler Aufnahme von massiv kontaminierten Lebens- und Genussmitteln oder Trinkwasser. Explosive Aus-

bruchsgeschehen wären aber ebenso nach einer Exposition gegen einheimische Krankheitserreger, z. B. Salmonellen, Shigellen oder Noroviren, zu erwarten, gegen die zumeist keine belastbare Immunität bestünde.

So haben Anhänger der Rajneesh-Sekte in The Dallas (US-Staat Ohio) im Jahre 1984 unbemerkt Salatbüfets einiger Restaurants mit *Salmonella Typhimurium* kontaminiert, um eine Gemeindewahl zu beeinflussen. Dadurch kam es zu mehreren Salmonellose-Ausbrüchen mit insgesamt 751 Erkrankten, von denen 45 stationär behandelt werden mussten. Im Jahre 1995 „beimpfte“ ein Mitarbeiter eines medizinischen Zentrums in Texas (USA) Gebäck mit *Shigella dysenteriae* Typ 2 und verursachte damit eine Shiga-Ruhr bei zwölf seiner Kollegen. Für ihre Straftaten nutzten die Täter übrigens Bakterienstämme aus den Laboratorien, in denen sie beschäftigt waren.

Fazit: Aufgrund der Vielzahl potenzieller B-Agenzien und Ausbringungsmöglichkeiten einerseits und der Heterogenität (Alter, Geschlecht, Immunität, Disposition) der gefährdeten Population andererseits ist mit einem außerordentlich großen Spektrum biologischer Szenarien und Krankheitsformen und -verläufen zu rechnen (► Tab. 2). Daher können mögliche Szenarien nicht vorausgesagt und das Schadensausmaß eines biologischen Anschlags nur schwer abgeschätzt werden. Hinzu kommt, dass ohne Hinweise auf einen unmittelbar bevorstehenden oder erfolgten Angriff biologische Agenzien in der Umwelt, wenn überhaupt, erst sehr spät festzustellen sind. Aufgrund der biologischen und physikalischen Alterung vegetativer Bakterienformen und Viren bestünden Chancen für einen erfolgreichen Erregernachweis unmittelbar nach einem Anschlag und auch noch nach einigen Wochen bei Einsatz umweltresistenter Agenzien, z. B. Anthraxsporen oder *Coxiella burnetii*.

Ein biologischer Wirkungsherd (= potenziell verseuchte Räume, Objekte oder Gebiete einschließlich Flora, Personen, Tierbeständen, Technik) lässt sich daher anfangs kaum exakt lokalisieren und der Umfang der Kontamination nur mit einem enormen technischen und zeitlichen Aufwand bestimmen. Somit besteht die Gefahr, dass äußerlich kontaminierte oder schon infizierte Exponierte den Wirkungsherd ohne vorherige Dekontamination verlassen. Dabei könnten sie B-Kampfstoffe oder biologische Agenzien mit ihrer Kleidung oder über genutzte Verkehrsmittel weiter verbreiten und sekundär Infektionen an anderen Orten auslösen. Deshalb gilt es, frühzeitig einen „reinen“ Absperrbereich (grüne Zone) für die Behandlung und Betreuung der Betroffenen, einen Übergangsbereich (gelbe Zone) zur Dekontamination und zum Ausschleusen und einen „unreinen“ Gefahren- bzw. Kontaminationsbereich (rote Zone) festzulegen [4, 11].

Ein Einsatz von B-Kampfstoffaerosolen ist oft dadurch charakterisiert, dass Erkrankungen gehäuft in Wind-

richtung lokalisiert sein werden, die zum Zeitpunkt des Angriffs vorherrschte. Dies traf z. B. für ein außergewöhnliches Anthraxgeschehen Anfang April 1979 in Sverdlovsk (heutiges Jekaterinburg, Russische Föderation) zu. Es wurde von sowjetischer Seite bis Anfang der 90iger Jahre als Darmmilzbrand nach dem Genuss von infiziertem Fleisch milzbrandkranker Tiere deklariert. In Wirklichkeit handelte es sich um eine Havarie in der geheimen militärmikrobiologischen Einheit 19, die Anthraxsporen in Pulverform für B-Waffen produzierte. Dabei traten größere Sporenmengen aus, die offenbar mit dem Wind ca. 70 km weit bis in die Vororte der Stadt gelangten [1, 43]. Es erkrankten vor allem Personen, die in unmittelbarer Nähe der Havariestätte im Freien gearbeitet hatten oder in Stadtgebieten wohnten, in denen die Aerosolwolke eine besonders hohe Sporenkontamination hinterließ. Aufgrund der Mobilität der Exponierten gab es weitere Fälle auch in anderen Stadtteilen. Schon unmittelbar nach der Havarie kursierten Meldungen über Anthraxfälle bei Nutztieren aus Dörfern, die gleichfalls vom Aerosol betroffen waren.

Daraus leitet sich ab, dass ein biologischer Wirkungsherd nicht unbedingt mit dem Ort des Anschlags identisch sein muss und entsprechende Krankheitsfälle oder Epidemien regional oder überregional bei Mensch und Tier in Erscheinung treten können.

Im Falle einer gleichzeitigen Infizierung einer größeren Personengruppe durch B-Kampfstoff-Aerosole wären erste Erkrankte nach Ablauf der für das jeweilige Agens typischen minimalen Inkubationszeit zu erwarten. Daraufhin würde die Zahl der Krankheitsverdächtigen in Analogie zu trinkwasserbedingten Ausbrüchen exponentiell in Form einer Explosivepidemie ansteigen. Hierbei kann es sowohl primär durch die unmittelbare B-Exposition als auch sekundär durch Kontakt mit ansteckungsfähigen Patienten oder kontaminierten Objekten zu Krankheitsausbrüchen kommen.

Die Inkubationszeit der jeweiligen Krankheiten hängt wesentlich von der Art, Virulenz, Menge und Ausbringung des Agens und dem Grad der Empfänglichkeit der bedrohten Populationen ab. Sie könnte sich beim Einsatz hoch virulenter Stämme von z. B. *Y. pestis*, *B. anthracis* und *F. tularensis* oder massiver Mengen eines Erregers und bei erhöhter Disposition der Exponierten stark verkürzen. Dadurch würden erste Symptome schon innerhalb von wenigen Stunden, statt wie gewöhnlich bei natürlicher Infektion, erst nach einigen Tagen einsetzen.

In diesem Falle kann der weitere Krankheitsverlauf so schwer sein, dass jegliche Hilfe zu spät kommen dürfte. Bei einer Sichtung der Geschädigten unmittelbar nach einem Anschlag hätten somit auch scheinbar leicht erkrankte Exponierte eine schlechte Prognose. Solche Krankheitsverdächtigen (= B-Geschädigte) sollten daher sorgfältig medizinisch überwacht und

möglichst rasch der stationären Versorgung zugeführt werden.

Im Gegensatz zu Bombenattentaten oder Anschlägen mit chemischen Agenzien und bestimmten Toxinen dürften allerdings die meisten Kranken und noch „gesunden“ Exponierten nach biologischen Angriffen nicht mehr unmittelbar im Wirkungsherd anzutreffen sein. Sie werden vermutlich erst Tage später und an anderen Orten auffällig, wenn sie aufgrund ihrer Erkrankung ärztliche Hilfe suchen.

Des Weiteren ist es möglich, dass die freigesetzten B-Agenzien gleichzeitig auf verschiedene Weise übertragen werden und sowohl bekannte als auch atypische klinische Manifestations- und Verlaufsformen bewirken können. So sind mehrere Formen einer Krankheit, z. B. pulmonale, typhöse, ulzero-glanduläre und oropharyngeale Tularämie, bei ein- und demselben Patienten oder in einer Gruppe Erkrankter nicht auszuschließen, wenn B-Agenzien sowohl inhaliert und verschluckt werden oder über Wunden in den Organismus gelangen.

Wie sich eine biologische Gefahrenlage entwickeln könnte, veranschaulicht der oben erwähnte Anthraxausbruch in Sverdlovsk [1, 37]. Innerhalb von wenigen Wochen erkrankten etwa 88 Personen an Lungen-, Darm- und Hautmilzbrand sowie Milzbrandsepsis. Mindestens 68 der Erkrankten starben infolge eines akuten Atemnotsyndroms, Multiorganversagens oder infektiös-toxischen Schocks. Der Tod trat bei über 50 % der Patienten, die vermutlich in unmittelbarer Nähe zur Havariestelle hohe Sporenmengen inhaliert hatten, meist schon innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach Auftreten erster Influenza-ähnlicher Symptome ein. Die Infektion verlief oft foudroyant, sodass die Erkrankten quasi über Nacht oder auf dem Transport zum Krankenhaus verstarben. Wegen der ungewöhnlichen Klinik und Intensität des Ausbruchs wurde für die Krankheitsverdächtigen ein spezielles Krankenhaus evakuiert. Da primär eine Lungenpest nicht auszuschließen war, wurden alle Erkrankten in Isolierstationen mit dem erforderlichen Barrieremanagement absondert. Fahrzeuge und Fahrer wurden ausschließlich für diese Patientengruppe bereitgehalten. Die Ärzte der Region waren informiert und angewiesen, jeden auffälligen Patienten nur in diese spezielle Klinik einzuweisen. Erst mehrere Tage später gelang es einem Moskauer Expertenteam, die Diagnose Milzbrand zu stellen und *Bacillus anthracis* als Erreger zu identifizieren. Daraufhin wurden die Patienten gezielt mit Antibiotika- und Anthrax-Serum behandelt. Durch eine rigorose Dekontamination kontaminierter Objekte und Postexpositionsprophylaxe (PEP) innerhalb der exponierten Bevölkerung (Penicillingabe, Massenimpfungen mit einer Lebendvakzine) wurde der Ausbruch eingedämmt.

Erkennung biologischer Schadensereignisse

„Eine schwere Krankheit lässt sich anfangs leicht heilen, aber schwer erkennen. Wenn sie sich jedoch verstärkt, kann man sie leicht erkennen, aber nur schwer heilen.“

(Nicolo Macchiavelli, 1449–1527)

Es ist wenig wahrscheinlich, dass biologische Anschläge rechtzeitig als solche erkannt werden, sofern kein automatisches Monitoring mit einem zuverlässigen Echtzeit-Nachweis von B-Agenzien existiert.

In der Praxis wird man erst durch einen *ungewöhnlichen Krankheitsausbruch* bzw. ein *außergewöhnliches Seuchengeschehen* in der Bevölkerung oder auch in Tierbeständen aufmerksam werden (► Tab. 5).

Ein Ausbruch stellt ein gehäuftes Auftreten von zwei und mehr Erkrankungs- oder Todesfällen in engem epidemiologischem Zusammenhang dar. Nicht selten bilden sie die Anfangsphase von Epidemien. Ungewöhnlich sind Ausbrüche dann, wenn sie in ihren ökologischen, epidemiologischen, infektiologischen und mikrobiologischen Merkmalen von der „Norm“ abweichen. Als „Norm“ gilt dabei das typische Auftreten einer Infektionskrankheit entsprechend dem erwartungsgemäßen saisonalen, geo- und demografischen Verteilungsmuster und dem bekannten klinischen Erscheinungsbild. Verdacht auf den Einsatz von B-Agenzien bzw. einen ungewöhnlichen Krankheitsausbruch besteht, wenn der Erreger nicht endemisch ist, die Krankheit wie im Fall der Pocken als ausgerottet gilt oder keine Exposition in einem Endemiegebiet im Ausland oder bei Labortätigkeiten stattgefunden haben kann.

Auffällig sind auch atypische, bei natürlicher Infektion unübliche, Krankheitsverläufe, z. B. Inhalationsmilzbrand und primäre Pestpneumonie, oder auffällig hohe Manifestations- und Letalitätsraten. Für eine nicht natürliche Ursache können auch extrem kurze Inkubationszeiten und der Nachweis „exotischer“ Erreger oder einer sonst nicht beobachteten Multiresistenz bei einer endemischen Erregerart sprechen.

Wichtige Kriterien für die Aufklärung der Ursachen können zusätzlich nachrichtendienstliche oder kriminalpolizeiliche Hinweise auf eine biologische Bedrohung bilden. Die Erkennung eines nicht natürlich verursachten Krankheitsgeschehens würde zusätzlich erschwert, wenn man bisher unbekannte bzw. gentechnisch manipulierte Agenzien oder endemisch vorkommende Erreger ausbrächte. Im letzteren Falle würden, analog zu den beiden o. a. Anschlägen mit Salmonellen und Shigellen, „natürliche“ Seuchengeschehen vorgetäuscht.

Deshalb sind eine kontinuierliche epidemiologische Überwachung von Infektionskrankheiten und konsequente Einhaltung der Meldepflicht nach §§ 6 und 7 Infektionsschutzgesetz (IfSG) sowie der Übermittlung gemäß § 12 Abs. 1 des IfSG sowie bei Zoonosen gemäß

der Tierseuchenerregerverordnung notwendig [40, 41]. Auf EU-Ebene bestehen zwei Frühwarnsysteme, das „Early Warning“-System für Infektionskrankheiten und das BICHAT-System (= Biological, Chemical and Atomic Threats). Darüber werden alle Mitgliedsstaaten per E-Mail unverzüglich bei besonderen Ereignissen informiert [2, 6]. Hinweise auf das Vorkommen und die Ausbreitung ungewöhnlicher Krankheitsausbrüche bieten neben den Melde- und Frühwarnsystemen auch nationale und internationale Programme, Websites des Robert Koch-Instituts und der WHO, syndromorientierte und Laborsentinelns sowie Netzwerke zur Überwachung (Surveillance) ausgewählter Infektionskrankheiten, z. B. Influenza, invasive Pneumokokken-Infektionen oder Gastroenteritiden [39]. Damit lassen sich relativ zeitnah untypische Anstiege in der Morbidität oder Mortalität, Abweichungen in der normalen demografischen, geografischen und saisonalen Verbreitung verfolgen. Außerdem können auch lokale oder regionale Häufungen (Cluster) und geno- oder phänotypische Besonderheiten endemischer, neu auftretender oder absichtlich freigesetzter Erreger erfasst werden

Das setzt aber voraus, dass Ärzte, Tierärzte und konsultierte Laboratorien entsprechend eingebunden, sensibilisiert und geschult sind, um derartige besondere Ereignisse wahrzunehmen und frühzeitig zu alarmieren.

Allerdings zeigen die bisherigen Erfahrungen, dass außergewöhnliche Seuchengeschehen nicht immer als biologische Anschläge erkannt werden. So wurde die nicht natürliche Genese der Salmonellen-Enteritisepidemie 1984 in den USA nur durch die Selbstanzeige eines Mitglieds der Rajneesh-Sekte, und zwar erst ein Jahr später, offenkundig.

Nicht immer ist damit zu rechnen, dass sich Infektionen mit einem bestimmten B-Agens in allen Alters-, Berufs- oder Geschlechtsgruppen gleichermaßen klinisch manifestieren bzw. gleich schwer verlaufen. Geschädigte dürften anfangs eine relativ unspezifische, zumeist Influenza-ähnliche Symptomatik oder Syndrome üblicher endemischer Infektionskrankheiten zeigen. Das erschwert die rechtzeitige Erkennung eines B-Angriffs erheblich. Hinzu kommt, dass Krankheitsfälle bei der gegenwärtig hohen Mobilität (Ausnahme: Zielgruppen in geschlossenen Einrichtungen) an unterschiedlichen Orten, zeitlich versetzt, vereinzelt oder gruppiert auftreten können. Die Schnelligkeit, mit der dann die richtige Diagnose gestellt und eine geeignete Therapie sowie präventive Maßnahmen eingeleitet werden, beeinflusst das weitere Schicksal der primär Erkrankten und der noch gesunden Exponierten sowie Kontaktpersonen. Dies gilt insbesondere, wenn es sich um eine gefährliche Infektionskrankheit oder ein Ereignis von möglicher internationaler Tragweite für die öffentliche Gesundheit, gemäß § 12 Abs. 1 IfSG nach dem Gesetz zu den Internationalen Gesundheitsvorschriften (2005) (IGV) handelt [11].

Tab. 5. Indikatoren zur Früherkennung eines ungewöhnlichen Krankheitsausbruchs (modifiziert nach [4])

Indikatoren	Indikator wahrnehmbar durch			
	Notärzte niedergelassene Ärzte/Tierärzte ² Apotheker	Kranken- häuser/ Tierkliniken ²	Laborato- rien ^{*3}	ÖGD ^{**} / Veterinär- wesen
Klinische Indikatoren				
Ungewöhnliche/atypische Manifestation oder unerwartet fulminante Verläufe bekannter Krankheiten bei Menschen und/oder Tieren	+	+		(+)
Fehlendes Ansprechen der Krankheit auf die übliche Therapie	(+)	+	(+)	
Auftreten von Erkrankungen in geimpften Populationen (Mensch/Tier)	(+)	+	(+)	+
Ungewöhnliche/unerklärliche simultane Entwicklung verschiedener Syndrome in demselben Fall	(+)	+		
Unerklärlicher Anstieg von Krankheits- und/oder Todesfällen in menschlichen und/oder tierischen Populationen	(+)	(+)	(+)	+
Pathologisch-anatomische/-histologische Hinweise auf neu- oder wiederauftauchende bzw. nicht endemische Krankheiten		(+)	+	
Lokale Häufung von Patienten mit unklarem Krankheitsbild, z. B. Fieber unbekanntem Ursprungs, Fieber mit respiratorischen Symptomen, Exanthemen oder Lymphadenopathie, gastrointestinaler oder zentralnervöser Symptomatik mit oder ohne Fieber	(+)	(+)		+
Ungewöhnlicher Anstieg des Medikamentenverbrauchs	+	+		
Epidemiologische Indikatoren				
Plötzliches Auftreten bisher unbekannter/nicht endemischer (importierter) oder eradizierter Krankheiten	+	+	+	+
Wiederauftauchen einer Krankheit in der Region nach längerer Zeit	+	(+)	+	+
Hinweise auf atypische Übertragungswege	(+)	(+)		+
Ungewöhnliche/atypische saisonale und geografische Verbreitung der Fälle	(+)	(+)	(+)	+
Explosivepidemien/-epizootien mit Hinweisen auf eine punktuelle Infektionsquelle	(+)	(+)		+

Tab. 5. (Fortsetzung)

Indikatoren	Indikator wahrnehmbar durch			
	Notärzte niedergelassene Ärzte/Tierärzte ² Apotheker	Kranken- häuser/ Tierkliniken ²	Laborato- rien ^{*3}	ÖGD**/ Veterinär- wesen
Ungewöhnliche Häufung von Vektoren	(+)	(+)		+
Gleichzeitiges Auftreten von Ausbrüchen: – an verschiedenen Orten oder in einer Windrichtung bzw. flussabwärts – in menschlichen und tierischen Populati- onen – bevorzugt in oder außerhalb von Gebäu- den/Räumen /Transportmitteln/Veran- staltungen	(+)	(+)		+
Hinweise auf eine gemeinsame Exposition gegen kontaminierte/infizierte Umweltob- jekte, u. a. Wasser, Staub, Aerosole, Pflanzen, Tiere oder Gebrauchsgegenstände, Lebens- oder Genussmittel (einschließlich Drogen) und Trinkwasser	(+)	(+)		+
Inzidenz, Morbidität und Letalität einer bekannten Krankheit höher als erwartet	(+)	(+)		(+)

* einschließlich human- und tierpathologische sowie rechtsmedizinische Institute, Landesuntersuchungs- und Tiergesundheitsämter

** Öffentlicher Gesundheitsdienst einschließlich Sanitätsdienst der Bundeswehr

² Meldepflicht gemäß § 6 Infektionsschutzgesetz (IfSG) und Übermittlung gem. § 12 Abs. 1 IfSG bzw. Meldung nach Tierseuchenerreger-Verordnung

³ Meldepflicht gemäß § 7 IfSG bzw. Tierseuchenerreger-Verordnung

Wie entscheidend frühzeitiges Erkennen biologischer Schadensereignisse für das Überleben der Exponierten sein kann, veranschaulichen die Anthraxanschläge im Jahre 2001 in den USA. Nachdem der Milzbrandverdacht bei den ersten Opfern bestätigt war, gelang es mithilfe modernster labordiagnostischer und bildgebender Verfahren, u. a. PCR beziehungsweise Computertomographie, weitere Fälle relativ rasch zu identifizieren. Dank der daraufhin eingeleiteten komplexen Antibiotika- und Intensivtherapie wurden sechs der elf Lungenmilzbrandkranken geheilt. Die Letalität war dadurch mit 40 % wesentlich geringer als in Sverdlovsk (ca. 80 %), wo die Diagnose Milzbrand erst einige Tage nach Ausbruchsbeginn festgestellt werden konnte. Nach einem verdeckt ausgeführten biologischen Anschlag dürften nicht die ABC-Abwehr oder Ordnungskräfte als Erste mit den medizinischen Folgen konfrontiert werden. Ungewöhnliche Krankheitsausbrüche und plötzliche Todesfälle würden primär Rettungsdienste, Notärzte, niedergelassene Ärzte, Internisten, Tropenmediziner, Laborärzte, Mikrobiologen und Pathologen sowie das ärztliche und pflegerische

Personal in Ambulanzen, Notaufnahmen, Infektions-, Sonderisoler- oder Intensivstationen von Krankenhäusern alarmieren (► Tab. 5). Später werden auch Amtsärzte und Epidemiologen der Gesundheitsämter durch entsprechende Meldungen informiert und Ermittlungsbehörden sowie ggf. Ordnungskräfte einbezogen. Auch Apotheker würden bei einem plötzlichen Anstieg der Antibiotikaverordnungen auf ein besonderes Ereignis aufmerksam. Seuchengeschehen in Tierbeständen, die auch Ziel biologischer Anschläge sein könnten, würden zuerst durch die Tierhalter und niedergelassenen Tierärzte registriert und an die zuständigen Tiergesundheitsämter gemeldet. Erstgenannte könnten sich beim Umgang mit kranken oder toten Tieren und deren Ausscheidungen anstecken und selbst erkranken. Wie derartige Geschehen verlaufen könnten, veranschaulichen die außergewöhnlich schweren Q-Fieber-Ausbrüche, die seit 2008 in den Niederlanden seit der Massenhaltung von Ziegen beobachtet werden.

Bei plötzlichem Auftreten gefährlicher Infektionskrankheiten sind vor allem Rettungskräfte und medi-

zinisches Personal während des Transports, der Notfallversorgung am Ort oder in der Praxis und bei der Aufnahme sowie Intensivbehandlung der ersten Erkrankten in den Krankenhäusern außerordentlich infektionsgefährdet. Zu diesem Zeitpunkt ist die Ansteckungsfähigkeit der Patienten gewöhnlich noch nicht bekannt. Es besteht aber ein intensiver Kontakt ohne ausreichenden persönlichen Schutz und damit ein besonders großes Infektionsrisiko, wie einschlägige Erfahrungen mit importierten Pocken Ende der Sechzigerjahre und nosokomiale Ausbrüche von viralem hämorrhagischem Fieber und SARS bestätigen.

Für die Differenzialdiagnose ist zu beachten, dass zwar die einzelnen als B-Kampfstoff infrage kommenden Erreger jeweils eine spezifische Krankheit bewirken. Aber nur selten existieren Agens-spezifische pathomonische Symptome. Auch kommt es nach der Infektion durch einen bestimmten Erreger nicht nur zu unterschiedlichen Krankheitsformen, z. B. Pestseptikämie, Beulen-, Haut- oder Lungenpest, sondern innerhalb einer Form auch zu verschiedenen Verläufen. In Abhängigkeit von der Virulenz und Infektionsdosis des Erregers, dem Infektionsweg und der Disposition des Patienten, kann das Verhältnis von subklinischen zu klinisch manifesten Verläufen erheblich schwanken. Organmanifestationen können in der akuten und in der späten Krankheitsphase zudem völlig differieren. So kann sich Q-Fieber (Erreger: *Coxiella burnetii*) anfangs als leichter grippaler Infekte präsentieren und ausheilen oder später als atypische Pneumonie oder Hepatitis, seltener auch chronische Endokarditis, manifestieren.

Wie bei natürlicher Übertragung, wird sich die betreffende Infektion auch nach absichtlicher Ausbringung des jeweiligen biologischen Agens in ihren typischen Krankheitsstadien entwickeln: So würde sich das für Pocken charakteristische Exanthem nach einer unspezifischen fieberhaften Prodromalphase vom makulopapulösen, über das Bläschen- und Pustel- bis hin zum Krustenstadium ausprägen.

Sofern sehr große Mengen eines hoch virulenten Erregers auf einem für die natürliche Infektion unüblichen Wege, z. B. aerogen, aufgenommen wurden, können die Inkubationszeit und der Krankheitsablauf abnorm verkürzt sein. Außerdem sind atypische Manifestationsformen zu erwarten. Im Falle von Anthrax, Pest oder Tularämie träte der Tod sehr frühzeitig aufgrund perakuter primärer septikämischer bzw. pulmonaler Infektionen mit ZNS-Beteiligung und disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC) ein.

Die Differenzialdiagnostik ist insofern schwierig, als die meisten potenziellen biologischen Agenzien nach einer aerogenen Exposition im Initialstadium ein uncharakteristisches Krankheitsbild auslösen, das weitgehend mit einer sogenannten „Influenza-like Illness“ (ILI) identisch sein kann. Obwohl im Idealfall ein Leitsymptom bzw. ein pathomonisches Muster

von Symptomen definiert werden kann (u. a. bei Botulismus), ist es selbst für den infektiologisch ausgebildeten Arzt schwierig, im „Rauschen“ individuell ausgeprägter Krankheitszeichen ein solches „Signal“ zu erkennen. Dazu trägt bei, dass die Mehrzahl der von potenziellen B-Kampfstoffen verursachten Krankheiten in Deutschland entweder nicht oder nur sehr selten auftritt und ihre klinischen Bilder nur wenigen Ärzten vertraut sind. So dürften jüngere Internisten keine Erfahrungen mehr im Erkennen der Pocken haben. Jedoch waren selbst in der Pocken-Ära Fehl Diagnosen, z. B. im Falle von modifizierten Pocken (Variolois) bei Pockengeimpften, nichts Ungewöhnliches. Daher dürfte der Unsicherheitsfaktor in Bezug auf eine richtige Diagnose dieser Krankheit heute noch höher sein. Ähnlich würde auch bei Pestausbrüchen eine zuverlässige Diagnose oft zu spät zu erwarten sein. Sogar in bekannten Pestendemiegebieten, z. B. Indien, Madagaskar oder Südwesten der USA, werden insbesondere pulmonale und septikämische Formen aufgrund der uncharakteristischen Frühsymptome oft nicht rechtzeitig erkannt und enden, da inadäquat oder zu spät behandelt, in einem relativ hohen Prozentsatz tödlich [10].

Selbst wenn der Erstuntersucher die klinischen Merkmale aller potenziellen B-Agenzien und die dazu gehörenden Differenzialdiagnosen kennt, limitiert der Mangel an ad hoc verfügbaren Labormethoden die prompte Erkennung eines bioterroristischen Ereignisses. Folglich ließe sich eine Verdachtsdiagnose nur mit zeitlicher Verzögerung durch spezialisierte Konsiliar- oder Referenzlaboratorien bestätigen. Ungewöhnliche Ausbrüche werden daher vermutlich vorrangig syndromorientiert zu erfassen sein. Mögliche Syndrome wären akutes Atemnotsyndrom mit und ohne Fieber, grippeähnliche Krankheit mit schwerem Krankheitsgefühl, akutes fieberhaftes Exanthem, Fieber mit hämorrhagischen Erscheinungen mit oder ohne Nephropathie, neurologische Symptomatik mit oder ohne Fieber, Fieber mit auffälliger Lymphadenopathie (z. B. Bubonen), hohes Fieber mit gastrointestinaler Symptomatik oder Septikämie bzw. infektiös-toxisches Schocksyndrom (► Tab. 2 und 3).

Der Erstuntersucher kann in solchen Fällen nur den Verdacht auf eine möglicherweise gefährliche Krankheit äußern und sollte dann die gesetzlich geforderten Meldungen machen [11]. Weiterhin sind labordiagnostische und epidemiologische Untersuchungen zu veranlassen. Die Isolierung und Identifizierung des Erregers und das Erstellen eines Antibiogramms sind notwendig für die nachfolgende kausale Therapie bei einer trotz PEP eingetretenen Erkrankung und zur forensischen Aufklärung des Geschehens. Dazu sind bei allen Krankheitsverdächtigen entsprechende Probenmaterialien so früh wie möglich, d. h. noch vor Behandlungsbeginn, zu entnehmen. Für die mikrobiologische Diagnostik eignen sich je nach Symptomatik

außer Blut- und Abstrichproben noch Rachenspülflüssigkeit, broncho-alveoläre Lavagen, Punktate und Biopsiematerial, z. B. Lymphknoten, Stuhl, Harn und Liquor (► Tab. 4). Nach einer mutmaßlichen aerogenen Exposition sollten auch von Ansteckungsverdächtigen (= noch „gesunde“ B-Exponierte und Kontaktpersonen zu Krankheitsverdächtigen und potenziell kontaminierten Personen) baldmöglichst Venenblut und Nasen-/Rachenabstriche zum Nachweis biologischer Agenzien gewonnen werden [4, 5, 11]. Alle Probenmaterialien sind unter Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften zu verpacken und der Untersuchungseinrichtung umgehend per Kurier zuzustellen. Der Transport ist dem empfangenden Labor rechtzeitig telefonisch anzukündigen.

Die mikrobiologische Labordiagnostik kann mehrere Tage erfordern. Untersuchungsergebnisse würden jedoch bei fulminanten Krankheitsverläufen zu spät vorliegen. Sofern verfügbar, lässt sich zwar eine vorläufige Diagnose mit modernen molekularbiologischen und immunologischen Schnellmethoden stellen. Allerdings ist die Schnell Diagnostik nur für ein begrenztes Spektrum von B-Agenzien verfügbar und nicht routinemäßig etabliert, sondern auf wenige spezialisierte Referenzlaboratorien beschränkt [4, 5]. Diese sollten daher frühzeitig in das Management biologischer Schadensereignisse eingebunden werden.

Medizinisches Management biologischer Schadensereignissen

Sofern es keinerlei Drohungen oder Hinweise bezüglich eines bevorstehenden oder stattgefundenen biologischen Anschlags gibt, wird es bei einzelnen Erkrankungsfällen oder einem Krankheitsausbruch am Anfang kaum einen Verdacht auf einen B-Anschlag und demzufolge auch keine Schutzvorkehrungen geben. Somit wird gerade das mit der Sichtung, Dekontamination, medizinischen Notversorgung und dem Transport von Krankheitsverdächtigen betraute medizinische Personal als Kontaktpersonen besonders infektiionsgefährdet sein. Unter diesen „First Respondern“ kann es daher ebenfalls zu Erkrankungen kommen, sofern sie „ungeschützt“ eingesetzt würden. Für sie sollten geeignete persönliche Schutzausrüstungen (sog. Infektionsschutz-Sets) und gegebenenfalls Mittel zur prä- oder postexpositionellen Prophylaxe (PEP) bereitgestellt werden [4, 27].

Prinzipiell sind nach einem biologischen Anschlag alle Ansteckungsverdächtigen aktiv zu ermitteln, zu erfassen und zu sichten. Bei Bedarf sollten sie dekontaminiert werden und, sofern verfügbar, eine PEP und medizinische Beratung erhalten [14, 32]. Eine behelfsmäßige (Not-) Dekontamination (Wechsel der Kleidung, Duschen) dieses Personenkreises sowie der Krankheitsverdächtigen kann entweder sofort im biologischen Wirkungsherd oder im Verlaufe von 24 Stunden auch noch im Rahmen einer ambulanten

oder stationären Quarantäne bzw. Isolierung erfolgen [11, 27].

Krankheitsverdächtige (= B-Geschädigte), die innerhalb von 24 Stunden nach einer vermuteten B-Exposition in stationären Behandlungseinrichtungen eintreffen, sind ebenfalls vor der Aufnahmen zu dekontaminieren. Für einen Massenanstfall an B-Geschädigten sollten gesonderte Dekontaminationsbereiche im Rahmen der Krankenhausalarmpfanung vorgesehen werden [4, 11].

Eine Sichtung ist sinnvoll, wenn man das Schadensmaß nicht voraussehen kann und bei begrenzten Ressourcen möglichst vielen Opfern helfen muss [11, 26, 29]. Dabei sind vorrangig diejenigen Patienten zu identifizieren, welche einer sofortigen Isolierung und/oder dringenden Intensivbehandlung mit Beatmung bedürfen. Die Sichtungskriterien sind, der Lage angepasst, vom leitenden Notarzt festzulegen. Hier sollten auch Kinderärzte eingebunden werden, da sich sowohl die Pathophysiologie als auch die Klinik und Behandlung entsprechender Krankheiten bei Kindern wesentlich von der bei Erwachsenen unterscheiden. Frühzeitig ist eine Falldefinition zu erstellen, um Ersthelfern und Ärzten das Erkennen der jeweils vorliegenden Krankheit und die Differenzialdiagnostik zu erleichtern [41].

Da unter Umständen verschiedene B-Agenzien gleichzeitig oder zeitlich versetzt und auf unterschiedliche Weise (aerogen, alimentär) ausgebracht werden könnten, muss die Sichtung auch auf verschiedene Syndrome ausgerichtet sein (► Tab. 2). Die prozentualen Anteile der Erkrankten in den einzelnen Schweregradgruppen hängen primär von der Art und Menge des B-Agens, dem Expositionsgrad und der Empfänglichkeit sowie Disposition der Betroffenen ab.

Ansteckungsverdächtige, einschließlich ungeschütztes medizinisches Personal, sind bis zum Ausschluss einer gefährlichen Infektionskrankheit möglichst außerhalb des biologischen Wirkungsherd unter Quarantäne abzusondern und täglich medizinisch zu überwachen (mindestens zweimal täglich Temperaturmessung und Inspektion). Bei Erkrankung müssen sie als ansteckungsfähig betrachtet und sofort isoliert werden.

Alle Krankheitsverdächtigen sollten im Zuge der Sichtung je nach Schwere und Syndrom in Kohorten zusammengefasst werden [4, 11, 26]. Solange der Verdacht auf eine gefährliche Infektionskrankheit besteht, sind sie räumlich isoliert unterzubringen und zu transportieren sowie unter Barrierebedingungen zu behandeln (► Tab. 3).

Sobald die Diagnose feststeht, richtet sich die weitere Unterbringung der Patienten im Krankenhaus primär nach ihrer Ansteckungsfähigkeit und dem Schweregrad der Erkrankung (► Tab. 3). Liegt keine übertragbare Krankheit vor, besteht nach der Dekontamination für das medizinische Personal keine Infektionsgefahr. Patienten mit nicht oder gering ansteckenden

Infektionskrankheiten können dann grundsätzlich in normalen internistischen Abteilungen verlegt und dort weiter unter Standardhygienebedingungen versorgt werden.

Einzelne Patienten mit Verdacht auf Pocken, Lungenpest oder virales hämorrhagisches Fieber können in den Sonderisoliereinheiten der regionalen Kompetenz- und Behandlungszentren versorgt werden. Um eine Ausbreitung der Erreger über infektiöse Aerosole zu unterbinden, erfolgt hier eine Barrierebehandlung in Räumen, die mit Unterdruck, Luftfiltration und Schleusen ausgerüstet sind [14, 15, 16].

Sofern diese überlastet sind, kann auch auf den üblichen Infektionsstationen ein provisorisches Barriere-management in einem räumlich abgetrennten Bereich mit strenger Zugangsbeschränkung und Behelfschleusen eingerichtet werden. In jedem Falle erfordert die Betreuung solcher Patienten ein inneres Team für die Behandlung, Pflege, Diagnostik und Desinfektion, und ein externes Team zur Ver- und Entsorgung der Isoliereinheit. Das innere Team hat bei der Pflege und Behandlung von Patienten mit gefährlichen Infektionskrankheiten eine geeignete Schutzbekleidung zu nutzen. Folgende Mindestausstattung wird empfohlen: filtrierende Halbmasken der Schutzstufe FFP3 S (besser: Schutzanzug mit Filtergebläse), Schutzbrillen (oder Gesichtsschirm), flüssigkeitsdichter Einweg-Overall, Einweg-Plastikschürzen, Einmal-Plastiküberschuhe und zwei Paar lange OP-Handschuhe. Handschuhe, Halbmaske und Brille sind mit dem Overall durch Klebeband dicht zu verbinden [4, 14, 15].

Eine *kalkulierte* prä- oder post-expositionelle Prophylaxe (PEP) durch Breitbandantibiotika und deren Kombinationen sind bei einigen B-Agenzien möglich und sollten für alle Ansteckungsverdächtigen sowie bei Kontaktpersonen zu Krankheitsverdächtigen grundsätzlich vorgesehen werden [5, 11, 17, 34]. Dabei müssen u. a. Alter, bestimmte Grundleiden, erworbene Immunsuppression oder Schwangerschaft, ähnlich wie im Falle von Pocken oder Influenzapandemien, bei der Auswahl der Chemoprophylaxe und -therapie oder bei Impfungen, berücksichtigt werden. Stets sollte das Risiko, an der Krankheit zu sterben, gegen mögliche Nebenwirkungen der Arzneimittel sorgfältig abgewogen werden. Zugelassene Impfungen gibt es in der Regel nicht (► Tab. 3). Manche Impfstoffe sind zwar als sogenannte „investigational new drugs“ in den USA erhältlich und z. T. von der Food and Drug Administration zugelassen, aber in Deutschland nicht ohne Weiteres verfügbar. Wenn keinerlei Informationen über den möglichen Erreger vorliegen, muss die Prophylaxe empirisch begonnen werden. Bei Erwachsenen mit mutmaßlichem Expositionsrisiko wird eine PEP mit Doxycyclin (2×100 mg/d p.o.) und/oder Gyrasehemmern (z. B. Ciprofloxacin 2×500 mg/d p.o.) empfohlen. Bei Kindern könnten Ciprofloxacin 20–30 mg/kg Körpergewicht oder Doxycyclin 5 mg/

kg Körpergewicht gegeben werden. Auf für Kinder weniger problematische Antibiotika kann übergegangen werden, wenn Empfindlichkeitsprüfungen deren Wirksamkeit belegt haben.

Bei akuten lebensbedrohenden Erkrankungen mit Hinweisen auf ein bakteriell bedingtes Geschehen, insbesondere Pest, Anthrax oder Rotz, muss frühzeitig mit einer kalkulierten Chemotherapie begonnen werden. Die Erregerdiagnostik ist zwar für eine nachfolgende kausale Therapie und zur forensischen Aufklärung des Geschehens erforderlich. Die Untersuchungsergebnisse dürfen aber nicht abgewartet werden, sofern sich dadurch die Prognose noch zusätzlich verschlechtern könnte.

Weitere detailliertere Empfehlungen und Hinweise zur PEP und kausalen antimikrobiellen Therapie sowie zum Management von durch potenzielle B-Agenzien bedingten Krankheiten finden sich unter [5, 6, 33, 34, 39].

Unter der Kontrolle des Krankenhaushygienikers sollte die laufende und Schlussdesinfektion kontaminierter Gegenstände (Instrumente, Textilien, Mobiliar, Fußboden etc.) mit den jeweils erforderlichen Desinfektionsmitteln nach der VHA-Liste [35] durchgeführt werden. Abfälle und Patientenausscheidungen müssen anschließend durch Autoklavieren entsorgt werden. Dabei sind die nationalen Richtlinien für Krankenhaushygiene konsequent umzusetzen, um die Infektionsgefährdung des Personals und der Patienten zu reduzieren und Risiken für die Bevölkerung auszuschließen [4, 5, 15].

Wie die Anthrax-Anschläge in den USA 2001 zeigten, ist die frühzeitige Einbeziehung von Psychologen und Kriseninterventionsteams notwendig, da nach einem mutmaßlichen biologischen Anschlag ein hoher Anteil von vermeintlich Geschädigten mit psychosomatischen Symptomen medizinische Hilfe suchen wird. Psychologen sind aber auch für die Betreuung der Patienten, Angehörigen und beunruhigten Gesunden sowie des Personals sehr wichtig. Um Panik bei der Bevölkerung zu vermeiden, sollten durch die zuständigen Gesundheitsbehörden klare Handlungsabläufe für die Bevölkerung über die Medien vermittelt werden.

Über die Meldepflicht informierte Gesundheitsämter übernehmen primär die Koordination weiterer Maßnahmen. Sie können das Robert Koch-Institut und Sachverständige aus regionalen Kompetenz- und Behandlungszentren hinzuziehen, die über Sonderisoliereinheiten zur Behandlung einzelner Patienten mit gefährlichen Infektionskrankheiten verfügen. Die Kompetenzzentren unterstützen außerdem bei der Koordination antiepidemischer Maßnahmen, helfen bei Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, beraten bei Fragen zur Diagnostik und Therapie seltener oder gefährlicher Infektionskrankheiten und organisieren Spezialtransporte.

Das Vorgehen bei Pocken ist in Deutschland durch ein Bund-Länder-Rahmenkonzept zur Seuchenbekämpfung nach bioterroristischen Anschlägen mit Pockenviren und bei Influenzapandemien durch den Nationalen Influenzapandemieplan geregelt [25, 42]. Beide Pläne können prinzipiell auch als Muster für das Management und die Kontrolle anderer biologischer Schadensereignisse dienen.

Speziell im Falle eines erneuten Pockenausbruchs würden die meisten Länder der WHO-Strategie „search and contain“ folgen. Dabei untersuchen speziell ausgerüstete und geschulte Infektionsteams die Pockenverdachtsfälle und organisieren die aktive Suche nach Kontaktpersonen. Riegelungsimpfungen mit verfügbarem Pockenimpfstoff würden vom öffentlichen Gesundheitswesen organisiert werden. Sollte allerdings diese Strategie versagen, muss in letzter Konsequenz die Durchimpfung der gesamten Bevölkerung durchgeführt werden.

Eine Epidemie kann nur effizient bekämpft werden, wenn die Logistik für die Zufuhr von Reserven für die Prophylaxe und Dekontamination gesichert ist und die Lebensmittel- und Trinkwasserhygiene sowie Schädlingsbekämpfung und Vektorkontrolle konsequent durchgesetzt werden. Ergänzend dazu müssen die laufende und Schlussdesinfektion durchgeführt und die Wirksamkeit der therapeutischen, prophylaktischen und hygienisch-antiepide-mischen Maßnahmen durch mikrobiologische Statuskontrollen, z. B. in Bezug auf Sporenkontamination, Dauerausscheider oder Antibiotikaresistenz, überwacht werden (► Tab. 3 und ► Tab. 4). Erst nachdem die Sanierung biologischer Wirkungs- und Epidemieherde erfolgreich abgeschlossen ist, können etwaige Absonderungsmaßnahmen und Zutrittsbeschränkungen wieder aufgehoben werden.

Zusammenfassung

Bioterrorismus stellt künftig eine ernst zu nehmende Gefährdung dar, insbesondere wenn Erreger gefährlicher Infektionskrankheiten - oder hoch wirksame Toxine - als Aerosol gegen eine ungeschützte Population ausgebracht würden. Dies könnte zum Massenansturm an Geschädigten und zu erheblichen Panikreaktionen führen.

Die Folgen eines bioterroristischen Angriffs können je nach Art, Menge und Ausbringungsmodus des Agens und Anfälligkeit der Exponierten innerhalb von Stunden, Tagen oder Wochen einsetzen. Unmittelbar nach einem biologischen Anschlag gelten in einem biologischen Wirkungsherd grundsätzlich alle potenziell Exponierten bis zum Nachweis des Gegenteils als Ansteckungsverdächtige. Sie sind zu sichten, gegebenenfalls zu dekontaminieren, medizinisch zu beobachten und mit einer geeigneten postexpositionellen Prophylaxe zu versorgen. Alle Krankheitsverdächtigen gelten bis zum Ausschluss einer gefährlichen Infektionskrank-

heit als hoch ansteckungsfähig und dringend behandlungsbedürftig. Sie sind nach der Sichtung eventuell notfallmedizinisch zu versorgen, umgehend zu isolieren und unter Barrierebedingungen zu versorgen.

Bei einem biologischen Schadensereignis besteht für ungeschützte Ersthelfer ein besonderes Infektionsrisiko, das nicht nur von Krankheitsverdächtigen und „noch gesunden“ kontaminierten B-Exponierten, sondern auch von kontaminierten Umweltobjekten ausgeht. Deshalb sind rechtzeitig persönliche Schutzausstattungen zu nutzen und entsprechende Dekontaminationsmaßnahmen vorzusehen, um gefahrlos mit Patienten und Exponierten umzugehen, die weitere Verschleppung biologischer Agenzien zu verhindern und biologische Wirkungs- bzw. Epidemieherde zu kontrollieren.

Prophylaxe- und Therapieschemata sollten sich anfänglich syndromorientiert nach der klinischen Verdachtsdiagnose richten, da akute Verläufe keinen Behandlungsaufschub erlauben. Eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit den Gesundheits- und Ermittlungsbehörden sowie Untersuchungseinrichtungen trägt dazu bei, dass erforderliche hygienisch-antiepide-mische Maßnahmen rasch und koordiniert durchgeführt und die Ursachen des Ereignisses aufgeklärt werden. Nur durch eine rechtzeitige adäquate Erkennung, effiziente Behandlung und Prophylaxe sowie geeignete Hygienemaßnahmen ist es möglich, die Morbidität und Mortalität zu senken und eine weitere Ausbreitung übertragbarer Krankheiten zu verhüten. Dies ist stets bei der Planung der Prävention, des Managements und der Kontrolle biologischer Schadensereignisse zu berücksichtigen.

Bioterrorismus hat in erster Linie auch Psychoterror zum Ziel. Deshalb sind eine frühzeitige, wissenschaftlich fundierte und auf höchster Ebene abgestimmte, Information der Öffentlichkeit und ständige Kommunikation mit allen Akteuren beim Management einer biologischen Gefahrenlage sehr wichtig. Ständig aktualisierte Informationsangebote auf den Websites des Robert Koch-Instituts, der WHO und der CDC sind dafür hilfreich.

Wie anfällig eine Gesellschaft für bioterroristische Anschläge sein wird, hängt zudem von weiteren Faktoren ab. Dazu gehören vor allem intakte Ökosysteme und Infrastrukturen einschließlich Hygienebarrieren in Form einer effizienten Trink- und Abwasser-, Lebensmittel-, Tier-, Kommunal-, persönlichen und Krankenhaushygiene sowie der biologischen Sicherheit. Hinzu kommen eine qualifizierte, flächendeckende, ambulante und stationäre medizinische Versorgung, ein ausgewogenes Netz an Rettungsdiensten, qualifizierten Katastrophenschutz- und Ordnungskräften, adäquate Wohn- und Ernährungsbedingungen sowie eine belastbare kollektive Immunität gegen endemische Infektionskrankheiten.

Weiterführende Literatur

1. Abramova FA, Grinberg LM, Yampolskaya IV, Walker DH (1993) Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak of 1979. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:2291–2294
2. Anonymus (2003) Entscheidung der Kommission zur Änderung der Entscheidung 2119/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates und der Entscheidung 2000/96/EG hinsichtlich der in dieser Entscheidungen aufgeführten übertragbaren Krankheiten und zur Änderung der Entscheidung 2002/253/EG hinsichtlich der Festlegung von Falldefinitionen für übertragbare Krankheiten. K (2003) 2302
3. Beck V (2010) Biologische Waffen Bedrohung, Risiken und Herausforderungen. *Wehrmed Monatsschrift* 3:74–79
4. Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe (2007) Biologische Gefahren I. Handbuch zum Bevölkerungsschutz. 3. Auflage, Bonn
5. Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe (2007) Biologische Gefahren II. Entscheidungshilfen zu medizinisch angemessenen Vorgehensweisen in einer B-Gefahrenlage 1. Auflage, Bonn
6. Bossi P, Van Loock F, Tegnell A, Gouvras G (2004) Bichat clinical guidelines for bioterrorist agents. *Euro Surveill* 9 (12):E1–E2
7. Bryan JL, Fields HF (1999) An ounce of prevention is worth a pound of cure – shoring up the public health infrastructure to respond to bioterrorist attacks. *Am J Infect Control* 27:465–467
8. Centers for Disease Control and Prevention (1988) Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *MMWR* 37 (Suppl 3):1–16
9. Centers for Disease Control and Prevention (2000) Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response. Recommendations of the CDC Planning Workgroup. *MMWR* 49 (RR-4):1–14
10. Crook LD, Tempest B (1992) Plague: a clinical review of 27 cases. *Arch Int Med* 152:1253–1256
11. Domres BD, Finke E-J, Kekulé A Großschadenslagen durch biologische Agenzien. In: Schutzkommission beim Bundesministerium des Innern (2010) Leitfaden für die ärztliche Versorgung im Katastrophenfall. 5. völlig neu überarbeitete Auflage, München, S. 266–302
12. Dove A (2001) Is investment in bioterrorism research warranted? *Nature* 1:9
13. Fidler DP (1999) Facing the global challenges posed by biological weapons. *Microbes and Infection* 1:1059–1066
14. Fock R et al. (1999) Management und Kontrolle lebensbedrohender hoch kontagiöser Infektionskrankheiten. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 5:389–401
15. Fock R, Koch U, Finke E-J, Niedrig M, Wirtz A, Peters M, Scholz D, Fell G, Bußmann H, Bergmann H, Grünewald T, Fleischer K, Ruf B (2000) Schutz vor lebensbedrohenden importierten Infektionskrankheiten. Strukturelle Erfordernisse bei der Behandlung von Patienten und antiepidemische Maßnahmen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 43:891–899
16. Fock R, Koch U, Wirtz A, Peters M, Ruf B, Grünewald T (2001) Erste medizinische und antiepidemische Maßnahmen bei Verdacht auf virales hämorrhagisches Fieber. *Med Welt* 52:126–132
17. Franz DR et al. (1997) Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 278:399–411
18. Garner JS et al. (1996) Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:76885–76905
19. Henderson DA (1999) The looming threat of bioterrorism. *Science* 283:1279–1282
20. Heymann DL (2008) *Control of Communicable Diseases Manual*. 19th Edition, American Public Health Association, Washington
21. Kaufmann AF, Meltzer MI, Schmid GP (1997) The economic impact of a bioterrorist attack: are prevention and post attack intervention programs justifiable? *Emerg Infect Dis* 3:83–94
22. Keim M, Kaufman AF (1999) Principles for emergency response to bioterrorism. *Ann Emerg Med* 34:183–190
23. Leitenberg, M (2004) *The Problem of Biological Weapons*. Swedish National Defence College-Acta B27 Stockholm
24. Macintyre AG, Christopher GW, Eitzen E, Gum R, Weir S, DeAtley C, Tonat K, Barbera JA (2000) Weapons of mass destruction events with contaminated casualties. *JAMA* 283 (2):242–249
25. Riedmann K, Sasse J (2003) Das Bund-Länder-Rahmenkonzept zu notwendigen fachlichen Vorbereitungen und Maßnahmen zur Seuchenbekämpfung nach bioterroristischen Anschlägen mit Pocken. *Der Mikrobiologe* 13 (4):123–130.
26. Rose G (1999) It could happen here: facing the new terrorism. *For Affairs* 78:131–137
27. Rotz LD, Khan AS, Lillibridge SR, Ostroff SM, Hughes JM (2002) Public Health assessment of potential biological terrorism agents. *Emerg Infect Dis* 8 (2):225–229
28. Seifrin P, Weidinger JW, Weiss W (2003) *Katastrophenmedizin. Sichtungskategorien und deren Dokumentation*. Einigung von Experten aus Deutschland sowie einigen europäischen Staaten. *Dtsch Arztebl* 100 (31-32):1615–1616
29. Sewell DA (2003) Laboratory safety practices associated with potential agents of biocrime or bioterrorism. *J Clin Microbiol* 41 (7):2801–2809
30. Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR (1997) *Medical aspects of chemical and biological warfare. Part I. Textbook of Military Medicine*. Washington DC: Office of The Surgeon General, Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center; United States Army
31. Snyder JW (2003) Role of the hospital-based microbiology laboratory in preparation for and response to a bioterrorism event. *J Clin Microbiol* 41:1–4
32. Sohns T (2000) Die Proliferation von Massenvernichtungswaffen: Herausforderungen für Entscheidungsträger. *Notfallvorsorge* 2:1–15
33. Tomaso H, Al Dahouk S, Fock RRE, Treu TM, Schlögel R, Strauss R, Finke E-J (2003) Management in der Behandlung von Patienten nach Einsatz biologischer Agenzien. *Notfall & Rettungsmedizin* 8:603–614
34. USAMRIID's (2001) *Medical Management of Biological Casualties Handbook*, 4th edn. United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Frederick, Md.
35. Verbund für angewandte Hygiene e. V. (VHA). <http://www.vah-online.de>
36. Weinstein RS, Alibek K (2003) *Biological and Chemical*

- Terrorism. A Guide for Healthcare Providers and First Responders. Thieme New York, Stuttgart
37. Walker DH, Yampolska L, Grinberg LM (1994) Death at Sverdlovsk: What have we learned? *Am J Pathol* 144:1135–1141
38. World Health Organization (1970) Health aspects of chemical and biological weapons: Report of a WHO group of consultants. Geneva, Switzerland
39. <http://www.int/csr/delibepidemic>
40. <http://www.rki.de/07.04.2010>, Meldeformulare zu Infektionsschutzgesetz (IfSG)
41. <http://www.rki.de/infektionsschutz>> RKI-Falldefinitionen
42. <http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Influenzapandemieplan.html>
43. Zilinskas RA (1983) Anthrax in Sverdlovsk? *Bull At Sci Jun/Jul*:24–27

BK-Virus (BKV)

- Polyomaviren

Black-Creek-Canal-Virus

- Hantaviren

Blasenbilharziose

- Schistosomen

Blastocystis sp.

PATRICK SCHEID

Erreger

Synonym(e)

Blastocystis enterocola (1911).

Erregerspezies

Blastocystis sp. Subtypen 1–9 (evtl. 10), vormalis: *Blastocystis hominis*.

Taxonomie

Lange Zeit galt *Blastocystis sp.* als (Hefe-)Pilz. Zierdt (1983) gelang es, den Mikroorganismus zu den Protozoen zu gruppieren. Die Analyse der kleinen rRNA-Untereinheiten-Sequenz hat ergeben, dass *Blastocystis sp.* mit den Stramenopiles verwandt ist. So wird *Blastocystis sp.* heute zum Stamm der Sarcomastigophora, in die Ordnung Blastocystea und in die Familie Blastocystidae gestellt. Die Erregerspezies wird aktuell nicht mehr als *Blastocystis hominis* sondern als *Blastocystis sp.* Subtyp n bezeichnet.

Historie

Blastocystis sp. wurde bereits 1911 von Alexeieff und 1912 von Brumpt beschrieben.

Morphologie

Blastocystis sp. ist ein sehr variabler, 5–150 µm großer, polymorpher, meist kugeligem Organismus. Vakuoläre,

amöboide, granuläre, avakuoläre, multivakuoläre Formen sowie Zysten sind bekannt. Meist weist *Blastocystis sp.* im Inneren eine große sphärische, zentrale Vakuole (oder einen Zentralkörper) auf, mit einem dünnen, peripheren Zytoplasma-Ring einschließlich Granula und Kernen. Die Mitochondrien-ähnlichen Organellen sind derzeit Ziel molekularbiologischer Untersuchungen.

Genom

Blastocystis sp. besitzt eine hohe genetische Diversität (DNA-Polymorphismus) und wird in mindestens 9 Subtypen unterteilt (Subtyp 10 bislang nicht beim Menschen isoliert). Es handelt sich um einen typischen Eukaryonten mit ITS1- und ITS2-Regionen.

Vermehrung

Die Vermehrung erfolgt durch einen Abschnürungsprozess, wobei 1–2 Tochterorganismen abgeschnürt werden. Plasmotomie konnte in vitro ebenfalls beobachtet werden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Bis in die 1970er Jahre galt *Blastocystis sp.* als apathogen. Für eine humanpathogene Relevanz scheint z. B. zu sprechen, dass sich *Blastocystis sp.* bei Auslandsrückkehrern mit gastroenteritischer Symptomatik signifikant häufiger als in der Normalpopulation nachweisen lässt. Virulenzfaktoren sind bislang noch nicht bekannt. Lebensgefährliche Infektionen sind sehr selten. Auch die Subtypen konnten bislang nicht sicher bezüglich ihrer Pathogenität eingestuft werden, obwohl sich aus einigen epidemiologischen Studien Hinweise auf Pathogenitäts-Assoziationen ergaben. *Blastocystis sp.* besitzt eine hohe Proteaseaktivität, die wichtig für die Pathogenese ist.

Erkrankung

Darminfektion durch *Blastocystis sp.*

Synonym(e)

Blastozystose.

Inkubationszeit

Über die Inkubationszeit ist nicht viel bekannt, beim Menschen ist sie wohl sehr variabel.

Leitsymptome

Diarrhoe, chronische Diarrhoe

Symptome

Die klinischen Erscheinungen sind variabel und unspezifisch; meist verläuft eine Infektion asymptomatisch. Wässrige Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Krämpfe, Erbrechen, Flatulenz, Völlegefühl und Appetitlosigkeit sowie perianaler Pruritus sind berichtete Symptome. Selbst fieberhafte Verläufe mit Arthralgien sind beschrieben. Auch die Reizdarmsymptomatik ist mit *Blastocystis* sp. ätiologisch in Verbindung gebracht worden.

Pathophysiologie

Es handelt sich um lokal begrenzte Dickdarmentzündungen, die zu einem mukösen Ödem mit lymphoplasmazellulären Infiltraten führt. Die intestinale Permeabilität war bei Patienten mit einer *Blastocystis*-sp.-Infektion erhöht. Beschrieben ist, dass *Blastocystis* sp. Zerstörungen an der Darmwand anrichtet, wobei keine Invasion des Epithels vorliegt.

Immunantwort

Offenbar bildet ein Teil der mit *Blastocystis* sp. infizierten Personen Antikörper gegen Oberflächenantigene des Parasiten. Spezifische IgA-, IgG- und IgM-Antikörper wurden im Serum Infizierter nachgewiesen.

Differenzialdiagnose

Die Ursachen gastrointestinaler Beschwerden umfassen eine Vielzahl internistischer Differenzialdiagnosen. Neben den infektiösen gibt es auch ähnlich verlaufende nicht infektiöse Erkrankungen, wie z. B. Colitis ulcerosa/Morbus Crohn, Malabsorptionssyndrome oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Zur Untersuchung auf *Blastocystis* sp. eignet sich Frischstuhl (Zeit bis zur Untersuchung maximal 30 min), nativer oder fixierter Stuhl in geeigneten Transportbehältnissen bzw. speziellen Transportsystemen.

Diagnostische Verfahren

Bei Verdacht auf *Blastocystis* sp. ist der direkte Nachweis durch lichtmikroskopische Verfahren nach Anreicherung (z. B. MIFC, SAF) anzustreben. Eine dreifache Stuhluntersuchung erhöht die Sensitivität maßgeblich.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von *Blastocystis* sp. ist ein häufiger Befund im Rahmen einer parasitologischen Stuhluntersuchung. Die lange Zeit gültige Meinung, dass geringen Konzentrationen von *Blastocystis* sp. im Stuhl (weniger als 5 Organismen pro Gesichtsfeld bei 40facher Vergrößerung) keine klinische Bedeutung zu-

komme, fand ihren Ursprung in klinisch-diagnostischen Beobachtungen. Inzwischen tendiert man dazu, den Nachweis stets in Zusammenschau mit den klinischen Symptomen sowie den übrigen Untersuchungsergebnissen zu bewerten. Eine Therapieindikation ergibt sich nur dann, wenn bei bestehenden Beschwerden außer dem Nachweis von *Blastocystis* sp. keine plausible Ursache eruierbar ist.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Therapieindikation ist zurückhaltend zu stellen (siehe Befund/Interpretation). Entscheidet man sich zur Behandlung, wird Metronidazol als Mittel der Wahl empfohlen (verschiedene Therapieansätze sind beschrieben, z. B. 3 × 750 mg oder 4 × 500 mg täglich über 5–7 Tage). Iodoquinol, Imidazol-Derivate, Cotrimoxazol sowie Tetrazyclin sollen ebenfalls wirksam sein. Auch Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Nitazoxamid werden als Therapeutika diskutiert.

Resistenz

Über Resistenzen gibt es kaum Berichte; Beobachtungen deuten jedoch darauf hin, dass sich in einigen Fällen die *Blastocystis*-Populationen nach der Gabe von Metronidazol rasch wieder erholten.

Epidemiologie

Verbreitung

Blastocystis sp. kommt weltweit vor und wird in den Tropen und in Entwicklungsländern häufiger gefunden (in Thailand z. B. Prävalenzen bis zu 50 %), bevorzugt bei Kindern. Studien an Urlaubsrückkehrern aus tropischen Ländern zeigten eine Häufung des *Blastocystis*-Nachweises bei Indienurlaubern. Die Verbreitung der Subtypen ist regional sehr unterschiedlich.

Wirtsbereich / Reservoir

Alle Subtypen des Menschen wurden auch bei Tieren gefunden, was auf eine niedrige Wirtsspezifität hinweist. Übertragungen vom Tier auf den Menschen sowie vom Menschen zum Tier werden angenommen, was auf ein zoonotisches Reservoir schließen lässt.

Risikogruppen

Aufgrund der oft schlechteren hygienischen Verhältnisse besteht insbesondere bei Reisen in Entwicklungsländer oder Länder mit niedrigen hygienischen Standards und unzureichenden sanitären Anlagen ein erhöhtes Infektionsrisiko. Bei immungeschwächten Patienten (z. B. AIDS-Patienten) können die Verläufe einer *Blastocystis*-Infektion fulminant sein. Bei Annahme eines zoonotischen Potenzials stellt auch der (enge) Kontakt zu infizierten Tieren ein Risiko dar.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt fäkal-oral. Die infektiösen Stadien (Zysten) werden in der Regel mit Was-

ser oder Nahrung aufgenommen. Gehäufte Koinfektionen mit *Giardia lamblia* weisen auf ähnliche Übertragungswege der beiden Erreger hin.

Prävention / Impfstoffe

Einen Impfstoff gegen *Blastocystis* sp. gibt es nicht. Die strikte Einhaltung der Maßnahmen zur Nahrungshygiene bietet in Ländern mit niedrigem Hygienestandard einen gewissen Schutz. Insbesondere AIDS-Patienten sollten den Kontakt mit Human- und Tierfäzes meiden.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Als fachlich qualifiziert anzusehen sind parasitologische und tropenmedizinische Institutionen.

Web-Adressen

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): <http://www.cdc.gov/dpdx/HTML/Blastocystis.htm>

Schlüsselliteratur

1. Souppart L et al. (2010) Subtype analysis of *Blastocystis* isolates from symptomatic patients in Egypt. *Parasitol Res* 106:505–511

Blastomyces dermatitidis

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Blastomycoides dermatitidis, *Oidium dermatitidis*, *Cryptococcus dermatitis*, *Cryptococcus gilchristi*, *Endomyces dermatitidis*, *Zymonema dermatitidis*, *Zymonema gilchristi* u. a.

Erregerspezies

B. dermatitidis ist die einzige Spezies der Gattung *Blastomyces*.

Taxonomie

Klasse: Euscomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Onygenaceae; Gattung: *Blastomyces*, Teleomorph: *Ajellomyces dermatitidis*

Historie

Die Blastomykose wurde erstmals im Jahre 1876 von Philippe E. L. Van Tieghem, einem französischen Botaniker, beschrieben. Zwanzig Jahre später publizierten T. C. Gilchrist und W. R. Stokes im „Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, Baltimore“ die erste Fallbeschreibung eines „*Pseudolopus vulgaris*“ und stellten die Verbindung zwischen dem Erreger (*Oidium*) und der Hauterkrankung her. Die erste Beschreibung der

Erkrankung als Systemmykose erfolgte danach durch Walker und Montgomery im Jahre 1902.

Morphologie

B. dermatitidis ist ein dimorpher Pilz, der abhängig von der Temperatur und anderen Umweltfaktoren entweder als Hefe oder als Hyphomyzete existiert. Bei 37 °C wächst der Pilz als eine runde dickwandige Hefezelle von 8–15 µm Durchmesser, wobei die Tochterzelle der Mutterzelle breitbasig aufsitzt. Bei 24 °C bildet der Pilz Hyphenzellen sowie ovale 2–10 µm große Konidien, die aus kurzen Stielzellen lateral oder terminal an der Hyphe hervorgehen.

Genom

B. dermatitidis hat ein Genom, welches aus 25 Millionen DNA-Paaren besteht. Die geschätzte Genomgröße beträgt 28 MB. *B. dermatitidis* ist haploid mit zwei Geschlechtsformen.

Vermehrung

Von *B. dermatitidis* ist ein sexueller Vermehrungszyklus bekannt, weshalb die Zuordnung zu den Ascomyceten erfolgte.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Nach Inhalation erfolgt eine Transformation der Konidien in Hefezellen (temperatur- und nährstoffabhängiger Dimorphismus). Die Hefezellen werden von Alveolarmakrophagen phagozytiert und können intrazellulär persistieren und sich sogar vermehren. BAD-1 (*Blastomyces adhesin 1*), ein 120-kDa-Protein wird für die Fähigkeit im Makrophagen zu überleben, verantwortlich gemacht. BAD-1 supprimiert die Makrophagenaktivität und versorgt den Erreger mit Kalzium.

Erkrankung

Blastomykose

Synonym(e)

Gilchrist-Rixford-Krankheit, Gilchrist's Disease, Maladie de Chicago, *Zymonematose*.

Inkubationszeit

3 Wochen bis ca. 100 Tage.

Leitsymptome

Fieber, Pneumonie, blutiger Auswurf, ulzerierende Hautläsionen, Gewichtsverlust, seltener Osteomyelitis.

Symptome

Die primäre Lokalisation der Blastomykose findet sich entweder in der Lunge oder in der Haut.

- Primäre pulmonale Form: grippeähnliche Infektion der Atemwege mit Fieber, trockenem Husten, Glieder- und Thoraxschmerzen. Diese Symptoma-

tik kann entweder nach wenigen Wochen rückläufig sein oder sich zu einer Pneumonie mit blutigem Auswurf und Pleuraerguss entwickeln.

- Primäre kutane Form: nach Hautinokulation entzündlicher, ulzerierender Primäraffekt mit regionaler Lymphadenitis. Unabhängig von der Ausprägung der primären Symptomatik kann eine hämatogene Aussaat meist vom pulmonalen Primärherd ausgehend erfolgen.
- Disseminierte Form: Die Streuung erfolgt in die Haut, seltener in andere Organe wie ZNS, Prostata, Nebenhoden, Nieren und Knochen. Die Hautläsionen manifestieren sich bevorzugt an Gesicht, Armen und Händen. Aus erythematösen Papeln entwickeln sich eitrig Granulome mit randständigen Mikroabszessen und Fisteln. Die Patienten erleiden einen Gewichtsverlust, haben subfebrile Temperaturen und ein allgemeines Schwächegefühl. Aus den pulmonalen Infiltraten können sich ähnlich wie bei einer Tuberkulose Kavernen bilden. Die disseminierte Blastomykose verläuft unbehandelt letal.

Pathophysiologie

Nach Inhalation keimen die Konidien in den Lungenalveolen zu Hefezellen aus. Sie persistieren in phagozytischen Zellen und können sich darin sogar solange vermehren, bis die zelluläre Abwehr greift. Bei Insuffizienz zellulärer Immunmechanismen, insbesondere bei erniedrigten T-Helferzellzahlen und dadurch beeinträchtigter Makrophagenaktivität, kommt es zur Dissemination der Pilze aus der Lunge in andere Organsysteme, wobei besonders Haut und Knochen befallen werden.

Immunantwort

Die zelluläre Abwehr ist entscheidend. Die Konidien werden von Alveolarmakrophagen phagozytiert, aber nicht abgetötet. Dazu müssen T-Helferlymphozyten die Makrophagen erst aktivieren. Targetantigen für T-Lymphozyten ist vermutlich das Adhäsin BAD-1. Eine humorale Immunantwort wird induziert, schützt jedoch nicht vor einer Reinfektion.

Differenzialdiagnose

Pulmonale Form: Tuberkulose, Infektion mit anderen dimorphen Pilzen (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides*), Infektionen mit anderen Erregern einer Pneumonie, Sarkoidose.

Kutane Form: Tuberkulose, Chromomykose, *Coccidioidomykose*, Sporotrichose, Syphilis, Granuloma venereum.

Disseminierte Form: Tuberkulose, Syphilis, Neoplasmen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Sputum, Bronchialsekret, BAL, Biopsate, Punktate.

Diagnostische Verfahren

- **Kultur:** Anzucht des Erregers auf Spezialnährmedien (z. B. Hirn-Herz-Agar); bei 24 °C Wachstum von Kolonien mit weißem, filzigem Myzel; bei 37 °C ledrige, stark gefurchte Hefekolonien.
- **Histologie:** runde, dickwandige Hefezellen in PAS-gefärbten Gewebeschnitten, granulomatöse Veränderungen mit Riesenzellen.
- PCR aus Direktmaterial.
- Tests für Antikörpernachweis nicht kommerziell verfügbar.

Befund / Interpretation

Der histologische, kulturelle oder genetische Nachweis des Pilzes aus Biopsiematerial und Körperflüssigkeiten ist pathognomonisch. Der Nachweis von Antikörpern bei Bewohnern von Endemiegebieten zeigt eine Durchseuchung an, keine Infektion. Bei Patienten außerhalb der Endemiegebiete ist ein Antikörpertiter aussagekräftiger, aber nicht beweisend für eine Blastomykose.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Mittel der Wahl ist Itraconazol, bei disseminierter Blastomykose entweder Voriconazol oder initial Amphotericin B, dann Itraconazol.

Resistenz

Unbekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

USA: Mississippibecken, Ost- und Nordstaaten, Kanada, Mittelamerika, Afrika, Indien, Israel, Saudi-Arabien.

Wirtsbereich / Reservoir

Mensch, Hund, Katze und andere Wirbeltiere. Der Pilz wurde isoliert aus sandigem, mit organischem Material angereichertem Boden in Nähe von Wasser.

Risikogruppen

Farmer, Waldarbeiter, Touristen in Endemiegebieten, Immunsupprimierte.

Transmission / Vektoren

Sporen von *B. dermatitidis* werden mit dem Staub verbreitet. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt bei Inhalation des kontaminierten Staubes, durch direkte Inokulation in die Haut bei Hautverletzungen oder durch kontaminierte Gegenstände und Pflanzenbestandteile, z. B. Dornen, Holzspäne. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist wenig wahrscheinlich.

Prävention / Impfstoffe

Eine spezifische Prophylaxe ist nicht möglich. Immunsupprimierte sind besonders anfällig eine disseminierte Blastomykose zu entwickeln, weshalb Reisen in Endemiegebiete gemieden werden sollten.

Ausbruchmanagement

Nationale Surveillance-Programme erfassen Infektionen in Endemiegebieten.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Konsiliarlabor: Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, D-13353 Berlin
- National Centers for Disease Control, Mycotic Diseases Branch, Atlanta, GA 30333, USA

Web-Adressen

- <http://www.cdc.gov>

Schlüsselliteratur

1. Baumgardner DJ, Paretsky DP (1999) The in vitro isolation of *Blastomyces dermatitidis* from a woodpile in North central Wisconsin, USA. *Med Mycol* 37:163–168
2. De Groote MA, Bjerke R, Smith H, Rhodes IL (2000) Expanding Epidemiology of Blastomycosis: Clinical Features and Investigation of 2 Cases in Colorado. *Clin Infect Dis* 30:582–584
3. Larone DH (1995) *Medically Important Fungi – A Guide to Identification*, 3rd edn. ASM Press, Washington, D.C
4. Li RK, Ciblak MA, Nordoff N, Pasarell L, Warnock DW, McGinnis MR (2000) In vitro activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* and *Histoplasma capsulatum*. *Antimicrob Agents Chemother* 44:1734–1736
5. McCullough MJ, DiSalvo AF, Clemons KV, Park P, Stevens DA (2000) Molecular epidemiology of *Blastomyces dermatitidis*. *Clin Infect Dis* 30:328–335

Blastomykose

- ▶ *Blastomyces dermatitidis*

Blastomykose, brasilianische

- ▶ *Paracoccidioides brasiliensis*

Blastomykose, europäische

- ▶ *Cryptococcus neoformans*

Blastomykose, südamerikanische

- ▶ *Paracoccidioides brasiliensis*

Blastozystose

- ▶ *Blastocystis* sp.

Bocavirus

- ▶ Parvoviren

Body-Cavity-Based Lymphoma (BCBL)

- ▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

Bordetella

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger

Bordetella pertussis, *B. parapertussis*, *B. ansorpii*, *B. avium*, *B. bronchiseptica*, *B. hinzii*, *B. holmesii*, *B. petrii*, *B. trematum*

Erregerspezies

B. pertussis, *B. parapertussis*

Taxonomie

Genus: Alcaligenaceae; Spezies: *B. pertussis*, *B. parapertussis*

Historie

Der Keuchhusten ist ein lange bekanntes eigenständiges Krankheitsbild, die Erstbeschreibung erfolgte 1518 durch Guillaume de Baillou. Die infektiöse Genese als „contagium animatum“ wurde im 18. Jahrhundert von Rosen von Rosenstein aufgegriffen. Bordet und Gengou gelang 1906 mithilfe eines speziellen Nährmediums die Anzucht der Bakterien, die zunächst *Haemophilus pertussis* hießen. Zu Ehren Jules Bordets wurden die Bakterien 1940 in ein eigenes Genus *Bordetella* eingeordnet. Ein ähnliches Bakterium wurde 1953 als *B. parapertussis* klassifiziert.

Morphologie

B. pertussis ist ein kleines, bekapseltes gramnegatives Stäbchen, das keine Sporen bildet.

Genom

Die Genome von *B. pertussis* mit einer Länge von 4,09 Mio. nt, wie auch von *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. avium* und *B. petrii* sind vollständig sequenziert und in Genomdatenbanken zugänglich. *B. pertussis* und *B. parapertussis* sind weitgehend DNA-homolog. Weitere Informationen: <http://www.genedb.org>. bzw. <http://www.genomesonline.org>.

Vermehrung

Bordetella wächst nur unter aeroben Bedingungen. Die Bakterien zeigen ein langsames Wachstum und sind empfindlich gegen Umweltfaktoren wie Kälte, Fettsäuren und Magnesiumionen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

B. pertussis zeichnet sich durch eine Vielzahl mehr

oder minder gut charakterisierter Virulenzfaktoren aus: Die Fimbrien vom Typ 2 und Typ 3 dienen als Adhäsine, wie auch das Filamenthämagglutinin (FHA) und das Pertactin. FHA wird von den Bakterien sezerniert und ist auch bei anderen Bakterien (Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*) als Adhäsion bekannt.

Ein für die Symptomatik des Keuchhustens wesentlicher Virulenzfaktor ist das Pertussis-Toxin (PT) (Synonyme: Lymphozytose produzierender Faktor, Histamin sensibilisierender Faktor, Inselzell aktivierendes Protein), das nach dem A-B-Modell bakterieller Toxine aufgebaut ist und Ähnlichkeiten zum Cholera-, Shiga- und Diphtherietoxin aufweist. Die A-Untereinheit besitzt enzymatische Aktivitäten einer ADP-Ribosyltransferase für G-Proteine (Signaltransduktion in der Epithelzelle).

Adenylatcyclasetoxin hemmt phagozytierende Effektorzellen des Wirtsorganismus. Trachea-Cytotoxin, ein dem Peptidoglykan der Zellwand ähnlicher kleinemolekularer Virulenzfaktor, führt zur Nekrose von zelltragenden Epithelzellen.

Die Bedeutung weiterer Virulenzfaktoren (hitzeablabiles Toxin, BrkA u. a.) bei der Pathogenese des Keuchhustens ist bisher nicht abgeklärt.

Polymorphismen im Genom und entsprechend in den Virulenzfaktoren kommen im Vergleich zu anderen bakteriellen Spezies eher selten vor, sind aber wegen des möglichen Einflusses auf die Wirksamkeit von Impfstoffen von Bedeutung.

Erkrankungen

Krankheitsbezeichnung

B. pertussis (A37.0*) und *B. parapertussis* (A37.1*) sind die Erreger des Keuchhustens (A37.9*) beim Menschen. *B. bronchiseptica* verursacht respiratorische Symptome bei Tieren und selten beim Menschen. *B. avium* wird bei respiratorischen Erkrankungen von Geflügel gefunden. Nur sehr selten wurden andere Spezies, wie *B. ansorpii*, *B. hinzii*, *B. holmesii* und *B. trematum* (A37.8*) aus Untersuchungsmaterialien von immunsupprimierten Patienten isoliert.

* Klassifikation nach ICD-10

Synonym(e)

„100-Tage-Husten“.

Inkubationszeit

Circa 10 Tage (6–28).

Leitsymptome

Länger dauernder Husten, anfallsartiger Husten mit Würgen oder Erbrechen, inspiratorischer Stridor, Apnoe bei Säuglingen, paroxysmale Hustenattacken.

Symptome

Die Krankheit verläuft beim Ungeimpften in drei Phasen:

1. Katarrhalstadium, Dauer etwa 1 Woche mit uncharakteristischen Symptomen einer Rhinitis und Tracheitis.
2. Konvulsivstadium drei bis sechs (maximal 40) Wochen mit charakteristischen paroxysmalen Hustenattacken.
3. Rekonvaleszenzstadium, ein bis mehrere Wochen mit langsamem Rückgang von Frequenz und Intensität der Hustenattacken.

Der Verlauf ist bei ungeimpften Säuglingen häufig atypisch mit Apnoen. Ältere (geimpfte) Kinder, Adoleszente und Erwachsene zeigen als klinische Symptomatik häufig nur länger dauernden Husten.

Komplikationen: Pneumonie, Enzephalopathie, Otitis media, Bahnung von Superinfektionen, Komplikationen aufgrund der mechanischen Beanspruchung durch die Hustenattacken (z. B. Rippenbrüche, Leistenhernien).

Pathophysiologie

Die Erreger haften und vermehren sich ausschließlich an den Schleimhäuten der Atemwege.

Immunantwort

Nach Infektionskrankheit ca. 10 Jahre.

Differenzialdiagnose

Infektionen durch Adenoviren, Respiratory-syncytial Virus, Rhinoviren und andere Erreger akuter respiratorischer Infektionen sind bei Jugendlichen und Erwachsenen häufig von Keuchhusten nicht zu unterscheiden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Nasopharyngealabstrich.

Diagnostische Verfahren

Direktnachweis: Die Kultur von *B. pertussis* und *B. parapertussis* ist aus Nasopharyngealabstrichen oder -sekreten möglich. Die Abstrichtupfer (Material: Calciumalginat oder Dacron) müssen in geeigneten Transportmedien (z. B. REGAN-LOWE-Medium) verschickt werden. Die Anzucht erfolgt auf speziellen Medien (Holzkohle-Blut-Agar) mit einer Bebrütungsdauer von sieben Tagen bei 37 °C. Eine Differenzierung erfolgt nach Morphologie, Gram-Verhalten, Oxidase-Reaktion (positiv bei *B. pertussis*, negativ bei *B. parapertussis*) sowie durch Reaktion mit spezifischen Antisera. Der kulturelle Nachweis ist lediglich bei Säuglingen und Ungeimpften im Frühstadium hinreichend sensitiv.

Andere *Bordetella* spp. werden auf üblichen Medien angezüchtet und wie gramnegative nicht fermentierende Stäbchen differenziert.

B. pertussis und *B. parapertussis* können aus Nasopharyngealabstrichen (Dacron-Tupfer ohne Transport-

medium) oder -sekreten mittels verschiedener PCR-Formate nachgewiesen werden; die Methode ist vor allem bei Geimpften, Adoleszenten und Erwachsenen empfindlicher als der kulturelle Nachweis. Der Nachweis der Bakterien mittels direkter Immunfluoreszenz ist obsolet.

Serologische Diagnostik: Nach etwa 2–4 Wochen Symptomatik können mithilfe von ELISA IgG- und IgA-Antikörper gegen PT, FHA und andere Antigene nachgewiesen werden. Ein Titeranstieg zwischen Akut- und Rekonvaleszenzserum sichert die Diagnose. Ein einzelner über der altersentsprechenden Referenz (meist 100–125 EU/ml bezogen auf ein Referenzpräparat der FDA) liegender IgG-Antikörperspiegel gegen PT kann die Infektion mit ~80 % Sensitivität und 95 % Spezifität wahrscheinlich machen. Für 1–3 Jahre nach einer Impfung mit azellulären Impfstoffen ist der Antikörpernachweis diagnostisch nicht zu werten.

Befund/Interpretation

Definitionen: CDC- bzw. WHO-Definition: 14 bzw. 21 oder mehr Tage dauernder paroxysmaler Husten, jeweils mit einer Bestätigung durch Nachweis des Erregers, Titeranstieg spezifischer Antikörper oder Kontakt (innerhalb 28 Tagen) zu einem kulturell bestätigten Fall.

RKI-Definition: Klinisches Bild vereinbar mit Keuchhusten mit anfallsartigem Husten und/oder inspiratorischem Stridor und/oder Erbrechen nach Anfall für ≥ 14 Tage. Klinisches Bild mit Apnoen bei Säuglingen. Laborbestätigung durch Kultur, PCR, Serologie oder Kontakt zu einem bestätigten Fall.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Behandlung erfolgt mit Erythromycin (7 Tage) bei Säuglingen und Kleinkindern oder mit anderen Makroliden (Azithromycin, Clarithromycin) bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Die Therapie reduziert die Infektiosität, beeinflusst jedoch die Symptomatik nicht oder nur wenig. Ungeimpfte Kontaktpersonen, insbesondere Säuglinge, sollten eine Makrolid-Prophylaxe (Erythromycin bei Säuglingen; Azithromycin, Clarithromycin bei anderen Kontaktpersonen) erhalten.

Wegen der geringen Wirksamkeit der antibiotischen Therapie auf die Symptomatik gewinnt die Prophylaxe durch aktive Schutzimpfung (Prävention/Impfstoffe) besondere Bedeutung.

In Gemeinschaftseinrichtungen für Kinder ist bei Fällen von Pertussis eine Wiederezulassung nach fünftägiger antibiotischer Therapie möglich.

Resistenz

Keine Resistenzentwicklung gegenüber Makrolidantibiotika.

Epidemiologie

Verbreitung

Der Keuchhusten ist bei Ungeimpften eine typische Kinderkrankheit mit einem Altersgipfel um vier Jahre. Etwa 10 % der Kinder erkranken als Säuglinge, während etwa 5–10 % der Patienten Erwachsene sind. In impfenden Ländern zeigt sich eine Konzentration von bis zu 50% der Fälle im ersten Lebensjahr, die anderen Fälle treten bei älteren Kindern, Jugendlichen und im Erwachsenenalter auf. Mädchen und Jungen erkranken gleich häufig.

Die Inzidenz der gemeldeten Keuchhustenfälle schwankt zwischen 10–25/100.000 und Jahr. In Studien zeigte sich eine Inzidenz bei Erwachsenen zwischen 150–500/100.000 und Jahr.

Wirtsbereich / Reservoir

B. pertussis ist bisher nur beim Menschen gefunden worden, *B. parapertussis* neben dem Menschen auch bei Schafen.

B. bronchiseptica hat große veterinärmedizinische Bedeutung für eine Vielzahl von Spezies. *B. avium* und *B. hinzii* kommen vor allem bei Geflügel vor.

Die Ökologie von *B. ansorpii*, *B. holmesii*, *B. petrii* und *B. trematum* ist nicht genau bekannt.

Risikogruppen

Die Empfänglichkeit ist universell, ein Nestschutz existiert nicht oder nur sehr begrenzt. Komplikationen und Letalität sind in den ersten sechs Lebensmonaten am größten. Etwa 5–20 Jahre nach durchgemachtem Keuchhusten besteht erneut eine Empfänglichkeit. Die Schutzdauer einer aktiven Schutzimpfung ist gleichfalls begrenzt, für die azellulären Impfstoffe wird eine Schutzdauer von 5–8 Jahren angenommen.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt durch bakterienhaltige ausgehustete Tröpfchen, wobei bereits etwa 100 Bakterien ausreichen, um einen Keuchhusten zu induzieren. Völlig asymptomatische Träger spielen keine Rolle. Geimpfte ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene scheinen das Hauptreservoir des Erregers in impfenden Ländern darzustellen.

Prävention / Impfstoffe

Die aktive Schutzimpfung im Säuglingsalter (ab 3. Lebensmonat) mit azellulären Impfstoffen zählt in Kombination mit anderen Antigenen (Diphtherie- und Tetanustoxoid, Hib-PRP, HBs-Antigen, Polioviren) zu den empfohlenen Säuglingsimpfungen. Azelluläre Impfstoffe (Pa) sind gleich wirksam wie die früher verwendeten Ganzzellimpfstoffe, haben jedoch weniger Nebenwirkungen. Kombinationsimpfstoffe mit reduziertem Antigengehalt (Tdap) werden zur Auffrischimpfung im Vorschulalter, und bei Jugendlichen zwischen 11 und 18 Jahren von der STIKO empfohlen. Mitarbeiter in Kinderkliniken, KITAs und Kindergär-

ten sollten gleichfalls durch Impfung gegen Pertussis geschützt werden. In verschiedenen Ländern (USA, Kanada) wird die universelle Impfung aller Erwachsenen empfohlen.

Ausbruchsmangement

Nicht erforderlich.

Meldepflicht

Keine Meldepflicht nach InfSG.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlabor: Prof Dr. CH Wirsing von König, Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Krefeld, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld; www.klinikum-krefeld.de/Hygiene/index.html

Webadressen

- Impfeempfehlungen der STIKO: www.rki.de/GESUND/IMPFFEN/IMPFFEN.HTM
- US-Impfeempfehlungen des ACIP: www.cdc.gov/nip/publications/ACIP-list.htm

Schlüsselliteratur

1. Edwards KM, Decker MD (2004) Pertussis Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds) Vaccines, 4th edn. WB Saunders, Philadelphia, pp 471–528
2. Loeffelholz M (2003) Bordetella. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC (eds) Manual of Clinical Microbiology, 8th edn. ASM, Washington, pp 780–788
3. Versteegh FGA, Schellekens JFP, Fleer A, Roord JJ (2005) Pertussis: a concise historical review including diagnosis, incidence, clinical manifestations and the role of treatment and vaccination in management, Rev.Med.Microbiol 16 (3): 79–89

Borna-Virus

HANNS LUDWIG, LIV BODE[#]

Erreger

Synonym(e)

Bornavirus.

Erregerspezies

Borna disease virus (BDV)

Subspezies: *Avian Bornavirus* (ABV)

Taxonomie

BDV: Familie Bornaviridae; Ordnung: Mononegavirales. Genom: Einzelsträngige, unsegmentierte RNA negativer Polarität, 8910 Nukleotide und sechs ORFs. Replikation im Kern; ein ORF (X-Protein) nur bei der Familie Bornaviridae zu finden. Hauptproteine: N- und P-Protein (sog. s-(soluble-)Antigen). Wie die an-

deren Mononegavirales besitzt BDV eine L-Polymerase und ein klassisches Glykoprotein (G-Protein). Ungewöhnlich, M-Protein kommt mit Zuckeranteil vor, scheint jedoch strukturell kein Glykoprotein zu sein. RNA-Genom enthält drei Introns. Replikation zeichnet sich durch komplizierte Splicing-Mechanismen aus, findet im Gegensatz zu allen anderen Mononegavirales im Kern statt. Ungewöhnlich stark konservierte Genomstruktur von BDV bei Tier und Mensch lässt es als evolutionär sehr alt erkennen. Neue Untersuchungen an Genomfragmenten, eingebaut in das Erbgut von Mensch und Tier, unterstützen diese Annahme [4, 5].

Weitere Detailbeschreibungen zur Taxonomie, siehe Schlüsselliteratur [7]. Kürzlich Entdeckung eines neuen Vogelvirus, genannt aviäres Bornavirus (ABV) [6]. Könnte wegen der Unterschiede zu BDV als Subspezies eingestuft werden.

Historie

Die Borna-Krankheit, ursprünglich beim Pferd und Schaf beschrieben, wird seit 100 Jahren nach der Amtshauptmannschaft Borna (bei Leipzig) benannt. Dort kam es gehäuft zu seuchenhaftem Pferdesterben. Natürliche Infektionen wurden bei Rind, Katze, Hund und Straußen beschrieben [8]. Für die aviäre proventrikuläre Dilatationskrankheit (PDD) ist ursächlich das ABV verantwortlich gemacht worden [6]. Große Bedeutung hat BDV erlangt, als serologische Befunde auf menschliche Infektionen hingewiesen hatten und dann Virusantigen (N- und P-Protein) und Nukleinsäure in peripheren weißen Blutzellen nachgewiesen [2] sowie Humanisolate gewonnen wurden. Inzwischen existieren 5 Isolate von psychiatrischen Patienten, davon 4 von unserer Berliner Gruppe charakterisiert: 2 Patienten mit manisch-depressiver Erkrankung (engl.: Bipolar Disorder), 1 Patient mit einer chronischen Zwangserkrankung (engl.: Obsessive Compulsive Disorder; OCD), 1 depressiver Patient mit dem chronischen Müdigkeitssyndrom (engl.: Chronic Fatigue Syndrome; CFS) und ein Gehirnisolat aus Autopsiematerial eines Schizophrenie-Patienten (japanische Gruppe). Mit der Entdeckung neuer Laborparameter (zirkulierende Immunkomplexe und Plasma-Antigen) ließen sich Zusammenhänge einer aktivierten BDV-Infektion mit bestimmten Erkrankungsbildern (vor allem psychiatrischer Art) aufzeigen [3]. Die Entdeckung, dass BDV Genomanteile in das Wirtserbgut eingebaut werden [5], unterstreicht die Risiken mentaler Störungen bei persistent infizierten Menschen [4].

Morphologie

EM-Aufnahmen zeigen 90 nm große eingehüllte Viren und 60 nm große ikosaedrische Partikel, die Nukleokapside oder defekte Virusstrukturen darstellen. Dass es sich bei BDV um ein ikosaedrisches, eingehülltes Virus handelt, wurde in Japan bestätigt. Struk-

[#] Der Beitrag gibt ausschließlich die persönliche Auffassung der Autorin wieder.

turelle und molekulare Verwandtschaftsbeziehungen zu anderen *Mononegavirales* werden in Ref. [7] aufgeführt.

Genom

Das BDV-Genom ist zuerst aus gereinigten Virionen (animaler Referenzstamm: Stamm V) als nicht segmentierte, einzelsträngige RNA mit negativer Polarität, bestehend aus 8910 Nukleotiden, charakterisiert worden. Auf dem Genom liegen sechs Leserahmen (Gene) für die Proteine p40, 24, 10, 16, 56 und 190 (N-, P-, X-, M-, G-Protein und L-Polymerase), in die 3 Introns eingebaut sind [7]. Neben dem G-Protein gibt es Hinweise, dass auch das M-Protein ähnlich wie ein Glykoprotein zu funktionieren scheint, jedoch mit strukturellen Unterschieden (Stoyloff, Bode, Ludwig et al., 2005, unpublizierte Daten).

Das G-Protein besitzt in glykosylierter Form ein Molekulargewicht von 94 kDa und hat eine dominante Furinspaltstelle. Es wird als wichtiges Hüllprotein in vergleichsweise geringen Mengen produziert, mit dem Ergebnis oft fehlender neutralisierender Antikörper. Die Hauptgenprodukte stellen das N- und P-Protein dar, die während der Replikation im Überschuss produziert werden (s-Antigen).

BDV besitzt ein ungewöhnlich hoch konserviertes Genom mit > 95 % Sequenzhomologie – ein Hinweis auf ein evolutionär sehr altes Virus. Die Genome der neu entdeckten ABVs besitzen eine Gesamthomologie mit BDV von rund 60% [6]. Die Teilsequenzen der Humanisolate sind untereinander und mit BDV-Referenzstamm V eng verwandt, weisen allerdings individuelle Mutationen auf, die nicht bei Tierstämmen gefunden wurden [3].

Vermehrung

Beim Menschen kann analog zur tierischen Infektion angenommen werden, dass sich BDV auch im limbischen System (Hippocampus, Amygdala, Hypothalamus, limbischer Cortex etc.) vermehrt. Virale RNA konnte in Hirnautopsie-Proben Verstorbener mit psychiatrischen Vorerkrankungen amplifiziert werden [7]. Virusantigene im Liquor cerebrospinalis konnten bisher als Ausdruck einer zumindest transienten Virusvermehrung im Gehirn nur bei Patienten mit rezidivierender Major Depression, nicht bei anderen psychiatrischen Störungen nachgewiesen werden [1, S17].

In Zellkulturen verschiedener Spezies lässt sich BDV als persistente Infektion ohne CPE halten [1, S15]. Die Vermehrung des Virus findet im Gegensatz zu allen anderen *Mononegavirales* im Kern statt, wo auch die RNPs zusammengebaut werden [7]. Generell werden nur wenige infektiöse Einheiten (eine oder weniger) per Zelle gebildet und freigesetzt. Die Hauptantigene (N- und P-Protein) werden allerdings in großer Menge nicht nur in Zellkultur, sondern auch im infizierten Organismus gebildet [8].

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität von BDV wird bei Mensch und Tier durch Eigenschaften des Virusstammes und die individuelle Resistenz/Vulnerabilität des entsprechenden Wirts bestimmt. Asymptomatische Infektionen können bei 30% erwachsener Menschen vorkommen (BDV-spezifische Immunkomplexe), bei Pferden in Mitteleuropa durchschnittlich doppelt so häufig. Mindestens 5 % (Pferde 10 %) der Gesamtbevölkerung haben aufgrund häufiger und/oder stärkerer Antigenämiephasen ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko oder sind bereits manifest erkrankt. Das klinische Spektrum – am besten bekannt beim Pferd [8] – reicht von episodischen Verhaltens-, Bewegungs- und Fressstörungen (Apathie, Panikattacken, Lern- und Leistungsschwäche, Zwangsbewegungen, Gangunsicherheit, Appetitlosigkeit u. a.) bis zu fatalen neurologischen Verläufen (letztere selten).

Beim Menschen wird angenommen, dass neben genetisch prädisponierenden Faktoren chronischer Stress und/oder geminderte Stressresistenz die Aktivierung latenter BDV-Infektionen fördern und damit zu dem komplexen Szenario mutmaßlicher multifaktorieller Pathogenese-Effekte von Wirts- und Virusseite beitragen [3].

Das Morbiditätsrisiko durch eine BDV-Infektion ist bei prädisponierten Personen wahrscheinlich als hoch, bei nicht vorbelasteten Personen dagegen eher als gering einzuschätzen. Diagnostisch sind häufige und/oder längere Antigenämiephasen (Plasma-Antigen plus BDV-Immunkomplexe) als Aktivierungszustände (engl.: „state marker“) interpretierbar, die ein gegenüber dem „latenten“ Zustand (serologisch nur Antikörper) gestiegenes individuelles Erkrankungsrisiko signalisieren. Auch infizierte Personen mit fehlendem genetischen Risikoprofil für Affektstörungen können solche Infektionsphasen entwickeln (z. B. durch medikamentöse Immunsuppression) und damit ihr Krankheitsrisiko für eine mentale Störungen steigern.

Über die Kontagiosität des humanen Virus ist bisher nichts bekannt. Ob und in welchem Umfang Virusaktivitätsphasen auf Reaktivierungen bereits bestehender Infektionen beruhen oder auf Neuinfektionen mit einem virulenteren oder Antigen veränderten Stamm zurückzuführen sind, ist bisher nicht unterscheidbar. Eine Impfprophylaxe ist nicht in Sicht. Vielmehr sollte die bereits existierende gut verträgliche antivirale Amantadin- Therapie für Symptomträger als Option erachtet werden. Amantadin reduziert *in vitro* die Titer humaner und equiner Wildviren (jedoch nicht Laborviren) signifikant und dosisabhängig [3] und führt *in vivo* zu einer klinischen Besserung sowie Reduktion der Infektionsmarker bei etwa 70–80 % der Patienten [1, S62-64].

Aufgrund des sehr konservierten BDV-Genoms ist die Antigenvariabilität gering. Die zum Antigennachweis eingesetzten monoklonalen Antikörper erkennen spe-

ziesübergreifend N- bzw. P-Protein des Borna-Virus [3].

Erkrankungen

Die Borna-Krankheit ist für unsere Haustiere gut definiert [8]. Beim Menschen wird von Borna-Virus-Infektionen mit Risikopotenzial für die mentale Gesundheit gesprochen. Aktivierte Infektionen können zu primären und sekundären psychiatrischen Störungen beitragen [3; 1, S27–32].

1. Major Depressionen und Bipolare Störungen, Zwangserkrankungen.

Synonym(e)

Major Depressive Disorder and Bipolar Typ I and II Disorders (DSM IV No. 296.xx) and OCD (DSM IV No. 300.3 [1, S62].

Inkubationszeit

Die Inkubationszeiten lassen sich beim Menschen bisher nicht eingrenzen. Im Tierexperiment am adulten Individuum treten Krankheitssymptome nach ca. 2 bis 3 Wochen auf (Kaninchen). Beim infizierten Neonaten (Ratte, Maus) entsteht eine tolerante Infektion, bei der ohne Angabemöglichkeiten zur Inkubationszeit, Verhaltensänderungen und Lernstörungen zu beobachten sind.

Leitsymptome

Manische und depressive Symptomatik, i. d. R. ohne psychotische Anteile, kognitive Defizite und anhaltende Minderung der intellektuellen Leistungsfähigkeit häufig bei infizierten Patienten. Verlauf zu Beginn episodenhaft mit symptomfreien Intervallen, später mit zunehmender Tendenz zur Chronifizierung. Zwangshandlungen und Zwangsgedanken, einzeln oder kombiniert, mit frühzeitiger Chronifizierung und erheblicher Behinderung und Einbußen der Lebensqualität [3].

Symptome

Die BDV-Infektion persistiert in der Regel lebenslang, mit symptomlosen Verläufen in allen Wirtsspezies. Zum besseren Verständnis der Symptomatik beim Menschen sei auf die gut dokumentierten Symptomenkomplexe beim Tier hingewiesen. Mortalität kommt entgegen früheren Annahmen jedoch nur sporadisch bei Tieren vor [8].

Beim Menschen ist eine Koinzidenz von aktivierter Virusinfektion mit akuten psychiatrischen Krankheitsbildern offensichtlich, vor allem für rekurrende „endogene“ Depressionen (Major Depression, unipolar und bipolar) [3]. In der Remission geht auch die Virusaktivität zurück bzw. ist nicht mehr nachweisbar. Auch ein Teil der Zwangserkrankungen kann mit chronischer Virusaktivierung zusammenhängen. Hier konnten sogar BDV-Immunkomplexe im Blut mit

krankheitsbezogenen Abweichungen von Gehirnpotenzialen signifikant korreliert werden [1, S18].

Auch bei dem heterogenen chronischen Müdigkeitssyndrom (CFS/ME) konnte bei einem Teil der Patienten ein deutlich erhöhter BDV-Antigentiter gemessen werden. Wegen der Behandlungsoption mit Amantadin für infizierte Patienten macht es Sinn, bei CFS/ME differenzialdiagnostisch auf Borna-Virus zu untersuchen. Die (aktivierte) BDV-Infektion ist als wichtiger Faktor zu bewerten, der – zusammen mit genetischer Prädisposition und das Immunsystem beeinflussenden Stressfaktoren (vulnerable HPA-Achse) – das klinische Bild rekurrender Gemütsstörungen beeinflusst [3; 1, S62]. Nach der DSM-IV-Klassifikation (American Psychiatric Association) sollten insbesondere Störungen der Diagnose-Nummern 296.xx und 300.3, sowie zusätzlich 311, 300.4 und 295.70 differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden. Darüber hinaus kann eine aktivierte BDV-Infektion auch mit anderen Krankheitsbildern, die auf eine funktionelle Fehlsteuerung im limbischen System hinweisen, einhergehen (z. B. ADHS; engl.: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Syndrom; DSM IV No. 314.9).

Pathophysiologie

Humanes BDV ist erstmalig aus peripheren weißen Blutzellen isoliert worden, d. h. es hat Zielzellen außerhalb des Gehirns [3]. Virale RNA konnte durch RT-PCR in Hirnautopsie-Proben Verstorbener mit psychiatrischen Vorerkrankungen amplifiziert [7] und Virusantigene im Liquor cerebrospinalis als zumindest transiente Virusaktivität im Gehirn (nur bei Patienten mit Major Depression) nachgewiesen werden [3, 8].

Immunantwort

Antikörper sind im Serum/Plasma nachweisbar, allerdings (methodenabhängig) nicht zu jedem Zeitpunkt der persistenten Infektion. Dies ist erklärbar mit der Bildung von Immunkomplexen, die im Blut zirkulieren und als Folge von Antigenschüben entstehen. Die Antikörper sind bei Mensch und Tier vor allem gegen das N- und P-Protein gerichtet und haben keine Schutzwirkung [3]. Neutralisierende Antikörper (bisher nur bei Tieren nachgewiesen) sind erheblich seltener [8]. Sie erkennen vor allem das G-Protein, teilweise allerdings auch das M-Protein. Die zelluläre Immunantwort ist bisher nur gründlich im experimentellen Tiermodell (Ratte) untersucht [7]. Immunpathologische Ereignisse treten gegenüber den ätiopathogenetisch bedeutsamen Balancestörungen im Neurotransmitter-Netzwerk in den Hintergrund oder spielen zumindest keine initiale Rolle bei Verhaltensänderungen.

Differenzialdiagnose

Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems mit negativem BDV-Blutbefund, z. B. Enzephalitiden viraler Genese sowie die Frühstadien von

nvCJD und möglicherweise auch die Frühsymptomatik der Alzheimer-Krankheit; außerdem die Borreliose-Infektion (Neuroborreliose), bei der ein heterogenes Symptomenbild angenommen wird, das sich wenig mit der Ausprägung einer (BDV-spezifischen) Dysfunktion im limbischen System deckt.

2. Psychiatrische Störungen

Sekundär bedingte psychiatrische Störungen, in Folge von organischen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Veränderung des Immunsystems einhergehen (Autoimmunkrankheiten, onkologische Erkrankungen, HIV-Infektion/AIDS u. a.) oder für deren Behandlung medikamentöse Immunsuppression erforderlich ist (Transplantationsmedizin, MS-Behandlung u. a.).

Synonym(e)

Kognitive Spätfolgen bei Kindern mit ausgeheilter Leukämie nach Knochenmarktransplantation, Depressionen bei Tumorpatienten, Depressionen bei MS-Patienten.

Inkubationszeit

► Erkrankung 1

Leitsymptome

Auffälligkeiten im Verhalten, Aufmerksamkeits- und Lernstörungen (Kinder), Depressionen bei Patienten mit soliden Tumormetastasen, Depressionen bei Patienten mit MS nach Behandlung eines akuten Schubs.

Symptome

Ausgehend von Langzeituntersuchungen bei Kindern, die erfolgreich von Leukämien geheilt worden waren und später Auffälligkeiten im Verhalten oder Aufmerksamkeits- und Lernstörungen in der Schule zeigten, wurden in einer Pilotstudie ca. 300 Plasmen von 18 Kindern mit Leukämie vor und nach der Transplantation auf BDV untersucht, mit dem Ergebnis, dass mehr als die Hälfte kurz nach Transplantation viele Wochen dauernde Antigenämiephasen durchlief und damit ein signifikant erhöhtes Risiko für die potenzielle Entwicklung einer Lernstörung entwickelt hatte (Greil, Bode, Niethammer, unpubl.). In einer weiteren Studie mit erwachsenen onkologischen Patienten (N = 55), die sich in einem fortgeschrittenen Stadium (IV) mit soliden Tumormetastasen befanden, zeigten Patienten, die eine Major Depression entwickelt hatten (N = 26), einen signifikanten Anstieg von BDV-Antigen und Antikörpern im Plasma im Vergleich zu nicht depressiven Tumorpatienten (Jehn, Pfeiffer, Bode, Possinger et al., unpubl.).

Pathophysiologie

Starke Antigenämie im Plasma nach medikamentöser Immunsuppression (Leukämiekinder), veränderte

HPA-Achse bei Depressionspatienten mit BDV-Infektion.

Immunantwort

► Erkrankung 1

Differenzialdiagnose

Jegliche anderen ätiopathogenetisch denkbaren Ursachen für die Ausprägung dieser klinischen Bilder.

3. Entwicklungsstörungen im Kindesalter

► Schlüsselliteratur [1, S86; Scholbach und Bode, unpubl.]

BDV-assoziierte Entwicklungsstörungen.

Synonym(e)

Nicht organische Gedeihstörung (engl.: Non-Organic Failure to Thrive; NOFT) und sonstige Verhaltensauffälligkeiten insbesondere beim Kleinkind (bis 3 Jahre).

Inkubationszeit

► Erkrankung 1

Leitsymptome

Nahrungsverweigerung, oft kombiniert mit Schreikrämpfen, Gewichtsentwicklung unterhalb der altersgemäßen Perzentile, auffällige Abweichungen vom Normalverhalten.

Symptome

Deutliche Abneigung gegenüber dem Essen (Ernährung über Magenschlundsonde). Kinder nehmen nicht zu und drohen zu verhungern (immer Hospitalisierung). Im Alterssegment der Ein- bis Dreijährigen waren Nahrungsverweigerung und NOFT hochsignifikant mit BDV-Antigenämie, Immunkomplexen und Antikörpern korreliert. Die bisher als unbehandelbar geltenden Störungen konnten mit Amantadin-Gaben erfolgreich therapiert werden (Scholbach, Bode, Ludwig et al., unpubl.).

Ein bestimmter Prozentsatz von Kindern mit einem Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und Virusbelastung deutet auf ähnliche Zusammenhänge hin.

Pathophysiologie

Das NOFT-Syndrom hat gravierende Entwicklungsstörungen des Gehirns zur Folge. Beim Hyperaktivitätssyndrom wird vermutet, dass ähnliche, die Entwicklung des ZNS störende Einflüsse, durch verstärkte BDV-Aktivität mit beeinflusst werden könnten. Experimentelle Infektionen von kleinen Nagern, bei denen, wie japanische Forscher zeigen konnten, die Synapsen-Aussprossung und die Funktion des „nerve out growth factors“ durch BDV-Infektion inhibiert werden konnten, unterstützen diese Annahme [7].

Immunantwort

► Erkrankung 1

Differenzialdiagnose

Sonstige Agens-bedingte oder Umwelt-verursachte Noxen, die die Entwicklung des Gehirns beeinflussen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Citratblutproben (ca. 10 ml) sind optimal geeignet, vor allem im Plasma, aber auch in Leukozyten, Infektionsparameter zu überwachen. Beim Tier kommt *post mortem* Gehirnmateriale des limbischen Systems hinzu.

Diagnostische Verfahren

Die Labor-Diagnostik der BDV-Infektion wurde über Jahrzehnte von der Fluoreszenz-Antikörper Technik beherrscht. Ein negativer Befund schließt aber eine Infektion nicht aus [3]. Neu entdeckte Laborparameter erlauben eine sichere Diagnose [3]. Benötigt werden eine oder mehrere Citratblut-Proben (10 ml), möglichst während akuter Krankheitsepisoden entnommen, aus denen Plasma und weiße Blutzellen getrennt gewonnen werden. Im Plasma werden mit ELISA-Techniken, die auf spezifischen Epitop-definierten monoklonalen Antikörpern basieren [1, S30–31] zirkulierende BDV-spezifische Immunkomplexe (CICs) sowie virale Proteine (Plasma-Antigen) und ggf. Antikörper (3 Teste) gemessen. BDV-CICs sind die am häufigsten nachweisbaren Infektionsmarker und eignen sich optimal für Suchtests [3]. In den Blutzellen können zeitweise ebenfalls Virusproteine (intrazelluläres Antigen) sowie Virusnukleinsäure (mit nested RT-PCR) gefunden werden [2]. Bei schweren psychiatrischen Erkrankungen, aber auch bei normalen Blut-(Spender)Proben mit hohen Antigenwerten bei gleichzeitiger CIC-Präsenz kann der BDV-spezifische Nukleinsäurenachweis direkt aus Plasma (Serum) gelingen [3].

Die Diagnostik der humanen BDV-Infektion (die Tierinfektion einschließend) wird gegenwärtig nur von wenigen Forschungslaboratorien im In- und Ausland (Italien, Tschechoslowakei, Ungarn, Iran, China), eine aussagekräftige Serologie unter Einschluss von Antigen und CICs [3], in Deutschland nur von dem unten erwähnten Referenzlabor angeboten.

Befund / Interpretation

Der Laborbefund kann allein über die quantitativen CIC-Werte erstellt werden. Zusätzlich ist der Antigen-test hilfreich. Dies gilt auch für eine präventive Abklärung erhöhter Gesundheitsrisiken bei bislang symptomfrei infizierten Personen (Tieren) mit geschwächter Immunabwehr. Die Antikörperbestimmung spielt eher eine untergeordnete Rolle und bleibt ohne Aussagewert für Prophylaxe, Prognose und Therapie BDV-assoziiierter Krankheitsprozesse. Die drei laboridiagnostisch erhobenen Parameter gemeinsam erlauben jedoch eine Prognose für die Krankheit [3].

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Nach tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten hat BDV vermutlich einen kompetitiv-inhibierenden oder modulatorischen Effekt auf das Neurotransmitter-Netzwerk im limbischen System [1, S54]. Es ist nicht bekannt, ob die üblichen Psychopharmaka die Aktivität von BDV beeinflussen, weil aktivierte Infektionen in ihrer Gegenwart nachweisbar sind. Die von uns kürzlich entdeckte antivirale (virostatische) Wirksamkeit von Amantadinsulfat (2–4 mg/kg KG/d oral, Einnahmezeit durchschnittlich 12 Wochen), wurde bisher durch zwei offene klinische Studien, sowie eine Placebo kontrollierte Doppelblindstudie an Humanpatienten gestützt [1, S63–64]. Die erfolgreiche Behandlung zahlreicher Pferde mit typischen Symptomen einer BDV-Infektion unterstreicht diese These (mindestens N = 500 mit kontrolliertem Verlauf) [1, S42]. Eine beachtliche, über die Behandlungsdauer hinaus anhaltende antidepressive Wirksamkeit (ca. 70 % Responder) konnte bei BDV-infizierten Patienten mit Major Depression beobachtet werden, die gegenüber konventioneller Medikation bereits weitgehend therapieresistent waren. Die erfolgreiche Behandlung der Manie mit Amantadin (Pilotstudie; [1, S64]) bestärkt die Hypothese, dass hier gleiche (Virus-geschädigte) neurophysiologische Regelmechanismen angesprochen werden. Die antivirale Wirkung von Amantadinsulfat gegen BDV konnte auch *in vitro* an den verschiedenen Human- und Pferde-Isolaten erfolgreich nachgewiesen werden, nicht jedoch bei Laborstämmen [3].

Resistenz

BDV ist durch UV, Hitze und die üblichen Desinfektionsmittel (wie die anderen *Mononegavirales*) leicht zu inaktivieren [7]. Gegen die einzige bisher als spezifisch erkannte antivirale Substanz, Amantadin, sind Wildstämme (nicht Laborstämme) empfindlich. Resistenzen gegen Amantadin (wie bei Influenza-Viren üblich) sind bisher nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

BDV ist beim Menschen weltweit verbreitet [1]. Die equine Virusinfektion ist in vielen Ländern Europas und Asiens endemisch, nicht jedoch in Australien (Prävalenz von < 1 %).

Die Infektionsprävalenz bei gesunden Menschen (d. h. auch Blutspendern) liegt bei 20–30 %, gegenüber einer Prävalenz von über 90 % bei Akutpatienten mit Major Depression, beides basierend auf dem Nachweis von BDV-CICs [3]. Nicht nur klinische Studien, sondern auch epidemiologische Untersuchungen gesunder Bevölkerungsgruppen (und gesunder Tierbestände) werden durch ein „BDV-CIC“-Screening zukünftig wesentlich erleichtert werden.

Wirtsbereich / Reservoir

Das ungemein breite Wirtsspektrum umfasst Pferd, Schaf, Rind, Katze, Hund, Straußenvögel sowie den Menschen. Die neu entdeckten aviären Bornaviren (ABV), die bei Proventrikulärer Dilatationskrankheit (PDD) vorkommen, sind vor allem bei exotischen Vögeln nachgewiesen worden [6]. Das Mammalier-BDV kann experimentell auf zahlreiche Tierspezies übertragen sowie an deren Zellen in Kultur adaptiert werden. In Bezug auf einen Organotropismus *in vivo* muss die Lokalisation im limbischen System (Gehirn) als Prädilektionsstelle hervorgehoben werden. Bei allen Spezies gibt es aber auch Zielzellen (z. B. weiße Blutzellen) in der Peripherie des Körpers. Über das Zusammenspiel von Gehirn- und Blutzell-Virus ist bisher nichts bekannt. Spekulationen zu Reservoiren in der Natur können ausgeschlossen werden. Bei einer 30%igen Durchseuchung der Menschen und 60%igen der Pferde Mitteleuropas müssen beide Spezies als natürliche Reservoir angesehen werden.

Risikogruppen

Bezüglich der Verbreitung von BDV ist keine Prävalenz für bestimmte ethnische Gruppen bekannt. Das Risiko häufiger Virusaktivitätsschübe besteht nach heutigem Wissensstand bei „endogenen“ Affekterkrankungen (mit und ohne genetische Prädisposition) und wird durch zusätzliche Stressoren (besondere persönliche Belastungen) als Einwirkung auf die HPA-Achse und herabgesetzte immunologische Resistenz deutlich verstärkt. Parallele BDV-Aktivität mit klinischer Symptomatik konnte bei akuten rekurrenden „endogenen“ Depressionen gezeigt werden [3]. Neue Aspekte haben sich bei Kindern ergeben mit besonderen Risiken für Entwicklungsstörungen in der Altersgruppe der Ein- bis Dreijährigen [1, S83]. Für onkologische Patienten gibt es erhöhte Risiken sekundärer psychiatrischer Störungen (unpubl.).

Ob ein Gefährdungspotenzial für Empfänger von Blutplasma besteht, ist strittig, nachdem bei 1 % der Spender zeitweise eine hohe Belastung durch infektiöse BDV-Strukturkomponenten nachgewiesen wurde [3; 1, S91].

Transmission / Vektoren

Über die natürlichen Übertragungswege von BDV ist wenig bekannt. Ebenso bleibt offen, ob infizierte Tiere ein relevantes Ansteckungsrisiko für den Menschen darstellen. Allerdings muss von der zoonotischen Potenz des Virus ausgegangen werden. Eine mögliche Eintrittspforte stellen die Nasenschleimhäute dar. Bei Mensch und Tier ist die Übertragung Mutter-Kind nachgewiesen [1, S84].

Virusausscheidung findet vermutlich während längerer Virusaktivierungsphasen (Antigenämie) statt. Es ist andererseits bekannt, dass die Hauptantigene im Überschuss gebildet werden. Das heißt, dass Antigenämie nicht zwingend mit der Präsenz infektiöser Par-

tikel gleichzusetzen ist. Ein positiver Antikörperstatus oder geringe Konzentrationen von CICs im Blut sind vermutlich selten mit Ausscheidung verbunden. Eine Übertragung des Borna-Virus mittels Vektoren kann dagegen ausgeschlossen werden.

Die Gefahr einer iatrogenen Transmission durch Blutspenden (Plasma) muss dringend weiter abgeklärt werden, nachdem in Deutschland und Australien unabhängig bei normalen Blutspenden 1 % mit hoher Antigen- und CIC-Belastung gefunden worden sind, wobei auch Nukleinsäure nachweisbar war. In Australien wurde bei multitransfunden Patienten ein erhöhtes Maß an BDV-Markern mit Korrelation zur Art der Blutspende gemessen [3, 1 S91].

Prävention / Impfstoffe

Das Bestehen einer aktivierten Infektion kann in einer einzigen Blutprobe (10 ml Citratblut) über BDV-Immunkomplexe und Antigen im Plasma abgeklärt werden, eine latente Infektion über Antikörper. Für einen sicheren Nachweis/Ausschluss einer BDV-Infektion sind die Untersuchungen mehrerer Parameter während akuter Krankheitsphasen unbedingt empfehlenswert sowie mindestens zwei Untersuchungen im Krankheitsverlauf [3]. Infizierte Patienten können vermutlich von den therapeutischen Interventionsmöglichkeiten durch Amantadin profitieren. Monatliche Blutuntersuchungen sollten die virologische Behandlungseffizienz kontrollieren.

Die Impfung hat sich beim Tier nicht bewährt und steht beim Menschen nicht in Aussicht.

Ausbruchmanagement

Gute hygienische Maßnahmen stellen eine angemessene Vorbeugung dar. Neben der Diagnose klinischer Erkrankter sind epidemiologische Untersuchungen zur Erfassung gesunder Träger bei Familienmitgliedern und in Tierbeständen erstrebenswert. Hierdurch können Verbreitungsdaten erhalten, zukünftig Infektketten aufgeklärt und individuell erhöhte Risiken bei symptomfrei Infizierten rechtzeitig erkannt werden. Ein zoonotischer Transfer des Virus von Tier auf Mensch oder *vice versa* erscheint möglich. Die neuen diagnostischen Verfahren bieten hierzu erstmalig optimale Voraussetzungen.

Als konventionelles eingehülltes Virus ist BDV mit den üblichen Desinfektionsmitteln inaktivierbar.

Meldepflicht

Das Infektionsschutzgesetz (IfSG) schreibt keine Meldepflicht vor. Die bisher geltende Meldepflicht für die Borna-Krankheit (post mortem) bei Pferden sowie den Nachweis des Erregers bzw. seiner Bestandteile (*intra vitam*) wurde in der Neufassung der tierseuchenrechtlichen Verordnung vom 11.02.2011 gestrichen.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Da bisher kein offizielles nationales oder internationales Referenzzentrum existiert, wurden entsprechende Aufgaben, humane und tierische Borna-Virus-Infektionen betreffend, bis Ende 2005 von der Arbeitsgruppe am Robert Koch-Institut (RKI; PD Dr. Liv Bode) und am Institut für Virologie der Freien Universität Berlin (Prof. Dr. H. Ludwig) wahrgenommen. Die umfangreiche Referenzproben- und Datensammlung (Borna-Biobank) wird ab 2011 stufenweise an eine neue Trägerinstitution übergeben. Bei DIAMEDIS (Labormedizin), Dunlopstr. 50, 33689 Bielefeld (Ansprechpartner Univ.-Prof. Dr. H. Ludwig und Dr. A. Kuhlencord) werden die BDV-Diagnostik und ein Konsiliarlabor weitergeführt.

Web-Adressen

- Habilitationsschrift Bode: http://library.vetmed.fu-berlin.de/resources/global/contents/2654808/bode_habil.pdf
- VDW: <http://www.vdw-ev.de>
- <http://www.diamedis.eu>

Schlüsselliteratur

1. APMIS (2008) The International Berlin Symposium on Bornavirus Infections- from animals to man – 50 years of development (Norrild B, ed.), Suppl 124, 116:14–97
2. Bode L, Zimmermann W, Ferszt R, Steinbach F, Ludwig H (1995) Borna disease virus genome transcribed and expressed in psychiatric patients. *Nature Med* 1 (3):232–236
3. Bode L, Ludwig H (2003) Borna disease virus infection, a human mental-health risk. *Clin Microbiol Rev* 16 (3):534–545
4. Feschotte C (2010) Bornavirus enters the genome. *Nature* 463:39–40
5. Horie H, Honda T, Suzuki Y, Kobayashi Y, Daito T, Oshida T, Ikuta K, Jern P, Gojobori T, Coffin JM, Tomonaga K (2010) Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature* 463:84–87
6. Kistler AL, Gancz A, Clubb S, Skewes-Cox P, Fischer K, Sorber K, Chiu C Y, Lublin A, Mechani S, Farnoushi Y, Greninger A, Wen CC, Karlene SB, Ganem D, DeRisi JL (2008) Recovery of divergent avian bornaviruses from cases of proventricular dilatation disease: identification of a candidate etiologic agent. *Virology* 478:1186/1743-422X-5-88
7. Lipkin WI, Briese T. Bornaviridae (2007). In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Field's Virology*. 5th edition. Vol 2. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams & Wilkins, pp 1829–1851
8. Ludwig H, Bode L (2000) Borna disease virus: new aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology. *Rev sci tech Off int Epiz* 19 (1):259–288

Bornholm-Krankheit

- ▶ Coxsackieviren

Borrelien

LOTHAR ZÖLLER

B

Erreger

Erregerspezies

Borrelia recurrentis, *B. duttonii*, *B. hispanica*, *B. crocidurae*, *B. persica*, *B. caucasica*, *B. latyschewii*, *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parkeri*, *B. mazzottii*, *B. graingeri*, *B. venezuelensis*, *B. burgdorferi sensu lato*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. lonestari*, *B. anserina*

Taxonomie

Ordnung: Spirochaetales; Familie: Spirochaetaceae; Genus: *Borrelia* (weitere Genera in der Familie: *Treponema*, *Spirochaeta*, *Serpulina*, *Cristispira*, *Brachyospira*, *Brevinema*). Prototypspezies des Genus *Borrelia* ist *B. anserina*, Erreger der Borreliose bei Vögeln. Das Genus umfasst die folgenden humanpathogenen Spezies (▶ Tab. 1): (1) *B. recurrentis*: Erreger des Läuse-rückfallfiebers, (2) *B. duttonii* und weitere *Borrelia spp.*: Erreger des Zeckenrückfallfiebers, (3) *B. burgdorferi sensu lato*: Erreger der Lyme-Borreliose.

B. burgdorferi s.l. wird heute in mindestens 11 verschiedene Genospezies unterteilt. Davon sind mindestens vier gesichert humanpathogen (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*), wobei die drei erstgenannten mit Abstand die häufigsten Infektionen beim Menschen verursachen. *B. valaisiana* und *B. bissettii* sind vermutlich ebenfalls humanpathogen, worauf positive PCR-Befunde aus menschlichen Untersuchungsmaterialien hinweisen. *Borrelia lusitaniae* wurde nur ein einziges Mal aus menschlichem Untersuchungsmaterial isoliert, nämlich aus der Haut eines portugiesischen Patienten.

Die taxonomische Zuordnung der aus der Schildzeckenart *Amblyomma americanum* isolierten Spezies *B. lonestari*, die das im Süden der USA auftretende, als STARI (Southern Tick Associated Rash Illness) bezeichnete Krankheitsbild auslöst, ist noch nicht sicher geklärt. Daneben gehören zum Genus *Borrelia* einige tierpathogene *Borrelia spp.* (*B. anserina*, *B. coriaceae*).

Historie

Die erste gut dokumentierte Läuse-rückfallfieberepidemie trat 1739 in Irland auf. Während des ersten Weltkriegs wurden zahlreiche Ausbrüche in Militär- und Gefangenenlagern beobachtet. Das Zeckenrückfallfieber wurde erstmals 1857 beschrieben. Die Lyme-Borreliose wurde 1975 durch Allan Steere als nosologische Entität definiert, nachdem er eine ungewöhnliche Häufung juveniler Arthritiden in Lyme (Connecticut, USA) epidemiologisch untersucht hatte. Das Erythema migrans war allerdings schon 1909 durch Afzelius beschrieben worden, der auch bereits den ätiologischen Zusammenhang mit Zeckenstichen erkannt hatte. *B. burgdorferi* wurde erst 1983 durch Willy Burg-

■ **Tab. 1. Charakteristika der humanpathogenen Borrelia spp.**

B. sp.	Überträger	Hauptreservoir	Verbreitung
1. Erreger des Läuserückfallfiebers			
<i>B. recurrentis</i>	<i>Pediculus humanus</i> ¹⁾	Mensch	Geografisch begrenzte Herde in Ostafrika (Äthiopien, Sudan), Nord- u. Zentralafrika, Asien, Südamerika; potenziell weltweit
2. Erreger des Zeckenrückfallfiebers			
<i>B. duttonii</i>	<i>Ornithodoros</i> ²⁾ <i>moubata</i>	Mensch	Afrika (Zentral-, Ost-, Süd-)
<i>B. hispanica</i>	<i>Ornithodoros erraticus</i>	Nager	Spanien, Portugal, Marokko, Algerien, Tunesien
<i>B. crocidurae</i>	<i>Ornithodoros erraticus</i>	Nager	Marokko, Libyen, Ägypten, Iran, Türkei, Senegal, Kenia
<i>B. persica</i>	<i>Ornithodoros tholozani</i>	Nager	Westl. China und Kaschmir bis zum Irak und Ägypten, GUS-Staaten, Indien
<i>B. caucasica</i>	<i>Ornithodoros verrucosus</i>	Nager	Kaukasus bis zum Irak
<i>B. latyschewii</i>	<i>Ornithodoros tartakowskyi</i>	Nager	Iran, Zentralasien
<i>B. hermsii</i>	<i>Ornithodoros hermsii</i>	Nager	Westl. USA
<i>B. turicatae</i>	<i>Ornithodoros turicata</i>	Nager	Südwestl. USA
<i>B. parkeri</i>	<i>Ornithodoros parkeri</i>	Nager	Westl. USA
<i>B. mazzottii</i>	<i>Ornithodoros talaje</i>	Nager	Südl. USA, Mexiko, Zentral- und Südamerika
<i>B. graingeri</i>	<i>Ornithodoros graingeri</i>	Nager	Ostafrika
<i>B. venezuelensis</i>	<i>Ornithodoros rudis</i>	Nager	Zentral- u. Südamerika
3. Erreger der Lyme-Borreliose			
<i>B. burgdorferi</i> (<i>sensu lato</i>)	<i>Ixodes</i> ³⁾ spp.	Nager, Rehwild, andere Säugetiere	
<i>B. burgdorferi sensu stricto</i>			USA, Europa
<i>B. garinii</i>			Europa, Asien
<i>B. afzelii</i>			Europa, Asien
<i>B. spielmanii</i>			Europa
(<i>B. lusitaniae</i>) ⁴⁾			(Südwest)-Europa
(<i>B. valaisiana</i>)			Europa, Asien
(<i>B. bissettii</i>)			USA, Europa
4. Erreger der STARI			
<i>B. lonestari</i>	<i>Amblyomma</i> ³⁾ spp.		USA

¹⁾ Kleiderlaus; ²⁾ Lederzecken; ³⁾ Schildzecken; ⁴⁾ Spezies in Klammern: Humanpatogenität nicht gesichert

dorfer im Darm von Schildzecken entdeckt. Der Zusammenhang zwischen Erreger und Krankheitsbild wurde erst serologisch und später durch kulturellen Nachweis der Spirochäten aus Material von Borreliose-Patienten gesichert.

Morphologie

Schraubenförmige, bewegliche Bakterien, 5–25 µm lang, 0,2–0,5 µm breit. Der Zellwandaufbau entspricht im Prinzip dem gramnegativer Bakterien. In einer Tasche der äußeren Membran befindet sich ein axiales Flagellenbündel. Jeweils 7–30 Flagellen sind an den Enden des Zelleibs in „basal knobs“ verankert, überlappen in der Mitte und verleihen den Spirochäten ihre charakteristische Beweglichkeit. Die Zellen sind nach Giemsa anfärbbar und ungefärbt im Dunkelfeldmikroskop darstellbar.

Genom

B. burgdorferi besitzt 853 Gene. Zahlreiche Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von *Borrelia* spp. sind in den einschlägigen Genbanken niedergelegt und auf folgender Internetseite abrufbar: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Vermehrung

Borrelien vermehren sich durch transversale binäre Zellteilung. Die Generationszeit der Borrelien ist lang und beträgt im artifiziiellen Medium 8–24 h. Die optimale Inkubationstemperatur beträgt 33 °C. Auf halbfesten Medien lassen sich nach langer Inkubationszeit Mikrokolonien beobachten.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die äußeren Membranproteine von Borrelien (für *B. burgdorferi*: Outer surface proteins, Osp, und Variable major protein-like sequence, expressed, VlsE; für Rückfallfieber-Borrelien: Variable major proteins, Vmp) besitzen eine hohe Variabilität. Für *B. burgdorferi* sensu lato wurden dementsprechend über die Definition der verschiedenen Spezies hinaus für die drei in Europa vorkommenden humanpathogenen Spezies sieben verschiedene OspA-Typen beschrieben. Für Rückfallfieber-Borrelien (*B. hermsii*) wurde gezeigt, dass sich die äußeren Membranproteine (Vmp) während der Infektion im Wirtsorganismus fortlaufend ändern. Offenbar ist dafür ein Gen-Switch verantwortlich, bei dem präexistente *vmp*-Gene von linearen Plasmiden auf ein Expressionsplasmid transferiert werden. Pro Zelle wird nur ein *vmp*-Gen transkribiert. Bis zu 30 verschiedene Serotypen wurden aber als Nachkommenschaft eines einzelnen Organismus beobachtet. Diese Antigene werden in zwei Familien unterteilt, die man als „Variable large proteins (Vlp, 36 kDa)“ bzw. „Variable small proteins (Vsp, 20 kDa)“ bezeichnet. Sie determinieren nicht nur die Immunantwort (▶ Immunantwort) gegen die Spirochäten, sondern auch deren Organotropismus. In ganz ähnlicher

Weise spielt das VlsE eine Schlüsselrolle in der Überlebensstrategie von *B. burgdorferi* im Wirt. Das Protein unterteilt sich in mehrere Abschnitte: konservierte Bereiche, die als Transmembran-Domänen das VlsE in der Borrelienmembran verankern, sowie variable und invariable Regionen. Die variablen Regionen des VlsE weisen nach außen und werden durch Rekombination ständig variiert, wodurch das angreifende Immunsystem immer wieder veränderte Antigenepitope antrifft. Die invariablen Regionen werden durch die variablen Regionen verdeckt und sind bei lebenden Borrelien dem direkten Zugriff des Immunsystems entzogen.

Die verschiedenen Genospezies von *B. burgdorferi* haben offenbar einen etwas unterschiedlichen Organotropismus. Während *B. burgdorferi* sensu stricto vornehmlich mit Arthritiden assoziiert ist, verursacht *B. afzelii* häufiger Hautsymptome und ist der einzige Erreger, der bei der Acrodermatitis chronica atrophicans gefunden wird. *B. garinii* wird gehäuft bei der Neuroborreliose gefunden.

Erkrankungen

1. Rückfallfieber, Läuse Rückfallfieber, Zeckenrückfallfieber

Inkubationszeit

5–15 (im Mittel 8) Tage.

Leitsymptome

Intermittierendes Fieber, Hepatomegalie, Splenomegalie, Purpura.

Symptome

Nach Ablauf der Inkubationszeit kommt es zu Fieberperioden von 2–9 Tagen Dauer, die sich mit afebrilen Phasen von 2–4 Tagen Dauer abwechseln. Die Zahl der Rückfälle beträgt in der Regel zwischen 1 und 10. Das Läuse Rückfallfieber dauert meist zwischen 13 und 16 Tagen, das Zeckenrückfallfieber hält länger an und verläuft schwerer. 5–10 Tage nach der Infektion beginnen die Manifestationen plötzlich mit schwerem Schüttelfrost und Kopfschmerzen. In mehr als der Hälfte der Fälle treten Photophobie, Gelenkschmerzen und Husten auf, bei einem Viertel der Patienten findet man Blutungskomplikationen in Form von Epistaxis oder Purpura. Beim Läuse Rückfallfieber wird eine ZNS-Beteiligung in 30 %, beim Zeckenrückfallfieber in 9 % der Fälle beobachtet. Während der Fieberphasen werden Temperaturen bis 40 °C entwickelt. Meist finden sich Spleno- und Hepatomegalie sowie die klinischen Zeichen einer hepatozellulären Nekrose. Die Fieberphase endet mit einer Krise, die sich gelegentlich durch ein makulopapulöses Exanthem ankündigt. Ein schwerer Erschöpfungszustand kennzeichnet die Intervallphase zwischen den Fieberschüben. Todesfälle sind beim sporadischen Rückfallfieber selten, aber bei epidemischen Ausbrüchen und entsprechender

Disposition der betroffenen Bevölkerung können Mortalitätsraten von bis zu 30% erreicht werden. Als seltenere Komplikationen der Rückfallfieber wurden Milzruptur, gastrointestinale Blutungen, Iritis und Iridocyclitis, Hirnnerven- und periphere Lähmungen sowie Myokarditis beschrieben.

Pathophysiologie

Nach der Transmission kommt es zu einer massiven Spirochätämie. Die Borrelien invadieren das Gefäßendothel, was zu einer disseminierten intravaskulären Gerinnung und zur Thrombozytopenie führen kann. Einige der Symptome werden durch komplementvermittelte Lyse und durch die Freisetzung von Endotoxinen hervorgerufen.

Immunantwort

Die durch die *vmp*-Gene kodierten Lipoproteine werden in großer Menge produziert und in der äußeren Membran verankert. Die Immunantwort richtet sich jeweils gegen den dominierenden Serotyp. Durch die Antikörperproduktion kommt es dann zum Verschwinden dieses Serotyps aus dem Blut. Indem sich dann ein anderer Serotyp durchsetzt, kommt es zum Wiederauftreten der klinischen Symptomatik.

Differenzialdiagnose

Läuse- und Zeckenrückfallfieber sind klinisch nicht voneinander zu unterscheiden. In der epidemischen Situation ist die Diagnose des Läuserückfallfiebers recht eindeutig. Bei der Differenzialdiagnose des Zeckenrückfallfiebers ist in erster Linie an die Malaria und durch Zecken übertragene Rickettsiosen, aber auch an Hepatitis, Leptospirose oder Dengue-Fieber zu denken.

2. Lyme-Borreliose

Synonym(e)

Borreliose, Zeckenborreliose, Lyme-Krankheit.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt bei der Lyme-Borreliose 5–48 Tage für das Stadium I, 2–10 Wochen für das Stadium II und Monate bis Jahre für das Stadium III.

Leitsymptome

Erythema migrans, Neuroborreliose, Fazialisparese, Meningitis, Meningopolyneuroradikulitis, M. Bannwarth, lymphozytäre Pleozytose, Oligoarthritis, Lyme-Arthritis, Acrodermatitis chronica atrophicans, Lymphadenosis cutis benigna, AV-Block.

Symptome

► Tab. 2 gibt die heute allgemein akzeptierte Stadieneinteilung der Lyme-Borreliose wieder. Das Stadium I, das bei ca. 80 % der Infizierten Tage bis Wochen nach der Inokulation des Erregers auftritt, ist typischerweise gekennzeichnet durch das Erythema mig-

■ Tab. 2. Stadieneinteilung der Lyme-Borreliose

Stadien		Manifestationen
frühe	I. lokalisierte Infektion	Erythema migrans, unspez. Allgemeinsymptome, Lymphadenosis cutis benigna (LABC)
	II. disseminierte Infektion	Meningopolyneuroradikulitis (M. Bannwarth), Fazialisparese, periphere Mononeuritis, Arthritis/Arthralgie (akut), Kardiitis, LABC
späte	III. persistierende Infektion	Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), Arthritis (chronisch), Encephalomyelitis, LABC

rans, eine schmerzlose, zentral ablassende, peripher wandernde, ringförmige Hautrötung, die im Mittel nach vier Wochen spontan abheilt. Es wird in 10–30 % der Fälle von unspezifischen Allgemeinerscheinungen wie subfebrilen Temperaturen, Kopfschmerzen oder Arthralgien begleitet. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (ca. 90 %) heilt die Borrelia-Infektion im Stadium I spontan aus. Circa 20 % aller Infizierten erreichen das Disseminationsstadium (II), das Wochen bis Monate nach Beginn der Infektion auftritt. Symptome vonseiten des Zentralnervensystems, der Gelenke oder des Herzens stehen dabei im Vordergrund. Das Vollbild der ZNS-Manifestationen wird als Meningopolyneuroradikulitis (M. Bannwarth) bezeichnet. Häufig finden sich aber nur Fragmente, wie z. B. eine isolierte Hirnnervenlähmung (am häufigsten Fazialisparese) oder eine periphere Mononeuritis. Bei ca. 80 % der Fälle mit ZNS-Manifestationen findet man im Liquor eine lymphozytäre Pleozytose. Die Gelenkbeteiligung ist im Gegensatz zu den Gelenkmanifestationen des Stadiums III passager. Meist handelt es sich um Arthralgien, gelegentlich um akute Mono- oder Oligoarthritis. Relativ selten ist die Myokardbeteiligung, die sich in der Regel als akutes AV-Blockbild und klinisch als Schwindel, Synkopen oder Palpitationen manifestiert. Eine typische Manifestation des Stadiums II ist die Lymphadenosis cutis benigna (Borrelienlymphozytom). Es handelt sich um eine gutartige Proliferation des dermalen lymphoretikulären Gewebes, die sich am häufigsten als blaurote, tumorartige, erhabene Infiltration am Ohr läppchen, in der Perimamillar- oder Genitalregion manifestiert. Die Stadien I und II werden wegen der Ähnlichkeit der in ihrem Verlauf zu beobachtenden Immunantwort als Frühstadien, das Stadium III als Spätstadium bezeichnet. Die Erreger erreichen trotz Antikörperbildung verschiedene Organe und können dort persistieren. Das

Stadium der persistierenden Infektion (III), das Monate bis Jahre nach Infektionsbeginn auftreten kann, wird allerdings nur von einem kleinen Teil der Infizierten ausgebildet (2–3 %). Es ist gekennzeichnet durch chronische Manifestationen an der Haut (Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer), an den Gelenken (Lyme-Arthritis) oder – selten – im Bereich des ZNS (progressive Borrelienzephalomyelitis). Die Arthritiden verlaufen schubweise als chronische Mono- oder asymmetrische Oligoarthritis, bevorzugen Knie- und Ellbogengelenke und gehen oft mit Ergussbildung einher. Die Lyme-Borreliose kann in jedem Krankheitsstadium spontan ausheilen. Jedes klinische Stadium kann im Krankheitsverlauf übersprungen werden, sodass z. B. das Auftreten einer Stadium-III-Manifestation nicht notwendigerweise ein vorangegangenes Erythema migrans oder ein Stadium-II-Symptom voraussetzt. Die Häufigkeit der einzelnen Manifestationen, bezogen auf die Gesamtzahl der Erkrankten, ist daher unterschiedlich und hängt außerdem von der Prädominanz verschiedener Genotypen in unterschiedlichen geografischen Regionen ab (Erythema migrans: 65–75 %; Lymphadenitis cutis benigna: 1–3 %; Acrodermatitis chronica atrophicans: 1–2 %; Neuroborreliose: 10–12 %; Lyme-Arthritis: Europa 8 %, USA 30 %; Karditis: 0,2–4 %). Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl uncharakteristischer Manifestationen, die ebenso wie ein Teil der Hauptsymptome nach klinischen Kriterien nur schwer von anderen Erkrankungen abzugrenzen sind.

Pathophysiologie

Bei der Lyme-Borreliose reagieren die durch den Zeckenstich inokulierten Borrelien mit zahlreichen Wirtsfaktoren. Sie adhären an das Bindegewebe und lösen durch die Interaktion mit Makrophagen und die dadurch bedingte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-1 β eine starke entzündliche Reaktion aus. Durch die entzündungsbedingte Erhöhung der vaskulären Permeabilität gelangen die Erreger ins Gefäßlumen und disseminieren. Über die Mechanismen ihrer Gefäßevasion und des Organotropismus gibt es augenblicklich noch keine Erkenntnisse.

Immunantwort

Bei der Lyme-Borreliose tritt ungefähr ab der dritten Woche nach Infektionsbeginn eine systemische IgM-Immunantwort auf, gefolgt von der IgG-Antikörperbildung etwa ab der sechsten Woche. Im zweiten Stadium sind meist auch der IgG-Antikörper vorhanden. Im Stadium III findet man fast immer hohe IgG-Antikörpertiter. IgM-Antikörper lassen sich dann nur noch selten nachweisen. *B. burgdorferi* besitzt zahlreiche immunologisch relevante Antigene. Die nach ca. 3 Wochen einsetzende Antikörperbildung richtet sich in der Regel zuerst gegen das Flagellenprotein (Flagellin, Molekulargewicht (MW) 41.000) und das mit der

äußeren Membran assoziierte OspC (MW 21.000). Im Stadium II der Erkrankung werden allmählich auch gegen weitere Proteine Antikörper gebildet. Im Stadium III findet man dann meist Antikörper gegen ein breites Spektrum verschiedener Proteine. Sehr charakteristisch und spezifisch für die späte Immunantwort ist die Reaktion gegen das p83-100. Nicht alle Immunreaktionen sind speziesspezifisch. Verschiedene Borrelia-Proteine weisen Antigenverwandtschaften mit Proteinen anderer Spirochäten oder sogar anderer Bakterienfamilien auf. Eine Borrelia-Infektion kann eine lang anhaltende Immunität hinterlassen, die jedoch nicht sicher vor Reinfektionen schützt. Eine Reinfektion kann z. B. durch einen anderen Genotyp von *B. burgdorferi* erfolgen.

Differenzialdiagnose

Die Lyme-Borreliose ist aufgrund ihrer mannigfaltigen Symptome von zahlreichen anderen Erkrankungsbildern abzugrenzen. So ist das Erythema migrans nicht selten von einer allergischen Reaktion auf den Zeckenspeichel zu unterscheiden. In letzterem Fall liegt starker Juckreiz vor, die zentrale Abblassung fehlt, und der Umfang der Läsion bleibt meist unter 5 cm. Insbesondere bei der Lyme-Arthritis ist die Differenzialdiagnose zu Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises oft nicht einfach, da ein positiver Antikörpernachweis eine zwar notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für die Diagnose darstellt. Wichtig ist es daher, die Ausschlussdiagnostik für klinisch ähnliche Krankheitsbilder wie die reaktive Arthritis sorgfältig durchzuführen.

Die Diagnose einer Lyme-Borreliose ist letztlich immer klinisch unter Beachtung der veröffentlichten (z. B. MIQ ► Diagnostik) Falldefinitions-kriterien, die klinische und labordiagnostische Befunde einschließen, zu stellen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Rückfallfieberborreliosen

Direktnachweis: EDTA-Blut oder Ausstrich auf Objektträger.

Serologie: Vollblut ohne Zusätze oder Serum.

Lyme-Borreliose

Kultureller Erregernachweis und PCR: geeignete Untersuchungsmaterialien sind Liquor sowie Haut-, Gelenk- oder Synovia-Biopsate.

Serologie: Vollblut ohne Zusätze oder Serum.

Diagnostische Verfahren

Rückfallfieberborreliosen

Direktnachweis im Blut: Methode der Wahl; In der febrilen Phase lassen sich in gefärbten (Giemsa, May-Grünwald, Wright) Blutaussstrichen oder dunkelfeldmikroskopisch in Nativpräparaten Borrelien nachweisen, ggf. nach Anreicherung durch Zentrifugation.

Kultur: Borrelien lassen sich *in vivo* (Nager) oder *in vitro* (Barbour-Stoenner-Kelly (BSK)-Medium) anzüchten. Nachteil der diagnostischen Kultivierung ist die lange Generationszeit der Keime, die eine Bebrütung über mehrere Wochen erforderlich macht.

Antikörpernachweis: Antikörper gegen Rückfallfieber-Borrelien lassen sich am zuverlässigsten mit dem Indirekten Immunfluoreszenztest nachweisen. Da aber nicht von allen *Borrelia spp.* Antigene zur Verfügung stehen, sind die Tests nicht sehr empfindlich. Eine akute Infektion wird anhand eines IgG-Titeranstiegs oder hilfsweise eines über einen definierten Grenzwert hinaus erhöhten Einzeltiters diagnostiziert.

Lyme-Borreliose

Mikroskopische Verfahren: Die dunkelfeldmikroskopische Untersuchung von Nativmaterial eignet sich zum Nachweis von Borrelien im Zeckendarm. In Gewebematerial können die Erreger durch immunhistologische Färbung mit monoklonalen Antikörpern oder mithilfe der Silberfärbung dargestellt werden. Die Methoden besitzen aber nur eine sehr geringe Sensitivität. Sie sind für die Routinediagnostik an Patientenproben ungeeignet.

Kultur: Zwar können Borrelien *in vitro* in speziellen Medien angezüchtet werden, doch ist die Empfindlichkeit der Kultur bei Anzucht aus Patientenmaterial nur gering. Häufig lassen sich die Erreger erst nach mehrwöchiger Bebrütung und mehrfacher Blindpassage nachweisen. Die besten Ergebnisse erhält man, wenn das Untersuchungsmaterial (z. B. Liquor) sofort nach der Entnahme in das Medium verimpft wird. Als Routineverfahren ist die Kultur wenig geeignet.

PCR: Die Polymerasekettenreaktion ist im Hinblick auf die Sensitivität etwa der Kultur äquivalent, aber der Serologie unterlegen. Deutliche Sensitivitätsvorteile gegenüber der Kultur weist die PCR lediglich bei der Untersuchung von Gelenk- bzw. Synovia-Biopaten auf. Diagnostisch ist sie nur bei speziellen Indikationen anzuwenden. So kann ein positiver IgG-Antikörper-Nachweis durch eine positive PCR aus einem Gelenk- oder Synovia-Biopat mit der klinischen Diagnose einer Lyme-Arthritis assoziiert werden. Nicht empfohlen wird die PCR aus Urin.

Serologie/Antikörper-Nachweis: Die Labordiagnostik der Infektion durch *B. burgdorferi* beruht im Wesentlichen auf dem Nachweis spezifischer Antikörper. Als Testmethoden werden heute vor allem Enzymimmuntests (ELISA) und der Immunblot eingesetzt. Gesamtantigene von *Borrelia spp.*, Detergenzien-Extrakte und rekombinante Proteine werden in den Tests als Antigene verwendet. Die Möglichkeit von Kreuzreaktionen ist bei den verschiedenen Antigenen unterschiedlich stark ausgeprägt und bei der Interpretation der Testergebnisse zu berücksichtigen. Beim Immunblot fließen die diagnostische Sensitivität und Spezifität der einzelnen als Banden dargestellten reaktiven Proteinantigene in die Interpretation ein, die nach de-

finierten Regeln erfolgt. Die Verwendung definierter rekombinanter Antigene beim Immunblot erleichtert dessen Interpretation. Zum Nachweis der Neuroborreliose werden Liquor-/Serum-Paare mit den oben genannten Methoden untersucht, um eine intrathekale Antikörperproduktion gegen *B. burgdorferi* nachzuweisen.

Befund / Interpretation

Die Borreliose-Serodiagnostik wird als Stufendiagnostik durchgeführt, bei der zunächst ein IgG- und ein IgM-ELISA als Screeningtests und bei positivem Ergebnis ein IgG- und ein IgM-Immunblot als Bestätigungstests eingesetzt werden. Das Gesamtergebnis hat bei Einhaltung dieser Vorgehensweise und bei optimaler Testeinstellung einen hohen prädiktiven Wert. Ein positiver Antikörpernachweis ist aber nicht gleichbedeutend mit der klinischen Diagnose einer Lyme-Borreliose. Da IgG- wie auch IgM-Antikörper nach zurückliegender – ausreichend behandelte oder spontan ausgeheilte Infektion – langfristig persistieren können, kann eine Assoziation mit der beim Patienten bestehenden Symptomatik nur nach klinischen Kriterien erfolgen. Expertengruppen haben dazu Empfehlungen in Form von Falldefinitions-kriterien veröffentlicht (EUCALB Homepage und [1]). Zu beachten ist auch, dass der Antikörpernachweis bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer noch negativ sein kann. Ein klinisch eindeutiges Erythema migrans ist auch bei negativer Serologie diagnostisch und stellt eine Therapieindikation dar.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Rückfallfieberborreliosen

Trotz einer breiten *in-vitro*-Sensibilität gegenüber zahlreichen Antibiotika sind Tetrazykline Mittel der Wahl für die antibiotische Behandlung (z. B. Tetracyclin 4 × 500 mg p.o. über 7–10 Tage). Dabei kann es zu schweren Jarisch-Herxheimer-Reaktionen kommen.

Lyme-Borreliose

B. burgdorferi ist *in vitro* gegenüber einer Reihe von Antibiotika hochempfindlich. Bei Therapiestudien wiesen jedoch für die verschiedenen Stadien der Borreliose unterschiedliche Regime die jeweils beste Wirksamkeit auf. Mittel der Wahl für die Behandlung der Borreliose im frühen Stadium sind Doxycyclin in einer Dosierung von 2 × 100 mg/d oder Amoxicillin (3 × 500–1000 mg/d), jeweils über 14–21 Tage. Alternativen sind Penicillin V (3 × 1,0–1,5 Mio E) oder Cefuroximaxetil (2 × 500 mg/d). Bei Kindern unter 8 Jahren wird Amoxicillin (25–50 mg/kg KG über 14–21 Tage) gegeben. Bei Penicillinallergie oder Tetracyclinunverträglichkeit kann auch auf Roxithromycin oder Azithromycin ausgewichen werden. Bei der Neuroborreliose wird mit Cephalosporinen der dritten Generation (z. B. Ceftriaxon 1 × 2 g/d oder Cefotaxim

3 × 2 g/d über 14–30 Tage), alternativ mit Doxycyclin (2 × 100 mg/d über 14–30 Tage) oder Penicillin G (20 Mio E/d über 14–30 Tage) behandelt, bei der Lyme-Arthritis gibt man primär Doxycyclin (2 × 100 mg/d über 14–30 Tage), alternativ Amoxicillin (3 × 500–1000 mg/d über 14–30 Tage) oder Ceftriaxon (1 × 2 g/d über 14–30 Tage).

Das Auftreten Herxheimer-ähnlicher Reaktionen im Initialstadium der intravenösen Therapie mit Cephalosporinen ist beschrieben.

Resistenz

Borrelien sind primär resistent gegen Aminoglykoside, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Chinolone. *In vitro* sind Makrolide und Drittgenerations-Cephalosporine, gefolgt von Doxycyclin und Amoxicillin am effektivsten.

Epidemiologie

Verbreitung

Die durch Läuse übertragene Rückfallfieberborreliose tritt epidemisch auf, meist im Zusammenhang mit dem engen Zusammenleben von Menschen unter schlechten hygienischen Bedingungen (z. B. Flüchtlingslager), während das endemische Vorkommen charakteristisch ist für die durch Zecken übertragenen Borreliosen. Das Läuserückfallfieber kommt nur noch in begrenzten geografischen Regionen der Erde vor. Demgegenüber sind die durch Zecken übertragenen Borreliosen weit verbreitet (► Tab. 1). Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Erkrankung in der nördlichen Hemisphäre. In den USA ist nur *B. burgdorferi* s.s. endemisch, während in Europa die Spezies *B. burgdorferi* s.s., *B. garinii*, *B. afzelii* und *B. spielmanii* vorkommen. In Europa liegt die Inzidenz der Lyme-Borreliose schätzungsweise zwischen 16 und 140/100.000 Einwohner und Jahr (► Abb. 1 und ► Abb. 2).

Wirtsbereich / Reservoir

Läuserückfallfieber

Der Mensch ist durch die strikte Wirtsspezifität des Vektors (*Pediculus humanus*) einziger Wirt.

Zeckenrückfallfieber und Lyme-Borreliose

Die Erreger haben einen großen Wirtsbereich unter wild lebenden Tieren, insbesondere Nagern. Ausnahme ist *B. duttonii*. Für diese Spezies scheinen Mensch und Zecke die einzigen Wirte zu sein. Zecken und tierische Reservoirwirte unterhalten den Infektionszyklus der Borrelien und damit die Naturherde. Die Zecken selbst sind dabei ebenfalls als Reservoir wirksam, da die Keime transstadiell und transovariell weitergegeben werden. In Endemiegebieten sind bis zu 40% der Zecken mit *B. burgdorferi* infiziert.

Risikogruppen

Läuserückfallfieber
Menschen in Lagern.

Zeckenrückfallfieber, Lyme-Borreliose

Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko entsteht durch eine besondere Exposition gegenüber Zecken in den Endemiegebieten. Daraus lassen sich auch berufliche Risikogruppen ableiten (z. B. Waldarbeiter).

Transmission / Vektoren

Zeckenrückfallfieber

Die Blutmahlzeit dauert bei Weichzecken nur kurze Zeit und die Borrelien werden (im Gegensatz zu *B. burgdorferi*) nach dem Stich innerhalb von Minuten auf den Wirt übertragen. Die Übertragungsmöglichkeit durch Bluttransfusion ist nachgewiesen.

Läuserückfallfieber

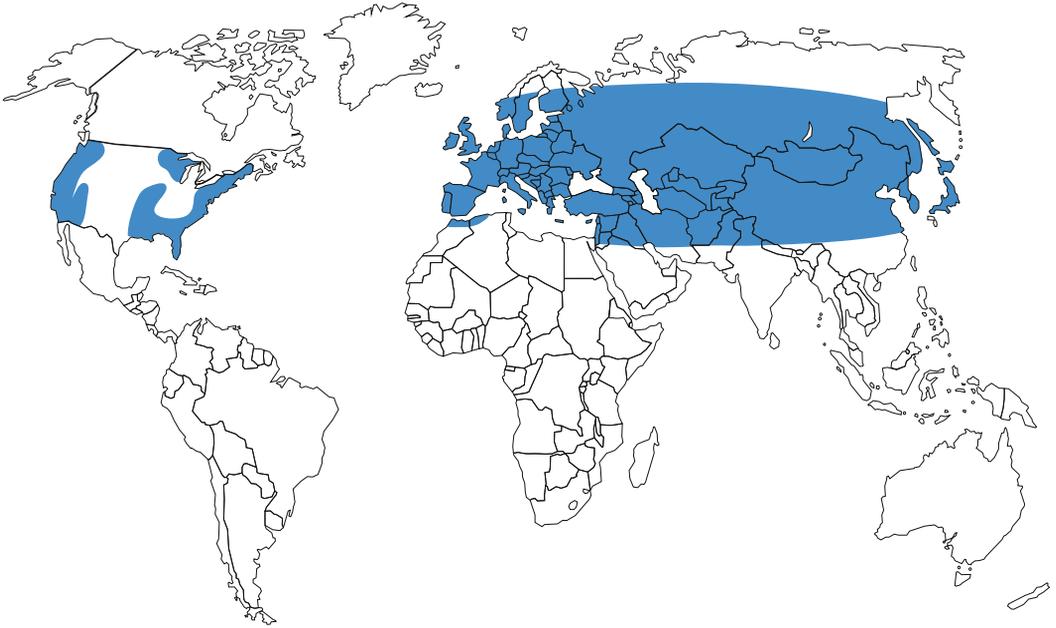
Die Übertragung erfolgt durch Kontamination der Stichwunde beim Zerquetschen der infizierten Laus (z. B. beim Kratzen). Da sich die Spirochäten in der Hämolymphe befinden, erfolgt die Übertragung nicht direkt beim Stich der Laus.

Lyme-Borreliose

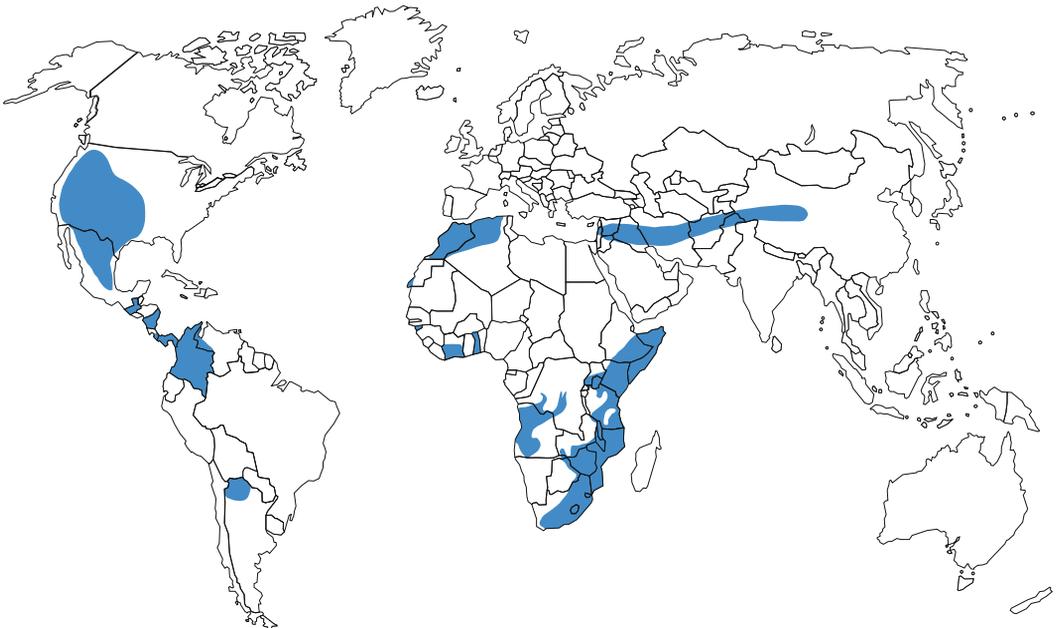
B. burgdorferi wird durch den Zeckenstich übertragen, allerdings erst Stunden nach Beginn des Saugaktes der Zecke. Durch den Kontakt mit dem aufgenommenen Blut kommt es bei den im Mitteldarm der Zecke befindlichen Borrelien zu einem Switch der Osp-Produktion von OspA, das die Adhärenz an das Darmepithel vermittelt, zu OspC. Dadurch gelingt es den Spirochäten, aus dem Darm aus- und über die Hämolymphe in die Speicheldrüse einzuwandern. Über den Speichel der Zecke gelangen die Erreger dann in die Stichwunde. Selten erfolgt die Übertragung vermutlich auch durch den Stich von Fliegen, Mücken, Flöhen.

Prävention / Impfstoffe

Für *B. burgdorferi* wurde gezeigt, dass Antikörper gegen das OspA vor einer Infektion schützen können. Die hohe Osp-Variabilität stellt allerdings ein Problem für die Impfstoffentwicklung dar. Ein Impfstoff gegen *B. burgdorferi* auf der Basis des gentechnisch hergestellten OspA der Spezies *B.b. sensu stricto* war in den USA unter dem Handelsnamen Lymexin[®] zugelassen, wurde aber 2003 vom Hersteller zurückgezogen. Aufgrund umstrittener Nebenwirkungen war der Impfstoff kaum noch angewendet worden. Insbesondere für Europa, wo die Borrelia-Stämme überdies eine starke OspA-Heterogenität aufweisen, ist derzeit kein Impfstoff in Sicht. Als einzige Präventionsmaßnahme verbleibt daher die Expositionsprophylaxe. Die Gefahr, Zecken zu akquirieren, besteht bei Freilandaufenthalten mit Kontakt zu bodennahen Pflanzen (hohes Gras, Kraut, Farne, Strauchwerk). Das Tragen geschlossener Kleidung und die Anwendung von Repellentien kann das Risiko deutlich mindern. Nach entsprechender Exposition sollte der Körper sorgfältig nach Zecken abgesucht werden. Bei Zeckenbefall muss



■ **Abb. 1.** Geografische Verbreitung der Lyme-Borreliose



■ **Abb. 2.** Geografische Verbreitung des Zeckenrückfallfiebers

die Zecke umgehend entfernt und die Wunde desinfiziert werden.

Ausbruchsmanagement

Läuserückfallfieber

Entlausung, Imprägnierung der Kleidung Gefährdeter

mit Insektiziden, Verbesserung der Lebensbedingungen.

Zeckenrückfallfieber, Lyme-Borreliose

Vermeidung der Zeckenexposition in Naturherden, Tragen geschlossener Kleidung in Zeckenhabitaten,

Anwendung von Zeckenrepellentien auf der Basis von DEET.

Meldepflicht

Der Nachweis von *B. recurrentis* ist nach § 7 Infektionsschutzgesetz meldepflichtig.

Für die Lyme-Borreliose besteht nach dem Infektionsschutzgesetz keine Meldepflicht. Allerdings haben einige Bundesländer eine eigene Meldepflicht eingeführt.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Borrelien (Leitung: Dr. Volker Fingerle),
- Ansprechpartner: Dr. V. Fingerle, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Veterinärstr. 2, 85764 Oberschleißheim, Tel. 089/31560-870, Telefax 089/31560-844, Email: volker.fingerle@lgl.bayern.de

Web-Adressen

- EUCALB Home Page (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis): <http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php>
- MiQ 12/2000: Quality Standards for the Microbiological Diagnosis of Infectious Diseases: <http://nrz-borrelien.lmu.de/miq-lyme/index.html>
- NRZ Borrelien: http://www.lgl.bayern.de/gesundheit/nrz_borrelien/

Schlüsselliteratur

1. Cunha BA (Hrsg) (2000) Tickborne Infectious Diseases. Diagnosis and Management. Marcel Dekker, New York
2. Johnson RCB (1998) In: Collier L, Balows A, Sussmann M (Hrsg) Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, vol 2, 9th edn. Arnold, London, pp1277–1286
3. Oschmann P, Kraicy P, Halperin J, Brade V (Hrsg) (1999) Lyme-Borreliosis and Tick-borne Encephalitis. Uni-Med Verlag, Bremen
4. Wilske B, Zöller L, Brade V, Eiffert U, Göbel UB, Stanek G (2000) Lyme-Borreliose. In: Mauch H, Lütticken R (Hrsg), MIQ (Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik) 12. Urban & Fischer, München

Borreliose

- ▶ Borrelien

Botulismus

- ▶ *Clostridium botulinum*

Branhamella catarrhalis

- ▶ *Moraxella catarrhalis*

Brasilian Purpuric Fever (BPF)

- ▶ *Haemophilus aegyptius*

Brasilianisches Fleckfieber

- ▶ Rickettsien

Breakbone Fever

- ▶ Dengueviren

Brucella

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger

Synonym(e)

Erreger des Malta-, Gibraltar-, Mittelmeer-Fiebers oder undulierenden Fiebers für *Brucella melitensis* sowie Erreger der Bang'schen Krankheit oder des Morbus Bang für *Br. abortus*.

Erregerspezies

Offiziell anerkannte Spezies sind *Br. melitensis* (Hauptwirt Schaf und Ziege), *Br. abortus* (Hauptwirt Rind), *Br. suis* (Hauptwirt Schwein), *Br. ovis* (Hauptwirt Schaf), *Br. neotomae* (Hauptwirt Wüstenratte) und *Br. canis* (Hauptwirt Hund). Neue Spezies wie *Br. ceti* und *Br. pinnepedialis*, konnten bei Delphinen und anderen Meeressäugern, *Br. microti* im *Microtus arvalis* und *Br. inopinata* in einem Brustimplantat nachgewiesen werden,

Taxonomie

Derzeit wird die Gattung *Brucella* taxonomisch teilweise noch der Familie *Brucellaceae* zugeordnet. Aufgrund von DNA-Hybridisierungen wird neuerdings vorgeschlagen in der Gattung nur noch die Spezies *Br. melitensis* aufzuführen, während die bisher bekannten Spezies, inkl. Biotypen, als deren Biovare gelten sollen.

Historie

Der britische Militärarzt D. Bruce isolierte 1897 auf Malta aus der Milz eines an den Symptomen von Malta-Fieber verstorbenen Soldaten Bakterien, die als „*Micrococcus melitensis*“ bezeichnet wurden. 1897 gelang in Dänemark dem Veterinärpathologen B. Bang aus Untersuchungsmaterial von abortierten Rinderfeten die Anzüchtung von Bakterien, die als „*Bacillus abortus infektiosus*“ bezeichnet wurden. Beide Erreger erwiesen sich in Vergleichsuntersuchungen des amerikanischen Bakteriologin A. Evans (1918) als nahezu identisch und daher erfolgte ihre Umbenennung in *Brucella melitensis* und *Br. abortus* sowie deren Ein-

ordnung in die Gattung *Brucella*. Eine Erweiterung der Gattung erfolgte durch *Br. suis*, erstmals 1914 in den USA von J. Traum aus abortierten Schweinefeteten isoliert und 1970 durch *Br. neotomae*, bislang nur bei amerikanischen Wüstenratten gefunden. Sowie durch *Br. ovis* (einziges Erregerreservoir Schaf) und seit 1978 *Br. canis* (Hauptwirt Hund) als weitere offiziell anerkannte eigenständige *Brucella*-Spezies.

Morphologie

Brucellen sind gramnegative, unbewegliche, kokkoide oder kurze Stäbchen (Größe: $0,5\text{--}0,7 \times 0,6\text{--}1,5 \mu\text{m}$) ohne Kapsel und Sporen, die einzeln sowie gelegentlich paarweise oder in kurzen Ketten bzw. in kleinen Anhäufungen vorliegen.

Genom

Der Prozentsatz Guanin und Cytosin (GC %) beträgt bei Brucellen 57,9 % und das Molekulargewicht des DNA-Genoms $2,61 \times 10^9$. Die Genome aller genannten Spezies sind sequenziert (<http://www.genomesonline.org>)

Vermehrung

Die Vermehrung von *Brucella*-Spezies erfolgt intrazellulär. Nach neueren Untersuchungen (*Science* 2007) wird die Reproduktion von *Brucella* besonders durch die blaue Phase des natürlichen Lichts angeregt und die Infektiosität gefördert.

Pathogenität, Virulenz, Antigenvariabilität

Nur die S-Formen von Brucellen (*Br. abortus*, *Br. melitensis*, *Br. suis*) besitzen ein Lipid A, das in seiner endotoxischen Wirkung dem der Enterobacteriaceae entspricht. *Br. abortus* und *Br. melitensis* weisen die charakteristischen Oberflächenantigene „A“ und „M“ auf. Diese sind in unterschiedlicher Menge in allen S-Formen von Brucellen vorhanden. Raue *Brucella*-Spezies, wie *Br. ovis* und *Br. canis* sowie die R-Formen von *Br. abortus*, *Br. melitensis* und *Br. suis* besitzen keine „A“- und „M“-Antigene, sondern enthalten andere Antigene auf LPS-Basis.

Ferner liegen in der Zellwand von Brucellen antileukozytär wirkende Faktoren vor. Diese stellen einen Schutz gegen intrazelluläre Bakterizide dar und ermöglichen das Überleben und die Vermehrung von Brucellen in Leukozyten und Makrophagen

Erkrankung

Brucellose

Synonym(e)

Malta-Fieber, Mittelmeer-Fieber, Bang'sche Krankheit, Morbus Bang.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Wochen; nach Infektionen mit *Br. melitensis* u. U. bis zu 3 Monaten.

Leitsymptome

Undulierendes Fieber (morgens subfebril, abends $> 39^\circ\text{C}$).

Symptome

Die klinischen Erscheinungsbilder der durch die verschiedenen *Brucella*-Spezies verursachten Brucellosen sind beim Menschen weitgehend ähnlich, obwohl sie sich sehr vielgestaltig darstellen können. Den schwersten Krankheitsverlauf zeigen Infektionen mit *Br. melitensis* (syn. Malta-Fieber, Mittelmeer-Fieber). Etwas milder gehen Infektionen mit *Br. suis* einher, dann folgen in der Schwere *Br. abortus*-Infektionen (syn. Bang'sche Krankheit, Morbus Bang) und deutlich milder *Br. canis*. *Br. neotomae*, *Br. ovis*, *Br. ceti* und *Br. pinipedialis* sind beim Menschen als Krankheitserreger noch nicht nachgewiesen worden.

Prodromalerscheinungen äußern sich in Form von Appetitlosigkeit, Übelkeit, Müdigkeitsgefühl, Fieber, Nachtschweiß, Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen oder gastrointestinalen Beschwerden. Schwellungen der Leber, Milz oder tastbare Lymphknoten können auftreten. Für den weiteren Krankheitsverlauf ist eine normale oder subfebrile Morgentemperatur charakteristisch, die sich mit hohen Abendtemperaturen (39°C und höher), verbunden mit Schüttelfrost, abwechselt. Dieses undulierende Fieber, das einen wellenförmigen Verlauf von 7–21 Tagen Dauer, unterbrochen von 2- bis 5-tägigen fieberfreien Intervallen, zeigt, ist bei Infektionen mit *Br. melitensis* besonders ausgeprägt. Etwa 5 % der Brucellose-Patienten erleiden einen Rückfall, der noch 2 Jahre nach stattgefundener Erkrankung auftreten kann.

Bei einer Krankheitsdauer von mehr als 1 Jahr (chronische Brucellose) kommt es zu Organmanifestationen, die mit uncharakteristischen Symptomen, aber i. d. R. mit pathologischen Veränderungen einhergehen: Hepatitis, Orchitis, Pyelonephritis sowie Arthritiden, insbesondere Spondylarthritis. Auch chronische Bronchopneumonie, Endokarditis oder Meningoenzephalitis (Neurobrucellose) sind möglich. Alle diese Krankheitserscheinungen sind häufig begleitet von Depressionen und/oder Schlafstörungen.

Pathophysiologie

Nichts bekannt.

Immunantwort

Nach Infektion kommt es zur Ausbildung sowohl einer humoralen als auch zellulären Immunität. Der IgM-Antikörperspiegel kann längere Zeit bestehen bleiben. Nach antibiotischer Behandlung verschwinden die IgG-Antikörper rasch, allerdings ist deren Nachweis ein Hinweis für das Vorliegen einer aktiven Infektion.

Differenzialdiagnose

Im akuten Stadium sind grippaler Infekt, Ornithose,

Q-Fieber, Typhus, Paratyphus, Malaria, Miliartuberkulose, Kala-Azar und infektiöse Mononukleose differenzialdiagnostisch auszuschließen. Im chronischen Stadium ist differenzialdiagnostisch u.a. an Virusmeningoenzephalitis, rheumatisches Fieber, Endokarditis lenta, Kollagenose, Lymphogranulomatose, Morbus Marie-Strümpell-Bechterew, Wirbelsäulen-Tuberkulose, Spondylose oder Hepatitis zu denken.

Diagnose

Untersuchungsmaterial

Citratblut, Gelenk-, Leberpunktat.

Diagnostische Verfahren

Wichtige diagnostische Hinweise geben vor allem Antworten auf die Fragen nach beruflichem oder akzidentiellem Kontakt vorwiegend mit landwirtschaftlichen Nutztieren (Rind, Schaf, Ziege, Schwein) sowie nach Genuss von Rohmilch oder daraus hergestellten Produkten (z. B. Schaf-, Ziegenkäse), insbesondere bei Aufenthalt im Ausland (► Epidemiologie).

Kultur: Im akuten Stadium mit Citratblut (wichtig mehrfache Probenentnahmen während eines Fieberanfalls oder einer Fieberperiode, BACTEC 9240-System), ferner Sternal-, Gelenkpunktat, exzidierte Lymphknoten sowie Biopsiematerial von Leber, Milz oder Knochenmark. Im chronischen Krankheitsstadium erweist sich der kulturelle Erregernachweis als ziemlich aussichtslos. Die Anzüchtung von Brucellen erfolgt unter Verwendung von flüssigen Nährböden (Anreicherung), wie z. B. Brain-Heart-Infusion-, Tryptose- oder Albimi-Bouillon sowie von festen Nährböden, wie z. B. Tryptose-Blut-, Tryptose-Soya- oder Albimi-Agar. Die Anreicherungen werden bis zu 4 Wochen bei 37 °C in 5–10 %iger CO₂-Atmosphäre sowie aerob bebrütet, in regelmäßigen Abständen auf feste Nährböden ausgestrichen und diese bis zu 8 Tage (in 5–10 %iger CO₂-Atmosphäre bei 37 °C sowie aerob) bebrütet. Brucellen-PCR aus Blut.

Identifizierung: Langsam wachsende Kolonien (3–5 Tage), die eine positive Oxydase- sowie rasche Urease-Reaktion (Ausnahme *Br. ovis*), eine negative Fermentation von Glukose und Laktose zeigen, sowie in der Objektträgeragglutination mit Brucella-Antiserum positiv reagieren, gelten als verdächtig für Brucellen. Deren endgültige Spezies-Differenzierung bleibt i. d. R. entsprechend eingerichteten Laboratorien vorbehalten, ebenso die Bestimmung der Biovare, die von epidemiologischem Interesse ist.

Antikörpernachweis: Für die Brucellen-Serodiagnostik stehen mehrere Untersuchungsverfahren zur Verfügung. In der Routine wird am häufigsten die Langsamagglutination (Widal-Reaktion) im Röhrchen oder das Mikrotiterverfahren eingesetzt. Ein Agglutinationstiter von 1:160 oder höher bzw. ein 4-facher Titeranstieg in Wiederholungsuntersuchungen, jeweils im Abstand von 10–14 Tagen, erlaubt eine diagnostische Aussage. Bei chronischen Organbrucellosen

oder latenten Infektionen sind Agglutinationstiter von 1:80 bis herunter zu 1:10 oder sogar ein negativer Ausfall der Langsamagglutination möglich.

Die Komplementbindungsreaktion führt ab der 3.–4. Krankheitswoche zu positiven Resultaten und wird bei rechtzeitig begonnener Therapie früher negativ als die Langsamagglutination. Liegt eine chronische Brucellose vor, so fällt die Komplementbindungsreaktion positiv aus, obwohl in solchen Fällen die Langsamagglutination zu negativen Ergebnissen führt.

Zunehmend wird auch die ELISA-Technik in der Serodiagnostik der Brucellose eingesetzt. Mit dieser Untersuchungsmethode ist die Erfassung von IgM- (frische Infektion) und IgG-Antikörpern (länger zurückliegende bzw. chronische Infektion) möglich. Bei der klinischen Auswertung der mit *Br.-abortus-*, *Br.-melitensis* oder *Br.-suis*-Antigenen erhaltenen serologischen Befunde muss berücksichtigt werden, dass diese drei Brucella-Arten Antigengemeinschaften, vor allem mit *Yersinia enterocolitica* O:9 aufweisen, die mit den serologischen Untersuchungsverfahren zu nahezu homologen und heterologen Titern führen. Ferner bestehen Antigengemeinschaften mit *Francisella tularensis*, *Escherichia coli* O 157 : H7, Salmonellen der Serogruppe O:30 (z. B. *Salmonella godesberg*) sowie *Vibrio cholerae*, die ebenfalls zu serologischen Kreuzreaktionen führen.

Die serologische Erfassung von *Br.-Canis*-Infektionen bedarf eines eigens hergestellten *Br.-canis*-Antigens, das in manchen veterinärmedizinischen Untersuchungslaboratorien zur Verfügung steht.

Befund / Interpretation

Vor dem Erregernachweis steht die serologische Diagnostik in Kombination mit der klinischen Symptomatik im Vordergrund.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Von der WHO wird nach wie vor die Verabreichung einer Kombination von Tetrazyklin (täglich 2 g oral, 4 Wochen lang) – zur Verhinderung des Auftretens einer Herxheimer-Reaktion wird in den ersten Tagen nur die halbe Dosis gegeben – und Streptomycin (täglich 1 g i.m., 1–2 Wochen lang) empfohlen. Trotzdem ist mit Therapieversagern zu rechnen. Alternativ kann in einer Langzeittherapie Doxycyclin (täglich 0,2 g oral, 6 Wochen lang; Kinder täglich 4 mg/kg KG) in Kombination mit Gentamicin (täglich 5 mg/kg KG, 3 Wochen lang) oder Rifampicin (täglich 0,6–0,9 g, 6 Wochen lang) verabreicht werden.

Resistenz

Brucellen weisen in der Umwelt sowie in Lebensmitteln eine relativ hohe Widerstandsfähigkeit auf. Sie bleiben z. B. in Heu länger als 5 Monate, in Kot bis zu 75 Tagen, in eingepökelttem Schweinefleisch bis zu 2 Monate, in Butter bis zu 4 Monate sowie in frischem

Schaf- und Ziegenkäse sogar bis zu 6 Monate lebensfähig. Brucellen werden in der Milch durch Pasteurisierung sicher abgetötet.

Epidemiologie

Verbreitung

Das Auftreten der Brucellose beim Menschen ist eng mit dem Vorkommen und der Verbreitung der Erreger bei Tieren, insbesondere bei landwirtschaftlichen Nutztieren, verbunden. In Europa kommen Tierbrucellosen in westeuropäischen und mediterranen Ländern (z. B. Irland, Frankreich, Portugal, Spanien, Malta, Griechenland, Türkei) noch gehäuft vor, ferner in Osteuropa sowie in Ländern Afrikas, Asiens und Lateinamerikas (hier insbesondere Brasilien und Mexiko).

Wirtsbereich / Reservoir

Brucellen können außerhalb des Menschen bei zahlreichen Tierarten, insbesondere bei landwirtschaftlichen Nutztieren (Rind, Schaf, Ziege, Schwein), aber auch bei Haustieren (*Br. canis* beim Hund) sowie bei Jagd- und Wildtieren (Hase, Wildschwein u.a.) vorkommen.

Risikogruppen

Besonders gefährdet sind Tierärzte, Landwirte, Tierpfleger, Melker, Schäfer, Schlachthofpersonal, Abdecker, Laboratoriumspersonal sowie Touristen, Gastarbeiter oder Entwicklungshelfer in Ländern (Epidemiologie) mit Tierbrucellosen.

Transmission / Vektoren

Brucellen-Infektionen des Menschen nehmen ihren Ausgang stets von infizierten Tieren oder tierischen Lebensmittelprodukten (Zoonose). Durch direkten Kontakt mit Ausscheidungen (z. B. Nachgeburt, Abortmaterial) infizierter Tiere können Brucellen über kleinste Hautläsionen oder über Konjunktiven in den Organismus gelangen. Auch ist der orale Infektionsweg, z. B. Genuss von Rohmilch und daraus hergestellten Lebensmittelprodukten (z. B. Schaf-, Ziegenkäse) möglich. Auch über Aerosole (z. B. im Schlachthof) können Brucellen in den Organismus gelangen.

Prävention / Impfstoffe

Beruflich exponierte Personen (► Risikogruppen) sollten sich beim Umgang mit infizierten Tieren oder deren Ausscheidungen durch Tragen von Schutzhandschuhen, insbesondere bei Vorliegen auch von kleinsten Hautläsionen, sowie durch Gesicht- und Mundschutz vor Kontakt und Schmierinfektionen schützen. Im Ausland (► Epidemiologie) kein Genuss von Rohmilch und daraus hergestellten Produkten (z. B. Schaf-, Ziegenkäse). Auch im Labor erfordert der Umgang mit Brucellen oder verdächtigem Untersuchungsmaterial besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Laborinfektionen (meist über Schmier- oder Tröpfcheninfektion) zu vermeiden. Keine Impfstoffe vorhanden.

Ausmerzen Brucellose-infizierter Tiere aufgrund veterinärpolizeilicher Bestimmungen; keine Therapie erlaubt.

Ausbruchmanagement

Staatliche Maßnahmen zur Bekämpfung und Überwachung der Brucellose bei landwirtschaftlichen Nutztieren (Rind, Schaf, Ziege und Schwein). In diese Überwachung sollten auch Wildtiere (Schwarzwild, Hase) mit einbezogen werden. Bei Verdacht einer menschlichen Ansteckung sind regelmäßig serologische Kontrollen durchzuführen (Titerverlaufskontrollen).

Meldepflicht

In Deutschland sind nach § 7 des IfSG Brucellen nach direktem oder indirektem Nachweis beim Menschen namentlich zu melden, soweit ein entsprechender Nachweis auf eine akute Infektion hinweist.

Nach dem Tierseuchengesetz unterliegt in Deutschland die Brucellose der Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine der Anzeigepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentrum / Expertenlaboratorium:

- Nationales veterinärmedizinisches Referenzlabor für Brucellose, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin, Tel.: 01888/412-2053, Fax:01888/412-2000, E-Mail: k.noekler@bgvv.de

Web-Adressen

- http://yellow-fever.rki.de/INFEKT/STECKBRF/STBR_B/BRUCEL.HTM
- http://yellow-fever.rki.de/GESUND/MBL/MBL_PR1.HTM
- http://www.bgvv.de/presse/1996/pr_96_11.htm
- <http://netdoktor.at/Krankheiten/Fakta/brucellose.htm>

Schlüsselliteratur

1. Corbel MJ (1997) Brucellosis an overview. *Emerg Infect Dis* 3:213–221
2. Deadly in the Daylight, August 23, 2007 in *Science NOW Daily news*. Assessed Sept. 8, 2007
3. Plommet M, Diaz R, Verger JM. (1998) Brucellosis. In: Palmer SR, Soulsby L, Simpson DIH *Zoonoses*. Oxford University Press, pp 23–36
4. Shapiro DS, Wong JD (1999) Brucella. In: Murray PR (ed) *Manual of Clinical Microbiology*, 7th edn. ASM Press, Washington, pp 625–631
5. Solera J, Lozano E, Martinez-Alfaro E., Espinosa A, Castillejos MJ, Abad L (1999) Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey 29:1440–1449
6. Young EJ (1995) An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 21:283–290

Brucellose

- Bioterrorismus, infektiologische Aspekte
- Brucella

Brugia

ACHIM HÖRAUF

Erreger

Synonym(e)

Filaria malayi, Brugia-Filarie (beide nicht gebräuchlich).

Erregerspezies

Brugia malayi, *Brugia timori*.

Taxonomie

Klasse: Nematoda; Ordnung: Spirurida; Familie: Onchocercidae

Historie

Mikrofilarien von *B. malayi* wurden erstmals von Lichtenstein auf Sumatra beobachtet und 1927 als zu einer neuen Filarienart gehörend von Brug beschrieben. Erst 1940 gelang Rao und Maplestone der Nachweis von adulten Würmern dieser Spezies. 1965 fanden David und Edson bei Bewohnern der Insel Timor einen anderen Mikrofilariientyp, für den erst 1970 Partono und Mitarbeiter durch Infektionsexperimente anhand der dabei gewonnenen Adulten den Artstatus als *B. timori* sichern konnten.

Morphologie

Weißliche, fadenförmige Würmer (Filarien). Männchen 13–25 mm lang und bis zu 0,09 mm dick, Weibchen 40–60 mm lang und 0,13–0,19 mm dick. Die Weibchen gebären sogenannte Mikrofilarien, die von einer Scheide (ursprüngliche Eihülle) umgeben sind. Mikrofilarien von *B. malayi* sind 220 µm (240–298 µm) lang und ca. 6 µm dick. Mikrofilarien von *B. timori* sind länger (310 µm).

Genom

Das „Filarial Genome Project“ wurde im Jahre 1994 durch die WHO und das „United Nations/World Bank/WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) in Angriff genommen. *B. malayi* wurde als der Modellorganismus ausgewählt, da dieser Erreger sowohl humanpathogen ist als auch in Labornagetieren angezüchtet und damit in größerer Menge in allen Stadien (Adulte, Mikrofilarien) produziert werden kann. Das Genom ist unter Federführung der Firma TIGR mittlerweile durchsequenziert und weitestgehend annotiert (► Web-Adressen). Es besteht aus ca. 100 MBp und ist damit dem Genom des frei lebenden Nematoden *C. elegans* vergleichbar. Es enthält, ähnlich *C. elegans*, ca. 19.000 Protein-kodierende Gene.

Vermehrung

Die beiden *Brugia*-Arten sind Helminthen mit einem zweiwirtigen Entwicklungszyklus. Die einzige Ver-

mehrungsphase ist dabei die geschlechtliche Vermehrung im Endwirt (Mensch, auch Affe, Katze ► oben). Die Weibchen produzieren während ihres ca. 5 Jahre währenden Lebens mehrere Millionen Mikrofilarien, die lebend geboren werden. Die Mikrofilarien treten periodisch oder subperiodisch im peripheren Blut des Endwirts auf und werden durch den Zwischenwirt bzw. Überträger (vor allem Stechmücken der Gattung *Mansonia*) beim Saugakt aufgenommen. Dort penetrieren sie die Magenwand und wandern in die Thoraxmuskulatur der Mücke ein. Nach zweimaliger Häutung innerhalb von 10 Tagen wachsen sie zur 1,4 mm langen Infektionslarve (L3) heran und wandern in die Stechborstenscheide ein. Beim nachfolgenden Saugakt der Mücke wandern die L3 auf die Haut des Endwirts und dringen aktiv durch den Stichkanal ein. Im Endwirt wandern sie in die Lymphgefäße, dort erfolgt über mehrere Monate die Häutung und das Heranwachsen zu Adultwürmern. Das erste Auftreten von Mikrofilarien im peripheren Blut (Präpatenz) geschieht nach 70–120 Tagen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität wird hauptsächlich durch das adulte Stadium hervorgerufen. Beim Absterben von adulten Würmern kommt es zu einer plötzlichen Freisetzung von großen Mengen von Antigen. Dies führt zu einer fieberhaften Lymphangitis und Lymphadenitis („Filarienfieber“).

Neben den Wurmantigenen, die eine klassische Eosinophilenreaktion mit nachfolgender Makrophagenantwort hervorrufen, scheinen auch die mit den Filarien in Symbiose lebenden *Wolbachia*-Endobakterien eine pathogenetische Rolle zu spielen; Letztere induzieren die Freisetzung u. a. von TNF aus Makrophagen. Dies hat wiederum die Ausschüttung von Angiogenese- und Lymphangiogenesefaktoren (z. B. VEGF, bFGF, u. a.) zur Folge, wodurch es zu einer proliferativen Veränderung des Lymphendothels kommt.

Mikrofilarien enthalten eine Gamma-Glutamyl-Transpeptidase; Homologe dieses Proteins sind als Immunogene bzw. Allergen bekannt. Hyperreaktivität gegen dieses Protein scheint eine Immunantwort hervorzurufen, die erfolgreich Mikrofilarien abtöten kann; solchermaßen angegriffene Mikrofilarien können aber im Kapillarnetz der Lunge die Tropische Pulmonale Eosinophilie (TPE) auslösen.

Erkrankungen

1. Lymphangitis/Lymphadenitis

Synonym(e)

Filarienfieber.

Inkubationszeit

Einige Jahre (Absterben der adulten Würmer, mittlere Lebenszeit 5 Jahre).

Leitsymptome

Lymphknotenschwellung, Fieber, Schmerzen im befallenen Bereich (meist Arm oder Bein, einseitig).

Symptome

Akut auftretendes Fieber > 38 °C, verbunden mit Schmerzen und Überwärmung bevorzugt im Bereich der vergrößerten Lymphknoten, Rötung der Lymphbahnen. Insbesondere der femorale Lymphknoten kann dabei abszedieren und nach außen durchbrechen. Typisch sind bleibende große Narben. Die Fieberattacken können mehrmals pro Jahr auftreten und dauern mehrere Tage, meist aber nicht länger als eine Woche.

Bei *Brugia*-Infektionen verweilen die Adulten im Gegensatz zur Lymphatischen Filariose durch *Wuchereria bancrofti* (► *Wuchereria*) nicht in der Genitalregion, entsprechend beschränken sich Lymphadenitis und Lymphangitis auf die Region der Extremitäten (gelegentlich sind die Mammae betroffen).

Pathophysiologie

Die Symptome entstehen durch das (natürliche oder durch Medikamente induzierte) Absterben von adulten Würmern. Der lokal in den Lymphbahnen auftretende Entzündungsreiz führt zur Entzündung der Lymphgefäße (Lymphangitis) wie auch der zugehörigen Lymphknoten (Lymphadenitis).

Immunantwort

Das Absterben der Würmer führt zu einer Freisetzung sowohl von „klassischen“ Wurmantigenen, welche eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizitätsantwort (ADCC) mit Beteiligung von Eosinophilen und Makrophagen induzieren, als auch von Antigenen der *Wolbachia*-Endobakterien, die eine typische Sofortreaktion (Toll-like-Rezeptor-vermittelt) gegen Bakterien, ähnlich einer Sepsis, hervorrufen. Wichtige Mediatoren sind hier TNF, IL-6, IL-1, und IL-8.

Differenzialdiagnose

Lymphangitis und Lymphadenitis bakterieller Genese, z. B. durch Streptokokken bzw. *Chlamydia trachomatis*. Da Bakteriennachweise (zumindest in den abgelegenen Gebieten in den Tropen) schwierig sind, wird die Diagnose zum einen klinisch unter Berücksichtigung der Endemizität, zum anderen parasitologisch zum Beweis einer Infektion mit *Brugia* spp. (► unten) gestellt. Allerdings schließt ein negatives parasitologisches Ergebnis (keine Mikrofilarien im Blut) die Diagnose Brugiase nicht aus.

2. Elephantiasis**Synonym(e)**

Filarienbedingtes Lymphödem.

Inkubationszeit

5–20 Jahre, vereinzelt länger.

Leitsymptome

Lymphödem.

Symptome

Ödematöse Schwellung der Gliedmaßen, meist der Beine. Im Gegensatz zur Filariose durch *W. bancrofti* keine Ödeme des Genitales, da sich *Brugia* spp. dort nicht aufhalten.

Pathophysiologie

Durch die wiederkehrenden Entzündungsantworten in den Lymphbahnen kommt es bei genetisch prädisponierten Infizierten (familiäre Häufung!) zu einer entzündlichen Proliferation des Lymphendothels mit Erweiterung der Lymphgefäße, deren Klappen durch die Erweiterung insuffizient werden, so dass der Lymphfluss gestört ist, d. h. er erfolgt nicht mehr in Richtung des Herzens, sondern entsprechend der Schwerkraft retrograd. Langsam entwickelt sich ein (wegen des hydrostatischen Druckes häufiger an den Beinen als an den Armen zu findendes) Lymphödem. Wie bei Lymphödemem anderer Genese gilt auch hier, dass bei einer Vorschädigung des Lymphsystems andere exogene infektiöse Erreger, insbesondere Streptokokken der Gruppe A, die durch kleinste Hautverletzungen eindringen, ebenfalls zu Fieberattacken mit weiterer Entzündung führen können, sodass sich das Geschehen auch ohne den ursprünglichen Erreger verselbstständigt und progredient verläuft.

Immunantwort

Die Freisetzung von Antigenen des Wurms und der *Wolbachia*-Endobakterien in den Lymphbahnen geschieht nicht nur akut beim Absterben von Adulten, sondern wohl auch chronisch durch Freisetzung degenerierter Mikrofilarien (ca. 30 % der produzierten Mikrofilarien), die von Eosinophilen und Makrophagen abgeräumt werden. Dies führt zu einer chronischen Induktion von inflammatorischen Zytokinen (TNF etc. ► oben, Immunantwort der Lymphangitis) und in der Folge von Wachstumsfaktoren für Angiogenese und Lymphangiogenese (VEGF u. a.).

Es wird diskutiert, ob die beobachteten familiären Häufungen ihre Ursache in allelischen Varianten der VEGFs haben, die eine stärkere Lymphproliferation induzieren würden. Auch eine genetisch fixierte stärkere Immunabwehr gegenüber heranwachsenden Würmern wird angenommen, da Lymphödem-Patienten nicht selten Würmer kontrollieren und keine Infektionszeichen außer einer Serumnarbe mehr haben. Eine Variante im IL-18 Gen, die zu einer stärkeren IL-18-vermittelten Th1- und Th2-Antwort führt, ist bei Lymphödempatienten häufiger zu finden. Die familiäre (genetische) Belastung ist schon länger bekannt.

Differenzialdiagnose

Lymphödeme anderer (nicht infektiöser) Genese (Verletzungen, iatrogen); in Gegenden mit vulkani-

schem Boden kann es durch Aufnahme von Silikaten zur sogenannten Podokoniose kommen. Die Lymphödeme sind klinisch kaum von den Filarien-induzierten zu unterscheiden. Hier muss die Diagnose wiederum unter Zuhilfenahme des Labors gestellt werden. Hierbei steht allerdings die serologische Diagnose (Serumnarbe) im Vordergrund, da die stärkere Immunabwehr (► oben) dieser Patienten die Parasiten meist unter die Nachweisgrenze drückt oder neue Infektionen sogar ganz verhindert. Nicht selten haben Patienten, die ein Lymphödem ursächlich durch *Brugia* bekommen haben, bei oder kurz nach der klinischen Manifestation keine Parasiten mehr. Allerdings scheint eine PCR aus Plasma/Serum, die eine *B.-malayi*-spezifische repetitive Filarien-Gensequenz erkennt (s. u.), bei den meisten dieser Patienten positiv zu sein.

3. Tropische Pulmonale Eosinophilie, TPE

Synonym(e)

Okkulte Filariose, Tropisches eosinophiles Asthma, Weingartner-Syndrom.

Inkubationszeit

Monate bis Jahre nach Infektion.

Leitsymptome

Asthmoide Bronchitis.

Symptome

Asthmoide Bronchitis, Husten, Störung des Allgemeinbefindens, radiologisch Lungeninfiltrate mit vergrößerten Lymphknoten, laborchemisch hochgradige Eosinophilie (i. d. R. > 20 % und mehr). Bei langem Verlauf kommt es zur Lungenfibrose.

Pathophysiologie

Es handelt sich um eine Hypersensitivitätsreaktion gegen Mikrofilarien, die bei nur wenigen genetisch prädisponierten Personen auftritt. Eine starke Antikörper-vermittelte Abwehrreaktion gegenüber Mikrofilarien lässt diese wahrscheinlich schon im peripheren Blut bzw. im Lymphsystem degenerieren oder abtöten. Solchermaßen veränderte Mikrofilarien werden im Kapillarbett der Lunge festgehalten und abgebaut. Dadurch werden zwar die Mikrofilarienlasten deutlich reduziert und können sogar negativ werden, es kommt aber zu einer weiteren Verstärkung der Immunantwort und des gesamten Hypersensitivitäts-Prozesses.

Immunantwort

Es handelt sich um eine genetisch mitbedingte, starke Immunreaktion auf Mikrofilarien. Hauptantigen ist dabei die Gamma-Glutamyl-Transpeptidase, ein Protein mit Homologie zu bekannten Allergenen. Es entwickelt sich eine sehr starke Th2-Antwort gegen Mikrofilarien, mit hohem IgE (bzw. allgemein Ig-Titern) und Eosinophilie. Durch ADCC (► oben) werden Mikrofilarien abgetötet, was zu einer weiteren Antigen-Freisetzung und Immunstimulation führt.

Differenzialdiagnose

Lungenerkrankungen anderer Genese, infektiöse (Tbc) wie nicht infektiöse (Tumoren). Hinweisgebend ist die hohe Eosinophilie sowie IgE-Titer auf Filarienantigene.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Eine sichere Diagnose der Brugiasis ist nur durch den Direktnachweis der Mikrofilarien im Blut mittels Mikroskopie oder PCR möglich. Antikoaguliertes Blut (bei PCR nicht heparinisiert, sondern EDTA-Blut!) ist deshalb auch das Material der Wahl. Die Blutentnahme zum Mikrofilariennachweis muss je nach Endemiegebiet und Periodizität der Mikrofilarien erfolgen. Bei der weitaus häufigsten „Microfilaraemia nocturna“ schwärmen die Mikrofilarien nachts in das periphere Blut aus, verschwinden dagegen während des Tages fast völlig und sind dann nur bei sehr starkem Befall (> 1000 MF/ml) nachweisbar. Die günstigste Zeit für die Blutentnahme liegt zwischen 21 und 2 Uhr (bei Übertragung durch *Aedes* dagegen zwischen 15 und 17 Uhr). Durch eine Provokation mittels einer oralen Gabe von 100 mg Diäthylcarbamazin-Citrat erhöht sich die Mikrofilariämie nach 30–60 min. Die Blutentnahme für die Serologie kann jederzeit erfolgen.

Zur Anreicherung für Mikrofilarien eignen sich 3 Verfahren:

- Mikrohämatokritverfahren: Hämatokritröhrchen werden zentrifugiert, die Mikrofilarien sind unter dem Mikroskop in der „Buffy-Coat“-Schicht (an der Blut-Plasma-Grenze) durch ihre Bewegungsaktivität zu erkennen. Dieses Verfahren verbindet Screening und Anreicherung; keine Speziesdiagnostik möglich.
- Anreicherung durch Lyse von Erythrozyten: Antikoaguliertes Blut wird mit 10 ml einer Lösung (Gemisch aus 9,5 ml einer 5 %igen wässrigen Lösung von Formalin mit 0,5 ml Eisessig und 0,2 ml einer 4 %igen alkoholischen Gentianaviolettlösung) versetzt, welche die Erythrozyten lysiert und die Mikrofilarien färbt und gleichzeitig fixiert. Nach 5 min. Zentrifugation bei 400 U/min., Waschen mit Aqua dest und erneuter Zentrifugation kann das Sediment bei 10facher Vergrößerung mikroskopiert werden. Im positiven Fall findet man tote, violett gefärbte Mikrofilarien und Leukozyten.
- Anreicherung durch Filter: Je nach erwarteter Mikrofilariendichte werden 1–10 ml anti-koaguliertes Blut durch einen Polycarbonatfilter (z. B. Nucleopore®) von 3–5 µm Porendurchmesser gedrückt. Dieser lässt Blutzellen weitgehend passieren, hält aber die Mikrofilarien zurück. Anschließend Färbung mithilfe eines üblichen Verfahrens, z. B. Giemsa-Färbung.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Diagnostik

- Nativpräparat mit Citratblut: eine einfache Nachweismöglichkeit. Mikrofilarien sind durch ihre Beweglichkeit schon bei schwacher Vergrößerung zu erkennen; keine Speziesdiagnostik möglich.
- Dicker Tropfen; Methode ► Plasmodien.
- Die Delafield'sche Färbung anstelle der Giemsa-Färbung erlaubt oft eine bessere Visualisierung der Kerne im Schwanzbereich der Mikrofilarien, was für die Differenzialdiagnose wichtig ist. *Brugia*-Mikrofilarien lassen sich von denen der Mansonellen durch die sie umgebende Scheide und von allen Filarienarten durch das lange fast kernfreie Schwanzende mit lediglich 2 Kernen unterscheiden, die als auffallende Ausbeulung an der Schwanzspitze erkennbar sind.

PCR: Wenn speziesspezifische Primer verwendet werden, erlaubt dies eine Speziesdifferenzierung auch für den in der Mikroskopie nicht geübten Untersucher. „In-house-Tests“ sind beschrieben (Einsendung an Speziallabore). Bedeutung könnte die PCR in Zukunft bei der Detektion latenter Infektionen (nur Adultwürmer, keine Mikrofilarien) erlangen, da die Verfahren zum Nachweis von adulten Würmern (Ultraschall und „circulating filarial antigen“, CFA) im Gegensatz zu Infektionen mit *W. bancrofti* bei *Brugia*-Infektionen nicht funktionieren. Eine PCR, die den repetitiven Genaabschnitt Hha nachweist, kann im Tierversuch latente bzw. präpatente Infektionen nachweisen und ist bei Patienten mit Lymphödem positiv, auch wenn diese keine Mikrofilarien haben.

Serologische Diagnostik: Mittels Immunfluoreszenz-Test (IFT; Gefrierschnitte von adulten Filarien als Antigen, es können auch tierische Filarien verwendet werden) oder ELISA.

Weitere Diagnostik: Die Untersuchung auf sich bewegende Würmer in Lymphbahnen mittels Ultraschall des männlichen Skrotalbereiches, der bei *Wuchereria bancrofti* bei Männern regelhaft positive Ergebnisse bringt, ist bei *Brugia*-Infektionen negativ, da sich die Würmer nicht dort aufhalten.

Befund / Interpretation

Das klinische Bild in Zusammenhang mit der Herkunft des Patienten lässt eine Verdachtsdiagnose zu. Klinisch liefern rekurrende Lymphangitiden und Lymphadenitiden unter Berücksichtigung der Herkunft des Patienten weitere wichtige Verdachtshinweise auf eine *Brugia*-Infektion, ebenso eine Elephantiasis bei Patienten aus Endemiegebieten.

Beweisend für eine *Brugia*-Infektion ist der Nachweis von Mikrofilarien in der Mikroskopie oder durch PCR, da es keine Möglichkeit zum Nachweis von zirkulierendem Antigen gibt, welches bei *Wuchereria* aber doppelt so viele Infektionen nachweist wie die Bestimmung der Mikrofilarien.

Die Resultate beider serologischer Verfahren sind filarien-, jedoch nicht artspezifisch und somit geeignet zur Abgrenzung von Infektionen mit anderen Würmern. Die Serologie ist der 1. Schritt der Stufendiagnostik bei Tropenrückkehrern im Sinne des Suchtests; ein negatives Ergebnis schließt eine Infektion mit Filarien aus. Da man nach neuen Befunden ähnlich wie bei der *Wuchereria-bancrofti*-Infektion auch bei *Brugiasis* von vielen Infektionen ohne Mikrofilariämie ausgehen muss, kommt der Serologie für den Nachweis von okkulten *Brugia*-Infektionen eine besondere Bedeutung zu.

Bei der Elephantiasis ist der Mikrofilarien-Befund in der Regel, bei der TPE meistens negativ. Immunologische Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine inverse Relation besteht zwischen der Menge der Mikrofilarien und dem Ausmaß an inflammatorischer immunologischer Reaktivität bzw. dem Auftreten von Pathologie und Krankheitszeichen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Diäthylcarbamazin (DEC) gilt als Mittel der Wahl. Es ist sowohl gegen Mikrofilarien als auch partiell gegen Adultwürmer wirksam, wobei aber keine 100 %ige Eliminierung der Parasiten gelingt. Folgendes Behandlungsschema wird empfohlen: 1. Tag 1 × 50 mg; 2. Tag 3 × 50 mg; 3. Tag 3 × 100 mg; ab dem 4. Tag 3 × 150 mg. In der Regel wird eine Gesamtdosis von 36 mg/kg KG als ausreichend betrachtet. Die Häufigkeit des Auftretens von Lymphangitiden und Lymphadenitiden geht nach DEC-Gabe deutlich zurück. Ebenso bessert sich nach Behandlung mit DEC das klinische und hämatologische Bild bei Patienten mit Tropischer Pulmonaler Eosinophilie. Als weitgehend unwirksam erweist sich DEC beim Lymphödem; dies ist auch nicht anders zu erwarten, da diese Patienten meistens keine Wurminfektion mehr haben (► oben). Neue Daten zeigen, dass – ähnlich wie bei der *Wuchereria-bancrofti*-Infektion – eine Depletion der *Wolbachia*-Endobakterien zur Unfruchtbarkeit der weiblichen Würmer führt, sodass entsprechend behandelte Patienten, wenn sie nicht Neu-Infektionen erwerben, mikrofilarienfrei bleiben. Da es keinen sicheren Nachweis einer okkulten Infektion nur durch erwachsene Würmer gibt, kann – anders als bei *W. bancrofti* – keine Aussage zu einer makrofilariziden Wirkung von Doxycyclin bei *Brugia*-Infektionen des Menschen getroffen werden. Doxycyclin ist aber makrofilarizid in Tiermodellen mit *Brugia malayi*.

Gegen Lymphödem sind supportive Maßnahmen (Fuß hochlagern, Fußhygiene, Vermeidung des Eindringens von Erregern durch Hautläsionen) indiziert. Es ist nicht untersucht, ob Doxycyclin die Progredienz des Lymphödems aufhält, so wie dies für das Lymphödem durch *W. bancrofti* gezeigt ist. Es ist aber wahrscheinlich, dass Doxycyclin ähnlich wirkt.



■ **Abb. 1.** Verbreitung von *Brugia malayi*

Resistenz

Es gibt derzeit keine Hinweise auf Resistenz gegen DEC.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Endemiegebiete von *B. malayi* liegen in Süd-, Südost- und Ostasien (östliches Indien, äußerster Süden Thailands, Malaysia, Indonesien außer Sumatra und Java) sowie im westlichen pazifischen Raum; das Verbreitungsareal von *B. timori* ist auf die kleinen Sunda-Inseln wie z. B. Timor, Alor und Flores beschränkt (► Abb. 1).

Wirtsbereich / Reservoir

Die nachtperiodische Form wird wahrscheinlich nur von Mensch zu Mensch übertragen, während die seltene subperiodische Form ein Reservoir in Affen und Carnivoren (z. B. Hauskatzen) hat.

Risikogruppen

Voraussetzung für den Erwerb einer *Brugia*-Infektion ist der Aufenthalt in einem Endemiegebiet mit zusätzlicher Mückenexposition. Besonders gefährdet ist die ländliche, in Gewässernähe lebende Bevölkerung der Endemiegebiete, da die Larven- und Puppen-Entwicklung der Überträger an das Wasser gebunden ist. In gewässernahen Gebieten ist die Überträgerdichte besonders hoch, was die Voraussetzung für die Transmission von *Brugia* ist. Sind *Mansonia*-Arten die

Überträger, dann setzt dies eine reiche Wasservegetation voraus. *Mansonia*-Larven und -Puppen sind auf Wasserpflanzen als Sauerstoffquelle angewiesen.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung von *Brugia* erfolgt ausschließlich durch Stechmücken, in erster Linie der Gattung *Mansonia* (*B. malayi*) bzw. *Anopheles* (*B. timori*), deren Aktivitätsphasen weitgehend mit dem rhythmischen Auftreten der Mikrofilarien im peripheren Blut zusammenfallen. Periodische oder sub- bzw. semiperiodische Präsenz ist vom Endemiegebiet und den jeweiligen Überträgern abhängig. Bei ausgeprägter Periodizität treten Mikrofilarien ausschließlich nachts oder in den späten Abendstunden im Blut auf, bei Subperiodizität auch tagsüber.

Prävention / Impfstoffe

Insgesamt gilt, dass die Übertragung von Filariosen mit weitaus weniger Effizienz verläuft als z. B. die Übertragung von Plasmodien. Dies ist einer der Gründe, warum Filariosen von normalen Reisenden selten importiert werden. Schutz vor Mückenstichen durch Anwendung von Repellentien und Moskitonetzen sowie geeignete Kleidung kann die Übertragung von infektiösen Larven verhindern. Es ist außerdem aus verschiedenen Tiermodellen bekannt, dass die Chemotherapeutika Ivermectin und Doxycyclin die Reifung von infektiösen Larven zu adulten Würmern verhindern können. Eine Malariaphylaxe mit Doxy-

cyclin verhindert also mit ziemlicher Sicherheit auch eine Infektion mit *B. malayi*.

Ausbruchmanagement

Plötzliche Ausbrüche kommen nicht vor und bedürfen deshalb auch keines speziellen Managements. Generell wird versucht, die Transmission von Filariosen durch Massentherapie mit mikrofilariziden Substanzen (hier: DEC) zu verhindern. Die „Global Alliance for the Elimination of Lymphatic Filariasis“ bezieht sich allerdings explizit nur auf die lymphatische Filariose durch *W. bancrofti*, da nur diese eine reine Anthroponose darstellt.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg) ist Referenzzentrum der Dt. Gesellschaft f. Hygiene u. Mikrobiologie (DGHM) für alle tropischen Erreger; als fachlich qualifiziert anzusehen sind aber sämtliche parasitologische und tropenmedizinische Institutionen, wie z. B.:

- Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Leopoldstr. 5, 80802 München
- Hygiene-Institut, Abteilung Öffentl. Gesundheit, Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg
- Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
- Institut für Tropenmedizin, Wilhelmstr. 31, 72074 Tübingen
- Landesinstitut für Tropenmedizin, Engeldamm 62/64, 10179 Berlin

Web-Adressen

- Nematoden-Genomseite der Universität Edinburgh: www.nematodes.org/
- WHO – World Health Organization: <http://www.who.int/topics/filariasis/en/>

Schlüsselliteratur

1. Hoerauf A (2008) Filariasis: new drugs and new opportunities for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Curr Opin Infect Dis* 21:673–681.
2. Löscher T, Burchard G (Hrsg) (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
3. Lucius R, Loos-Frank B (2008) Biologie von Parasiten. 552 pages. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
4. Nutman TB (ed) (2000) Lymphatic filariasis. Tropical Medicine: Science and Practice, Vol. 1. Imperial College Press, London
5. Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf A (2005) Wolbachia bacterial endosymbionts of filarial nematodes. *Adv Parasitol* 60:245–284
6. Taylor MJ, Hoerauf A, Bockarie M (2010) Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet*, in press. Review.
7. Turner JD, Mand S, Debrah AY, Muehlfeld J, Pfarr K, McGarry HF, Adjei O, Taylor MJ and Hoerauf A (2006) A randomized, double-blind clinical trial of a 3-week course

of doxycycline plus albendazole and ivermectin for the treatment of *Wuchereria bancrofti* infection. *Clin Infect Dis* 42:1081–1089.

8. WHO Expert Committee on Filariasis (1992) Lymphatic filariasis: the disease and its control. Fifth report of the WHO Expert Committee on Filariasis. WHO Tech Rep Ser 821
9. WHO Model Prescribing Information (1995) Drugs used in parasitic diseases. 2nd Ed. World Health Organization, Geneva; kann unter der Website <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2922e/> kostenlos heruntergeladen werden!

B-Streptokokken

- ▶ *Streptococcus agalactiae*

Bubonenpest

- ▶ Yersinien

Bunyamwera-Virus

- ▶ Bunyaviren

Bunyaviren

LOTHAR ZÖLLER, GERHARD DOBLER

Erreger

Humanpathogene Erregerspezies

Caraparu-Virus, Itaquí-Virus, Madrid-Virus, Marituba-Virus, Murutucu-Virus, Nepuyo-Virus, Oriboca-Virus, Restan-Virus, Bunyamwera-Virus, Fort-Sherman-Virus, Germiston-Virus, Ilesha-Virus, Ngari-Virus, Shokwe-Virus, Tucunduba-Virus, Tensaw-Virus, Wyeomyia-Virus, Xingu-Virus, Bwamba-Virus, Pongola-Virus, California-Enzephalitis-Virus, Guaroa-Virus, Inkoo-Virus, Jamestown-Canyon-Virus, Snowshoe-hare-Virus, LaCrosse-Virus, Tahyna-Virus, Trivittatus-Virus, Cache-Valley-Virus, Catu-Virus, Guama-Virus, GanGan-Virus, Oropouche-Virus, Shuni-Virus, Anopheles-A-Virus, Sandfliegenfieber-Virus Neapel-Typ, Sandfliegenfieber-Virus Sizilien-Typ, Toscana-Virus, Punta-Toro-Virus, Rift-Valley-Virus, Alenquer-Virus, Candiru-Virus, Chagres-Virus, Nairobi-Schafkrankheit-Virus, Dugbe-Virus, Krim-Kongo-Virus, Bangui-Virus, Bhanja-Virus, Issk-Kul-Virus, Kasokero-Virus, Nyando-Virus, Tamdy-Virus, Tataguine-Virus, Wanowrie-Virus.

Taxonomie

In der Familie Bunyaviridae sind fünf Genera beschrieben: *Orthobunyavirus, Hantavirus, Nairovirus, Phlebovirus, Tospovirus*. Auf Genusebene erfolgt die weitere Unterteilung in Serotypen (genetische Grup-

■ **Tab. 1.** Taxonomie der medizinisch relevanten Vertreter der Familie Bunyaviridae

Genus/Serogruppe/ Virus	Überträger	Krankheit beim Menschen	Verbreitungsgebiet
Orthobunyavirus			
Anopheles-A-Gruppe			
<i>Anopheles-A-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Tacaiuma-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
Gruppe C			
<i>Apeu-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Caraparu-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Itaqui-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Madrid-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Panama
<i>Marituba-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Murutucu-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Nepuyo-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Süd- u. Mittelamerika
<i>Oriboca-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Ossa-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Panama
<i>Restan-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Trinidad
Bunyamwera-Gruppe			
<i>Batai-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Europa, Asien
<i>Fort-Sherman-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Mittelamerika
<i>Bunyamwera-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Afrika
<i>Germiston-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Afrika
<i>Illesha-Virus</i>	Unbekannt	Fieber, Exanthem	Afrika
<i>Ngari-Virus</i>	Stechmücken	Fieber, Hämorrhagien	Afrika
<i>Shokwe-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Afrika
<i>Tucunduba-Virus</i>	Stechmücken	Enzephalitis	Brasilien
<i>Tensaw-Virus</i>	Stechmücken	Enzephalitis	Nordamerika
<i>Wyeomyia-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika, Panama
<i>Xingu-Virus</i>	Unbekannt	Fieber, Hepatitis	Brasilien
Bwamba-Gruppe			
<i>Bwamba-Virus</i>	Stechmücken	Fieber, Exanthem	Afrika
<i>Pongola-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Afrika

■ **Tab. 1. (Fortsetzung)**

Genus/Serogruppe/ Virus	Überträger	Krankheit beim Menschen	Verbreitungsgebiet
California Gruppe			
<i>Cache-Valley-Virus</i>	Stechmücken	Enzephalitis	USA, Kanada
<i>California-Enzephalitis-Virus</i>	Stechmücken	Enzephalitis	USA
<i>Guaroa-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika, Panama
<i>Inkoo-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Skandinavien
<i>Jamestown-Canyon-Virus</i>	Stechmücken	Enzephalitis	USA, Kanada
<i>Snowshoe-hare-Virus</i>	Stechmücken	Enzephalitis	USA, Kanada, China, Russland
<i>LaCrosse-Virus</i>	Stechmücken	Enzephalitis	USA (Norden, Osten), Kanada
<i>Tahyna-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Europa, Afrika
<i>Trivittatus-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Nordamerika
Guama-Gruppe			
<i>Catu-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
<i>Guama-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Südamerika
Mapputta Gruppe			
<i>GanGan-Virus</i>	Stechmücken	Fieber, Arthritis	Australien
Simbu-Gruppe			
<i>Oropouche-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Brasilien, Trinidad, Peru, Panama
<i>Shuni-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Afrika, Asien
Phlebovirus			
Phlebotomus-Fieber-Gruppe			
<i>Sandfliegenfieber-Virus Neapel-Typ</i>	Phlebotomen	Fieber	Südeuropa, Afrika, Mittlerer Osten, Pakistan
<i>Sandfliegenfieber-Virus Sizilien-Typ</i>	Phlebotomen	Fieber	Südeuropa, Afrika, Mittlerer Osten, Pakistan
<i>Toscana-Virus</i>	Phlebotomen	Meningitis	Norditalien
<i>Punta-Toro-Virus</i>	Phlebotomen	Fieber	Panama
<i>Rift-Valley-Virus</i>	Stechmücken	Fieber, Hämorrhagien, Enzephalitis, Retinitis	Afrika
<i>Alenquer-Virus</i>	Unbekannt	Fieber	Südamerika
<i>Candiru-Virus</i>	Unbekannt	Fieber	Südamerika
<i>Chagres-Virus</i>	Phlebotomen	Fieber	Mittelamerika

■ **Tab. 1. (Fortsetzung)**

Genus/Serogruppe/ Virus	Überträger	Krankheit beim Menschen	Verbreitungsgebiet
<i>Nairovirus</i>			
<i>Nairobi-Schafkrankheit-Virus</i>	Zecken	Fieber	Afrika, Indien
<i>Dugbe-Virus</i>	Zecken	Fieber	Afrika
<i>Krim-Kongo-Virus</i>	Zecken	Hämorrhagisches Fieber	Europa, Afrika, Zentralasien, Mittlerer Osten
<i>Hantavirus*</i>			
<i>Tospovirus</i>	Keine humanmedizinisch relevanten Vertreter		
<i>Unklassifizierte Viren</i>			
<i>Bangui-Virus</i>	Unbekannt	Fieber, Exanthem	Afrika
<i>Bhanja-Virus</i>	Zecken	Fieber, Enzephalitis	Afrika, Europa, Asien
<i>Issk-Kul-Virus</i>	Zecken	Fieber	Asien
<i>Kasokero-Virus</i>	Unbekannt	Fieber	Afrika
<i>Nyando-Virus</i>	Stechmücken	Fieber	Afrika
<i>Tamdy-Virus</i>	Zecken	Fieber	Russland
<i>Tataguine-Virus</i>	Stechmücken	Fieber, Exanthem	Afrika
<i>Wanowrie-Virus</i>	Zecken	Fieber, Hämorrhagien	Mittlerer Osten, Asien

* Hantaviren ► gesondertes Kapitel

pen) und Subtypen. Es handelt sich um die größte Familie von RNA-Viren mit mehr als dreihundert serologisch oder molekulargenetisch unterscheidbaren Viren, von denen über 60 Erkrankungen beim Menschen verursachen. Bunyaviren der Gattungen *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus* und *Nairovirus* werden durch Arthropoden übertragen und damit epidemiologisch den Arboviren zugeordnet. Viren der Gattung *Hantavirus* werden durch Nagetiere übertragen. Die medizinisch relevanten Viren der Familie Bunyaviridae mit Ausnahme der Hantaviren (► gesondertes Kapitel) sind in ► Tab. 1 zusammengestellt.

Historie

Das Prototypvirus des Genus *Nairovirus* (*Nairobi-Schafkrankheit-Virus*) wurde 1911 durch E. Montgomery in Material eines erkrankten Schafes identifiziert. Das *Hantaan-Virus* (Prototypstamm des Genus *Hantavirus*) wurde 1976 durch Ho Wang Lee aus *Apodemus agrarius* (Brandmaus) isoliert. 1930 wurde das *Rift-Valley-Virus* gefunden, das eine Epidemie bei Mutterschafen und Lämmern ausgelöst hatte. Im Epi-

demiegebiet erkrankten auch Menschen an einem akuten Influenza-ähnlichen Krankheitsbild. Ausbrüche unter Schafen und Rindern wurden ab 1950 aus vielen Ländern südlich der Sahara berichtet. 1977/78 trat das Virus erstmals in Ägypten auf. Im bislang größten Ausbruch erkrankten 200.000 Menschen, wovon 600 starben. Seit 1981 ist das *Rift-Valley-Virus* in Ägypten nicht mehr aufgetreten, wenngleich es regelmäßig in den südlich der Sahara gelegenen Ländern Ausbrüche hervorruft. Das Sandfliegenfieber war bereits während der napoleonischen Kriege unter der Bezeichnung Mittelmeerfieber beschrieben worden. In Italien war es als Pappataci-Fieber bekannt. 1905 wurde gezeigt, dass die Infektion durch Phlebotomen übertragen wird. Epidemien von Sandfliegenfieber traten 1943/44 während des Zweiten Weltkriegs bei den alliierten Truppen in Italien auf.

Morphologie

Bunyaviren sind sphärische, behüllte Virionen mit einem Durchmesser von ca. 80–120 nm. Die in drei Segmente geteilte Einzelstrang-RNA mit negativer Polari-

tät bildet zusammen mit dem viralen Nukleokapsidprotein und der anhaftenden RNA-abhängigen RNA-Polymerase (L-Protein) das virale Nukleokapsid. In die aus einem Lipidbilayer bestehende Hülle sind zwei Glykoproteine (G1, G2) integriert, die typspezifische antigene Determinanten tragen. Im Gegensatz zu den anderen Minus-Einzelstrang-RNA-Virusfamilien (*Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Rhabdoviridae*) fehlt ein internes Matrixprotein. Jeweils charakteristische Oberflächenstrukturen wurden für repräsentative Viren der verschiedenen Genera beschrieben. Phleboviren besitzen 10 nm große Glykoprotein-Spikes. Eher fransenähnliche Oberflächenstrukturen findet man hingegen bei den Nairoviren. Während bei Hantaviren elektronenmikroskopisch eine regelmäßige Netzstruktur erkennbar wird, scheinen Virionen des Genus *Orthobunyavirus* eine aus knopfähnlichen Untereinheiten aufgebaute Hülle zu besitzen.

Genom

Bunyaviren besitzen ein Minus-Einzelstrang-RNA-Genom, das aus drei Segmenten besteht (L- [= Large], M- [= Medium] und S- [= Small] Segment). Diese bilden mit dem durch das S-Segment kodierten Nukleokapsidprotein (N) separate Nukleokapsidstrukturen. Alle drei RNA-Spezies haben eine Genus-homologe gemeinsame Konsensus-Sequenz am 3'-Ende und eine komplementäre Sequenz am 5'-Ende, die es ihnen erlaubt, stabile ringförmige Sekundärstrukturen zu bilden. Das L-Segment kodiert für eine virale Polymerase, die das Negativstrang-Genom in Plusstrang-Messenger-RNA transkribiert. Das M-Segment kodiert für zwei Hüllglykoproteine (G1, G2) in einem einzigen offenen Leserahmen, dessen Genomprodukt als Polyprotein translatiert und beim Membrandurchtritt in die einzelnen Komponenten prozessiert wird. Neben den Strukturproteinen und der viralen Polymerase, die bei den verschiedenen Genera unterschiedliche Molekulargewichte aufweisen, werden von einigen Genera kleinere Nichtstrukturproteine mit unterschiedlichen Kodierungsstrategien exprimiert. Phleboviren benutzen eine sogenannte „Ambisense-Strategie“, bei der ein Nichtstrukturprotein auf dem S-Segment entgegen der Leserichtung des viralen Genomstranges kodiert wird. Bei Viren des Genus *Orthobunyavirus* kodiert der virale S-Segment-Strang ein Nichtstrukturprotein, wobei der offene Leserahmen den des N-Proteins überlappt. Die verschiedenen Genera kodieren auch für unterschiedliche Nichtstrukturproteine auf den M-Segmenten. Bei den *Bunyaviridae* wurde die Fähigkeit zum Austausch von Genomsegmenten zwischen serologisch eng verwandten Virusstämmen (Reassortantenbildung) nachgewiesen. Kürzlich wurde gezeigt, dass *Ngari-Virus* eine Reassortante des *Bunyamwera-Virus* ist. Die in Genbanken hinterlegten und veröffentlichten Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von Bunyaviren sind auf fol-

gender Internet-Seite abrufbar: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Vermehrung

Die meisten Bunyaviren lassen sich in Zellkulturen (z. B. Vero E6, BHK-21) vermehren. Die virale Proteinsynthese findet im rauen endoplasmatischen Retikulum statt, die Morphogenese erfolgt durch Knospung (Budding) in die Zisternen des Golgi-Apparates (Golgi-Targeting) der Wirtszelle. Im Vertebratenwirt findet die Virusvermehrung vornehmlich in den entsprechenden Zielorganen statt. In den Invertebratenwirten werden zum Teil persistierende Infektionen hervorgerufen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Mit Ausnahme der Hantaviren verursachen Bunyaviren in ihrem Vertebraten-Wirt zytolytische Infektionen, hingegen kaum oder keine zytopathologischen Effekte in den als Überträger fungierenden Invertebraten. Primäre Replikationsorte beim Menschen können das vaskuläre Endothel, die Haut oder regionale Lymphknoten sein. Nach einer Inkubationszeit von einigen Tagen kommt es zur Virämie, die nach Eintreten einer humoralen Immunreaktion sistiert. Die Infektion verläuft oft inapparent. Einige Infizierte entwickeln jedoch Fieber. Organmanifestationen leiten sich aus den direkten Effekten des Virus auf die Zielorgane (z. B. Leber, Gehirn, Lunge, Gefäßendothel) ab. Bei den Hantavirus-Infektionen ist die Pathogenese vermutlich immunvermittelt.

Erkrankungen

1. Fieber, arbovirales

Synonym(e)

Rift-Valley-Fieber, Oropouche-Fieber, Wanowrie-Fieber, Sandmückenfieber, Nairobi-Schafkrankheit.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt mehrere Tage, beim Rift-Valley-Fieber und bei den Sandmücken-Fiebern sind es meist 2–6 Tage.

Leitsymptome

Fieber, Exanthem, Meningoenzephalitis, Hämorrhagien.

Symptome

Stechmücken-übertragene Fieber

Erreger: *Bunyamwera-Virus*, *Bwamba-Virus*, *Rift-Valley-Virus*, Gruppe-C-Viren, *Oropouche-Virus*, *Guama-Viren* und andere (► Tab. 1).

Es handelt sich um eine Gruppe fieberhafter viraler Erkrankungen, die in der Regel einige Tage bis eine Woche dauern und häufig Dengue-artig und durchaus schwer verlaufen können. Die Krankheitsbilder beginnen gewöhnlich mit Kopfschmerzen, allgemeinem Krankheitsgefühl, Arthralgien oder Myalgien, gelegentlich Übelkeit und Erbrechen. Häufig treten Kon-

junktivitis und Photophobie auf. Das Fieber kann biphasisch verlaufen. Bei einigen Erregern kann ein Exanthem hinzutreten (► Tab. 1). Die Infektion durch das *Oropouche-Virus* kann durch eine Meningoenzephalitis kompliziert werden. Beim Rift-Valley-Fieber können sich eine Enzephalitis, eine Hepatitis, Hämorrhagien oder eine Retinitis entwickeln. *Ngari-Virus* wurde in Ostafrika auch von Fällen mit Hämorrhagischem Fieber isoliert, die im Rahmen größerer Ausbrüche aufgetreten waren.

Phlebotomen-übertragene Fieber

Erreger: *Sandmücken-Fieber-Viren der Naples- und der Sicilian-Gruppe* (► Tab. 1).

Es handelt sich um grippeartige Krankheitsbilder mit einer Fieberperiode von 3–4 Tagen, häufig einhergehend mit allgemeinem Krankheitsgefühl, retrobulbären Schmerzen, Injektion der Skleren, Glieder- und Rückenschmerzen. Nicht selten ist die Symptomatik alarmierend. Todesfälle wurden nur vereinzelt beschrieben. Nach einer Infektion durch *Toscana-Virus* kann sich eine Meningo-Enzephalitis entwickeln. Gelegentlich ist die Rekonvaleszenz verzögert.

Zecken-übertragene Fieber

Erreger: *Nairobi-Schafkrankheit-Virus*, Bhanja-Virus, Dugbe-Virus und andere (► Tab. 1).

Es handelt sich um akute, Dengue-artige, oft biphasisch verlaufende, in der Regel leichte bis mittelschwere Krankheitsbilder. Bei Bhanja-Virus-Infektionen können neurologische Komplikationen auftreten, *Wanowrie-Virus* wurde aus dem Gehirn eines Patienten mit Enzephalitis isoliert.

Pathophysiologie

Die Organmanifestationen ergeben sich aus den Zielorganen des jeweiligen Virus. Eine disseminierte intravasale Koagulopathie kann bei schweren Erkrankungen mit hämorrhagischen Manifestationen (Rift-Valley-Fieber, Wanowrie-Fieber, Ngari-Fieber) vorkommen.

Immunantwort

Die initiale Antwort des Körpers auf eine Bunyavirus-Infektion ist die Produktion von Interferon, das die Infektion bereits wirksam bekämpfen kann. Bei allen Bunyavirus-Infektionen entwickelt sich sodann eine typische humorale Immunantwort, die die Virämie begrenzt und in den meisten Fällen klinisch zur Genesung führt. Anfangs überwiegen IgM-, später IgG-Antikörper. Die zelluläre Immunantwort und die Rolle der Zytokine sind wenig erforscht. Die Antikörperantwort richtet sich hauptsächlich gegen die Strukturproteine N, G1 und G2. Gewöhnlich ist das Nukleokapsidprotein (N) das immundominante Antigen. Die Hüllglykoproteine G1 und G2 sind die neutralisationsrelevanten Antigene, die bei der Ausbildung einer Immunität von Bedeutung sind.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind – je nach Leitsymptom und geografischer Anamnese – zahlreiche andere Infektionskrankheiten, z. B. die Influenza oder Malaria, zu berücksichtigen. Die Diagnose von Bunyavirus-Infektionen kann wegen der wenig spezifischen Krankheitsbilder, die sie verursachen, nicht allein nach klinischen Kriterien erfolgen, sondern bedarf eines spezifischen labor diagnostischen Nachweises. Richtungsweisend ist neben den Organsymptomen die Expositionsanamnese. Da die Endemiegebiete geografisch determiniert sind, ergibt sich daraus bereits eine Eingrenzung der in Frage kommenden Erreger.

2. Hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt beim Hämorrhagischen Krim-Kongo-Fieber ca. 3–12 Tage nach dem Zeckenstich.

Leitsymptome

Fieber, Hämorrhagien, Thrombozytopenie.

Symptome

Die Erkrankung beginnt plötzlich mit Fieber, allgemeinem Krankheitsgefühl, Reizbarkeit, Kopf-, Glieder- und Lendenschmerzen sowie Appetitlosigkeit. Gelegentlich kommt es zu Erbrechen, abdominalen Schmerzen und Diarrhoe. Früh entwickeln sich ein Erythem im Gesicht und auf der Brust sowie eine konjunktivale Injektion. Meist findet man ein hämorrhagisches Exanthem der Mund- und Pharynxschleimhäute sowie ein feines petechiales Exanthem, das sich ausgehend von Brust und Bauch über den Körper ausbreitet. Blutungen unterschiedlichen Ausmaßes können Zahnfleisch, Nasenschleimhäute, Lungen, Uterus und Darm betreffen. Charakteristisch sind flächenhafte Hautblutungen (Ecchymosen). Oft sind sie assoziiert mit einer schweren Begleithepatitis. Hämaturie und Albuminurie sind häufig, aber gewöhnlich nicht sehr ausgeprägt. Das Fieber bleibt für 5–12 Tage konstant erhöht oder verläuft biphasisch. Häufig findet man eine Leukopenie, Lymphozytopenie und Thrombozytopenie. Die Letalität beträgt zwischen 2 und 30 %. Schätzungsweise kommt es in jedem fünften Infektionsfall zu hämorrhagischen Manifestationen.

Pathophysiologie

Die Infektion des Gefäßendothels führt zu Hämorrhagien und zur disseminierten intravasalen Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie.

Immunantwort

Die Immunantwort entspricht der von fieberhaften Bunyavirus-Infektionen. Das Hämorrhagische Krim-Kongo-Fieber verläuft manchmal perakut, so dass keine Immunantwort beim Patienten nachweisbar ist.

Differenzialdiagnose

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Endemiegebietes ist das hämorrhagische Krim-Kongo-Fieber von anderen hämorrhagischen Fiebern (Gelbfieber, hämorrhagisches Fieber mit Renalem Syndrom durch Hantaviren, Ebola- und Marburg-Fieber) abzugrenzen. Überdies sind differenzialdiagnostisch zu beachten: bakterielle Septitiden (insbesondere Meningokokken-Sepsis), die Leptospirose und – in entsprechenden Verbreitungsgebieten – Malaria und Rickettsiosen.

3. Enzephalitis, arbovirale

Synonym(e)

LaCrosse-Enzephalitis, Jamestown-Canyon-Enzephalitis, California-Enzephalitis, Cache-Valley-Enzephalitis.

Erreger

LaCrosse-Virus, Jamestown-Canyon-Virus, California-Enzephalitis-Virus, Cache-Valley-Virus, Snowshoe-hare-Virus, Tahyna-Virus u. a.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit bei der LaCrosse-Enzephalitis beträgt ca. 7 Tage.

Leitsymptome

Fieber, Meningoenzephalitis.

Symptome

Es handelt sich um akute, kurz andauernde Virusinfektionen mit entzündlicher Beteiligung des ZNS, des Rückenmarks und der Meningen. Die Symptome der verschiedenen Krankheitsbilder sind ähnlich, Schwere und Verlauf jedoch unterschiedlich. Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch oder mit blanden klinischen Symptomen (Kopfschmerzen, aseptische Meningitis). Schwere Infektionen beginnen in der Regel plötzlich und können im Verlauf zu Desorientiertheit, Stupor, Koma, spastischen Paresen und gelegentlich zu Krampfanfällen führen. LaCrosse-Virus-Infektionen treten bevorzugt bei Kindern unter 15 Jahren auf und können epileptische Anfälle auslösen.

Pathophysiologie

Meist findet man bei diesen Erkrankungen eine leichte Leukozytose. Im Liquor findet man in der Regel eine lymphozytäre Pleozytose mit 50–500/3 Zellen.

Immunantwort

► Fieber, arbovirales (Erkrankung 1)

Differenzialdiagnose

Bunyavirus-Meningoenzephalitiden sind klinisch von anderen viralen Meningoenzephalitiden nicht zu unterscheiden. In Frage kommen differenzialdiagnostisch primär Infektionen durch Herpesviren und Cox-

sackieviren, aber auch durch andere Arboviren, die im jeweiligen Gebiet vorkommen. Ätiologisch klärend ist letztlich der spezifische labordiagnostische Erregernachweis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Die Diagnostik der Bunyaviridae-Infektionen ist weitgehend auf Speziallaboratorien beschränkt. Geeignete Untersuchungsmaterialien sind Vollblut, EDTA-Blut, Hirnbiopsat und Liquor für den Virusnachweis (Zellkultur, PCR, Elektronenmikroskopie) oder Vollblut für den serologischen Antikörper-Nachweis.

Diagnostische Verfahren

Virusanzucht: Bei den meisten Infektionen entsteht lediglich eine kurz andauernde Virämie-Phase mit niedriger Viruslast, sodass die Virusanzucht aus Blut nur selten gelingt. Bei bestimmten Bunyavirus-Infektionen, u. a. dem *Oropouche-Fieber*, den Sandmückenfebern oder dem Rift-Valley-Fieber dauert die Virämiephase ausreichend lang und ist die Viruslast ausreichend hoch, sodass die Virusanzucht aus Blut des akut erkrankten Patienten in den ersten Erkrankungs-tagen erfolgversprechend ist. Beim Zecken-übertragenen hämorrhagischen Krim-Kongo-Fieber ist ebenso wie beim Rift-Valley-Fieber durch hohe Viruskonzentrationen im Blut und im Gewebe sowie in Exkreten und Sekreten eine Direktübertragung durch Kontakt mit diesen Materialien möglich. In diesen Fällen kann die Virusisolierung aus Blut oder Gewebe mittels Babymaus oder Zellkultur auch diagnostisch genutzt werden. Für die direkte Virusanzucht eignen sich bei Patienten mit ZNS-Infektionen auch Leber-, Milz- oder Hirnbiopsate. Gelegentlich kann Virus auch im Liquor nachgewiesen werden.

Serologische und elektronenmikroskopische Direkt-nachweismethoden: Neben der Virusanzucht sind als direkte Nachweismethoden die Elektronenmikroskopie sowie serologische (Antigen-capture-Enzymimmuntests) und immunhistologische Methoden gebräuchlich.

Nukleinsäureamplifikationstests: Für einige Erreger (Oropouche-Virus, Sandfliegenfieber-Viren, Rift-Valley-Virus, Hantaviren) wurden PCR-Methoden für den Direktnachweis aus Blut oder Gewebe etabliert.

Antikörpernachweis: Die Diagnostik beruht hauptsächlich auf den serologischen Verfahren. Zum IgM-Nachweis wurden für verschiedene Erreger (z. B. Hantaviren, Krim-Kongo-Virus, Sandfliegenfieber-Viren, Rift-Valley-Virus) sensitive μ -capture-ELISAs beschrieben. Daneben werden Enzymimmuntests zum Nachweis von IgG-Antikörpern, indirekte Immunfluoreszenztests und Neutralisationsteste eingesetzt.

Befund / Interpretation

Diagnostisch ist der direkte Virusnachweis, der Nachweis von IgM-Antikörpern oder ein vierfacher Titer-

anstieg in IgG-spezifischen oder nicht Immunglobulin-klassen-differenzierenden Tests (Neutralisationstest). Kreuzreaktionen innerhalb der serologischen Gruppen (z. B. *Phlebotomen-Fieber-Gruppe*, *Nairoviren*) sind zu beachten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Da eine kausale Therapie nicht existiert, stehen symptomorientierte Maßnahmen im Vordergrund der Behandlung. Beim hämorrhagischen Krim-Kongo-Fieber kann eine frühzeitig einsetzende Therapie mit Ribavirin Schweregrad und Dauer der Manifestationen günstig beeinflussen. Beim Rift-Valley-Fieber ist die Effektivität einer Ribavirin-Therapie bisher nicht eindeutig nachgewiesen. Bei schweren Verläufen sollte daher ein entsprechender Therapieversuch unternommen werden. Auch die frühzeitige Behandlung mit hochtitrigem Rekonvaleszentenplasma wurde beim hämorrhagischen Krim-Kongo-Fieber als nützlich beschrieben.

Resistenz

Resistenzen gegen Ribavirin spielen bisher keine Rolle.

Epidemiologie

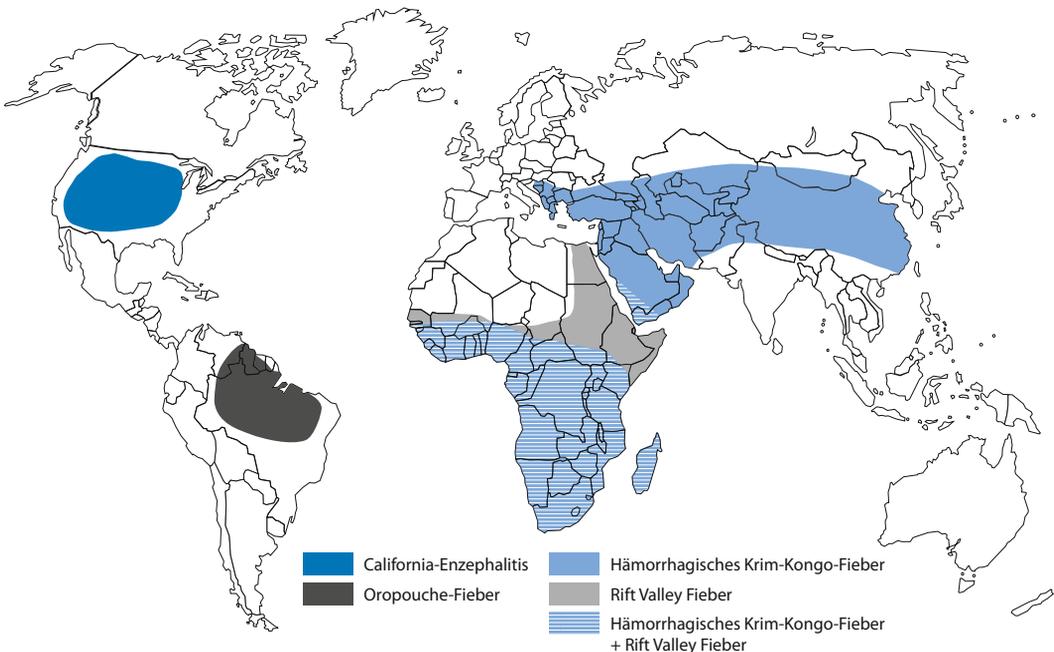
Verbreitung

Die Verbreitungsgebiete sind ▶ Tab. 1 zu entnehmen. Die meisten *Bunyaviren* verursachen in definierten geografischen Regionen endemische, d.h. sporadisch

auf tretende Infektionen. *Rift-Valley-Virus* und *Krim-Kongo-Virus* besitzen wegen der direkten Übertragungsmöglichkeit durch infizierte Gewebe oder Blut außerdem ein epidemisches Potenzial. Auch Erreger, die ausgeprägte Virämien hervorrufen, wie das *Oropouche-Virus* oder die Sandfliegenfieber-Viren, können Ausbrüche mit mehreren Tausend Fällen verursachen. Im Jahr 2000 sind erstmals Ausbrüche von Rift-Valley-Fieber außerhalb Afrikas auf der arabischen Halbinsel aufgetreten. Insgesamt wurden 857 Erkrankungen und 119 Todesfälle aus Saudi-Arabien gemeldet. Auch zahlreiche Tiere (Schafe, Ziegen, Kamele) erkrankten. Gleichzeitig trat im benachbarten Jemen ein Ausbruch auf: 1.087 Erkrankungsfälle und 121 Todesfälle wurden beobachtet. Die Letalität betrug somit bei diesen Ausbrüchen durchschnittlich etwa 11%. Die wichtigste Bunyavirus-Infektion in den Vereinigten Staaten ist die LaCrosse-Enzephalitis. Man findet sie in Kanada sowie im Norden und Osten der USA. Seit 1960 sind mehr als 1.000 Fälle aufgetreten. Überwiegend sind Kinder unter 15 Jahren betroffen (▶ Abb. 1).

Wirtsbereich / Reservoir

Die verschiedenen Viren besitzen unterschiedlich breite Wirtsspektren. *Rift-Valley-Virus* infiziert zahlreiche Stechmückenspezies und viele Haus- und Nutztierarten. Als natürliche Reservoirs der Bunyaviren (▶ Tab. 2) fungieren Vertebraten, überwiegend Nagetiere (Hantaviren, Bunyaviren), aber auch Schafe und andere Haustiere (*Rift-Valley-Virus*, *Krim-Kongo-Virus*) sowie Vögel (*LaCrosse-Virus*, *Krim-Kongo-Virus*). Die



■ Abb. 1. Verbreitung der humanmedizinisch wichtigen Bunyavirus-Infektionen

▣ **Tab. 2.** Ökologische Charakteristika der Bunyaviridae

Genus/Virus	Überträger	Reservoirwirt	Übertragungsmechanismus
Orthobunyavirus			
<i>LaCrosse-Virus</i>	<i>Aedes triseriatus</i> (t.o.*)	Nager (akut)	Insektenstich
<i>Bunyamwera-Virus</i>	<i>Aedes</i> spp.	Nager (akut)	Insektenstich
Phlebovirus			
<i>Rift-Valley-Virus</i>	Stechmücken (versch. Genera, <i>Aedes</i> spp., <i>Culex</i> spp., t.o.*)	Schafe, Ziegen, zahlreiche Haus- u. Nutztiere (akut)	Insektenstich, infizierte Gewebe, Blut
<i>Sandfliegenfieber-Virus</i>	<i>Phlebotomus</i> spp. (t.o.*)	Unbekannt	Insektenstich
Hantavirus	keine	Nager (persistierend)	aerosolisierte Exkretionen
Nairovirus			
<i>Krim-Kongo-Virus</i>	<i>Ixodes</i> , <i>Hyalomma</i> spp.	Herbivoren (akut), Vögel, Nager, Haustiere	Zeckenstich, infizierte Gewebe, Blut

* t.o. = transovariable Übertragung

Viren können in den Reservoirwirten persistierende (Hantaviren) oder akute (alle anderen Genera) Infektionen hervorrufen. Beim Sandfliegenfieber-Virus ist ein tierisches Wirtsreservoir bisher nicht identifiziert. Hauptreservoir scheinen die Sandfliegen und, im Ausbruchgeschehen, der Mensch zu sein.

Risikogruppen

Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko ergibt sich aus einer besonderen Exposition gegenüber den übertragenden Arthropoden, im Falle der Hantaviren gegenüber den Reservoirwirten bzw. beim *Rift-Valley-Virus* und beim *Krim-Kongo-Virus* durch Exposition gegenüber virushaltigem Gewebematerial, Blut oder Milch. Durch Zecken übertragene Virusinfektionen haben ihre höchste Inzidenz in Gebieten, in denen der Mensch mit zahlreichen infizierten Zecken in Kontakt kommt, nämlich im Allgemeinen in ländlichen oder bewaldeten Regionen. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit hängt auch von einer eventuell bereits bestehenden (Durchseuchungs-)Immunität ab. So tritt z.B. das Sandfliegenfieber bevorzugt bei militärischen Truppen und bei Reisenden aus Nichtendemiegebieten auf. Ausgesprochen berufliche Risikogruppen ergeben sich beim Rift-Valley-Fieber durch die Exposition gegenüber infiziertem Gewebematerial bei Metzgern, Schlachtern, sowie bei medizinischem Personal. Beim hämorrhagischen Krim-Kongo-Fieber sind bevorzugt Viehzüchter (Übertragung durch Zecken) und medizinisches Personal (nosokomiale Übertragung durch Blut und Gewebe) betroffen. Zu Risikogruppen für Hantavirus-Infektionen ► Hantaviren. Das *Krim-Kongo-Virus* und Hantaviren zählen überdies zu den potenziellen Biokampfstoffen.

Transmission / Vektoren

Mit Ausnahme der Hantaviren erfolgt die Übertragung der *Bunyaviridae* durch Arthropoden (Stechmücken – vorwiegend *Aedes*-Arten –, Phlebotomen, Zecken, ► Tab. 1). In den Überträgern findet man in der Regel eine transstadielle und transovariable Übertragung (► Tab. 2). So nimmt man beispielsweise an, dass *LaCrosse-Virus* hauptsächlich in *Aedes*-Eiern überwintert. Hantaviren werden durch aerosolisierte Exkretionen der Nagerwirte übertragen (► Hantaviren). *Rift-Valley-Virus* kann auch durch Kontakt mit Gewebematerial oder Milch von infizierten Tieren (z.B. beim Schlachten) übertragen werden. Darüber hinaus scheint eine mechanische Übertragung durch hämatophage Fliegen sowie durch Aerosole möglich. Eine Kontaktübertragung durch Blut oder infiziertes Gewebe ist auch beim hämorrhagischen Krim-Kongo-Fieber möglich, was die epidemische Ausbreitung begünstigt.

Prävention / Impfstoffe

Zum Schutz vor dem Rift-Valley-Fieber wurde eine Vakzine aus Formalin-inaktivierten, auf foetalen diploiden Rhesusaffenlungenzellen angezüchteten Viren beschrieben. Sie ist nicht allgemein zugelassen, kann aber bei Laborpersonal, Tierärzten, Entwicklungshelfern und militärischem Personal, das in Endemiegebieten eingesetzt werden soll, angewandt werden. Studien belegen die hohe Immunogenität und gute Verträglichkeit der Vakzine. Allerdings wurde die Produktion durch den Hersteller jüngst eingestellt, so dass nur noch Restbestände zur Verfügung stehen. Eine attenuierte Lebendvakzine befindet sich in der Entwicklung und ist bei Epizootien schon im Einsatz.

Im Übrigen richten sich persönliche protektive Maßnahmen in Endemiegebieten auf die Vermeidung der Exposition gegenüber den relevanten Vektoren (z. B. durch die Anwendung von Repellentien, Bettnetzen u. ä.), den Reservoirwirten (Hantaviren) bzw. Blut oder Gewebe infizierter Tiere oder Menschen (*Rift-Valley-Virus*, *Krim-Kongo-Virus*).

Ausbruchsmangement

Maßnahmen der Vektorkontrolle umfassen die Vernichtung von Stechmücken-Brutplätzen oder das „Residual Spraying“ in menschlichen Behausungen. Wegen der Möglichkeit der Virusübertragung durch Blut (*Krim-Kongo-Virus*, *Rift-Valley-Virus*) sind im Krankenhausbereich besondere Schutzmaßnahmen zu ergreifen. Dazu gehört die Desinfektion von Blut oder blutigen Ausscheidungen, das Tragen von Schutzkleidung, Handschuhen, Mundschutz etc. Das Krankenhaus- und Laborpersonal muss über die Ansteckungsgefahr informiert werden.

Meldepflicht

Der direkte oder indirekte Nachweis von Hantaviren oder von Erregern virusbedingter hämorrhagischer Fieber im Zusammenhang mit einer akuten Infektion ist nach § 7, der Krankheitsverdacht, die Erkrankung oder der Tod an einem virusbedingten hämorrhagischen Fieber nach § 6 Infektionsschutzgesetz (IFSG) meldepflichtig. Darüber hinaus ist nach § 6 IFSG jede bedrohliche Krankheit oder Krankheitshäufung zu melden, wenn dies auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit hinweist.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger (NRZ) am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg, Tel.: 040 428 18-401, Fax: 040 428 18-400, E-Mail: Labordiagnostik@bni-hamburg.de, Homepage: <http://www.bni-hamburg.de/>

Web-Adressen

- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov>
- All the Virology (mit weiteren Link: <http://www.tulane.edu/~dmsander/garryfavwebindex.html>)

Schlüsselliteratur

1. Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA (eds.) (2005) *Virus Taxonomy*. Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Elsevier Academic Press, San Diego, London.
2. Heyman DL (2004) (Hrsg) *Control of Communicable Diseases Manual*, 18. Ausgabe. American Public Health Association, Washington
3. Nichol ST, Bunyaviruses. In: Knipe PM et al. (Hrsg), *Fields Virology*, Philadelphia 4. Ausgabe, vol 2. Lippincott-Raven Publishers, pp 1603–1634
4. Schmaljohn CS, Hooper J, (2001) *Bunyaviridae: The Vi-*

ruses and their Replication. In: Knipe PM et al. (Hrsg), *Fields Virology*, Philadelphia 4. Ausgabe, vol 2. Lippincott-Raven Publishers, pp 1581–1602

5. Tidona CA, Darai G (eds) (2001) *The Springer Index of Viruses*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, Tokio

Burkholderia, Ralstonia

MICHAEL HOGARDT, ISABEL SPÄTH

Erreger

Erregerspezies

Burkholderia-cepacia-Komplex (17 Spezies), *B. gladioli*, *B. mallei* und *B. pseudomallei*. Die Gattung *Burkholderia* enthält mehr als 60 Spezies, jedoch nur die genannten Arten haben eine humanpathogene Bedeutung. Die Gattung *Ralstonia* umfasst die 5 Spezies *R. pickettii*, *R. mannitolilytica*, *R. insidiosa*, *R. solanacearum*, *R. syzygii* (nur die beiden Erstgenannten verursachen Infektionen beim Menschen).

Taxonomie

Familie: *Burkholderiaceae*; Gattung: *Burkholderia*; Typspezies: *B. cepacia* (ehemals *B. cepacia* Genomovar I); Gattung: *Ralstonia*; Typspezies *R. pickettii*; sowie 9 weitere Gattungen (z. B. *Pandoraea*, *Cupriavidus* etc.). Der *B. cepacia*-Komplex (BCK) umfasst eine Gruppe phänotypisch ähnlicher und ursprünglich einheitlich als *B. cepacia* benannter Spezies. Anfangs waren diese nur auf genomischer Ebene unterscheidbar und wurden als *B. cepacia*-Genomovare (I–IX) bezeichnet. Typspezies ist *B. cepacia* oder exakter *B. cepacia* sensu stricto (Genomovar I). Die weiteren Spezies des BCK (*B. cepacia* sensu lato) sind *B. multivorans* (II), *B. cenocepacia* (III, mit den Subtypen A–D), *B. stabilis* (IV), *B. vietnamensis* (V), *B. dolosa* (VI), *B. ambifaria* (VII), *B. anthina* (VIII) und *B. pyrrocinia* (IX). Ohne ehemalige Genomovar-Klassifizierung, da erst kürzlich beschrieben, sind *B. ubonensis*, *B. latens*, *B. diffusa*, *B. arboris*, *B. seminalis*, *B. metallica*, *B. contaminans* und *B. lata*.

Historie

B. cepacia (ehemals *Pseudomonas cepacia*) wurde erstmals 1950 von W. H. Burkholder beschrieben. Das lateinische Wort „cepia“ bedeutet Zwiebel, denn die u. a. phytopathogenen Bakterien sind Verursacher der Zwiebelhäufel. *B. gladioli* (ehemals *Pseudomonas gladioli*) wurde von Severini 1913 beschrieben. *B. mallei* wurde 1882 von F. Loeffler entdeckt und als *Bacillus Pfeifferella*, *Mallomyces*, *Loefflerella* und *Pseudomonas mallei* klassifiziert. *B. pseudomallei* wurde erstmals 1912 von Whitmore als Erreger der Melioidose beschrieben (*Bacillus pseudomallei*). Spätere Bezeichnungen waren *Pfeifferella*, *Malleomyces*, *Loefflerella* und *Pseudomonas pseudomallei*. Die Einordnung der genannten Spezies 1992 durch Yabuuchi in die Gattung *Burkholderia* erfolgte v. a. aufgrund von Unter-

schieden in der 16S rRNA-Gensequenz (Pseudomonas RNA-Homologiegruppe II).

R. pickettii (1964 von King erwähnt) wurde 1973 zunächst von Ralston als *Pseudomonas pickettii* klassifiziert, 1992 dann als *Burkholderia pickettii* und 1995 der Gattung *Ralstonia* zugeordnet.

Morphologie

Burkholderia spp./*Ralstonia* spp. sind bewegliche (Ausnahme *B. mallei*), 0,5–1 × 1–5 µm große Stäbchenbakterien.

Genom

Für viele *Burkholderia* spp. liegen Genomsequenzen vor. Das Genom des bei Cystischer Fibrose (CF) besonders pathogen eingestuften *B. cenocepacia*-Stammes J2315 (IIIA) ist 8,06 Mb groß und besteht aus 3 zirkulären Chromosomen, die mehrere Genominseln beinhalten. 21 % der Genomsequenz sind im Vergleich zu seltener bei Infektionen aber häufiger in der Umwelt vorkommenden *B. cenocepacia*-Isolaten (IIIB–IIID) stammspezifisch, was als besondere Anpassung an das Humanhabitat gewertet wird.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Erforschung der Virulenzfaktoren der Burkholderien konzentriert sich v. a. auf BCK (bei 2–8 % der CF-Patienten), *B. pseudomallei* und *B. mallei* (potenzielle B-Agenzien). Mehrere Virulenzfaktoren sind bekannt, wenn auch deren Rolle für die Infektionspathogenese nicht genau geklärt ist. *B. cenocepacia* verfügt über die Fähigkeit der Zellkommunikation (Quorum-sensing), der Biofilmbildung, ein Pilin („cable pilin“), Exopolysaccharid, Lipopolysaccharid, Phospholipase C, Proteasen und spezielle Sekretionssysteme (z. B. Typ III, IV und VI). In den 80er Jahren wurden BCK-Spezies erstmals bei CF nachgewiesen. Selten traten schwere Verläufe (sog. „Cepacia-Syndrom“) und in den 90er Jahren epidemieartige Ausbrüche auf, wie man heute weiß v. a. durch *B. cenocepacia* IIIA. Für die Virulenz von *B. pseudomallei* und *B. mallei* scheint ein kapsuläres Polysaccharid mit antiphagozytärer Wirkung, ein Exopolysaccharid, Quorum-sensing, ein Typ III-/Typ VI-Sekretionssystem von Bedeutung zu sein. Beide *Burkholderia*-Spezies sind fakultativ intrazellulär und können in Phagozyten überleben und replizieren.

Erkrankungen

1. Chronische Pneumonie bei CF-Patienten

Hervorgerufen durch BCK.

Leitsymptome

Pneumonie, Exazerbationen, Hämoptysen, Sepsis, respiratorische Insuffizienz.

Symptome

Die Symptome entsprechen einer chronischen Pneu-

monie mit rezidivierenden Exazerbationen und Verschlechterung der Gesamtprognose. Selten tritt das sog. „Cepacia-Syndrom“ auf, das mit nekrotisierender Pneumonie mit septischem Verlauf, rapider Verschlechterung der Lungenfunktion und hoher Mortalität einhergeht. CF-Patienten mit einer *B. cenocepacia*-Infektion zeigen nach Lungentransplantation eine signifikant schlechtere Prognose.

Differenzialdiagnose

Pneumonie durch andere CF-Erreger, v. a. *P. aeruginosa*.

2. Nosokomiale Infektionen bei Nicht-CF-Patienten

Hervorgerufen durch BCK, *B. gladioli* (Pneumonie, Harnwegsinfekt, Kathetersepsis, Peritonitis) bzw. *R. pickettii* (Meningitis, Endokarditis, Osteomyelitis, Kathetersepsis).

Leitsymptome

Die klinische Symptomatik manifestiert sich in Abhängigkeit der Lokalisation.

Differenzialdiagnose

Infektionen durch andere nosokomiale Erreger.

3. Melioidose (Pseudorotz)

Hervorgerufen durch *B. pseudomallei*.

Inkubationszeit

2–14 Tage (selten Jahre).

Leitsymptome

Pneumonie, Hautinfektion, Organabszesse, Wundinfektion, Sepsis

Symptome

Nach Inhalation/Aspiration erregerrhaltigen Materials manifestiert sich die Melioidose als primäre Pneumonie. Das klinische Bild variiert von asymptomatischen Infektionen, milden Bronchitiden, akuten nekrotisierenden/abszedierenden Pneumonien (Fieber, produktiver Husten) bis hin zu einer chronischer Pneumonie mit Granulom- und Kavernenbildung (DD: Lungentuberkulose). Nach einer Infektion über Hautverletzungen oder Wunden treten v. a. lokalisierte, eitrig Hautinfektionen mit knotiger Lymphangitis und regionaler Lymphadenitis auf. Sowohl Lungen- als auch Hautmanifestationen können septikämisch verlaufen, z. B. mit multipler Abszessbildung in Organen. In manchen (chronischen) Fällen kann die Melioidose erst nach Jahren (intrazelluläres Überleben) klinisch manifest werden.

Differenzialdiagnose

Pneumonie durch andere Erreger.

4. Rotz

Hervorgerufen durch *B. mallei*.

Inkubationszeit

1–5 Tage bei Hautinfektionen, 10–14 Tage bei Lungenerkrankungen.

Leitsymptome

Haut- und Schleimhautinfektion, Pneumonie, Sepsis

Symptome

Der Rotz ist primär eine Erkrankung, die bei Einhufern (Pferden, Eseln, Maultieren) vorkommt. Bei engem Tierkontakt kann eine Übertragung auf den Menschen stattfinden. Auch Laborinfektionen sind beschrieben. Hauptmanifestationen sind eitrige Haut- und Schleimhautinfektionen, Pneumonie, multiple Abszesse und Sepsis.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Respiratorische Materialien, Blutkulturen, Liquor, Urin, Aszites, Wundabstriche

Diagnostische Verfahren

Die kulturelle Isolierung gelingt aerob auf Blut- und MacConkey-Agar bei 37 °C. Zum Nachweis von BCK (Wachstumsoptimum bei 30–35 °C) und *B. pseudomallei* (Wachstumsoptimum bei 40 °C) sind Selektivnährmedien, die Polymyxin enthalten, anzuraten. *B. mallei* wächst nicht immer auf MacConkey-Agar. Verlängerte Bebrütungszeiten von mehreren Tagen sind einzuhalten.

BCK-Spezies wachsen auf Blutagar in Kolonien von butterartiger Konsistenz, meist ohne Pigmentierung. Kolonien von *B. gladioli* sind häufig gelb pigmentiert. *B. mallei* wächst unter Bildung glatter, weißlicher bis cremefarbener Kolonien. Typisch ist die Unbeweglichkeit von *B. mallei*. *B. pseudomallei* bildet hellorange- bis cremefarbene Kolonien mit erdigem Geruch, die meist eine Radiärfaltung aufweisen und mit Kolonien von *P. stutzeri* verwechselt werden können. Ralstonia-Kolonien wachsen langsam und unpigmentiert. Die meisten Isolate der genannten Spezies sind oxidase-positiv. Die biochemische Identifizierung gelingt, ist aber wenig verlässlich, weswegen die molekularbiologische Bestätigung auf Basis einer 16S-rDNA Sequenzierung bzw. von Polymorphismen im *recA*-Gen (BCK) oder *fliC*/*fliP*-Gen (*B. pseudomallei*, *B. mallei*) erfolgen sollte. Die Diagnose Melioidose kann mittels Antikörpernachweis bestätigt werden.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von BCK bei CF-Patienten ist immer relevant (Prognoseverschlechterung, Kohortierung). Werden BCK, *B. gladioli* oder *Ralstonia* spp. bei Nicht-CF-Patienten nachgewiesen, muss die klinische Relevanz (Besiedelung oder Infektion) im Einzelfall abgewogen werden. Der in Europa äußerst seltene Nachweis von *B. mallei* bzw. *B. pseudomallei* ist immer ernst

zu nehmen, da beide Erreger hoch infektiös sind (L3-Erreger) und schwerste Erkrankungen hervorrufen.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Für klinisch relevante Infektionen mit BCK, *B. gladioli* oder *Ralstonia* spp. erfolgt eine antibiotische Therapie nach Resistenztestung. Mit BCK infizierte CF-Patienten erhalten meist eine Kombinationstherapie (Ceftazidim, Meropenem, Temocillin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol bzw. Doxycyclin). Die Behandlung der Melioidose umfasst Ceftazidim oder ein Carbapenem in Kombination mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Amoxicillin/Clavulansäure. Im Anschluss an die Akuttherapie folgt die orale Erhaltungstherapie über Monate z. B. mit Doxycyclin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol.

Resistenz

Burkholderia spp. zeigen eine breite intrinsische Antibiotikaresistenz (z. B. gegenüber Aminoglykosiden, Polymyxin). *Ralstonia* spp. sind ebenfalls Polymyxin-resistent.

Epidemiologie**Verbreitung**

BCK und *Ralstonia* spp.: weltweit; *B. pseudomallei*: Südostasien (insbesondere in Nord-Thailand) und Nordaustralien; *B. mallei*; endemisch als Tierseuche in Asien, Südamerika und Afrika. Der letzte in Deutschland dokumentierte humane Rotzfall war 1959. Bei CF-Patienten wurden bisher alle bekannten BCK-Spezies nachgewiesen, wobei über 90–95 % der Infektionen auf *B. multivorans* (60–80 %) und *B. cenocepacia* (20–40 %) zurückzuführen sind.

Wirtsbereich / Reservoir

Burkholderia spp und *Ralstonia* spp. sind ubiquitär vorkommende Umweltkeime (Oberflächengewässer, Erdboden, Pflanzen) mit einer Vorliebe für Feuchthabitate.

Risikogruppen

CF-Patienten (BCK); hospitalisierte Patienten (BCK; *Ralstonia* spp.); Südostasien-Reisende v. a. bei Langzeitaufenthalten (*B. pseudomallei*)

Transmission / Vektoren

Bei CF-Patienten bleibt die Infektionsquelle für BCK-Spezies meist unklar. Übertragungen von Patient zu Patient waren früher häufig (private Kontakte oder im Krankenhaus, Kuren, Freizeiten) sind heute aber durch strenge Hygienemaßnahmen sehr selten (z. B. Kohortierung). BCK-Spezies, *B. gladioli* sowie *Ralstonia* spp. können im Krankenhaus über verunreinigte Vernebler-, Inkubator-, Respirator- oder Waschflüssigkeiten auf Patienten übertragen werden. *B. mallei* wird durch engen Tierkontakt (Pferde, Esel)

auf den Menschen übertragen, meist über kleine Hautverletzungen oder Wunden. Die Übertragung von *B. pseudomallei* findet meistens über den Kontakt mit kontaminiertem Oberflächenwasser statt.

Meldepflicht

Meldepflicht nach IfSG bei nosokomialen Häufungen (§ 6 Abs. 1, Nr. 2).

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

B.-cepacia-Komplex

Konsiliarlaboratorien für Mukoviszidose Bakteriologie:

- Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der LMU München, Pettenkoferstr. 9a, 80336 München, Tel.: 089/5160-5201, Email: heesemann@mvp.uni-muenchen.de
- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover, 30623 Hannover, Tel.: 0511/5326769, Email: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de

B. pseudomallei/*B. mallei*

- Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, Neubergerstr. 11, 80937 München, Tel.: 089/3168-3981, Email: institutfuermikrobiologie@bundeswehr.org

Web-Adressen

- <http://go.to/cepacia>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=genomeprj>

Schlüsselliteratur

1. Lynch JP (2009) Burkholderia cepacia complex: impact on the cystic fibrosis lesion. *Semin Respir Crit Care Med* 30:596–610
2. Mahenthalingam E, Baldwin A, Dowson CG (2008) Burkholderia cepacia complex bacteria: opportunistic pathogens with important natural biology. *J Appl Microbiol* 104:1539–1551.
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) (2009) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases. Seventh edition, Elsevier Churchill Livingstone

Burkitt-Lymphom

- ▶ Epstein-Barr-Virus

Buschfieber

- ▶ Rickettsien

Buschke-Löwenstein-Tumor

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Busse-Buschke'sche Krankheit

- ▶ *Cryptococcus neoformans*

B-Virus

KERSTIN BORCHERS

Erreger

Synonym(e)

Herpesvirus simiae, Herpesvirus B, *Cercopithecines Herpesvirus 1*, CeHV-1, monkey B-Virus, Simian Herpesvirus B.

Erregerspezies

Macacine Herpesvirus 1 (McHV1)

Taxonomie

Das B-Virus ist der Ordnung *Herpesvirales*, der Familie *Herpesviridae* und der Subfamilie *Alphaherpesvirinae* zugeordnet. Das B-Virus gehört wie HSV-1 und HSV-2 zum Genus *Simplexvirus*.

Historie

Die erste dokumentierte B-Virusinfektion eines Menschen ereignete sich 1932, als Dr. William Bartlett Brebner von einem klinisch unauffälligen Affen der Gattung *Macaca mulatta* (Rhesusaffe) gebissen wurde. Er entwickelte eine progressive Enzephalitis und starb nach 15 Tagen. Gay und Holden (1933) sowie Sabin und Wright (1934) konnten nach Inokulation von Gehirnmateriale des Patienten in Kaninchen das gleiche Krankheitsbild auslösen und den Erreger als Herpesvirus charakterisieren. Der Patient William Bartlett Brebner war Namens gebend für das Virus.

Morphologie

Das B-Virus stellt ein 120–180 nm großes behülltes DNA-Virus dar. Das ikosaedrische Kapsid besteht aus 162 Kapsomeren und ist von einem Tegument und einer doppelschichtigen äußeren Lipidmembran mit Oberflächenprojektionen umgeben.

Genom

Das Virusgenom ist linear, doppelsträngig, 156.789 bp groß und hat mit 74,5 % einen sehr hohen G/C-Gehalt. Es ist wie HSV-1 und -2 strukturiert (E-Typ-Genom) und weist eine 31 %ige Homologie zu HSV-1 auf. Das Virusgenom des Stammes E2490 ist komplett sequenziert (Accessionnummer AF533768). Das Genom beinhaltet 6 Replikationsursprünge und 74 Gene. Das Gen ICP34,5 (Neurovirulenzfaktor) fehlt im Genom des B-Virus.

Vermehrung

Wie bei HSV findet die akute Virusvermehrung in der Haut oder Schleimhaut des Respirations- und Genitaltraktes statt. Nach Replikation in Epithelzellen wird das Virus durch Zellyse freigesetzt und infiziert weitere Zellen oder dringt in die lokalen Nervenendigungen ein. Das Virus kann Neuronen auch direkt infizieren ohne vorherige Replikation. Aus experimentell

infizierten Mäusen ist bekannt, dass das B-Virus intraxonale und transsynaptisch zu den Nervenzellen sensorischer Ganglien, wie dem Trigeminalganglion und den Spinalganglien gelangt. *In vitro* lässt sich das B-Virus u. a. auf HeLa-Zellen, Kaninchennierenzellen oder Affennierenzellen vermehren. Nach 1–2 Tagen zeigt sich ein zytopathischer Effekt mit Polykaryozytenbildung, Abrundung und/oder ballonartigen Vergrößerungen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

B-Virusinfektionen in Makaken verlaufen in der Regel asymptomatisch. In anderen Affenspezies und dem Menschen zeigen B-Virusinfektionen einen schweren Verlauf und enden zu einem hohen Prozentsatz (70–80 %) tödlich. Genetisch und antigenetisch sind alle bekannten B-Virusisolate eng verwandt und serologisch kreuzreaktiv. Einige Proteine wie Glykoproteine in G und J tragen stammesspezifische Epitope.

Erkrankung

Herpes-Simiae-Enzephalitis

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beim Menschen beträgt je nach den Umständen (Infektionsart und Infektionsdosis) 2 Tage bis zu 5 Wochen nach Exposition.

Leitsymptome

Bläschenbildung um die Hautwunde, grippeähnliche Symptome (Gliederschmerzen, Fieber und Schüttelfrost), starke Kopfschmerzen, Verwirrtheit, lokales Taubheitsgefühl, Lähmungserscheinungen an den betroffenen Extremitäten

Symptome

Im natürlichen Wirt bleibt die B-Virusinfektion in der Regel asymptomatisch und führt nur gelegentlich, meist unter Stress und Immunsuppression zu rekurrenten Infektionen. Bei Rhesusaffen ist das Krankheitsbild dem der HSV-Infektion des Menschen sehr ähnlich und geht mit Bläschen und Ulzerationen an den Lippen, der Mundhöhle, Zunge sowie Konjunktiven, selten an den genitalen Schleimhäuten einher. Fatal endende Infektionen kommen selten vor und dann bei jungen Tieren. Bei anderen Affenarten (z. B. Husarenaffe, Mantelaffe, Kapuzineraffe) und dem Menschen kommt es zu lokaler Entzündung mit Lymphangitis. Charakteristisch ist der Befall des Gehirns (Enzephalitis) und der Meningen (Meningitis), selten auch des Rückenmarks (Myelitis).

Pathophysiologie

Beim Menschen kommt es nach einer B-Virusinfektion zu einer schweren aufsteigenden nekrotisierenden Myeloencephalitis mit Einschlusskörperchen in den

Nerven- und Gliazellen. Der Befall des Gesamthirns mit hämorrhagischen Nekrosen ist ein differentialdiagnostisch wichtiger Befund im Vergleich zur HSV-Enzephalitis.

Immunantwort

Obwohl HSV-spezifische Serumantikörper das B-Virus *in vitro* neutralisieren, bieten HSV-Antikörpertiter keinen protektiven Schutz gegen eine B-Virusexposition oder -infektion des Menschen.

Differenzialdiagnose

Im natürlichen Wirt sind andere Herpesvirusinfektionen der Altweltaffen, wie SA8, Herpesvirus papio 2 oder Rhesus CMV, serologisch bzw. molekularbiologisch auszuschließen. Beim Menschen muss eine schnelle Abgrenzung zu HSV-1, HSV-2 oder anderen neurotrophen Virusinfektionen erfolgen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Bei Infektionsverdacht des Menschen, insbesondere bei Biss- oder Kratzwunden durch Makaken, ist das verursachende Tier auf Virusausscheidung zu untersuchen. Hierfür eignen sich Augen-, Nasensekret, Speichelproben, Bläschenflüssigkeit oder Abstriche von Schleimhäuten. Falls möglich, sollte auch von der Wunde der betroffenen Person Material entnommen werden. Ein Problem für den diagnostischen Nachweis des B-Virus im natürlichen Wirt ist die Tatsache, dass das B-Virus in sensorischen Ganglien latent vorliegt und nur in unregelmäßigen Abständen, meist unbemerkt ausgeschieden wird. Ein eindeutiger Virusnachweis ist daher häufig erst postmortal an nervalem Gewebe möglich. Neben Spinalganglien und Trigeminalganglien sind Gehirn- und Rückenmarkspröben geeignet.

In Serumproben können Antikörpertiter gegen das B-Virus ermittelt werden, wobei eine serologische Kreuzreaktion mit nahverwandten Vertretern der Simplexviren wie HSV oder SA8 berücksichtigt werden muss. Der Umgang mit B-Virus haltigem Proben- und Untersuchungsmaterial ist nur in entsprechend ausgerüsteten Laboratorien der Sicherheitsstufe 3 zulässig.

Diagnostische Verfahren

Die PCR ist die Methode der Wahl, um schnell, spezifisch und sensitiv das Virusgenom nachzuweisen. Eine Aussage über die Infektiosität des Erregers ist damit nicht möglich.

Eine serologische Testung von Einzeltieren oder als Bestandskontrolle mittels ELISA hilft Virusträger zu identifizieren. Verlaufsuntersuchungen an Serumpaaaren im Abstand von 3–6 Wochen ermöglichen Rückschlüsse auf eine erfolgte Infektion oder Reaktivierung bei Affen aber auch Menschen.

Befund / Interpretation

Selbst bei einem negativen PCR- oder ELISA-Befund kann nicht mit hundertprozentiger Sicherheit von einer Virusfreiheit eines Tieres ausgegangen werden. Es sollte daher auch bei negativem Testergebnis grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass Makaken latente Virusträger sind und Virus ausscheiden können.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Zu den wichtigsten Sofortmaßnahmen nach Exposition gehört die intensive (ca. 15 min) Wundreinigung mit Seife oder Detergenzienlösungen. Schleimhäute sollten unter fließendem Wasser ausreichend lange (ca. 15 min) gespült werden. Nach ärztlicher Untersuchung sollte über eine unverzügliche und ausreichend dosierte und andauernde (bis zu 14 Tagen) orale antivirale Therapie z. B. mit Aciclovir, Famiciclovir oder Valacyclovir entschieden werden. Bei einer bereits ausgebrochenen und diagnostizierten B-Virusinfektion ist eine intravenöse antivirale Behandlung z. B. mit Ganciclovir zu empfehlen.

Resistenz

Es sind keine therapieresistenten Virusmutanten bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Das B-Virus ist weit verbreitet bei Altweltaffen und hier enzootisch bei asiatischen Makaken wie Rhesusaffen und Javaneraffen. Untersuchungen an in Gefangenschaft gehaltenen Makaken zeigten, dass 70–100 % der adulten Tiere seropositiv sind und damit latente Virusträger darstellen. Aufgrund des Einsatzes von Affen und Affenzellkulturen in der biomedizinischen Forschung sowie der Haltung von Makaken in Zoologischen Gärten ist die Virusverbreitung weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

Asiatische Makaken sind der natürliche Wirt des B-Virus und sollten als potentielle Ansteckungsquelle für andere Primaten betrachtet werden.

Risikogruppen

Tierhändler, Tierärzte, Tierpfleger, Forscher, Laborpersonal. Bei den etwa 45 dokumentierten Fällen von B-Virusinfektionen beim Menschen handelt es sich in erster Linie um Personen, die mit Labor Makaken direkten Umgang hatten. Während Kinder häufiger als Erwachsene von als Haustieren gehaltenen Makaken infiziert wurden.

Transmission / Vektoren

Die B-Virusinfektion kann zwischen Tieren durch direkten Kontakt, Biss-, Kratzwunden und Geschlechtsverkehr übertragen werden. Das B-Virus muss zu den

Zoonoseerregern gezählt werden, da Kontaktinfektionen von Menschen durch infizierte Affen, wenn auch verhältnismäßig selten, beschrieben sind. Die bisher beim Menschen bekannten B-Virus Infektionen gingen in den meisten Fällen von klinisch unauffälligen Rhesus-Makaken aus. Eine Übertragung durch Affenbiss (Speichel), Kratzwunden, Nadelstiche, Verletzungen an kontaminierte Gegenstände (Käfiggitterstäbe), Kontakt mit Zellmaterial, Gewebeproben und Körperflüssigkeiten und sogar durch Direktübertragung von Mensch zu Mensch ist bekannt. In etwa der Hälfte der bekannten Fälle haben sich Personen, die mit Affenzellkulturen oder Blutbestandteilen gearbeitet haben infiziert. In Europa sind bisher keine B-Virusinfektionen des Menschen dokumentiert.

Prävention / Impfstoffe

Personenschutzmaßnahmen (Schutzanzug, Gesichtsschutz, Augenschutz, Handschuhe), regelmäßige Mitarbeiterschulungen, Betriebsanweisung, Hygieneplan, Notfallplan und Gesundheitsüberwachung sowie der Einsatz von spezifisch Pathogen freien Affen sollten zum Schutz vor Ansteckung beim Menschen Beachtung finden. Eine Vakzine existiert nicht.

Ausbruchmanagement

Richtlinien zur Prävention, für den Notfall und zur Postexpositionsprophylaxe wurden publiziert (Cohen et al., 2002; Reme et al., 2009) und sollten für jeden Betrieb entsprechend angepasst werden.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Prof. Dr. F.-J. Kaup: 0551-3851-241 (Fkaup@gwdg.de)
- Dr. Klaus Dieter Jentsch, Deutsches Primatenzentrum Göttingen, Kellnerweg 4, D-37077 Göttingen, Tel. +49(0)551-3851-157
- Dr. C. Coulibaly, Paul-Ehrlich Institut, Bundesamt für Serum und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel. +49(0)6103778002

Web-Adressen

- Allgemeine Informationen: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/bvirus.htm>
- Epidemiologie: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000920.htm>
- Prävention: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00015936.htm>
- Prävention und Behandlung: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00035805.htm>

Schlüsselliteratur

1. Cohen JI, Davenport Ds, Stewart JA, Scott D, Hilliard JK, Chapman LE (2002) Recommendations for Prevention of and therapy for exposure to B-Virus (Cercopithecine Herpesvirus 1). CID 35, 1191–1203

2. Gay FP, Holden M (1933) The herpes encephalitis problem. *J Infect Dis* 53:287–303
3. Hilliard JK, Munoz RM, Lipper SL, Eberle R (1986) Rapid identification of herpesvirus simiae (B-Virus) DNA from clinical isolates in nonhuman primate colonies. *J Virol Meth* 13:55–62
4. Huff JL, Barry PA (2003) B-virus (Cercopithecine herpesvirus 1) infection in humans and macaques: potential zoonotic disease. *Emerging Infectious Diseases* 9:246–250
5. Ludwig H, Pauli G, Gelderblom HR, Darai G, Koch RM, Flugel B, Norrild B, Daniel MD (1983) B-Virus (Herpesvirus simiae). In: Roizman B (ed) *The herpesviruses*, Plenum Press, New York, vol 2, pp 385–428
6. Miranda, MB, Handermann M, Darai G (2005) DNA polymerase gene locus of Cercopithecine herpesvirus 1 is a suitable target for specific and rapid identification of viral infection by PCR technology. *Virus Genes* 30:307–322
7. Perelygina I, Zhu L, Zurkuhlen H, Mills R, Borodovsky M, Hilliard J (2003) Complete sequence and comparative analysis of the genome of Herpes B-Virus (Cercopithecine Herpesvirus 1) from a Rhesus monkey. *J Virol* 77:6167–6177
8. Reme T, Jentsch KD, Steinmann J, Kenner S, Buse E, Saurenbrei A, Kaup JF (2009) Recommendations for post exposure prophylaxis after potential exposure to herpes B-Virus in Germany. *J Occup Med Toxicol* 4: 29
9. Sabin AB, Wright WM (1934) Acute ascending myelitis following a monkey bite, with the isolation of a virus capable of reproducing the disease. *J Exp Med* 59:115–136
10. Slomka, MJ, Brown DW, Clewley JP, Bennet AM, Harrington L, Kelly DC (1993) Polymerase chain reaction for detection of herpesvirus simiae (B-Virus) in clinical specimens. *Arch Virol* 131: 89–99

Bwamba-Virus

► Bunyaviren

Cache-Valley-Virus

- ▶ Bunyaviren

California-Enzephalitis

- ▶ Bunyaviren

California-Enzephalitis-Virus

- ▶ Bunyaviren

Calliphora spp.

- ▶ Myiasis-Erreger

Campylobacter

BERNHARD STEINBRÜCKNER

Erreger

Synonym(e)

Entfällt.

Erregerspezies

C. coli, *C. concisus*, *C. curvus*, *C. fetus ssp. fetus*, *C. fetus ssp. venerealis*, *C. gracilis*, *C. helveticus*, *C. hominis*, *C. hyointestinalis ssp. hyointestinalis*, *C. hyointestinalis ssp. lawsonii*, *C. insulaenigrae*, *C. jejuni ssp. doylei*, *C. jejuni ssp. jejuni*, *C. lanienae*, *C. lari*, *C. mucosalis*, *C. rectus*, *C. showae*, *C. sputorum biovar faecalis*, *C. sputorum biovar paraureolyticus*, *C. sputorum biovar sputorum*, *C. upsaliensis*

Taxonomie

Familie: *Campylobacteraceae*

Gattung: Die Familie *Campylobacteraceae* enthält neben den Gattungen *Arcobacter* und *Sulfurospirillum* die Gattung *Campylobacter* mit derzeit 17 Spezies.

Historie

1886 wurden von Th. Escherich erstmals spiralförmige Bakterien bei durchfallkranken Säuglingen und Katzen mikroskopisch beobachtet. Dabei handelte es sich wahrscheinlich um *C. jejuni* bzw. *C. coli*. Eine Anzucht gelang damals nicht und die Entdeckung geriet in Vergessenheit. Erste Beschreibung eines vibrioähnlichen

Erregers (wahrscheinlich *C. fetus ssp. fetus*) als Ursache für das „fieberhafte Verwerfen“ bei Schafen durch McFadyean und Stockmann 1909. Erste Anzucht 1913 aus dem Schaf, Erstisolation beim Menschen durch Vinzent 1947 („*Vibrio fetus*“). Der Zusammenhang mit Durchfallerkrankungen des Menschen wurde über 70 Jahre nach Escherich durch King erneut hergestellt. 1963 Einführung der Gattungsbezeichnung durch Sebald und Veron. Seit 1977 (Einführung von antibiotikahaltigen Selektivmedien) ist die Anzucht ein Routineverfahren in der mikrobiologischen Untersuchung von menschlichen Stuhlproben bei Durchfallerkrankungen. 1991 Abgrenzung der Gattung *Arcobacter* (selten beim Menschen als Infektionserreger isoliert). Die Gattung *Sulfurospirillum* wurde 1993 eingeführt, eine humanpathogene Bedeutung ist derzeit nicht bekannt. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Spezies und Subspezies vorgeschlagen, von welchen bislang nur *C. insulaenigrae* allgemein akzeptiert wurde.

Morphologie

Gebogene, spiral- oder S-förmige gramnegative Stäbchen, 0,2–0,9 µm dick, 0,5–5 µm lang, von älteren Kulturen oder nach Sauerstoffexposition auch kokkoid. Aufgrund ihrer Schlankheit sind sie in der Gram-Färbung häufig nur schwer zu erkennen. Charakteristisch ist eine gute Beweglichkeit (oft „windradartig“), welche vor allem bei Phasenkontrastbetrachtung oder in der Dunkelfeld-Mikroskopie deutlich erkennbar wird. Die Beweglichkeit wird durch je eine uni- oder bipolare Geißel vermittelt, welche aber auch fehlen kann.

Genom

Im Jahr 2000 wurde die Sequenzierung des Genoms von *C. jejuni* NCTC 11168 abgeschlossen, mittlerweile ist das Genom von 8 *Campylobacter* spp. sequenziert. Das ringförmige Chromosom von *C. jejuni* hat einen GC-Anteil von 30,6 % und ist mit 1,64 Megabasen relativ klein. Es kodiert für etwa 1.600 Proteine. Auffällig sind der geringe Anteil von Insertionen und Repeat-Sequenzen sowie das Auftreten von hypervariablen Regionen. Mehrere mit der Pathogenität assoziierte Plasmide wurden beschrieben, u. a. pVir bei blutigen Diarrhoen.

Vermehrung

In vitro: Unter Laborbedingungen benötigen die meisten Arten der Gattung *Campylobacter* zum Wachstum eine mikroaerobe Atmosphäre (5 % O₂, 10 % CO₂, 85 % N₂). Für das Wachstum einiger Arten (*C. sputorum*, *C. concisus*, *C. mucosalis*, *C. curvus*, *C. rectus* und

C. hyointestinalis) ist ein Wasserstoffanteil von ca. 6 % in der Kulturatmosphäre erforderlich. *C. gracilis* wächst ausschließlich unter anaeroben Bedingungen. Die thermophilen *Campylobacter*-Spezies (v. a. *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*) vermehren sich sehr gut auch bei Temperaturen bis 43 °C. Diese Eigenschaft wurde vor der Einführung effektiver Selektivmedien häufig zur verbesserten Selektivität bei der Anzucht genutzt. Zur Anzucht sind zahlreiche unterschiedliche blut- und nicht-bluthaltige Selektivnährmedien verfügbar. Auch Filtrationsmethoden mit Anzucht auf nicht-selektiven Medien sind beschrieben, werden aufgrund des hohen Aufwandes aber nur selten in der Diagnostik eingesetzt. Je nach eingesetztem Medium wachsen *Campylobacter* spp. meist in flachen, unregelmäßig begrenzten Kolonien. Das Koloniematerial erscheint nach Abnahme mit der Öse oft leicht rötlich. Auf bluthaltigen Medien tritt keine Hämolyse ein.

In vivo: Die Vermehrung findet v.a. im Gastrointestinaltrakt kolonisierter Wirtstiere statt, welche selbst nicht erkranken (z. B. Geflügel, Rind, Schaf, Schwein). Bei einer Infektion des Menschen vermehren sich die Erreger im Jejunum, Ileum und Colon. Für die bei Parodontitis auftretenden Spezies *C. concisus*, *C. rectus*, *C. curvus* und *C. showae* ist der Mensch das einzige bekannte Reservoir.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Minimale Infektionsdosis ab ca. 500 Bakterien, meist sind jedoch mindestens 10^4 Bakterien zur Auslösung einer Infektion nötig. Über die Pathogenese ist, nicht zuletzt aufgrund eines fehlenden Tiermodells, noch relativ wenig bekannt. Motilität und Spiralform scheinen eine Rolle beim Durchdringen der Schleimschicht von Jejunum, Ileum und Colon zu spielen. In der Folge vermitteln Oberflächenstrukturen, u.a. der Geißeln, sowie Polysaccharide Adhäsion an das Darmepithel und Kolonisation. Invasion in Darm-Epithelzellen sowie Translokation in die Submukosa wurden beschrieben, Häufigkeit und pathogenetische Bedeutung dieser Vorgänge sind jedoch unbekannt. Wesentliche Pathogenitätsfaktoren sind die Geißeln sowie verschiedene Adhäsine (u. a. PEB1, JlpA, CadF). Etwa 1,5 je 1.000 Fälle sollen mit einer Bakteriämie einhergehen. Tödliche Verläufe sind sehr selten, kommen jedoch vor. Über *Campylobacter*-Toxine wurde eine Vielzahl oft widersprüchlicher Arbeiten publiziert. Wahrscheinlich können *Campylobacter*-Stämme unterschiedliche Toxine wie das CDT (cytolethal distending toxin) produzieren, deren pathogenetische Bedeutung jedoch noch weitgehend unklar ist. Klassische Enterotoxine wie Shiga-Toxin oder Cholera-Toxin wurden bisher nicht nachgewiesen. *C. fetus* und *C. rectus* synthetisieren ein S-(surface-)Layer-Protein, welches über Hemmung der C3b-Bindung zu Serum- und damit zu Phagozytoseresistenz führt. Die hohe Antigenvariabilität wird bei der Serotypisierung basierend auf hitzelablen (HL-) Antigenen nach Lior und hitzesta-

bilen O-Antigenen nach Penner genutzt (160 HL- und 65 O-Serotypen).

C. jejuni und *C. coli*, seltener *C. helveticus*, *C. lari* und *C. upsaliensis* sind Erreger von Enteritis und Enterokolitis. *C. fetus* verursacht, v. a. bei Immunsupprimierten, extraintestinale Infektionen mit Bakteriämie bzw. Sepsis und Absiedlung der Erreger in unterschiedlichen Lokalisationen (Harnwegsinfekte, Meningitis, Endokarditis, Peritonitis, Pankreatitis, reaktive Arthritis, Abort und Neugeborenensepsis sind beschrieben). *C. sputorum* wurde aus Abszessen isoliert, während *C. curvus*, *C. rectus*, *C. gracilis* und *C. showae* mit der Pathogenese der Parodontitis in Zusammenhang gebracht werden.

Erkrankung

Campylobacter-Enteritis

Synonym(e)

Campylobacteriose.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 2–10 Tage, meist 2–5 Tage.

Leitsymptome

Fieberanstieg bis über 40 °C, abdominelle Krämpfe, wässrige Diarrhoen, in bis zu 50 % der Fälle auch schleimig oder mit Blutbeimengung.

Symptome

Der eigentlichen akuten Phase der Erkrankung gehen unspezifische Krankheitserscheinungen voran (Prodromalstadium): Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien sowie allgemeines Krankheitsgefühl. Fieberanstieg, abdominelle Krämpfe und Kreislaufbeschwerden kennzeichnen den Beginn der Erkrankung. Erbrechen ist selten. Hauptsymptom sind die zahlreichen (oft mehr als 10/d) wässrigen, oft auch schleimigen Diarrhoen, teils mit Blutbeimengung. Diese halten meist wenige Tage bis zu einer Woche an und sind üblicherweise selbstlimitierend. Bei Immunsupprimierten kommen länger dauernde Verläufe vor, Dauerausscheider sind außer bei AIDS-Patienten sehr selten.

Pathophysiologie

Am häufigsten finden sich *C. jejuni* (ca. 90 % der Fälle) und *C. coli*, selten *C. helveticus*, *C. lari* und *C. upsaliensis*. In Stuhlproben Erkrankter sind häufig zahlreiche Granulozyten nachweisbar. Zahlreiche Daten sprechen für die Invasivität der Erreger durch Überwindung der tight junctions des Darmepithels. Die eigentliche pathophysiologische Ursache des Leitsymptoms Diarrhoe ist nach wie vor unklar, wahrscheinlich jedoch durch mehrere, z. T. auch wirtsabhängige Faktoren bedingt. Die Erreger werden insgesamt meist für 2 bis 3 Wochen mit dem Stuhl ausgeschieden.

Immunantwort

Anstieg von spezifischen IgG-, IgM- und IgA-Antikörpern im Serum sowie von IgA-Antikörpern im Stuhl nach Infektion. Abfall auf Ausgangswerte bei unkompliziertem Verlauf innerhalb von ca. 4 Wochen. Die Immunität schützt nicht vor Neuinfektionen, die Erkrankung kann jedoch milder verlaufen. Die Antikörper spielen eine wesentliche Rolle bei Folgeerkrankungen: Ca. 3 Wochen nach Beginn der Erkrankung können aseptische reaktive Arthritis, Reiter-Syndrom (Arthritis, Konjunktivitis, Urethritis) oder eine Polyneuroradikulitis (Guillain-Barré-Syndrom, aufsteigende Parese bis zur Atemlähmung) auftreten. Letztere beruht auf einer Antigenverwandtschaft von Strukturen der Core-Region des Lipooligosaccharides von *Campylobacter* (Assoziation mit bestimmten Serotypen, z. B. Penner O:19, O:41) mit Gangliosiden (u.a. GM1, GD1a, GD3) der Schwann'schen Scheiden.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind infektiöse Enteritiden durch andere bakterielle (z. B. Salmonellen, Shigellen, Yersinien) oder virale (z. B. Rota-, Adeno-, Noro-Viren) Erreger zu berücksichtigen

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Enteritis: Stuhlprobe, zur Erhöhung der Nachweissicherheit möglichst kurze Transportzeit zum Labor; extraintestinale Infektionen: in Abhängigkeit von der Lokalisation z. B. Blutkultur, Liquor, Abszesspunktat, Urin; Antikörpernachweis: Serum

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: ► Morphologie.

Kulturelle Anzüchtung: Erfolgt über Filtration auf Blutplatten oder spezielle bluthaltige oder -freie Selektivmedien. Inkubation für 48 h bei 37 °C in mikroaerobem Milieu (5 % O₂, 10 % CO₂, 85 % N₂), für einige *Campylobacter* spp. kann H₂-Zusatz erforderlich sein (► Vermehrung).

Kulturelle und biochemische Identifizierung: Nachweis von Oxidase und Katalase, Kohlenhydrate werden weder fermentiert noch oxidiert. Differenzierungsmerkmale sind H₂S-Bildung, Hippurathydrolyse, Indoxylacetathydrolyse, Nitratreduktion und Wachstum bei 25 und 42 °C. Die Prüfung des Resistenzverhaltens gegen Nalidixinsäure kann bei zunehmender Chinolon-Resistenz nicht mehr als Differenzierungsmerkmal empfohlen werden. Aufgrund der geringen Anzahl zur Verfügung stehender biochemischer Reaktionen sind weitere Differenzierungsmethoden wie die gaschromatographische Auftrennung der Gesamtzellfettsäuren, molekularbiologische Verfahren (PCR, Hybridisierung) oder MALDI-TOF von besonderer Bedeutung.

Typisierung: Serotypisierung nach den Schemata von Lior und Penner (nur in wenigen spezialisierten Labo-

ratorien verfügbar). Molekularbiologische Typisierung mittels Pulsfeld-Gelelektrophorese, RFLP, multilocus sequence typing u. a.

Antigennachweis: Testverfahren zum Nachweis von *Campylobacter*-Antigenen in Stuhlproben sind verfügbar. Vorteil: Gegenüber der Kultur schnelleres Vorliegen des Ergebnisses, Nachteil: z. T. geringere Sensitivität.

Molekularbiologie: Verschiedene Nachweisverfahren (z. B. PCR, FISH) sind beschrieben, werden aber nicht in der Routinediagnostik eingesetzt.

Antikörpernachweis: Nur bei Folgeerkrankungen (reaktive Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom) indiziert. KBR, ELISA und Western Blot stehen zur Verfügung, sind aber noch wenig standardisiert.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von enteropathogenen *Campylobacter* spp. im Stuhl bei Enteritis und Fehlen des gleichzeitigen Nachweises anderer Enteritiserreger kann als beweisend für die Ätiologie gewertet werden. Gleiches gilt für den Nachweis anderer *Campylobacter*-Arten aus primär sterilen Materialien (z. B. Blutkultur, Abszesspunktat).

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Enteritis: Bei unkompliziertem Verlauf lediglich symptomatische Therapie (Volumen- und Elektrolytsubstitution). Bei schwerem (hohes Fieber, blutige Stühle) oder lang anhaltendem Verlauf (> 7 Tage) Gabe von Makroliden. Alternativ Ciprofloxacin oder Tetracyclin (bei Kindern kontraindiziert). Keine Gabe von Motilitätshemmern!

Extraintestinale Infektionen und Bakteriämie (v. a. *C. fetus*): Ampicillin (bei schweren Verläufen zusätzliche Gentamicin), Carbapeneme.

Guillain-Barré-Syndrom: Gabe von Immunglobulinen, Plasmapherese

Resistenz

Ca. 90 % der *C. coli*- und über 95 % der *C. jejuni*-Isolate sind sensibel gegen Makrolide, häufig aber resistent gegen Penicilline und Cephalosporine. In den letzten Jahren starke Zunahme der Resistenz gegen Chinolone (10–20 % in Mitteleuropa, über 50 % in Südeuropa und Asien). Extraintestinale Infektionen durch *C. fetus* können mit Ampicillin, ggf. in Kombination mit einem Aminoglykosid behandelt werden. Insgesamt ist die Methodik der Resistenztestung noch schlecht standardisiert.

Epidemiologie

Verbreitung

Campylobacter spp. sind weltweit verbreitet, in Deutschland ist *Campylobacter* der häufigste bakterielle Durchfallerreger (2008 wurden 64.731 Erkran-

kungen gemeldet; zum Vergleich Salmonellosen: 42.909 Fälle), was einer Inzidenz von 78,7 Erkrankungen je 100.000 Einwohnern entspricht. Der jahreszeitliche Gipfel der Erkrankungen liegt in den Sommermonaten. Die Altersverteilung der Erkrankten zeigt zwei Schwerpunkte bei unter 5- und 25- bis 29-Jährigen.

Wirtsbereich / Reservoir

Wichtigstes Erregerreservoir und häufigste Infektionsquelle sind besiedelte, meist asymptomatische Tiere, v. a. Geflügel, aber auch Rind, Schwein, Schaf, Hund, Katze und Vögel.

Risikogruppen

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

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt hauptsächlich über kontaminierte Lebensmittel, insbesondere Schlachtgeflügel und Rohmilch. Andere tierische Lebensmittel (Rind-, Schweinefleisch) sind aufgrund der anderen Verarbeitungsprozesse seltener Quelle einer Infektion. Eine sekundäre Keimvermehrung in Lebensmitteln ist selten. Berichtet wurden auch Erkrankungen nach Kontakt mit an Diarrhoe erkrankten Katzen und Hunden, Ausscheidungen von Wildvögeln oder Aufnahme von Oberflächenwasser.

Prävention / Impfstoffe

Campylobacter-freie Nutztierbestände werden z. T. angestrebt, sind aber in der Praxis nur schwer zu verwirklichen. Wichtigste Maßnahmen zur Prävention sind Verwendung von einwandfreiem Trinkwasser, strenge Küchenhygiene, Durchgaren von Fleisch und Verzicht auf Rohmilch (zuverlässige Abtötung durch Pasteurisieren). Ein Impfstoff steht nicht zur Verfügung.

Ausbruchmanagement

Da die Übertragung meist über kontaminierte Lebensmittel erfolgt (► Transmission / Vektoren) und eine direkte Infektionskette von Mensch zu Mensch selten ist, sind an das Ausbruchmanagement keine über das übliche Maß hinausgehenden Anforderungen zu stellen. Übliche Hygienemaßnahmen zur Unterbindung fäkal-oralen Übertragung.

Meldepflicht

Der direkte oder indirekte Nachweis darmpathogener *Campylobacter* ist nach § 7 (1) IfSG namentlich zu melden. Weiter ist nach § 6 (1) IfSG der Verdacht auf oder die Erkrankung an einer *Campylobacter*-Enteritis meldepflichtig, sofern eine Person betroffen ist, die in lebensmittelverarbeitenden Bereichen beschäftigt ist

oder zwei oder mehr gleichartige Erkrankungen auftreten, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger am Robert Koch-Institut (Bereich Wernigerode), FG 11 – Bakterielle Infektionen, Burgstr. 37, 38855 Wernigerode; Leitung: Frau PD Dr. A. Flieger, Tel.: 03018 754-2522, -4206; Fax: 03018 754-4207, E-Mail: fliegera@rki.de

Web-Adressen

- http://www.rki.de/cln_169/nn_196658/DE/Content/InfAZ/C/Campylobacter/Campylobacter.html?__nnn=true
- <http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/campylobacter/>
- <http://www.who.int/topics/campylobacter/en/>

Schlüsselliteratur

1. Allos BM, Blaser MJ (2010) *Campylobacter jejuni* and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Hrsg.) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Elsevier Philadelphia, pp 2793–2802
2. Fitzgerald C, Nachamkin I. (2007) *Campylobacter* and *Arcobacter*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (Hrsg.) *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. ASM Press, Washington, pp 933–946
3. Kist M (2001) Die Gattungen *Streptobacillus*, *Campylobacter*, *Arcobacter* und *Helicobacter*. In: Köhler W, Eggert HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G (Hrsg.) *Medizinische Mikrobiologie*, Urban&Fischer Verlag München pp 368–375
4. Kist M (2009) *Campylobacter* und *Arcobacter* spp. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg.) *Mikrobiologische Diagnostik*. 2.Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, pp 565–573

CA-MRSA

- *Staphylococcus aureus*

Canaliculitis lacrimalis

- Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- Propionibakterien

Candida

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Mehr als 150 Synonyme für *C. albicans*, *C. tropicalis*,

ca. 20–50 Synonyme für *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* und *C. krusei*. Bekanntestes Synonym für *C. glabrata*: *Torulopsis glabrata*.

Erregerspezies

C. albicans, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. krusei*, sonstige *Candida*-Spezies.

Taxonomie

Division: *Ascomycota*; Klasse: *Endomycetes*; Familie: *Endomycetaceae*; Gattung: *Candida*; Arten: *C. albicans* (Robin) Berkhout; Teleomorph nicht bekannt. *C. tropicalis* (Castellani) Berkhout; Teleomorph nicht bekannt. *C. parapsilosis* (Ashford) Langeron & Talice; Teleomorph nicht bekannt. *C. guilliermondii* (Castellani) Berkhout var. *guilliermondii*; Teleomorph: *Pichia guilliermondii* Wickerham. *C. guilliermondii* var. *membranifaciens* Lodder & Kreger-van Rij; Teleomorph: *Pichia ohmeri*. *C. glabrata* (Anderson) S. A. Meyer & Yarrow; Teleomorph nicht bekannt. *C. dubliniensis*; Teleomorph nicht bekannt.

Familie: *Sacharomycetaceae*: *C. krusei* (Castellani) Berkhout; Teleomorph: *Issatchenkia orientalis* Kudryavtsev.

Historie

Erste Erwähnung des Mundsoor von Hippokrates im 4. Jahrhundert vor Christus. Erste Beschreibung der Ösophagus-Candidose 1835 von Véron, der zerebralen Candidose 1862 von Zenker. Abgrenzung der Art *C. dubliniensis* von *C. albicans* 1995 durch Sullivan.

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. dubliniensis*: Kulturmorphologie wie *C. albicans*, jedoch auf Guizotiaabbyssinica-Kreatinin-Agar (Staub-Agar) raue Kolonien mit reichlich 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, raue Kolonien. Hefezellen deutlich ellipsoid bis zylindrisch, 4–5 × 2–5 µm. Pseudomyzel robust. Wirtsgewebe: Rundzellen mit Sprossungen, meist größer als in Kultur; Pseudomyzel, bei *C. albicans* und *C. dubliniensis* auch echtes Myzel.

Genom

Diploider Chromosomensatz bei *C. albicans*; ca. 800–900 Gene; ein sexueller Vermehrungszyklus wird angenommen. Chromosomen bei *C. albicans*: R 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7. Von *C. albicans* ist das komplette mitochondriale Genom sequenziert.

Candida-Spezies sind meist haploid, sexuelle Vermehrungszyklen zum Teil bekannt, weshalb Zuordnung zu den Ascomyceten erfolgte. Die Sequenzierung des Genoms von *C. albicans*, *C. glabrata* und *C. tropicalis* erfolgt im Rahmen des NCBI Genome Project (Project ID 9526, 12362 bzw. 12494).

Vermehrung

Vermehrung erfolgt intra- und extrazellulär durch Spross- und Hyphenzellen; Generationszeiten von *C. albicans* kürzer als von anderen Spezies.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Candida sp. sind opportunistische Krankheitserreger. *C. albicans* besitzt das größte Pathogenitätspotenzial. Zur Virulenz beitragende Eigenschaften: Dimorphismus (*C. albicans*, *C. dubliniensis*); Adhäsion an Epithel- und Endothelzellen, Plastikadhärenz; Sekretion lytischer Enzyme: Aspartatproteinasen, Phospholipasen, Lipasen; Variation von Oberflächenantigenen (Phenotypic Switching); Expression wirtsähnlicher Moleküle wie Komplementrezeptoren (Antigenic Mimikry). Expression der einzelnen Faktoren variabel, z. T. in Abhängigkeit der Erregerlokalisierung, Infektionsphase sowie Immunstatus.

Erkrankungen

1. Oberflächliche Candidose

Synonym(e)

Intertriginöse, genitale, perineale, interdigitale Candidose, Candidose der Schleimhaut, Soor der Mundschleimhaut, Soorösophagitis, Vaginitis, Vulvitis, Kolpitis, Balanitis.

Inkubationszeit

Unbekannt, da meist endogene Infektion.

Leitsymptome

Weißliche Beläge in Hautfalten oder auf Schleimhäuten.

Symptome

Intertriginöse Candidose: Juckreiz, Rötung und Erosionen in Hautfalten, interdigital oder in Zehenzwischenräumen; Paronychie: schmerzhafte Rötung und Schwellung des Nagelwalls mit Entleerung eines eitrigen Sekretes, Übergang auf die Nagelplatte möglich. Vulvovaginale Candidose: Juckreiz oder Brennen und weißliche Beläge auf geröteter Vaginalschleimhaut, Fluor. Beim Mann *Candida*-Balanitis mit Rötung der Eichel und Vorhaut. Mundsoor/Soorösophagitis: abstreifbare, schmierig-weißliche Beläge der Mund- und

Ösophagus-Schleimhaut, andernfalls rote scharf begrenzte Läsionen am harten Gaumen und Zungenrund. Anguläre Cheilitis: Fissuren mit Auflagerungen in Mundwinkel. Bei Soorösophagitis Rötung und Schwellung der Schleimhaut mit weißen Auflagerungen, Sodbrennen, retrosternaler Schmerz, Dysphagie.

Pathophysiologie

Candidose der Haut entwickelt sich bevorzugt in Arealen mit hoher Feuchtigkeit und mechanischer Belastung (submammär, interdigital, im Inguinalbereich, Windelbereich). Massenhafte Vermehrung der Pilzzellen auf und in der Epidermis lässt durch lokale entzündliche Reaktionen nässende Erytheme mit leichter oberflächlicher Schuppung entstehen sowie Maculae am Herdrand. Histologisch finden sich neben Hefezellen auch Hyphenzellen, die in die meist vorgeschädigte Epidermis invadieren. Eitrige, pustuläre Veränderungen sind Hinweis auf eine bakterielle Superinfektion.

Vulvovaginale Candidose: Diabetes, Schwangerschaft sowie orale Kontrazeptiva begünstigen eine massenhafte Vermehrung von Pilzzellen. Durch Sekretion gewebelytischer Enzyme, insbesondere saurer Aspartatproteasen Schädigung des Vaginalepithels und lokale entzündliche Reaktion, ödematöse Schwellung und Rötung der Vulva.

Mundsoor/Soorösophagitis: Der ansonsten zur normalen Mundflora gehörende Pilz entfaltet sein pathogenetisches Potenzial bei Störung der Schleimhautbarriere, Stoffwechselerkrankungen, die u. a. die Sekretbeschaffenheit beeinflussen, bei anatomischen Veränderungen und Immunsuppression. Pilzzellen vermehren sich auf der Schleimhaut und invadieren in Hyphenform das Plattenepithel. Es entstehen intra- und subepitheliale Mikroabszesse, Gewebenekrosen und Fibrinbeläge.

Immunantwort

Keine wirksame Immunreaktion nach Infektion.

Differenzialdiagnose

Ausschlüsse von Erkrankungen bakterieller, parasitärer oder viraler Genese sind bei oberflächlichen Candidosen notwendig, da die Krankheitsbilder wenig spezifisch sind. Die Art der Prädisposition oder Grundkrankheit kann richtungsweisend sein.

2. Intraabdominelle Candidose

Synonym(e)

Tiefe Candidose, tertiäre Peritonitis.

Inkubationszeit

Unbekannt, da oft endogene Infektion.

Leitsymptome

Peritonitis.

Symptome

Peritonitis.

Pathophysiologie

Meist tertiäre Peritonitis nach Darmoperation, Perforation oder bei CAPD via besiedelte Peritonealkatheter.

Immunantwort

Keine wirksame Immunreaktion nach Infektion.

Differenzialdiagnose

Andere, Peritonitis verursachende Erreger.

3. Systemisch disseminierte Candidose

Inkubationszeit

Unbekannt, da meist endogene Infektion.

Leitsymptome

Fieber, uncharakteristisches Krankheitsbild.

Symptome

Sepsis mit möglicher Absiedelung in Auge (Endophthalmitis, Chorioretinitis), Hirn (basale Meningitis, Meningitis mit intraparenchymalen Abszessen, Enzephalitis), Knochen (Osteomyelitis), Leber (chronische Entzündung mit multiplen Abszessen), Nieren (interstitielle Nephritis), Herz (Endokarditis mit Besiedelung der Herzklappen, Perikarditis). Besiedelung von Plastikimplantaten (Katheter, Herzklappen etc.) mit Gefahr der Dissemination.

Pathophysiologie

Nach Einschwemmung der Pilze in die Blutbahn Absiedelung in allen Organen möglich, insbesondere aber in Nieren, Gehirn, Myokard, Auge, Milz und Leber. Im Gewebe entstehen multiple Mikroabszesse.

Immunantwort

Granulozyten sind wichtige Abwehrzellen, mitentscheidend für Prävention der systemischen Dissemination. Mononukleäre Phagozyten müssen aktiviert werden (IFN γ – hauptsächlich aus CD4+, aber auch CD8+ und NK-Zellen), um phagozytierte Candidazellen abtöten zu können. Reduktion der CD4+ Zellen mit Auftreten von Soorösophagitis korreliert. Antikörperproduktion bei immunkompetenten Menschen vorhanden, Unterscheidung zwischen Schleimhautbesiedelung, Infektion und Dissemination kaum möglich, Protektion durch Antikörper fraglich.

Differenzialdiagnose

Andere opportunistische Infektionen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Je nach Lokalisation Abstriche, Gewebeprobe, Blutkulturen (spezielle Medien), Katheterspitzen, Urin, Trachealsekret etc.

Diagnostische Verfahren

Bei Materialien aus nicht sterilen Kompartimenten muss bakterielle Begleitflora eliminiert werden (Antibiotika im Kulturmedium). Kultur und Mikroskopie ► Morphologie. Artdifferenzierung nach mikroskopischen und biochemischen Merkmalen.

Antigen-Nachweis im Blut: Kommerzialisierter Test, Detektion von zirkulierendem β -1,5 Oligomannosid von *C. albicans*; für Screening von Risikopatienten einsetzbar, negativer Testausfall schließt disseminierte bzw. Organmykose aber nicht aus.

Nachweis systemischer Candida-Infektionen mittels PCR wird heute in den Zentren angeboten.

Antikörper-Nachweis. Kommerzialisierter Tests: Indirekter Hämagglutinationstest (HAT), Indirekter Immunfluoreszenz (IFT). HAT und IFT erfassen wegen Antigengemeinschaft Antikörper gegen Zellwandmannane von *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* und *C. glabrata*. Präzipitationsreaktionen weisen AK gegen intrazelluläres Proteinantigen nach. ELISA zum Nachweis von Antikörpern verfügbar.

Candida-Serologie ist zum Monitoring von lebensbedrohlichen Candidosen bei Patienten mit regelrechter Immunantwort hilfreich, bei immunsupprimierten Patienten sowie in der Dermatologie und Gynäkologie verzichtbar.

Befund / Interpretation

Histopathologischer und kultureller Pilznachweis aus Sterilkompartimenten ist pathognomonisch. Ätiologische Bedeutung aus Nichtsterilkompartimenten ist wegen des Candida-Kommensalismus beim Menschen kritisch zu bewerten, hier Quantifizierung sinnvoll und individuelle Beurteilung notwendig.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Candidosen der Haut: lokal Nystatin, Azole (Clotrimazol, Miconazol, Bifonazol u. a.), Ciclopiroxolamin, Naftifin; begünstigende Faktoren beseitigen (abgeschlossenes feucht-warmes Milieu).

Genitalcandidose: lokal Nystatin, Azole, Ciclopiroxolamin, Povidon-Jod; systemisch Fluconazol (1 × 150 mg) oder Itraconazol (2 × 200 mg). Partnermitbehandlung.

Mundsoor: lokal Nystatin-Suspension (100.000 E alle 3–6 Stunden), Lutschtabletten mit Amphotericin B oder Miconazol.

Bei AIDS und Soorösoophagitis systemische Therapie mit Fluconazol oder Itraconazol, Dosierung in Abhängigkeit von nachgewiesener Spezies und Azol-Empfindlichkeit oder mit Caspofungin (70 mg am Tag 1, danach 50 mg/d). Systemisch disseminierte oder invasive Candidosen: Fluconazol (400 mg/d) oder Itraconazol (400 mg/d) bei *C. albicans* u. a. empfindlichen Spezies. Fluconazol (600–800 mg/d) bei *C. tropicalis*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis* und *C. glabrata*, später Korrektur entsprechend Antimykogramm. *C. krusei*

ist Fluconazol und oft Flucytosin resistent. Voriconazol bei Fluconazol resistenten Spezies (2 × 200 mg i.v. bzw. 3–4 mg/kg 2 × täglich, bei Körpergewicht < 40 kg 2 × 100 mg/d; loading dose: 2 × 6 mg/kg. Caspofungin bei nicht neutropenischen Patienten (70 mg am Tag 1, danach 50 mg/d). Besiedelte Plastikimplantate (Herzklappen, Katheter) sollten entfernt werden.

Resistenz

Diverse Resistenzen gegen die Azole sind durch Auswertung zu ermitteln.

Epidemiologie

Verbreitung

Besiedelung des Menschen mit *C. albicans* während und kurz nach Geburt beginnend. Infektion erfolgt deshalb meist endogen bei entsprechender Disposition. Oft nosokomiale Infektionen, bei prädisponierender Grundkrankheit hohe Morbidität und Mortalität.

Wirtsbereich / Reservoir

C. albicans und wahrscheinlich auch *C. dubliniensis* existiert auf Haut und Schleimhaut des Menschen als Kommensale. *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* und *C. glabrata* primär in der Natur vorkommend, zeitweilig Kommensalen bei Mensch und anderen Warmblütern. Terrestrisches und aquatisches Habitat vieler Candida-Spezies außer *C. albicans*.

Risikogruppen

Für Haut- und Schleimhaut-Candidosen: Früh- und Neugeborene, Kleinkinder (Windelbereich), Patienten mit konsumierender Grundkrankheit und/oder Abwehrschwäche, unter Antibiotikatherapie, mit großflächigen Hautverletzungen (bes. Verbrennung), Diabetiker, Atopiker.

Für tief lokalisierte und disseminierte Candidosen: Neutropenie jedweder Genese, infektabwehrgeminderte Patienten vielfältiger Genese (bes. Transplantierte), Patienten in Intensivtherapie mit Antibiotikatherapie, Beatmung und/oder zentralem Venenkatheter, Herzchirurgie (künstliche Klappen), Abdominalchirurgie, CAPD.

Transmission / Vektoren

Candidosen entwickeln sich bei Störungen der Barrierefunktion von Haut bzw. Schleimhaut größtenteils aus dem patienteneigenen kommensalen Reservoir (endogene Infektion), seltener durch Einbringen extern kontaminierter Materialien (z. B. Infusionslösungen) oder durch andersartige Schmierinfektionen (exogene Infektion).

Prävention / Impfstoffe

Bei Risikopatienten, Fieber unklarer Genese und Nichtansprechen auf Antibiotika, zusätzlich Therapie mit Antimykotika. Prophylaxe in Neutropeniephase

(< 1.000/mm³) und in anderen Risikosituationen (z. B. Abdominalchirurgie) z. B. mit Fluconazol.

Meldepflicht

Keine Meldepflicht des Erregers. Ausnahme: Erfassungspflicht besonderer Antimykotikaresistenzen in Krankenhäusern.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- NRZ für Systemische Mykosen an der Universitätsklinik Göttingen, Abteilung für Bakteriologie, Kreuzbergweg 57, 37075 Göttingen

Web-Adressen

- <http://www.bakteriologie.uni-goettingen.de/>
- <http://www.cathouse4.freeseerve.co.uk/mycol.htm>
- <http://alces.med.umn.edu/candida.htm>
- <http://www.dsmz.de/species/gn300167.htm>
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/candidiasis.html>
- <http://hivinsite.ucsf.edu>
- <http://www.current-drugs.com/news/ICAAC40R9.htm>
- <http://www-cme.erep.uab.edu/onlineCourses/fungal/ID0047.html>

Schlüsselliteratur

1. Coleman DC, Sullivan DJ, Bennett DE, Moran GP, Barry HJ, Shanley DB (1997) Candidiasis: the emergence of a novel species, *Candida dubliniensis*. *AIDS* 11:557–567
2. Costanzo MC, Arnaud MB, Skrzypek MS, Binkley G, Lane C, Miyasato SR, Sherlock G (2006) The *Candida* Genome Database: facilitating research on *Candida albicans* molecular biology. *FEMS Yeast Res* 6, pp 671–684
3. Jones T et al. 2004. The diploid genome sequence of *Candida albicans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(19):7329–7334
4. Tzung KW et al. (2001) Genomic evidence for a complete sexual cycle in *Candida albicans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(6):3249–3253
5. Wahyuningsih R., Freisleben H.-J., Sonntag H.-G., Schnitzler P. (2000). Simple and rapid detection of *Candida albicans* DNA in serum by PCR for diagnosis of invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 38:3016–3021.

Candidiasis

- ▶ *Candida*

Candiru-Virus

- ▶ Bunyaviren

Canicola-Fieber

- ▶ Leptospiren

Capillaria spp.

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Capillariasis

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Capnocytophaga

MARDJAN ARVAND

Erreger

Synonym(e)

Frühere Bezeichnungen von *C. ochraceae* sind u. a. *Fusiformis nucleatus* var. *ochraceus*, *Bacteroides oralis* var. *elongatus*, *Bacteroides ochraceus* und *Ristella ochracea*.

Erregerspezies

C. ochraceae, *C. gingivalis*, *C. sputigena*, *C. haemolytica*, *C. granulosa*, *C. canimorsus* und *C. cynodegmi*.

Taxonomie

Familie *Flavobacteriaceae*. Die Gattung *Capnocytophaga* besteht aus 7 Arten.

Historie

C. ochraceae wurde erstmals 1956 von Prévot an zwei Isolaten aus eitrigem Sputum und aus dem Abszess einer Katze beschrieben.

Morphologie

Schlankes fusiformes oder fadenförmiges gramnegatives Stäbchen, teilweise gebogen oder coccoid, gleitende (taumelnde) Beweglichkeit.

Genom

Die komplette Genomsequenz von *C. canimorsus* ist in GenBank unter der Accession-Nr. CP001632.1 hinterlegt.

Vermehrung

Langsames Wachstum auf Blut- oder Kochblut-Agar in anaerober oder mikroaerophiler Atmosphäre (5–10 % CO₂). Nach 2–4 Tagen kleine, flache, raue, teilweise gelblich pigmentierte Kolonien, in den Agar eingesunken, mit unregelmäßigem Rand und Schwärmzonen oder mit glattem Rand und glatter Oberfläche.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Keine Daten verfügbar.

Erkrankungen

1. Haut- und Weichteilinfektionen

Haut- und Weichteilinfektionen nach Hunde- bzw.

Katzenbiss oder -kontakt, meist durch *C. canimorsus*. Davon ausgehend können sich Sepsis (häufig bei splenektomierten Patienten), Endokarditis, Meningitis, Augeninfektionen etc. entwickeln. *C. ochracea* und andere *Capnocytophaga* species wurden vereinzelt als Erreger von Sepsis, Endokarditis, Peritonitis und Osteomyelitis isoliert.

Inkubationszeit

Keine Daten verfügbar.

Leitsymptome

► Wundinfektion, Endokarditis.

Symptome

► Wundinfektion, Endokarditis.

Pathophysiologie

Capnocytophaga ist Bestandteil der Schleimhautflora von Mensch und Tier und kann nach hämatogener Verbreitung Infektionen an Herzklappen, Meningen und weiteren Organen verursachen.

Immunantwort

Keine Daten verfügbar.

Differenzialdiagnose

► Wundinfektion, Endokarditis durch andere Erreger.

2. Parodontitis

C. ochraceae, *C. gingivalis*, *C. sputigena* sind mit Parodontitis assoziiert.

Synonym(e)

Parodontitis.

Inkubationszeit

► Parodontitis (Aggregatibacter).

Leitsymptome

► Parodontitis (Aggregatibacter).

Symptome

► Parodontitis (Aggregatibacter).

Pathophysiologie

► Parodontitis (Aggregatibacter).

Immunantwort

Keine Daten verfügbar.

Differenzialdiagnose

Parodontitis durch andere Erreger.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blutkultur bei Endokarditis, Sepsis, Osteomyelitis und anderen systemischen Infektionen. Liquor cerebrospinalis

und Blutkultur bei Meningitis. Gewebeprobe, Punktat bzw. Abstrich bei lokalen Infektionen.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Direkter Nachweis des Erregers im Grampräparat. Kultur stellt das Routineverfahren im mikrobiologischen Labor dar. Capnocytophaga wächst auf Blut- oder Kochblut-Agar, nicht aber auf McConkey-Agar. Oxidase- und Katalasereaktion variabel, indolnegativ, schwache Fermentation von Kohlenhydraten. Molekularbiologische Methoden zum Nachweis und zur Identifizierung der bakteriellen DNA (Nukleinsäureamplifikation, Sequenzierung) finden in besonderen Fällen Anwendung.

Befund / Interpretation

Nachweis aus primär sterilen Untersuchungsmaterialien wie Blut, Herzklappe, Abszesspunktat spricht für die kausale Rolle des Erregers, während der Nachweis aus mit Normalflora besiedelten Proben meist eine Kolonisation anzeigt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

In vitro häufig empfindlich gegen Breitspektrum-Cephalosporine, Carbapeneme, Fluorchinolone, Chloramphenicol, Erythromycin, Clindamycin.

Resistenz

Teilweise resistent gegen Cotrimoxazol und Aminoglykoside, i. d. R. resistent gegen Metronidazol und Aztreonam.

Epidemiologie

Verbreitung

Der Erreger kommt weltweit vor.

Wirtsbereich / Reservoir

Einige Capnocytophaga Arten gehören der physiologischen Rachenflora des Menschen an. *C. canimorsus* und *C. cynodegmi* besiedeln den Rachenraum von Hunden und Katzen.

Risikogruppen

Immunsupprimierte, v. a. Patienten mit Granulozytopenie oder Asplenie. Ein erhöhtes Risiko für Endokarditis besteht bei Vorschädigung der Herzklappen, Trägern künstlicher und biologischer Herzklappen und Conduits, nach Shuntanlage sowie nach durchgemachter bakterieller Endokarditis.

Transmission / Vektoren

Die Infektion ist i. d. R. endogen bei den Spezies, die zur physiologischen Standortflora des Menschen gehören. Andere Arten können durch Hund- bzw. Katzenbiss oder Speichel übertragen werden.

Prävention / Impfstoffe

Bei vorgeschädigten Herzklappen wird eine antibioti-

sche Endokarditisprophylaxe bei chirurgischen bzw. zahnärztlichen Eingriffen empfohlen.

Ausbruchsmangement

Keine Daten verfügbar.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Keine.

Web-Adressen

- http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2004-10_s2_endokarditis.pdf
- <http://www.chirurgie-portal.de/zahnmedizin/parodontose-parodontitis.html>

Schlüsselliteratur

1. Pers C, Gahrn-Hansen B, Frederiksen W (1996) Capnocytophaga canimorsus septicemia in Denmark, 1982-1995: review of 39 cases. Clin Infect Dis 23:71-75. Review
2. Steinberg JP, Del Rio C (2005) Other gram-negative and Gram-variable bacilli. In: Mandell, Douglas and Bennett's (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edn. Churchill Livingstone, New York

Carajas-Virus

- ▶ Vesiculovirus

Caraparu-Virus

- ▶ Bunyaviren

Cardiobacterium

MARDJAN ARVAND

Erreger

Erregerspezies

Cardiobacterium hominis, *C. valvarum*.

Taxonomie

Genus *Cardiobacterium* gehört der Familie *Cardiobacteriaceae* an. *C. hominis* gehört der HACEK-Gruppe an.

Historie

C. hominis wurde 1964 von Slotnick und Dougherty als Erreger von Endokarditis beschrieben und war lange die einzige Art der Gattung *Cardiobacterium*. *C. valvarum* wurde erstmalig 2004 von Han et al. als Endokarditiserreger beschrieben.

Morphologie

Schlankes, gramnegatives Stäbchen mit grampositiv erscheinenden Polkappen, pleomorph, einzeln, in Paaren, Ketten oder Rosetten gelagert. Unbeweglich.

Genom

Die Sequenz des 16S rRNA-Gens ist in GenBank unter der Accession-Nr. M35014 verfügbar.

Vermehrung

Cardiobacterium wächst unter mikroaerophilen (5–10 % CO₂) oder anaeroben Bedingungen auf Blut- bzw. Kochblutagar. Nach 2–4 Tagen kleine konvexe, runde Kolonien, opaleszierend ohne oder mit leichter β-Hämolyse, die später flach und trocken werden, netzartig konfluieren und in den Agar einsinken.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Keine Daten verfügbar.

Erkrankung

C. hominis ist meist mit Endokarditis assoziiert, seltener mit Meningitis oder anderen eitrigen Infektionen. Der Erreger wurde ferner aus dentalen Plaques und bei Parodontitis isoliert.

Synonym(e)

Keine Daten verfügbar.

Inkubationszeit

Keine Daten verfügbar.

Leitsymptome

Fieber und neu aufgetretenes Herzgeräusch bei Endokarditis.

Symptome

Weitere Symptome der Endokarditis können eine Splenomegalie, Petechien, Hämaturie und andere Zeichen der Embolisation sowie eine Anämie sein.

Pathophysiologie

Cardiobacterium ist Bestandteil der Schleimhautflora des Menschen und kann nach hämatogener Verbreitung Infektionen der Herzklappen, Meningen, etc. verursachen.

Immunantwort

Keine Daten verfügbar.

Differenzialdiagnose

Endokarditis durch andere Erreger.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blutkultur bei Endokarditis und Sepsis. Liquor cerebrospinalis und Blutkultur bei Meningitis. Gewebeprobe, Punktat bzw. Abstrich bei lokalen Infektionen.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Direkter Nachweis des Erregers im Gram-Präparat. Kultur stellt das Routineverfahren im mikrobiologischen Labor dar. *Cardiobacterium* wächst auf Blut- oder Kochblut-, nicht aber auf Mc-Conkey-Agar und ist i. d. R. katalasenegativ und oxidasepositiv. Indol wird produziert (teilweise nur schwach), Glucose und andere Kohlenhydrate werden fermentiert. Molekularbiologische Methoden zum Nachweis und zur Identifizierung der bakteriellen DNA (Nukleinsäureamplifikation, Sequenzierung) finden in besonderen Fällen Anwendung.

Befund / Interpretation

Nachweis aus primär sterilen Untersuchungsmaterialien wie Blut, Herzklappe, Abszesspunktat spricht für die kausale Rolle des Erregers, während der Nachweis aus mit Normalflora besiedelten Proben meist eine Kolonisation anzeigt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Normalerweise besteht gute *in-vitro*-Empfindlichkeit gegen viele Antibiotika. Zur empirischen Therapie der Endokarditis werden Cephalosporine der 3. Generation (Ceftriaxon, Cefotaxim), z. T. in Kombination mit Aminoglykosiden empfohlen.

Resistenz

β -Laktamase produzierende Stämme wurden beschrieben.

Epidemiologie

Verbreitung

Der Erreger kommt vermutlich weltweit vor.

Wirtsbereich / Reservoir

Bestandteil der physiologischen Standortflora des oberen Respirationstrakts des Menschen.

Risikogruppen

Ein erhöhtes Risiko für Endokarditis besteht bei Vorschädigung der Herzklappen, Trägern künstlicher und biologischer Herzklappen und Conduits, nach Shuntanlage sowie nach durchgemachter bakterieller Endokarditis.

Transmission / Vektoren

Die Infektionen entstehen i. d. R. endogen, d. h. sie gehen von der körpereigenen Normalflora aus.

Prävention / Impfstoffe

Bei vorgeschädigten Herzklappen wird eine antibiotische Endokarditisprophylaxe bei chirurgischen bzw. zahnärztlichen Eingriffen empfohlen.

Ausbruchsmangement

Keine Daten verfügbar.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Keine.

Web-Adressen

- http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2004-10_s2_endokarditis.pdf

Schlüsselliteratur

1. Han XY, Meltzer MC, Woods JT, Fainstein V (2004) Endocarditis with Ruptured Cerebral Aneurysm Caused by *Cardiobacterium valvarum* sp. nov. *Journal of Clinical Microbiology* 42:1590–1595
2. Steinberg JP, Del Rio C (2005) Other gram-negative and Gram-variable bacilli. In: Mandell, Douglas and Bennett's (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th edn. Churchill Livingstone, New York

Cardioviren

HANS-PETER GRUNERT, HEINZ ZEICHHARDT

Erreger

Erregerspezies

Enzcephalomyokarditis-Virus und *Theilovirus*

Taxonomie

Genus *Cardiovirus* in der Familie der *Picornaviridae* mit den weiteren Genera: *Enterovirus*, *Rhinovirus*, *Aphthovirus*, *Hepatovirus*, *Parechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus* und *Teschovirus*. Für eine kurze Übersicht zu Infektionen des Menschen durch Aphthoviren (Maul- und Klauenseuche-Virus) und Kobuviren (Aichivirus) ▶ *Enterovirus* 68–71 und andere Enteroviren.

Nach dem Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2005) werden die Cardioviren in die Spezies *Enzcephalomyokarditis-Virus* und *Theilovirus* eingeteilt. Zur Spezies *Enzcephalomyokarditis-Virus* zählen die Stämme Columbia-SK-Virus, Enzcephalomyokarditis-Virus (EMCV), Maus-Elberfeld-Virus und Mengovirus. Zur Spezies *Theilovirus* gehören die Stämme Theiler's-Murine-Enzcephalomyelitis-Virus (TMEV mit GDVII, FA, Ask-1, TO, BeAn, DA), Vilyuisk-Human-Enzcephalomyelitis-Virus, Saffold-Viren (SAFV) und Theiler-like virus of rats.

Die taxonomische Einteilung basiert u. a. auf den Aminosäure-Identitäten in den Regionen P1 sowie 2C und 3CD (jeweils > 70 %). Bezogen auf das gesamte Virusgenom besteht zwischen den einzelnen Spezies des Genus *Cardiovirus* eine Sequenzhomologie von > 50 %.

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

cardio: von griech. *kardia* = Herz

Historie

Ab dem Jahr 1939 wurden bei den Anzüchtungsexperimenten in Tieren zum Nachweis des Erregers der Poliomyelitis u. a. von Jungeblut, Sanders und Dalldorf verschiedene tierpathogene Viren gefunden, die in Mäusen, Hamstern, Affen und anderen Tieren u. a. Enzephalitis und Paralyse hervorriefen. 1945 wurde aus Affen mit Myokarditis durch Helwig und Schmidt/USA ein Virus isoliert, das in inokulierten Mäusen fatale Paralyse und Myokarditis hervorrief. Diese neuen Virusisolate wurden als Enzephalomyokarditis-Viren (EMCV) bezeichnet und ließen sich durch ihre gemeinsamen antigenen Eigenschaften als eigener EMCV-Serotyp von den Theiloviren 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-Enzephalomyelitis-Virus (= Maus Elberfeld Virus) nachgewiesen.

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-Enzephalomyelitis-Virus (TMEV) bezeichnet. Später wurden von Theiler ursprünglich gefundene Isolate als TO (Theiler's original) Stämme bezeichnet. Vilyuisk-Human-Enzephalomyelitis-Virus (VHEV) wird für ein gehäuftes Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen bei der yakutischen Bevölkerung im Vilyuy-Flusstal in Sibirien verantwortlich gemacht. VHEV gehört zu den Theiloviren und wurde zwischen 1954 und 1957 aus dem Liquor eines Patienten isoliert und in Mäusen vermehrt. Ab 2007 wurden Infektionen mit Saffold-Virus (SAFV), einem neuen Theilovirus, vorwiegend bei Kindern mit feibrigen respiratorischen und gastrointestinalen Symptomen, in einigen Fällen auch mit Polio-ähnlichen Paresen, in Deutschland, Brasilien, Kanada sowie Süd- und Südostasien beschrieben.

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 (▶ 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.

Cardioviren sind wie Enteroviren an die Bedingungen bei der Passage des Magen-Darmtraktes angepasst (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 wie Polioviren wegen der fehlenden Lipidhülle resistent gegen lipidlösende Mittel. Zur Inaktivierung ▶ Polioviren.

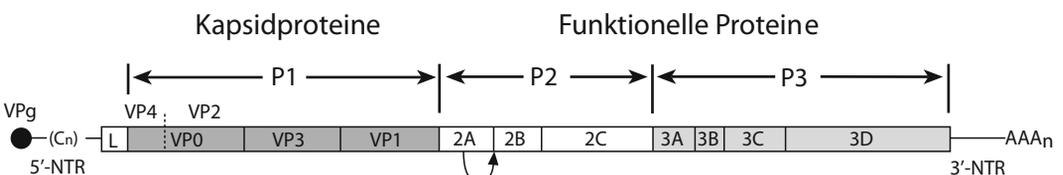
Genom

Die Genomorganisation der einzelsträngigen Plus-Strang-RNA gleicht im Wesentlichen der von den Entero- und Rhinoviren, die Cardioviren enthalten jedoch zusätzlich eine Leadersequenz (▶ Abb. 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 Enzephalomyokarditis-Virus (EMCV) ist ca. 7.840 Nukleotide und die von Theiler's-Murine-Enzephalomyelitis-Virus (TMEV) ca. 8.100 Nukleotide lang. In der 5'-terminalen nichttranslatierten Region (5'-NTR, 833 Nukleotide bei EMCV und 1.064 Nukleotide bei TMEV) hat Enzephalomyokarditis-Virus einen Poly-Cytosin-Abschnitt (Poly-C-Tract; 80–250 Cytosine).

Für Einzelheiten zur Genomstruktur und Prozessierung der viralen Proteine ▶ Abb. 1.

Die Enteroviren (Poliovirus, Coxsackieviren, Echoviren und Enteroviren 68–71 und andere Enteroviren) und die humanen Rhinoviren haben eine gleiche Genomorganisation, besitzen jedoch keine Leader (L-) Sequenz und können in der Länge der kodierenden und nicht kodierenden Bereiche der jeweiligen RNAs voneinander abweichen (▶ Polioviren). Für Nukleinsäuresequenzen von einzelnen Enteroviren siehe GenBank, National Institute of Health: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucleotide>; Picornavirus Study Group: <http://www.picornastudygroup.com/>.

Die Genomkarte zeigt die einzelsträngige virale Plus-Strang-RNA (EMCV ca. 7.840 Nukleotide, TMEV ca. 8.100 Nukleotide) mit den kodierenden Bereichen (Kästen) und den nichttranslatierten Regionen am 5'-



▣ **Abb. 1.** Genomorganisation von Cardioviren

und 3'-Terminus (5'-NTR und 3'-NTR) (siehe Rueckert, 1996). An das 5'-terminale Uracil der RNA ist das kleine hydrophobe Protein VPg (Virus Protein Genome Linked, 2,4 kDa) 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; 80-250 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 3 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 Enteroviren eine Beteiligung der RNA postuliert wird.

Die Enteroviren (Poliovirus, Coxsackieviren, Echoviren 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 voneinander abweichen (► Polioviren).

Vermehrung

Die akute Virusvermehrung findet in den Epithelzellen des Darms statt. Es wird davon ausgegangen, dass analog zur Poliovirus-Infektion (► Polioviren) das Virus über eine Virämie zum Erfolgsorgan (z. B. ZNS) transportiert wird.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

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 (► Polioviren). Der Zelltropismus wird durch virusspezifische Rezeptoren geregelt. Für EMCV-Viren sind Glykophorin 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 Anheftungsstelle für den Rezeptor. Die wesentlichen Schritte des viralen Reproduktionszyklus zeigen für EMCV-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 EMCV-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

1. Erkrankung beim Menschen

► Tab. 1.

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

Klinische Syndrome beim Menschen (selten)	Viren (Stämme)
Drei-Tage-Fieber	EMCV
Aseptische Meningitis, polioähnliche Paralyse	EMCV
Guillain-Barré Syndrom	EMCV
Fieberhafte Erkrankungen mit ZNS-Beteiligung (Enzephalitis)	Mengovirus
Neurodegenerative Erkrankungen	VHEV
Fieberhafte respiratorische Erkrankung	SAFV
Gastroenteritis	SAFV
Polio-ähnliche Parese	SAFV

Inkubationszeit

Da Infektionen mit Cardioviren beim Menschen selten auftreten, fehlen detaillierte Angaben zur Inkubationszeit.

Leitsymptome

Fieberhafte Infekte und Erkrankungen des zentralen Nervensystems beim Menschen.

Symptome

Infektionen mit Enzephalomyokarditis-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) einher ging. Neutralisationstests mit Serumpaaren zeigten einen Titeranstieg bei den Erkrankten. G. Dick, der als erster 1948 in Uganda das Mengovirus bei gefangenen paralytischen Rhesusaffen isolierte, erlitt selbst eine akute fieberhafte Erkrankung mit Enzephalitis (Virusnachweis aus dem Blut und signifikanter Titeranstieg von neutralisierenden Antikörpern). Danach wurde mehrfach EMC-Virus bei Patienten mit aseptischer Meningitis, einer Poliomyelitis-ähnlichen Paralyse oder Guillain-Barré-Syndrom nachgewiesen. Das Vilyuisk-Human-Enzephalomyelitis-Virus (VHEV) wird für ein gehäuftes Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen in Sibirien bei Yakuten verantwortlich gemacht. Fieberige respiratorische und gastrointestinale Symptome, in einigen Fällen auch Polio-ähnliche Paresen, wurden in den letzten Jahren bei Kindern in Deutschland, Brasilien, Kanada sowie Süd- und Südostasien mit Saffold-Virus-(SAFV-) Infektionen assoziiert.

Pathophysiologie

► Vermehrung und ► Pathogenität.

Immunantwort

Für die Antigenität und Immunantwort bei Cardiovirus-Infektionen des Menschen liegen nur wenige Ergebnisse vor. Es zeigt sich, dass nach Infektion mit EMC-Viren die humorale Immunantwort ähnlich wie nach Poliovirus-Infektionen abläuft (► 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 viruspezifische T-Zellantwort, DTH und Makrophagen vermittelte Demyelinisierung werden für die der Multiplen 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.

Differenzialdiagnose

Fieberhafte Erkrankungen mit ZNS-Beteiligung wie aseptische Meningitis und Poliomyelitis ähnliche Pa-

ralyse können auch durch Enteroviren hervorgerufen werden. Zur Differenzialdiagnostik ► Polioviren, ► Coxsackieviren, ► Echoviren und Parechoviren sowie ► Enteroviren 68–71 und andere Enteroviren. Zur Differenzierung von Meningitis bzw. Paralyse, für die andere Viren verantwortlich sein können, sind *Mumpsvirus*, Herpes-simplex-Viren und (seltener) andere Viren der Herpesvirusfamilie, *Frühsummer-Meningoenzephalitis-Virus* sowie das *Lymphozytäre Choriomeningitis-Virus* in Betracht zu ziehen.

2. Erkrankung bei Nagetieren, Affen und anderen Tieren

► Tab. 2.

Enzephalomyokarditis-Viren rufen in oral infizierten Mäusen, Ratten und Meerschweinchen häufig Infektionen hervor, die asymptomatisch oder mit geringen 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 (► Tab. 2). 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 EMCV-Stämme eine Paralyse und Myokarditis hervor. Bei erwachsenen Schweinen steht die Myokarditis im Vordergrund. Intrauterine Infektionen können beim Schwein zu Totgeburten führen. Lebend geborene Schweine versterben im Allgemeinen an einer interstitiellen Pneumonie, Meningoenzephalitis und/oder Myokarditis.

Die Virusstämme von Theiler's-Murine-Enzephalomyelitis-Virus sind für Mäuse neurovirulent. Die hochvirulenten 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 = Mäuse-Poliomyelitis). 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 mit demyelinisierenden Prozessen. Die weiße Substanz

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

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

von Gehirn und Rückenmark zeigt 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.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Zur Virusisolierung eignen sich je nach Organmanifestation Stuhl, Nasopharynxabstrich, Liquor und Serum, die in der akuten Krankheitsphase gewonnen werden, und bei fatalen Fällen weiterhin Biopsie-/Au-

topsiematerialien von Gehirn, Rückenmark, Myokard und Milz.

Diagnostische Verfahren

Virusnachweis: Der Virusnachweis steht in Speziallaboratorien im Vordergrund. Zum molekularbiologischen Nachweis von Cardioviren ist die RT-PCR mit Primern aus verschiedenen Genombereichen geeignet. Für eine Unterscheidung der verschiedenen Stämme ist eine Sequenzierung notwendig. Für umfangreiches Screening von Patientenmaterialien auf Cardioviren werden zunehmend Oligonukleotid-Arrays angewendet.

Die klassische Virusanzüchtung ist entweder durch intrazerebrale Inokulation von Mäusen bzw. Beimpfung von embryonierten Hühnereiern möglich oder durch die Anzüchtung in Zellen von Mensch und Nagetieren. 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).

Antikörpernachweis: Virustypenspezifische Antikörper lassen sich im Neutralisationstest (NT) bestimmen, dagegen werden gruppenspezifische Antikörper in experimentellen ELISAs nachgewiesen.

Befund / Interpretation

Wegen des seltenen Auftretens von EMC-Virus- und Theilovirus-Infektionen beim Menschen sind Virus- und Antikörpernachweise weltweit auf wenige Speziallaboratorien beschränkt. Bei negativem Befund, aber passendem klinischen Bild und entsprechender epidemiologischer Anamnese sollte eine Kontrollprobe erneut untersucht werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine antivirale Therapie steht nicht zur Verfügung.

Epidemiologie

Verbreitung

Bei den Cardioviren handelt es sich primär um Viren von Nagetieren, die auf den Menschen und andere Säugetiere wie Affen, Schweine, hasenartige Tiere, Pferde, Rinder und Elefanten übertragen werden können.

Einige Fälle von klinisch apparenten Cardiovirus-Infektionen beim Menschen sind für Viren des EMCV-Serotyps und für das Vilyuisk-Human-Enzephalomyelitis-Virus beschrieben und beziehen sich hauptsächlich auf Untersuchungen in den Vierziger- und Fünfzigerjahren des letzten Jahrhunderts (► Tab. 1). EMCV-spezifische neutralisierende Antikörper sind bei Tierpflegern nachzuweisen, die Kontakt zu Nagetieren haben. Im Gegensatz zu den humanpathogenen En-

teroviren ist über die Verteilung, Pathologie und Histopathologie von EMC-Viren beim Menschen wenig bekannt. In Analogie zu infizierten Affen gelten auch beim Menschen viszerale Organe als Hauptvermehrungsorte für EMC-Viren.

Epizoonotische Ausbrüche von EMCV-Infektionen wurden in New South Wales (Australien) 1986 in Schweinezuchten beobachtet. 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 (► Erkrankung 1: Erkrankungen beim Menschen). 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.

Fiebrige respiratorische und gastrointestinale Symptome, in einigen Fällen auch Polio-ähnliche Paresen, sind in Untersuchungen vor allem bei Kindern in Deutschland, Brasilien, Kanada sowie Süd- und Südostasien nachgewiesen worden. Ein neues Theilovirus, das Saffold-Virus (SAFV), wird dafür verantwortlich gemacht.

Ein Cardiovirus-ähnliches Virus, das „common-stool-associated-picornavirus“ (Cosa-Virus), ließ sich im Jahr 2008 bei Kindern in Südasien mit einer akuten schlaffen Lähmung nachweisen (nicht-Polio akute schlaffe Lähmung = non-polio acute flaccid paralysis). Das Cosa-Virus kommt auch bei gesunden Kindern in Pakistan vor. In Australien sind Fälle akuter Diarrhoe bei Kindern mit Cosa-Virus-Infektionen assoziiert.

Wirtsbereich / Reservoir

Als natürliches Reservoir für Cardioviren gelten Nagetiere (vor allem Maus und Ratte). Der Wirtsbereich der Theiloviren ist im Wesentlichen auf Nager beschränkt. Eine Ausnahme bilden VHEV und SAFV, die auch Menschen infizieren. Viren des EMCV-Serotyps können 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 (► Diagnostische Verfahren). Der Nachweis von TME-Viren in Zellkulturen ist problematisch.

Risikogruppen

Trotz der in den letzten Jahren beschriebenen Cardiovirus-assoziierten Erkrankungen beim Menschen mit VHEV und SAFV, ist das Risiko für den Menschen als gering anzusehen. Personen, die mit Ausscheidungen infizierter, frei lebender Tiere in Kontakt kommen (z. B. Soldaten) oder Materialien mit konzentrierten EMC-Viren bearbeiten (z. B. Personal in wissenschaftlichen Laboratorien), können sich infizieren.

Transmission / Vektoren

Tierexperimente ergaben, dass Cardioviren enteritisch übertragen werden (selten auch respiratorisch). 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.

Cardiovirus-Infektionen können vereinzelt beim Menschen nach direktem Kontakt mit infizierten Tieren auftreten und verlaufen überwiegend asymptomatisch.

Prävention / Impfstoffe

Die Vermeidung von Kontakten mit infizierten Tieren (speziell Nagetieren) dient der Krankheitsvorbeugung. Eine aktive und passive Immunisierung gegen Cardioviren sowie eine antivirale Therapie stehen nicht zur Verfügung.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Keine.

Web-Adressen

- Picornaviridae.com: www.picornaviridae.com
- Picornaviridae study group: www.picornaviridestudygroup.com
- The big picture book of viruses: www.mirrorservice.org/sites/www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html
- Genbank, National Institute of Health: www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/index.html

Schlüsselliteratur

1. Lipton HL (1994) Theiler's Viruses. In: Webster RG, Granoff A (eds) *Encyclopedia of Virology*, vol 3. Academic Press, San Diego, pp 1423–1430
2. Racaniello VR, Picornaviridae (2007) *The Viruses and Their Replication*. In: Knipe DM et al (eds) *Fields Virology*, vol 1, 5th edn. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 795–838
3. Rueckert RR (1996) Picornaviridae. *The Viruses and Their Replication*. In: Fields BN et al (eds) *Virology*, vol 1, 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 609–654.
4. Scraba DG (1994) Cardioviruses. In: Webster RG, Granoff A (eds) *Encyclopedia of Virology*, vol 1. Academic Press, San Diego, pp 205–213
5. Stanway G et al. (2005) Picornaviridae. In: Fauquet CM et al (eds) *Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier, Amsterdam, pp 757–778
6. Warren J (1979) Miscellaneous Viruses: Encephalomyocarditis. In: Lennette EH, Schmidt NJ (eds) *Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections*, 5th edn. American Public Health Association, Inc, pp 1010–1013
7. Zeichhardt H, Grunert, H-P (2010) Picornaviren - Klinik, Diagnostik und Prävention. In: Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg) *Medizinische Virologie*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart New York, S 468-489

Catu-Virus

- ▶ Bunyaviren

Ceratophyllus spp.

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Cervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN)

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Cestoden, seltene Arten

PETER KERN

Erreger

Synonym(e)

Dipylidium caninum, Gurkenkernbandwurm; *Spirometra*, Diphyllbothriiden-Larven im Menschen, Spargana.

Erregerspezies

Dipylidium caninum; Plerozerkoiden der Gattung *Spirometra* (Spargana).

Taxonomie

D. caninum Unterklasse: *Eucestoda*; Ordnung: *Cyclophyllidea*; Familie: *Dipylidiidae*; *Spirometra* Ordnung: *Diphyllbothriidea*

Vermehrung

D. caninum: Der Gurkenkernbandwurm von Hund und Katze wird etwa 15–20 cm lang und weist bis zu 175 Proglottiden auf. Die Proglottide enthält 10–30 Eier. Obligatorische Zwischenwirte sind Mallophagen (Federlinge) oder Flöhe, in denen sich das Cysticercoid entwickelt.

Spirometra: Eine vollständige Entwicklung findet nicht statt. Die infektiösen Prozerkoiden werden im Menschen zu den Plerozerkoiden und verharren in diesem Entwicklungsstand.

Erkrankungen

1. Dipylidiasis

Synonym(e)

Gurkenkernbandwurm.

Symptome

In der Regel asymptomatischer Verlauf, selten gastro-intestinale Symptome, perianaler Juckreiz.

2. Sparganose

Synonym(e)

Larva migrans.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Abhängig von der Lokalisation, schmerzhafte Haut- und Bindehautschwellungen.

Symptome

Abhängig von der Lokalisation, entzündlicher Tumor.

Pathophysiologie

Der Mensch ist Fehlwirt. Die Larve wandert durch diverse Organe des Körpers und kann bis zu 30 cm lang werden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

D. caninum: Stuhlprobe; *Spirometra* (Sparganum): Biopsiematerial.

Diagnostische Verfahren

Stuhlmikroskopie bzw. Histologie.

Befund / Interpretation

Die Proglottiden des Gurkenkernbandwurms lassen sich leicht von anderen Bandwürmern unterscheiden, da sie in der Mitte breiter sind als an den schmalen Enden, was ihnen das Aussehen von Gurkenkernen verleiht.

Spirometra: Die Spargana können bis zu 36 cm lang werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Einmalbehandlung mit Praziquantel oder Niclosamid.

Epidemiologie

Verbreitung

D. caninum: Weltweite Verbreitung, seltene Infektion des Menschen. Sparganose kommt in Ost- und Südostasien, selten in Afrika, Mittelamerika und Südeuropa vor.

Wirtsbereich / Reservoir

Katzen und wild lebende Carnivore.

Risikogruppen

Kinder.

Transmission / Vektoren

Akzidentieller Verzehr von infizierten Flöhen, unsauberes Trinkwasser, Verzehr von Schlangen- oder Froschfleisch. Infektion auch durch Auflegen von rohem Schlangen- oder Froschfleisch auf Wunden oder Auge (traditionelle Medizin in Asien).

Prävention / Impfstoffe

Regelmäßige Entwurmung der Hauskatzen und gele-

gentliche Behandlung mit Insektiziden, um die Ekto-
parasiten abzutöten.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationale Referenzzentren gibt es nicht. Als fachlich qualifiziert anzusehen sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/dipylidium/default.htm>

Schlüsselliteratur

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) Clinical Parasitology. 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
2. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (2010) Tropical Infectious Diseases; Principles, Pathogens, & Practice. Third edition, Elsevier Churchill Livingstone Inc, Philadelphia
3. Löscher T, Burchard GD (Hrsg) (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
4. Lucius R, Frank-Loos B (2008) Biologie von Parasiten. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg
5. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen. 2. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

Chagas-Krankheit

- ▶ *Trypanosoma cruzi*

Chagom

- ▶ *Trypanosoma cruzi*

Chagres-Virus

- ▶ Bunyaviren

Chancroid

- ▶ *Haemophilus ducreyi*

Chandipura-Virus

- ▶ Vesiculovirus

Chikungunya-Fieber

- ▶ Alphaviren
- ▶ Chikungunya-Virus

Chikungunya-Virus

GERHARD DOBLER

Erreger

Taxonomie

Das Chikungunya-Virus wird in das Genus *Alphavirus* der Familie *Togaviridae* eingruppiert. O'nyong-nyong-Virus gilt als Subtyp des Chikungunya-Virus.

Historie

Chikungunya-Virus wurde 1952 in Tansania während eines Ausbruchs mit Fieber und Gelenkschmerzen isoliert und beschrieben. Der Name „chikungunya“ stammt aus der Sprache der einheimischen Bevölkerung (Suaheli: „das was sich aufkrümmt“, nach den durch die Gelenkschmerzen bedingten Körper- und Gliedmaßenkrümmungen der Patienten). Chikungunya-Fieber eine der wichtigsten Arbovirus-Erkrankungen und rangiert unter den drei wichtigsten sogenannten „emerging infections“.

Morphologie

Chikungunya-Virus hat den typischen Alphavirus-Aufbau mit einem Durchmesser von rund 60–70 nm. Das Nukleokapsid ist aus 240 Kapsomeren in einer T = 4 Iko-saeder-Symmetrie aufgebaut. Die Membran besteht aus einer Lipidhülle, die 2 Hüllproteine (E1, E2) enthält, die durch Interaktion mit dem Nukleokapsid-Protein (C-Protein) das Viruspartikel stabilisieren. Die Hüllproteine sind für verschiedene biologische Eigenschaften des Virus (u. a. Immunität, Pathogenität, Übertragbarkeit durch Stechmücken) von Bedeutung.

Genom

Das Genom des Chikungunya-Virus besteht aus einzelstängiger RNA positiver Polarität mit einer Länge von etwa 11.500 Nukleotiden. Die vier Nichtstrukturproteine (nsP1, nsP2, nsP3, nsP4) sind am 5'-Ende und die fünf Strukturproteine (C, E3, E2, 6K, E1) am 3'-Ende des Genoms angeordnet. Die genomische virale RNA dient primär als mRNA zur Produktion der Nichtstruktur-Proteine. Diese sind für die Produktion der Strukturproteine, das capping der viralen RNAs (nsP1), die Initiierung der Transkription in komplementäre RNA (nsP2) sowie Protease- und Helikase-Funktionen (nsP3, nsP4, nsP1-4-Komplex) wichtig. Sie sind für den strukturellen Aufbau des Virions essentiell.

Vermehrung

Chikungunya-Virus vermehrt sich in vielen Zellen. Zur Anzucht werden Verozellen (Grüne Meerkatze) oder BHK-21-Zellen (Hamster) verwendet. Diese zeigen innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen nach Infektion eine Abrundung, gefolgt vom Zelltod (Apoptose). In Stechmückenzellen (C6/36, *Aedes albopictus*) vermehrt sich das Chikungunya-Virus ohne zytopathischen Effekt. Die Vermehrung des Virus findet ausschließlich im Zytoplasma statt. Dort werden die Hüllproteine gebildet und an die Zytoplasma-Membran transportiert. Das Nukleokapsid wird im Zytoplasma gebildet und über Exozytose als komplettes umhülltes Viruspartikel ausgeschleust.

Pathogenität/Virulenz/Antigenvariabilität

Im Vertebraten-Wirt verursachen Chikungunya-Viren zytolytische Infektionen vor allem in Fibroblasten der Haut und der Synovia. In der Phase der primären Virusvermehrung lässt sich eine Virämie mit Virustitern bis 10^6 /ml nachweisen. Nach Eintreten der Antikörperbildung kann Chikungunya-Virus für Wochen innerhalb von Makrophagen in Gelenken persistieren und eine Entzündungsreaktion induzieren. Unterschiede in der Virulenz oder Antigen-Variabilität einzelner Virustypen sind nicht bekannt. O'nyong-nyong-Virus ist serologisch und genotypisch ein Subtyp des Chikungunya-Virus.

Erkrankung**Chikungunya-Fieber****Synonym(e)**

Keine.

Inkubationszeit

4-7 Tage.

Leitsymptome

Fieber, Kopfschmerz, makulopapuläres Exanthem, Arthritis, Arthralgie.

Symptome

Chikungunya-Fieber ist eine akute Infektion, die sich nach einer Inkubationszeit von 4 bis 7 Tagen mit hohem Fieber (bis zu $40\text{ }^{\circ}\text{C}$), Schüttelfrost und charakteristischen, starken symmetrischen Gelenkschmerzen und Entzündungen der kleinen Gelenke äußert. Das Fieber verläuft häufig zweigipfelig mit einem Fieberabfall von 24 bis 48 Stunden nach 3 bis 4 Tagen. Ein Teil der Patienten entwickelt ein makulopapulöses, häufig juckendes Exanthem, das sich vom Rumpf auf Gesicht, Arme und Beine, einschließlich der Hand- und Fußflächen ausbreitet. Daneben treten auch starke Kopf- und Muskelschmerzen auf. Die Akutsymptomatik dauert meist 7 bis 10 Tage. Bei einem Teil der Patienten (v. a. HLA B27 positive) persistieren die Gelenkschmerzen über Monate. Kinder zeigen atypische Verläufe mit Kopfschmerz, Erbrechen, Übelkeit, oder

sogar ZNS-Anfällen (Fieberkrämpfe?). Erstmals wurden in aktuellen Ausbrüchen vereinzelt Fälle von Meningoenzephalitis beobachtet.

Pathophysiologie

Durch die primäre Vermehrung des Chikungunya-Virus in Fibroblasten und anschließend in Langerhans-Zellen und Makrophagen und die weitere Vermehrung in den lokalen Lymphknoten werden Zytokine (u. a. IL-1 β , IL6, TNF- α) freigesetzt, die für die primäre Fiebersymptomatik verantwortlich zeichnen. Die sekundäre Vermehrung in den synovialen Fibroblasten führt zu deren Apoptose mit reaktiver Zellvermehrung und Angiogenese, die im Verlauf zur hyperplastischen Synoviabildung führen. Chikungunya-Virus konnte über Monate in Gewebe-Makrophagen nachgewiesen werden, wodurch die teilweise monatelangen Arthralgien und Arthritiden erklärbar sind.

Immunantwort

Etwa ab dem 7. Erkrankungstag werden IgM-Antikörper gebildet, die etwa für 40 bis 60 Tage nachweisbar bleiben. Ab dem 10. bis 14. Erkrankungstag sind auch IgG-Antikörper nachweisbar, die meist über Jahre persistieren. Die höchsten IgG-Antikörper-Titer werden etwa 4 Wochen nach Erkrankungsbeginn gefunden.

Differenzialdiagnose

Als Differenzialdiagnose kommen virale Infektionen mit Arthralgie oder Arthritis in Frage, die im Verbreitungsgebiet des Chikungunya-Fiebers vorkommen. In Südostasien sind dies insbesondere das Dengue-Fieber, das Zika-Fieber und in Neuguinea die Epidemische Polyarthritits (Ross-River-Virus). In Afrika sind neben dem Dengue-Fieber weitere Arbovirus-Infektionen (verursacht durch West-Nil-Virus, Wesselsbron-Virus, Spondweni-Virus, Zika-Virus u. a.) zu nennen. Daneben sind andere Ursachen der Arthritis, bei protrahierten Verlaufsformen auch aus dem rheumatischen Formenkreis, abzuklären,

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Blut, Serum, Plasma.

Diagnostische Verfahren

Ein Anfangsverdacht ergibt sich bei Reiserückkehrern aus Ländern mit endemischem Vorkommen oder einer epidemischen Situation. In den ersten 5 bis 7 Erkrankungstagen kann Chikungunya-Virus im Blut der Patienten molekularbiologisch (Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion), durch Virusisolierung (Zellkultur, Tierversuch) nachgewiesen werden. Als Untersuchungsmaterial kommen Serum oder EDTA-Plasma in Frage.

Der serologische Nachweis ist erst ab dem 7. Erkrankungstag Erfolg versprechend. Dazu sind ELISA, IFT

und Neutralisationstest verfügbar. ELISA und IFT sind sensitive Tests, die allerdings mit anderen Alphaviren kreuzreagieren können. Der Neutralisationstest ist spezifisch und zum Ausschluss von Kreuzreaktionen mit anderen Alphaviren geeignet.

Befund/Interpretation

Der Nachweis von Chikungunya-Virus-RNA mittels molekularbiologischer oder kultureller Nachweismethoden ist beweisend für ein akutes Chikungunya-Fieber. Ab dem 7. Erkrankungsstag gilt der spezifische Nachweis von IgM-Antikörpern als hinweisend und der signifikante IgG-Titeranstieg oder der neutralisierenden Antikörper-Anstieg in zwei aufeinander folgenden Serum-/Plasmaproben als beweisend für eine akute Chikungunya-Virusinfektion.

Kreuzreaktionen zu anderen Alphaviren (u. a. Mayaro-Virus, Sindbis-Virus, O'nyong-nyong-Virus, Ross-River-Virus) können, soweit sie nicht anamnestisch ausgeschlossen werden können, nur mittels Neutralisationstest durch Speziallaboratorien abgeklärt werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Als Therapie kommen symptomatische Maßnahmen u. a. mit nicht-steroidalen Antirheumatika in Frage. Daneben ist auch Chloroquin-Phosphat wirksam.

Epidemiologie

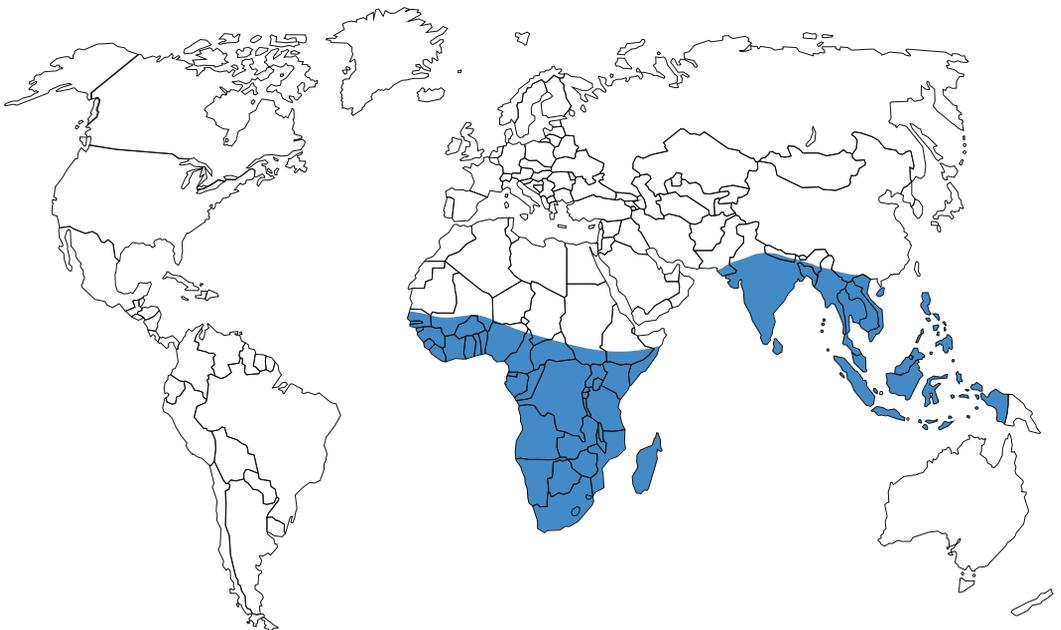
Chikungunya-Virus wird von Stechmücken auf Primaten übertragen. Es werden ein sylvatischer, ein urbaner (epidemischer) und ein urbaner (pandemischer) Übertragungszyklus unterschieden. Für den urbanen Übertragungszyklus spielen Menschen die einzige Rolle als Wirte. Vektoren sind anthropophile Aedes-Arten. Im sylvatischen Übertragungszyklus zirkuliert das Virus in West- und Zentralafrika in nicht-humanen Primatenarten und Regenwald-Stechmückenarten.

Verbreitung

Chikungunya-Virus ist auf den gesamten afrikanischen Kontinent südlich der Sahara einschließlich der an der Ostküste im Indischen Ozean vorgelagerten Inseln, auf dem Indischen Subkontinent und in Teilen Südostasiens (Indonesien, Philippinen, Malaysia, Thailand und Singapur) verbreitet (► Abb. 1). Die Situation in den daran angrenzenden Ländern ist unklar.

Wirtsbereich/Reservoir

Chikungunya-Virus konnte bisher ausschließlich in Primaten nachgewiesen werden. Im Rahmen des urban-epidemischen und pandemischen Zyklus spielt ausschließlich der Mensch eine Rolle als natürlicher Wirt des Virus. Im sylvatischen Viruszyklus sind verschiedene Affenarten, u. a. Husarenaffen (*Erythrocebus patas*) und Guinea-Paviane (*Ptilinopus patio patio*) als natürliche Wirte involviert.



▣ Abb. 1. Verbreitung des Chikungunya-Virus

Risikogruppen

In den großen Epidemien der letzten Jahre konnten bei älteren Patienten und Patienten mit Grunderkrankungen vereinzelt tödliche Verläufe beobachtet werden. Atypische Verläufe (Enzephalitis, Hepatitis) konnten keinen spezifischen Risikogruppen zugeordnet werden. Kleinkinder zeigen häufiger atypische Verlaufsformen mit Fieber und Exanthem ohne die typischen Gelenksbeschwerden.

Transmission/Vektoren

Chikungunya-Virus wird in der Natur überwiegend durch Stechmücken der Gattung *Aedes* übertragen. Am sylvatischen Zyklus sind unterschiedliche Stechmücken-Arten (u. a. *Aedes furcifer-taylori*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes dalzielii* u. a.), am urbanen Zyklus sind hauptsächlich *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus* beteiligt.

Prävention/Impfstoffe

Bisher sind keine Impfstoffe verfügbar. Einzige Möglichkeit der Prävention ist damit die individuelle Stechmücken-Expositionsprophylaxe.

Ausbruchsmangement

Ausbrüche mit Chikungunya-Fieber können im persönlichen Umfeld durch Entfernen aller für Stechmücken-Brutplätze geeigneten Gegenstände eingedämmt werden. In einer Ausbruchssituation können großflächige Ausbringungen von Insektiziden (Larvizide, Adultizide) eine Epidemie kurzfristig eindämmen, jedoch erfahrungsgemäß nicht stoppen.

Meldepflicht

Der Erregernachweis und der serologische Nachweis einer akuten Chikungunya-Virusinfektion sind namentlich meldepflichtig gemäß § 7 IfSG unter der Rubrik „Virale hämorrhagische Fieber – sonstige Formen“.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren/Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg, Tel. 040-428 18 401, Fax: 040-428 18 400, email: mzd@bni-hamburg.de, Homepage: <http://www.bni-hamburg.de/>

Web-Adressen

- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin: www.bni-hamburg.de
- Robert-Koch-Institut: www.rki.de
- Centers für Disease Control, Atlanta: www.cdc.gov

Schlüsselliteratur

1. Cavrini F, Gaibani P, Pierro AM, Rossini G, Landini MP, Sambri V (2009) Chikungunya: an emerging and spreading arthropod-borne viral disease. *J Infect Dev Ctries* 3:744–752
2. Griffin DE. Alphaviruses. In: Knipe PM et al. (Hrsg) *Fields*

Virology, Philadelphia 4. Ausgabe vol 1 Lippincott-Raven Publishers, S 917–962

3. Her Z, Kam Y-W, Lin RTP, Ng LFP (2009) Chikungunya: a bending reality. *Microb Infect* 11:1165–1176
4. Jaffar-Bandjee MC, Das T, Hoarau JJ, Trotot PK, Denizot M, Ribera A, roques P, Gasque P (2009) Chikungunya virus takes centre stage in virally induced arthritis: possible cellular and molecular mechanisms to pathogenesis. *Microb Infect* 11:1206–1218
5. Jupp PG, McIntosh BM. Chikungunya virus disease. In: Monath T (Hrsg.) *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*, Boca Raton, vol. 2. CRC Press Inc, S 137–158
6. Kam Y-W, Ong EKS, Renia L, tong J-C, Ng LFP. Immunobiology of chikungunya and implications for disease intervention. *Microb Infect* 11:186–1196

Chilomastix mesnili

- ▶ Darmflagellaten

Chinesischer Darmegel

- ▶ Leberegel – Opisthorchis, Clonorchis

Chlamydia

ANDREAS ESSIG

Erreger

Synonym(e)

Chlamydien.

Erregerspezies

Chlamydia trachomatis, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia abortus*.

Taxonomie

Familie *Chlamydiaceae*, Gattung *Chlamydia*. 1999 wurde, basierend auf phylogenetischen Analysen der 16S und 23S rRNA-Gene, eine Revision der bisherigen taxonomischen Einteilung der Chlamydien vorgeschlagen [8]. Danach wurde die bisher einzige Gattung *Chlamydia* der Familie *Chlamydiaceae* in die Gattungen *Chlamydia* (C) und *Chlamydophila* unterteilt. Allerdings konnte sich die vorgeschlagene neue Gattungsbezeichnung *Chlamydophila* (Cp.) nicht durchsetzen, da nach Ansicht führender Experten wichtige biologische und funktionelle Aspekte nicht berücksichtigt wurden [25, 27]. Die vorgeschlagenen neuen Spezies *Cp. pneumoniae*, *Cp. psittaci* und *Cp. abortus* finden sich daher in der Literatur überwiegend als *C. pneumoniae*, *C. psittaci* und *C. abortus* wieder. *C. psittaci* enthält nun vorwiegend aviäre Stämme, die beim Menschen eine Ornithose verursachen. Als *C. abortus* wird der frühere *C.-psittaci*-Serotyp 1 bezeichnet, der bei Wiederkäuern aber auch schwangeren

Frauen zum Abort führen kann. Ferner gingen aus dem früheren *C. psittaci*-Taxon noch die tierpathogenen Spezies *C. felis* und *C. caviae* hervor, die beim Menschen jedoch kaum Infektionen verursachen.

Bei der Spezies *C. trachomatis* haben sich keine wesentlichen taxonomischen Änderungen ergeben. Derzeit beinhaltet *C. trachomatis* basierend auf den antigenen Eigenschaften des „major outer membrane protein (MOMP)“ die Serotypen A–C (Trachom), D–K (urogenitale Infektionen) und L1–L3 (Lymphogranuloma venereum)

Historie

Beschreibungen einer trachomähnlichen Erkrankung des menschlichen Auges finden sich bereits in Überlieferungen aus dem Altertum. 1907 konnten Halberstädter und von Prowazek zeigen, dass das Krankheitsbild des Trachoms vom Menschen auf Menschenaffen experimentell übertragbar ist: Mittels Giemsa-Färbung identifizierten sie in Zellen von Konjunktivalabstrichen intrazytoplasmatische Vakuolen, die sie als Ursache des Trachoms interpretierten. In den Folgejahren wurden ähnliche Einschlusskörper in Konjunktivalabstrichen von Neugeborenen mit Konjunktivitis, in Zervixabstrichen ihrer Mütter sowie in Harnröhrenabstrichen von Männern gefunden. Aufgrund ihrer mangelnden Kultivierbarkeit auf künstlichen Nährböden wurden die Erreger damals fälschlicherweise als Viren eingestuft. Der bis dahin sogenannte „Trachomavirus“ wurde erstmals 1977 von einer chinesischen Arbeitsgruppe mithilfe von Dottersackkultivierungstechniken aus bebrüteten Hühnereiern isoliert. Dank der Verfügbarkeit von Zellkulturtechniken und elektronenmikroskopischer Techniken wurde ab Mitte der 1960er Jahre klar, dass Chlamydien keine Viren, sondern Bakterien sind. Mit dem Einsatz von nichtkulturellen Nachweisverfahren, insbesondere der Nukleinsäureamplifikation in den 1990er Jahren zeigte sich, dass *C. trachomatis* global zu den häufigsten sexuell übertragbaren Erregern gehört.

Der Zusammenhang zwischen Vogelexposition und schwer verlaufenden Allgemeininfektionen mit Pneumonie wurde bereits 1879 von Ritter bei einem Ausbruch in der Schweiz erkannt und als Pneumotyphus bezeichnet. 1930 wurden die kausalen Erreger in verschiedenen Laboratorien erstmals nachgewiesen. Die Bezeichnung Psittakose leitet sich von dem griechischen Wort für Papagei ab.

1965 wurde ein atypischer *Chlamydia*-Stamm erstmals aus dem Konjunktivalabstrich eines Kindes in Taiwan angezüchtet. Nachdem 1983 in Seattle, USA ein gleichartiger Stamm von einem Studenten mit akuter respiratorischer Infektion angezüchtet wurde, wurde der Erreger zunächst mit dem Akronym TWAR bezeichnet, bevor er 1989 als eigene Chlamydienspezies *C. pneumoniae* anerkannt und als Erreger oberer und unterer Atemwegsinfektionen beschrieben wurde [11].

Morphologie

- Chlamydien sind obligat intrazelluläre Bakterien, die sich in zwei morphologisch und funktionell unterschiedlichen Formen präsentieren:
- Die 0,2–0,3 µm großen Elementarkörperchen sind in der Lage extrazellulär für eine eng begrenzte Zeit zu überleben, an potenzielle Wirtszellen zu adaptieren und diese zu infizieren.

Die 1,0–1,5 µm großen, metabolisch aktiven, jedoch nicht infektiösen Retikularkörperchen replizieren sich intrazellulär durch Zweiteilung innerhalb eines sogenannten Einschlusskörpers.

Innerhalb des Einschlusskörpers finden sich, insbesondere am Ende des Entwicklungszyklus, sowohl Elementar- als auch Retikularkörperchen, die ultramorphologisch im Elektronenmikroskop voneinander unterschieden werden können.

Genom

Chlamydien besitzen verhältnismäßig kleine Genome, die zwischen 1,04 Mio bp (*C. trachomatis*) und 1,2 Mio bp (*C. pneumoniae*) groß sind. Die Genomsequenzen von *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. abortus* sind bekannt. *C. trachomatis* besitzt ein 7,5 kbp großes kryptisches Plasmid, das in ca. 4–7 Kopien vorhanden ist, und von einigen kommerziell verfügbaren Nukleinsäureamplifikationsassays als Ziel-Gen genutzt wird. Vergleichende Sequenzanalysen zwischen *C. trachomatis* und *C. pneumoniae* lieferten wichtige Hinweise auf spezieübergreifende biologische Prozesse, die für das Überleben der Bakterien in Säugetierzellen wichtig sind. Dazu gehörten unter anderem ein Typ-III-Sekretionssystem, eine neue Familie polymorpher äußerer Membranproteine, drei Serin/Threonin-Proteinkinasen, Phospholipase-D-ähnliche Proteine und zusätzliche Purin- und Biotin-Synthesekapazität [14]. Die bisher aus unterschiedlichen Regionen gewonnenen Isolate von *C. pneumoniae* sind genotypisch und phänotypisch nahezu identisch. Die Genomsequenz eines aviären *C.-psittaci*-Stammes wurde bisher nicht publiziert.

Vermehrung

Alle Chlamydien-Spezies sind obligat intrazelluläre Bakterien, die einen charakteristischen Entwicklungszyklus gemeinsam haben, wobei die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen nur im Ansatz verstanden sind. Nach Eintritt in die Wirtszelle erfolgt die Differenzierung der Elementarkörperchen in metabolisch aktive Retikularkörperchen, die sich durch Zweiteilung innerhalb von sogenannten Einschlusskörpern (engl. inclusion bodies) vermehren. Anhand von Genexpressionsstudien für verschiedene Stadien des Chlamydien-Entwicklungszyklus konnten Chlamydien-Gene identifiziert werden, die partiell eukaryotischen Ursprungs sind und den hoch spezialisierten intrazellulären Differenzierungsprozess koordinieren

könnten [2]. Am Ende des 48–72 Stunden umfassenden Entwicklungszyklus entwickeln sich die Retikularkörper wieder zurück zu infektiösen Elementarkörperchen, die dann zu mehreren Hunderten aus der Wirtszelle freigesetzt werden und somit wieder neue Wirtszellen infizieren können [12].

In vivo gelten die Epithelzellen der Zervix, der Urethra sowie der Konjunktiven als Zielzellen von *C. trachomatis*. Die *C.-trachomatis*-Serotypen L1–L3 beinhalten invasive *C.-trachomatis*-Stämme, da sie auch Lymphozyten und Makrophagen infizieren können. Epithelzellen des Respirationstraktes gelten als Zielzellen für *C. pneumoniae* und für *C. psittaci*. *C. psittaci* kann sich offenbar auch in Monozyten und Makrophagen vermehren, wodurch es dann zur systemischen Erregerdisseminierung kommt. *C. abortus* kann in der Plazenta von trächtigen Muttertieren in hohen Konzentrationen nachgewiesen werden.

Alle humanpathogenen Chlamydienspezies können inzwischen im Labor mithilfe von Zellkulturtechniken kultiviert werden. Üblicherweise werden dafür permanente Monolayerkulturen wie McCoy- oder HeLa229-Zellkulturen eingesetzt. *C. pneumoniae* ist sehr empfindlich und extrem schwierig aus Patientematerial anzuzüchten. Die beste Ausbeute wird mit HEp-2-, HL- und HeLa229-Zellen erzielt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Allen Chlamydien-Arten ist gemeinsam, dass sie in vitro durch Behandlung mit Interferon-Gamma oder Betalaktam-Antibiotika in ein so genanntes Stadium der Persistenz getrieben werden. Dabei unterliegen sie reversiblen Veränderungen in ihrer Ultramorphologie, metabolischen Aktivität und Infektiosität. Persistierende Chlamydienformen sind gekennzeichnet durch aberrante, vergrößerte Retikularkörperchen mit einer veränderten Gen- und Antigenexpression, die in einem viablen, jedoch nichtinfektiösem Stadium verharren [1]. Damit entgehen sie möglicherweise der Immunantwort des Wirtes und einer antibiotischen Therapie, sodass persistierende Chlamydien für das Auftreten von chronischen oder rezidivierenden Chlamydieninfektionen verantwortlich gemacht werden. Allerdings ist die klinische Relevanz persistierender Chlamydienformen immer noch umstritten, da bislang noch keine diagnostischen Verfahren verfügbar sind, um sie im menschlichen Untersuchungsmaterial detektieren zu können. Darüber hinaus konnte für alle Chlamydien-Arten gezeigt werden, dass sie in der Lage sind durch eine Modulation der Wirtszellapoptose ihr intrazelluläres Überleben in einer für sie potentiell feindlichen Umgebung zu sichern [3]. Eine Schlüsselrolle für die Pathogenese chlamydialer Infektionen scheinen Typ-3-sezernierte Proteine zu spielen, die in die Wirtszelle injiziert werden, wobei sie im Unterschied zu anderen gramnegativen Bakterien nicht auf so genannten Pathogenitätsinseln lokalisiert sind [19]. Darüber hinaus wurde ein chlamydialer Faktor

mit Proteaseaktivität (CPAF) beschrieben, der offenbar dazu führt, dass Transkriptionsfaktoren für die MHC restringierte Antigenpräsentation degradiert werden und somit die infizierte Zelle, dem Zugriff der zellulären Immunantwort möglicherweise entgeht [31]

Chlamydien können bis dato genetisch nicht transformiert werden. Daher stehen die klassischen Instrumente der bakteriologischen Virulenzforschung nicht zur Verfügung.

C. trachomatis besitzt eine vergleichsweise große antigen Variabilität, die vor allem durch variable Domänen des MOMP determiniert wird und zur Ausprägung von derzeit 18 unterschiedlichen Serotypen mit unterschiedlicher Gewebespezifität führt. So führen Infektionen mit den Serotypen A–C zum Trachom, die Serotypen D–K zu weit verbreiteten sexuell übertragbaren Erkrankungen wie Urethritis und Zervizitis einschließlich Ihrer Folgeerkrankungen und die Serotypen L1–L3 zum ebenfalls durch Sexualekontakte übertragbaren Lymphogranuloma venereum.

Spezielle Pathogenitätsfaktoren von *C. pneumoniae* sind nicht definiert. Insbesondere konnten bisher keine bakteriellen Faktoren identifiziert werden, die für einen besonderen Gefäßtropismus des Erregers stehen. Im Unterschied zu *C. trachomatis* und *C. psittaci* sind bisher keine unterschiedlichen Serotypen von *C. pneumoniae* bekannt.

Die Antigenvariabilität von *C.psittaci* beruht auf Sequenzunterschieden des „major outer membrane proteins (MOMP)“, was zur Einteilung von *C. psittaci* in bisher 6 Serovare (A–F) geführt hat. Bei *C. abortus* wurden hochvariable Proteinfamilien wie TMH/INC und PMP-Familien gefunden, die möglicherweise für den Wirtstropismus verantwortlich sind [28].

Erkrankungen

1. Trachom

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Die Primärinfektion entwickelt sich innerhalb von einigen Tagen klinisch als Konjunktivitis und betrifft in Endemiegebieten vor allem Kleinkinder. Die fortgeschrittenen Stadien sowie das Endstadium der Erkrankung entwickeln sich im Lauf von mehreren Jahren

Leitsymptome

In den initialen Stadien manifestiert sich das Trachom als eine chronische folliculäre Konjunktivitis mit papillärer Hypertrophie und entzündlicher Infiltration. In den fortgeschrittenen Stadien finden sich Entropium, Trichiasis, Hornhautulzera, Visusverlust, Erblindung.

Symptome

Initial konjunktivitistypische Symptomatik mit Hyperämie, Fremdkörpergefühl und mukopurulentem Ausfluss. Die initiale Infektion kann spontan ausheilen oder zu klinisch unterschiedlich schweren Verläufen führen. Die WHO schlägt basierend auf der Ausprägung der Symptomatik die Einteilung des Trachoms in 5 klinische Stadien vor [26]:

1. Follikuläre trachomatöse Entzündung bei 5 oder mehr Follikeln der Konjunktiva des Oberlides,
2. Starke trachomatöse Entzündung bei ausgeprägter inflammatorischer Verdickung der Konjunktiva des Oberlides,
3. Trachomatöse, konjunktivale Vernarbung bei sichtbaren Narben der Konjunktiva des Oberlides,
4. Trachomatöse Trichiasis bei Reiben von mindestens einer Wimper auf dem Augapfel,
5. Korneale Trübung.

Pathophysiologie

Durch Infektion der Konjunktiva mit den *C.-trachomatis*-Serotypen A–C wird die Erkrankung initiiert. Sofern die Erkrankung nicht spontan ausheilt, kann es im Rahmen einer chronisch-anhaltenden inflammatorischen Reaktion zu einem fibrotischen Umbau des betroffenen Gewebes mit Bildung konjunktivaler Narben kommen. Die Primärinfektion bei kleinen Kindern kann für mehrere Jahre aktiv sein. Relativ häufig werden diese verkompliziert durch bakterielle Superinfektionen oder durch Reinfektionen. Durch Vernarbungsprozesse der inneren Konjunktiven kommt es zu Entropium, Trichiasis und konsekutiven Hornhautabschürfungen, die bis hin zu Ulzeration, kornealer Vernarbung mit Hornhauttrübung und im Extremfall zur Erblindung führen können.

Immunantwort

Da Reinfektionen möglich und auch häufig sind, hinterlässt die Primärinfektion offenbar keine protektive Immunität. Möglicherweise spielt eine überschießende Immunantwort, die vor allem gegen das innerhalb der *Chlamydiaceae* stark konservierte „heat shock protein 60 (cHsp60)“ gerichtet ist, eine pathogenetisch entscheidende Rolle. Zumindest bei Affen führte die wiederholte experimentelle Inokulation der Konjunktiven mit cHsp60 zu einem dem Trachom sehr ähnlichen Krankheitsbild. Da cHsp60 Homologien zu humanen „heat shock“ Proteinen zeigt, wird auch ein Autoimmungschehen diskutiert.

Differenzialdiagnose

In den Frühstadien der Erkrankung (Einschluss-) Konjunktivitis durch die *C.-trachomatis*-Serotypen D–K sowie durch Viren.

2. Unspezifische Urogenitalinfektionen

Bei Frauen typischerweise Zervizitis; bei Männern Urethritis.

Synonym(e)

Sexuell übertragbare Erkrankungen (engl. sexually transmitted disease, STD). Nicht-gonorrhöische Urethritis (NGU).

Inkubationszeit

Bei Urethritis und Zervizitis ca. 7–14 Tage. Bei aufsteigenden Infektionen vermutlich Wochen bis Monate. Unerkannte genitale-Infektionen bei werdenden Müttern können zur Erregerübertragung auf das Neugeborene während der Passage durch den Geburtskanal führen, sodass es nach der Geburt innerhalb von 5–12 Tagen zur Neugeborenen-Konjunktivitis und innerhalb 2–8 Wochen zur Säuglings-Pneumonie kommen kann.

Leitsymptome

Die Mehrheit der Primärinfektionen verläuft asymptomatisch. Bei symptomatischen Männern primär Urethritis mit Dysurie und Ausfluss, der im Gegensatz zur Gonorrhoe weniger purulent und manchmal sogar klar sein kann. Bei Frauen manifestiert sich die Primärinfektion üblicherweise als mukopurulente Zervizitis u. U. mit postkoitalen Blutungen und Dysurie.

Symptome

Bei Frauen führen aufsteigende Infektionen zur Endometritis, Salpingitis oder Pelveoperitonitis (engl. pelvic inflammatory disease). Die klinische Symptomatik kann dabei akut und schwer sein und von einem Aszites begleitet werden. Allerdings kommen subklinische Formen, die sehr milde und nahezu asymptomatisch verlaufen, offenbar weitaus häufiger vor. Spätfolgen von aufsteigenden Infektionen bei Frauen umfassen vor allem die Tubarsterilität, ektopische Schwangerschaft und ein chronisches Schmerzsyndrom des kleinen Beckens (PID).

Durch Schmierinfektion kann es zur so genannten Einschlusskonjunktivitis des Erwachsenen kommen mit akuter follikulärer mukopurulenter Konjunktivitis und Fremdkörpergefühl

Säuglinge von Müttern mit unerkannten *C.-trachomatis*-Infektionen können eine Neugeborenen-Konjunktivitis und/oder eine Säuglings-Pneumonie mit einem überwiegend moderaten und afebrilen Verlauf entwickeln. Die Kinder werden symptomatisch durch nasale Obstruktion mit Ausfluss, Tachypnoe und Husten [22].

Aufsteigende Infektionen führen beim Mann zur unilateralen Epididymitis, die in der akuten Phase mit einer Oligospermie assoziiert sein kann. Es finden sich einseitig geschwollene (Neben-) Hoden, Dysurie, Fieber und gelegentlich Schüttelfrost. Bei Befall des Rektums findet sich insbesondere bei homosexuellen Männern eine Proktitis und/oder Proktokolitis mit den Symptomen analer Pruritus und mukopurulenter Ausfluss. In der Folge einer Urethritis kann es insbe-

sondere bei HLA B27-positiven Männern zu einer reaktiven Arthritis kommen. Ein sogenannter Morbus Reiter liegt vor bei der Symptomtrias Urethritis, Konjunktivitis und Arthritis.

Pathophysiologie

Die Infektionen werden durch Befall der entsprechenden Schleimhautepithelzellen mit *C. trachomatis* der Serovare D–K ausgelöst. Der Großteil der Infektionen verläuft insbesondere bei Frauen oligosymptomatisch bzw. gänzlich asymptomatisch. Als Folge unerkannter Infektionen können chronisch Verläufe mit irreversiblen Folgeschäden entstehen. Die pathophysiologischen Details sind dabei nicht vollständig aufgeklärt. Offenbar führt jedoch die aufsteigende Chlamydieninfektion der Adnexe zu chronisch inflammatorischen Prozessen mit fibrotischem Umbau des Gewebes und tubaler Okklusion. Persistente Chlamydienformen mit modifizierter Gen- und Antigen-Expression könnten dabei eine wichtige Rolle spielen.

Immunantwort

Die natürliche Infektion verleiht nur eine partielle Immunität. Reinfektionen, insbesondere durch unterschiedliche Serovare sind möglich. Tierexperimentelle Daten weisen daraufhin, dass die Th-1 vermittelte zelluläre Immunantwort kritisch für die Erregererradikation ist. Hohe Titer *C. trachomatis*-spezifischer Antikörper korrelieren nicht mit der Beseitigung der Infektion sondern im Gegenteil mit schweren Folgeerkrankungen oder invasiven Infektionen wie Pelveoperitonitis, Tubarinfertilität oder dem LGV. Dabei werden auch Antikörper gegen Virulenz-assoziierte Proteine induziert [9]. Bei umschriebenen lokalen Infektionen wie der Urethritis oder Konjunktivitis kommt es häufig zu keiner serologisch messbaren humoralen Immunantwort.

Differenzialdiagnose

Gonorrhoe sowie andere Erreger der nicht-gonorrhoidischen Urethritis wie *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* und Herpes simplex-Virus.

3. Lymphogranuloma venereum

Synonym(e)

LGV.

Inkubationszeit

7–14 Tage.

Leitsymptome

Genitalulkus mit schmerzhafter Lymphadenopathie, Proktitis.

Symptome

Im Stadium I der Infektion zeigt sich an der Genitalschleimhaut oder angrenzenden Haut eine Primärläsi-

on in Form einer kleinen Papel oder eines schmerzlosen herpetiformen Ulkus. Dabei kommt es häufig zur Abheilung des Ulcus ohne Narbenbildung. In Abhängigkeit der Sexualpraktiken kann sich die Primärläsion auch als Proktitis oder Pharyngitis klinisch manifestieren. Im Stadium II unilaterale, manchmal beidseitige, in der Regel inguinale schmerzhaftes Lymphadenopathie. Im fortgeschrittenen Verlauf Einschmelzung der Lymphknoten mit sogenannter Bubobildung (fluktuierende Lymphknoten) und Fistelbildung. Im Stadium III Lymphabflussstörungen mit Elephantiasis. Die lokale Symptomatik wird häufig von Allgemeinsymptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit und Krankheitsgefühl begleitet.

Pathophysiologie

Das Lymphogranuloma venereum wird durch die *C. trachomatis*-Serovare L1–L3 verursacht. Initial werden die Epithelzellen des Genitaltraktes befallen. Die Eintrittspforte stellen kleinere Hautabschilferungen oder Verletzungen dar. Die Erreger gelangen in die drainierenden Lymphknoten, wo sie in Monozyten und Lymphozyten replizieren und zur Abszess-(Bubo-)Bildung führen. Die Rupturierung eingeschmolzener Lymphknoten kann zur Fistelbildung führen. Bei Unbehandelten entwickelt sich eine chronisch granulomatöse Entzündung mit fibrotischem Umbau und Verlegung der Lymphabflussgefäße.

Immunantwort

Es kommt insbesondere ab dem zweiten Erkrankungsstadium zu einer messbaren humoralen Immunantwort.

Differenzialdiagnose

Andere ulzerierende Erkrankungen des Genitaltraktes wie Herpes genitales, Syphilis, Ulcus molle und Granuloma inguinale.

4. Respiratorische Infektionen durch *C. pneumoniae*

Sinusitis, Pharyngitis, Bronchitis und Pneumonie.

Synonym(e)

TWAR-Pneumonie.

Inkubationszeit

Die exakte Inkubationszeit ist unbekannt, vermutlich 1–3 Wochen.

Leitsymptome

Typische Leitsymptome für *C.-pneumoniae*-Infektionen fehlen.

Symptome

Bei *C.-pneumoniae*-Infektionen der oberen Atemwege ähneln die Symptome denen eines grippalen Infektes, mit initial unspezifischen Befunden wie Rhinitis, Halsschmerzen und Heiserkeit. Ein Großteil der Infektionen des oberen Respirationstraktes verläuft ver-

mutlich oligo- bzw. asymptomatisch. Die Entwicklung eines trockenen Hustens und einer Dyspnoe weisen auf eine Pneumonie hin. Der radiologische Befund ist dabei variabel. Die Entzündungsmarker können stark erhöht sein, aber auch im Normalbereich liegen [30]. Fieber wird anamnestisch bei *C.-pneumoniae*-Infektionen eher seltener genannt. Die Symptomatik kann trotz adäquater Therapie ausgesprochen prolongiert sein und sich in monatelanger Abgeschlagenheit und Krankheitsgefühl äußern.

Chronische Infektionen mit *C. pneumoniae* wurden von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und auch als Ursache von Exazerbationen bei Patienten mit Asthma bronchiale berichtet. Daneben wurde *C. pneumoniae* kasuistisch auch bei extrapulmonalen Erkrankungen wie Endokarditis, Myokarditis, Meningitis, Erythema nodosum und reaktive Arthritis nachgewiesen.

Pathophysiologie

Für *C.-pneumoniae*-Infektionen ist ein biphasischer Verlauf beschrieben. Unklar ist jedoch, wie häufig sich aus initial milden Infektionen der oberen Luftwege eine Bronchitis oder eine Pneumonie entwickelt und was die auslösenden Faktoren dafür sind.

Eine ätiologische Rolle von *C. pneumoniae* in der Atherogenese wird seit 1988 diskutiert, als Saikku und Mitarbeiter aufgrund serologischer Daten eine Assoziation zwischen *C. pneumoniae* und der koronaren Herzkrankheit sowie des akuten Myokardinfarktes postulierten [24]. In den Folgestudien wurden die Erreger in atherosklerotischen Läsionen von Patienten mittels Kultur, PCR, Immunhistochemie und Transmissions-Elektronenmikroskopie detektiert. Dabei wurde diskutiert, ob der Erreger bzw. einzelne Bestandteile (Antigene, Nukleinsäuren) durch das Monozyten-Makrophagensystem aus dem Respirationstrakt in die Gefäßwand gelangen. In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass die Präsenz hochimmunogener Chlamydien-Antigene wie heat shock-Protein 60 sowie das chlamydiale LPS eine entscheidende Rolle bei der Induktion proinflammatorischer Prozesse in der Gefäßwand spielen könnten. Die Diskrepanz der publizierten Daten, einschließlich der tierexperimentellen Befunde sowie das Scheitern groß angelegter Therapiestudien [4] hat dazu geführt, dass die ätiologische Relevanz des Erregers bei der Arteriosklerose zunehmend kritisch diskutiert wird [13].

Immunantwort

Die *C.-pneumoniae*-Infektion induziert eine spezifische humorale und zelluläre Immunantwort, die jedoch offenbar nicht vollständig vor Reinfektionen schützt. Frühestens 2 Wochen nach Primärinfektion finden sich spezifische IgM-Antikörper, frühestens 4 Wochen nach Primärinfektion spezifische IgG-Antikörper. Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass eine effektive Th1-vermittelte Immunantwort un-

ter Beteiligung von CD8-positiven Zellen entscheidend für die Erregereradikation ist.

Differenzialdiagnose

In Frage kommen vor allem andere Erreger atypischer Pneumonien und des oberen Respirationstraktes insbesondere respiratorische Viren sowie *Mycoplasma pneumoniae*, *C. psittaci* und *Legionella pneumophila*.

5. Psittakose

Synonym(e)

Papageienkrankheit, Ornithose. Der Begriff „Ornithose“ ist eigentlich die korrekte Krankheitsbezeichnung, denn dadurch wird deutlich, dass nicht nur Papageien, sondern viele unterschiedliche Vogelarten als Erregerreservoir in Frage kommen.

Inkubationszeit

Variabel, zwischen 1 und 4 Wochen.

Leitsymptome

Initial grippeähnliche Symptomatik die typischerweise in eine atypische Pneumonie mündet. Oft wird die Infektion initial verkannt, da keine gezielte Anamnese (Vogelkontakt) erhoben wurde oder die Infektion als systemische Allgemeininfektion imponiert.

Symptome

Hohes Fieber, Gliederschmerzen und starke Kopfschmerzen finden sich in Verlaufsformen mit und ohne respiratorische Beteiligung. Unproduktiver Husten (im Erkrankungsverlauf oft spät), Dyspnoe sowie Infiltrate im Röntgen-Thorax weisen auf eine Pneumonie hin, die auch einen karnifizierenden Verlauf nehmen kann [7]. In der präantibiotischen Ära verlief die Psittakose oft tödlich.

Durchfall, Übelkeit und Erbrechen können den Verdacht anfangs auf eine Gastroenteritis und bei Ikterus und Hepatomegalie auf eine Hepatitis lenken. Eine kardiale Beteiligung kann sich als Perikarditis, Myokarditis und kulturnegative Endokarditis manifestieren. Bei ZNS-Beteiligung relativ häufig meningoenzephalitische Symptomatik mit Somnolenz und Verwirrung. Die nicht selten auftretenden Exantheme können vielgestaltig sein, typischerweise kommt es zur Ausbildung eines roseolenähnlichen makulo-papulären Erythems.

Pathophysiologie

Die Psittakose oder Ornithose wird durch *C. psittaci* (aviäre Serovare) verursacht. Unklar ist, welche Determinanten auf Wirts- und Erregerseite für den variablen klinischen Verlauf verantwortlich sind. In-vitro-Studien sowie die rasche systemische Ausbreitung deuten darauf hin, dass *C. psittaci* sich auch in Monozyten vermehren kann.

Immunantwort

Bisher kaum charakterisiert. Bei klinisch manifester

Ornithose in der Regel ausgeprägte humorale Immunantwort gegen das Chlamydien-Lipopolysaccharid und weitere bisher schlecht charakterisierte Antigene.

Differenzialdiagnose

Bei atypischer Pneumonie kommen vor allen Dingen respiratorische Viren, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* und *C. pneumoniae* differenzialdiagnostisch in Frage. Bei systemischem Verlauf ohne Lungenbeteiligung sind differenzialdiagnostisch die Ursachen des Fiebers unklarer Genese zu bedenken.

6. Septischer Abort

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Unklar.

Leitsymptome

Spontanabort, unklares Fieber und Sepsis in der Schwangerschaft.

Symptome

Die Infektion mit *C. abortus* in der Schwangerschaft kann zunächst zu einer influenzaähnlichen Symptomatik führen. Schwere und lebensbedrohliche Verläufe sind beschrieben worden, die mit einem Multiorganversagen (Niere, Leber) und disseminierter intravasaler Gerinnung einhergehen [29].

Pathophysiologie

Die Erkrankung wird durch *C. abortus* verursacht, dem Erreger einer insbesondere bei Schafen und Ziegen weit verbreiteten Zoonose, die bei diesen Tieren zum Abort führen kann. Offenbar besitzt *C. abortus* einen Tropismus zu den Plazentaepithelien. Falls schwangere Frauen z. B. in der Landwirtschaft gegenüber *C. abortus* infizierten Nutztierbeständen (v. a. Schafen) exponiert sind, insbesondere aber wenn sie Kontakt mit Abortmaterial von infizierten Tierbeständen, kann es aufgrund einer schweren Plazentitis zum Verlust des Feten kommen. Infektionen bei Männern wurden bisher noch nicht beschrieben.

Immunantwort

Es wird vermutet, dass eine Th2-vermittelte zelluläre Antwort bei der Interferon- γ herunterreguliert ist, möglicherweise zur raschen Ausbreitung des Erregers beiträgt.

Differenzialdiagnose

Q-Fieber.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Da es sich bei Chlamydien um obligat intrazellulär re-

plizierende Bakterien handelt, ist bei der Entnahme der Untersuchungsproben grundsätzlich auf die Gewinnung möglichst zellreicher Materialien zu achten. In Abhängigkeit der im untersuchenden Labor eingesetzten Verfahren zum Direktnachweis der Erreger ist die Verwendung spezieller Abstrichbestecke und Transportmedien erforderlich. Sofern der zellkulturelle Nachweis angestrebt wird, muss das Untersuchungsmaterial in einem speziellen Chlamydien-Transportmedium möglichst unverzüglich nach Entnahme gekühlt ins Labor gebracht werden.

Für den serologischen Nachweis wird eine Serumnovette entnommen. Oft ermöglicht erst eine Verlaufsuntersuchung im Abstand von ca. 2 Wochen eine zuverlässige Interpretation der serologischen Befunde.

C. trachomatis: Erststrahlurin und (selbst entnommene) Vaginalabstriche bei unkomplizierten urogenitalen Infektionen. Für Screening-Untersuchungen bei jungen Frauen sind in Deutschland laut G-BA Beschluss nur Urinproben vorgesehen. Weitere geeignete Untersuchungsmaterialien in Abhängigkeit des klinischen Bildes umfassen Konjunktival-, Urethral-, Zervikal-, Rektalabstriche, bei V. a. LGV darüber hinaus Abstriche vom Ulkusgrund sowie Buboaspirat [6].

C. pneumoniae: Für den direkten Erregernachweis kommen primär respiratorische Materialien wie Nasen-Rachen-Spülflüssigkeiten (insbesondere bei Kindern), Rachenabstriche, Sputum, Bronchialsekrete sowie bronchoalveoläre Lavage (BAL)-Flüssigkeit in Frage. Für den indirekten Erregernachweis sollte eine gepaarte Serumprobe, die im Abstand von 2 Wochen entnommen wurde, untersucht werden.

C. psittaci: Bei Verdacht auf Psittakose: Serum für den Antikörperrnachweis und ggf. respiratorische Sekrete wie bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BAL) für den Direktnachweis.

C. abortus: Unklar; Serum, Abortmaterial, Vaginalausfluss von Schwangeren.

Diagnostische Verfahren

C. trachomatis: Diagnostische Verfahren der Wahl zum Nachweis von *C.-trachomatis*-Infektionen sind kommerziell verfügbare Nukleinsäureamplifikationsverfahren (NAT) die auch die Untersuchung von nicht invasiv gewonnenen Untersuchungsmaterialien wie Urin z. B. im Rahmen von Screening-Untersuchungen erlauben [6]. Antigennachweisverfahren wie ELISA oder direkter Immunfluoreszenztest haben an Bedeutung verloren, weil sie hinsichtlich Sensitivität und Spezifität den Nukleinsäureamplifikationsverfahren unterlegen sind und sie nur an invasiv gewonnenen Materialien wie Zervikal- und Urethralabstrichen durchgeführt werden können. Aufgrund des beträchtlichen technischen Aufwandes werden zellkulturelle Verfahren zum Nachweis von *C. trachomatis* nur noch in wenigen Speziallaboratorien angeboten. Der Nachweis *C.-trachomatis*-spezifischer Antikörper kann bei

einigen Indikationen wie Infektionen des oberen Genitaltraktes, Neugeborenen-Pneumonie und LGV hilfreich sein.

C. pneumoniae: In vielen Laboratorien verbreitet sind so genannte in-house-PCR-Verfahren, die jedoch wenig standardisierte und daher oft schwer reproduzierbare Befunde liefern [15]. Der zellkulturelle Erregernachweis ist aufwändig und technisch schwierig und wird nur von wenigen Speziallaboratorien angeboten. Als goldener Standard für die Serodiagnostik gilt nach wie vor der Mikroimmunfluoreszenztest auf der Basis von gereinigtem *C.-pneumoniae*-Elementarkörperchen. Die Beurteilung des Tests erfordert Erfahrung und ist nicht frei von subjektiven Einflüssen. Kommerziell verfügbare, standardisierbare Verfahren auf Basis von ELISA- bzw. Immunoblot-Techniken sind überwiegend noch in der Phase der Evaluierung.

C. psittaci: PCR- und kultureller Nachweisverfahren sind in Speziallaboratorien verfügbar [23]. Zum Schutz vor Laborinfektionen sind beim Umgang mit den Erregern gemäß Biostoffverordnung Sicherheitsmaßnahmen der Schutzstufe 3 vorgeschrieben. Nachweis hoher Antikörpertiter mittels Mikroimmunfluoreszenztest oder Ornithose-KBR (cave: Kreuzreaktionen).

C. abortus: Nukleinsäureamplifikationsverfahren und serologische Verfahren sind nur in Speziallaboratorien etabliert.

Befund / Interpretation

Kommerziell verfügbare Nukleinsäureamplifikationsverfahren erlauben den Nachweis von urogenitalen *C. trachomatis*-Infektionen mit hoher Zuverlässigkeit. Diese Nachweisverfahren können jedoch noch bis zu 3 Wochen nach abgeschlossener Therapie positiv bleiben. Bei der Interpretation serologischer Verfahren ist auf Spezifität des Testes zu achten. Hohe *C.-trachomatis*-spezifische Antikörper finden sich bei aufsteigenden *C.-trachomatis*-Infektionen des kleinen Beckens und beim Lymphogranuloma venereum.

Der direkte Nachweis von *C. pneumoniae* mittels Kultur oder PCR weist auf eine aktive behandlungsbedürftige Infektion hin. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass selbst in Speziallaboratorien mit einer beträchtlichen Variabilität insbesondere der PCR-Befunde zu rechnen ist. Ein IgM-Titer von $1 \geq 16$ und/oder ein IgG-Titer von $1 \geq 512$ gelten neben einem 4fachen Titeranstieg in gepaarten Serumproben als diagnostisch hinweisend auf eine aktive Infektion. Allerdings sollte ein IgG-Titer von $1 \geq 512$ in einer einzelnen Serumprobe mit Vorsicht interpretiert werden, da erhöhte IgG-Titer u. U. mehrere Jahre auch ohne klinisch-apparente Symptomatik persistieren können. IgG-Titer zwischen 1:16 und 1:256 weisen auf eine zurückliegende Infektion hin. Der diagnostische Nutzen von spezifischen IgA-Antikörpern ist unklar [5]. Es gibt ganz offensichtlich einen Mangel an standardisierten und evaluierten kommerziell verfügbaren

Nachweisverfahren, was die Beurteilung der klinischen Relevanz von *C. pneumoniae* erheblich erschwert [15].

Die verfügbaren serologischen Nachweisverfahren erlauben keinen Nachweis speziesspezifischer Antikörper gegen *C. psittaci* und *C. abortus* [6]. Daher ist zu bedenken, dass ein erhöhter KBR-Titer auch durch eine Infektion mit einer anderen Chlamydienspezies zustande kommen kann. Beim Nachweis hoch positiver (häufig mit anderen Chlamydienspezies kreuzreagierender) Antikörper ist bei entsprechender klinischer Symptomatik die gezielte Erhebung der Anamnese hinsichtlich einer möglichen Exposition des Patienten gegenüber den natürlichen Wirten diagnostisch wegweisend.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Tetracycline, Makrolide und Chinolone werden zur Antibiotika-Therapie von Chlamydieninfektionen üblicherweise eingesetzt.

Bei unkomplizierter Urethritis und Zervizitis durch *C. trachomatis* ist die Einmalgabe von Azithromycin ebenso effektiv wie die standardmäßige 7-tägige Behandlung mit Doxycyclin. Alternativ kommt eine Therapie mit Erythromycin oder Levofloxacin für 7 Tage in Frage [10]. Bei der Neugeborenen-Konjunktivitis und -Pneumonie durch *C. trachomatis* wird die systemische Therapie mit Erythromycin empfohlen. Das Lymphogranuloma venereum wird 21 Tage mit Doxycyclin behandelt [16].

Bisher gibt es keine klinischen Studien zur Antibiotikatherapie von *C.-pneumoniae*-Infektionen. Die Behandlungsdauer, wenn mit Doxycyclin oder Makroliden behandelt wird, sollte zwischen 2 und 3 Wochen liegen. Bei klinischem Therapieversagen kann eine Ausdehnung der Therapie oder ein Wechsel der Substanzklasse erforderlich sein.

Bei klinischem und anamnestischem Verdacht auf Psittakose muss umgehend eine parenterale Therapie mit Doxycyclin oder Makrolid-Antibiotika eingeleitet werden.

Bei unklarem Fieber während der Schwangerschaft und Exposition zu potenziell infizierten Tierbeständen, insbesondere Schafferden unverzügliche Einleitung einer Therapie mit einem Makrolid-Antibiotikum, wegen der Gefahr einer Plazentitis durch *C. abortus*.

Resistenz

Resistenzen von Chlamydien gegen empfohlene Antibiotika sind selten und beschränken sich auf wenige *C.-trachomatis*-Isolate. Allerdings wurde immer wieder über rezidivierende und chronisch anhaltende Infektionen trotz adäquater Therapie berichtet. Die Beurteilung von Resistenz und möglichem klinischen Therapieversagen wird eingeschränkt durch den Mangel an standardisierten Tests zur Empfindlichkeitsprü-

fung von Chlamydien. Die Durchführung von Empfindlichkeitsprüfungen bei Chlamydien-Infektionen erfordert die zellkulturelle Isolierung des Erregers und ist nur in wenigen Speziallaboratorien verfügbar.

Epidemiologie

Verbreitung

C. trachomatis: Das Trachom ist weit verbreitet in unterentwickelten Gebieten Afrikas, des Nahen Ostens, Asiens, Südamerikas. Nach Schätzungen der WHO sind weltweit rund 1,3 Mio. Menschen durch den Erreger erblindet. Urogenitalinfektionen der *C. trachomatis*-Serovare D–K gehören global zu den häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen. Da für Deutschland keine Meldepflicht besteht, liegen keine genauen Daten zur Prävalenz vor. Anhand der wenigen vorliegenden Studien ist davon auszugehen, dass in der Altersgruppe der 15-bis 25-Jährigen ca. 4–10 % infiziert sind. In den USA sind die Erreger für mindestens 1 Mio. Neuinfektionen pro Jahr verantwortlich. In Schweden hatte sich in den vergangenen Jahren eine *C. trachomatis*-Variante ausgebreitet, die dem Nachweis durch einige kommerziell verfügbare Nukleinsäureamplifikationsverfahren, aufgrund einer 377-bp-Deletion im kryptischen Plasmid, entging [20]. Inzwischen haben sich die meisten Testhersteller darauf eingestellt und die klinische und epidemiologische Relevanz dieser Variante außerhalb von Schweden scheint gering zu sein. Das LGV hat sich in den vergangenen Jahren vor allem unter homosexuellen, HIV-positiven Patienten in den Großstädten Europas und Nordamerikas wieder ausgebreitet [18]. Außerdem ist das LGV noch in einigen Teilen Afrikas, Asiens, Südamerikas und der Karibik endemisch.

C. pneumoniae: Seroepidemiologische Studien weisen darauf hin, dass bei einer Durchseuchungsrate zwischen 50–70 % im Erwachsenenalter sich nahezu jeder im Laufe seines Lebens zumindest einmal mit *C. pneumoniae* infiziert. Die Primärinfektion erfolgt vermutlich im Kindes- bzw. Jugendlichenalter. Frühere Studien identifizierten *C. pneumoniae* in 10–15 % der Fälle als Ursache der ambulant erworbenen Pneumonie sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern. Neuere Studien mit Prävalenzraten von unter 1 % für *C. pneumoniae* weisen allerdings darauf hin, dass die Bedeutung des Erregers bei der ambulant erworbenen Pneumonie derzeit eher gering ist [30].

C. psittaci: *C. psittaci* ist in mehr als 130 Vogelarten weltweit verbreitet. Dagegen sind humane *C. psittaci*-Infektionen mit deutlich weniger als 100 Fällen pro Jahr in Deutschland sehr selten geworden [21].

C. abortus: Infektionen beim Menschen wurden bisher nur sporadisch beschrieben.

Wirtsbereich / Reservoir

Der Mensch ist das einzige Erregerreservoir für alle *C. trachomatis*-Serovare.

Für *C. pneumoniae* galt der Mensch bisher als einzig

bekanntes Erregerreservoir. Inzwischen wurde *C. pneumoniae* jedoch auch bei einer Reihe von Säugetieren (Koalabären, Pferde) Amphibien und Reptilien nachgewiesen und es wird vermutet, dass die heutigen humanen Stämme sich aus zoonotisch erworbenen Isolaten adaptiert haben [17].

Typischerweise stellen Ziervögel (insbesondere Papageien und Wellensittiche) das klassische Erregerreservoir für die Psittakose dar. Das natürliche Reservoir bildet jedoch eine Vielzahl von Wildvögeln, die den Erreger auch auf Nutzgeflügel (Truthahn und Enten) übertragen können [21].

Für *C. abortus* stellen Wiederkäufer, insbesondere Schafe und Ziegen das wichtigste Erregerreservoir dar.

Risikogruppen

Kinder unter 2 Jahren, die in Endemiegebieten extrem schlechten sozioökonomischen Bedingungen ausgesetzt sind, haben das größte Erkrankungsrisiko für das Trachom. Bei den Urogenitalinfektionen der *C. trachomatis*-Serovare D–K ist die Altersgruppe der 15–30-Jährigen vor allem betroffen. Die jüngsten Ausbrüche von LGV in Europa betrafen vor allem homosexuelle HIV-positive Männer [18].

Risikogruppen, die für *C. pneumoniae*-Infektionen prädestiniert sind, wurden bisher nicht beschrieben. Ambulant erworbene Pneumonien durch *C. pneumoniae* betreffen eher jüngere Patienten [30].

Halter von Ziervögeln, Beschäftigte in Zoohandlungen und der geflügelverarbeitenden Industrie kommen als Risikogruppen für die Ornithose in Frage [7, 21].

C. abortus-Infektionen wurden bisher nur bei schwangeren Frauen, die gegenüber infizierten Tierbeständen exponiert waren, beschrieben. Bei Männern sind *C. abortus*-Infektionen bisher nicht bekannt.

Transmission / Vektoren

Die Weiterverbreitung des Trachoms innerhalb der Familie erfolgt durch Schmierinfektion unter schlechten hygienischen Bedingungen. Fliegen, die sich von mukopurulenten Konjunktivalsekret ernähren, können dabei die Erreger von Mensch zu Mensch über relativ lange Distanzen übertragen. Die *C. trachomatis*-Serovare D–K sowie das Lymphogranuloma venereum werden in der Regel durch Sexualkontakte übertragen. Die adulte Anschlusskonjunktivitis erfolgt oft durch Autoinokulation bei Menschen mit genitaler *C. trachomatis*-Infektion. Die Neugeborenen-Konjunktivitis entsteht durch Kontaktinfektion bei der Passage des Kindes durch den infizierten Geburtskanal.

Die Übertragung von *C. pneumoniae* erfolgt vermutlich durch Tröpfcheninfektion.

Die Elementarkörperchen von *C. psittaci* gelten als hochinfektiös und werden sowohl von symptomatischen als auch gesunden Vögeln ausgeschieden. Der

Mensch infiziert sich durch Inhalation infektiöser Aerosole bzw. infektiösem Vogelstaub. Die Infektion mit *C. abortus* erfolgt vermutlich auch durch Einatmung infektiöser Aerosole aus Abortmaterial.

Prävention / Impfstoffe

Ein Impfstoff gegen *C. trachomatis* steht nicht zur Verfügung. Beim Trachom bestehen die präventiven Maßnahmen in der von der WHO verfolgten sogenannten SAFE-Strategie (Surgery, Antibiotics, Facial Cleaning, Environment = Verbesserung der sozioökonomischen und hygienischen Gegebenheiten). Zur Senkung der Prävalenz und Vermeidung schwerer Komplikationen der urogenitalen *C.-trachomatis*-Infektionen werden in Deutschland seit 2008 Screening-Untersuchungen für die Altersgruppe der 15-bis 25-jährigen jungen Frauen angeboten. Bei nachgewiesenen Infektionen sollte unbedingt eine Partnermitbehandlung erfolgen und bis zum Abschluss der Therapie sexuelle Abstinenz eingehalten werden. Wie auch bei anderen sexuell übertragbaren Krankheiten senkt der Gebrauch von Kondomen das Infektionsrisiko. Spezielle präventive Maßnahmen zur Senkung des Infektionsrisikos für *C. pneumoniae* sind nicht bekannt. Die Prävalenz der Ornithose konnte vor allem durch veterinärhygienische Maßnahmen, insbesondere auch beim Import von Ziervögeln (Quarantänemaßnahmen, prophylaktische Antibiotikabehandlung der Tiere) gesenkt werden. Ganzkörperzellimpfstoffe sind für *C. abortus* im veterinärmedizinischen Bereich verfügbar.

Ausbruchsmanagement

Für das LGV wurde in den letzten Jahren Ausbrüche unter HIV-positiven, homosexuellen Männern beobachtet. Da keine spezielle Meldepflicht besteht, sollte insbesondere von § 6 IfSG Absatz 1 Nr. 5b Gebrauch gemacht werden, wenn eine ungewöhnliche Häufung von Fällen beobachtet wird. Ausbrüche von *C.-pneumoniae*-Infektionen wurden in den vergangenen Jahren eher selten beobachtet. Eine ungewöhnliche Häufung von *C.-pneumoniae*-Fällen sollte daher Anlass sein, mit dem Konsiliarlabor für Chlamydieninfektionen Kontakt aufzunehmen. Für das Ausbruchsmanagement ist zu beachten, dass die Übertragung vermutlich durch Aerosole erfolgt und Erkrankte das Erregerreservoir darstellen. Für die zoonotischen Chlamydien *C. psittaci* und *C. abortus* kommt es beim Ausbruchsmanagement auf eine rasche Identifizierung der infizierten Tierbestände an. Danach erfolgen spezielle Maßnahmen wie Quarantäne, Expositionsschutz von Beschäftigten, Behandlung infizierter Bestände mit Chlortetracyclin. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist theoretisch denkbar, wurde jedoch nie bewiesen.

Meldepflicht

Der direkte und indirekte Nachweis von *C. psittaci* ist gemäß § 7 Infektionsschutzgesetz namentlich meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlabor für Chlamydien-Infektionen: Prof. Dr. Eberhard Straube, Institut für Medizinische Mikrobiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Erlanger Allee 101, 07747 Jena, Tel. Tel.: +49-3641-9-393500. E-mail: eberhard.straube@med.uni-jena.de
- Nationales Referenzlabor für Psittakose. Dr. Konrad Sachse, Institut für bakterielle Infektionen und Zoonosen. Bundesforschungsanstalt für Tiergesundheit, Friedrich-Löffler Institut Jena, E-mail: konrad.sachse@fli.bund.de

Web-Adressen

- www.chlamydiae.com

Schlüsselliteratur

1. Belland RJ, Nelson DE, Virok D, Crane DD, Hogan D, Sturdevant D, Beatty WL, Caldwell HD (2003) Transcriptome analysis of chlamydial growth during IFN-gamma-mediated persistence and reactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:15971–15976
2. Belland RJ, Zhong G, Crane DD, Hogan D, Sturdevant D, Sharma J, Beatty WL, Caldwell HD (2003) Genomic transcriptional profiling of the developmental cycle of *Chlamydia trachomatis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:8478–8483
3. Byrne GI, Ojcius DM (2004) Chlamydia and apoptosis: life and death decisions of an intracellular pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2:802–808
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Grayston JT, Muhlestein B, Giugliano RP, Cairns R, Skene AM (2005) Antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 352:1646–1654
5. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, Carlone GM, Fields BS, Guarner J, Hammerschlag MR, Jackson LA, Kuo CC, Maass M, Messmer TO, Talkington DF, Tondella ML, Zaki SR (2001) Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis* 33:492–503
6. Essig A (2011) Chlamydia. In: Murray PR, Baron EJ, Tenover JC, Tenover FC (eds) *Manual of Clinical Microbiology*, 10th Edition
7. Essig A, Zucs P, Susa M, Wasenauer G, Mamat U, Hetzel M, Vogel U, Wieshammer S, Brade H, Marre R (1995) Diagnosis of ornithosis by cell culture and polymerase chain reaction in a patient with chronic pneumonia. *Clin Infect Dis* 21:1495–1497
8. Everett KD, Bush RM, Andersen AA (1999) Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. *Int J Syst Bacteriol* 49 Pt 2:415–440
9. Forsbach-Birk V, Sinnacher U, Pfrepper KI, Soutschek E, Kiselev AO, Lampe MF, Meyer T, Straube E, Essig A (2009) Identification and evaluation of a combination of chla-

- mydial antigens to support the diagnosis of severe and invasive Chlamydia trachomatis infections. *Clin Microbiol Infect*
10. Geisler WM (2007) Management of uncomplicated Chlamydia trachomatis infections in adolescents and adults: evidence reviewed for the 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 44 Suppl 3:S77–S83
 11. Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, Mordhorst CH, Saikku P, Thom DH, Wang SP (1990) A new respiratory tract pathogen: Chlamydia pneumoniae strain TWAR. *J Infect Dis* 161:618–625
 12. Hybiske K, Stephens RS (2007) Mechanisms of host cell exit by the intracellular bacterium Chlamydia. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:11430–11435
 13. Ieven M M, Hoymans VY (2005) Involvement of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis: more evidence for lack of evidence. *J Clin Microbiol* 43:19–24
 14. Kalman S, Mitchell W, Marathe R, Lammel C, Fan J, Hyman RW, Olinger L, Grimwood J, Davis RW, Stephens RS (1999) Comparative genomes of Chlamydia pneumoniae and C. trachomatis. *Nat Genet* 21:385–389
 15. Kumar S, Hammerschlag MR (2007) Acute respiratory infection due to Chlamydia pneumoniae: current status of diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 44:568–576
 16. McLean CA, Stoner BP, Workowski KA (2007) Treatment of lymphogranuloma venereum. *Clin Infect Dis* 44 Suppl 3:S147–S152
 17. Myers GS, Mathews SA, Eppinger M, Mitchell C, O'Brien KK, White OR, Benahmed F, Brunham RC, Read TD, Ravel J, Bavoil PM, Timms P (2009) Evidence that human Chlamydia pneumoniae was zoonotically acquired. *J Bacteriol* 191:7225–7233
 18. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Gotz HM, Dees J, Thio HB, Thomeer MG, den Hollander JC, Neumann MH, van der Meijden WI (2004) Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of Chlamydia trachomatis serovar L2 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 39:996–1003
 19. Peters J, Wilson DP, Myers G, Timms P, Bavoil PM (2007) Type III secretion in Chlamydia. *Trends Microbiol* 15:241–251
 20. Ripa T, Nilsson P (2006) A variant of Chlamydia trachomatis with deletion in cryptic plasmid: implications for use of PCR diagnostic tests. *Euro Surveill* 11:E061109
 21. Rohde G, Straube E, Essig A, Reinhold P, Sachse K (2010) Chlamydial zoonoses. *Dtsch Arztebl Int* 107:174–180
 22. Rours IG, Hammerschlag MM, Van Doornum GG, Hop WW, de Groot RR, Willemsse DH, Verbrugh HH, Verkooijen RR (2009) Chlamydia trachomatis respiratory infection in Dutch infants. *Arch Dis Child*
 23. Sachse K, Laroucau K, Vorimore F, Magnino S, Feige J, Muller W, Kube S, Hotzel H, Schubert E, Slickers P, Ehrlich R (2009) DNA microarray-based genotyping of Chlamydomydia psittaci strains from culture and clinical samples. *Vet Microbiol* 135:22–30
 24. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, Huttunen JK, Valtonen V (1988) Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 2:983–986
 25. Schachter J, Stephens RS, Timms P, Kuo C, Bavoil PM, Birkelund S, Boman J, Caldwell H, Campbell LA, Chernesky M, Christiansen G, Clarke IN, Gaydos C, Grayston JT, Hackstadt T, Hsia R, Kaltenboeck B, Leinonen M, Ojcius D, McClarty G, Orfila J, Peeling R, Puolakkainen M, Quinn TC, Rank RG, Raulston J, Ridgeway GL, Saikku P, Stamm WE, Taylor-Robinson DT, Wang SP, Wyrick PB (2001) Radical changes to chlamydial taxonomy are not necessary just yet. *Int J Syst Evol Microbiol* 51:249–253
 26. Solomon AW, Peeling RW, Foster A, Mabey DC (2004) Diagnosis and assessment of trachoma. *Clin Microbiol Rev* 17:982–1011, table
 27. Stephens RS, Myers G, Eppinger M, Bavoil PM (2009) Divergence without difference: phylogenetics and taxonomy of Chlamydia resolved. *FEMS Immunol Med Microbiol* 55:115–119
 28. Thomson NR, Yeats C, Bell K, Holden MT, Bentley SD, Livingstone M, Cerdeno-Tarraga AM, Harris B, Doggett J, Ormond D, Mungall K, Clarke K, Feltwell T, Hance Z, Sanders M, Quail MA, Price C, Barrell BG, Parkhill J, Longbottom D (2005) The Chlamydomydia abortus genome sequence reveals an array of variable proteins that contribute to interspecies variation. *Genome Res* 15:629–640
 29. Walder G, Hotzel H, Brezinka C, Gritsch W, Tauber R, Wurzner R, Ploner F (2005) An unusual cause of sepsis during pregnancy: recognizing infection with chlamydomydia abortus. *Obstet Gynecol* 106:1215–1217
 30. Wellinghausen N, Straube E, Freidank H, von Baum H, Marre R, Essig A (2006) Low prevalence of Chlamydia pneumoniae in adults with community-acquired pneumonia. *Int J Med Microbiol* 296:485–491
 31. Zhong G, Fan P, Ji H, Dong F, Huang Y (2001) Identification of a chlamydial protease-like activity factor responsible for the degradation of host transcription factors. *J Exp Med* 193:935–942

Chlamydia pneumoniae

- ▶ Chlamydia

Chlamydomydia psittaci

- ▶ Chlamydia

Chlamydomydia trachomatis

- ▶ Chlamydia

Chlamydomydia pneumoniae

- ▶ Chlamydia

Chlamydomydia psittaci

- ▶ Chlamydia

Cholangitis

- ▶ *Ascaris lumbricoides*
- ▶ *Bacteroides*
- ▶ Echinokokken
- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ *Fasciola hepatica*

Cholera

- ▶ *Vibrio*

Cholezystitis

- ▶ *Bacteroides*
- ▶ *Bilophila*
- ▶ Clostridien der Gasbrandgruppe
- ▶ *Enterobacter*
- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ Mikrosporidien
- ▶ *Salmonella*

Chorioamnionitis

- ▶ *Mycoplasma hominis*
- ▶ *Ureaplasma urealyticum*

Chorioretinitis

- ▶ *Candida*
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ *Onchocerca volvulus*
- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Chryseobacterium spp.

- ▶ *Flavobacterium*

Chrysomya spp.

- ▶ Myiasis-Erreger

Cimex spp.

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Citrobacter

UWE ULLMANN

Erreger

Synonym(e)

Nicht bekannt.

Erregerspezies

Citrobacter freundii (*C.-freundii*-Komplex mit 11 Spezies), *C. koseri*, *C. amalonaticus*

Taxonomie

Familie: *Enterobacteriaceae*; Gattung: *Citrobacter*; Spezies: *Citrobacter freundii*

Historie

Erstbeschreibung durch Werkmann und Gillen: J Bacteriol 1932, 23:167–182. Der Name leitet sich ab von Citrus (Zitrone), Bacter (griech.: Stäbchen).

Morphologie

Gramnegative peritrich begeißelte Stäbchenbakterien.

Genom

Genom vollständig sequenziert, siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov.

Vermehrung

Fakultativ anaerob, Wachstum innerhalb von 24 Stunden auf Nährmedien.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Von *C. freundii* wurden hitzelabile und hitzestabile Enterotoxine beschrieben, deren Wirkungsweise jedoch noch nicht endgültig erforscht ist. Bei *C.-koseri*-Isolaten von Patienten mit Meningitis wurde ein äußeres Membranprotein beobachtet, das bei anderen *Citrobacter*-Spezies nicht vorhanden ist.

Erkrankungen

1. Lokalisierte Prozesse

Sporadisch Diarrhoe bei kleinen Kindern, Erreger von Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen, Infektionen des Respirationstraktes, Meningitis, Otitis; *C. koseri* ist gelegentlich auch Erreger von Meningitiden und Hirnabszessen bei Neugeborenen.

Synonym(e)

Nicht bekannt.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Der jeweiligen Erkrankung entsprechend.

Symptome

Der jeweiligen Erkrankung entsprechend.

Pathophysiologie

Fakultativ pathogener opportunistischer Erreger, Infektion bei Standortwechsel.

Immunantwort

Nicht bekannt.

Differenzialdiagnose

Abgrenzung von anderen Krankheitsauslösenden Erregern.

2. Generalisierte Erkrankungen

Durch Einschwemmen von *Citrobacter* sp. in die Blutbahn kann es zur Sepsis und extrem selten zur Endokarditis kommen.

Synonym(e)

Nicht bekannt.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Fieber.

Symptome

Fieber.

Pathophysiologie

► Lokalisierte Prozesse (Erkrankung 1)

Immunantwort

Nicht bekannt.

Differenzialdiagnose

► Lokalisierte Prozesse (Erkrankung 1)

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

► Enterobacter

Diagnostische Verfahren

Kulturelle Anzüchtung: ► fakultativ pathogene *E. coli* (*Escherichia coli*).

Biochemische Differenzierung:

- Citrat kann als alleinige Kohlenstoffquelle verwendet werden.
- Nitrat wird zu Nitrit reduziert.
- Glukose wird abgebaut zu Säure und Gas.
- Methylotreaktion ist positiv.
- Anwesenheit von Betagalaktosidase.
- Fermentation von Arabinose, Zellobiose, Maltose, L-Rhamnose, Trehalose, D-Xylose, D-Mannit, D-Sorbit, Glycerol.
- H₂S-Bildung durch *C. freundii*

Bei *C. freundii* können 42 O- und mehr als 90 H-Antigene unterschieden werden.

Befund / Interpretation

Erregernachweis ausschlaggebend.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

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

Resistenz

Nicht bekannt.

Epidemiologie**Verbreitung**

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

Wirtsbereich / Reservoir

Angehörige des Genus *Citrobacter* finden sich in Fäzes von Menschen und Tieren, in Wasser, Abwasser und Abfall.

Risikogruppen

Säuglinge, Immunsupprimierte, Karzinom- und Transplantationspatienten.

Transmission / Vektoren

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

Prävention / Impfstoffe

► Fakultativ pathogene *E. coli* (*Escherichia coli*).

Ausbruchmanagement

Nicht erforderlich.

Meldepflicht

§ 23 IfSG Abs. 1: Multiresistenz ist zu dokumentieren.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

– Nicht benannt.

Web-Adressen

– www.cdc.gov/

Schlüsselliteratur

1. Blaser MJ, Smith PhD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL (1995) (eds) *Infections of the Gastrointestinal Tract*. Raven Press, New York
2. Hahn H, Kaufmann SHE, Schulz, ThF, Suerbaum, S (Hrsg) (2009) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 6. Aufl. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
3. Kist M, Bockemühl J, Aleksic S, Altwegg M, Autenrieth IB, Bär W, Beutin L, Gerten B, Heintschel von Heinegg E,

- Karch H, Lehmacher A, Mehnert F, Sonnenborn U, Tschäpe H, v. Eichel-Streiber C (2000) Infektionen des Darms: MiQ 9. Urban und Fischer, München, Jena
4. Konemann EW, Allen HD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds) (1997) Diagnostic Microbiology, 5th edn. Lippincott, Philadelphia, New York

Clonorchiasis

- Leberegel – Opisthorchis, Clonorchis

Clonorchis sinensis

- Leberegel – Opisthorchis, Clonorchis

Clostridien der Gasbrand-Gruppe

HEIDI SCHÜTT-GEROWITT

Erreger

Synonym(e)

Gasbranderreger, Welch-Fraenkel-„Bazillus“ (*C. perfringens* = *C. welchii*), Prarausbrand-„Bazillus“ (= *C. septicum*).

Erregerspezies

Clostridium perfringens, *C. septicum*, *C. histolyticum*, *C. novyi* sowie einige andere Clostridien-Arten.

Taxonomie

Familie: *Bacillaceae*; Gattung *Clostridium* (anaerob)

Historie

Bereits im Altertum wurde das Krankheitsbild Gasbrand von Hippokrates u. a. beschrieben und auch aus dem Mittelalter liegen Berichte darüber vor. Eine exakte Beschreibung des klinischen Bildes stammt aus der Zeit des Krimkrieges von Pirogoff. 1892 fanden Welch und Nuttal in den Blutgefäßen Verstorbener grampositive, gasbildende Stäbchen, die sich schnell vermehrten. Welch und Flexner erkannten 1896 die ätiologische Bedeutung dieses Erregers für das Krankheitsbild des Gasbrandes. Die mikrobiologische Erstbeschreibung von *C. perfringens* erfolgte 1898 durch Veillon und Zuber. Vor der antiseptischen Ära war das Krankheitsbild auch unter der Bezeichnung Hospitalbrand bekannt und gefürchtet. Zum gehäuftem Auftreten kam es in Kriegszeiten: Im ersten Weltkrieg starben mindestens 100.000 Soldaten an Gasbrand. Die Enteritis necroticans, hervorgerufen durch *C. perfringens* Typ C, wurde in Deutschland nach dem zweiten Weltkrieg beschrieben und in den 1960er Jahren in Neuguinea.

Morphologie

C. perfringens: grampositive „plumpe“ Stäbchen, un-

beweglich, in Präparaten von Kulturen und Patientenmaterial keine Spore sichtbar.

C. septicum: grampositive, mittelgroße Stäbchen, stark beweglich, subterminale, ovale Spore.

C. histolyticum: grampositive, kleine Stäbchen, beweglich, subterminale Spore.

C. novyi: grampositive, lange schlanke Stäbchen, beweglich, subterminale ovale Spore.

Genom

Genom teilweise sequenziert, siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov

Vermehrung

Die meisten Gasbranderreger können sich nur unter streng anaeroben Bedingungen vermehren, *C. histolyticum* und einzelne Stämme von *C. perfringens* sind jedoch aerotolerant.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Pathogenitäts- bzw. Virulenzfaktoren der Gasbranderreger sind Exotoxine bzw. Exoenzyme, die zell- und gewebsschädigende Wirkungen haben und zum Muskelzerfall mit Ödem- und Gasbildung führen sowie die Zerstörung von Leukozyten und Erythrozyten bewirken. Haupttoxin ist die Phospholipase C (Lecithinase, α -Toxin); außerdem werden Kollagenase, Hyaluronidase, Hämolyse und Proteasen gebildet. *C. perfringens* kommt in verschiedenen Typen vor: Typ A ist für die überwiegende Zahl der Gasbrandfälle verantwortlich sowie für die Lebensmittelvergiftung, wenn er Enterotoxin bildet. *C. perfringens* Typ C ruft durch das von ihm gebildete β -Toxin die Enteritis necroticans hervor.

Erkrankungen

1. Gasbrand

Synonym(e)

Gasödem, Gasgangrän.

Inkubationszeit

Nur beim exogenen Infektionsweg kann die Inkubationszeit angegeben werden; sie beträgt meist 1–4 Tage, eventuell auch länger.

Leitsymptome

Weichteilinfektion mit Gasbildung im Gewebe, Zellulitis, Myonekrose.

Symptome

Gasbrand kann traumatisch (exogen, Wundinfektion) oder nicht traumatisch (endogen) entstehen. Primäre Symptome sind Schmerzen und ödematöse Schwellung, es kommt zur Gasbildung im Gewebe, die bei der subkutanen Infektion (Zellulitis) im Vordergrund steht. Sie kann durch bildgebende Verfahren sichtbar gemacht werden und ist eventuell bei Berührung durch Knistern wahrnehmbar. Bei weiterem Fort-

schreiten oder primär greift die Infektion auf das Muskelgewebe über und führt zu dessen Zerstörung (Myonekrose). Die Haut ist blass, später bronzefarben, die Muskulatur sieht wie gekochter Schinken aus. Es ist ein süßlicher Geruch wahrnehmbar. Die Gasbrandinfektion kann klinisch auch als Peritonitis oder als retroperitoneale Infektion (starke Gasbildung) sowie als gangränöse Cholezystitis mit entsprechender klinischer Symptomatik und oft foudroyantem, septischen Verlauf in Erscheinung treten. Die Symptomatik ist bei den verschiedenen Gasbrandregenern unterschiedlich: *C. septicum* kommt wegen seiner hohen Invasivität vor allem beim nicht traumatischen Gasbrand vor; er ist auch Erreger einer Enterocolitis (Fieber, blutiger Durchfall), die speziell bei neutropenischen Patienten auftreten kann. Bei Infektionen durch *C. novyi* bilden sich vor allem Ödeme; Gas tritt im Gewebe nur selten auf. Allgemeine Symptome sind Fieber, Tachykardie (evtl. auch ohne entsprechende Temperaturerhöhung) und Hypotonie. Es fällt besonders die Ängstlichkeit des Patienten auf. Im weiteren Verlauf kommt es zur intravasalen Hämolyse, Hypotonie und Nierenversagen, letztlich zum Tod im septischen Schock. Die Letalität beträgt 20–25 %.

Pathophysiologie

Das klinische Bild des Gasbrandes entwickelt sich nur in hypoxischem Gewebe. Ursachen für die Hypoxie sind schlechte Durchblutung aufgrund von Gefäßerkrankungen, Kälte, Schock, straffen Verbänden oder Abschnüren von Extremitäten, eingedrungenen Fremdkörpern sowie Mischinfektionen mit Sauerstoffverbrauchenden Bakterien. Der wichtigste Pathogenitätsfaktor ist die Phospholipase C, die durch ihre membranschädigende Wirkung Zellen zerstört und somit zur Ödembildung führt. In Abhängigkeit von den gebildeten proteolytischen Enzymen kommt es zur Auflösung des Muskelgewebes, die besonders bei Infektionen durch *C. histolyticum* im Vordergrund steht. Die im Gewebe entstehenden Gase sind Endprodukte des Kohlenhydratstoffwechsels der Bakterien.

Differenzialdiagnose

Nekrotisierende Faszitis, Streptokokken-Faszitis, Infektionen mit anderen gasbildenden Bakterien.

2. Enteritis necroticans

Synonym(e)

Darmbrand, Pig-Bel, nekrotisierende Enterokolitis.

Inkubationszeit

1–2 Wochen nach dem Ernährungsfehler (► unten).

Symptome

Bauchschmerzen, Erbrechen, blutiger Durchfall.

Pathophysiologie

Unter der Einwirkung des von *C. perfringens* gebildeten β -Toxins kommt es zu Nekrosen im Jejunum. Jedoch ist nicht der Erreger allein die Ursache für die Erkrankung: Das Krankheitsbild wird bzw. wurde vor allem bei Kindern mit Fehlernährung (Verzehr von großen Mengen Fleisch) beobachtet.

Differenzialdiagnose

Andere Durchfallerreger.

3. Lebensmittelvergiftung

Synonym(e)

Gastroenteritis.

Inkubationszeit

7–30 Stunden nach Aufnahme des Lebensmittels.

Symptome

Bauchkrämpfe, wässriger Durchfall, Übelkeit, Erbrechen. Die Erkrankung verläuft in der Regel selbstlimitierend und dauert 2–3 Tage. Wahrscheinlich tritt sie viel häufiger auf als sie diagnostiziert wird, da die Patienten entweder gar nicht zum Arzt gehen oder die Stuhlproben nicht auf diesen Erreger untersucht werden.

Pathophysiologie

Wenn Enterotoxin bildende Stämme von *C. perfringens* Typ A in großer Zahl (10^6 – 10^7 Bakterien) in den Dünndarm gelangen, beginnen sie in dem alkalischen Milieu zu sporulieren und setzen dabei das Toxin frei. Seine Bindung an Rezeptoren der Darmzellen führt zur Permeabilitätsstörung der Zellen: Sie werden durchlässig für Wasser und Elektrolyte. Die für die Erkrankung notwendige große Zahl von Erregern setzt deren Vermehrung im Lebensmittel voraus. Infektionsquellen sind vor allem ungenügend gekochtes Fleisch und Reisgerichte, in denen die Sporen von *C. perfringens* die Zubereitung überdauert haben. Werden die Speisen dann nach der Zubereitung ungekühlt aufbewahrt, tritt eine starke Vermehrung der Bakterien ein.

Differenzialdiagnose

Andere Durchfallerreger.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Bei Verdacht auf Gasbrand muss Punktionsmaterial oder ein tief entnommener Abstrich eingesandt werden. Blutkulturen sollten in jedem Fall – nicht nur bei Sepsis-Verdacht – abgenommen werden. Sie sind das alleinige Untersuchungsmaterial bei Verdacht auf neutropenische Clostridien-Sepsis.

Wenn die klinische Symptomatik an eine Lebensmittelvergiftung durch *C. perfringens* denken lässt, ist Stuhl als Untersuchungsmaterial einzusenden. Auch

bei Verdacht auf Enteritis necroticans kann eine Stuhlprobe eingesandt werden.

Diagnostische Verfahren

Typischerweise zeigt das Grampräparat vom Wundsekret bei einer Gasbrandinfektion durch *C. perfringens* grampositive plumpe Stäbchen ohne Sporen, jedoch oft keine Leukozyten. Bei der kulturellen Anzucht des Erregers im anaeroben Milieu ist in flüssigen Medien die starke Gasbildung charakteristisch sowie auf bluthaltigen festen Medien eine Doppelhämolyse. Bei Infektionen durch *C. histolyticum* und *C. novyi* sind im Grampräparat kleinere bzw. schlankere Stäbchen mit Sporenbildung sichtbar. Die endgültige Identifizierung aller Arten erfolgt mittels biochemischer Verfahren, durch Gensequenzierung oder massenspektrometrisch. In Blutkulturen muss der mikroskopische Nachweis grampositiver plumper Stäbchen immer zuerst an Gasbranderreger denken lassen, denn bei 15 % der Gasbrand-Fälle werden die Clostridien auch im Blut nachgewiesen, bei der neutropenischen Clostridien-Sepsis erfolgt der Nachweis immer aus Blutkulturen.

Die Lebensmittelvergiftung durch *C. perfringens* wird durch den Nachweis des *C. perfringens*-Enterotoxins in der Stuhlprobe mittels Enzymimmunoassay bewiesen.

Die Diagnose Enteritis necroticans wird überwiegend klinisch-anamnestisch gestellt; es ist jedoch prinzipiell möglich, den Nachweis von *C. perfringens* Typ F aus einer Stuhlprobe mittels PCR zu führen.

Befund / Interpretation

Der mikrobiologische Nachweis der Gasbranderreger von Abstrichen oder Punktaten bedeutet nicht die Diagnose Gasbrand. Eine Befundinterpretation ist somit nur im Zusammenhang mit dem klinischen Befund möglich, während der Nachweis im Blut eine Clostridien-Bakteriämie beweist und der Enterotoxinnachweis eine Lebensmittelvergiftung durch *C. perfringens*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Für die Therapie des Gasbrandes ist das chirurgische Vorgehen am wichtigsten: breite Eröffnung der Wunde bzw. großzügiges Debridement, ggf. frühzeitige Amputation bzw. Hysterektomie. Antibiotika: Penicillin 10–30 Millionen Einheiten pro Tag, dazu Metronidazol und/oder Clindamycin bzw. Tetracykline, Erythromycin oder Rifampicin; bei Penicillin-Unverträglichkeit: Imipenem. Die Effektivität der hyperbaren Sauerstofftherapie wird nicht einheitlich beurteilt, sie hat sich jedoch in einigen Fällen als vorteilhaft erwiesen.

Die Therapie der Lebensmittelvergiftung ist symptomatisch. Bezüglich der Therapie der Enteritis necroticans muss im Einzelfall entschieden werden.

Resistenz

C. perfringens weist in ca. 40 % der Fälle eine Resistenz gegen Tetracykline auf, andere Resistenzen spielen bisher keine Rolle, insbesondere ist hervorzuheben, dass die Clostridien der Gasbrandgruppe weiterhin empfindlich für Penicillin G sind.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Sporen der Gasbranderreger sind weltweit im Erdboden zu finden. In Deutschland treten jährlich ca. 100 Fälle der Gasbrandkrankung auf.

Wirtsbereich / Reservoir

C. perfringens ist Bestandteil der Dickdarmflora von 90 % der Menschen sowie auch von Tieren; seine Sporen sind im Erdboden in hoher Zahl vorhanden. Von den übrigen Gasbrandern kommt *C. septicum* bei 2 % der Menschen vor. Die Sporen der übrigen Gasbranderreger sind in der Umwelt seltener zu finden.

Risikogruppen

Gefährdet für den exogen bedingten Gasbrand sind Verletzte mit Gewebszertrümmerung, offenen Frakturen oder Schusswunden und – früher häufig – Patientinnen nach kriminellem Abort. Risikofaktoren für den endogen entstehenden Gasbrand sind Patienten mit diabetischem Fußsyndrom, arteriellem Verschlussleiden, Kolonchirurgie, Kolonkarzinom und neutropenische Patienten.

Der Risikofaktor für das Krankheitsbild Enteritis necroticans ist die oben erwähnte Fehlernährung.

Transmission / Vektoren

Die Infektion durch Gasbranderreger erfolgt in ca. der Hälfte der Fälle exogen traumatisch, wenn die Sporen aus der Umwelt in tiefe Wunden gelangen; die übrigen Fälle entstehen endogen.

In die Lebensmittel gelangen die Sporen von *C. perfringens* aus der Umwelt.

Prävention / Impfstoffe

Eine Prävention der exogen erworbenen Gasbrandkrankung ist nur dadurch möglich, dass primär eine gute Wundversorgung durchgeführt wird bzw. bei einer beginnenden Symptomatik ein großzügiges Debridement vorgenommen wird. Der endogen entstehenden Gasbrandkrankung kann nur durch die Beseitigung der Risikofaktoren vorgebeugt werden.

Präventionsmaßnahme bezüglich der Enteritis necroticans ist das Vermeiden der Fehlernährung. Der Lebensmittelvergiftung durch *C. perfringens*-Enterotoxin kann nur durch Einhaltung aller Maßnahmen der Lebensmittelhygiene vorgebeugt werden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für anaerobe Bakterien: Zentrum

für Infektionsmedizin, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsmedizin, Universität Leipzig, Herr Professor Dr. A. C. Rodloff, Liebigstr. 24, 04103 Leipzig

Schlüsselliteratur

1. Hahn H, Kaufmann S, Schulz Th (Hrsg) (2009) 6. Auflage Springer Verlag, Heidelberg
2. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) (2009) Principles and Practice of Infectious Disease, 7th ed. Churchill Livingstone Inc, London
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds) (2009) Manual of Clinical Microbiology 8th edn. ASM Press, Washington

Clostridium botulinum

HEIDI SCHÜTT-GEROWITT

Erreger

Erregerspezies

Clostridium botulinum

Taxonomie

Familie: *Bacillaceae*; Gattung: *Clostridium* (anaerob)

Historie

Der erste Nachweis erfolgte 1896 durch van Ermenegem aus einem ranzigen Schinkenrest und dem Mageninhalt des Patienten, der nach Verzehr des Schinkens gestorben war. Die Symptome dieses Patienten entsprachen der von Kerner 1820 beschriebenen und Botulismus (Wurstvergiftung) genannten Erkrankung. Das Bakterium erhielt daher den Namen *C. botulinum*. Später wurden weitere Erkrankungen durch *C. botulinum* beschrieben: 1943 der Wundbotulismus, 1976 der Säuglingsbotulismus und 1986 der Botulismus „ungeklärter Ursache“.

Morphologie

Grampositive kurze Stäbchen mit subterminaler Spore.

Genom

Die für den Menschen pathogenen Toxintypen sind chromosomal kodiert, während andere (tierpathogene) Typen phagenkodiert sind.

Vermehrung

C. botulinum vermehrt sich nur in einer streng anaeroben Atmosphäre, z. B. in luftdicht verpackten Lebensmitteln.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Der Pathogenitätsfaktor von *C. botulinum* ist ein Exotoxin (Neurotoxin), von dem es acht verschiedene Typen gibt. Die Typen A, B, E und F sind für den Menschen pathogen.

Erkrankung

Botulismus: lebensmittelbedingt, Wundbotulismus, Säuglingsbotulismus, Botulismus „ungeklärter Ursache“

Synonym(e)

Wurstvergiftung.

Inkubationszeit

Nach oraler oder aerogener Aufnahme des Toxins treten die Symptome nach 8 Stunden bis einigen Tagen auf, bei den übrigen Formen lässt sich keine Inkubationszeit angeben.

Leitsymptome

Schlaffe Lähmungen, insbesondere Doppelbilder sehen.

Symptome

Beim „klassischen“ Botulismus, d. h. der Aufnahme des Toxins mit dem Lebensmittel, können schon nach 8 Stunden, eventuell erst später, gastrointestinale Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Obstipation oder Diarrhoe. Beim Fortschreiten der Erkrankung treten symmetrisch absteigende schlaffe Lähmungen auf. Die typische neurologische Symptomatik beginnt meist mit der Lähmung der Augenmuskeln, die zum Sehen von Doppelbildern, zu Akkommodationsschwäche, Lichtscheu, Flimmern vor den Augen und Pupillenstarre führt. Weitere Symptome sind Mundtrockenheit, Schluckbeschwerden, Schwindel, Parästhesien und später Dyspnoe. Der Tod tritt durch Lähmung der Atemmuskulatur ein. Das Bewusstsein bleibt erhalten. Fieber tritt bei der Intoxikation nicht auf. Beim Wundbotulismus entstehen keine gastrointestinales Symptome; aufgrund der Wundinfektion kommt aber Fieber dazu. Die neurologischen Symptome sind gleich. Säuglingsbotulismus und Botulismus „ungeklärter Ursache“ beginnen mit Mattigkeit, Obstipation, Schluckbeschwerden und Muskelschwäche, der Tod tritt durch plötzlichen Atemstillstand ein.

Pathophysiologie

Die Aufnahme des Botulismus-Toxins erfolgt oral (Lebensmittelvergiftung) oder aerogen (Versprühen in terroristisch-kriegerischer Absicht) oder es wird im Körper des Menschen im Sinne einer Toxiinfektion gebildet (Wundbotulismus, Säuglingsbotulismus, Botulismus „ungeklärter Ursache“). Nach seiner Resorption gelangt das Toxin ins Blut und wird zu den peripheren Nervenendigungen transportiert, wo es die Freisetzung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte hemmt und somit die neuromuskuläre Erregungsübertragung blockiert.

Das Botulismus-Toxin, insbesondere Typ A, ist das stärkste mikrobiell gebildete Gift: Die letale Dosis für den Menschen beträgt bei oraler Aufnahme 1 µg, bei aerogener Aufnahme noch weniger.

Immunantwort

Es kommt im tierischen und menschlichen Organismus zu einer humoralen Immunität gegen den jeweiligen Toxintyp. Die Antikörperbildung in Tieren wird für die Produktion der therapeutisch und diagnostisch verwendeten Antiseren benutzt.

Differenzialdiagnose

Guillain-Barré-Syndrom, Intoxikation durch Atropin oder Methylalkohol, paralytische Poliomyelitis; bezüglich der gastrointestinalen Symptome: Lebensmittelvergiftung durch Staphylokokken-Enterotoxin.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Patientenserum, Mageninhalt, Stuhlproben oder/und das Lebensmittel zum Toxinnachweis, letzteres auch zum kulturellen Nachweis; tiefer Wundabstrich bei Verdacht auf Wundbotulismus; Stuhlproben bei Verdacht auf Säuglingsbotulismus und Botulismus „ungeklärter Ursache“.

Diagnostische Verfahren

Die sicherste Methode für den Toxinnachweis ist der Mäuse-Toxin-Antitoxin-Schutzversuch. Hierbei erhält eine Maus das Material, in dem das Toxin nachgewiesen werden soll, eine weitere Maus erhält das Material und dazu das Antitoxin. Da dies eine sehr aufwändige Methode ist, werden in neuerer Zeit auch andere Verfahren – verschiedene Techniken der Enzymimmunoassays – verwendet. Beim kulturellen Nachweis muss außer der konventionell nicht einfachen Identifizierung immer der Toxinnachweis aus dem Kulturüberstand erfolgen.

Befund / Interpretation

Wenn die für Botulismus typischen klinischen Symptome vorliegen und der Toxinnachweis aus dem Patientenmaterial oder dem Lebensmittel gelingt, ist der Befund eindeutig, während der kulturelle Nachweis von *C. botulinum* aus Stuhlproben zwar beweisend für den Säuglingsbotulismus ist, jedoch bei den übrigen Formen nicht.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Bei allen Formen sofortige Gabe von polyvalentem Antitoxin, bei der Lebensmittelvergiftung außerdem Magenspülung, Abführen; keine Antibiotika.

Bei Wundbotulismus: nach Antitoxingabe breite Eröffnung der Wunde, Gabe von 10–20 Millionen Einheiten Penicillin G pro Tag.

Wichtig ist in allen Fällen der rechtzeitige Beginn der künstlichen Beatmung.

Epidemiologie**Verbreitung**

Die Sporen von *C. botulinum* sind weltweit im Erdboden verbreitet. Für die Lebensmittelvergiftung sind vor allem die *C. botulinum*-Toxintypen A und B verantwortlich, für den Säuglingsbotulismus der Toxintyp E. Die Typenverteilung weist geografische Unterschiede auf, in Deutschland kommt überwiegend Typ B vor. Die Anzahl der gemeldeten Fälle beträgt in Deutschland 10–20 pro Jahr, die in neuerer Zeit auch durch Verzehr von vakuumverpackten, unsachgemäß gelagerten Lebensmitteln (z. B. Forellenfilets) hervorgerufen werden. 1998 wurden in Russland 500 Fälle mit 48 Toten registriert. Auch in anderen Ländern treten sporadisch Ausbrüche auf. In den USA ist eine Zunahme des Wundbotulismus bei Drogenabhängigen festzustellen und auch in Deutschland werden zunehmend Fälle beschrieben.

Wirtsbereich / Reservoir

C. botulinum-Stämme, die die Toxintypen C und D produzieren, kommen im Darm von Säugetieren und Vögeln vor und führen bei Vögeln auch zur Erkrankung; *C. botulinum*-Stämme, die andere Toxintypen produzieren, sind Umweltbakterien.

Risikogruppen

Bezüglich des Wundbotulismus stellen Drogenabhängige eine Risikogruppe dar. Menschen, die eigene Konserven (Hülsenfrüchte, Fleisch) im Haushalt herstellen und verzehren, gehen ebenfalls ein Risiko ein. Für Säuglinge würde ein Risiko bestehen, wenn sie mit Honig gesüßten Tee bekämen.

Transmission / Vektoren

Da die Sporen von *C. botulinum* ubiquitär verbreitet sind, erfolgt die Kontamination von Lebensmitteln bzw. Wunden aus der Umwelt.

Prävention / Impfstoffe

Eine Impfung gegen Botulismus gibt es nicht. Für die Prävention ist es am wichtigsten, verdächtige Speisen zu meiden – auch nicht probieren! Konservendosen, die eine Bombage aufweisen, nicht öffnen. Zuverlässigster Schutz für vakuumverpackte Lebensmittel, insbesondere Fisch, ist die durchgängige Einhaltung von Temperaturen unter 7 °C, besser unter 3 °C, bei Lagerung und Transport. Alle Toxintypen sind hitzelabile Proteine, die durch 15-minütiges Kochen zerstört werden. Dennoch sollten verdächtige Speisen keinesfalls aufbereitet werden. Die Toxinbildung in Lebensmitteln kann nur bei pH-Werten über 4,6 erfolgen; von Konserven, die saures Obst enthalten geht somit keine Gefahr aus. Die Prävention des Säuglingsbotulismus ist durch die Warnung, Säuglingstee nicht mit Honig zu süßen, gelungen.

Bei den Laborarbeiten mit dem auf Botulismus-Toxin

zu untersuchenden Material und mit den Kulturen sind besondere Sicherheitsmaßnahmen zu beachten. Aufgrund der beschriebenen Eigenschaften steht das Botulismus-Toxin ganz oben auf der Liste der für biologische Kriegführung bzw. Bioterrorismus missbrauchten Agzien.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht Meldepflicht für Verdacht, Erkrankung und Tod an Botulismus (§ 6) sowie für den Nachweis des Erregers und/oder des Toxins (§ 7).

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für anaerobe Bakterien: Zentrum für Infektionsmedizin, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsmedizin, Universität Leipzig, Herr Professor Dr. A. C. Rodloff, Liebigstr. 24, 04103 Leipzig

Schlüsselliteratur

1. Hahn H, Kaufmann S, Schulz Th (Hrsg) (2009) 6. Auflage Springer Verlag, Heidelberg
2. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) (2009) Principles and Practice of Infectious Disease, 7th ed. Churchill Livingstone Inc, London
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds) (2009) Manual of Clinical Microbiology 8th edn. ASM Press, Washington
4. www.rki.de Infektionskrankheiten von A-Z

Clostridium difficile

HEIDI SCHÜTT-GEROWITT

Erreger

Erregerspezies

Clostridium difficile

Taxonomie

Familie: *Bacillaceae*; Gattung: *Clostridium* (anaerob)

Historie

Seltene Fälle von Antibiotika-assoziiierter Kolitis wurden von 1960 bis 1970 bei Patienten beobachtet, die mit Lincomycinen oder Breitspektrum-Antibiotika behandelt wurden. Seit 1970 trat dieses Krankheitsbild häufiger auf und 1977 wurde erkannt, dass ein Exotoxin von *C. difficile* dafür verantwortlich ist.

Morphologie

C. difficile sind grampositive, bis zu 17 µm lange Stäbchen, die subterminale Sporen ausbilden.

Genom

Die für die Bildung der Toxine A und B kodierenden Gene können mittels PCR nachgewiesen werden. Deletionen wurden gefunden, die dazu führen, dass es Stämme gibt, die nur eins der beiden Toxine bilden

können. Stämme denen ein regulatorisches Gen fehlt, können Überproduzenten des Toxins sein.

Vermehrung

C. difficile kann sich – wie alle Clostridien – nur unter anaeroben Bedingungen vermehren.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Von *C. difficile* werden zwei Toxine – A und B – gebildet. Beide wirken zytotoxisch, Toxin A wirkt außerdem als Enterotoxin und ist vor allem für die Symptomatik verantwortlich. Jedoch zeigen neuere Beobachtungen, dass auch *C.-difficile*-Stämme, die nur das Toxin B bilden, die Ursache schwer verlaufender Erkrankungen sein können. Außerdem kommen auch nicht toxische *C.-difficile*-Stämme vor sowie die bereits erwähnten Toxin-Überproduzenten.

Erkrankung

Antibiotika-assoziierte Kolitis, pseudomembranöse Kolitis, Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe (CDAD)

Inkubationszeit

Nicht eruierbar, meist abhängig von der Antibiotikagabe bzw. der Gabe anderer Medikamente (siehe Risikopatienten)

Leitsymptome

Blutig-schleimige Durchfälle mit Fieber und krampfartigen Bauchschmerzen.

Symptome

Die CDAD tritt meist einige Tage – eventuell aber auch Wochen – nach dem Beginn einer antibiotischen oder antineoplastischen Therapie auf. Symptome sind leichte bis schwere z. T. blutig-schleimige Durchfälle mit Fieber und krampfartigen Bauchschmerzen. Die Diagnose der schwersten Verlaufsform, der pseudomembranösen Kolitis, wird aufgrund des endoskopischen Bildes gestellt, wobei eine ödematös veränderte Darmschleimhaut mit charakteristischen gelblich-weißen Plaques und Pseudomembranen zu sehen ist. Als weitere Komplikation kann ein toxisches Megakolon auftreten und es kann zu einer Darmperforation kommen.

Pathophysiologie

C. difficile kann in geringer Zahl im Darm des Menschen vorkommen und aufgrund seiner Resistenzeigenschaften selektioniert werden, wenn durch eine antibiotische Therapie die übrige Darmflora zerstört wird. Im Prinzip können alle Antibiotika sowie auch einige andere Medikamente dieses Krankheitsbild auslösen, am häufigsten wird es aber bei bzw. nach der Gabe von Ampicillin, Amoxicillin, Clindamycin und Cephalosporinen beobachtet. In seltenen Fällen kann auch die Stagnation des Darminhaltes (z. B. postope-

rativ) die Ursache für die Vermehrung von *C. difficile* sein.

Immunantwort

Nicht bekannt.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommen die enteropathogenen Erreger in Betracht.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Stuhlproben, die möglichst innerhalb von 2 Stunden zum Labor gelangen sollten.

Diagnostische Verfahren

Das meist verwendete diagnostische Verfahren ist der Nachweis der Toxine A und B mittels Enzymimmunoassay. Wegen der Bedeutung des Toxins B sollten Tests, die allein das Toxin A nachweisen, nicht verwendet werden. Außerdem kann *C. difficile* auf Spezialkulturmedien selektiv angezüchtet werden. Dann muss im zweiten Schritt der nachgewiesene Stamm auf sein Toxinbildungsvermögen untersucht werden. Ein alleiniger kultureller Nachweis von *C. difficile* lässt keine Aussage über die ätiologische Bedeutung zu. Die kulturelle Untersuchung ist aber notwendig, um Aussagen über die Besiedelungshäufigkeit machen zu können. Ferner existiert ein Schnelltest, der auf dem Nachweis der Glutamatdehydrogenase beruht. Dieser Test hat einen hohen negativen prädiktiven Wert, aber seine Spezifität ist so gering, dass im positiven Fall immer weitere Tests erforderlich sind. Außerdem kann auch eine PCR zum Nachweis von *C. difficile* durchgeführt werden. In schweren Fällen soll immer ein kultureller Nachweis erfolgen, um ggf. eine Stammtypisierung durchführen zu können.

Befund / Interpretation

Die Befunde müssen immer in Verbindung mit der klinischen Symptomatik gesehen werden, da *C. difficile* und seine Toxine auch bei klinisch gesunden Menschen vorhanden sein können. Eine Therapieüberwachung mittels der Laboruntersuchungen hat keinen Aussagewert.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eventuell kann allein das Absetzen einer noch laufenden antibiotischen Therapie die Symptome stoppen; bei schwer verlaufenden Fällen muss Metronidazol oder ggf. Vancomycin oral gegeben werden.

Resistenz

Die Resistenzeigenschaften von *C. difficile* sind die Ursache für seine Selektionierung und somit für die Erkrankung überhaupt. Resistenzen gegen die zur The-

rapie eingesetzten Antibiotika Metronidazol und Vancomycin sind bisher nicht beobachtet worden.

Epidemiologie

Verbreitung

C. difficile kommt in geringer Zahl im Darm von Menschen und Tieren vor. 3–15 % der Erwachsenen, jedoch 30–50 % der Säuglinge sind mit *C. difficile* besiedelt. Die Sporen von *C. difficile* sind auch im Boden und in Gewässern weltweit verbreitet.

Wirtsbereich / Reservoir

► Verbreitung.

Risikogruppen

Vor allem ältere Patienten und Kinder, die eine antibiotische oder antineoplastische Therapie bekommen, sowie seltener Patienten, bei denen es postoperativ oder aus anderen Gründen zu einer Stagnation des Darminhaltes gekommen ist. Auch für Patienten, die mit Protonenpumpenhemmern, H₂-Rezeptor-Antagonisten oder nicht steroidalen Antiphlogistika behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko einer CDAD. Es gibt jedoch auch Fälle, bei denen eine CDAD bei jungen Menschen ohne Risikofaktoren auftritt. Die Untersuchung der hierfür verantwortlichen Clostridien-Stämme führte zu der Entdeckung der Toxin-Überproduzenten (z. B. Ribotyp 027).

Transmission / Vektoren

In der Regel handelt es sich um ein endogenes Geschehen, jedoch kann eine nosokomiale Übertragung im Sinne einer cross infection erfolgen, z. B. durch die Hände des Pflegepersonals. Ausbrüche auf Stationen kommen immer wieder vor, so dass *C. difficile* jetzt als einer der wichtigsten Verursacher nosokomial erworbener Diarrhoen anzusehen ist. Dazu trägt bei, dass die Sporen von *C. difficile* sehr resistent gegen Umwelteinflüsse und auch gegen Desinfektionsmittel sind.

Prävention / Impfstoffe

Um dieser schweren Erkrankung vorzubeugen, ist es wichtig, dass Antibiotika nur unter strenger Indikationsstellung gegeben werden. Eine Impfung gibt es nicht.

Ausbruchmanagement

Patienten, bei denen *C.-difficile*-Toxine nachgewiesen sind, müssen isoliert werden, um eine weitere Übertragung zu vermeiden, da bei ihnen *C. difficile* in großer Zahl im Darm vorhanden ist.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz, außer wenn es sich um einen nosokomialen Ausbruch (zwei oder mehr Patienten, bei denen

ein epidemiologischer Zusammenhang wahrscheinlich ist) handelt.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für *Clostridium difficile*: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Herr PD Dr. Chr. von Eichel-Streiber, Obere Zahlbacher Str. 63, 55101 Mainz
- Konsiliarlaboratorium für gastrointestinale Infektionen (bakteriell): Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Klinikum der Universität Freiburg, Herr Professor Dr. med. M. Kist, Hermann-Herder-Str. 11, 79104 Freiburg

Schlüsselliteratur

1. Hahn H, Kaufmann S, Schulz Th (Hrsg) (2009) 6. Auflage Springer Verlag, Heidelberg
2. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) (2009) Principles and Practice of Infectious Disease, 7th ed. Churchill Livingstone Inc, London
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds) (2009) Manual of Clinical Microbiology 8th edn. ASM Press, Washington
4. www.rki.de Infektionskrankheiten von A-Z

Clostridium tetani

HEIDI SCHÜTT-GEROWITT

Erreger

Synonym(e)

Wundstarrkrampf-Erreger.

Erregerspezies

Clostridium tetani

Taxonomie

Familie: *Bacillaceae*; Gattung: *Clostridium* (anaerob)

Historie

Berichte aus Ägypten und Griechenland lassen erkennen, dass das Krankheitsbild Tetanus schon im Altertum bekannt war. Der Erreger wurde in menschlichem Untersuchungsmaterial erstmalig 1886 durch Rosenbach beschrieben, seine Anzüchtung erfolgte 1889 durch Kitasato. 1890 wurde durch Faber der Toxinachweis erbracht, und es folgte im selben Jahr die Gewinnung von antitoxischem Tetanusserum von Pferden und Kaninchen durch Faber, von Behring und Kitasato.

Morphologie

C. tetani sind grampositive schlanke lange Stäbchen, die endständige runde Sporen ausbilden; die Zellen haben in der Phase der Sporenbildung ein trommelschlegelförmiges Aussehen.

Genom

Das Gen für den Virulenzfaktor Tetanospasmin liegt in einem Plasmid.

Vermehrung

Wie alle Clostridien kann sich *C. tetani* nur unter anaeroben Bedingungen vermehren.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die vegetativen Zellen des *C. tetani* bilden zwei Toxine: das Tetanolyysin (Hämolyysin) und das neurotoxische Tetanospasmin, das die Erkrankung auslöst, indem es die Freisetzung von erregungshemmenden Neurotransmittern (Glycin, Gammaaminobuttersäure) hemmt.

Erkrankung

Tetanus

Synonym(e)

Wundstarrkrampf.

Inkubationszeit

4–14 Tage, evtl. länger; je kürzer die Inkubationszeit ist, desto schlechter ist die Prognose.

Leitsymptome

Tonuserhöhung der Kaumuskulatur: Risus sardonius, Opisthotonus durch Befall der Nacken- und Rückenmuskulatur, tonisch-klonische Krämpfe.

Symptome

Beim generalisierten Tetanus kommt es zuerst zu einer Tonuserhöhung der Kaumuskulatur: Der Mund kann nicht geöffnet werden, es treten Sprech- und Schluckschwierigkeiten auf; durch die Kontraktion der mimischen Muskulatur bekommt das Gesicht ein grinsendes Aussehen, das schon im Altertum als Risus sardonius beschrieben wurde. Die Tonuserhöhung führt dann zur schmerzhaften Dauerkontraktion weiterer Muskeln (Opisthotonus durch Befall der Nacken- und Rückenmuskulatur) und es kommt außerdem zu tonisch-klonischen Krämpfen, die durch optische, akustische und taktile Reize ausgelöst werden. Das Bewusstsein bleibt ungetrübt. Aufgrund der Lähmung von Glottis, Schlund- und Zwerchfellmuskulatur tritt schließlich der Erstickungstod ein.

Eine leichtere Verlaufsform ist der lokalisierte Tetanus, bei dem es nur in begrenzten Bereichen zu einer Muskelstarre kommt, aber nicht zu Krämpfen.

Der Tetanus neonatorum geht von einer Nabelschnurinfection aus. Symptome sind Schwäche und Unfähigkeit zur trinken, später kommen Spasmen dazu.

Pathophysiologie

C. tetani ist nicht invasiv. Bei der Erkrankung handelt es sich um eine Toxiinfektion.

Die am häufigsten auftretende Verlaufsform ist der generalisierte Tetanus. Hierbei wird das Toxin über

Lymphbahnen und Blut im ganzen Körper verteilt und breitet sich dann entlang der Nervenbahnen bis zu den Vorderhörnern des Rückenmarks aus. Beim selten auftretenden lokalisierten Tetanus gelangt das Toxin intraaxonal durch periphere motorische Neuronen aufwärts an die Zellen des Rückenmarks, die die kontraktile Muskeln eines begrenzten Bereiches innervieren.

Immunantwort

Gegen das Tetanustoxin bzw. das zur Impfung verwendete Tetanus-Toxoid entsteht eine antitoxische humorale Immunität.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist an eine Strychninvergiftung zu denken.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum, Wundabstrich.

Diagnostische Verfahren

Tetanus ist vor allem eine klinische Diagnose. Durch Laboruntersuchungen kann man ihn weder beweisen noch ausschließen. Prinzipiell kann ein Toxinnachweis im Tierversuch (Maus) durchgeführt werden, er bleibt aber meist erfolglos. Die kulturelle Anzucht des Erregers ist mit den üblichen Methoden der Anaerobier-Diagnostik möglich, sie hat aber praktisch keine Bedeutung.

Befund / Interpretation

Aufgrund der typischen Symptomatik.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Wichtig ist eine sorgfältige Wund„toilette“. Auch wenn bereits klinischer Verdacht auf Tetanus besteht, muss die Eintrittspforte exzidiert werden, um eine weitere Vermehrung und die dabei erfolgende Toxinbildung zu unterbinden. Die Gabe von Antibiotika hat keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Wenn klinische Symptome vorliegen, die für Tetanus sprechen, sind in der Regel intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich. Wenn der Impfstatus unklar ist oder die letzte Impfung mehr als 10 Jahre zurückliegt, muss auch bei kleinen Verletzungen eine passive Immunisierung mit Tetanus-Antitoxin i. m. und gleichzeitig die aktive Immunisierung durchgeführt werden („Simultanimpfung“). Die Antitoxingabe muss so früh wie möglich erfolgen, da die Antikörper nur das noch nicht gebundene Toxin neutralisieren können. Wenn die letzte Tetanusimpfung zwischen 5 und 10 Jahre zurückliegt, muss bei einer Verletzung eine aktive Impfung gegeben werden. Keine Maßnahmen sind erforderlich, wenn die letzte Tetanusimpfung weniger als 5 Jahre zurückliegt.

Resistenz

Die Sporen von *C. tetani* haben eine hohe Umweltresistenz.

Epidemiologie

Verbreitung

C. tetani kommt im Darm von Tieren, selten auch des Menschen vor und ist weltweit im Erdboden und im Staub verbreitet. Die Erkrankung ist in Deutschland wegen des guten Impfstatus der Bevölkerung selten, in den Entwicklungsländern Asiens und Afrikas kommt sie jedoch immer noch häufig vor. In diesen Ländern sterben jährlich auch heute noch Tausende Neugeborene an Nabelschnur-Tetanus.

Wirtsbereich / Reservoir

Darm von Tieren, Staub.

Risikogruppen

Risikogruppen sind alle nicht oder unvollständig geimpften bzw. nicht adäquat „aufgefrischten“ Menschen.

Transmission / Vektoren

Die Sporen von *C. tetani* dringen über Wunden – auch Bagatellverletzungen – in den Körper ein. Durch Tierbisse kann die vegetative Form übertragen werden.

Prävention / Impfstoffe

Die wichtigste Präventionsmaßnahme ist die aktive Immunisierung. Sie soll nach der Grundimmunisierung, die in der Regel bereits im ersten Lebensjahr erfolgt, alle 10 Jahre aufgefrischt werden. Bei adäquat durchgeführter Impfung sind andere Präventionsmaßnahmen nicht notwendig. Die aktive Immunisierung erfolgt mit dem Tetanus-Toxoid.

Ausbruchmanagement

Nicht erforderlich.

Meldepflicht

Keine Meldepflicht nach IfSG.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für anaerobe Bakterien: Zentrum für Infektionsmedizin, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsmedizin, Universität Leipzig, Herr Professor Dr. A. C. Rodloff, Liebigstr. 24, 04103 Leipzig

Schlüsselliteratur

1. Hahn H, Kaufmann S, Schulz Th (Hrsg) (2009) 6. Auflage Springer Verlag, Heidelberg
2. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) (2009) Principles and Practice of Infectious Disease, 7th ed. Churchill Livingstone Inc, London
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds) (2009) Manual of Clinical Microbiology 8th edn. ASM Press, Washington
4. www.rki.de Infektionskrankheiten von A-Z

CMV-Colitis

- ▶ Cytomegalievirus

CMV-Mononukleose

- ▶ Cytomegalievirus

CMV-Pneumonie

- ▶ Cytomegalievirus

Cocal-Virus

- ▶ Vesiculovirus

Coccidien

- ▶ *Isospora belli*
- ▶ *Sarcocystis*

Coccidioides immitis

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Posadasia esteriformis, *Geotrichum immitis*, *Trichosporon proteolyticum*, *Blastomycoides immitis*, *Pseudococcidioides mazzai*.

Erregerspezies

Zur Gattung *Coccidioides* gehören zwei Spezies: *Coccidioides immitis* und *C. posadasii*. *C. posadasii* wurde vor der molekularbiologischen Abtrennung von *C. immitis* als non-California *C. immitis* bezeichnet.

Taxonomie

Klasse: *Hyphomycetes*; Ordnung: *Onygenales*; Familie: *Onygenaceae*; Gattung: *Coccidioides*; Teleomorph: nicht bekannt

Historie

Erste Fallberichte aus Argentinien von Posadas und Wernicke 1892, aus Kalifornien von Rixford und Thorne 1894. Identifizierung als Pilz durch Ophulus und Moffitt 1900. Erste Isolierung aus dem Erdboden durch Stewart and Mayer 1932.

Morphologie

C. immitis ist ein dimorpher Pilz, der abhängig von der Temperatur und anderen Umweltfaktoren entweder als runde Zellen (Sporangiosporen) oder als Hyphomyzeten existiert. Im Wirtsgewebe bildet der Pilz dick-

wandige 15–60 µm große Gebilde, die sogenannten Sphärulen aus, die bis zu 100 Sporangiosporen beherbergen. Reife Sporangiosporen haben einen Durchmesser von 2–5 µm und werden aus den Sphärulen freigesetzt. In der Umwelt wächst der Pilz als Hyphomyzeten, bei dem sich jede zweite Hyphenzelle zu Arthrokonidien umwandelt. Die Arthrokonidien haben eine Größe von 3–8 × 3,5–4,5 µm, sind kurz-zylindrisch bis tonnenförmig und glattwandig. An beiden Enden finden sich rüschenartige Reste der benachbarten, zugrunde gegangenen Zellen.

Genom

C. immitis hat eine Genomgröße von ca. 28 Mb; vier Chromosomen. Ein sexueller Vermehrungszyklus ist nicht bekannt.

Vermehrung

Vermehrung in der Umwelt erfolgt durch asexuelle Arthrosporen, im Gewebe durch asexuelle Sporangiosporen, die aus den Sphärulen freigesetzt wiederum neue Sphärulen ausbilden können.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Arthrosporen sind hoch infektiös; die Infektion erfolgt bei hoher Erregerdichte in der Luft unabhängig vom Immunstatus. Mit Virulenz assoziierbare Faktoren sind Chitinasen (Zellwandlyse bei Endosporulation), Ornithindecaboxylasen (Morphogenese), Proteinasen (Gewebe-lyse).

Erkrankung

Kokzidioidomykose

Synonym(e)

Valley Fever, San Joaquin Fever, Wüstenrheumatismus, Wüstengrippe, Posadas-Wernicke-Krankheit.

Inkubationszeit

1–4 Wochen nach Inhalation des Arthrosporen enthaltenden Staubes.

Leitsymptome

Fieber, trockener Husten, Thoraxschmerz, Pneumonie, Pleuritis, Fisteln und Abszesse an Haut und Knochen, Meningitis.

Symptome

Etwa die Hälfte aller Infektionen mit *C. immitis* verläuft klinisch inapparent.

- Primäre pulmonale Form: Einfache „Grippe“ bis schwere Bronchopneumonie mit Pleurabeteiligung, eine Chronifizierung ist möglich. Remittierendes Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein, intensive Thoraxschmerzen, Kopfschmerzen, meist trockener Husten, Arthritis. Bei ca. 20 % der Betroffenen entwickelt sich ein Erythema nodosum oder Erythema multiforme, eine Urtikaria und Konjunktiv-

vitis. Bei immungesunden Menschen heilt die primäre Form der Kokzidioidomykose meist aus.

- Primär kutane Form: Sehr selten nach Verletzung.
- Disseminierte Form: Die hämatogene Disseminierung aus aktiven, latenten oder residualen Lungenherden kann auch noch Jahre nach der Primärinfektion erfolgen. In Haut, Peritoneum und Knochen entstehen granulomatöse Herde und Abszesse, im ZNS kann sich eine chronisch verlaufende Meningitis entwickeln. Unbehandelt verläuft die disseminierte Kokzidioidomykose letal.

Pathophysiologie

Nach Inhalation der Arthrosporen wandeln sich diese in hefeähnliche Zellen um (Gewebeform). Die Hefezellen vermehren sich in den Alveolen und werden von einer Hülle umgeben. Diese Gebilde nennt man Sphärulen. Aus reifen Sphärulen werden die Pilzzellen, auch Endosporen genannt, in das benachbarte Gewebe freigesetzt. Die Endosporen können dann in andere Organsysteme via Blutstrom disseminieren.

Immunantwort

Zellwandantigene induzieren eine humorale und zelluläre Immunantwort. Nach überstandener Infektion lebenslange Immunität, jedoch ist eine Reaktivierung nicht austerapiert Herde bei Immunschwäche möglich.

Differenzialdiagnose

Pulmonale Form: Tuberkulose, Infektion mit anderen dimorphen Pilzen (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides*), Infektionen mit anderen Erregern einer Pneumonie, insbesondere *Pneumocystis carinii*, Sarkoidose.

Disseminierte Form: Tuberkulose, Kryptokokkose, Blastomykose.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Sputum, Bronchialsekret, BAL, Punktate, Exsudate, Biopsiematerial.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopischer Nachweis von Sphärulen in Sputum, BAL, Punktaten, Exsudaten.

Kultur: Anzucht des Erregers auf Spezialnährmedien (z. B. Hirn-Herz-Agar): bei 24 °C Wachstum von wasserartigen Myzelkulturen nach 3–7 Tagen, bei 37 °C nach 3–7 Tagen lederartige Kulturen. Cave: Kulturen müssen unter L3-Bedingungen gehandhabt werden!

Histologie: Runde, dickwandige Hefezellen in PAS gefärbten Gewebeschnitten, granulomatöse Veränderungen mit Riesenzellen.

PCR aus Direktmaterial.

Serologie: Antikörpernachweis mittels Immundiffusion oder Western Blot, im Akutstadium auch KBR.

Befund / Interpretation

Der mikroskopische/histologische Nachweis von Sphärulen sowie der Nukleinsäurenachweis ist pathognomonisch. Antikörpernachweise mittels Immundiffusion sind noch Monate bis Jahre nach Infektion positiv. KBR ist geeignet zur Quantifizierung und Titerverlaufskontrolle.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine klinisch symptomatische pulmonale Infektion sollte mit Itraconazol behandelt werden. Bei disseminierter Kokzidioidomykose kann entweder Voriconazol eingesetzt werden oder initial Amphotericin B, danach Itraconazol.

Resistenz

Unbekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Trockene und wüstenartige Gebiete im Südwesten der USA, Mittel- und Südamerika.

Wirtsbereich / Reservoir

Mensch, Wild- und Nutztiere in Endemiegebieten; Seottern.

Risikogruppen

Landarbeiter, Archäologen und Touristen in Endemiegebieten, Immunsupprimierte.

Transmission / Vektoren

Die infektiösen Arthrokonidien werden mit der staub- oder sandhaltigen Luft übertragen, insbesondere bei Sandstürmen. Sehr selten erfolgt die Übertragung durch Mikrotraumata direkt in das Gewebe. Keine Übertragung von Mensch zu Mensch.

Prävention / Impfstoffe

Eine spezifische Prophylaxe ist nicht möglich. Expositionsprophylaxe für Immunsupprimierte.

Ausbruchsmanagement

Nationale Surveillance-Programme erfassen Infektionen in Endemiegebieten.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlabor: Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, FG212, D-13353 Berlin
- National Centers for Disease Control, Mycotic Diseases Branch, Atlanta, GA 30333, USA
- HIV-Infektion und Coccidioidomykose: University of California San Francisco and San Francisco General Hospital

Web-Adressen

- <http://www.cdc.gov>
- <http://yellow-fever.rki.de/INFEKT/STECKBRF/STBR.HTM>
- <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/coccidioidomycosis.htm>
- <http://www.astdhpphe.org/infect/valley.html>,
- <http://vfce.arl.arizona.edu/vermain.htm>
- <http://hivinsite.ucsf.edu>

Schlüsselliteratur

1. Ampel NM, Ryan KJ, Carry PJ, Wieden MA, Schiffman RB (1986) Fungemia due to *Coccidioides immitis*. *Medicine* 65:312–321
2. Fisher MC, Koenig GL, White TJ, San-Blas G, Negroni R, Alvarez IG, Wanke B, Taylor JW (2001) Biogeographic range expansion into South America by *Coccidioides immitis* mirrors New World patterns of human migration. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:4558–4562
3. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL (2000) Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 30:658–661
4. de Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ (2000) *Atlas of Clinical Fungi*, 2nd edn, vol 1. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands
5. Li RK, Ciblak MA, Nordoff N, Pasarell L, Warnock DW, McGinnis MR (2000). In vitro activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* and *Histoplasma capsulatum*. *Antimicrob. Agents Chemother* 44:1734–1736

Cochliomyia spp.

- ▶ Myiasis-Erreger

Colorado-Tick-Fever-Virus

- ▶ Coltivirus

Colorado-Zeckenfieber

- ▶ Coltivirus

Coltivirus

PAUL SCHNITZLER

Erreger

Erregerspezies

Colorado-Tick-Fever-Virus

Taxonomie

Aufgrund morphologischer, serologischer und physikochemischer Eigenschaften dieser Virusgruppe wurde das Genus *Coltivirus* eingeführt. Die Einführung eines neuen Genus innerhalb der Familie *Reoviridae*

wird auch durch die Übertragung dieser Viren durch Arthropoden untermauert.

Historie

Zu Beginn dieses Jahrhunderts beschrieben Ärzte in Montana und Colorado eine mild verlaufende Krankheit ohne Ausschlag, die dort nach Zeckenstich auftrat. Erst 1930 beschrieb Becker das Colorado-Tick-Fieber. Florio isolierte das Virus 1944 aus menschlichem Blut. Dieser Virusstamm ist der Prototyp des Colorado-Tick-Fever-Virus. Freiwillige wurden mit Seren von infizierten Personen inokuliert und zeigten die gleiche Symptomatik wie natürlich infizierte Personen. Danach wurde das Virus an Mäuse und Hühnerembryonen adaptiert und konnte durch Inokulation von Babymäusen isoliert werden. Ursprünglich wurde diese Gruppe von Reoviren als Arboviren klassifiziert, weil sie von Arthropoden übertragen werden. Allerdings unterscheiden sie sich stark von Arboviren in ihrer Resistenz gegen organische Lösungsmittel.

Morphologie

Das Coltivirus ist ein sphärisches Partikel mit ikosaedrischer Symmetrie, sein Durchmesser liegt bei ca. 60–80 nm. Das Virion besteht aus einer äußeren Hülle und einem inneren Core. Das Nukleokapsid ist von einer diffusen Proteinschicht umgeben; dieses äußere Kapsid besitzt keine klaren morphologischen Untereinheiten. Der Durchmesser des *Colorado-Tick-Fever-Virus* beträgt 80 nm bei negativer Färbung, die Kapsomere sind bei dieser Art der Darstellung ringförmig angeordnet. Die äußere Kapsidhülle ist eine diffuse Schicht, die im Vergleich zu anderen Reoviren eher zerbrechlich wirkt. Das *Coltivirus* besitzt kein Envelope, aber ein segmentiertes doppelsträngiges RNA-Genom. Die Morphogenese und Ausbildung neuer Viruspartikel findet im Zytoplasma der infizierten Zelle statt, was an den Einschlusskörperchen zu erkennen ist. Diese Einschlusskörper sind Orte der Virusreplikation und des Zusammenbaus von neuen Viruspartikeln. Das virale Genom besteht aus zehn doppelsträngigen RNA-Segmenten, die einzige Ausnahme ist das *Colorado-Tick-Fever-Virus* mit zwölf doppelsträngigen RNA-Segmenten.

Genom

Die Mitglieder der Familie Reoviridae besitzen ein segmentiertes Genom mit einer variablen Anzahl von Gensegmenten aus doppelsträngiger RNA. Das Genom des *Colorado-Tick-Fever-Virus* besteht aus zwölf doppelsträngigen RNA Molekülen, hat eine Masse von 18×10^6 D und ist damit größer als das Genom anderer Reoviren.

Vermehrung

Infektionen mit dem Colorado-Tick-Fever-Virus sind mit einer Virämie assoziiert, die mehrere Monate dauern kann. Das Virus befindet sich in Erythrozyten und

ist somit für eine Immunantwort schlecht zugänglich. Die Morphogenese und Ausbildung neuer Viruspartikel findet im Zytoplasma der infizierten Zelle statt, was an den Einschlusskörperchen zu erkennen ist. Diese Einschlusskörper sind Orte der Virusreplikation und des Zusammenbaus von neuen Viruspartikeln.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

CTFV verursacht eine febrile Erkrankung und Enzephalitis beim Menschen. Über die Pathologie beim Menschen ist nur sehr wenig bekannt. Leukopenie mit einer Abnahme von Granulozyten und Lymphozyten sowie Thrombozytopenie sind die häufigsten hämatologischen Veränderungen. Zwei fatale Fälle mit Enzephalitis und Nierenversagen mit Hämorrhagien wurden bei Kindern berichtet. Symptome waren hier Petechien der Haut, Schwellen des Endothels sowie Nekrosen der Leber, Milz und des Gehirns.

Erkrankung

Colorado-Tick-Fever-Virus-Erkrankung

Synonym(e)

Bergfieber.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt ungefähr vier Tage.

Leitsymptome

Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Myalgien und Photophobie, unter Umständen Diarrhoe, Enzephalitis.

Symptome

Das *Colorado-Tick-Fever-Virus* (CTFV) verursacht eine febrile Erkrankung und Enzephalitis beim Menschen. *Dermacentor andersoni* ist die Zecke, die dieses Virus in den Rocky Mountains und in Nordwestkanada überträgt. Die Krankheit, die durch das *Colorado-Tick-Fever-Virus* beim Menschen hervorgerufen wird, wird wegen der recht unspezifischen Symptome auch als Bergfieber bezeichnet und wird immer noch mit einer Anzahl von anderen Erkrankungen verwechselt. Die Krankheit beginnt mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Myalgien und Photophobie, unter Umständen Diarrhoe. Die akute Krankheitsphase dauert fünf bis zehn Tage.

Pathophysiologie

Über die Pathologie beim Menschen ist nur sehr wenig bekannt. Leukopenie mit einer Abnahme von Granulozyten und Lymphozyten sowie Thrombozytopenie sind die häufigsten hämatologischen Veränderungen.

Immunantwort

Patienten mit CTF zeigen eine verminderte Produktion des Kolonie stimulierenden Faktors, der zirkulierende Inhibitor könnte Interferon sein. Ein großer Teil

der CTF-Patienten hat einen hohen Spiegel an zirkulierendem Interferon-alpha während der ersten zehn Tage der Erkrankung. Der Interferonspiegel korreliert mit dem Fieber, aber nicht mit der Häufigkeit oder dem Schweregrad der Symptome. Komplementbindende und neutralisierende Antikörper werden spät, d. h. etwa zwei bis drei Wochen nach Beginn der Symptomatik gebildet.

Differenzialdiagnose

Das Colorado-Tick-Fieber kann wegen der Übertragung durch Zecken mit einer Lyme-Borreliose verwechselt werden. Bei europäischen Formen der Infektion kommt differenzialdiagnostisch eine Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) in Betracht.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Das *Colorado-Tick-Fever-Virus* kann leicht aus infizierten Patienten isoliert werden. Infektiöses Virus ist in zirkulierenden Erythrozyten nachweisbar. Das am besten geeignete Untersuchungsmaterial ist Heparinblut, da das Virus zellassoziiert ist. Erythrozyten müssen vor einer Untersuchung gut gewaschen werden, um sie vom Serum und den darin enthaltenen Antikörpern zu befreien. Die Probe sollte gekühlt transportiert und gelagert werden, Einfrieren ist zu vermeiden.

Diagnostische Verfahren

Das sensitivste Nachweissystem zur Isolierung des Virus ist die intrazerebrale Inokulation von Babymäusen. Ein Antigennachweis mittels Immunfluoreszenz ist auch möglich.

Zum serologischen Nachweis einer Colorado-Tick-Fieber-Infektion werden die Komplementbindungsreaktion und der IgM-Nachweis eingesetzt. Komplementbindende Antikörper werden bei einem Viertel der Patienten nicht gebildet. Neutralisierende Antikörper werden spät, d. h. etwa zwei bis drei Wochen nach Beginn der Symptomatik gebildet. Infizierte Vero- oder BHK-21-Zellen werden zum Nachweis von Antikörpern gegen das CTFV in der Immunfluoreszenz benutzt. Die IgM-Antikörperantwort, die ca. vier bis fünf Wochen nach der Infektion ihren höchsten Titer erreicht, wird im ELISA gemessen.

Befund / Interpretation

Die Isolierung des CTFV aus Patientenmaterial sowie ein positiver IGM-Nachweis sind beweisend für eine Infektion.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Es gibt keine spezifische Behandlung. Eine Therapie kann daher nur die Senkung des Fiebers und das Lindern der Schmerzen zum Ziel haben. Ribavirin inhibiert das Wachstum des CTFV in Zellkultur und

schützt Mäuse gegen eine Infektion durch intrazerebrale Inokulation.

Resistenz

Da keine antivirale Therapie existiert, sind keine Angaben zur Resistenz gegen Virostatika möglich.

Epidemiologie

Verbreitung

Das *Colorado-Tick-Fieber-Virus* kommt in den Rocky Mountains und im Nordwesten Kanadas in einer Höhe zwischen 1.000 und 3.000 m vor. Dies entspricht der natürlichen Verbreitung des Vektors, *Dermacentor andersoni*. Bei Personen in Südkorea wurden ebenfalls neutralisierende Antikörper gegen CTFV nachgewiesen.

Das Colorado-Tick-Fieber tritt vor allem zwischen April und Juli auf. Im Mai und Juni, wenn die adulten Zecken am aktivsten sind, ist die Inzidenz am höchsten.

Wirtsbereich / Reservoir

CTFV kommt beim Menschen und bei der Zecke *Dermacentor andersoni* in den Rocky Mountains und in Nordwestkanada vor.

Risikogruppen

Insbesondere Personen, die sich häufig im Freien in den Rocky Mountains und im Nordwesten Kanadas aufhalten, sind durch die vermehrte Exposition zu infizierten Zecken stärker gefährdet. Hierzu zählen in erster Linie Jäger, Camper und Bergsteiger. Über 70 % der Colorado-Tick-Fieber-Fälle werden bei Erwachsenen verzeichnet, die höchste Inzidenz liegt in der Altersgruppe von 20–29 Jahren. Unter den Infizierten sind etwa dreimal mehr Männer als Frauen.

Transmission / Vektoren

CTFV verursacht eine febrile Erkrankung und Enzephalitis beim Menschen. *Dermacentor andersoni* ist die Zecke, die dieses Virus in den Rocky Mountains und in Nordwestkanada überträgt.

Prävention / Impfstoffe

Der beste Schutz gegen eine Infektion durch das CTFV ist das Tragen einer sachgemäßen Bekleidung für diejenigen Personen, die häufig in den genannten Gebieten diesen Zecken exponiert sind. Dieser Personenkreis sollte auf jeden Fall darauf achten, dass Zecken, die sich auf der Haut anheften, sofort entfernt werden.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Ein Referenzzentrum für Coltivirus in der Bundesrepublik Deutschland ist nicht bekannt.

Web-Adressen

- <http://www.iah.bbsrc.ac.uk/virus/Reoviridae/>

Schlüsselliteratur

1. Roy P (1995) Orbiviruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM Virology. Raven-Lippincott Publishers, Philadelphia, New York, pp 1709–1734

Common Cold

- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Rhinoviren

Community-Acquired MRSA (CA-MRSA)

- ▶ *Staphylococcus aureus*

Condylomata acuminata

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Condylomata lata

- ▶ *Ureaplasma urealyticum*

Conidiobolomykose

- ▶ *Conidiobolus*

Conidiobolus

REINHARD KAPPE, DAGMAR RIMEK

Erreger

Erregerspezies

Conidiobolus coronatus, *C. incongruus*, *C. lamprauges*

Taxonomie

Abteilung: *Zygomycota*; Klasse: *Zygomycetes*; Ordnung: *Entomophthorales*; Familie: *Anylistaceae*; Gattung: *Conidiobolus*

Historie

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

Morphologie

- Wirtsgewebe: unseptiertes oder sehr selten septier-

tes Myzel, rechtwinklige Verzweigungen (wie Basidiobolomykose).

- Kultur: gutes Wachstum bei 37 °C. Kolonien raumgreifend, wachsartig mit radiären Furchen, Oberseite zunächst weiß, später beige-braun, bald Satellitenkolonien.
- 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.

Genom

Conidiobolus spp. sind eukaryonte Organismen, über deren Genomgröße und Chromosomenzahl noch keine Daten vorliegen. Es sind bisher nur Teile der Genome sequenziert. Für die taxonomische Einordnung wichtige Sequenzen sind die der 18S, 5,8S und 28S ribosomalen RNA-Gene sowie der internen transkribierten Spacer 1 und 2.

Vermehrung

In vitro zeichnen sich alle Conidiobolus-Arten durch rasches Wachstum bei 37 °C aus (Thallusgröße > 1 cm in 24 h). *C. coronatus* ist heterothallisch und bildet selten Zygosporien, *C. incongruus* ist homothallisch.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Eingeordnet in Risikogruppe 2. Aufgrund der geringen Fallzahl an Erkrankungen weltweit wird eine niedrige Virulenz der Erreger angenommen. Die Thermotoleranz mit Wachstum bei 37 °C könnte einen Virulenzfaktor darstellen. Es besteht eine Antigengemeinschaft mit *Basidiobolus ranarum*.

Erkrankung

Conidiobolomykose

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der humanen Conidiobolomykose ist unbekannt.

Leitsymptome

Nasale Obstruktion, nasales Granulom, subkutane Knoten.

Symptome

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 harten schmerzlosen 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 ver-

schont und die Haut intakt. Der Allgemeinzustand bleibt unbeeinträchtigt. Selten kann eine hämatogene Aussaat auftreten.

Pathophysiologie

Inhalierete Sporen von Conidiobolus spp. penetrieren die traumatisch veränderte Nasenschleimhaut und führen zu lokaler Infektion mit Granulombildung.

Immunantwort

Lokale Ausbildung eines Granuloms, das viele eosinophile Leukozyten enthält.

Differenzialdiagnose

Basidiobolomykose, Zygomycose, Sarkom.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Schleimhautbiopsie der Nase oder subkutane Gewebibiopsie.

Diagnostische Verfahren

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

Direktmikroskopie: Im KOH- oder Calcofluorweiß-KOH-Präparat einer Biopsie sind breite, nicht oder spärlich septierte Hyphen mit lichtbrechenden Wänden und granulären Einschlüssen zu sehen.

Kultur: Auf Sabouraud-Glukose-Agar wachsen bei 37 °C nach 2–5 Tagen wachsartige weiße Kolonien mit radiären Furchen. Diese werden mikromorphologisch identifiziert (► Morphologie).

Serologie: Ein Immundiffusionstest zur Antikörper-Diagnostik wurde entwickelt, ist aber nicht kommerziell verfügbar.

Befund / Interpretation

Eine Biopsie des Granuloms mit Kultur und Histopathologie ist diagnostisch. Der mikroskopische Nachweis großer, nicht oder spärlich septierter, kurzer Hyphen, umgeben von hyalinem eosinophilem Material ist sehr charakteristisch, muss aber durch den kulturellen Erregernachweis bestätigt werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Es gibt keine Standardtherapie, die Heilungsraten sind nicht sehr hoch, nur wenige Infektionen heilen spontan. Eine Submucosektomie schafft nur zeitweilige Erleichterung. Medikamente, die teilweise erfolgreich eingesetzt wurden, sind Kaliumjodid, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Amphotericin B, Ketoconazol, Itraconazol und Kombinationen dieser Medikamente.

Resistenz

In vitro-Daten sind sehr begrenzt. *C. coronatus* weist

hohe MHK-Werte für Flucytosin, Amphotericin B, Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol und Miconazol auf.

Epidemiologie

Verbreitung

Bis 1991 wurden weltweit ca. 150 Fälle von Conidiobolomykose beschrieben. Geografische Verbreitung: Zentralamerika, Äquatorialafrika, Indien.

Wirtsbereich / Reservoir

Conidiobolus-Arten kommen weltweit in abgestorbener Vegetation und im Erdboden vor. Hohe Keimzahlen finden sich vor allem im feucht-warmen Klima der tropischen Regionen. *C. coronatus* wurde in Insekten und im Darminhalt von Eidechsen und Kröten gefunden. Nasale Infektionen wurden auch bei Pferden, Schafen, Hunden und Wild beschrieben.

Risikogruppen

Im Gegensatz zur Basidiobolomykose sind überwiegend gesunde männliche Erwachsene betroffen. Es sind keine prädisponierenden Grunderkrankungen oder beruflichen Risikofaktoren bekannt.

Transmission / Vektoren

Es wird angenommen, dass inhalierte Sporen von *Conidiobolus* spp. die traumatisch veränderte Nasenschleimhaut penetrieren.

Prävention / Impfstoffe

Keine Daten verfügbar.

Ausbruchmanagement

Die Erkrankung ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar. Ausbrüche kommen nicht vor.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für die Conidiobolomykose in Deutschland keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures, PO Box 85167, NL-3508 AD Utrecht, The Netherlands. Tel.: +31-30-2122600, Fax: +31-30-2512097, E-Mail: info@cbs.knaw.nl

Web-Adressen

- DoctorFungus Corporation: <http://www.doctorfungus.org/thefungi/Conidiobolus.htm>
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, Niederlande: <http://www.cbs.knaw.nl>

Schlüsselliteratur

1. de Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, Conidiobolus, pp 118–124
2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology,

2nd edn, Lea & Febiger, Philadelphia, London. Chapter 17: Entomophthoromycosis, pp 447–463

3. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ (2000) Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev 13:236–301
4. Richardson MD, Koukila-Kähkölä P (2007) Rhizopus, Rhizomucor, Absidia, and other agents of systemic and subcutaneous zygomycoses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology, vol 2, 9th edn. ASM Press, Washington DC, Chapter 122

Cordylobia spp.

- ▶ Myiasis-Erreger

Coronavirus, humanpathogenes

ROLAND KEHM

Erreger

Synonym(e)

Humanes Coronavirus.

Erregerspezies

Humanpathogene Coronaviren HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NH, HCoV-HKU1.

Taxonomie

Genus: *Coronavirus* in der Familie: *Coronaviridae*; als Mitglieder der Ordnung *Nidovirales* klassifiziert. Spezies: Fünf humanpathogene Serotypen, die folgenden Gruppen zuzuordnen sind:

Gruppe 1: HCoV-229E, Typ HCoV-NL-63, bzw. NH
Gruppe 2: HCoV-OC43, HCoV-HKU1. Als Typ-Spezies gilt das Coronavirus der Aviären infektiösen Bronchitis (IBV).

Historie

Die Erstbeschreibung animaler Coronaviren (IBV) erfolgte durch Schalk und Hawn (1931), die von humanpathogenen Coronaviren (B814) durch Tyrrell und Bynoe (1965), Erstisolation und Kultivierung durch Hamre und Procknow (1967). Klassifikation als Coronaviridae aufgrund der Morphologie und der charakteristischen Anordnung von Oligomeren des S-Glykoproteins (ähnlich der solaren „Korona“). Die Genomsequenz der Prototypen ist ermittelt, u. a. Herold et al. (1993). 2004 erfolgt die Identifikation des Serotyps NL-63 durch Berkhout et al. und HCoV-NH (2005) von Esper und Mitarbeitern. Letzteres wurde für einige Zeit mit dem Kawasaki-Syndrom in Verbindung gebracht. Neuere Untersuchungen können diesen Befund nicht bestätigen.

Morphologie

Virionen von Coronaviren sind umhüllt und von pleomorpher, in der Regel sphärischer Struktur (120–160 nm). Das virale Genom (ss-RNA, Plus-Strang, ca.

30 kb) bildet mit dem viralen Nukleokapsidprotein (N) ein helikales Nukleokapsid. Die Virushülle setzt sich aus zwei bis vier Proteinen zusammen, dem S-Protein, das zu trommelschlegelförmigen Oligomeren aggregiert, dem M-Protein und bei verschiedenen Spezies und Serotypen (z. B. HCoV-OC43) dem Hämagglutinin-Esterase-Protein (HE).

Genom

Das nicht-segmentierte, einzelsträngige RNA-Genom mit Plusstrang-Polarität von 27–31 kb, wird monocistronisch transkribiert. Translatiert werden i. d. R. drei Glykoproteinogene, das Gen des HE-Proteins und das des Nukleokapsidproteins. Das virale Genom besitzt am 5'-Ende eine Cap-Struktur und ist am 3'-Ende polyadenyliert. Die komplette Ribonukleotidsequenz und Proteinsequenz des HCoV-229E ist abrufbar unter GENBANK # AF304460; NCBI # NC002645; Medline 21262210; Pubmed 11369870, die von Isolat NL63 unter NCBI # 471450. Weitgehend identisch ist Isolat NH. CoV HKU1 ist abrufbar unter NCBI # AY 597011.

Vermehrung

Die Vermehrung findet meist in den Epithelialzellen des oberen Respirationstraktes statt. Seltener erfolgt eine Replikation in den Epithelien des Pharynx und des Broncho-Alveolartraktes. Der Primärkontakt an Zielzellen erfolgt über das Spike-Protein.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die meisten Infektionen gehen mit einer milden respiratorischen Symptomatik einher, jedoch sind auch schwerere respiratorische Infekte, sowie Entzündungen des Kehlkopfes häufig. HCoV-229E und HCoV-OC43 infizieren meist Flimmerepithelzellen des Nasopharyngealraumes. Der 229-E-Gruppe angehörende Viren adsorbieren mit dem S-Protein an die Aminopeptidase N der Zielzellen, wogegen Vertreter der OC-43-Gruppe an das CE-Antigen andocken

Erkrankungen

1. Erkrankungen des oberen Respirationstraktes

HCoV-229E und HCoV-OC43 führen zu akuten Erkrankungen des oberen Respirationstraktes. Diese treten saisonal gehäuft im Winter und Frühjahr auf. Je nach Erhebung wird davon ausgegangen, dass 5–30 % aller Erkältungskrankheiten durch humane Coronaviren hervorgerufen werden. Als Komplikationen sind Erkrankungen des unteren Respirationstraktes, Bronchitis, sowie Pneumonien bei Kindern beschrieben. Letzteres kann insbesondere, ebenso wie Myokarditis, bei Immunsupprimierten auftreten. Die Beteiligung von Coronaviren an enterischen Infektionen beim Menschen, wird nach wie vor kontrovers diskutiert, da Coronavirus-Like-Particles (CVLP) in den Fäzes von Diarrhoe-Patienten ebenso wie bei Gesunden nachweisbar sind. Neuere Berichte deuten aber auf eine

Beteiligung von Coronaviren an Gastroenteritiden beim Menschen hin. Auch das Auftreten von nekrotisierenden Enterocolitiden bei Neugeborenen wird diskutiert. Gesicherte Gastroenteritiden, hervorgerufen durch tierpathogene Coronaviren, sind in verschiedenen Tierspezies beobachtet worden. Die ätiologische Rolle von Coronaviren bei der Entstehung neurologischer Erkrankungen, u. a. der Multiplen Sklerose, ist weiterhin unklar. Aus dem Hirn einiger MS-Patienten konnte humanes Coronavirus isoliert, oder CVLP durch Elektronenmikroskopie dargestellt werden.

Synonym(e)

Schnupfen.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit ist mit 2–5 Tagen geringfügig länger als die von Rhinoviren, die Dauer der Erkrankung (2–20 Tage) vergleichbar.

Symptome

Husten, Schnupfen, Heiserkeit allgemein. Bronchiolitis, Bronchopneumonie und Pneumonie, vor allem hervorgerufen durch neuere Isolate.

Pathophysiologie

► Vermehrung

Differenzialdiagnose

Bei Verdacht auf Bronchitis sind abzuklären:

- Infektion mit Influenza und Parainfluenza
- *Respiratory-Syncycial-Virus*
- *Metapneumovirus*
- Adenovirus
- Coxsackie-Viren und ECHO-Viren
- Rhinoviren

Symptome

Die Symptomatik von respiratorischen Coronavirusinfektionen ähnelt in ihrem klinischen Verlauf stark der von Rhinoviren und anderen Erregern des oberen Respirationstraktes. Diese können durch klinische Diagnostik zumeist nicht klar differenziert werden. Allgemein treten Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Husten, Schnupfen, rauer Hals, Halsschmerzen, Schüttelfrost, vereinzelt Fieber auf. Schwerere Verläufe von respiratorischen Infekten sind in 5–10 % der Fälle beobachtbar. Selten erfolgt eine Ausbreitung auf den unteren Respirationstrakt. Ein schwererer Verlauf chronischer Bronchitiden bei Erwachsenen und die Induktion von Asthmaanfällen bei Kindern kann infolge einer akuten Coronavirusinfektion beobachtet werden. Die Isolate NL63, NH und HK-U1 verursachen möglicherweise häufiger Infektionen des unteren Respirationstraktes, als bisher bei den bekannten Isolaten beobachtet. Weitere Symptomatiken ► Erkrankungen 2 und 3.

Immunantwort

Es besteht kein lang andauernder immunologischer Schutz vor Coronaviren nach Infektion.

2. Broncheolitis, Krupp (Pseudokrupp)

Durch Coronavirus NL 63.

Synonym(e)

New-Haven-Coronavirus.

Inkubationszeit

Ähnlich wie bei HMPV 3–6 Tage, zumeist zunächst mit Beteiligung der oberen Atemwege.

Leitsymptome

Bellender Husten, Heiserkeit, eventuell eine respiratorische Vorerkrankung des oberen Respirationstraktes, ansteigende oder anfallartige Atemnot bisweilen Fieber. Bei der klinischen Symptomatik des Krupp und inspiratorischer Stridor, Stenosierungsprozess in Larynx und Trachea, auch mit Beteiligung des Bronchialtraktes, seltener alveolärer Bereiche. Kinder, erleiden nach Infektion mit CoV-NL mit sechsfach erhöhter Wahrscheinlichkeit einen Krupp-Anfall.

Symptome

Anschwellen der Schleimhäute im Bereich des Pharynx, unterhalb der Stimmbänder.

Krupp (Pseudokrupp) imponiert mit Heiserkeit, seltener bellendem Husten, Aphonie und Stridor. Das klinische Bild zeigt eine stenosierende Laryngo-Tracheobronchitis, in schweren Fällen mit Dyspnoe, Ateminsuffizienz, Zyanose und Erstickungsgefahr, ferner Bradykardie und Somnolenz.

Differenzialdiagnose

Diphtherie, Keuchhusten, Kehlkopfdeckelentzündung, Influenza, Parainfluenza.

3. SARS

► SARS-Coronavirus (SARS-CoV)

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Aufgrund des überwiegend leichten Verlaufs der Erkrankungen erfolgt zumeist keine Labordiagnose. Für die Diagnostik wird vielfach noch Hämagglutinationshemmtest (Cave: erfasst nur HCV-Stämme mit Hämagglutinin) und Komplement-Bindungsreaktionstestung angewendet. Immer mehr Verbreitung findet aber der Virusnachweis durch RT-PCR. In jüngster Zeit hat die Etablierung neuer Zelllinien die Grundlage für einen verbesserten Direktnachweis in der Zellkultur geschaffen.

Diagnostische Verfahren

Der Nachweis von Coronaviren erfolgt aus Rachen- bzw. Nasenabstrichen oder Rachenspülwasser durch

Anzüchtung in Zellkultur. Nachweise mittels RT-PCR sind in vielen Labors etabliert.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Die Behandlung nach Diagnosestellung Krupp erfolgt symptomatisch und supportiv, je nach Schweregrad des Verlaufs der Infektion.

Eine antivirale Therapie nach klinischen Verläufen einer HMPV-Infektion steht zurzeit nicht zur Verfügung. Experimentelle Daten zeigen eine Sensitivität der neuen Coronaviren gegen β -D-N4-Hydroxycytidin und 6-Azuridin. Die Gabe von Ribavirin scheint weniger geeignet zu sein. Intensivmedizinische Betreuung kann, vor allem bei entsprechender medizinischer Prädisposition, angezeigt sein.

Bei Pseudokrupp infolge von Coronavirus NL 64 zeigen Gaben von Epinephrin Prednison und Prednisolon positive Wirkung.

Reicht die Gabe eines systemisch applizierten Kortikosteroids nicht aus, ist es u. U. sinnvoll, zusätzlich ein Adrenalin-Präparat inhalativ zu applizieren. Eine Herzfrequenz von 180 Schlägen/Minute sollte dabei nicht überschritten werden.

Epidemiologie**Verbreitung**

Humane Coronaviren, auch die neueren Isolate, sind weltweit verbreitet. Studien belegen, dass 20–80 % der Bevölkerung gegen Coronavirus seropositiv sind. Für verschiedene Coronavirus-Serotypen kann ein mehr oder weniger ausgeprägter Zweijahres-Zyklus mit hohem Auftreten von Infektionen beobachtet werden. Die neuen Virusisolate NL64 und NH sind in allen Altersgruppen der nördlichen Hemisphäre anzutreffen, wobei der klinische Verlauf der Infektion oft in Schwere und Verlauf einer solchen durch Parainfluenzaviren ähnelt.

Wirtsbereich / Reservoir

Coronaviren, sofern sie in diesem Kapitel Erwähnung finden, sind speziesspezifisch, 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. Bei Infektionen mit neuen Coronaviren ist bei Personen, insbesondere bei Kindern, mit asthmatischer Grunderkrankung besondere Aufmerksamkeit geboten.

Prävention / Impfstoffe

Die Entwicklung einer Immunprophylaxe ist schwierig, da Schutzimpfungen nur einen zeitlich begrenzten Schutz gegen Viren des gleichen Serotyps bewirken.

Experimentelle Therapieansätze mit Inhibitoren gegen die virale RNA-Polymerase zeigen ansatzweise eine positive Beeinflussung des klinischen Verlaufs einer Coronavirus-Erkrankung.

Eine wirksame Immunprophylaxe existiert nicht. 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. Der experimentelle Einsatz von Nukleosidanaloga gegen die Replikation, vor allem der neuen Coronaviren, erscheint Erfolg versprechend.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht bei Verdacht oder gesicherter Diagnose auf Coronavirusinfektion, außer SARS-Coronavirus, ► SARS-Coronavirus.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Keine.

Web-Adressen

– www.rki.de

Schlüsselliteratur

1. Antimicrob Agents Chemother 2006, 50(6):2000–2008
2. Lai MMC, Perlman S, Anderson LJ (2007) Coronaviridae. In: Knipe DM et al (eds) Fields Virology, 5th edn. Lippincott-Raven Publ, pp 1305–1337
3. Pyrik K, Berchout B, Ivan der Hoek L, David Cavanagh (2004) Coronaviruses and Toroviruses in: Zuckerman et al (eds) Principles and Practice of Clinical Virology 5th edn, pp 375–397
4. White DO, Fenner FJ (eds) (1994) Coronaviridae. In: Medical Virology, Academic Press, San Diego, pp 451–455

Corynebacterium diphtheriae

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger

Synonym(e)

Diphtheriebakterium.

Erregerspezies

C. diphtheriae.

Taxonomie

Familie *Actinomycetales*, Gattung (Genus) *Corynebacterium*

Historie

Die Darstellung des Krankheitsbildes der Diphtherie findet sich bereits im Corpus Hippocraticum. Auf Epi-

demien von „Halskrankheit“ größeren Ausmaßes und in Intervallen von etwa 25 Jahren wird aber erst im 16. Jahrhundert hingewiesen. 1821 beschrieb Bretonneau erstmals die typischen klinischen Merkmale. Klebs wies 1883 in mikroskopischen Präparaten von diphtherischen Membranen neben Kokken in Ketten Stäbchen nach. 1984 isolierte Loeffler das Diphtheriebakterium erstmals in Reinkultur, induzierte damit experimentell in Meerschweinchen eine Diphtherie und bewies damit die Ätiologie der Diphtherie. Roux und Yersin zeigten 1888, dass selbst bakterienfreie Kulturfiltrate für Meerschweinchen tödlich waren und gaben damit den ersten Hinweis auf die Wirkung des Diphtherietoxins, was durch von Behring über den Nachweis des Antiserums gegen das Toxin und dessen Schutzwirkung im Tierversuch gegen die tödlich wirkende Intoxikation eine Bestätigung fand. Roux konnte 1894 durch die therapeutische Applikation von Pferdeimmenserum gegen Diphtherietoxin bei Diphtherieerkrankten die Letalität um 50 % reduzieren. Smith und von Behring gelang die erfolgreiche aktive Immunisierung von Kindern erstmals mit einer Mischung von Toxin und Antitoxin. 1923 wurde von Ramon formalinaktiviertes Toxin („Toxoid“) für die aktive Impfung eingeführt und in der Folge zwischen 1930 bis 1945 in den meisten westlichen Ländern im Rahmen von Impfprogrammen bei Kindern verwendet, was zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz der Diphtherie führte.

Morphologie

C.-diphtheriae-Bakterien sind – wie praktisch alle anderen *Corynebacterien* – grampositive, unbewegliche, schlanke Stäbchen, oft leicht gekrümmt und mit keulenförmiger Auftreibung. Auch kurze und kokkoide Formen sind möglich. Charakteristisch ist die V- oder Y-förmige Lagerung. Mit der Färbung nach Neisser stellen sich im Präparat von auf Blutagar oder Loeffler-Serum gezüchteten *C. diphtheriae* in den gelbbraun gefärbten Stäbchen schwarz-blaue Polkörperchen, sogenannte methachromatische Granula dar, die allerdings nicht spezifisch für *C. diphtheriae* sind.

Genom

Das Genom von *C. diphtheriae* ist vollständig sequenziert (<http://www.genomesonline.org>) Das Diphtherietoxin-Gen ist mittels PCR nachweisbar.

Vermehrung

C. diphtheriae vermehrt sich auf den Schleimhäuten des oberen Atemtraktes und führt dabei zu lokalen Reaktionen (Pseudomembranen, Schwellungen). Der Erreger ist gut auf Selektivnährmedien anzüchtbar.

Pathogenität, Virulenz, Antigenvariabilität

C. diphtheriae ist nicht invasiv. Seine Pathogenität beruht auf dem Diphtherietoxin, einem Exotoxin als alleinigem Virulenzfaktor. Die genetische Information

für die Toxinbildung liegt auf dem Genom eines Bakteriophagen, der sich in die DNA der Wirtszelle integriert. Nur lysogene Stämme haben die Fähigkeit zur Toxinbildung und können sie bei Verlust des Phagen verlieren. Das Diphtherietoxin ist ein sehr potenter Inhibitor der Proteinsynthese in eukaryontischen, nicht aber in prokaryontischen (Bakterien-) Zellen. Zusammen mit einer Induktion der Apoptose führt seine Wirkung zum Zelltod.

Erkrankung

Diphtherie

(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.)

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Nach einer Inkubationszeit von 2–5 Tagen erkranken ca. 20 % der nicht immunen infizierten Personen (maximale Variabilität: 1–10 Tage).

Leitsymptome

Tonsillitis oder Pharyngitis mit Pseudomembranen.

Symptome

Die klinischen Manifestationen der Diphtherie können lokal begrenzt bleiben, typischerweise in Form von Pseudomembranen im Nasopharyngealraum, laryngeal oder tracheobronchial.

Wesentliche Symptome sind:

- Tonsillitis oder Pharyngitis mit grau-braunen Belägen mit 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.

Pathophysiologie

Lokal treten Nekrotisierung, Gefäßdilatation, Ödembildung, Blutungen und Fibrinausscheidung auf. Die dadurch entstehenden Pseudomembranen enthalten Fibrin, Leukozyten, Erythrozyten, abgetötete Epithelzellen und Bakterien. Unter den Membranen ist die Submucosa ödematös geschwollen. Eine toxische Fernwirkung kann die Organe Herz (Myokarditis), Nervensystem (Demyelinisierung) und die Niere (tubuläre Nekrose) betreffen. Die tödliche Dosis des Toxins beträgt 0,1 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Immunantwort

Eine überstandene Diphtherie hinterlässt in der Regel eine lang anhaltende Immunantwort gegenüber der Intoxikation

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommen andere Erkrankungen des Rachenraumes in Betracht, wie

- Infektiöse Mononukleose: Im Unterschied zur Diphtherie breiten sich die Membranen nicht über die Tonsillen hinaus aus, bleiben hell und bluten nicht.
- Streptokokkenangina: Es werden keine Membranen ausgebildet, der Rachen ist stark gerötet und es besteht hohes Fieber.
- Angina Plaut-Vincenti: meist einseitige, nekrotisierende Angina, die sich mikroskopisch durch den Nachweis von Schraubenbakterien und Fusobakterien abgrenzen lässt.
- Epiglottitis: in der Regel durch *Haemophilus* hervorgerufen, verläuft sie akuter; die Epiglottis ist hellrot ohne Membranauflagerung.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Rachenabstrich.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Ein Direktnachweis von Corynebakterien aus dem Originalmaterial ist nicht diagnostisch verwertbar, da der Erreger mikroskopisch von anderen apathogenen Corynebakterien nicht abgegrenzt werden kann.

Kultur: Abstrichmaterial wird auf Schafblutagar (optimalerweise mit einem Fosfomycin-Blättchen zwecks Hemmung der Begleitflora), auf Rinderserum-Platten nach Loeffler, dem Cystein und Tellurit enthaltenden Tinsdale-Agar oder auf Clauberg-III-Agar, einem selektiven Medium zur Unterdrückung der Begleitflora, ausgestrichen. Der Clauberg-Agar nutzt die Telluritesistenz von *C. diphtheriae* aus; verdächtig sind die durch Telluriteinlagerung schwarz gefärbten Kolonien, die von einem blauen Hof umgeben sind.

Identifikation: Verdächtige Kolonien (gräuliche Kolonien mit evtl. schwachem Hämolysehof auf Blutplatten, schwarze oder braune Kolonien auf Tellurit haltigen Medien) werden nach Gram gefärbt. Liegen grampositive coryneforme Stäbchen vor, werden Subkulturen auf Blutagar und Loeffler-Serum angelegt. Die biochemische Identifikation erfolgt über die positive Katalasereaktion, die negative Ureaseaktion (im Gegensatz zu *C. ulcerans* und *C. pseudodiphtheriticum*), den fermentativen Abbau von Glukose (nicht Saccharose) und die Nitradreduktion. Aufgrund der unterschiedlichen Koloniemorphologie, dem Hämolysevermögen und der Fähigkeit Glykogen und Dextrin abzubauen werden die drei *Biovare mitis*, *intermedius* und *gravis* unterschieden.

Toxinnachweis: *C. diphtheriae* hat (von seltenen Fällen bei *C. ulcerans* und *C. pseudotuberculosis* abgesehen) die einzigartige Fähigkeit, durch so genannte Lyso-genisierung mit einem Phagen das Diphtherietoxin zu produzieren. Der Nachweis der Toxinbildung erfolgt im Präzipitationstest nach Elek. Mit Diphtherie-Antitoxin getränkte Filterpapierstreifen werden in den Agar eingelegt und der zu prüfende Stamm auf-impft. Das produzierte Toxin diffundiert in den Nährboden und reagiert mit den Antikörpern, was zur Bildung einer weißen Präzipitationslinie führt. Eine weitere Möglichkeit ist der Nachweis des Toxin-Gens mittels PCR.

Befund/Interpretation

Allein der positive Toxinnachweis ist ausschlaggebend für die Bestätigung einer Diphtherie.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Bei Vorliegen einer klinischen Diphtheriesymptomatik ist der Patient zunächst nach seinem Impfstatus zu befragen. Ist dieser unklar oder liegt definitiv keine Auffrischungsimpfung vor, so muss zur schnellen Eindämmung der Toxinwirkung eine passive Immunisierung, d. h. die Gabe von Diphtherieantitoxin in Form von humanem Diphtherieantiserum erfolgen. Diese ist so früh wie möglich durchzuführen, da nur freies, extrazelluläres, noch nicht von der Zielzelle aufgenommenes Toxin durch Antiserum inaktiviert werden kann. Je nach Schwere des Krankheitsbildes hat eine Therapie mit 500–2000 IE Antitoxin pro kg Körpergewicht zu erfolgen. Bei Verwendung von tierischem Antiserum muss eine bereits vorliegende Allergisierung durch einen Intrakutantest ausgeschlossen werden.

Erst an zweiter Stelle steht die Gabe von Antibiotika (Penicillin G oder Erythromycin). Bei der Larynx-Diphtherie sind unter Umständen nur die rechtzeitige Intubation und die operative Entfernung der verlegenden Membranen lebensrettend.

Resistenz

Es besteht eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Penicillin bzw. Erythromycin, aber auch gegen andere Antibiotika, wie Tetrazykline, Rifampicin und Clindamycin. *C. diphtheriae* ist relativ resistent gegen Umwelteinflüsse; z. B. gegenüber Austrocknung an Oberflächen und Gegenständen, was für die Erregerübertragung von Bedeutung ist.

Epidemiologie

Verbreitung

C. diphtheriae ist der Erreger einer der klassischen Seuchen der Menschheitsgeschichte. Bei einem saisonalen Morbiditätsgipfel im Winter und im Frühjahr trat die Diphtherie mit einer Periodizität alle 30–40

Jahre in seuchenhafter Dimension auf. Während noch zu Anfang des letzten 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 asymptomatischen Träger perpetuieren die endemische wie die epidemische Form der Diphtherie. Die Inzidenz und das Muster des Auftretens der Diphtherie haben sich in den letzten 50–75 Jahren dramatisch verändert. In der östlichen Welt sank sie von 150 auf weit unter 1 Erkrankung pro 100.000 Einwohner pro Jahr. In der Dritten Welt ist zwar ein Rückgang zu beobachten, jedoch ist die Krankheit immer noch endemisch. In Russland und Teilen der früheren Sowjetunion ist in den letzten Jahren ein beunruhigender Anstieg zu verzeichnen gewesen. Raten von bis zu 17 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr wurden in Moskau und in Sankt Petersburg verzeichnet, wobei Erwachsene und Kinder gleichermaßen betroffen waren. Die Ursache mag ein unzulänglicher Impfschutz sein.

Wirtsbereich / Reservoir

Das Erregerreservoir für *C. diphtheriae* ist ausschließlich der Mensch.

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. Circa 50 % der deutschen Bevölkerung weist im Erwachsenenalter einen ungenügenden Impfschutz auf. In westlichen Ländern sind in Armut und schlechten hygienischen Verhältnissen lebende Menschen sozialer Randgruppen (Alkoholiker, Drogensüchtige) gefährdet an Diphtherie zu erkranken. Aber auch Reisende in tropische und subtropische Länder oder Russland oder mit Asylbewerbern in Kontakt kommende Bürger westlicher Länder haben ein erhöhtes Risiko.

Transmission / Vektoren

C. diphtheriae wird durch Aerosole, die von hustenden Diphtherieerkrankten oder asymptomatischen Trägern ausgestoßen werden oder über die Hände übertragen. Bei der Hautdiphtherie steht die Übertragung durch Schmierinfektion im Vordergrund.

Prävention / Impfstoffe

Die Prophylaxe gegen Diphtherie besteht in einer aktiven Immunisierung mittels formalinbehandeltem Toxin (Toxoid). Zum Aufbau der Immunität beginnt man im Säuglingsalter (2.–3. Lebensmonat) mit zwei intramuskulären Injektionen im Abstand von vier Wochen, einer Booster-Impfung nach etwa einem Jahr und im 6. Lebensjahr. Alle weitere zehn Jahre wird eine Auffrischimpfung empfohlen.

Ausbruchmanagement

Bei Auftreten von Erkrankungen müssen die Infizierten bis zum Nachweis der Elimination von *C. diphtheriae* isoliert werden. Keimträger werden aufgrund von Umgebungsuntersuchungen identifiziert und saniert.

Meldepflicht

Nach dem IfSG sind Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod an Diphtherie sowie der direkte und indirekte Nachweis von toxinbildenden *C. diphtheriae* meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren/ Expertenlaboratorien

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

Web-Adressen

- <http://www.astdhppe.org/infect/dip.html>
- <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/dip.pdf>
- <http://www.medicine.com/EMERG/topic138.htm>

Schlüsselliteratur

1. Burkhardt F (Hrsg) (1992) Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
2. Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G (Hrsg) (2001) Medizinische Mikrobiologie. 8. Aufl. Urban und Fischer, München, Jena
3. Mandell G, Douglas RG, Bennett JE. (Hrsg) (1995) Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edn. Churchill Livingstone, New York
4. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (Hrsg) (1995) Manual of Clinical Microbiology, 6th edn. ASM Press, Washington DC

Corynebacterium jeikeium

- ▶ Corynebacterium, sonstige Spezies

Corynebacterium pseudotuberculosis

- ▶ Corynebacterium, sonstige Spezies

Corynebacterium, sonstige Spezies

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger

Synonym(e)

Actinomyces (Corynebakterium) pyrogenes, Arcanobacterium (Corynebacterium) hämolyticum, Rhodococcus (Corynebacterium) equi, Corynebacterium ovis.

Erregerspezies

Weltweit sind mehr als 500 verschiedene Corynebacterium-Spezies beschrieben worden, ([http://www.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

[ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) von denen hier nur die humanpathogenen berücksichtigt werden sollen.

Corynebacterium amycolatum, *C. jeikeium*, *C. pseudotuberculosis*, *C. striatum*, *C. urealyticum*, *C. xerosis*.

Taxonomie

Familie: Actinomycetales; Gattung: Corynebacterium

Historie

C. pseudotuberculosis wurde Anfang der 90er Jahre des 19. Jahrhunderts aus den nekrotischen Nieren eines Schafes isoliert und nach seinen Entdeckern Preiß-Nocard-Bazillus genannt. Man weiß seit langem, dass *C. pseudotuberculosis* bei verschiedenen Tieren (Pferde, Rinder, Ziegen und Wild) käsige-eitrige, granulomatöse Infektionen verursacht. Der Erreger produziert ein dermonekrotisches Toxin, das bereits 1912 gefunden und eingehend untersucht wurde. Eine Infektion beim Menschen wurde erstmals 1966 von Lopez beschrieben. *C. ulcerans* (lat. ulcerare: geschwürig/zerfallen) wurde erstmals 1926 von Gilbert und Stewart beschrieben, als sie eine der Diphtherie ähnliche Krankheit untersuchten. Später wurden seine Pathogenität beim Menschen sowie die Fähigkeit, u. a. Diphtherietoxin zu produzieren, nachgewiesen. *C. urealyticum* wurde erstmals 1972 von King beschrieben. Seit einigen Jahren werden aus der Gruppe coryneformer Mikroorganismen, die als Teil der Hautflora in der Inguinal- und Perinealregion vorkommen, besonders bei hospitalisierten Patienten als Krankheitserreger nachgewiesen.

Morphologie

Grampositive, kokkoide bis pleomorphe Stäbchen in der Färbung nach Loeffler oder Neisser mit z.T. metachromatischen Granula.

Genom

Das Genom ist bei den meisten Spezies sequenziert. Weitere Informationen unter <http://www.genedb.org> bzw. <http://www.genomesonline.org>

Vermehrung

Langsames Wachstum auf Blutagar bzw. auf Selektivnährmedien entsprechend *C. diphtheriae*

Pathogenität, Virulenz, Antigenvariabilität

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

Erkrankungen

Lymphadenitis, Pneumonie (*C. pseudotuberculosis*); **Endocarditis, Sepsis** entsprechend Organmanifestation (*C. jeikeium*); **Rachenentzündung**, der Diphtherie ähnliche Erkrankung (*C. ulcerans*); **Alkalische enkrustierende Zystitis** (*C. urealyticum*)

Synonym(e)

C. urealyticum: chronisch lokal ulzerierende Zystitis.
Sonst nicht bekannt.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

C. pseudotuberculosis: Granulomatöse Lymphadenitis, eosinophile Pneumonie. Diphtherieähnliche Rachenentzündung.

C. urealyticum: Zystitis, Harnwegsinfektion.

Sonst dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Symptome

C. pseudotuberculosis kann eitrige, abszedierende Infektionen bei Rind, Pferd, Schaf, Ziege, Wild und sehr selten beim Menschen verursachen. Bisher wurden wenige Fälle mit eitriger granulomatöser Lymphadenitis bzw. von eosinophiler Pneumonie beschrieben.

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

C. urealyticum ist beteiligt an der Pathogenese der alkalischen enkrustierenden Zystitis, einer chronischen lokal ulzerierenden Zystitis mit Ablagerungen von Ammonium-Magnesiumphosphat (Struvit), assoziiert mit Harnstoff spaltenden, den Urin alkalisierenden Organismen (z. B. *Proteus* spp.). In einer vorgeschädigten Blase kann *C. urealyticum* auch primärer Erreger einer Harnwegsinfektion sein.

Bei älteren oder immungeschwächten Patienten sind Pneumonien, hervorgerufen durch *C. urealyticum*, wie auch Peritonitiden, Septikämien, Endokarditiden, Osteomyelitiden und Wundinfektionen, beschrieben worden.

C. amycolatum, *C. jeikeium*, *C. striatum* und *C. xerosis* wurden verschiedentlich aus Blut, Liquor und infizierten Wunden von abwehrgeschädigten Patienten sowie bei Endokarditis und nach Herzoperationen isoliert. Sie wurden ebenfalls bei Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) gefunden (Katheterkontamination als Ursache für Sepsis).

Pathophysiologie

Nicht bekannt.

Immunantwort

Bei *C. pseudotuberculosis*-Infektionen scheint zumindest bei Schafen die Erkrankung zu einer Immunität zu führen, zumal diese Tiere möglicherweise durch Impfung gegen die Erkrankung geschützt werden können. Bei *C. ulcerans* hinterlässt eine Erkrankung eine langjährige Immunität sowohl gegenüber dem dermonekrotischen Toxin wie auch dem Diphtherietoxin. Bei den sonstigen Spezies nicht bekannt.

Differenzialdiagnose

Bei *C. pseudotuberculosis* Tuberkulose, abszedierende Infektionen, bedingt durch andere Erreger. Bei den anderen Spezies wegen der geringen Häufigkeit von Erkrankungen im Menschen keine Aussage möglich.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Punktate, Abstriche.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Wegen der Ähnlichkeit zu einer Vielzahl coryneformer Mikroorganismen lässt sich das mikroskopische Präparat aus dem Primärmaterial nicht für eine Differenzialdiagnose verwenden.

Kultur: *C. jeikeium*: Langsames Wachstum auf Blutagar ohne Hämolyse bzw. auf Tinsdale-Medium Wachstum ohne schwarz-braunen Hof.

Identifizierung: *C. jeikeium*: Glukose wird erst nach mehrtägiger Bebrütung im serumhaltigen Milieu gespalten. Weitere Zucker werden nicht gespalten. Urease-negativ, Nitrat-negativ, Katalase-positiv, Betahämolyse nicht bekannt.

Kultur: *C. pseudotuberculosis*: Wachstum auf Blutagar in kleinen, trockenen, gelblichen Kolonien mit meist schwacher Betahämolyse, auf Tinsdale in schwarzen Kolonien, gelegentlich mit braunem Hof, ähnlich *C. ulcerans*.

Identifikation: *C. pseudotuberculosis* und *C. ulcerans*: Katalase-positiv, Urease-positiv, fermentiert Glukose 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.

Kultur: *C. ulcerans*: Gutes Wachstum auf Loeffler- und Tinsdale-Medien sowie Tellurit-Agar. Auf Blutagar sind die Kolonien etwas größer und opaker als jene von *C. diphtheriae*. Sie haben häufig eine feine Hämolyse-Zone. Auf Tinsdale-Agar sind die von einem bräunlichen Hof umgebenen braun-schwarzen 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 Eskulin. Es fermentiert Glukose, Maltose und (langsam) Trehalose.

Kultur: *C. urealyticum*: Wie *C. jeikeium* wächst *C. urealyticum* nur langsam auf Schafblutagar und wird daher bei der üblichen bakteriologischen Urinuntersuchung häufig übersehen. Der CAMP-Test ist negativ. Wegen der Lipophilie kann das Wachstum durch Zusatz von 0,1 % Tween 80 oder Serum zum Medium unterstützt werden.

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

Toxinnachweis: Diphtherietoxin wie bei ▶ *C. diphtheriae*.

Befund / Interpretation

Alleiniger Keimnachweis bzw. Toxinnachweis relevant für Krankheitsursache.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

C. pseudotuberculosis: Antibiotische Therapie mit Erythromycin oder Tetrazyklin sowie chirurgische Intervention.

C. ulcerans: 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.

C. urealyticum ist wie *C. jeikeium* häufig multiresistent, vor allem, wenn es bei hospitalisierten Patienten isoliert wird. Bis zum Vorliegen eines Antibiotogramms sollte daher mit Vancomycin bzw. Rifampizin behandelt werden.

Resistenz

Hohe primäre Antibiotikaresistenz bei *C. jeikeium* und *C. urealyticum*. Einzige antibiotische Therapie durch Glykopeptidantibiotika möglich.

Epidemiologie

Verbreitung

C. urealyticum ist als Bestandteil der normalen Hautflora zuzuordnen und kann insbesondere auf der Haut hospitalisierter bzw. immungeschwächter Patienten gefunden werden, von wo aus (generalisierte) Infektionen ihren Ausgang nehmen können.

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.

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.

C. urealyticum ist als Bestandteil der normalen Hautflora zuzuordnen und kann insbesondere auf der Haut hospitalisierter bzw. immungeschwächter Patienten gefunden werden, von wo aus (generalisierte) Infektionen ihren Ausgang nehmen können

Wirtsbereich / Reservoir

Menschliche Hautflora. Infektionen, verursacht durch *C. pseudotuberculosis*, kommen bei Schafen, Ziegen, Pferden, Rindern, Wild und selten bei Menschen vor. Reservoir für *C. ulcerans* sind Rind und Pferd. Das

Vorkommen des Keimes beim Menschen, z. B. bei asymptomatischen Trägern ist äußerst selten.

C. urealyticum kann beim Menschen, aber auch beim Tier (enkrustierende Zystitis beim Hund) gefunden werden. Auch bei Tieren gehört er wohl zum Bestandteil der normalen Hautflora.

Risikogruppen

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

Ländliche Bevölkerungen mit Kontakt zu Vieh, v. a. bei fehlender Immunität gegen das Diphtherietoxin.

Als Risikogruppen für *C. urealyticum* und *C. jeikeium* sind hospitalisierte, immungeschwächte, vorwiegend ältere Patienten anzusehen, bei denen die natürlichen Schutzfunktionen von Haut und Schleimhäuten z. B. durch Katheter durchbrochen sind. Die Gefahr für Harnwegsinfektionen ist auch nach Nierentransplantation, nach urologischen Eingriffen und bei Anwendung von (Dauer-)Kathetern erhöht.

Transmission / Vektoren

C. pseudotuberculosis: 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.

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

Bei *C. urealyticum* wie bei *C. jeikeium* wird angenommen, dass hospitalisierte Patienten vermehrt von Keimen besiedelt werden, die durch eine über längere Zeit andauernde Antibiotikatherapie aufgrund ihrer Resistenzeigenschaften selektiert worden sind. Mögliche Besiedlung von Katheter- oder anderen Plastikmaterialien als Ausgangspunkt für eine Infektion.

Prävention / Impfstoffe

Häufiger Katheterwechsel bei immunsupprimierten und abwehrgeschädigten sowie CAPD-Patienten. Bei *C. urealyticum* sind neben üblichen krankenhaushygienischen Maßnahmen keine spezifischen bekannt.

Aktive Immunisierung gegen das Diphtherietoxin bietet gleichsam Schutz gegen Intoxikationen verursacht durch *C. ulcerans*. Möglicherweise können Tiere (Schafe) durch Impfung mit entsprechenden Toxoiden gegen die Erkrankung geschützt werden. Genuss von ausschließlich pasteurisierter, gekochter Milch.

Ausbruchmanagement

Wegen Einzelerkrankungen nicht erforderlich.

Meldepflicht

Nur bei Diphtherietoxinnachweis, sonst keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren, Expertenlaboratorien**

- Dr. G. Funke, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Zürich, Gloriastrasse 32, CH-8028 Zürich

Web-Adressen

- <http://www.astdhppe.org/infect/dip.html>
- <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/dip.pdf>
- <http://www.emedicine.com/EMERG/topic138.htm>
- <http://www.nfid.org/factsheets/diptadult.html>

Schlüsselliteratur

1. Burkhardt F (Hrsg) (1992) Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
2. Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G (Hrsg) (2001) Medizinische Mikrobiologie. 8. Aufl. Urban und Fischer, München, Jena
3. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (Hrsg) (1995) Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edn. Churchill Livingstone, New York
4. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Hrsg) (1995) Manual of Clinical Microbiology, 6th edn. ASM Press Washington DC

Corynebacterium ulcerans

- ▶ *Corynebacterium*, sonstige Spezies

Corynebacterium urealyticum (CDC-Gruppe D2)

- ▶ *Corynebacterium*, sonstige Spezies

Corynespora cassiicola

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

Coxiellen

MAREN EGGERS

Erreger**Erregerspezies**

Coxiella spp.

Taxonomie

Divisio: *Proteobacteria*; Klasse: *Gammaproteobacteria*, Ordnung: *Legionellales*; Familie: *Coxiellaceae*

Historie

Edward Holbrook Derrick beschrieb 1937 bei Schlachthausarbeitern in Brisbane, Queensland, Australien den Ausbruch einer unbekanntenen Krankheit.

Augrund der bis dato ungeklärten (fraglich = „query“) Krankheitsursache nannte er die Erkrankung Q-Fieber. Der australische Arzt Frank Macfarlane Burnet isolierte 1937 aus den Patienten ein Bakterium, das zunächst der Rickettsien-Spezies zugeordnet wurde. Nachdem 1938 H. R. Cox und Davis den selben Erreger aus Zecken in Montana, USA isoliert und den Übertragungsweg beschrieben hatten, wurde der Erreger „*Coxiella burnetii*“ genannt. Seit Kurzem gehört *Coxiella burnetii* nicht mehr zu den Rickettsien.

Morphologie

C. burnetii ist ein gramnegatives Bakterium, dessen Erscheinungsbild von kokkoid bis zur kurzen Stäbchenform variieren kann. Die Länge beträgt ca. 0,2–0,3 µm. Die obligat intrazellulär lebenden Coxiellen treten in 2 Formen auf: einer kleinen, sporenhähnlichen Form, die eine hohe Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen besitzt, und einer größeren, vegetativen Form.

Genom

Molekularbiologische Analysen zur Phylogenetik von *C. burnetii* führten zu der systematischen Zuordnung zu den Legionellen und nicht mehr zu den Rickettsien. *Coxiella burnetii* RSA 493, complete genome; DNA; circular; Length: 1,995,281 nt; NC_002971
Coxiella burnetii CbuK_Q154, complete genome, DNA; circular; Length: 2,063,100 nt NC_011528
Coxiella burnetii CbuG_Q212, complete genome, DNA; circular; Length: 2,008,870 nt NC_011527
Coxiella burnetii Dugway 5J108-111, complete genome, DNA; circular; Length: 2,158,758 nt, NC_009727

Vermehrung

C. burnetii lebt obligat intrazellulär und infiziert sowohl Säugetiere als auch Arthropoden. Zecken infizieren sich durch Blutsaugen an einem infizierten Säugetier. *C. burnetii* kann durch transovarische und transtadiale Übertragung über Jahre in einer Zeckenpopulation fortbestehen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

In Abhängigkeit von den Umweltfaktoren zeigt *C. burnetii* eine Antigenphasen-Variation. Der Erreger des Q-Fiebers besitzt auf der Zelloberfläche zwei Hauptantigene (Lipopolysaccharide) – das Phase 1-Antigen und das Phase-2-Antigen.

Lipopolysaccharid (LPS)-Moleküle der Phase 1 schützen vor Lyse in den Phagolysosomen der Makrophagen. Die Bakterien sind getarnt und somit dem Immunsystem nicht oder nur unzureichend zugänglich. Kommt vor bei

- niedrigen Passagezahlen in der Kultur (unter 10),
- chronischen *Coxiella*-Infektionen.

LPS-Moleküle der Phase 2 sind immunogener als Phase-1-Antigene und kommen vor

- nach hohen Passagezahlen in der Kultur,

- bei akuter und chronischer Q-Fieber-Erkrankung (zunächst IgM- und später auch IgG-Antikörper).

Die Antigenphasen-Variation ist reversibel. Durch Passagen im Tier verändern sich die avirulenteren Phase 2-Coxiellen wieder zum virulenteren Phase-I-Typ. Die Virulenz scheint daher abhängig vom Wirtstyp zu sein.

Erkrankung

Q-Fieber

Synonym(e)

Queensland-Fieber oder Query-Fieber (daher: Q-Fieber), Balkan-Grippe, Euboea-Fieber, Kretafieber, Krim-Fieber, Pneumorickettsiose, Schlachthausfieber, Siebentagefieber, Wüstenfieber.

Inkubationszeit

2–4 Wochen.

Leitsymptome

Fieber, grippeähnliche Beschwerden, atypische Pneumonie, Hepatitis.

Symptome

Generell verlaufen viele Q-Fieber-Infektionen, möglicherweise bis zu 50 %, asymptomatisch bzw. subklinisch. In einigen Fällen sind die Folgen einer Infektion weniger harmlos: Die Infektion beginnt durch die Inhalation des Erregers *C. burnetii* in der Lunge. Nach der Inkubationszeit von ca. 30 Tagen kann es zu einer atypischen Pneumonie kommen, die mit hohem Fieber und heftigen retroorbitalen Kopfschmerzen einhergeht. Seltener tritt eine Hepatitis auf. Ein Großteil der Infektionen äußert sich jedoch in Form eines gripalen Infekts und endet selbstlimitierend nach 1–2 Wochen. In seltenen Fällen ($\leq 1\%$) kann es aber auch zu einer persistierenden Infektion kommen, die über Jahre hinweg zu wiederholten Erkrankungsausbrüchen führen (chronisches Q-Fieber). Bei chronischen Verläufen kommt es in erster Linie zur Endokarditis. Eine akute Infektion in der Schwangerschaft bzw. die Reaktivierung persistierender Erreger kann für schwangere Frauen und deren Leibfrucht eine Gefahr darstellen. Coxiellen können sich in der Plazenta vermehren und den Feten infizieren. Zwar verläuft die Infektion bei etwa der Hälfte der Fälle asymptomatisch; bei einer symptomatischen Infektion kann es jedoch zur Frühgeburtlichkeit oder Abort kommen. Bei der Geburt eines infizierten Kindes muss die Infektionsgefahr im Kreißsaal und in der Umgebung beachtet und das pflegerische und ärztliche Personal rechtzeitig über Schutzmaßnahmen informiert werden. Diese umfassen u. a. bedingt durch die ausgeprägte Resistenz des Erregers gegenüber Umwelteinflüssen insbesondere individuelle Schutzmaßnahmen (Mund-Nasen-Schutz, Handschuhe), die gesonderte Behandlung der Wäsche als „Infektionswäsche“ und

lückenlose Desinfektionsmaßnahmen. In Holland startete März 2010 eine große prospektive Studie zur Relevanz eines Q-Fieber-Antikörper-Screenings in Schwangeren aus Hochrisikogebieten.

Pathophysiologie

C. burnetii werden von Makrophagen aufgenommen und vermehren sich zunächst in den Phago lysosomen.

Immunantwort

Antikörper nachweisbar ca. 14 Tage nach Krankheitsbeginn.

Differentialdiagnose

Chlamydien-Infektionen, Viruspneumonien, Mykoplasmenpneumonie, Legionellose, Leptospirose.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

2 Serumproben im Abstand von 2–3 Wochen, EDTA-Blut, Knochenmark, Biopsiematerial (Herzklappe, Lymphknoten, Haut), Plazenta.

Diagnostische Verfahren

Erregerisolierung: kulturell (z. B. in Zellkultur, Brutei); Nukleinsäurenachweis. (Die PCR ist jedoch nur in der frühen Phase der Infektion positiv.)

Serologischer Nachweis: IgG- und IgM-Antikörpernachweis gegen Phase-2-Antigene bei akuter Infektion (z. B. IFT, ELISA, MIF; deutliche Änderung zwischen zwei Proben oder einmaliger deutlich erhöhter Wert), zusätzliche positiver IgG/IgA -Antikörpernachweis gegen Phase-1-Antigene bei chronischer Q-Fieber-Erkrankung.

Befund / Interpretation

Serologischer Nachweis: Bei einer akuten Q-Fieber-Infektion werden (fast) ausschließlich Phase-2-Antikörper gebildet. Beginnende oder bestehende chronische Infektionen sind durch hohe Anti-Phase-2-Antikörpertiter und erhöhte Anti-Phase-1-Antikörper charakterisiert.

Phase I/II-IgG neg und IgM neg: Bisher kein auffälliger serologischer Befund. Falls kürzlicher Krankheitsbeginn, sollte zur Verlaufskontrolle eine weitere Blutprobe untersucht werden.

IgM-Antikörper isoliert positiv: Verdacht auf akute Infektion, weitere Blutprobe zur Verlaufskontrolle untersuchen.

Phase 1-IgG pos/IgM pos: chronische Infektion, Verlaufskontrolle sollte durchgeführt werden.

Phase 2-IgG pos/IgM (schwach)pos: (kürzliche) akute Infektion, Verlaufskontrolle sollte durchgeführt werden.

Erregernachweis: Positiver Befund mittels PCR bestätigt den Verdacht auf Q-Fieber.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Mittel der Wahl ist die Gabe von Doxycyclin über einen Zeitraum von 2–3 Wochen. Bei Risikopersonen gilt bei akuter Infektion mit *C. burnetii* folgende Empfehlung: Patienten mit Herzklappenanomalien sollten für die Dauer von 12 Monaten 200 mg/Tag Doxycyclin und 600 mg/Tag Hydroxychloroquin erhalten. Bei Schwangeren sollte bis zur Entbindung täglich mit 160/800 mg Trimethoprim-Sulfamethoxazol therapiert werden. Postpartal sollten die Frauen auf eine chronische Infektion getestet werden. Bei Vorliegen einer solchen erfolgt für 1 Jahr eine Behandlung mit Doxycyclin und Hydroxychloroquin. Mütter mit akutem Q-Fieber in der Schwangerschaft sollten nicht stillen, da *C. burnetii* mit der Muttermilch übertragen werden könnte.

Resistenz

C. burnetii weist eine hohe Tenazität auf. Durch die hohe Resistenz der sporenlähnlichen Form gegen Austrocknung kann die Infektiosität des Erregers bis zu 2 Jahre lang in kontaminiertem Staub, in Heu, Wolle usw. erhalten bleiben.

Epidemiologie

Verbreitung

Das Q-Fieber kommt – mit Ausnahme von Neuseeland – weltweit vor. In Deutschland haben seit 1995 die Erkrankungen zugenommen. Im Frühsommer 2003 gab es im westfälischen Landkreis Soest eine Kleinepidemie mit 299 Erkrankungen und im Sommer 2005 in Jena mit ca. 300 Erkrankungen. Während der Q-Fieberausbruch im Kreis Soest durch die Geburt zweier Lämmer auf einem Bauernmarkt verursacht wurde, war die Ursache in Jena eine Wander-schafherde, die direkt neben einem Wohngebiet weidete. Im Umkreis von 50 Metern kam es durch einen starken Wind zu einer Übertragung und einer daraus folgenden Infektion von 12 % der Bewohner; ca. 22 der an Q-Fieber erkrankten Patienten mussten stationär wegen einer atypischen Pneumonie behandelt werden. Seit 2007 kommt es im Süden der Niederlande immer wieder zu Q-Fieber-Ausbrüchen. Allein im Jahre 2008 wurden 1000 Q-Fieber-Fälle registriert. Ursache für die exponentielle Zunahme ist die dichte Besiedelung bei gleichzeitig intensiver landwirtschaftlicher Nutzung, in diesem Falle die Haltung von Milchziegen für Ziegenkäseherstellung.

Wirtsbereich / Reservoir

Q-Fieber ist eine Zoonose mit einem ausnehmend großen Wirtsspektrum. Wirtstiere sind Nager, Wild, Vögel; die meisten Haustiere (Rinder, Ziegen, Schafe) und der Mensch dienen dem hochkontagiösen Erreger *C. burnetii* als Reservoir. Die symptomlos erkrankten Tiere scheiden die Erreger in großen Mengen in

Kot, Urin, Milch und anderen Exkreten (Plazenta-Material) aus. Als Vektoren fungieren Zecken, von denen experimentell mehr als 50 Arten infiziert werden konnten.

Risikogruppen

Potenziell gefährdend sind alle Tätigkeiten, die den Umgang mit Schafen oder Rindern bedingen: Tierhalter, Schlachter, veterinärmedizinisches Personal, Laborpersonal.

Transmission / Vektoren

Da *C. burnetii* äußerst resistent gegen Austrocknung ist, erfolgt die Übertragung meist aerogen. Ein direkter Kontakt des Menschen zu Tieren ist daher nicht nötig. Die Übertragung von Mensch zu Mensch kommt eher selten vor.

Prävention / Impfstoffe

Kontrolle der Nutztierbestände; Verarbeiten der tierischen Produkte unter hygienisch adäquaten Bedingungen; Pasteurisieren von Milchprodukten. In Australien und Holland werden Nutztierbestände geimpft. In einigen Ländern steht beruflich exponierten Personen eine Impfung zur Verfügung, ist aber in Deutschland nicht zugelassen.

Ausbruchmanagement

Mit Ausbrüchen ist auf Höfen mit Tierhaltung, insbesondere Schafherden, zu rechnen. Durch konsequentes Einhalten der Hygiene- und Verhaltensregeln – so sollten Schafherden weder zum Weiden noch zum Ablammen näher als 500 m an ein Wohngebiet kommen – kann die Zahl der Erkrankungen reduziert werden.

Meldepflicht

Gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 9 IfSG ist der direkte oder indirekte Nachweis von *C. burnetii*, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, meldepflichtig. Für den Arzt besteht nach § 6 IfSG die Meldepflicht für Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für *Coxiella burnetii*, Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Wiederholdstrasse 15, 70174 Stuttgart, Frau PD Dr. S. Fischer, Frau Dr. C. Wagner-Wiening, Tel.: 0711 904-39 301 oder -39 304, Fax: 0711 904-38 326

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut: <http://www.rki.de>
- Eurosurveillance www.eurosurveillance.org
- Centers for disease control and prevention <http://www.cdc.gov>
- WHO World Health Organization: <http://www.who.int>
- National center for biotechnology information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- International society for infectious disease: <http://www.promedmail.org>

Schlüsselliteratur

1. Hamm H (2004) Q-Fieber: Eine seltene Infektionskrankheit mit variabler Klinik, Pneumologie 58:285–286
2. RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte: Q-Fieber, aktualisierte Fassung vom Juli 2009; Erstveröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin 37/2002
3. Schimmer B. [2009] Sustained intensive transmission of Q fever in the south of the Netherlands, 2009. Eurosurveillance 14 (19):1–3

Coxsackieviren

HANS-PETER GRUNERT, HEINZ ZEICHHARDT

Erreger

Synonym(e)

Humanes Coxsackievirus A1–A22 und A24, Humanes Coxsackievirus B1–B6.

Erregerspezies

Humanes Enterovirus A (Coxsackievirus A2–A8, A10, A12, A14 und A16), *Humanes Enterovirus B* (Coxsackievirus B1–B6 und A9), *Humanes Enterovirus C* (Coxsackievirus A1, A11, A13, A17, A19–A21 und A24).

Taxonomie

Genus *Enterovirus* in der Familie der *Picornaviridae* mit den weiteren Genera: *Rhinovirus*, *Cardiovirus*, *Aphthovirus*, *Hepatovirus*, *Parechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus* und *Teschovirus*. Für eine kurze Übersicht zu Infektionen des Menschen durch Aphthoviren (Maul- und Klauenseuche-Virus) und Kobuviren (Aichivirus) siehe ► Enterovirus 68–71 und andere Enteroviren.

Historisch wurden Coxsackieviren (CV) u. a. wegen ihrer Krankheitsbilder von den übrigen Enteroviren abgegrenzt (► Historie). CVA15, CVA18 und CVA23 sind keine eigenen Typen mehr: CVA15 und CVA18 sind gleich und entsprechen CVA11; CVA23 ist Echovirus 9. Mit dem Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2005) wurden die Coxsackieviren der Gruppen A und B basierend auf den Aminosäure-Identitäten in den Regionen P1 sowie 2C und 3CD (jeweils > 70 %) den Spezies Humanes Enterovirus A–C zugeordnet (Pallansch and Roos, 2007) (► Erregerspezies).

Coxsackieviren werden häufig wie Echoviren auch als Nicht-Polio-Enteroviren bezeichnet.

Coxsackieviren der Gruppen A und B wurden früher durch experimentelle Infektionen in neugeborenen Mäusen unterschieden. Coxsackieviren der Gruppe A: typischerweise generalisierte Myositis mit Lähmung; selten Veränderungen im ZNS. Coxsackieviren der Gruppe B: typischerweise Befall des ZNS mit Enzephalitis und Infektionen des Herzens, des Pankreas und des braunen Fetts; Myositis häufig herdförmig. *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 poliomyelitisähnlichen Krankheitsbild isoliert. Das Virus, anzüchtbar in neugeborenen Mäusen, war jedoch durch polioviruspezifische Patientenseren nicht zu neutralisieren (Benennung des neuen Virus nach Ort der Erstisolierung: Coxsackie (N.Y., USA); erstes Virus der Gruppe A). Das erste Coxsackievirus der Gruppe B wurde 1949 von Melnick und Mitarbeitern isoliert. Weiteres ► Erkrankungen/Symptome.

Morphologie

Humane 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 (einzelnsträngig), die auch als mRNA dient. Coxsackieviren ähneln in Struktur, Genomorganisation, physikochemischen Eigenschaften und Empfindlichkeit gegen Inaktivierungsmaßnahmen stark den Polioviren sowie den anderen Enteroviren (► Polioviren).

Genom

Die Genomorganisation der einzelnsträngigen Plus-Strang-RNA von Humanen Coxsackieviren gleicht im Wesentlichen der von anderen Enteroviren (► Polioviren). Abweichungen können für die Länge der genomischen RNA (z. B. 7.395 Nukleotide für CVB3) und die Molekulargewichte der einzelnen Virusproteine auftreten. Für Nukleinsäuresequenzen von einzelnen Enteroviren siehe GenBank, National Institute of Health: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucleotide>; Picornavirus Study Group: <http://www.picornastudygroup.com/>.

Vermehrung

Coxsackieviren vermehren sich in den Epithelien und lymphoiden Organen des Rachens und Darms und in allen Organen, in denen die Infektion zu Krankheitszeichen führt (► Erkrankungen/Symptome). Es wird davon ausgegangen, dass das Virus über eine Virämie zum Erfolgsorgan (z. B. ZNS) transportiert wird (► Polioviren).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Der Pathogenitätsmechanismus ist wie bei den Polioviren und den anderen Enteroviren vor allem durch den Zelltropismus über die Interaktion mit spezifischen Rezeptoren auf empfindlichen Zellen bedingt. Bekannte Rezeptoren sind: Interzellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1, CD54, Immunglobulin-Superfamilie) für CVA13 und CVA21; die Integrine $\alpha\beta 3$

(Vitronectin) sowie $\alpha\beta 6$ für CVA9; Decay Accelerating Factor (DAF, CD55) für CVA21, CVB1, CVB3 und CVB5; Coxsackievirus-Adenovirus-Rezeptor (CAR) für CVB1–CVB6. Zusätzlich wurden verschiedene Integrine und immunglobulinähnliche Moleküle als Corezeptoren postuliert. Einige der Rezeptoren werden auch von humanen Rhinoviren und Echoviren benutzt. Die wesentlichen Schritte des viralen Reproduktionszyklus zeigen Übereinstimmung mit dem Vermehrungsmechanismus von Polioviren. Weiteres ▶ Polioviren.

Erkrankungen

Inkubationszeit

Die mittlere Inkubationszeit beträgt 7–14 Tage (2–35 Tage).

Leitsymptome

▶ Tab. 1

Symptome

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 Krankheitsspektrum. Coxsackieviren können neben dem Verdauungstrakt, die Meningen, das ZNS (u. a. Befall der motorischen Vorderhornzellen und verschiedener Hirnzentren), 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 Echoviren. 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. ▶ Tab. 1 zeigt die Virustypen, die unter den Coxsackieviren Hauptverursacher der folgenden klinischen Syndrome sind (einzelne Viren können mehrere Syndrome gleichzeitig verursachen):

Meningitis und Paralyse. Mit nahezu allen Coxsackieviren der Gruppen A und B können Infektionen mit Meningitis und (seltener) Parese bzw. Paralyse auftreten (poliomyelitisähnlich, im Allgemeinen jedoch mit besserer Prognose). Schwere Paralyse kann durch CVA7 und CVA9 sowie CVB2–CVB5 hervorgerufen werden. Ein Ausbruch mit CVB5-bedingter Meningitis (> 220 erkrankte Personen) trat 1996 auf Zypern auf.

■ **Tab. 1. Klinische Syndrome der Coxsackievirus-Infektionen (nach Melnick, 1996; Pallansch and Roos, 2007).**

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
Pneumonitis bei Kindern	9, 16
Common Cold und Sommergrippe	21, 24
Hepatitis	4, 9
Diabetes	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
Bornholm-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
Diabetes	1, 2, 3, 4, 5
Uncharakteristische fieberhafte Erkrankung	1, 2, 3, 4, 5, 6

Pleurodynie (epidemische Myalgie, Bornholm-Krankheit). Pleurodynie wird hauptsächlich durch CVB1–CVB5 ausgelöst. Rasch ansteigendes Fieber, Myalgie und stechende Schmerzen im Thorax (Teufelsgriff) und Bauchbereich (besonders beim Einatmen) sind charakteristisch (häufig generalisierte Muskelhypotonie meist bei Kindern und Jugendlichen). Die Epidemien auf der Insel Bornholm (1930–1932) führten zum Namen „Bornholm-Krankheit“ für die epidemische Pleurodynie oder Myalgie (Epidemien meist im Spätsommer und Frühherbst).

Herpangina. Herpangina wird vor allem durch CVA2–A6, A8 und A10 hervorgerufen (häufig bei Kleinkindern mit plötzlichem Fieber, Schluckbeschwerden, Erbrechen und abdominalen Beschwerden). Typisch sind stecknadel- bis linsengroße Bläschen (vorderer Gaumenbogen, Uvula, Tonsillen und manchmal Pharynx, weicher Gaumen und Zunge). Eine lymphatische Pharyngitis kann durch CVA10 verursacht werden.

Hand-, Fuß- und Mundkrankheit. Vor allem CVA5, A10 und A16 rufen die Hand-, Fuß- und Mundkrankheit hervor (vesikuläres Exanthem an Händen und Füßen). 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 (selten fatale Pneumonien). Häufig werden uncharakteristische fieberhafte Erkrankungen u. a. mit schnupfenähnlichem Bild (Common Cold) im Sommer durch Coxsackieviren hervorgerufen (Sommergrippe). Influenzähnliche Zeichen können nach Infektion mit Swine Vesicular Disease Virus (verwandt mit CVB5) auftreten.

Konjunktivitis. Konjunktivitis kann durch CVA24 verursacht werden (im Allgemeinen lokale Infektion mit vorübergehender epithelialer Keratitis). 1969–1971 führte eine Variante von CVA24 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). Akute hämorrhagische Konjunktivitis kann auch durch Enterovirus 70 bedingt sein (► Enteroviren 68–71 und andere Enteroviren).

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. CVA4, A14, A16) oder Echoviren beteiligt waren (► Echoviren und Parvoviren). Coxsackieviren können im Myokard, Endokard und in der Perikard-Flüssigkeit nachgewiesen werden. Das Myokard zeigt Ödeme, diffuse fokale Ne-

krosen 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 CVB2–B5) mit rekurrenter Perikarditis auftreten, wobei persistierende virusspezifische IgM-Titer nachgewiesen werden. Fibroblasten im Myokard gelten als Ort der RNA-Persistenz von Coxsackie-B-Viren. Eine Störung der angeborenen Immunität wird als Ursache chronisch kardiovaskulärer Erkrankungen diskutiert (► Immunantwort).

Neonatale Erkrankungen. Gefährdet sind Neugeborene unter anderem durch nosokomiale Coxsackievirus-Infektionen, die zu einer generalisierten Erkrankung führen können (vor allem Gruppe B-Viren; ► Risikogruppen). In schweren Fällen kommt es innerhalb von 8 Tagen nach der Geburt zu fulminanten Infektionen mit sepsisähnlicher Erkrankung, akuter Myokarditis oder Perikarditis sowie Enzephalitis. Eine Hepatitis, häufig einhergehend mit Hämorrhagien und Nierenversagen, verläuft häufig tödlich. Durchfälle bewirken bei den Kindern massive Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (häufige Todesursache). Intrauterine Infektionen durch transplazentale Übertragung und eine Infektion des Kindes im Geburtskanal werden 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 potenzielle 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 bei Neugeborenen). Verschiedene Coxsackieviren der Gruppe B werden mit Pankreatitis in Verbindung gebracht.

Exantheme. Ein rötelnähnliches 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, unter Umständen persistierend, mit juvenilem insulinabhängigem Diabetes mellitus in Zusammenhang gebracht, was vor allem durch tierexperimentelle Ergebnisse unterstützt wird. Wie für chronisch kardiovaskuläre Erkrankungen wird für Typ 1 Diabetes eine Störung der angeborenen Immunität diskutiert.

Pathophysiologie

► Vermehrung und ► Pathogenität.

Immunantwort

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 (► 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 (Nestschutz durch Leihantikörper). Die zellvermittelte Immunität ist bislang erst unvollständig untersucht.

Für die durch Coxsackie-B-Viren bedingten Kardiomyopathien wird Autoimmunität durch „Molecular Mimicry“ als Ursache angenommen (ähnliche antigene Determinanten von Coxsackievirus B3 und Myozyten bewirken eine immunologische Kreuzreaktion und dadurch eine Abwehrreaktion gegen Herzwewebe).

Es wird diskutiert, dass die angeborene antivirale Immunität u. a. durch Toll-like Rezeptoren (z. B. TLR-3) vermittelt ist. Wird die TLR-3 vermittelte Typ-1-Interferon-Signalkette (z. B. durch Mutation von TLR-3) eingeschränkt, kann die Viruseliminierung unterdrückt und das Risiko kardialer Schäden verstärkt sein.

Differenzialdiagnose

Wie einige Coxsackieviren der Gruppen A und B können auch Polioviren, die meisten Echoviren und einige Parechoviren eine Meningitis und eine Paralyse bewirken. Coxsackie- und Echoviren führen verschiedentlich zu gleichen Krankheitsbildern. Neben CVA24 kann auch Enterovirus 70 für eine akute hämorrhagische Konjunktivitis verantwortlich sein. Zur Differenzialdiagnostik ► Polioviren, ► Echoviren und Parechoviren sowie ► Enteroviren 68–71 und andere Enteroviren. Zur Differenzierung von Meningitis bzw. Paralyse, für die andere Viren verantwortlich sein können, sind *Mumpsvirus*, Herpes-simplex-Viren und (seltener) andere Viren der Herpesvirusfamilie, Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus sowie das *Lymphozytäre Choriomeningitis-Virus* in Betracht zu ziehen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Zum Routinenachweis von Coxsackieviren wird wie bei allen anderen Enteroviren Rachenabstrich und Stuhl verwendet (► Polioviren sowie Echoviren und

Parechoviren). In Abhängigkeit der Organmanifestation eignen sich zusätzlich Konjunktival-, Rektal- und andere Abstriche, Rachenspülwasser, Nasensekret, Urin, Liquor, Biopsie- oder Autopsiematerialien von Herz und/oder Gehirn.

Diagnostische Verfahren

Virusnachweis: Der Virusnachweis steht im Vordergrund. Als Screeningtest ist die RT-PCR geeignet (häufig Primer-Zielsequenzen in der 5'-NTR). 5'-NTR-Primer erlauben wegen der hohen Sequenzhomologie in diesem Bereich keine Differenzierung zwischen verschiedenen Serotypen. Zur molekularen Typisierung durch Sequenzierung von PCR-Amplifikaten ist die Analyse der genomischen Bereiche für die Viruskapsidproteine (z. B. VP1) notwendig. Neben der konventionellen Sanger-Sequenzierung wird zunehmend auch das schnellere und kostengünstigere Pyrosequenzierungsverfahren eingesetzt. Zur Identifizierung und Charakterisierung neuer Virusisolate kann eine randomisierte Amplifikation mittels Partikel-assoziiierter Nukleinsäure-PCR (PAN-PCR) und anschließender Sequenzierung eingesetzt werden.

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, A16, 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 (Anzüchtung von CVA1, A19 und A22 nur in neugeborenen Mäusen möglich). Verschiedene Coxsackieviren der Gruppen A und B haben hämagglutinierende Eigenschaften, deshalb ist ein Hämagglutinationstest und Hämagglutinationshemmtest möglich.

Neben der molekularen Virustypisierung wird auch die immunologische Typisierung im Neutralisationstest (NT) mit Antiseren bekannter Spezifität eingesetzt, z. B. mit 8 Hyperimmunsereum-Pools nach Lim-Benyesh-Melnick (LBM-Antiserum-Pools, erhältlich über Statens Serum Institut, Kopenhagen) oder RIVM/Bilthoven-Antiserum-Pools (erhältlich über Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, Niederlande) ► Referenzzentren. 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 (Speziallabor).

Antikörpernachweis: 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. Der Nachweis von virustypspezifischen Antikörpern kann nur im NT geführt werden (im NT werden ausschließlich Epitope der Virusoberfläche durch Antikörper erkannt). Wegen immunologischer Kreuzreaktion sind kommerzielle und selbsthergestellte Enzymimmunoassays dazu nicht geeignet (Antikörper erkennen auch kreuzreagierende Epitope aus dem Virusinneren, weil denaturiertes Antigen verwendet wird).

Befund / Interpretation

Da Coxsackievirus-Infektionen in der Mehrzahl der Fälle klinisch inapparent oder als uncharakteristische fieberhafte Erkrankungen verlaufen und zudem Virus vor allem im Stuhl über Monate ausgeschieden werden kann, sollte die Diagnostik in engem ätiologischen Zusammenhang des Virusnachweises mit einem definierten Krankheitsbild erfolgen. Beweisend für eine Infektion mit Coxsackieviren ist der Virus-RNA-Nachweis bzw. die Virusanzucht. Der signifikante Titeranstieg neutralisierender Antikörper (≥ 4 facher Titeranstieg; 10–14 Tage Abstand zwischen beiden Blutabnahmen) ist weiterhin beweisend für eine frische Coxsackievirus-Infektion.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine in-vivo-Therapie mit antiviralen Substanzen ist nur begrenzt möglich. Die Substanz Pleconaril, die durch Interkalation im Viruskapsidprotein VP1 eine Kapsidstabilisierung bewirkt und so zu einer Blockierung des viralen Uncoatings und/oder der Rezeptorerkennung führt, zeigte in randomisierten, doppelblind und Placebo kontrollierten Phase-3-Studien für Enterovirus bedingte Meningitis eine Reduzierung der mittleren Infektionsdauer (in Deutschland nicht zugelassen) (► Polioviren).

Epidemiologie

Verbreitung

Coxsackievirus-Infektionen kommen weltweit vor (in gemäßigten Zonen mehrheitlich im Sommer, in wärmeren Ländern das ganze Jahr über). Wegen des fehlenden Immunschutzes sind Kleinkinder Hauptausseher. Ungünstige hygienische und sozioökonomische Bedingungen erhöhen das Infektionsrisiko. Coxsackievirus-Infektionen können gleichzeitig mit anderen Enterovirus-Infektionen auftreten (z. B. Polioviren und Echoviren), wobei die Virusreproduktion eines der Viren durch Interferenz unterdrückt sein kann.

Wirtsbereich / Reservoir

Reservoir für Humane Coxsackieviren ist der Mensch.

In ihrem Wirtsbereich unterscheiden sich Coxsackieviren untereinander und von anderen Enteroviren. Charakteristisch für alle Coxsackieviren ist ihre Infektiosität für neugeborene Mäuse (► 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 einem sepsisähnlichen Bild 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 vor allem auf Neugeborenenstationen). Nach bisher nicht generell bestätigten Beobachtungen werden Infektionen mit einigen Coxsackieviren im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit Fehlbildungen beim Fötus assoziiert. Das potenzielle teratogene Risiko wird eher als gering eingeschätzt (► Erkrankungen/Symptome).

Transmission / Vektoren

Coxsackieviren werden wie die anderen Enteroviren hauptsächlich fäkal-oral übertragen (► Polioviren). 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 Übertragungsgefahr durch Schmierinfektion mit Konjunktivalflüssigkeit. Coxsackievirus-Infektionen sind in Ländern mit niedrigem sozioökonomischem Status besonders häufig, wobei die Übertragung durch kontaminiertes Abwasser eine wesentliche Bedeutung hat.

Prävention / Impfstoffe

Eine aktive Immunisierung gegen Coxsackieviren kann nicht durchgeführt werden.

Ausbruchmanagement

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 Präventionsmaßnahmen sind die hygienische Händedesinfektion, die fachgerechte Windelentsorgung und der Kittelwechsel. Gegebenen-

falls ist eine räumliche Trennung der infizierten Patienten vorzunehmen.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Poliomyelitis und Enteroviren und Regionales Referenzlabor der WHO/EURO für Poliomyelitis, Dr. Sabine Diedrich, Robert Koch-Institut, Nordufer 20, D-13353 Berlin, Tel.: +49-(0)30-18754 2378, Fax: +49-(0)30-18754 2617, E-Mail: DiedrichS@rki.de; www.rki.de.
- Statens Serum Institut, 5, Artillerivej, DK-2300 Kopenhagen S, Dänemark; Dr. Mette B. Kern, Tel.: +45-4829-9178, Fax: +45-4829-9179, E-Mail: ivdorders@ssi.dk; www.ssi.dk.
- National Institute for Public Health and the Environment, RIVM – Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Dept. Virology, PO Box 1, NL 3720 BA Bilthoven, The Netherlands; www.rivm.nl

Web-Adressen

- Picornaviridae.com: www.picornaviridae.com
- Picornaviridae study group: www.picornastudygroup.com
- The big picture book of viruses: www.mirrorsservice.org/sites/www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html
- Genbank, National Institute of Health: www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/index.html

Schlüsselliteratur

1. Melnick J (1996) Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In: Fields BN et al. (eds) *Fields Virology*, 5th edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, vol 1, pp 655–712
2. Pallansch M, Roos R (2007) Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In: Knipe DM et al. (eds) *Fields Virology*, 5th edn. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, vol 1, pp 839–893
3. Racaniello VR (2007) Picornaviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM et al. (eds) *Fields Virology*, 5th edn. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, vol 1, pp 795–838
4. Stanway G et al. (2005) Picornaviridae. In: Fauquet CM et al. (eds) *Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier Academic Press, Amsterdam, pp 757–778
5. Zeichhardt H, Grunert HP (2003) Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses and enteroviruses 68–71. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM (eds) *Infectious Diseases*, 2nd edn. Elsevier Health Sciences, London, chapter 213, pp 1993–2006
6. Zeichhardt H, Grunert, H-P (2010) Picornaviren – Klinik, Diagnostik und Prävention. In: Doerr HW und Gerlich WH (Herausgeber) *Medizinische Virologie*, 2. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart New York, Kapitel 42, S 468–489

Cryptococcus neoformans

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Saccharomyces neoformans, *Torulopsis neoformans*, *Cryptococcus meningitidis*, *Blastomyces lithogenes*, *Debaryomyces hominis* u. a.

Erregerspezies

Zur Gattung *Cryptococcus* gehören über 30 Arten, wovon *C. neoformans* die humanpathogene Spezies ist. Von *C. neoformans* var. *grubii* sind drei Serotypen bekannt, A und D sowie eine Kreuzung beider Organismen, Serotyp AD. Selten sind Infektionen durch *C. gattii*, ehemals eine Varietät von *C. neoformans*. Humanmedizinisch wenig relevante Spezies sind u. a.: *C. albidus*, *C. laurentii*, *C. terreus*, *C. uniguttulatus*, *C. luteolus*, *C. gastricus*.

Taxonomie

Klasse: *Heterobasidiomycetes*; Ordnung: *Filobasidiales*; Familie: *Filobasidiaceae*; Gattung: *Cryptococcus*; Art: *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice); Vuillemin *C. neoformans* var. *neoformans* und var. *grubii*, Teleomorph: *Filobasidiella neoformans* Kwon-Chung var. *neoformans*; *C. neoformans* var. *gattii* Vanbreuseghem und Takashio, Teleomorph: *Filobasidiella bacillispora* Kwon-Chung.

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 von K. J. Kwon-Chung durchgeführt.

Morphologie

C. neoformans ist ein pigmentierter Hefepilz. Im mikroskopischen Präparat finden sich multilateral sprossende, runde 3,5–7,5 × 3–7 µm große Hefezellen, die von einer Kapsel variabler Größe umgeben sind, keine Hyphen oder Pseudomyzelien.

Makromorphologie der Kultur nach 2–3 Tagen: glänzende Kolonien, schleimig, cremefarben bis hellbraun.

Genom

Das Genom von *C. neoformans* ist ca. 20,2 Mb groß, es enthält 14 haploide Chromosomen einer Größe von 0,8–2,3 Mb.

Vermehrung

Die Vermehrung der Pilze erfolgt durch Blastokonidien. Ein sexueller Vermehrungszyklus ist bekannt. Hier entwickelt sich bei entsprechenden Umweltbedingungen ein Basidium, welches Basidiosporen freisetzt.

Creutzfeld-Jakob-Erkrankung

- ▶ Prione

Eine Vermehrung von *C. neoformans* im Wirt im ruhenden Makrophagen ist möglich.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

C. neoformans verfügt im Unterschied zu den anderen *Cryptococcus*-Arten über Faktoren, die es ihm ermöglichen, im Wirtsorganismus zu persistieren, sich zu vermehren und Abwehrmechanismen zu umgehen. Nach Inhalation gelangen die Pilzzellen bis in die Alveolen, dort erfolgt die Adaptation an die Körpertemperatur (temperaturabhängiger Dimorphismus) und die Regeneration der Polysaccharidkapsel aus Glucuroxylomannan, Galactoxylomannan und Mannoprotein. Die Kapsel schützt die Pilzzelle vor Phagozytose und Abtötung durch Alveolarmakrophagen. Mit der Phenoloxidase kann der Pilz Katecholamine zu Melanin abbauen. Melanin und Mannitol verleihen Schutz vor oxidativen Abwehrmechanismen. Bei einer Infektion persistiert *C. neoformans* oft lebenslang, indem Abwehrmechanismen umgangen werden können: herabregulierender Effekt der Kapselbestandteile auf zellvermittelte Immunität, Antigenvariabilität (Veränderungen der Kapselstruktur und Membransterole) und genetische Variabilität (Instabilität des Karyotyps).

Erkrankung

Kryptokokkose

Synonym(e)

Europäische Blastomykose, Busse-Buschke'sche Krankheit.

Inkubationszeit

Mehrere Wochen.

Leitsymptome

Kopfschmerzen, neurologische Auffälligkeiten, Meningoenzephalitis.

Symptome

Primärstadium: Die Infektion der Lunge ist häufig klinisch inapparent, der Verlauf kann chronisch progredient sein.

Sekundärstadium: Mit der hämatogenen Disseminierung aus der Lunge kann der Pilz in alle parenchymatösen Organe gelangen. Auch Augen, Haut, Knochen und Gelenke können betroffen sein. Bei Disseminierung in die Haut zeigen sich Papeln, Pusteln und Ulzera. Häufigste Manifestation ist die zerebrale Kryptokokkose mit Meningoenzephalitis, sensiblen und motorischen Ausfällen, heftigen Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen und Hörstörungen.

Pathophysiologie

Primärstadium: Nach Inhalation kontaminierten Staubes kaum pathologische Befunde der Lunge. Bei vorliegendem Defekt der T-Zell-abhängigen Abwehr Übertritt in die Blutbahn und hämatogene Streuung.

Sekundärstadium: Bevorzugtes Absiedelungsgebiet ist das Gehirn mit den Hirnhäuten. In den Meningen granulomatöse Entzündungsreaktion mit Makrophagen und Riesenzellen, die Kryptokokken enthalten. Im Hirnparenchym zystische gelatinöse Pilzhäufen ohne entzündliche Reaktion, besonders im Bereich der Basalganglien und kortikalen grauen Substanz. Zerebrales Ödem. Unbehandelt verläuft die zerebrale Kryptokokkose tödlich.

Immunantwort

Reduzierte Immunantwort aufgrund verminderter Migration von Granulozyten zum Infektionsort, supprimierter T-Lymphozytenaktivierung und Antikörperproduktion durch zirkulierende Kapselbestandteile.

Differenzialdiagnose

Tuberkulose, Histoplasmose, Kokzidioidomykose, Brucellose, Toxoplasmose und andere Erreger einer Meningitis bzw. Meningoenzephalitis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Liquor, Blut, Urin, Prostataexprimat, Sputum, Bronchialsekret, Punktate, Biopsiematerial.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: von Liquorsediment: Hefezellen, zum Teil sprossend, mit Kapsel variabler Größe. Darstellung der Polysaccharidkapsel mit Tusche.

Kultureller Nachweis: aus Liquor, Punktaten und Biopsiematerialien; makroskopische und mikroskopische Merkmale ► Morphologie.

Antigen-Nachweis: *Cryptococcus*-Kapselantigen in Liquor und Serum. Antigen-Titerkinetik im Serum ermöglicht Therapiekontrolle und prognostische Aussagen.

Serologie: Antikörper-Bildung nicht regelhaft oder unterdrückt.

Befund / Interpretation

Mikroskopischer Nachweis bekapselter Hefezellen im Liquorsediment, kultureller Nachweis von *C. neoformans* und/ oder positiver Antigentest sind beweisend für eine Infektion.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Amphotericin B (0,3–0,6 mg/kg KG/d) kombiniert mit Flucytosin (100–150 mg/kg KG/d in 4 Einzeldosen) und Fluconazol (400–800 mg/d) oder Itraconazol (400 g/d). Nach klinischer Ausheilung bei Personen mit Immunsuppression lebenslange Erhaltungsdosis von 100–200 mg/d Fluconazol sinnvoll.

Resistenz

Eine Resistenzentwicklung gegen Flucytosin ist möglich (Testung sinnvoll).

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

Natürliches Habitat des Pilzes ist der mit Vogelfäkalien kontaminierte Erdboden und Staub. Vögel, insbesondere Tauben und Papageien sind Träger, zeigen aber selbst keine Krankheitssymptome.

Risikogruppen

Immunsupprimierte Patienten mit T-Zell-Defekt, insbesondere bei AIDS im Vollstadium. Seltener Personen mit anderen Prädispositionen, z. B. nach Organtransplantation, bei malignen Tumoren unter einer Chemotherapie oder Langzeit-Steroidmedikation. Einzelne Fallberichte von Kryptokokkosen bei Patienten ohne bekannte Prädisposition.

Transmission / Vektoren

Übertragung erfolgt durch Inhalation kontaminierten Staubes. Keine Übertragung von Mensch zu Mensch.

Prävention / Impfstoffe

Eine spezifische Prophylaxe ist nicht möglich. Bei Risikopatienten, insbesondere bei Patienten mit < 50 CD4⁺ T-Lymphozyten/mm³ Prophylaxe mit Fluconazol bedenkenswert.

Ausbruchmanagement

Wird nicht benötigt. Es handelt sich um Einzelerkrankungen.

Meldepflicht

Keine gesetzliche Meldepflicht. Eine Meldung an das Konsiliarlabor für *Cryptococcus neoformans* am Robert-Koch Institut ist aber erwünscht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlabor: Robert-Koch Institut, Nordufer 20, D-13353 Berlin
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25, rue du Docteur Roux, F-75724 Paris Cedex 15, France.

Web-Adressen

- <http://hivinfo.de/handbuch/kryptok.htm>
- <http://www.cdc.gov>
- <http://www.uni-leipzig.de/~immun/scrypto.htm>
- <http://hivinsite.ucsf.edu>

Schlüsselliteratur

1. Casadevall A, Perfect JR (1998) *Cryptococcus neoformans*. American Society for Microbiology, Washington DC
2. Kurtzman CP, Fell JW (1998) *The Yeasts, A Taxonomic Study*. Elsevier Science BV, Amsterdam
3. Kwong-Chung KJ, Bennett JW (1992) *Medical Mycology*. Lea & Febiger, Philadelphia
4. Loftus BJ et al. (2005) The genome of the basidiomycet-

ous yeast and human pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Science* 307(5713):1321–1324

5. Veron V, Simon S, Blanchet D, Aznar C. Real-time polymerase chain reaction detection of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in human samples. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009, 65(1):69–72

Cryptosporidium cayetanensis

- ▶ *Cyclospora cayetanensis*

Ctenocephalides canis

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Ctenocephalides felis

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Culex spp.

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Culiseta spp.

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Cunninghamella bertholletiae

- ▶ Mucorales

Curvularia spp.

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

Cyclospora cayetanensis

PANAGIOTIS KARANIS

Erreger

Synonym(e)

CLB-bodies (engl.: cyanobacteria-like-bodies (CLB) oder coccidia-like-bodies); *Cryptosporidium muris-like*; *Cryptosporidium cayetanensis* Tauxe, 1997; *Cyclospora cayetanensis* Duluol, Heyer, Beaugerie, und Chatelet, 1996, *lapsus*; *Cyclospora* sp. Ortega et al. 1994; *Isospora* sp. Ashford, 1979.

Erregerspezies

Cyclospora cayetanensis, *C. cercopitheci*, *C. colobi*, *C. papionis*, *Cyclospora cayetanensis* ist die derzeit einzige humanpathogene Art der Gattung *Cyclospora*.

Taxonomie

Stamm: *Alveolata*; Unterstamm: *Apicomplexa*; Klasse: *Coccidea*; Ordnung: *Eimeriida*; Familie: *Eimeridae*; Gattung: *Cyclospora*.

Historie

Das Auftreten von durch *Cyclospora* verursachten Krankheitsfällen des Menschen wurde zunächst in Papua Neuguinea beobachtet. Im Stuhl der Patienten wurden kugelige Oozysten entdeckt, die zunächst für Cyanobakterien oder *Isospora belli* gehalten wurden. Seit 1980 häufen sich Infektionen mit *C. cayetanensis* bei Personen mit Aufenthalt in endemischen Gebieten (z. B. Fernreisende oder Soldaten und Angehörige von Hilfsorganisationen mit Einsätzen im Ausland). Zunehmend sind auch immunkomprimierte Patienten (vor allem AIDS-Patienten) und Kinder mit Mangelernährung betroffen.

1983 wurde über einen Ausbruch auf Haiti berichtet, der als „Big Crypto“ beschrieben wurde, und 1985 wurde der erste Fall in Peru und der Erreger als *Cryptosporidium muris*-ähnlich beschrieben. 1986 wurde bei 4 Urlaubern, die aus Haiti und Mexico in die USA zurück gekehrt waren, Cyclosporiasis diagnostiziert. Der erste Ausbruch in den USA wurde 1990 in Chicago dokumentiert. 1991 wurde von einer Krankheit berichtet, deren Erreger als Cyanobacteria-like body bzw. Coccidian-like body (CLB) beschrieben wurde. 1993 wurden diese Organismen erstmalig als Coccidien bestätigt. 1994 wurde für den Erreger der Name *Cyclospora cayetanensis* vorgeschlagen und im gleichen Jahr kam es zum Ausbruch einer wasserbürtigen Epidemie in Nepal. Ein Jahr später wurde die Effektivität von Trimethoprim-Sulfamethoxazol als Chemotherapeutikum aufgezeigt. Die phylogenetische Verwandtschaft zu den Eimerien wurde 1996 beschrieben. Der Trivialname ist von der Cayetano Heredia Universität in Lima, Peru, abgeleitet. Die ersten Cyclosporiasis Infektionen in Deutschland wurden 1997 dokumentiert und der erste dokumentierte Ausbruch in Deutschland wurde im Jahr 2002 publiziert. Die Infektion bei diesem Ausbruch erfolgte durch den Verzehr von importiertem Kopfsalat aus Italien.

Morphologie

Das zur Infektion führende Verbreitungsstadium des Parasiten ist die Oozyste. Dieses sphärische Dauerstadium hat einen Durchmesser von etwa 8 bis 10 µm und ist von einer gegen Umwelteinflüsse widerstandsfähigen, derben Hülle umschlossen. Die Oozysten enthalten zwei Sporozysten mit je zwei Sporozoiten, deren Größe etwa 9 x 1,5 µm beträgt. Die Oozysten sind Desinfektionsmittel-unempfindlich.

Vermehrung

Der monoxene Entwicklungszyklus gleicht dem von *Cryptosporidium parvum*. Die Entwicklung findet nach oraler Aufnahme der Oozysten und Freisetzung der Sporozysten intrazellulär im Dünndarm statt. Die genauen Abläufe beim Menschen sind jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

Pathogenität / Virulenz

Menschen in jedem Alter sind gefährdet und die Infektionen sind weltweit verbreitet. Hohe Pathogenität besteht bei immunkompromittierten oder geschwächten Personen. Die Virulenz ist beträchtlich und der von Kryptosporidien vergleichbar.

**Erkrankung
Cyclosporiasis****Synonym(e)**

Cyclosporidiose, AIDS-related Diarrhea, Traveller's Disease.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 2 bis 7 Tage (in Ausnahmefällen bis zu 18 Tagen).

Leitsymptome

Diarrhoen (wässrige Diarrhoen).

Symptome

Drei- bis viermal täglich wässrige Durchfälle, Übelkeit, Anorexie, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Magenkrämpfe, abdominale Schmerzen, Blähungen, Muskelschmerzen, Müdigkeit, Schwäche, Fieber und Schüttelfrost, Elektrolytverlust.

Pathophysiologie

Histopathologisch werden mäßige bis massive Erytheme bei Infektionen mit *C. cayetanensis* im distalen Duodenum beobachtet. Weiterhin treten reaktive Hyperämie mit vaskulärer Dilatation, Zottenkapillarkongestion, asexuelle und sexuelle Stadien enthaltende parasitophore Vakuolen im Darmepithel, Kryptenhyperplasie sowie partielle Villusatrophie auf. In elektronenmikroskopischen Aufnahmen sind intrazelluläre sporozitenähnliche Partikel sichtbar.

Immunantwort

Eine Neuinfektion ist trotz durchlaufener Krankheit möglich. Aus Patientenserum wurden *Cyclospora*-spezifische Antikörper isoliert, jedoch sind die Vorgänge der Immunantwort auf *Cyclospora* noch nicht vollständig geklärt und ob sich eine Immunität entwickelt, ist fraglich.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist die Cyclosporiasis von anderen Erkrankungen durch die Parasiten *Isospora*,

Microspora, Giardia lamblia und Cryptosporidium spp. zu unterscheiden. Enteritiden durch Bakterien und Viren sind abzugrenzen. Die Oozysten von *C. cayetanensis* sind deutlich größer (Faktor 2) als die der Kryptosporidien (5–6 µm) und kleiner als die von *Isospora belli* (20–33 x 10–19 µm). Außerdem enthalten die Oozysten von *Isospora* acht Sporozoiten. Die infektiösen Stadien der Mikrosporidien sind einzellige kleine Sporen, die einen Polfaden aufweisen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Stuhl

Diagnostische Verfahren

Darstellung der Oozysten mittels mikroskopischer Untersuchung bei 400facher Vergrößerung nach säurefester Färbung (z. B. modifizierte Ziehl-Neelsen-Färbung). In SAF- oder Formalin-fixierten Stuhlproben sind die Oozysten leicht zu übersehen. *Cyclospora*-Oozysten leuchten unter UV-Licht blau (Autofluoreszenz). Wegen der unregelmäßigen Ausscheidung der Oozysten ist eine Mehrfachuntersuchung des Stuhls notwendig. Sensitivität und Spezifität der PCR liegen bislang unter denen des Goldstandards (mikroskopische Untersuchung von Stuhlproben).

Befund / Interpretation

Mehrfache Stuhluntersuchungen sind unerlässlich. Bereits der positive Nachweis von wenigen Oozysten stellt eine Indikation zur Therapie dar. Eine routinemäßige Stuhluntersuchung beinhaltet nicht obligatorisch den Nachweis von *Cyclospora*-Oozysten, es sei denn, dies wird ausdrücklich angefordert. Bei den meisten Ärzten ist allerdings die Cyclosporiasis unbekannt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Bei immunkompetenten Patienten ist Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol 800 mg und Trimethoprim 160 mg) das Mittel der Wahl. Dosierung: 2 Dosen täglich über 7 Tage. Heilung in 90 % der Erkrankungsfälle. In besonders hartnäckigen Fällen führt eine Fortsetzung der Therapie um weitere drei Tage zur Genesung nahezu aller Patienten. Bei Patienten mit einer Intoleranz gegen Cotrimoxazol kann Ciprofloxacin gegeben werden, das jedoch eine geringere Effektivität aufweist. Kindern werden über 7 Tage jeweils 2 Dosen Trimethoprim von 5 mg/kg Körpergewicht und Sulfamethoxazol von 25 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Wird die Erkrankung nicht behandelt, kann die Infektion für mehrere Wochen oder sogar Monate persistieren, begleitet von Erschöpfungssyndrom und Unbehagen.

Epidemiologie

Verbreitung

Der Erreger ist weltweit verbreitet, zumeist aber in tropischen und subtropischen Ländern. Zu den Endemiegebieten zählen vor allem Südamerika, Asien sowie Teile Afrikas und des Nahen Ostens. Die Verbreitung erfolgt in erster Linie durch den Verzehr kontaminierter Lebensmittel und Wasser. Über die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch liegen derzeit keine genauen Erkenntnisse vor. Cyclosporiasis-Epidemien in den Industrieländern gehen meist auf importierte kontaminierte frische Lebensmittel (Salate) zurück.

Wirtsbereich / Reservoir

C. cayetanensis-Infektionen treten ausschließlich beim Menschen auf. Keine der 16 tierpathogenen *Cyclospora*-Spezies (Primaten, andere Mammalia, Reptilien) ist humanpathogen. Tiere stellen demnach kein Reservoir für *C. cayetanensis* dar.

Risikogruppen

Immunsupprimierte Patienten (HIV/AIDS, nach Transplantation oder Chemotherapie) und Kleinkinder. Die Diagnosestellung ist bei erstgenanntem Personenkreis von besonderer Bedeutung, da mit einem schwereren, verlängerten und möglicherweise extraintestinalen Krankheitsverlauf gerechnet werden muss. Zudem treten häufig Rezidive auf. Bei Immunkompetenten ist die Erkrankung in der Regel selbstlimitierend.

Transmission/Vektoren

Die Übertragung findet durch die orale Aufnahme der Oozysten in kontaminierter Nahrung (Wasser oder Gemüse) statt.

Prävention / Impfstoffe

Ein Impfstoff existiert derzeit nicht. Reisende sollten die Präventionsmaßnahmen für sauberes Trinkwasser berücksichtigen.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren existieren nicht. Alle parasitologischen und tropenmedizinischen Einrichtungen haben ausreichend Expertise.

Web-Adressen

- CDC (Center for Disease Control and Prevention): <http://www.cdc.gov>
- Identifikation/Diagnose: www.dpd.cdc.gov/dpdx

Schlüsselliteratur

1. Chacín-Bonilla L (2010) Epidemiology of Cyclospora

- cayetanensis: A review focusing in endemic areas. *Acta Trop.* Apr 9. [Epub ahead of print]
- Garcia LS (2001) *Diagnostic Medical Parasitology*, 4th ed. ASM Press, Washington
 - Karanis P, Kourenti C, Smith H (2007) Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. *J Water Health* 5:1–38
 - Manson's Tropical Diseases. 20th Edition, G.C. Cook. WB Saunders Company Ltd
 - Ortega YR, Sanchez R (2010) Update on *Cyclospora cayetanensis*, a food-borne and waterborne parasite. *Clin Microbiol Rev.* 23:218–234

Cyclosporiasis

- ▶ *Cyclospora cayetanensis*

Cylindrocarpon destructans

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

Cysticercose

- ▶ Taenien

Cysticercus cellulosae

- ▶ Taenien

Cysticercus racemosus

- ▶ Taenien

Cytomegalievirus

HARTMUT HENGEL

Erreger

Synonym(e)

Humanes Cytomegalievirus (HCMV).

Erregerspezies

Humanes Herpesvirus 5 (HHV-5).

Taxonomie

Das Genus *Cytomegalovirus* ist in der Familie *Herpesviridae* der Subfamilie der *Betaherpesvirinae* zugeordnet. 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 sind die typischen Eulenaugen-

zellen mit ihren charakteristischen Einschlusskörpern von Histopathologen in fetalen Geweben beschrieben worden, wurden aber irrtümlich Protozoen zugeschrieben.

Morphologie

Das Virion weist die typische Struktur der Herpesviren aus Kapsid, Tegument und äußerer Membranhülle auf. Dementsprechend ist das Kapsid ikosaedrisch, besteht aus 162 Kapsomeren und enthält ein doppelsträngiges DNA-Genom mit 235 kbp. Das Kapsid wird von dem amorph erscheinenden Tegument umgeben. In die äußere Membranhülle sind virale Glykoproteine integriert, die für die Anheftung und die Fusion der Virushülle mit der Wirtszelle verantwortlich sind.

Genom

Das virale Genom ist ein lineares, doppelsträngiges DNA-Molekül mit ca. 235 kbp (Gensequenz von HCMV Stamm AD169 Acc. No. NC_001347). Es besteht aus zwei kovalent miteinander verbundenen Komponenten, unique long (UL) und unique short (US). Der GC-Gehalt der CMV-DNA liegt bei 58 %. Das CMV-Genom beinhaltet ca. 200 offene Leserahmen, wobei die Funktion der meisten Genprodukte bisher noch unbekannt ist. Die Mehrzahl der Gene ist für die Replikation *in vitro* nicht essenziell. Diese Gene besitzen jedoch entscheidende Bedeutung für die Virusvermehrung *in vivo*. Laborstämme haben im Vergleich zu Wildisolaten Genfunktionen durch Deletionen oder Punktmutation eingebüßt.

Vermehrung

Die CMV-Infektion zeichnet einen breiten Zelltropismus aus, der Epithel-, Endothel-, glatte Muskelzellen, Fibroblasten und myelomonozytäre Zellen (Monozyten, Makrophagen, Granulozyten, CD34⁺-Vorläuferzellen, Megakaryozyten) einschließt. *In vitro* vermehrt sich HCMV in Fibroblastenkulturen besonders effizient. Hierbei tritt ein zytopathischer Effekt (CPE) und Plaquebildung auf. Der Replikationszyklus beansprucht mindestens 3 Tage. Dabei durchläuft HCMV wie alle Herpesviren drei Replikationsphasen („immediate early“, „early“ und „late“). Bei der Primärfektion des Patienten kann keine präzise Inkubationszeit angegeben werden. Das Auftreten von klinischen Symptomen und der Beginn der Virusausscheidung können zwischen wenigen Wochen und Monaten liegen. Wie alle Herpesviren kann HCMV *in vivo* eine latente, nicht produktive Infektionsform mit episomaler Lokalisation der viralen DNA etablieren, aus der die produktive Virusvermehrung reaktiviert werden kann. Das intakte Immunsystem kann die CMV-Replikation beenden, das Virus jedoch nicht aus dem Organismus eliminieren. Als Latenzort von CMV werden unterschiedliche Zelltypen diskutiert, u. a. monozytäre Vorläufer- und Endothelzellen. Exogene oder endokrine Faktoren, die zur Reaktivierung der

CMV-Replikation führen, sind bisher schlecht definiert (z. B. Stress). Immundefizienz begünstigt das Ausmaß der reaktivierten Infektion. Diese führt zur Virusausscheidung über Körpersekrete. Vermehrt findet man Episoden der Virusausscheidung während der Schwangerschaft und Stillperiode.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Für das Verständnis der CMV-Infektion ist eine Unterscheidung der CMV-Erkrankung mit vielfältigen klinischen Manifestationsmöglichkeiten einerseits von der CMV-Infektion mit Virusausscheidung bei fehlender Symptomatik andererseits notwendig. Ausmaß und Verlauf der aktiven CMV-Infektion sind in hohem Maße vom Immunstatus des Patienten bestimmt. Dabei kommt der zellulären Immunität die entscheidende Rolle zu. Antikörper haben eine unterstützende Funktion. Primär asymptomatische Infektionen können bei ungenügender immunologischer Kontrolle im weiteren Verlauf zu allgemeinen und organspezifischen Symptomen führen. Hierbei findet sich eine starke Virusreplikation und Virämie. In produktiv infizierten Zellen wirkt die CMV-Infektion lytisch. Histologisch resultieren Veränderungen einzelner Zellen (z. B. „Eulenaugenzellen“) und von Zellverbänden (z. B. Endothelschäden, Ulzera der gastrointestinalen Mucosa, Retinitis etc.). Multiple genetische Funktionen befähigen das Virus, sich der Immunkontrolle partiell zu entziehen. So ist das Virus in der Lage, die MHC-vermittelte Antigenpräsentation zu kontrollieren und damit der T-Zell-Kontrolle entgegenzuwirken. Ebenso attenuiert CMV die Erkennung infizierter Zellen durch Natürliche Killerzellen (NK). Schließlich unterbricht das Virus zahlreiche intrazelluläre Signalkaskaden und so die Wirkung von Interferonen und antiviralen Zytokinen. Die virale Immunevasion kann durch spezifische Funktionen des Immunsystems kompensiert werden. Dies setzt aber eine intakte zelluläre Immunität voraus. Die Antigenität ist stabil. Sub- und Serotypen werden nicht unterschieden. Mithilfe von molekulargenetischen Analysen lassen sich CMV-Isolate genotypisch unterscheiden. Die klinische Bedeutung der genetischen Variabilität ist bislang unklar.

Erkrankungen

1. CMV-Mononukleose

Inkubationszeit

2–6 Wochen.

Leitsymptome

Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Fieber, Lymphozytose.

Symptome

Die CMV-Primärinfektion verläuft in der Mehrzahl der Fälle asymptomatisch. Auch bei immunkompetenten Personen können jedoch uncharakteristische

Symptome auftreten: Fieber, Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie, Lymphozytose. Ca. 20 % aller Fälle mit infektiöser Mononukleose sind durch CMV verursacht. In seltenen Fällen kann die CMV-Primärinfektion durch Komplikationen wie Ikterus, Myokarditis, interstitielle Pneumonie, Thrombozytopenie oder ein Guillain-Barré-Syndrom in Erscheinung treten.

Pathophysiologie

Vermutlich sind eine ausgeprägte Aktivierung des Immunsystems und die Lyse virusinfizierter Zellen für das Fieber, die Lymphadenopathie und die Gewebsentzündung verantwortlich.

Immunantwort

Es finden sich aktivierte T-Lymphozyten, CMV-spezifisches IgM und IgA sowie die IgG-Serokonversion.

Differenzialdiagnose

Infektiöse Mononukleose durch EBV, maligne Erkrankungen mit B-Symptomatik.

2. CMV-Pneumonie

Synonym(e)

CMV-Infektion der Lunge.

Inkubationszeit

Die Symptome entwickeln sich in Abhängigkeit von der Immundefizienz unterschiedlich schnell, in der Regel innerhalb weniger Tage.

Leitsymptome

Dyspnoe, röntgenologisch interstitielle Pneumonie.

Symptome

Husten, Fieber, Tachypnoe.

Pathophysiologie

Gefährdet sind insbesondere Patienten nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantation. Es besteht eine massive Virusreplikation und Inflammation in der Lunge mit nachfolgender Hypoxie. Diskutiert wird ein pathophysiologischer Zusammenhang mit der Graft-versus-Host-Disease.

Immunantwort

Die antivirale Immunantwort in der Lunge ist ungenügend.

Differenzialdiagnose

Interstitielle Pneumonien anderer Ursache.

3. CMV-Retinitis

Synonym(e)

CMV-Netzhautentzündung.

Inkubationszeit

Die Symptome entwickeln sich in Abhängigkeit von der Immundefizienz und Netzhautlokalisation innerhalb von Tagen bis Wochen.

Leitsymptome

Visusverlust, Sehstörungen, Erblindung.

Symptome

Funduskopisch imponieren weiße exsudative und schließlich nekrotische Netzhautbezirke (cotton wool spots). Eine Papillitis ist ebenfalls möglich. Dazu können perivaskuläre Hämorrhagien treten. Die CMV-Infektion des Auges ist schmerzlos und kann bei peripherer Netzhautlokalisation längere Zeit unbemerkt bleiben.

Pathophysiologie

Die CMV-Replikation in der Retina führt zu Entzündung, Schwellung und Einblutung. Ohne frühzeitige antivirale Behandlung tritt innerhalb von Monaten die Erblindung ein.

Immunantwort

Die CMV-Retinitis tritt am häufigsten bei HIV-Patienten mit fortgeschrittenem CD4-T-Zellverlust (< 100 Zellen/ μ l) ein. Risiko, Ausmaß und Prognose hängen vom Immunstatus ab.

Differenzialdiagnose

Retinitis bei Toxoplasmose, HSV, VZV, Bartonellose, Candidose.

4. CMV-Colitis und -Ösophagitis**Synonym(e)**

CMV-Infektion des Gastrointestinaltraktes.

Inkubationszeit

Die Symptome entwickeln sich in Abhängigkeit von der Immundefizienz unterschiedlich schnell, in der Regel innerhalb weniger Tage.

Leitsymptome

Diarrhoe, Schmerzen, Schluckbeschwerden.

Symptome

Bei Colitis meist wässrige, gelegentlich auch blutige Durchfälle und Fieber. Möglich sind CMV-Infektionen im Rektum und Proktitis. Bei Ösophagitis schmerzhafte Schluckbeschwerden.

Pathophysiologie

Wird in der Regel nur bei immundefizienten Patienten beobachtet. Die CMV-Replikation in der Epithelschicht von Speiseröhre bzw. Darm führt zu zunächst flachen Defekten der Mucosa, aus denen sich tiefere, meist scharfbegrenzte Ulzerationen mit Pseudomembranen entwickeln.

Immunantwort

Die zelluläre Immunantwort in Speiseröhre bzw. Darm ist ungenügend. In der Regel sind die Patienten virämisch.

Differenzialdiagnose

Enterokolitis durch Cryptosporidien, Mikrosporidien, Mykobakterien, Adenovirus.

5. Kongenitales CMV-Syndrom**Synonym(e)**

Angeborene CMV-Infektion.

Inkubationszeit

In Abhängigkeit vom Schweregrad zeigen sich die Schäden bereits in utero. Entwickeln sich ausschließlich Schäden des ZNS, zeigen sich diese erst im Laufe des ersten Lebensjahres.

Leitsymptome

Innenohrschwerhörigkeit, Hepatosplenomegalie, Blutbildveränderungen.

Symptome

Hepatosplenomegalie, intra- oder extrahepatische Gallengangsatresie, Chorioretinitis, Mikrozephalie, Enzephalitis (mit oder ohne periventriculäre Verkalkungen), Hydrozephalus, Sprachstörungen, Krampfanfälle, Retinitis, Thrombozytopenie, Anämie und selten auch kardiovaskuläre Defekte. Oligosymptomatische Formen mit passagerer viszeraler Symptomatik sind häufiger als das Vollbild. Fetopathien sind häufiger als Embryopathien, das Risiko einer schwerwiegenden Infektion ist in der ersten Schwangerschaftshälfte erhöht. Die Spätschäden sind in Form von geistigen und körperlichen Entwicklungsrückständen, Intelligenzdefiziten, Taubheit und Sprachstörungen erheblich.

Pathophysiologie

Die diaplazentare Transmission von der Schwangeren auf den Embryo/Fetus kann bei primärer wie reaktiver CMV-Infektion der Schwangeren erfolgen. Allerdings sind die klinischen Folgen für das Kind bei einer Primärinfektion sehr viel schwerwiegender. Die Organschäden (z. B. Innenohr, Leber, Retina, Knochenmark) werden durch die zytopathogenen Effekte des Virus und eine mangelnde Immunkontrolle der Virusreplikation erklärt.

Immunantwort

Infolge der immunologischen Unreife des Feten ist die zelluläre Immunantwort ungenügend. CMV-IgM-Antikörper sind nur in einem Teil der Fälle nachweisbar.

Differenzialdiagnose

Kongenitale und perinatale Infektionen anderer Ursache

che (z. B. Toxoplasmose, Röteln), Gendefekte, Stoffwechselerkrankungen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum, Blut-Leukozyten, Plasma, Trachealsekret, Urin, Liquor, Stuhl, Fruchtwasser, Nabelschnurblut, Augenkammerwasser, Gewebebiopsien.

Diagnostische Verfahren

Der direkte Virusnachweis erfolgt am schnellsten und empfindlichsten durch PCR. Quantifizierende Nachweisverfahren eignen sich auch zur Therapiesteuerung. Die Virusanzucht gelingt mittels humaner Fibroblastenkulturen. Der Antigenämietest wird mit monoklonalen Antikörpern gegen das intranukleäre pp65-Antigen durchgeführt.

Indirekter Virusnachweis durch den Nachweis CMV-spezifischer IgG- bzw. IgM-Antikörper mittels ELISA oder IFT. Mithilfe der Aviditätsbestimmung CMV-spezifischer IgG-Antikörper kann der Infektionszeitpunkt frischer Infektionen näher eingegrenzt werden. Western Blot und Neutralisationstest werden nicht routinemäßig durchgeführt.

Bei Verdacht auf Resistenzentwicklung gegen Ganciclovir und Foscarnet genotypische Analyse (Sequenzierung) der Gene UL97 bzw. UL54.

Befund / Interpretation

Positive CMV-DNA-Befunde belegen eine aktive Infektion, der CMV-DNA-Nachweis im Blut bzw. in Blutzellen eine Virämie. Der Nachweis von IgM-Antikörpern deutet auf eine primäre oder reaktivierte Infektion. Er ist bei immundefizienten Patienten und Neugeborenen häufig falsch negativ.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir werden bei organ- oder lebensbedrohlichen Infektionen intravenös verabreicht, ihre grundsätzliche Wirksamkeit ist in Studien belegt. Valganciclovir wird oral eingesetzt. Die Auswahl der eingesetzten Medikamente wird durch die teilweise erhebliche Toxizität der Mittel bestimmt. Die Wirksamkeit von CMV-Hyperimmunglobulin ist bei spezifischen Indikationen nachgewiesen.

Resistenz

Resistenzbildung gegen die genannten Medikamente tritt gelegentlich auf.

Epidemiologie

Verbreitung

CMV ist weltweit verbreitet.

Wirtsbereich / Reservoir

Mensch.

Risikogruppen

Die Durchseuchung in Deutschland beträgt bei Erwachsenen in Abhängigkeit von der sozialen Herkunft im Durchschnitt 50 %. In Asien, Afrika und Südamerika ist die Durchseuchung deutlich höher. Bei spezifischen Bevölkerungs- und Patientengruppen wurde eine Durchseuchung von > 90 % ermittelt (z. B. AIDS-Patienten, homosexuelle Männer).

Transmission / Vektoren

Das Virus wird bei engen zwischenmenschlichen Kontakten über Speichel, Genitalsekrete und Muttermilch übertragen. Es bestehen Infektionsgipfel im Kleinkindesalter und in der Adoleszenz. Iatrogene Übertragungswege sind die Organtransplantation und die Bluttransfusion, sofern die weißen Blutzellen nicht entfernt werden. In Deutschland wird etwa 1 % der Neugeborenen mit einer kongenitalen CMV-Infektion geboren. 10–15 % dieser Kinder entwickeln eine dauerhafte Schädigung.

Prävention / Impfstoffe

Wirksame Impfstoffe sind nicht verfügbar. Die Immunprophylaxe kongenitaler CMV-Erkrankungen durch CMV-Hyperimmunglobulinpräparate in der Schwangerschaft scheint wirksam, muss aber durch weitere klinische Studien bestätigt werden. Bei immundefizienten Transplantationspatienten hat sich eine befristete Chemoprophylaxe mit Valganciclovir oder Aciclovir bewährt.

Ausbruchmanagement

Seronegative Schwangere mit Haushaltskontakten zu Kleinkindern, die CMV-Ausscheider sind, können mithilfe spezifischer Hygienemaßnahmen eine wirksame Reduktion des Infektionsrisikos erreichen. Frühgeborene CMV-seropositiver Mütter sollten virusinaktivierte Muttermilch erhalten.

Meldepflicht

Besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium: Prof. Dr. Thomas Mertens, Universität Ulm, Abteilung Virologie, Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm; Tel.: 0731/502-3341, Fax: 0731/502-3337
- Konsiliarlaboratorium für kongenitale CMV-Infektionen: Prof. Dr. G. Jahn, Universität Tübingen, Institut für Med. Virologie, Calwerstr. 7/6, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/29-84921, Fax: 07071/29-5790

Web-Adressen

- Introduction to virology: <http://www-micro.msb.le.ac.uk/109/Introduction.html>
- All the virology on the WWW: <http://www.virology.net>
- Virus databases on-line: <http://life.anu.edu.au/viruses/>
- The big picture book of viruses: http://www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html

- National center of biotechnology information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
 - Links to further information on viruses: <http://www2.rki.de/INFEKT/ENIVD/RS1.HTM>
 - The International Committee on Taxonomy of Viruses: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTV/>
 - The World of Human Cytomegalovirus (HCMV) and the Human Cytomegalovirus webring: <http://www.biografix.de/cmV/welcomeie.htm>
1. Crumpacker C (1996) Ganciclovir. *N Engl J Med* 335:721–729
 2. Ludwig A, Hengel H (2009) Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Euro Surveill.* 14:26–32
 3. Mocarski ES (2002) Immunomodulation by cytomegaloviruses: manipulative strategies beyond evasion. *Trends in Microbiology* 10:332–339
 4. Mocarski ES, Shenk T, Pass RF (2007) Cytomegalovirus. In: Knipe DM, Holey PM (eds) *Fields Virology*, 5th edn. Lippincott Williams & Williams, Philadelphia, pp 2701–2771
 5. Reddehase MJ (ed) (2006) Cytomegaloviruses. *Molecular Biology and Immunology*. Caister Academic Press, Norfolk, pp 49–61

Schlüsselliteratur

Dakar-bat-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Darmamöben, apathogen

PATRICK SCHEID

Erreger

Synonym(e)

Amöboide Darmprotozoen, Darmkommensalen.

Erregerspezies

Entamoeba dispar; *Entamoeba coli*; *Entamoeba hartmanni*; *Endolimax nana*; *Iodamoeba bütschlii*; *Entamoeba gingivalis* (im Mundbereich); *Entamoeba moshkovskii*; nur selten: *Entamoeba polecki*; *Entamoeba chattoni*; für *Dientamoeba fragilis* ▶ Darmflagellaten

Taxonomie

System: Protozoa; Stamm: *Sarcomastigophora*; Unterstamm: *Sarcodina* (Rhizopoda); Ordnung: *Amoebidae*; Familie *Entamoebidae*

Historie

Die Untersuchungen über Amöben als Parasiten des Menschen begannen mit der Entdeckung des franzö-

sisch-russischen Gelehrten Gros, der 1849 die Mundamöbe *E. gingivalis* beschrieb. Von den im Darm lebenden Arten wurde *Entamoeba coli* 1870 in Indien von Lewis entdeckt, *E. histolytica* jedoch erst 1875 von F. Lösch beschrieben. Erst 1993 schlugen Clark und Diamond *E. dispar* als eigenen Namen für nicht pathogene *E. histolytica*-Stämme vor, wobei Brumpt bereits 1925 eine Einteilung in zwei Spezies, eine pathogene und eine apathogene, favorisierte. Zur Unterscheidung zwischen *E. histolytica* und *E. dispar* ▶ *Entamoeba histolytica*.

Morphologie

Eine Auswahl der morphologischen Kriterien ist ▶ Tab. 1 zu entnehmen.

Genom

Die in Genbanken hinterlegten und veröffentlichten Nukleotid- und Aminosäuresequenzen, z. B. von *E. dispar*, sind auf folgender Internetseite zu finden: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Vermehrung

Die Vermehrung der Darmamöben erfolgt durch Teilungsvorgänge.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die hier beschriebenen Darmamöben gelten generell

■ Tab. 1. Darmamöbenarten des Menschen

Erreger	<i>Entamoeba dispar</i> (morphologisch ähnlich: <i>E. moshkovskii</i>)	<i>Entamoeba coli</i>	<i>Entamoeba hartmanni</i>	<i>Endolimax nana</i>	<i>Iodamoeba bütschlii</i>	<i>Entamoeba gingivalis</i>
Morphologie Trophozoit	ca. 10–20 µm; Kern mit zentralem Karyosom	ca. 15–40 µm; Kern mit exzentrischem Karyosom	ca. 4–10 µm; Kern mit großem Karyosom	ca. 6–20 µm; Kern scheibenförmig mit großem Karyosom	ca. 8–15 µm; mit großem zentralem Karyosom	10–20 µm; Mundhöhlenbewohner
Morphologie Zyste	ca. 10–18 µm; 4 Kerne	ca. 10–30 µm; ovoid bis kugelig; 8 Kerne	ca. 5–10 µm; ovoid bis kugelig; 1–4 Kerne; meist 4 Kerne	ca. 5–14 µm; kugelförmig, oft oval; 1–4 Kerne; scheibenförmig	ca. 5–20 µm; unregelmäßige Form; einkernig mit großer durch Jod anfärbbarer Glykogenvakuole	nicht bekannt

als apathogen. Pathogene Arten sind gesondert beschrieben (► *E. histolytica*) und müssen in der Diagnostik von den apathogenen Darmamöben abgegrenzt werden. In einer Publikation aus dem Jahr 1998 wurde *Entamoeba hartmanni* mit Arthritis in Zusammenhang gebracht. *E. dispar* soll bei Versuchstieren in Einzelfällen kleine, lokale, intestinale Läsionen verursacht haben. Infektionen mit apathogenen Darmamöben persistieren meist längerfristig, die Parasiten können aber nach einiger Zeit spontan wieder eliminiert werden. Reinfektionen sind bei erneuter Exposition jederzeit möglich. Aus Australien kamen in jüngster Zeit Meldungen über ein mögliches pathogenes Potenzial von *E. moshkovskii*.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Zum Nachweis intestinaler Amöben (durch mehrfache Stuhluntersuchungen) eignet sich als Untersuchungsmaterial Frischstuhl (Zeit bis zur Untersuchung maximal 30 min), nativer Stuhl oder fixierter Stuhl in geeigneten Transportbehältnissen bzw. speziellen Transportsystemen.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Diagnostik:

- Zur Untersuchung auf intestinale Amöben ist der direkte Nachweis von Trophozoiten oder Zysten durch mikroskopische Verfahren (z. B. Sedimentationsverfahren, MIFC, SAF) anzuwenden. Eine dreifache Stuhluntersuchung erhöht die Sensitivität maßgeblich.
- Bei der Frischstuhluntersuchung werden die beweglichen Trophozoiten direkt nachgewiesen. Hierbei werden die Lokomotionsstadien der Darmamöben anhand ihrer für Amöben typischen Bewegung erkannt.
- Insbesondere die Abgrenzung zu *E. histolytica* ist von besonderer Wichtigkeit; die Differenzierung der morphologisch identischen Spezies *E. histolytica* und *E. dispar* erfolgt mithilfe eines ELISA oder molekularbiologischer Verfahren (PCR ► *E. histolytica*).

Befund / Interpretation

Der Nachweis von apathogenen Darmamöben (inkl. Artangabe) führt nicht zur Therapie. Er dient aber indirekt als Indikator für die hygienischen Verhältnisse (Feststellung des Hygienestandards), in denen der Träger lebt. Da der Übertragungsweg der apathogenen intestinalen Amöben der gleiche ist, wie der von *E. histolytica* und anderen Parasiten, deutet ihr Nachweis auf eine mögliche Infektkette für fäkal-orale Parasitosen hin. Der Nachweis der apathogenen Arten ist im Befund anzugeben, insbesondere zur Abgrenzung und dem sicheren Ausschluss einer *E. histolytica*-Infektion. Möglicherweise ist der Nachweis dieser Darm-

kommensalen auch als Hinweis auf eine Störung der Kolonisationsresistenz beim Träger zu werten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Der Befall mit apathogenen Amöben wird nicht therapiert.

Resistenz

Über Resistenzen gibt es demzufolge keine Berichte.

Epidemiologie

Verbreitung

Darmamöben kommen weltweit vor. Ihre Häufigkeit korreliert mit den lebensmittel- und wasserhygienischen Bedingungen. Während die meisten apathogenen Darmamöben im menschlichen Intestinaltrakt vorkommen, ist *E. gingivalis* im Mund zu finden. *E. moshkovskii* wurde auch aus limnischen Sedimenten und Klärschlamm isoliert.

Wirtsbereich / Reservoir

Von *E. gingivalis* ist bekannt, dass auch Primaten, Hunde und Katzen befallen werden können. *Iodamoeba bütschlii* wurde ebenfalls bei anderen Primaten sowie bei Schweinen gefunden. *E. histolytica/dispar* konnte bei Hunden, Schweinen sowie Affen nachgewiesen werden.

Risikogruppen

Aufgrund der oft schlechteren hygienischen Verhältnisse besteht insbesondere bei Reisen in Entwicklungsländer oder Länder mit niedrigem hygienischen Standard eine erhöhte Infektionsrisiko.

Transmission / Vektoren

Die infektionsfähigen Zysten werden in der Regel fäkal-oral übertragen. Fliegende und kriechende Arthropoden können die Zysten taktil (mechanisch) verbreiten (z. B. Anheftung an den Tarsen). Praktisch alle in diesem Kapitel behandelten Amöbenzysten werden durch die Aufnahme kontaminierten Wassers oder den Verzehr kontaminierter Lebensmittel übertragen.

Prävention / Impfstoffe

Die Prävention besteht in der persönlichen Hygiene zur wirksamen Unterbrechung der Infektkette. Insbesondere die strikte Einhaltung der Maßnahmen zur Nahrungshygiene bietet in Ländern mit niedrigem Hygienestandard einen gewissen Schutz.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Als fachlich qualifizierte Ansprechstellen gelten praktisch

alle parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- Identifikation/Diagnose: www.dpd.cdc.gov/dpdx
- Atlas of Medical Parasitology: www.cdfound.to.it/HTML/atlas.htm

Schlüsselliteratur

1. Garcia LS (2001) Diagnostic Medical Parasitology, 4th edn. ASM Press, Washington
2. Mehlhorn H (2007) Encyclopedia of Parasitology, 3rd edn. Springer-Verlag, Berlin
3. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen, 2. Aufl. Fischer-Verlag, Stuttgart

Darmbilharziose

- ▶ Schistosomen

Darmbrand

- ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe

Darmegel

PANAGIOTIS KARANIS

Erreger

Synonym(e)

Riesendarmegel, großer Darmegel (*Fasciolopsis buski*): Erreger der Fasciolopsiasis; Zwergdarmegel für kleinere Formen (s. u.).

Erregerspezies

Fasciolopsis buski, *Metagonimus yokogawai*, *Heterophyes heterophyes*, *Echinostoma ilocanum*, *Gastrodiscoides hominis*, *Watsonius watsoni*.

Taxonomie

Stamm: *Plathelminthes*; Klasse: Trematoden, *Digenea*; Ordnung: *Fasciolopsidae*; Familie: *Fasciolopsoidae*; *Echinostomatidae*; *Heterophyidae*; Gattungen: *Fasciolopsis*, *Watsonius*, *Echinostoma*, *Gastrodiscoides*, *Heterophyes*.

Historie

Die Erstbeschreibung von *Fasciolopsis buski* geht auf Lankester im Jahre 1857 zurück. Der Name *Fasciolopsis buski* leitet sich aus den Wörtern *opsis* (griech.) = Aussehen, Erscheinung und lat. *fascia*-ae= Band oder Binde ab, also eine Trematodenart, die im Aussehen der Gattung *Fasciola* ähnelt.

Morphologie

F. buski besitzt im äußeren Erscheinungsbild größte

Ähnlichkeit mit *F. hepatica*. *F. buski* wird etwa 7,5 × 2 cm groß und besitzt kleine Dornen im Tegument, die zu der Darmepithelschädigung beitragen. Die größten Exemplare sollen 10 cm erreichen. Echinostomen sind mit 7,5 × 1,5 mm viel kleiner und bilden im Hals-Kragenteil des Wurmkörpers artspezifische Dornen aus. Die noch kleineren Arten *Metagonimus yokogawai* (L = 2,5 mm × 0,4 = 0,7 mm) und *Heterophyes heterophyes* (2 × 0,4 mm) weisen auf der gesamten Oberfläche Dornen auf. *Gastrodiscoides hominis* und *Watsonius watsoni* sind mit 5–10 mm bzw. 4–5 mm wiederum etwas größer.

Genom

Das Genom dieser Spezies ist nicht intensiv untersucht, alle Arten sind (meist) diploide Zwitter, gelegentlich treten haploide/triploide Formen auf.

Vermehrung

Gelangen die im Darm des Wirtes von den adulten Egel abgesetzten Eier mit dem Kot ins Wasser, so entwickelt sich eine Mirazidium-Larve. Die Entwicklung bei *F. buski* verläuft wie bei *F. hepatica*, denn die Zerkarien heften sich an Pflanzen und werden zu Metazerkarien. Dies gilt auch für *Gastrodiscoides hominis* und *Watsonius watsoni*, *Metagonimus*, *Echinostoma* und *Heterophyidae*. Darmegel benutzen Fische als zweite Zwischenwirte. *F. buski* ist die größte beim Menschen im Darm vorkommende Trematodenart.

Pathogenität/Virulenz

Schäden treten bei Massenbefall auf. Die Egel produzieren eine große Anzahl von gelblich gefärbten Eiern (pro Tag bis 20000).

Erkrankung

Fasciolopsiasis

Synonym(e)

Intestinal fluke disease.

Inkubationszeit

Die Präpatenzperiode bis zu Beginn der Eiausscheidung beim Menschen beträgt ca. 3 Monate. Die adulten Würmer leben im Darm ca. ein Jahr.

Leitsymptome

Uncharakteristische Magen-Darm-Symptome; abdominale Schmerzen.

Symptome

Die meisten Infektionen verlaufen leicht oder asymptomatisch. Bei schwerem Befall (Massenbefall) treten gastrointestinale Symptome (Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Blähungen) auf. Es kann zu Aszites, Abmagerung, und allgemeinen Kräfteverfall kommen. Akute intestinale Obstruktion, Anämie und allergische Reaktionen können auftreten. Die Symptome sind auf Stoffwechselprodukte zurückzuführen, da

die Würmer sich vorwiegend vom Darminhalt und weniger vom Wirtsgewebe ernähren. Gelegentlich kann es zur Darmperforation oder bei Massenbefall auch zum Tod des Wirtes kommen.

Immunantwort

Die durch Darmegel hervorgerufene Immunantwort führt weder zur Abtötung des Parasiten noch schützt sie vor Reinfektionen.

Differentialdiagnose

Darmbeschwerden anderer Provenienz (z. B. Entzündungen, Amoebiasis, Bandwurmbefall)

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Unfixierter Stuhl.

Diagnostische Verfahren

Stuhluntersuchung. Mikroskopischer Nachweis der Eier im Stuhl (Sedimentation bei großen Formen bzw. Flotation bei kleinen Stadien). Die Eier von *Fasciolopsis buski* sind gedeckelt, breit-ellipsoid; sie sind 130–150 µm lang × 60–90 µm breit. Sie werden unembryoniert mit dem Stuhl abgesetzt.

Befund/Interpretation

Zur Diagnose führen Anamnese und Klinik sowie der Nachweis von Wurmeiern im Stuhl. Die mikroskopische Identifizierung der Eier und selten der adulten Würmer im Stuhl oder im Erbrochenen erlaubt die spezifische Diagnose. Die Eier sind von *Fasciola-hepa-*

tica-Eiern schwer zu unterscheiden. Der Nachweis einer größeren Anzahl von Eiern stellt eine Therapieindikation dar.

Therapie

Therapeutische Verfahren

Die Therapie erfolgt mit Praziquantel. Alternativ: Niclosamid, Bithionol, Bitoscanat.

Resistenz

Nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

F. buski ist in ländlichen Regionen in folgenden Ländern Südasiens zu finden: zentrales und südliches China, Bangladesch, Kambodscha, Taiwan, Vietnam, Thailand, Indien, Borneo, Indonesien, Laos, Malaysia, Pakistan. Menschen sind vor allem in ländlichen Gebieten infiziert (► Abb. 1). Die Übertragung erfolgt durch Verzehr von Wasserpflanzen. Es wird vermutet, dass ca. 10 Millionen Menschen in Ost-Asien mit diesem Egel infiziert sind (Verbreitungsgebiete der kleinen Arten nicht angegeben).

Wirtsbereich/Reservoir

Wasserschnecken (z. B. *Planorbis*) dienen als Zwischenwirt. Als zweiter Zwischenwirt fungieren Wasserpflanzen und deren Früchte. Endwirt sind Schweine und der Mensch, wobei das Schwein in manchen Gegenden als natürliches Reservoir dieser Parasiten



▣ Abb. 1. Verbreitungsgebiet des Darmegels

gilt. Die Riesendarmegel können auch Hunde und Kaninchen infizieren.

Risikogruppen

Es wird geschätzt, dass 750 Millionen Menschen dem Infektionsrisiko mit nahrungübertragenen Trematoden (*Clonorchis sinensis*, *Fasciola gigantica*, *Fasciola hepatica*, *Opisthorchis felinus* and *Opisthorchis viverrini*), Lungenegel (*Paragonimus* spp.), und Darmegel (z. B. *Echinostoma* spp., *Fasciolopsis buski* und *Heterophyidae*) ausgesetzt sind. Gefährdet sind Menschen, die in Verbreitungsgebieten der Erreger leben, vor allem Kinder im Schulalter von 10–14 Jahren. Es handelt sich insbesondere um die asiatischen Länder China, Taiwan, Süd-Ost Asien, Malaysia und Indien, wo landestypische Ernährungsgewohnheiten und hygienische Bedingungen die Verbreitung der Erreger begünstigen.

Transmission/Vektoren

Die Fasciolopsiasis zählt zu den nahrungsbedingten Parasitosen. Der Mensch nimmt den Darmegel oral meist als Metazerkarien auf, die sich in stehenden Gewässern auf zur menschlichen Ernährung bestimmten Wasserpflanzen oder Sumpfpflanzen befinden. Dazu zählen besonders die Wassernuss (*Trapa natans*), die Wasserkastanie, sowie wahrscheinlich die Lotuswurzel, der Wasserspinat sowie der Mandchurische Wildreis (*Zizania latifolia*), dessen verpilzte Stängel auch roh als Gemüse gegessen werden. Die Metazerkarien sind gegen Austrocknung sehr empfindlich. Die Infektionskette wird permanent aufrechterhalten, weil die Fäkalien von Mensch und Schwein ins Wasser gelangen. Schweine, die sich in Suhlen aufhalten, geben dort ihren Kot ab und fressen zugleich die Wassernüsse.

Prävention

Wirksame Vorbeugemaßnahmen sind das Erhitzen von Trinkwasser aus Oberflächengewässern, das Überbrühen der Wassernüsse oder Wasserpflanzen mit kochendem Wasser vor dem Verzehr (Abtötung der Metazerkarien), die Kontrolle der Abwässer von Mensch und Tier sowie die Kontrolle der Zwischenwirte (Schnecken). Ökologische und demographische Veränderungen können die geografischen Ansprüche des Erregers beeinflussen.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren existieren nicht. Alle parasitologischen und tropenmedizinischen Einrichtungen haben ausreichend Expertise.

Weblinks

- <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Fasciolopsiasis.htm>

- <http://www.stanford.edu/class/humbio103/ParaSites2002/fasciolopsiasis/fasciolopsiasis.html>
- <http://tmcr.usuhs.mil/tmcr/chapter21/otherfas.htm>
- http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/images/ParasiteImages/A-F/Fasciolopsiasis/Fasciolopsis_LifeCycle.gif

Darmflagellaten

PATRICK SCHEID

D

Erreger

Synonym(e)

Darmbewohnende begeißelte Protozoen, begeißelte Darmkommensalen.

Erregerspezies

Chilomastix mesnili; *Dientamoeba fragilis*; *Enteromonas hominis*; *Pentatrichomonas hominis*; *Retortamonas intestinalis*; *Trichomonas tenax* (im Mundbereich).

Taxonomie

System: *Protozoa*; Stamm: *Sarcomastigophora*; Unterstamm: *Mastigophora* (Flagellata); Ordnung: *Trichomonadida*; Familie: *Trichomonadidae* (*Pentatrichomonas hominis* und *Trichomonas tenax*); Familie: *Mono-cercomonadidae* (*Dientamoeba fragilis*); Ordnung: *Retortamonadida*; Familie: *Retortamonadidae* (*Chilomastix mesnili*, *Retortamonas intestinalis*); Ordnung: *Enteromonadida*; Familie: *Enteromonadidae* (*Enteromonas intestinalis*)

Historie

Dientamoeba fragilis, der einzige potenziell pathogene Flagellat, der in diesem Kapitel beschrieben ist, wurde 1909 erkannt und erstmals 1918 von Jepps und Dobell beschrieben. Erst aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen wurde *D. fragilis* zu den Flagellaten und nicht mehr zu den Amöben gestellt. Ockert hat 1972 im Selbstversuch die Übertragung von *D. fragilis* via *Enterobius-vermicularis*-Eier bestätigt. Die erste Beschreibung von *Trichomonas hominis* erfolgte 1854 durch Davaine.

Morphologie

► Tab. 1.

Genom

Hinweise auf die Existenz mehrerer genetisch unterschiedlicher Varianten von *D. fragilis* sind publiziert. Zwei Genotypen von *D. fragilis* wurden von Johnson und Clark nach Untersuchung von Untereinheiten des rRNA-Gens gefunden, wobei einer vorwiegend in Australien vorkommt.

Vermehrung

Die Vermehrung der Darmflagellaten erfolgt durch Teilungsvorgänge (Zweiteilung).

▣ **Tab. 1.** Morphologie der Darmflagellaten-Arten des Menschen sowie von *T. tenax*

Erreger	<i>Chilomastix mesnili</i>	<i>Dientamoeba fragilis</i>	<i>Enteromonas hominis</i>	<i>Pentatrichomonas (Trichomonas) hominis</i>	<i>Retortamonas intestinalis</i>	<i>Trichomonas tenax</i> (Mundbereich!)
Morphologie Trophozoit	ca. 6–20 µm lang, 3–10 µm breit; birnenförmig; einkernig; mit 3 freien, nach vorn gerichteten Geißeln und 1 Geißel, die innerhalb des Zytostoms verläuft	ca. 3–15 µm; amöbenähnlicher Habitus; 1 oder 2 Kerne; meist 2 fragmentierte Kerne; Zytoplasma fein granuliert und vakuolisiert; Trophoziten variieren in Größe und Aussehen	ca. 4–10 µm; 3–6 µm breit; mit 3 vorderen Geißeln und einer am Körper nach hinten ziehenden, dann frei endenden Geißel; einkernig; Zysten ähneln denen von <i>Endolimax nana</i>	ca. 5–14 µm; 7–10 µm breit; mit 4 (3–5) freien Geißeln am Vorderende und einer weiteren, die nach hinten gerichtet ist, eine undulierende Membran aufweist und frei endet; einkernig	ca. 4–9 µm lang; 3–5 µm breit; mit 2 Geißeln, von denen die kürzere nach vorn, die längere nach hinten gerichtet ist; einkernig; prominentes Zytostom; Zysten ähneln denen von <i>Chilomastix mesnili</i>	ca. 5–12 µm lang; 6,5–7,5 µm breit; einkernig; birnenförmig; mit 4 freien nach vorn gerichteten Geißeln und einer Schleppgeißel mit undulierender Membran ohne freies Ende, mit dicker, deutlich über das Hinterende herausragendem Axostyl
Morphologie Zyste	ca. 7–10 µm lang; 4–6 µm breit; birnen- bis zitronenförmig; mit hyalinem „Höcker“	kein Zystenstadium bekannt	ca. 6–8 µm lang; 4–6 µm breit; vierkernig	kein Zystenstadium bekannt	Ca. 4–7 µm lang; 3–4 µm breit; einkernig	kein Zystenstadium bekannt

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Humanmedizinisch relevante Arten sind gesondert beschrieben (► z. B. *Giardia lamblia*). *Dientamoeba fragilis* wird zu den fakultativ pathogenen Arten gestellt und daher hier näher beschrieben, wobei die genetische Variante wohl die Pathogenität mitbestimmt. Die sonstigen hier beschriebenen Darmflagellaten werden derzeit als apathogen eingestuft. Lediglich *Chilomastix mesnili* soll im Einzelfall auch wässrige Stühle verursachen können.

Infektionen mit Darmflagellaten persistieren meist längerfristig, die Parasiten können aber nach einiger Zeit spontan wieder eliminiert werden. Reinfektionen sind bei erneuter Exposition jederzeit möglich.

Erkrankung

Infektion durch *D. fragilis*

Inkubationszeit

Variabel, nur fakultativ pathogen.

Leitsymptome

Intermittierender Durchfall mit abdominalen Schmerzen.

Symptome

Die Symptome wie Durchfall, abdominale Schmerzen, Erbrechen, abdominale Krämpfe, Müdigkeit, Eosinophilie, Urtikaria, Flatulenz und Pruritus sind vor allem bei Kindern beschrieben. Auch die Reizdarmsymptomatik wird mit *D. fragilis* in Verbindung gebracht. Meist treten die Symptome chronisch auf.

Differenzialdiagnose

Andere infektiöse und nicht infektiöse Ursachen einer chronisch intermittierenden Diarrhoe.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Zum Nachweis intestinaler Flagellaten ist nativer (unfixierter) oder fixierter Stuhl in geeigneten Transport-

gefäßen bzw. speziellen Transportsystemen einzusenden. Eine Frischstuhluntersuchung (Untersuchung des nativen Stuhls innerhalb einer halben Stunde nach Gewinnung) zum Nachweis der beweglichen Trophozoiten ist immer anzustreben.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Diagnostik:

- Bei Verdacht auf intestinale Flagellaten ist der direkte Nachweis der beweglichen Trophozoiten oder der Zysten durch mikroskopische Verfahren anzustreben. Geeignet sind die Frischstuhluntersuchung auf bewegliche Stadien, Sedimentationsverfahren, MIFC, SAF. Eine dreifache Stuhluntersuchung erhöht die Sensitivität maßgeblich. Zum Nachweis der nicht zystenbildenden *D. fragilis* sollten Fixanzien eingesetzt werden.
- Insbesondere die Abgrenzung der Darmflagellaten zu *Giardia lamblia* ist von besonderer Wichtigkeit.
- Der Nachweis von *D.-fragilis*-Trophozoiten, die leicht degenerieren, kann durch spezielle Färbungen (z. B. Trichrom-Färbung) erleichtert werden. Auch kulturelle Methoden und In-house-PCR-Verfahren sind entwickelt.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von apathogenen Darmflagellaten (inkl. Artangabe) führt nicht zur Therapie.

Er dient aber indirekt als Indikator für die hygienischen Verhältnisse (Feststellung des Hygienestandards), in denen der Träger lebt. Da der Übertragungsweg der apathogenen intestinalen Flagellaten der gleiche ist wie der von *Giardia lamblia* und anderen Parasiten, deutet ihr Nachweis auf eine mögliche Infektkette für fäkal-orale Parasitosen hin. Der Nachweis der apathogenen Arten ist im Befund anzugeben, insbesondere zur Abgrenzung und dem sicheren Ausschluss einer *G.-lamblia*-Infektion. Möglicherweise ist der Nachweis dieser Darmkommensalen auch als Hinweis auf eine Störung der Kolonisationsresistenz beim Träger zu werten.

Beim Nachweis von *D. fragilis* ist insbesondere der klinische Befund für eine Therapieentscheidung maßgeblich.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Infektionen durch apathogene Flagellaten werden nicht therapiert. Für die Therapie von Infektionen durch *D. fragilis* werden Metronidazol, Doxycyclin, Tetracyclin, Paromomycin oder halogenierte Hydroxychinoline empfohlen.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

Bei den meisten Darmflagellaten ist der Mensch das einzige bekannte Reservoir. *D. fragilis* wurde auch bei Affen gefunden, *Chilomastix mesnili* bei Affen und Schweinen.

Risikogruppen

Bei Reisen in Entwicklungsländer oder in Länder mit niedrigen hygienischen Standards besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Immunkompromittierte Menschen sind prädisponiert.

Transmission / Vektoren

Praktisch alle in diesem Kapitel behandelten Flagellaten werden durch die Aufnahme kontaminierten Wassers oder den Verzehr kontaminierter Lebensmittel übertragen.

Fliegende und kriechende Arthropoden können die Zysten taktil (mechanisch) verbreiten (z. B. Anheftung an den Tarsen).

Die Übertragung von *D. fragilis* mit Eiern von *Enterobius vermicularis* oder *Ascaris sp.* ist zwar oft beschrieben, aber umstritten (► Historie). Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung wird für *D. fragilis* ebenfalls diskutiert, der Transmissionsweg ist jedoch noch nicht aufgeklärt.

Prävention / Impfstoffe

Die Prävention von Darmflagellaten-Infektionen besteht in der persönlichen Hygiene zur wirksamen Unterbrechung der Infektkette. Insbesondere die strikte Einhaltung der Maßnahmen zur Nahrungshygiene bietet in Ländern mit niedrigem Hygienestandard einen gewissen Schutz. Zur Eliminierung sowie zur Prävention der *Trichomons-tenax-Besiedlung* genügt eine Verbesserung der Mundhygiene.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Als fachlich qualifizierte Ansprechstellen gelten alle parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- Identifikation/Diagnose: www.dpd.cdc.gov/dpdx
- Atlas of Medical Parasitology: www.cdfound.to.it/HTML/atlas.htm

Schlüsselliteratur

1. Mehlhorn H (2007) Encyclopedia of Parasitology, 3rd edn. Springer-Verlag, Berlin

Darmkokzidiose

- *Isospora belli*

Darmmilzbrand

- ▶ *Bacillus anthracis*

Deer Fly Fever

- ▶ *Francisella tularensis*

Dekubitalgeschwür

- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydrat-metabolismus

Dellwarze

- ▶ *Molluscum Contagiosum Virus (MCV)*

Deltahepatitis

- ▶ Hepatitis D Virus (HDV)

Dematiaceae

- ▶ *Phaeoophomycetes*

Demodex spp.

- ▶ Haarbalgmilben

Demodikose

- ▶ Haarbalgmilben

Dengue-Fieber

- ▶ Dengueviren

Dengue-hämorrhagisches-Fieber (DHF)

- ▶ Dengueviren

Dengue-Schock-Syndrom (DSS)

- ▶ Dengueviren

Dengueviren

GÜNTHER SCHÖNRICH

Erreger

Erregerspezies

Denguevirus 1 (DENV 1), Denguevirus 2 (DENV 2), Denguevirus 3 (DENV 3), Denguevirus 4 (DENV 4)

Taxonomie

DENV 1–4 bilden eine eigene Untergruppe innerhalb des Genus *Flavivirus* (Familie *Flaviviridae*).

Historie

Der Ausdruck „Dengue“ entstand aus dem Versuch, die Phrase „ki denga pepo“ (kommt aus dem Swahili und bedeutet so viel wie „Krampfähnliche Anfälle verursacht durch einen bösen Geist“) in die spanische Sprache zu integrieren. Ausbrüche von Dengue-Fieber wurden erstmals 1779 in Batavia (heute Jakarta) und Kairo registriert. Danach traten Epidemien in Intervallen von 10–30 Jahren in tropischen und subtropischen Gebieten auf. Erst 1944 konnte Albert Sabin Dengueviren von Soldaten isolieren, die in Kalkutta, auf Neuguinea und auf Hawaii erkrankt waren.

Morphologie

Dengueviren gleichen morphologisch dem Gelbfiebervirus.

Genom

Die Sequenzierung einer Region des Hüllprotein-Gens hat gezeigt, dass die Serotypen DENV 1–4 weiter in Genotypen unterteilt werden können. Die Genome von DENV 1–4 sind ähnlich wie dasjenige des Gelbfiebervirus organisiert. GenBank-Nr.: M23027 (DENV 1), M19197 (DENV 2), A34774 (DENV 3), M14931 (DENV 4).

Vermehrung

Nach der Übertragung durch einen infizierten Moskitto vermehrt sich das Virus in den regionalen Lymphknoten und verbreitet sich über Lymphe und Blut. Als weitere Replikationsorte werden Endothelzellen und Zellen im Knochenmark diskutiert. Das Virus konnte auch aus Leber, Lunge, Nieren, Lymphknoten, Gehirn und Gastrointestinaltrakt isoliert werden. Die Vermehrung im retikuloendothelialen System und der Haut führt schließlich zur Virämie. Außerdem infizieren Dengueviren dendritische Zellen des Immunsystems, welche die angeborene und adaptive Immunantwort überbrücken.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Alle 4 Serotypen verursachen identische Krankheitsbilder. Die meisten Infektionen mit Dengueviren verlaufen jedoch asymptomatisch.

Erkrankungen

1. Klassisches Dengue-Fieber

Synonym(e)

„Breakbone fever“.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 4–7 Tage (in Einzelfällen bis zu 14 Tage).

Symptome

Das klassische Dengue-Fieber beginnt mit plötzlichem Fieberanstieg, schweren Kopfschmerzen (typischerweise frontal lokalisiert), Schwindel und Erbrechen. Charakteristischerweise treten Muskelschmerzen, Knochenschmerzen („Breakbone fever“) und Arthralgien auf. Besonders das Rückgrat ist davon betroffen. Vor der Rekonvaleszenzphase tritt in 50 % der Fälle ein diffus verteiltes, makulopapuläres Exanthem auf. Es dauert 2 bis 4 Tage und kann von Pruritus und Schälern der Haut begleitet sein. Trotz der schweren klinischen Symptomatik und zum Teil langwieriger Rekonvaleszenz ist die Prognose günstig.

Pathophysiologie

Dem Immunsystem, wird eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Symptomen zugeschrieben (Immunopathogenese).

Immunantwort

Nach Infektion mit einem Serotyp gibt es nur kurzzeitig eine gruppenspezifische Immunität, langfristig bleibt nur ein typenspezifischer Immunschutz.

Differenzialdiagnose

Eine sichere klinische Diagnose der apparenten Infektionen mit Dengueviren ist oft nicht möglich. Das klassische Dengue-Fieber unterscheidet sich kaum von anderen Erkrankungen, die ebenfalls mit plötzlichem Fieber einhergehen. Allerdings sollten schwere Muskel- und Knochenschmerzen an Dengueviren denken lassen. Infektionen mit anderen Arboviren (z. B. West-Nil-Virus, Rift-Valley-Fieber-Virus und Sandmückenfiebertivirus) sowie Malaria und Leptospirose sind auszuschließen.

2. Dengue-Hämorrhagisches-Fieber (DHF) / Dengue-Schock-Syndrom (DSS)

Inkubationszeit

DHF/DSS beginnt 4–7 Tage nach Auftreten der ersten Krankheitsphase.

Symptome

Die erste Krankheitsphase verläuft ähnlich wie beim klassischen Dengue-Fieber. Danach kommt es zu einer kurzen Remission. Bauchschmerzen, Erbrechen, Unruhe, Bewusstseinsstörungen oder ein plötzlicher Wechsel von Fieber zur Hypothermie können den Be-

ginn des DHF ankündigen. Schließlich tritt eine plötzliche Verschlechterung auf, die durch Blutdruckabfall und Kreislaufkollaps gekennzeichnet ist. In Haut und Schleimhäuten zeigen sich Petechien (Thrombozytenzahl $< 10^5/\text{mm}^3$). Gastrointestinale Blutungen und hämorrhagische Pneumonien können folgen. Bei sehr ungünstigem Verlauf des DHF kommt es zum DSS mit meist letalem Ausgang.

Pathophysiologie

Das Auftreten von DHF wird u. a. durch zwei Wirtsfaktoren begünstigt: Alter < 15 Jahre und frühere Infektion mit Dengueviren. Über 90 % der Patienten mit DHF hatten bereits eine frühere Denguevirus-Infektion mit einem anderen Serotyp. Bei etwa 1–2 % aller Sekundärinfektionen tritt ein DHF auf. Die erkrankten Personen sind in der Regel nicht älter als 15 Jahre. Beim DHF und seiner schwersten Komplikation, dem DSS, spielt das so genannte „Immunoenhancement“ eine Rolle. Dabei binden nichtneutralisierende Antikörper, die sich nach einer früheren Infektion mit einem anderen Serotyp gebildet haben, an Dengueviren, ohne diese unschädlich zu machen. Die so entstandenen Immunkomplexe binden schließlich über den Fc-Teil der IgG-Antikörper an Fc-Rezeptoren (insbesondere an Fc γ RI wegen dessen hoher Avidität) auf Monozyten/Makrophagen und werden dann in das Zellinnere aufgenommen. Über diesen Mechanismus können Dengueviren leichter in mononukleäre Zellen eindringen. Daraus resultiert im infizierten Organismus eine größere Anzahl von infizierten Zellen, die eine größere Menge an Viruspartikel produzieren. Daher ist die Zirkulation von mehreren verschiedenen Serotypen in einem Endemiegebiet eine wesentliche Voraussetzung für das Auftreten des DHF/DSS.

Immunantwort

► Pathophysiologie

Differenzialdiagnose

Das DHF ist kaum von anderen Ursachen des hämorrhagischen Fiebers abgrenzbar. Thrombozytopenie und die Zeichen einer leichten Verbrauchskoagulopathie deuten in Richtung Dengueviren.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum, Plasma.

Diagnostische Verfahren

Wichtigste Nachweismethode ist die RT-PCR. Im amplifizierten Material kann dann mit Hilfe der Sequenzierung der Subtyp bestimmt werden. Die Virusisolierung ist schwierig. Zu diesem Zweck werden am besten Moskito-Zelllinien inokuliert. Etwa 2–3 Tage später kann das Virus nach Anfärbung mit spezifischen monoklonalen Antikörpern in der Immunfluoreszenz identifiziert werden. Zum Nachweis von virusspezifi-

schen Antikörpern werden KBR, HHT und NT eingesetzt. ELISA-Verfahren zum Nachweis von virusspezifischen IgM-Antikörpern sind erhältlich, werden aber erst 4–5 Tage nach Beginn der Symptome positiv.

Befund / Interpretation

Bei der Interpretation der Serologie sind mögliche Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren (u. a. auch bei Impfung gegen Gelbfieber oder Japanische Enzephalitis) zu berücksichtigen. IgM-Antikörper können bis zu 3 Monaten nach Infektion persistieren. Die Reiseanamnese ist sehr wichtig, da aufgrund der Inkubationszeit eine Denguevirus-Infektion unwahrscheinlich wird, wenn die Symptome mehr als 2 Wochen nach Verlassen eines Endemiegebiets für Dengueviren auftreten. Fieber, welches länger als 10 Tage persistiert, ist in der Regel nicht auf eine Denguevirus-Infektion zurückzuführen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

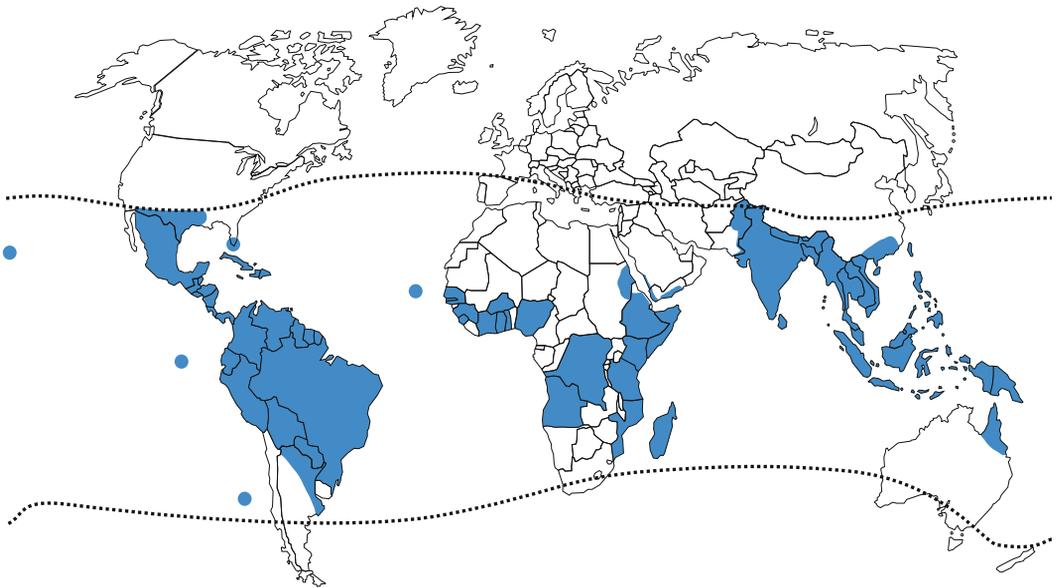
Eine spezifische antivirale Therapie, deren Wirksamkeit zweifelsfrei nachgewiesen wurde, gibt es noch nicht. Das klassische Dengue-Fieber ist eine selbstlimitierende Erkrankung, welche durch Antipyretika, Analgetika und andere supportive Maßnahmen behandelt werden kann. Für das DHF/DSS hat die WHO Richtlinien für die Behandlung ausgearbeitet. Die vitalen Funktionen des Patienten und insbesondere der Hämatokrit müssen eng überwacht werden. Auf dieser

Basis muss parenterale Flüssigkeitszufuhr den Verlust an Plasmavolumen ersetzen. Bei disseminierter Koagulopathie kann eine Heparin-Therapie indiziert sein. Bluttransfusionen sind nur bei schweren Blutungen notwendig. Auf keinen Fall dürfen Salizylate oder hepatotoxische Medikamente verabreicht werden.

Epidemiologie

Verbreitung

In den letzten 40 Jahren haben die Inzidenz von Infektionen mit Dengueviren und ihre geografische Verbreitung dramatisch zugenommen (► Abb. 1). Alle Subtypen von Dengueviren sind in bisher nicht betroffene Gebiete eingeschleppt worden und mittlerweile weltweit zu finden (tropische Gebiete und warme Bereiche der gemäßigten Zonen). Sie verursachen die meisten Arbovirus-Infektionen und stellen ein globales Gesundheitsproblem dar. Über 2 Milliarden Menschen bewohnen Risikogebiete. Die höchste Inzidenz findet sich in Südostasien, Indien und in tropischen Gebieten Amerikas. Jährlich treten weltweit ungefähr 100 Millionen Fälle von Dengue-Fieber und etwa 250.000 Fälle von DHF auf. Die Gründe für diese Entwicklung sind unkontrollierte Urbanisierung und Massenwanderungen der Landbevölkerung in die Slums am Rande von großen Städten. Armut und kriegerische Handlungen haben diese Situation noch verschärft. Der sprunghaft angestiegene Reiseverkehr mit dem Flugzeug und internationaler Handel haben ebenfalls zur Weiterverbreitung der Dengueviren bei-



▣ **Abb. 1.** Verbreitung von Dengue-Erkrankungen. Hochrisiko-Länder sind blau markiert. Die beiden Linien geben die Januar- und Juli-Isotherme (10°C) wieder. Das dadurch eingegrenzte Areal entspricht dem Lebensraum von *Aedes aegypti* (Hauptvektor von Dengueviren). (Quelle: WHO, International Travel and Health, 2010)

getragen. Insbesondere der Massentourismus in ferne Länder ist für importierte Fälle von Dengue-Fieber verantwortlich. Häufig findet der Rückflug während der Inkubationszeit statt, sodass die Krankheit erst im Heimatland ausbricht. Dort denken die Ärzte oft nicht an diese Infektionsmöglichkeit und die Diagnose wird zunächst verzögert. In solchen Fällen ist die Reiseanamnese ein wertvoller Hinweis. Auch klassische Fernreiseziele wie Thailand (z. B. Pukhet oder Ko Samui) bergen die Gefahr einer Denguevirus-Infektion. Etwa 50 bis 100 solcher eingeschleppten Fälle von Dengue-Fieber werden jährlich in den USA und Europa registriert.

Wirtsbereich / Reservoir

Die einzigen Vertebraten, die als Wirte für Dengueviren fungieren, sind der Mensch und mehrere Arten von asiatischen und afrikanischen Primaten. Baby-mäuse können nur sehr schwer infiziert werden.

Risikogruppen

- ▶ Pathophysiologie

Transmission / Vektoren

Dengueviren werden hauptsächlich durch den Stich des Moskito *Aedes aegypti* auf den Menschen übertragen. Dieser ist bei Tage aktiv und hält sich in der Nähe von menschlichen Behausungen auf. Andere, für die Infektion von Menschen wichtige Vektoren sind – besonders in Asien und Ozeanien – *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* und *Aedes scutellaris*. Als Infektionsquelle für Moskitos fungieren Menschen in der virämischen Phase. Nach der Aufnahme von infiziertem Blut muss sich das Virus noch im Moskito 1–2 Wochen vermehren, bis der Vektor die Infektion an andere Menschen weitergeben kann. Ähnlich wie beim Gelbfieberevirus existieren im Wesentlichen zwei verschiedene Übertragungszyklen: ein silvatischer und ein urbaner. Im Unterschied zum Gelbfieberevirus ist jedoch bei den Dengueviren der urbane Zyklus für Epidemien und Endemien am wichtigsten.

Prävention / Impfstoffe

Eine Vakzine ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht verfügbar. Daher ist das Vermeiden von Moskitostichen (adäquate Kleidung, Gebrauch von Moskitorepellentien und Moskitonetzen) hier besonders wichtig. Gegenwärtig ist der vielversprechendste Impfstoffkandidat eine rekombinante Lebendvakzine, die auf dem erfolgreichen 17D-Impfstoff gegen Gelbfieber basiert und immunogene Proteine der Dengueviren enthält. Sie wird zurzeit klinisch getestet.

Ausbruchmanagement

Die einzige mögliche Kontrolle gegenwärtig in der Elimination von Aedes-Brutstätten in der Nähe von menschlichen Siedlungen. Endemische Länder sollten ein Labor-gestütztes Überwachungssystem

aufbauen, welches eine zumindest grobe Vorhersage der epidemiologischen Situation liefert.

Meldepflicht

Nach § 6 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist vom feststellenden Arzt bei Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie Tod an virusbedingtem hämorrhagischen Fieber der Patient namentlich dem Gesundheitsamt zu melden (unverzüglich, spätestens innerhalb von 24 Stunden). Außerdem ist nach § 7 jeder direkte oder indirekte (serologische) Nachweis von Dengueviren durch das Labor dann namentlich zu melden, wenn er auf eine akute Infektion hinweist. Diese Meldungen werden entsprechend § 11 über die zuständigen Landesbehörden an das Robert-Koch-Institut übermittelt. Zusätzlich ist das Auftreten einer Erkrankung auch nach § 12 IfSG übermittlungspflichtig. Dies bedeutet, dass – zusätzlich zum Übermittlungsweg nach § 6 und 7 – bestätigte hämorrhagische Verläufe von Denguevirus-Infektionen vom Gesundheitsamt aus unverzüglich an die zuständige oberste Gesundheitsbehörde und von dort unverzüglich an das Robert Koch-Institut zu übermitteln sind, welches dann die Informationen an die WHO weitergibt. Weiterführende Informationen zum IfSG und zur Falldefinition für Gesundheitsämter sind auf der unten aufgeführten Web-Adresse des Robert-Koch-Instituts zu finden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Deutschland, Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg, Tel.: +49-40-42818-401 bzw. 400, E-Mail: MZD@bni-hamburg.de

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut (RKI): <http://www.rki.de>
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (Hinweise auf Tropen-Viruskrankheiten): <http://www.bni-hamburg.de/>
- Gesellschaft für Virologie: <http://www.g-f-v.org/>
- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.: <http://www.dvv-ev.de/>
- Centers for disease control and prevention (Empfehlungen und Standards in der Kontrolle und Diagnostik von Infektionen): <http://www.cdc.gov/>
- Veterinary Public Health (Tierärztliche Hochschule Hannover): http://www.veterinary-public-health.de/home_d/aufgaben/zoonosen/viren.htm
- WHO World Health Organization (Aktuelles über Infektionskrankheiten, Empfehlungen und Programme der WHO): <http://www.who.int/>

Schlüsselliteratur

1. Gubler DJ, Kuno G, Markoff L (2007). Flaviviruses. In: Knipe DM, Howly PM (eds) *Fields Virology* (5th edition), pp. 1153–1252. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
2. Halstead SB (2007) Dengue. *Lancet* 370:1644–52
3. Schoub BD, Venter M (2009). Flaviviruses. In: Zuckerman

AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD, Mortimer P (eds) Principles and practice of clinical virology (6th edition), Chichester, John Wiley, pp 669–698

Dermacentor marginatus

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Dermatitis exfoliativa neonatorum Ritter von Rittershain

- ▶ Staphylococcus aureus

Dermatobia spp.

- ▶ Myiasis-Erreger

Diabetes

- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Diarrhoe

- ▶ Acanthocephala
- ▶ Balantidium coli
- ▶ Blastocystis sp.
- ▶ Campylobacter
- ▶ Citrobacter
- ▶ Clostridium botulinum
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Cyclospora cayentanensis
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Darmegel
- ▶ Darmflagellaten
- ▶ Dicrocoelium dendriticum
- ▶ Dientamoeba fragilis
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Entamoeba histolytica
- ▶ Enterobacter
- ▶ Escherichia coli
- ▶ Giardia lamblia
- ▶ Hakenwürmer
- ▶ Hepatitis A Virus (HAV)
- ▶ Hymenolepis
- ▶ Isospora belli
- ▶ Kluyvera, Koserella (Yokenella), Leclercia, Leminorella, Moellerella
- ▶ Kryptosporidien
- ▶ Leberegel – Opisthorchis, Clonorchis
- ▶ Legionella
- ▶ Leishmanien

- ▶ Listeria monocytogenes
- ▶ Masernvirus
- ▶ Mikrosporidien
- ▶ Neisseria meningitidis
- ▶ Noroviren
- ▶ Plesiomonas
- ▶ Rotavirus
- ▶ Sarcocystis
- ▶ Schistosomen
- ▶ Shigella
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Strongyloides stercoralis
- ▶ Taenien
- ▶ Trichinella spiralis
- ▶ Trichuris trichiura
- ▶ Vibrio

Diarrhoe, blutige

- ▶ Leberegel – Opisthorchis, Clonorchis

Diarrhoe, blutig-schleimige

- ▶ Entamoeba histolytica
- ▶ Escherichia coli (EHEC)
- ▶ Shigella

Diarrhoe, chronische

- ▶ Blastocystis sp.
- ▶ Trichuris trichiura

Dicrocoeliose

- ▶ Dicrocoelium dendriticum

Dicrocoelium dendriticum

MARKUS M. HEIMESAAT

Erreger

Synonym(e)

Dicrocoelium lanceolatum, Lanzettegel, Kleiner Leberegel.

Erregerspezies

Dicrocoelium dendriticum.

Taxonomie

Überstamm: *Protostomia* (Urmünder); Stamm: *Plathelminthes* (Plattwürmer); Klasse: *Trematoda* (Saugwürmer); Unterklasse: *Digenea*; Ordnung: *Plagiorchiida*; Familie: *Dicrocoeliidae*

Historie

Die Erstbeschreibung des Lanzettegels geht auf Rudolphi (1819) zurück; Mattes (1936), Neuhaus (1939), Krull und Mapes (1952/53) trugen wesentlich zu seiner weiteren Charakterisierung bei.

Morphologie

Es handelt sich um 5–15 mm lange und 1,5–2,5 mm breite, transparente Saugwürmer (Trematoden) von dorso-ventral abgeplattetem lanzettförmigem Bau, die mit zwei Saugnapfen und blind endendem Gabeldarm ausgestattet sind. Die Eier sind ausgesprochen resistent gegenüber Hitze, Kälte, Trockenheit und können bis zu 20 Monate infektiös bleiben.

Vermehrung

Die Ausscheidung der Eier erfolgt mit den Fäzes des Endwirtes. Nach oraler Aufnahme der Eier durch den 1. Zwischenwirt (Landlungensnecken: Zebrina, Helicella und weitere; insgesamt sind bis zu 100 Landschneckenarten beschrieben) schlüpfen erste Larvenstadien (Miracidium; voll entwickelte Wimpernlarven), und weitere Larven entwickeln sich (Sporozyste I, II und Zerkarie). Der Ausscheidung der Zerkarien in Schleimballen folgen die orale Aufnahme durch den 2. Zwischenwirt (Ameisen, z. B. *Formica*) und die Entwicklung zur Metazerkarie. Das Eindringen einer Metazerkarie in das Unterschlundganglion der Ameise führt durch eine Beeinflussung des Nervensystems zu einer Verhaltensänderung der Ameise, in deren Folge diese sich an Grashalmen oder anderen Pflanzen festbeißt und durch den Endwirt aufgenommen wird, in dessen Gallengängen schließlich der adulte Wurm heranwachsen kann. Die Eiausscheidung beginnt ca. 9 Wochen p.i. (= Präpatenz, Präpatenzperiode). Kleine Leberegel können bis zu 6 Jahren im Endwirt überleben. Ein kompletter Zyklus dauert ca. 6 Monate. Aus einem Ei können theoretisch bis zu 400.000 adulte Würmer hervorgehen.

Erkrankung

Dicrocoeliose

Inkubationszeit

Bislang unbekannt.

Leitsymptome

Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Konstipation, Diarrhoe, Erbrechen.

Symptome

Krankheitserscheinungen beim Menschen (v. a. abdominelle Symptome wie Bauchschmerzen, Erbrechen, Stuhlunregelmäßigkeiten) sind selten, da das zufällige Verschlucken von Ameisen in der Regel nicht zu massivem Befall führt. Bei entsprechender Befallstärke kann *D. dendriticum* als Gallengangparasit eine Erweiterung der Gallengänge, Hypertrophie des Epithels

und Wandverdickungen verursachen, mitunter vergesellschaftet mit Blut-Eosinophilie und erhöhten Bilirubin- und IgE-Werten im Serum.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind eine Opisthorchose sowie Gallenwegerkrankungen anderer Genese zu bedenken.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Stuhl.

Diagnostische Verfahren

Die Labordiagnose stützt sich auf den mikroskopischen Nachweis der mit dem Stuhl ausgeschiedenen dunkelbraunen, ovalen und gedeckelten Eier von $38-45 \times 22-30 \mu\text{m}$ Größe.

Befund/Interpretation

Der positive Befund aufgrund einer einzigen Stuhluntersuchung ist noch nicht beweisend für einen tatsächlichen Befall mit *D. dendriticum* (Ausschluss eines Pseudoparasitismus bei Darmpassage durch Verzehr befällener Schafleber).

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine gezielte Therapie ist unbekannt; möglicherweise kommen Praziquantel, Albendazol oder Triclabendazol in Frage.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Dicrocoeliose ist als Zoonose weltweit, vor allem aber in Eurasien und Nordafrika verbreitet. In Europa sind vor allem die kalkhaltigen Mittelgebirge und das Alpenvorland betroffen.

Wirtsbereich

Lanzettegel sind in erster Linie Parasiten der Wiederkäuer und anderer herbivorer Säugetiere. Der Mensch stellt nur einen akzidentiellen Endwirt dar.

Risikogruppen

Die Dicrocoeliose wird nur selten beim Menschen beobachtet. Gehäuft tritt sie bei Hirten und Feldarbeitern auf, Einzelfälle bei HIV-Infizierten und bei einem Patienten mit Morbus Crohn unter immunsuppressiver Therapie sind in der Literatur beschrieben.

Transmission

Eine Übertragung auf den Menschen kann akzidentiell durch die orale Aufnahme infizierter Ameisen zustande kommen, die sich an Grashalmen und anderen Pflanzen befinden.

Prävention

Eine Dicrocoelium-Infektion ist allein dadurch vermeidbar, dass keine an Gräsern oder Vegetabilien befindlichen Ameisen verschluckt werden.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren, Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren existieren nicht; als fachlich qualifiziert anzusehen sind parasitologische und tropenmedizinische Institutionen.

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/Dicrocoeliasis.htm>

Schlüsselliteratur

1. Magi B, Frati E, Bernini L, Sansoni A, Zanelli G (2009) Dicrocoelium dendriticum: a true infection? Infez Med 17:115–116
2. Manga-González MY, González-Lanza C (2005) Field and experimental studies on Dicrocoelium dendriticum and dicrocoeliasis in Northern Spain. J Helminthol 79:291–302
3. Rack J, Adusu E, Jekinek T (2004) Human infection with Dicrocoelium dendriticum. Dtsch Med Wochenschr 129:2538–2540
4. Rommel M et al. (Hrsg) (2000) Veterinärmedizinische Parasitologie. Paul Parey, Berlin
5. Schweiger F, Kuhn M (2008) Dicrocoelium dendriticum infection in a patient with Crohn's disease. Can J Gastroenterol 22:571–573

Dientamoeba fragilis

- ▶ Darmflagellaten

Diphtherie

- ▶ Corynebacterium diphtheriae

Diphtheriebakterium

- ▶ Corynebacterium diphtheriae

Diphyllobothriasis

- ▶ Diphyllobothrium

Diphyllobothrium

PETER KERN

Erreger

Synonym(e)

Diphyllobothrium latum, *Dibothriocephalus latus*, *Bothriocephalus latus*, Breiter Fischbandwurm, Fischbandwurm.

Erregerspezies

Diphyllobothrium latum.

Taxonomie

Unterklasse: *Eucestoda*; Ordnung: *Diphyllobothriidae*

Historie

D. latum wurde erstmals 1592 durch Thadeus Dunus in Locarno beschrieben. Später, 1819, findet sich eine detaillierte Beschreibung mit der Bezeichnung *Bothriocephalus latus* im Lehrbuch der Helminthologie von Johann Gottfried Bremser. In Infektionsversuchen erkannte Maximilian Braun 1880/83 in verschiedenen Fischarten die Träger der Plerozerkoiden und damit die Infektionsquelle für den Menschen. Die derzeit gültige Bezeichnung geht auf Maximilian Lühle zurück.

Morphologie

Der Bandwurm ist 8–20 m lang und 15–20 mm breit. Fingerförmiger Skolex mit beiderseits je einer Sauggrube; die Gliederkette (Strobila) besteht aus bis zu 4.000 Proglottiden, die breiter als lang sind; Uterus der reifen Proglottiden rosettenförmig mit Öffnung (Tocotrema), durch die die Eier ins Darmlumen entlassen werden. Die Eier sind ca. 65 × 45 µm groß gelb-braun und sind von Trematodeneiern kaum zu unterscheiden.

Genom

Nicht entschlüsselt.

Vermehrung

D. latum gehört zu den triheteroxenen Helminthen (mit Endwirt und zwei Zwischenwirten). Entwicklungszyklus: Ausscheidung der Eier mit dem Stuhl des Endwirts → Weiterentwicklung nur im Süßwasser → Schlüpfen des 1. Larvenstadiums (Korazidium) → Aufnahme der Korazidien durch den 1. Zwischenwirt (Kleinkrebse: Copopoden) und Weiterentwicklung zum 2. Larvenstadium (Prozerkoid) → Aufnahme der Prozerkoiden durch den 2. Zwischenwirt (planktonfressende Fische) und Weiterentwicklung zum infektiösen 3. Larvenstadium (Plerozerkoid, Synonym Sparganum) → orale Aufnahme der Plerozerkoiden durch den Endwirt und Ansiedlung im Darmtrakt. Neben den 2. Zwischenwirten spielen für die Infektion des Endwirts als paratenische Wirte fungierende Fische eine

besondere Rolle; dabei handelt es sich um Raubfische, die sich von infizierten Friedfischen ernähren, sodass es in ihnen zur „Anreicherung“ von Plerozerkoiden kommt (Stapelwirte). Nach Aufnahme befallenen Fried- oder Raubfischfleisches durch den Menschen siedelt sich der Wurm bevorzugt im vorderen Dünndarm an und wächst sehr schnell heran. Der Mensch beherbergt meist nur einen Wurm, der 10–20 Jahre leben kann.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Der Bandwurm reichert selektiv Vitamin B12 an, das er jedoch für den eigenen Stoffwechsel nicht benötigt. Infolge Vitaminmangels kann sich daher beim Menschen eine lebensgefährliche perniziöse Anämie entwickeln.

Erkrankung

Fischbandwurm-Infektion

Synonym(e)

Diphyllobothriasis.

Inkubationszeit

Die Präpatenzzeit ist kurz und beträgt 3 bis 6 Wochen. Die Zeit bis zum Auftreten der Symptome einer megaloblastären Anämie oder neurologischer Folgeerscheinungen infolge Vitaminmangels kann sich über Wochen und Jahre erstrecken.

Leitsymptome

Asymptomatisch, abdominelle Beschwerden, Vitamin-B12-Mangelanämie, Mattigkeit, Schwindel.

Symptome

Die Infektion bleibt meist symptomlos. Gelegentlich sind uncharakteristische abdominelle Beschwerden vorhanden. *D.-latum*-Befall kann sich als megaloblastäre Anämie äußern infolge der selektiven Aufreicherung von Vitamin B12 im Bandwurm, für den jedoch Vitamin B12 nicht essenziell ist. Bei anhaltender Infektion können neurologische Erscheinungen des Vitamin-B12-Mangels entstehen (Neuropathien mit Parästhesien und Sensibilitätsstörungen). Neurologische Symptome kommen gelegentlich auch ohne manifeste Anämie vor.

Differenzialdiagnose

Andere Wurmerkrankungen, konsumierende Erkrankungen, megaloblastäre Anämie anderer Ursache, Malabsorptionszustände, Folsäuremangel.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Stuhlprobe.

Diagnostische Verfahren

Stuhl: Anreicherungsverfahren (MIF- oder SAF-Anreicherung).

Blut: Diskrete Eosinophilie. Serologische Verfahren sind nicht etabliert.

Bildgebende Diagnostik: Nicht hilfreich.

Befund / Interpretation

Nachweis der charakteristischen ovalen, gedeckelten, goldgelben Eier, typische Morphologie der Bandwurmanteile.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Wahl ist Praziquantel in einer Einmaldosis von 10 mg/kg KG. Alternativ kann Niclosamid in einer Einmaldosis von 2 g gegeben werden. Die Heilungsraten liegen bei 90–100 %. Da der Skolex gelegentlich eine Behandlung überleben kann, sind mehrere Stuhlkontrollen nach frühestens 3–4 Wochen empfehlenswert. Die Vitaminsubstitution ist zur Beherrschung der vorliegenden Anämie und der neurologischen Auswirkungen erforderlich.

Epidemiologie

Verbreitung

D. latum war in den nördlichen Seengebieten von Europa sehr verbreitet, kommt sporadisch auch im Donaudelta und an den südalpinen Seen in Oberitalien, Frankreich und der Westschweiz vor, außerdem in Russland, Japan, Nord- und sogar Südamerika. Man rechnet mit ca. 20 Mio. infizierten Menschen weltweit. In Finnland waren noch in den 70er Jahren mehr als 10 % der Bevölkerung befallen, heute werden nur noch ca. 20 Fälle pro Jahr erfasst. Starke Verbreitung weiterhin in Ostsibirien, in bestimmten Seengebieten wird eine Prävalenz von bis zu 3,0 % erreicht.

Wirtsbereich / Reservoir

Neben dem Menschen fungieren fischfressende Säugetiere (Hund, Katze und Bär) als Endwirt von *D. latum*.

Risikogruppen

Personen, die Fische in rohem oder nur in schwach gesalzenem Zustand verzehren.

Transmission / Vektoren

Ein *D.-latum*-Befall des Menschen kommt ausschließlich durch den Verzehr von rohem oder unangarem Fleisch von Raubfischen wie Hecht, Aalquappe, Barsch oder Kaulbarsch, seltener der Äsche zustande. Verbreitung weltweit, besonders entlang der Küsten. Süß- und Meerwasserfische können infiziert sein.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

– Offizielle Referenzzentren existieren nicht; als fachlich

qualifiziert anzusehen sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- Dt. Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit: <http://www.dtg.org>
- Deutsche Gesellschaft für Parasitologie: <http://www.dgparasitologie.de>
- Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft: <http://www.dvg.net>
- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/>
- WHO-World Health Organization: <http://www.who.int/>

Schlüsselliteratur

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) *Clinical Parasitology*. 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
2. Bonsdorff B von (1977) *Diphyllobothriasis in man*. Academic Press, London
3. Despommier DD, Gwadz RW, Hotez PJ (1995) *Parasitic Diseases*. 3rd edn. Springer-Verlag, New York
4. Löscher T, Burchard GD (Hrsg) (2010) *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
5. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) *Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen*. 2. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
6. Scholz T et al. Update on the human broad tapeworm (Genus *Diphyllobothrium*), including clinical relevance. *Clin Microbiol Reviews* (2009) 22:146–160

Dipylidiasis

- ▶ Cestoden, seltene Arten

Dipylidium caninum

- ▶ Cestoden, seltene Arten

Dobrava-Virus

- ▶ Hantaviren

Dracunculose

- ▶ *Dracunculus medinensis*

Dracunculus medinensis

ACHIM HÖRAUF

Erreger

Synonym(e)

Guineawurm, Medinawurm.

Erregerspezies

Dracunculus medinensis.

Taxonomie

Klasse: *Nematoda*, Ordnung: *Camallianida*, Familie: *Dracunculidae*

Historie

Der Guineawurm war bereits im Altertum bekannt. Seine Erstbeschreibung geht auf Linné (1758), die Aufklärung des Entwicklungszyklus auf Fedtschenko (1870) zurück. Die Extraktion des weiblichen Wurmes durch Aufrollen auf ein Holzstäbchen diente vermutlich als Vorbild für den Äskulapstab.

Morphologie

Dracunculus ist ein weißlicher, fadendünnere Rundwurm mit für Nematoden typischem Aufbau: Kutikula, Subkutikula (Hypodermis) und Längsmuskulatur, Pseudozoel und durchgehendem Darm. Die Weibchen erreichen eine Länge von bis zu 80 cm bei einem Durchmesser von 0,7–1,7 mm. Die sehr viel kleineren Männchen sind lediglich 1–4 cm lang mit einem Durchmesser von ca. 0,4 mm. Larven sind 500–700 µm groß.

Vermehrung

Die Infektion beginnt mit der oralen Aufnahme von kleinen Süßwasserkrebsen der Gattung *Cyclops* durch kontaminiertes Trinkwasser. Diese werden im Magen zerstört und setzen Wurmlarven frei, die die Darmwand penetrieren. Sie wandern durch die Bauchhöhle zu subkutanen Geweben und wachsen dort aus. Dieser Prozess dauert ca. 40 Tage. Nach geschlechtlicher Vermehrung stirbt das kleinere Männchen. Das Weibchen wandert zu Hautstellen, die Kontakt zu Wasser haben (meist Füße und Beine), und produziert ca. 3 Millionen Embryonen, die ca. 10–14 Monate nach Infektion an die Umgebung abgesetzt werden, indem das Weibchen bei Wasserkontakt die Haut durchbohrt. Die Larven sind im Wasser einige Tage bis Wochen überlebensfähig.

Pathogenität/Virulenz/Antigenvariabilität

Das Weibchen induziert – wohl durch eine Vielzahl von Antigenen (von denen allerdings wegen des Fehlens eines geeigneten Tiermodells nicht bekannt ist, ob sie sezerniert werden), eine Th2-vermittelte Immunreaktion, die zur Gewebsauflösung und zu einer flüssigkeitsgefüllten Blase führt, die der Wurm leichter durchbohren kann. Freisetzung von Wurmlarven durch vorzeitiges Absterben der Weibchen oder deren Zerstörung bei der Extraktion führt zu einer Verstärkung der Th2-abhängigen Symptome (s. u.). Über Antigenvariabilität ist nichts bekannt.

Erkrankung

Dracunculose

Leitsymptome

Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Urtikaria, schmerzhafte Schwellungen.

Symptome

Nach ca. 10–14 Monaten entstehen im Bereich der im Unterhautbindegewebe angesiedelten Dracunculus-Weibchen (zu 90 % an den unteren Extremitäten) schmerzhafte Schwellungen. Über dem oberflächlich gelegenen Vorderende des Parasiten bildet sich ein flüssigkeitsgefülltes Bläschen, das schließlich platzt und das Vorderende freisetzt. Meist heilt das entstandene Ulkus komplikationslos ab; in vielen Fällen (ca. 30 %) kommt es jedoch zu bakteriellen Sekundärinfektionen mit dem Bild einer Phlegmone. Außerdem kann das Ulkus auch die Eintrittspforte für eine Tetanusinfektion werden. Kurz vor dem Platzen der Blase können Fieber, Urtikaria, Übelkeit, und Erbrechen und manchmal auch eine Dyspnoe auftreten.

Immunantwort

Die Infektion ruft eine starke Th2-vermittelte Immunantwort mit Eosinophilie, IgE- und IgG-Antikörperproduktion hervor. Sie hinterlässt keinen Schutz gegen Neuinfektionen.

Differenzialdiagnose

Die uncharakteristischen Begleitsymptome bei Durchbruch der Dracunculus-Weibchen nach außen lassen Differenzialdiagnosen wie Wund- bzw. Hautinfektionen anderer Genese zu.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Nach Bläschenbildung und Durchbruch des Dracunculus-Weibchens nach außen wird sein Vorderende sichtbar, so dass die Diagnose keine Schwierigkeiten bietet.

Diagnostische Verfahren

Makroskopische Inspektion der Haut.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die einzige therapeutische Maßnahme besteht in der Extraktion des weiblichen Wurmes. Zur Vorbereitung der Extraktion kann durch gleichzeitige Therapie mit Metronidazol (400 mg/d für 10–20 Tage) oder Thibendazol erleichtert werden. Für die Extraktion selbst provoziert man das Heraustreten des Wurm Vorderendes durch ein kaltes Wasserbad, klemmt das Vorderende in ein gespaltenes Stäbchen, zieht den Wurm vorsichtig wenige Zentimeter heraus und wickelt ihn auf das Stäbchen. Dieses Vorgehen wird solange täglich wiederholt, bis der Wurm komplett entfernt ist, was ca. 2–4 Wochen dauert. Zusätzlich hat eine antiseptische Wundbehandlung zu erfolgen. Phlegmonen und Abszesse erfordern eine chirurgische Behandlung.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Dracunculose ist eine tropische Wurminfektion, deren Verbreitungsareal noch vor Jahren vom Senegal in Westafrika bis nach Indien in Südasien reichte. Mittlerweile wurde diese Infektion jedoch durch ein Eradikationsprogramm (WHO, im Verbund mit dem Carter-Center, Atlanta, USA) weit zurückgedrängt (5000 gemeldete Fälle in 2008) und betrifft derzeit nur noch einige Länder in regenarmen Regionen des subsaharischen Afrika (Sudan, Ghana, Nigeria, Niger, Mali, Äthiopien). In Asien ist die Infektion ausgerottet. Die Infektion tritt in der Regel streng saisongebunden auf: in regenreichen Gebieten mit maximaler Inzidenz in der Trockenzeit, wenn Reste von Gewässern zurückbleiben, in regenarmen Gebieten jedoch in der Regenzeit, wenn sich Tümpel füllen und zur Trinkwassergewinnung benutzt werden (► Abb. 1).

Wirtsbereich/Reservoir

Neben dem Menschen können Hunde, Pferde, Kühe, Affen und andere Tiere infiziert werden. Als Zwischenwirte dienen zahlreiche Spezies von Copepoden (Wasserkrebsen).

Risikogruppen

Ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht in den Endemiegebieten, vor allem für diejenigen Bevölkerungsgruppen, die ihr Trinkwasser aus freien Gewässern beziehen müssen und dieses weder durch Kochen noch durch Filtrieren aufbereiten.

Transmission/Vektoren

Die Übertragung von Dracunculus auf den Menschen kommt allein durch Verschlucken infizierter Kleinkrebse mit dem Trinkwasser zustande.

Prävention/Impfstoffe

Wichtigste Präventionsmaßnahme ist das Filtrieren (Maschenweite 0,15 mm) oder Abkochen des Trinkwassers. Die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelten erfolgreichen Strategien zur Bekämpfung der Dracunculose umfassen die Aufklärung und Versorgung der Bevölkerung mit sicherem Trinkwasser.

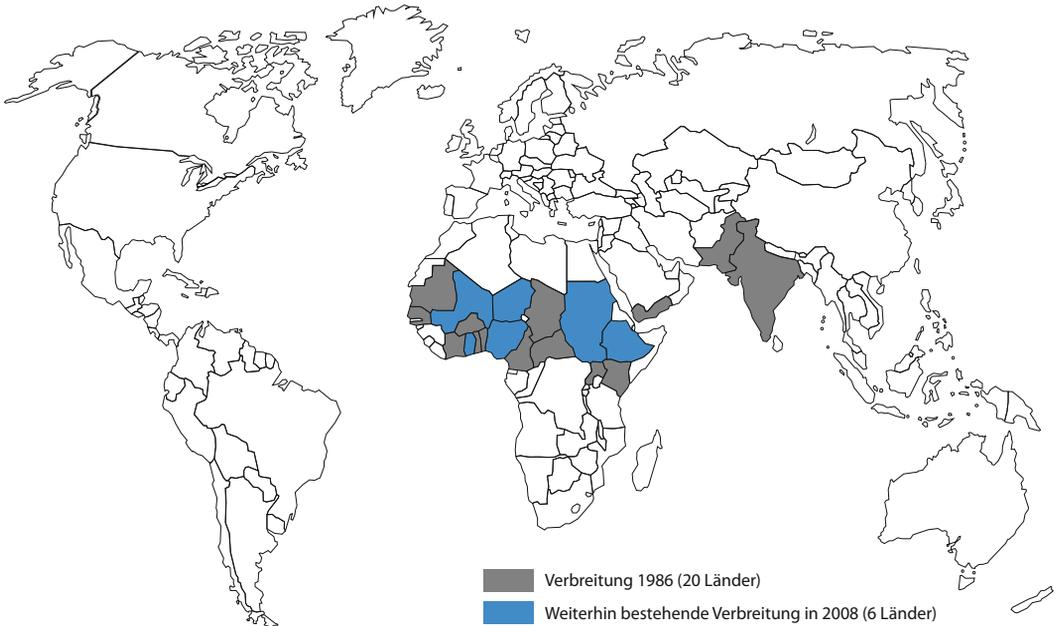
Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren, Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren existieren nicht; als fachlich qualifiziert anzusehen sind parasitologische und tropenmedizinische Institutionen.



▣ **Abb. 1.** Verbreitungsgebiet von *Dracunculus*

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/guineaworm/>
- WHO-World Health Organization: <http://www.who.int/topics/dracunculiasis/en/>

Schlüsselliteratur

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) Clinical Parasitology, 9th edn. Lea & Febiger, PhiladelphiaDysurie-Syndrom, 231
2. Despommier DD, Gwadz RW, Hotez PJ (1995) Parasitic Diseases. 3rd edn. Springer-Verlag, New York
3. Ruiz-Tiben E, Hopkins DR (2006). Dracunculiasis (Guinea worm disease) eradication. Adv Parasitol 61:275–309

Dreitagefieber

- ▶ **Cardioviren**
- ▶ **Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)**

Dugbe-Virus

- ▶ **Bunyaviren**

Dysurie-Syndrom

- ▶ **Staphylococcus (koagulasenegativ)**

Early-onset-Sepsis

- ▶ *Streptococcus agalactiae*

Eastern-Equine-Enzephalitis-Virus

- ▶ Alphaviren

Ebolavirus

- ▶ Filoviren

Echinokokken

PETER KERN

Erreger

Synonym(e)

Echinococcus (Rudolphi, 1801); Hundebandwurm, *Echinococcus granulosus* (Batsch, 1786); Kleiner Fuchsbandwurm; *Echinococcus multilocularis* (Leuckart, 1863); *Echinococcus oligarthus* (Diesing, 1863); *Echinococcus vogeli* (Rausch und Bernstein, 1972); *Echinococcus shiquicus*.

Erregerspezies

Echinococcus granulosus (Genotypen G1–G10 u. a. mit den vorläufigen Artbezeichnungen *E. granulosus sensu strictu* [G1–G3, Zwischenwirt Schaf], *E. equinus* [G4, Zwischenwirt Pferd], *E. ortleppi* [G5, Zwischenwirt Rind], *E. canadensis* [G6–G9, Zwischenwirt Schwein], sowie der möglichen neuen Art *E. felidis*); *E. multilocularis*; *E. shiquicus* (neue in China/Tibet beschriebene Art); *E. oligarthus* und *E. vogeli*, die südamerikanischen Erreger

Taxonomie

Klasse: *Cestoda*; Ordnung: *Cyclophyllidea*; Familie: *Taeniidae*; Gattung *Echinococcus*

Historie

Die zystische Echinokokkose war schon im Altertum als Erkrankung bei Menschen und Tieren bekannt; für die wassergefüllten Zysten in der Leber hat sich im 19. Jh. der Begriff „Hydatide“ eingebürgert (Rudolphi 1810). Die Herkunft der Zysten aus tierischem Gewebe wurde 1760 von Pallas (Leiden) erkannt, und wurde 1782 endgültig durch Goeze (Quedlinburg) nach-

gewiesen, der bei Zysten aus Tieren und Menschen die Protoskolizes beschrieb und als Bandwurmköpfe erkannte. Nachdem der Entwicklungszyklus des Parasiten durch die Infektion von Hunden mit Zysten aus Schafen von v. Siebold 1852 (Breslau) aufgeklärt war, wurde 1864 von Naunyn (Berlin) die Ätiologie der menschlichen Erkrankung durch Infektion von Hunden mit Material aus infizierten menschlichen Lebern bewiesen. Die chirurgische Entfernung der Zysten war schon im 16. Jahrhundert erstmalig erfolgreich. Bei günstiger Lokalisation der Zysten in Leber, Lunge oder anderen Organen galt die Krankheit schon früh als prinzipiell heilbar. Die eigentliche Erforschung begann daher im 19. Jahrhundert und geht auf die Untersuchungen von Siebold, Haubner, Leuckart, Küchenmeister u. a. zurück. Dabei stellte sich heraus, dass die im Menschen sowie in herbivoren und omnivoren Säugetieren parasitierenden Larven derselben Art angehören und dass für diese in erster Linie der Haushund als Endwirt dient. Seitdem wurden zahlreiche Subspezies und Varianten beschrieben, so der *E. granulosus sensu strictu* mit dem Haushund als Endwirt und domestischen Ungulaten als Zwischenwirt, der sich in Europa entwickelte und dann weltweite Verbreitung erfuhr. Im arktischen Nordamerika kommt *E. granulosus* mit dem Endwirt Wolf und wild lebenden Wiederkäuern als Zwischenwirt vor. McManus und Thompson (2008) haben vorgeschlagen, die unterschiedlichen biologischen und genetischen Eigenschaften von *E. granulosus* weiter aufzugliedern. Danach werden der Granulosus-Gruppe als weitere (Sub-)Arten *E. ortleppi*, (G5, Zwischenwirt Rind), *E. equinus* (G4, Zwischenwirt Pferd) und *E. canadensis* (G7, Zwischenwirt Schwein) zugeordnet. *E. felidis* ist eine neue Art, die 2009 beschrieben wurde. Eine abschließende taxonomische Zuordnung für den gesamten Komplex steht noch aus.

E. multilocularis ist seit ca. 150 Jahren bekannt. „Unitarier“ und „Dualisten“ stritten sich lange Zeit um die Frage, ob der „alveoläre Echinococcus“ lediglich eine besondere Wuchsform der Larve von *E. granulosus* repräsentiert oder es sich um eine eigene Spezies handelte. Erst durch die Untersuchungen von Rausch in Alaska und Vogel auf der Schwäbischen Alb vor etwa 60 Jahren konnte die Eigenständigkeit des *E. multilocularis* als eigene Art nachgewiesen und damit der Streit beendet werden. Zwei weitere Arten treten in Südamerika auf (*E. oligarthus* und *E. vogeli*), kürzlich wurde eine neue Art in Shiqu/Tibet (*E. shiquicus*) identifiziert.

Morphologie

Sehr kleine Bandwürmer (Länge 1,2–7 mm) mit zweiwirtigem Entwicklungszyklus. Die im Darmtrakt des Endwirts parasitierenden adulten Bandwürmer besitzen einen mit vier Saugnäpfen und zwei Hakenkränzen am Rostellum ausgestatteten Skolex. Die Adulten der verschiedenen Arten unterscheiden sich in Körperlänge, Anzahl, Länge und Form der Haken, Anzahl der Proglottiden und Testes u. a. Merkmalen. Die Larven (Finnen, bei *E. granulosus* auch Hydatiden genannt) sind Organparasiten der Zwischenwirte (herbivore und omnivore Säugetiere, Mensch) und unterscheiden sich morphologisch (zystisch, alveolär oder polyzystisch). Im Inneren der blasenförmigen Finnen entwickeln sich die Protoskolizes, aus denen im Endwirt die Adultwürmer hervorgehen.

E. granulosus: 2–7 mm langer Bandwurm mit 2–7 mm langer Strobila, im Darm des Hundes u. a. Carnivoren, mit 37–42 µm langen großen und 29–34 µm langen kleinen Haken am Rostellum, 3–4 (–6) Proglottiden und einem Uterus mit seitlichen Aussackungen.

E. multilocularis: 1,2–3,7 mm langer Bandwurm im Darm von Rotfuchs (*Vulpes vulpes*) und anderen Carnivoren, mit ca. 31 µm langen großen und ca. 27 µm langen kleinen Haken am Rostellum, 4–5 (2–6) Proglottiden und einem sackförmigen Uterus. Die Larve vom alveolären Typ stellt ein Gebilde aus vielen kleinen Kämmerchen (multi loculus) dar, das infiltrativ durch exogene Sprossung weiter wuchert. Einzelbläschen sind nur wenige Millimeter groß, bestehen aus einer gallertartigen Matrix im Inneren und enthalten die von der Keimschicht gebildeten Protoskolizes.

E. oligarthrus: Kleine Bandwürmer von 1,9–2,9 mm Länge mit drei Proglottiden; gravide Proglottide mit sackförmigem Uterus.

E. vogeli: 3,9–5,6 mm langer Bandwurm mit drei Proglottiden und gravidem Uterus ohne Seitenzweige oder Aussackungen.

Genom

Das Echinococcus-Genom ist weitgehend entschlüsselt. (Hinweise zu den Netzwerken ► Web-Adressen).

Vermehrung

Die im Darm des Endwirts parasitierenden adulten Würmer enthalten in ihren graviden Proglottiden 500–1000 Eier vom Taenientyp (32–39 × 24–26 µm). Die Anzahl der Eier hängt von der Wirtsspezies und vom Alter der Infektion ab; diese beträgt bei jungen Würmern 200–500/Glied, geht später aber drastisch zurück. Nach Ausscheidung der Eier mit dem Kot und oraler Aufnahme durch einen Zwischenwirt schlüpft die Larve (Onkosphäre) und dringt in die Darmwand ein. Aus der Onkosphäre entwickelt sich ein blasenförmiges Gebilde, das expansiv zur Zyste heranwächst und im Inneren Protoskolizes enthält. Die weitere Vermehrung erfolgt erregerabhängig durch endogene bzw. exogene Sprossung. Der Endwirt infiziert sich

durch Verzehr von Protoskolizes enthaltenden Zysten. Infertil ist eine Zyste, wenn keine Brutkapseln gebildet werden. In seinem Darmtrakt entsteht aus jedem Protoskolex ein adulter Bandwurm.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die erwachsenen Würmer verursachen im Endwirt keine nennenswerten Symptome. Mit einer immunologisch inerten Lamellarschicht kapselt sich die Larve vollständig im jeweiligen Wirtsorgan ab und wird daher vom Immunsystem nur erkannt, wenn die Integrität dieser Hülle (Endozyste) verletzt ist. Der Wirt umschließt die sich bildende Blase mit Granulationsgewebe. Das Wachstumsverhalten der Larve im Zwischenwirt ist bei jeder Art verschieden. Kennzeichen der *E. granulosus*-Larve ist das benigne Wachstum durch endogene Sprossung, während die *E. multilocularis*-Larve durch exogene Sprossung infiltrativ in das befallende Organ und das benachbarte Gewebe einwuchert und über Blut- oder Lymphwege Fernmetastasen setzt. Die Aufteilung in separate Krankheitsbilder begründet sich daher mit dem biologischen Verhalten des Erregers im Zwischenwirt.

Erkrankungen

1. Alveoläre Echinokokkose

Synonym(e)

E. multilocularis-Infektion; Die Bezeichnung *E. alveolaris* ist veraltet und sollte auch im klinischen Kontext nicht mehr verwendet werden.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt wahrscheinlich mehr als 10–15 Jahre.

Leitsymptome

Hepatomegalie, Oberbauchbeschwerden, Ikterus; Zeichen einer konsumierenden Erkrankung.

Symptome

Primärer Ansiedlungsort der *E. multilocularis*-Larve beim Menschen ist in 98 % der Fälle die Leber. Das langsame Wachstum der Geschwulst verursacht in der Regel keine Symptome. Typisch ist daher, dass die Erkrankung häufig zufällig festgestellt wird. In fortgeschrittenen Stadien bestehen Allgemeinsymptome (B-Symptome, z. B. Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, Müdigkeit). Diese erwecken den Verdacht auf eine maligne Erkrankung. Mit der Kompression wichtiger Gefäße in der Leber können weitere Symptome (Ikterus, Ösophagusvarizen, Caput Medusae) hinzutreten. Das Einwuchern in benachbarte Organe verursacht weitere Krankheitszeichen (Zwerchfell, Perikard, Mammae, Haut u. a.). Auch drainierende Lymphknoten werden besiedelt. Bei hämatogener oder lymphogener Streuung kann eine Ansiedlung in allen Organen (zentrales und peripheres Nervensystem, Knochen, Herz u. a.) erfolgen. Die Ausdehnung der parasi-

tären Geschwulst in der Leber und in weiteren Organen wird mit der PNM-Einteilung (WHO-Klassifikation der alveolären Echinokokkose) erfasst. In Anlehnung an das TNM-System für Lebertumore wird das anatomische Ausbreitungsmuster beschrieben. P 1–4 bezeichnet die parasitäre Läsion in der Leber, N die Beteiligung benachbarter Organe, einschließlich der Lymphknoten und M den Befall weiterer Organe durch Fernmetastasierung. Die Stadieneinteilung I–IV gruppiert die unterschiedlichen Ausprägungen.

Pathophysiologie

Nach dem Schlüpfen der Onkosphäre im Dünndarm gelangt die Larve über die Vena porta in die Leber und siedelt sich häufig im rechten Leberlappen an. Über viele Jahre entwickeln sich eine oder mehrere Läsionen, die jeweils aus vielen winzigen Bläschen (Durchmesser 1–3 mm) bestehen, im Schnittpräparat kompakt imponieren und morphologische Ähnlichkeit mit Alveolen haben. Die Hohlräume sind angefüllt mit einer gallertigen Masse. Wesentliches Kennzeichen ist das infiltrative Wachstum der Larve und die geringe Abwehr seitens des Wirtsorganismus. Beim Menschen finden sich sehr selten Protoskolizes. In der modernen Bildgebung (Magnet-Resonanz-Tomographie) sind die traubenförmigen Formationen charakteristisch. Eingebettet und durchzogen wird die Geschwulst von derbem, wenig strukturiertem Bindegewebe mit Fremdkörper-Riesenzellen und einem schmalen Lymphozytensaum. Am Rande sind Kalkeinlagerungen häufig. Mit pilzähnlichen Fortsätzen wuchert die Larve durch den Bindegewebspanser hindurch in das noch unbeteiligte Gewebe ein und durchbricht die Organgrenze. Die Größe der Läsion kann sehr unterschiedlich sein, z. B. kleine, weit über die Leber verteilte Knötchen (Durchmesser 1–2 cm) bis zum riesigen Konglomerattumor, der sich über mehrere Lebersegmente erstrecken kann. Bei einem Teil der Patienten entsteht im Zentrum der Läsion eine Zerfallshöhle, die in der Bildgebung als „Pseudozyste“ imponiert. Der Inhalt besteht aus Zelldetritus und Gallenflüssigkeit, selten kann die Nekrosehöhle auch sekundär bakteriell besiedelt sein. Ein besonderes Kennzeichen der äußerst widerstandsfähigen, vitalen Larve von *E. multilocularis* ist daher ihre ungebremste Proliferation am Rande des an Größe zunehmenden Tumors. Dies kann indirekt durch die verstärkte Aufnahme von Fluorodesoxyglukose in der Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET) visualisiert werden. Unter der spezifischen Therapie mit Benzimidazolen (Albendazol oder Mebendazol) unterbleibt die Proliferation und die Glukoseaufnahme im PET verschwindet. Somit gibt die Untersuchung Hinweise auf die Vitalität der Larve. Leider ist die Penetration der Benzimidazole in den alveolären „Tumor“ eingeschränkt, so dass es nach Absetzen der Therapie häufig zum Rückfall kommt.

Immunantwort

In den vergangenen Jahren wurden wesentliche neue

Erkenntnisse zu molekularen Vorgängen am Modell der *E. multilocularis*-Infektion erarbeitet. Dabei nutzt der Parasit Wachstumssignale des Wirts für die eigene Proliferation und moduliert die Wirtsantwort. Aufgrund des infiltrativen Wachstums ist in der Regel eine humorale Immunantwort nachweisbar. Die zelluläre Immunantwort wird blockiert. Es findet sich eine extrem starke IL-10-Expression, welche möglicherweise die langfristige Persistenz des Erregers erklärt. Eine effektive Immunabwehr ist nur in seltenen Fällen belegt. In diesen Fällen erfasst man morphologisch eine abgestorbene Läsion („died-out-lesion“). Es ist allerdings unklar, unter welchen Bedingungen der Wirt den Erreger in dieser Weise abwehren kann. Das Vorkommen bestimmter HLA-Merkmale scheint dabei eine Rolle zu spielen. Ein defektes Immunsystem lässt die ungebremste Proliferation der Larve und Ausbreitung im Wirtsorganismus zu. Patienten mit HIV-Infektion oder anderen Immundefekten sterben an der alveolären Echinokokkose. Eine falsch positive humorale Immunantwort findet sich bei Personen in typischen Endemiegebieten, ohne dass der bildmorphologische Nachweis einer Echinokokkus-Läsion geführt werden kann. Ob dies Ausdruck der Immunität ist oder lediglich die höhere Schwelle der betroffenen Personengruppen im Testsystem widerspiegelt, ist unklar.

Differenzialdiagnose

Hepatozelluläres Karzinom, große Lebermetastasen mit Verkalkungen und zentralen Nekrosehöhlen. Frühe Manifestationen können als Hämangiom imponieren. Vollständig verkalkte Läsionen werden extrem selten beobachtet. Der makroskopische und histopathologische Nachweis der *E. multilocularis*-Larve ist beweisend. Moderne molekulare Verfahren helfen heute bei der Differenzierung der Spezies. Eine diagnostische Punktion ist nicht nur wegen der Möglichkeit der Verschleppung von Larvengewebe obsolet, die Punktionsausbeute ist immer gering, da der umschließende Bindegewebspanser die Punktionsnadel abgleiten lässt und geeignetes Material nicht gewonnen werden kann.

2. Zystische Echinokokkose

Synonym(e)

E. granulosus-Infektion; Hydatidose. Die Bezeichnung *E. cysticus* ist veraltet und sollte auch im klinischen Kontext nicht mehr verwendet werden.

Inkubationszeit

Eine Inkubationszeit von mehr als 5 Jahren wird angenommen.

Leitsymptome

Hepatomegalie, Druckgefühl im rechten Oberbauch, Lungenrundherde; durch Kompression wichtiger Strukturen oder Gefäße organspezifische Symptome, z. B. Ikterus, Hämoptysen.

Symptome

Primärer Ansiedlungsort der *E.-granulosus*-Larve ist in 75 % der Fälle die Leber, in weiteren 20 % die Lunge, jedes weitere Organ kann jedoch singular betroffen sein. Häufig wird die Zyste zufällig bemerkt. Je nach Zahl, Größe und Lokalisation der Zysten ist das Krankheitsbild äußerst vielfältig. Die Organmanifestation erklärt daher die im Vordergrund stehende Symptomatologie und kommt in eigenen Krankheitsbezeichnungen zum Ausdruck: z. B. Leberechinokokkose, Lungenechinokokkose, Knochenechinokokkose. Es können solitäre, aber auch multiple Zysten in einem Organ festgestellt werden und es können mehrere Organe gleichzeitig befallen sein. Fieberhafte Sekundärinfektionen, Abszesse, Fistelungen können auftreten. Gefürchtet ist die Zystenruptur, die zudem zu einer „sekundären Echinokokkose“ führt, da sich aus den freigesetzten Protoskolizes neue Zysten bilden können.

Zystische Leberechinokokkose: Pathognomonisch sind scharf begrenzte Zysten mit wabenförmiger Binnenstruktur im Ultraschallbild. Die sonografischen Stadien kennzeichnen den unterschiedlichen Entwicklungsstand der Zyste und bilden die Basis für die weitverbreitete WHO-Klassifikation der Leberzysten (CL, CE1 bis CE5). Hierbei werden aktive, transitorische und inaktive Zysten unterschieden. Bei Ruptur der Zysten in die Bauchhöhle kann sich eine lebensbedrohliche Peritonitis entwickeln. Kompression der ableitenden Gallenwege führt zum posthepatischen Ikterus, bei Ruptur einer Zyste in das Gallenwegssystem kommt es zur Entleerung des Zysteninhalts und bei Passage von kleinen Tochterzysten durch die Papilla Vateri zum Nachweis von gelblichen, weintraubenähnlichen Zysten im Stuhl. Bei Keimazension entwickelt sich häufig eine sekundär bakterielle Cholangitis.

Zystische Lungenechinokokkose: Die tennisball- bis kindskopfgroßen Zysten sind scharf begrenzt und verursachen selten klinische Symptome. Diese treten bei Anschluss einer Zyste an das Bronchialsystem auf, z. B. hohes Fieber, Eosinophilie, pulmonale Infiltrate, langwierige Hämoptysen.

Manifestation in anderen Organen: Bei Befall von Knochen und Muskulatur treten pathologische Frakturen auf. Kardiale Symptome bei Herzbefall, neurologische Symptome bei ZNS-Befall.

Pathophysiologie

Nach dem Schlüpfen der Onkosphäre im Dünndarm gelangt die Larve in die Leber bzw. in die Lunge. Langsam wächst der Parasit zu einer Zyste heran und wird von einer Wirtskapsel umschlossen. In den bildgebenden Verfahren imponiert daher die scharf begrenzte Raumforderung. In den Wandabschnitten kann es zur Kalkeinlagerung kommen. Gemeinsames Kennzeichen ist das langsame, expansive Wachstum von wenigen Zentimetern Durchmesser bis zur Größe eines

Kindskopfes. Die Zyste enthält eine wasserklare Flüssigkeit und steht unter beträchtlichem Druck. In der Zyste bilden sich Tochterzysten. Bei ungünstiger Lage, spontan oder nach Trauma können die Zysten rupturieren. Der Austritt der antigenreichen Flüssigkeit führt zu einer anaphylaktischen Reaktion, die lebensgefährlich werden kann. Bei Ruptur der Zysten kollabiert die Endozyste. Zysten imponieren als „Wasserlilien“, wenn Luft in die bindegewebige Kapsel eindringt. Die Perizyste besteht aus bindegewebigen Lagen des Wirts, die sich konzentrisch um den Parasiten zu einer festen Hülle formen. Man rechnet grob mit einem Zuwachs des Zystendurchmessers von etwa 1 cm/Jahr. Nicht selten kommt es aber spontan zu einem Sistieren des Wachstums, dem Absterben der Larve und zu regressiven Veränderungen mit vollständiger Verkalkung. Im Gegensatz zur alveolären Echinokokkose ist eine verstärkte Glukoseaufnahme in der Perizyste mittels PET-CT nicht darstellbar.

Immunantwort

Es ist derzeit unbekannt, warum die humorale Immunantwort bei lange bestehender Infektion und ausgeprägtem Befall so träge reagiert. Erst bei Platzen einer Zyste und nachfolgender allergischer Reaktion werden hochtitrige Antikörper nachweisbar. Die zelluläre Immunantwort ist bislang bei der persistierenden Infektion widersprüchlich.

Differenzialdiagnose

Leberzysten: Benigne Leberzysten können mit den WHO-Stadien CL und CE1 verwechselt werden. Stadium CE2 ist pathognomonisch für die zystische Echinokokkose. Beim transitorischen Stadium CE3 bestehen gleichzeitig degenerierte neben viablen Anteilen. In den Stadien 4 und 5 ist die Degeneration unterschiedlich weit fortgeschritten. Die Differenzialdiagnose schließt daher verkalkte Hämatome oder Abszesse, aber auch Leberfiliae ein.

Lungenzysten: Form und Struktur des Rundherdes sind typisch, nach Ruptur kann sich eine Luftsichel bilden und als Kaverne imponieren. Nach Ruptur kommt es zur eosinophilen Pneumonie.

3. Polyzystische Echinokokkose

Synonym(e)

E.-ligarthrus-Infektion, *E.-vogeli*-Infektion.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Hepatomegalie, abdominelle Symptome.

Symptome

Kennzeichen dieser seltenen, nur in Mittel- und Südamerika auftretenden Echinokokkose ist die polyzystische Ausprägung in den hauptsächlichlichen Manifesta-

tionsorganen Leber und Abdomen. Die Erkrankung wurde nur im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Pathophysiologie

Echinococcus oligarthrus: Die Larve im Zwischenwirt gehört wie diejenige von *E. vogeli* zum polyzystischen Typ, besitzt die Tendenz zur Septierung und Vielkammrigkeit. Die bis zu 5 cm messenden Einzelbläschen sind von Flüssigkeit gefüllt und enthalten Protoskolizes. Befallen werden in erster Linie innere Organe und Muskulatur. Bisher wurden Finnen erst einmal bei einem Menschen (Fehlzwischenwirt) in Venezuela nachgewiesen, bei dem sich die Finne intraorbital entwickelt hat.

Echinococcus vogeli: Die Finnen sind polyzystisch und ähneln denjenigen von *E. oligarthrus*. Differenzialdiagnostisch lassen sich die Finnen durch die Größe der Haken am Rostellum der Protoskolizes unterscheiden. Die großen Haken von *E. vogeli* haben Abmessungen von 39,1–43,9 µm, die kleinen von 30,4–36,5 µm, während die entsprechenden Werte für *E. oligarthrus* 25,9–27,9 µm und 22,6–29,5 µm betragen. Die Infektion des Menschen (Fehlzwischenwirt) mit *E. vogeli* ist beschrieben. Bevorzugter Ansiedlungsort der Finnen ist die Leber. Diagnostisch können bildgebende Verfahren hilfreich sein; serologische Verfahren sind bisher nicht verfügbar.

Differenzialdiagnose

Unklare Lebertumore, hepatozelluläres Karzinom.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum für die Antikörperdiagnostik, Biopsiematerial zur mikroskopischen bzw. molekularen Diagnostik, Zysteninhalt.

Diagnostische Verfahren

E.-multilocularis-Infektion

Allgemeine Labordiagnostik: Das Blutbild ist selten diagnostisch aufschlussreich. Eine Eosinophilie findet sich nicht. Bei fortgeschrittenen Läsionen besteht ein Transaminasenanstieg. Die globalen Leberfunktionen sind nicht beeinträchtigt. Hingegen kann die Erhöhung des Gesamt-IgE Hinweis auf eine aktive Infektion oder fortbestehende Aktivität der Larve sein.

Bildgebende Diagnostik: Bildgebende Verfahren sind für die Diagnose entscheidend. Im Ultraschall, Computer- oder im Kernspintomogramm stellt sich die Läsion als traubenförmiger Tumor mit spritzerartigen Randverkalkungen dar. Typischerweise ist der Herd unscharf vom übrigen Lebergewebe abgegrenzt und wuchert ggf. in das benachbarte Gewebe ein. Man unterscheidet die tumorartige, solide Wuchsform, die der alveolären Echinokokkose den Namen gegeben hat und die ebenfalls tumorartige, jedoch zentral nekrotische Läsion. Der Eindruck der zystischen Raumforde-

rung führt immer wieder zur Verwechslung mit der zystischen Echinokokkose. Häufig wird zunächst ein hepatozelluläres Karzinom oder eine zerfallende Lebermetastase vermutet. Vor einer diagnostischen Punktion sollte dringend eine serologische Abklärung erfolgen. Das kombinierte PET-CT kann Aufschlüsse über die Aktivität und damit auch Vitalität des Parasiten geben. Die Untersuchung eignet sich zur Verlaufskontrolle unter Therapie.

Immundiagnostik: In mehr als 90 % der Fälle lassen sich mit unterschiedlichen Testbestecken (indirekter Hämagglutinationstest, ELISA, Immunoblot unter Verwendung von Rohantigen, chromatographisch gereinigtem Em2 oder rekombinanten Antigenen Em10, Em18 oder EmII/3-10) spezifische Antikörper nachweisen. Meist gelingt auch die Speziesdifferenzierung. Kreuzreaktionen mit anderen Helminthen-Antigenen kommen vor.

Molekulare Verfahren: Verschiedene Gensonden stehen zur Verfügung und erlauben heute eine Differenzierung der unterschiedlichen Spezies. Die Validierung für die klinische Diagnostik steht jedoch noch aus.

Makro- und mikroskopische Untersuchung: Das Operationspräparat erweckt den Eindruck einer malignen Geschwulst. Erst die mikroskopische Untersuchung mit PAS-Reaktion identifiziert die Larve zweifelsfrei. Im Menschen als Fehlzwischenwirt entwickelt die Larve selten Protoskolizes und bleibt daher „infertil“. Häkchen können daher im Punktat oder im Operationspräparat mikroskopisch nicht nachgewiesen werden.

E.-granulosus-Infektion

Allgemeine Labordiagnostik: Das Blutbild kann diagnostisch aufschlussreich sein. Häufig findet sich eine moderate Eosinophilie, nach Zystenruptur imponiert eine Hypereosinophilie mit zugleich starker Vermehrung des Gesamt-IgE. Leberenzymveränderungen und Hyperbilirubinämie werden bei ausgedehntem Befall oder ungünstiger Lokalisation beobachtet. Die Lungenfunktion kann bei der Lungenechinokokkose eingeschränkt sein.

Bildgebende Diagnostik: Bei der zystischen Echinokokkose sind bildgebende Verfahren für die Diagnose entscheidend. Im Ultraschall, Computer- oder im Kernspintomogramm kann die Zyste in den unterschiedlichen Stadien dargestellt werden. Hilfreich für die Einteilung der Leberzysten ist die WHO-Klassifikation. Danach werden aktive von inaktiven Zysten unterschieden. Beide Formen können in der Leber parallel nebeneinander bestehen. Bei der Übergangsform (CE3) können neue Zysten bzw. Tochterzysten heranwachsen oder aber regressive Veränderungen eintreten.

Immundiagnostik: Nur in etwa 60 % der Fälle lassen sich mit unterschiedlichen Testbestecken (indirekter Hämagglutinationstest, ELISA, Immunoblot unter

Verwendung von Rohantigen [Hydatidenflüssigkeit] oder rekombinantem Antigen B) spezifische Antikörper nachweisen. Gerade bei Lungenzysten bleibt die Serologie bis zur Ruptur der Zyste negativ. Falsch positive serologische Reaktionen finden sich regelmäßig bei der alveolären Echinokokkose.

Molekulare Verfahren: Verschiedene Gensonden stehen zur Verfügung und erlauben heute die Differenzierung der unterschiedlichen Spezies. Die Validierung für die klinische Diagnostik steht jedoch noch aus.

Makro- und mikroskopische Untersuchung: Die wasserklare Flüssigkeit in der Zyste ist pathognomonisch für eine Echinokokkuszyste (*E. granulosus*). Mit der mikroskopischen Untersuchung werden Protoskolizes nachgewiesen. In Material aus degenerierten Zysten können nativ und mittels PAS-Reaktion Häkchen nachgewiesen werden. Selten sind die Zysten infertil. Dann können Häkchen mikroskopisch nicht nachgewiesen werden.

Befund / Interpretation

E.-multilocularis-Infektion: Die Interpretation der bildgebenden Befunde ist in ausgewiesenen Behandlungszentren unkritisch. Das weite Spektrum der morphologischen Veränderungen kann gut eingegrenzt werden. Das seltene Auftreten der Erkrankung erschwert jedoch die Interpretation andernorts und verleitet zur unsachgemäßen invasiven Diagnostik.

Der Immundiagnostiker ist mit der alleinigen Interpretation der serologischen Befunde überfordert. Die Speziesdifferenzierung ist nur in Kenntnis der klinischen und der morphologischen Befunde möglich.

E.-granulosus-Infektion: Bildgebende Befunde bei der Ultraschalluntersuchung der Leber sind pathognomonisch für die Erkrankung (WHO-Stadien CE1 und CE2). Bei anderen Stadien sind Vorkenntnisse und nähere klinische Angaben erforderlich. Die Morphologie der Zysten in anderen Organen gleicht den Leberzysten, dennoch ist die Befundinterpretation nur mit den genauen klinischen Angaben möglich. Bei akzidenteller Punktion einer Zyste trägt die wasserklare Flüssigkeit mit mikroskopischem Nachweis von Protoskolizes zur eindeutigen Diagnosestellung bei. Der Anteil von Bilirubin gibt Aufschluss über die eingetretene Arrosion der Gallengänge. Immundiagnostisch stellt die zystische Echinokokkose eine Herausforderung dar. Denn häufig finden sich bei morphologisch klaren Befunden negative Resultate. Beweisend ist die makroskopische und mikroskopische Untersuchung des Operationspräparates.

E.-oligarthus-Infektion und *E.-vogeli*-Infektion: Es sind nur wenige Krankheitsfälle in der Weltliteratur beschrieben. Für die Diagnose sind die bildgebenden Befunde und die moderne molekulare Diagnostik entscheidend.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Alveoläre Echinokokkose

Operation: Therapie der Wahl ist die radikale Operation bei umschriebener, eher peripher liegender Läsion in der Leber. Der Absetzungsrand sollte 2 cm im Gesunden liegen. Die medikamentöse Nachbehandlung mit Albendazol oder Mebendazol über ein Minimum von 2 Jahren vermindert das Rezidivrisiko. Palliative Operationen sind zu vermeiden, da die alleinige dauerhafte medikamentöse Therapie zu einer guten Stabilisierung führt und Folgeschäden nach Operation vermeidet.

Medikamentöse Therapie (anti-infektive Therapie): Die alleinige Therapie mit Albendazol oder Mebendazol führt bei Inoperabilität zur Konsolidierung und Regression durch Sistieren des Parasitenwachstums. Beide Medikamente wirken ausschließlich parasitostatisch. Die Therapie muss nach derzeitigem Kenntnisstand daher lebenslang fortgesetzt werden. Von einer Behandlung in Zyklen wird abgeraten, da das Larvenwachstum nur unter dauerhafter medikamentöser Suppression unterbunden wird.

Interventionelle Behandlung: Bei ausgedehntem Organbefall und Komplikationen sind minimal-invasive Maßnahmen entscheidend. Hierzu zählen u. a. die Einlage von Stents, die Entlastung von Nekrosehöhlen oder die Versiegelung neu gebildeter Hohlräume.

Lebertransplantation: Eine Lebertransplantation ist nur bei zusätzlicher Leberschädigung durch andere Erkrankungen zu erwägen. Bei einem sehr ausgedehnten Befall der Leber (auch ohne Übergreifen auf andere Organe) bietet die Transplantation keinen zusätzlichen Vorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie und ist durch die notwendige Immunsuppression mit einem hohen Rezidivrisiko behaftet. Die dauerhafte Nachbehandlung mit Benzimidazolen ist erforderlich.

Zystische Echinokokkose

In den vergangenen 10 Jahren hat sich ein erheblicher Wandel der therapeutischen Strategien bei der zystischen Leberechinokokkose ergeben. Während früher die Operation als Behandlung der ersten Wahl galt, wird sie heute nur noch in Ausnahmefällen bei bestimmten morphologischen Zystenstadien oder Komplikationen durchgeführt.

Bei gut zugänglichen Leberzysten und bestimmten morphologischen Zystenstadien (CL und CE1) kann die so genannte Punktion-Aspiration-Instillation-Reaspirationsmethode (PAIR) nach Filice und Brunetti (1997) zur Anwendung kommen. Die Technik wurde weiterentwickelt, sodass auch Zysten im Stadium CE2 mit dieser minimal-invasiven Technik behandelt werden können: Zunächst erfolgt die ultraschallgesteuerte Punktion der Zyste, die Entnahme und parasitologische Analyse des Zysteninhalts, das Einbringen der skoliziden Lösung (70–90 %iger Alko-

hol oder 15–20 %ige NaCl-Lösung) und die Reaspiration nach kurzer Inkubationszeit. Die verwendeten Punktionsinstrumente und Katheter variieren je nach vorliegendem Befund. Die Behandlung sollte ausschließlich in ausgewiesenen Zentren erfolgen. Die medikamentöse Therapie der zystischen Echinokokkose mit Mebendazol oder Albendazol ist ein weiterer wesentlicher Pfeiler des therapeutischen Konzeptes. Nach einer kurativen Operation wird die Behandlung für drei Monate empfohlen. Die medikamentöse Therapie ist zwingend vor, während und nach dem PAIR-Verfahren durchzuführen.

Auch die alleinige medikamentöse Therapie ist in verschiedenen Behandlungszentren möglich und führt nach Monaten zur Degeneration der Zyste und zur Ausheilung der Erkrankung. Beide Anthelmintika sind in der Lage, die Keimschicht des Parasiten und die Protoskolizes abzutöten. Eine Behandlungsphase von 3–6 Monaten mit Albendazol in einer Tagesdosis von 10–15 mg/kg KG wird empfohlen. Es besteht die Auffassung, dass mit der medikamentösen Therapie der hohe Binnendruck in der Zyste vermindert werden kann und damit das Risiko einer Aussaat während eines Eingriffs verhindert werden kann. Dies ist jedoch nicht durch Studien belegt, so daß die WHO-Empfehlung weiterhin Gültigkeit hat, die präoperative/präinterventionelle Vorbehandlung mit Anthelmintika auf wenige Tage zu beschränken (WHO 1996). Je nach Organlokalisierung kann eine langfristige Dauerbehandlung erforderlich sein (Knochen- und Weichteilechinokokkose). Zur Therapiekontrolle können Spiegelbestimmungen der Anthelmintika durchgeführt werden. Allerdings ist nicht nachgewiesen, inwieweit die Medikamentendosis mit einer effektiven Kontrolle des Parasitenwachstums *in vivo* korreliert. Die Kombinationstherapie mit Praziquantel wird seit Kurzem in einigen Zentren favorisiert. Praziquantel hat jedoch keinen Einfluss auf die Endozyste, daher erscheint diese Therapie nicht ausreichend begründet.

Resistenz

E. multilocularis: Benzimidazole entfalten bei der *E. multilocularis*-Infektion eine ausschließlich parasitostatische Wirkung. Die zellulären Zielmoleküle für Benzimidazole sind Tubuline als essenzielle Komponenten des Zytoskeletts. Eine unterschiedliche Empfindlichkeit des Echinococcus-Tubulins für Benzimidazole könnte Anlass für eine Medikamentenresistenz sein, spielt aber klinisch keine Rolle.

E. granulosus: Eine Resistenz gegenüber Benzimidazolen ist bisher nicht beschrieben.

Epidemiologie

Verbreitung

Die durch *E. multilocularis* verursachte Zoonose ist in ihrer Verbreitung auf die Nordhalbkugel beschränkt. Zu den klassischen Endemiegebieten in Europa zählen Ostfrankreich, die Nordschweiz, Süddeutschland

und der Westen Österreichs. Neue Regionen sind Tschechien, Slowakei, Polen und die baltischen Staaten. Über Bulgarien und die Türkei erstreckt sich das Endemiegebiet nach Osten bis nach Sibirien. Zentralasien sowie China/Tibet sind stark betroffen (höchste Prävalenzraten weltweit, regional bis zu 8 %). Weiterhin ist der Erreger auf Hokkaido in Japan, in Alaska und Kanada beheimatet. Auch die zentral gelegenen nördlichen Staaten der USA gelten als Verbreitungsgebiet. Krankheitsfälle sind dort aber nie aufgetreten. Der aktuelle Trend zeigt die Zunahme der infizierten Fuchspopulationen in Europa, so dass das Infektionsrisiko für den Menschen zunehmen könnte (► Abb. 1 und ► Abb. 2).

Als Zoonose weist die durch *E. granulosus* verursachte Form der zystischen Echinokokkose eine weltweite Verbreitung auf. Nach dem Rückgang der Inzidenzen in den Mittelmeerländern sowie in Mittel- und Südamerika weisen aktuelle Berichte auf eine hohe Infektionsrate in China/Tibet hin. Autochthone Infektionen kommen auch in Mitteleuropa vor. Mit Spannung wird die Auftrennung in unterschiedliche Genotypen und deren Bedeutung für die Infektionsrate beim Menschen erwartet.

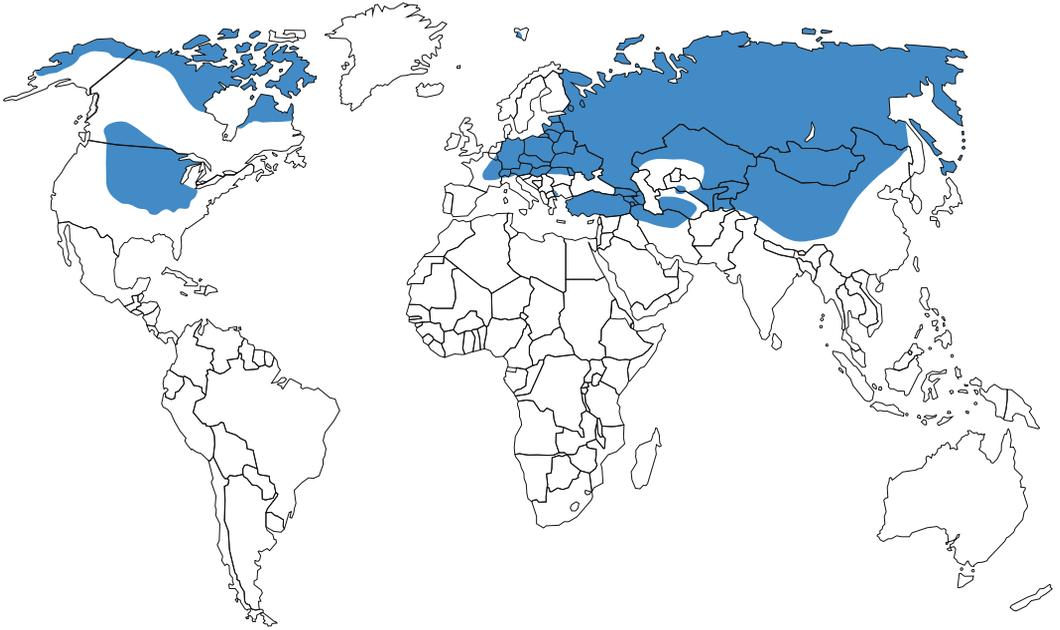
Die zwei weiteren humanpathogenen Erreger (*E. vogeli* bzw. *E. oligarthrus*) sind auf Lateinamerika beschränkt. In der Weltliteratur sind nur ca. 150 Infektionen beim Menschen dokumentiert.

Wirtsbereich / Reservoir

E. multilocularis: In Mitteleuropa ist der Rotfuchs (*Vulpes vulpes*) der Hauptwirt mit Befallsraten für *E. multilocularis*, die in den Endemiegebieten die 50 %-Marke weit übersteigen. In arktischen Gebieten spielt der Eisfuchs (*Alopex lagopus*) eine wichtige Rolle. Daneben fungieren Haushund und Katze, aber auch andere Caniden (Marderhund, Wolf u. a.) als Endwirt. Geeignete Zwischenwirte sind Nagetiere aus der Familie *Cricetidae* (Feldmaus, *Microtus arvalis*) als der in Mitteleuropa wichtigsten Art. Andere *Microtus*-Arten, Rötelmäuse, Bisamratte, Lemminge, aber auch Hausmaus, Wanderratte und andere Nagetiere sind ebenfalls suszeptibel für das Larvenstadium von *E. multilocularis*. Füchse sind äußerst anpassungsfähig und haben sich inzwischen in den Großstädten etabliert. Nach jüngsten Untersuchungen nimmt die Befallsrate der Stadtfüchse mit *E. multilocularis* deutlich zu.

E. granulosus: Wichtigster Endwirt ist der Haushund. Daneben können Wölfe, Kojoten, Dingos, Hyänen, Schakale und andere carnivore Säugetiere den adulten *E. granulosus* beherbergen. Zwischenwirte sind Wiederkäuer, die sich herbivor oder omnivor ernähren. Wichtigste Nutztiere sind Rind, Schaf, Ziege, Schwein, Kamel und Pferd. Aber auch zahlreiche Wildtiere (z. B. Büffel, Bison, Antilope, Gazelle, Elch, Rentier) sind empfänglich für das Larvenstadium.

E. oligarthrus: Der Entwicklungszyklus ist wie bei allen *Echinococcus*-Arten zweiwirtig mit Feliden (Puma,



■ **Abb. 1.** Weltweite Verbreitung von *Echinococcus multilocularis*. Modifiziert nach Eckert und Deplazes, mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Parasitologie der Universität Zürich

Jaguar, Jaguarundi) als End- und dem Aguti sowie anderen Nagetieren als Zwischenwirt.

E. vogeli: Parasitiert im Waldhund (*Speothus venaticus*), kommt aber auch beim Haushund vor. Im zweiwirtigen Entwicklungszyklus fungieren Pakas und vermutlich auch andere Nagetiere als Zwischenwirt.

Risikogruppen

E. multilocularis: Alle in der Land- und Forstwirtschaft der Endemiegebiete tätigen Personen sind als stärker gefährdet anzusehen. Einige Berufsgenossenschaften erkennen die alveoläre Echinokokkose als entschädigungsfähige Berufskrankheit an. Ebenso zählen Hundehalter zur Risikogruppe. Dies gilt im besonderen Maß für ländliches Gebiet in China/Tibet.

E. granulosus: Hunde, die mit finnenhaltigen Fleischabfällen gefüttert werden, stellen ein hohes Infektionsrisiko dar. Die gesetzliche Fleischbeschau verhindert, daß zystenhaltiges Fleisch als Hundefutter abgegeben wird.

Transmission / Vektoren

E. multilocularis: Die Infektion erfolgt nach oraler Aufnahme der Eier von *E. multilocularis*, die aus dem Kot von Rotfüchsen oder anderen Endwirten (Haushund, Katze) ausgeschieden werden. Für den Menschen sind Hunde vermutlich die entscheidenderen Glieder in der Infektionskette. Die Übertragung durch kontaminierte Waldfrüchte (Blaubeeren, Erdbeeren oder Fallobst etc.) ist wissenschaftlich nicht belegt. Inwieweit Oberflächenwasser und Staub, der bei der

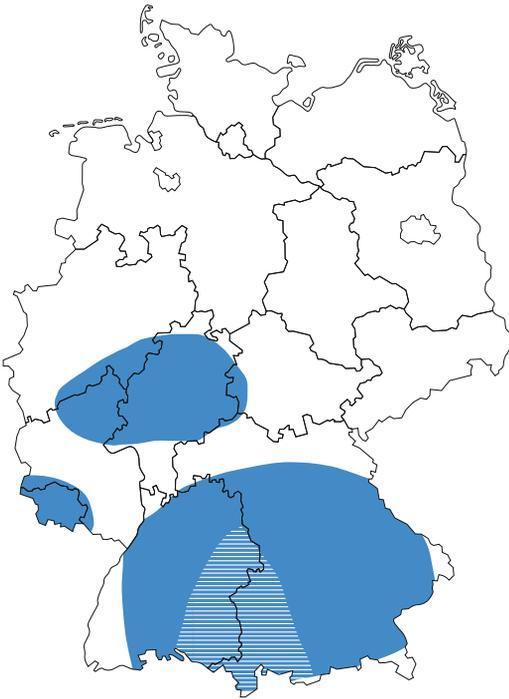
Feldarbeit aufgewirbelt wird, zur Übertragung beiträgt, ist völlig unklar. Die Eier sind bei niedrigen Temperaturen lange haltbar.

E. granulosus: Die Übertragung auf den Menschen (und andere Zwischenwirte) erfolgt als Schmutzinfektion. Der Hund ist das wichtigste Glied in der Übertragungskette.

Prävention / Impfstoffe

E. multilocularis: In den Endemiegebieten wird die regelmäßige Entwurmung der Haustiere empfohlen. In einigen Gebieten Süddeutschlands wird der Fuchsbestand durch regelmäßiges Ausbringen von Praziquantel-haltigen Ködern systematisch entwurmt. Eine Reduktion der hohen Fuchsbefallsrate von *E. multilocularis* ist belegt. Inwieweit sich dies auf die mögliche Infektion des Menschen auswirken wird, ist allerdings unklar.

E. granulosus: Die Fleischbeschau und die Vernichtung von finnenhaltigem Fleisch sind entscheidende Faktoren, um eine Infektion des Menschen zu verhindern. Liegt jedoch eine Infektion des Hundes vor, dann muss dessen Kot sofort vernichtet werden und der befallene Hund unter Quarantäne einer Wurmkur unterzogen werden. Praziquantel ist hierbei das Mittel der Wahl. In Australien wird derzeit ein Impfstoff gegen Echinokokkose entwickelt, um den ökonomischen Schaden durch Ausfall der Schlachttiere (Schafe) zu reduzieren.



■ **Abb. 2.** Alveoläre Echinokokkose in Deutschland: im Echinokokkose-Register Ulm gemeldete Fälle (n = 300 Patienten, Stand Mitte 2010). Die markierten Regionen kennzeichnen die Gebiete, aus denen die Patienten stammen. „Schraffierung“: Region mit starker Häufung. Außerhalb dieser Regionen wurden zudem weitere einzelne Fälle gemeldet (n = 8).

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) ist die Echinokokkose in Deutschland eine meldepflichtige Erkrankung. Der direkte oder indirekte Labornachweis ist nach § 7 (Abs. 3) an das Robert-Koch-Institut in Berlin zu melden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Das Europäische Echinokokkose-Register Ulm kann Hilfestellung zu medizinischen Anfragen vermitteln (Institut für Biometrie, Universität Ulm, Schwabstraße 13, 89075 Ulm, Fax: 0731/50-26902, E-Mail: echinoreg@uni-ulm.de).
- Das Konsiliarlaboratorium für Echinokokken ist im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, 98070 Würzburg angesiedelt. Ansprechpartner sind Prof. M. Frosch, Prof. K Brehm, Dr. Tappe, Tel: 0931/201-5161, E-Mail: mfrosch@hygiene.uni-würzburg.de.
- Fachlich qualifiziert sind darüber hinaus sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen. www.dtg.org.

Web-Adressen

- AG Echinokokkose der Paul-Ehrlich-Gesellschaft: <http://www.p-e-g.org/econtext/sektionen/#echinokokkose>
- Hinweise zu Genomprojekten: <http://www.sanger.ac.uk/Projects/Echinococcus/>

Schlüsselliteratur

1. Ammann, RW, Eckert, J. Parasitic Diseases of the liver and intestine: Cestodes, Echinococcus. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:655–89
2. Brunetti E, Junghans T. Update on cystic hydatid disease. *Review. Curr Opin Infect Dis.* 2009 Oct;22(5):497–502
3. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010; 114:1–16
4. Craig P (2003) Echinococcus multilocularis. *Curr Opin Infect Dis* 16:434–437
5. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds) (2010) *Tropical Infectious Diseases; Principles, Pathogens, and Practice (Third Edition)*, Elsevier, Churchill, Livingstone, Philadelphia
6. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Review. Lancet.* 2003 Oct 18;362(9392):1295–304
7. Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: a review. *Int J Infect Dis* 2009;13(2):125–33
8. Pawlowski ZS, Eckert J, Vuitton DA, et al. (2001) WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals. Chapter 2: Echinococcosis in Humans. WHO, Geneva, pp 20–71
9. Thompson RCA, Murdoch University, Australia and Lymbery AJ, Western Australian Department of Agriculture (1995) *Echinococcus und Hydatid Disease*. CAB International, Wallingford, UK
10. [Thompson RCA (2008) The taxonomy, phylogeny and transmission of Echinococcus. *Experimental Parasitology* 119:439–446

Echinokokkose

- ▶ Echinokokken

Echinokokkus-Zyste

- ▶ Echinokokken

Echinostoma ilocanum

- ▶ Darmegel

Echoviren und Parechoviren

HEINZ ZEICHHARDT, HANS-PETER GRUNERT

Erreger

Synonym(e)

Humanes Echovirus 1–7, 9, 11–21, 24–27 und 29–33;
Humanes Parechovirus 1–8

Erregerspezies

Genus: Enterovirus, Spezies: *Humanes Enterovirus B* (Echovirus 1–7, 9, 11–21, 24–27 und 29–33); Genus: Parechovirus, Spezies: *Humanes Parechovirus* (Parechovirus 1–8)

Taxonomie

Die Familie der Picornaviren umfasst neben dem Genus Enterovirus (mit den Echoviren) das neue Genus *Parechovirus* (mit den Parechoviren 1–8) und die weiteren Genera: *Rhinovirus*, *Cardiovirus*, *Aphthovirus*, *Hepatovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus* und *Teschovirus*. Für eine kurze Übersicht zu Infektionen des Menschen durch Aphthoviren (Maul- und Klauenseuche-Virus) und Kobuviren (Aichivirus) ▶ Enteroviren 68–71 und andere Enteroviren.

Mit dem „Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses“ (2005) wurde eine neue Einteilung für die Echoviren innerhalb der Familie der Picornaviren vorgenommen. Im Genus *Enterovirus* werden die Echoviren 1–7, 9, 11–21, 24–27 und 29–33 der Spezies *Humanes Enterovirus B* zugeordnet. Die Grundlage dafür waren vor allem Aminosäure-Identitäten in den Regionen P1 sowie 2C und 3CD (jeweils > 70 %) sowie der Wirtsbereich und die virusspezifischen Wirtszellrezeptoren. Bezogen auf das gesamte Virusgenom besteht zwischen den einzelnen Enteroviren untereinander sowie zwischen den beiden Genera *Enterovirus* und *Rhinovirus* eine RNA-Sequenzhomologie von > 50 %.

Für einige andere Echoviren wurde bereits früher folgende Reklassifizierung vorgenommen: Echovirus 8 ist identisch mit Echovirus 1 und wird nicht mehr als eigener Serotyp geführt. Echovirus 10 wurde als Reovirus Typ 1, Echovirus 28 als humanes Rhinovirus Typ 1A und Echovirus 34 als Coxsackievirus A24 identifiziert. Coxsackievirus A23 wurde als Echovirus 9 reklassifiziert.

Die humanen Echoviren werden wie die Coxsackieviren der Gruppen A und B häufig auch als Nicht-Polio-Enteroviren bezeichnet.

In der neuen Taxonomie werden die Echoviren 22 und 23 in einem eigenen Genus *Parechovirus* als Parechovirus 1 und 2 erfasst, da ihre Proteinsequenzen nur maximal 30 % Homologie zu allen anderen Picornaviren aufweisen. Diesem Genus wurden zusätzlich die kürzlich gefundenen Parechoviren 3–8 zugeordnet.

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

entero: von griech. *enteron* = Darm, Eingeweide.

Echovirus: Abk. für „Enteric Cytopathogenic Human Orphan Virus“ (orphan = engl. Waisenkind, weil diese Viren nach ihrer Entdeckung zunächst keinem Krankheitsbild zuzuordnen waren).

lat. *par* = gleich.

Historie

Nachdem es durch Einführung der Zellkulturtechnik

durch Enders und Mitarbeiter (1949) möglich war, Polioviren zu isolieren, wurden 1951 von Robbins, Enders und Mitarbeitern aus dem Stuhl von zwei Kindern mit den Symptomen einer nicht paralytischen Poliomyelitis Viren isoliert, die sich serologisch von Polioviren und Coxsackieviren unterschieden. In den folgenden Jahren wurden weltweit weitere Virusisolate mit gemeinsamen Eigenschaften gewonnen. Da diesen enteritischen Viren häufig keine Krankheitsbilder zugeordnet werden konnten, wurde diese neue Virusgruppe 1956 von Duran-Reynals als Orphan Virus (= Waisenviren) bezeichnet. Später erhielt diese Virusgruppe den Namen Echoviren (= Enteric Cytopathogenic Human Orphan Viruses). Typischerweise sind Echoviren im Gegensatz zu Coxsackieviren apathogen für neugeborene Mäuse. Sequenzvergleiche führten zu einer Reklassifizierung der Echovirus Typen 22 sowie 23 im Genus *Parechovirus* als humanes Parechovirus 1 (HPeV1) und HPeV2. Im Jahr 1999 wurde bei einem 1-jährigen japanischen Mädchen mit transienten Paralyse, Fieber und Diarrhoe HPeV 3 erstmalig isoliert. Anschließend wurden HPeV 4–8 identifiziert ▶ Symptome.

Morphologie

Echoviren und Parechoviren 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 (einzelnsträngig), die auch als mRNA dient. Echoviren ähneln in Struktur, Genomorganisation und physikochemischen Eigenschaften stark den Polioviren sowie den anderen Enteroviren. Für eine detaillierte Beschreibung ▶ Taxonomie und ▶ Polioviren. Abweichungen können für die Länge der genomischen RNA und die Molekulargewichte der einzelnen Virusproteine auftreten. Für Säurestabilität und Inaktivierbarkeit von Echoviren und Parechoviren ▶ Polioviren.

Genom

Die Genomorganisation der einzelsträngigen Plus-Strang-RNA von Echoviren und Parechoviren gleicht im Wesentlichen der von anderen Enteroviren und Rhinoviren (▶ Polioviren). Abweichungen können für die Länge der genomischen RNA (z. B. 7.339 Nukleotide für Echovirus 9, 7.500 Nukleotide für Echovirus 12 und 7.321 Nukleotide für Parechovirus 3) und die Molekulargewichte der einzelnen Virusproteine auftreten. Für Nukleinsäuresequenzen von einzelnen Enteroviren und Parechoviren siehe: GenBank, National Institute of Health, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucleotide>; Picornavirus Study Group: <http://www.picornastudygroup.com/>.

Vermehrung

Echoviren und Parechoviren vermehren sich in den

Epithelien und lymphoiden Organen des Rachens und Darms und in allen Organen, in denen die Infektion zu Krankheitszeichen führt (► Erkrankungen/Symptome). Es wird davon ausgegangen, dass analog zur Poliovirus-Infektion (► Polioviren) das Virus über eine Virämie zum Erfolgsorgan (z. B. ZNS) transportiert wird.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Der Pathogenitätsmechanismus ist wie bei den Polioviren und den anderen Enteroviren vor allem durch den Zelltropismus bedingt, wobei die Viruserkennung durch spezifische Rezeptoren geregelt wird. Bislang ist erst für einige Echovirustypen der Rezeptor bekannt. Darunter sind: Decay Accelerating Factor (DAF, CD55) für Echovirus 3, 6, 7, 11–13, 20, 21, 24, 29 und

33; Very Late Activation Antigen-2 (VLA-2, $\alpha 2\beta 1$, Integrin) für Echovirus 1 und 8; die Integrine $\alpha v\beta 1$, $\alpha v\beta 3$ (Vitronectin) und $\alpha v\beta 6$ für Parechovirus 1. DAF und Vitronectin werden auch von einigen Coxsackieviren als Rezeptor benutzt. Die wesentlichen Schritte des viralen Reproduktionszyklus zeigen Übereinstimmung mit dem Vermehrungsmechanismus von Polioviren. Weiteres ► Polioviren.

Erkrankung

Inkubationszeit

Die mittlere Inkubationszeit beträgt 7–14 Tage (2–35 Tage).

Leitsymptome

► Tab. 1.

■ **Tab. 1. Klinische Syndrome der Echovirus- und Parechovirus-Infektionen (nach Melnick, 1996; Pallansch and Roos, 2007; Harvala et al., 2010).**

Klinische Syndrome	Echovirus-Typen
Aseptische Meningitis	1–7, 9, 11, 13–21, 25, 27, 30, 31
Paralyse (selten)	4, 6, 9, 11, 30 wahrscheinlich 1, 7, 13, 14, 16, 18, 31
Enzephalitis, Ataxie oder Guillain-Barré Syndrom	2, 6, 9, 19 wahrscheinlich 3, 4, 7, 11, 14, 18
Exantheme	2, 4, 6, 9, 11, 16, 18 wahrscheinlich 1, 3, 5, 7, 12, 14, 19, 20
Respirationstraktinfekte (u. a. Sommergrippe)	4, 9, 11, 20, 25 wahrscheinlich 1–3, 6–8, 16, 19
Konjunktivitis	7, 11
Myalgie (selten)	1, 6, 9
Myokarditis und Perikarditis (selten)	1, 6, 9, 19
Hepatitis	4, 9
Diarrhoe	verschiedene Typen
Sepsis-ähnliche Erkrankung (häufig neonatal)	11
Uncharakteristische fieberhafte Erkrankung	verschiedene Typen
Klinische Syndrome	Parechovirus-Typen
Aseptische Meningitis (häufig neonatal)	1, 2, 3
Transiente Paralyse	1, 3

■ **Tab. 1. Fortsetzung**

Klinische Syndrome	Echovirus-Typen
Nicht-Polio-bedingte akute schlaffe Lähmungen	1, 3, 6, 7
Enzephalitis (häufig neonatal)	1, 3
Enzephalomyelitis	1, 3
Meningoenzephalitis	3
Ataxie oder Guillain-Barré-Syndrom	1
Reye-Syndrom	5, 6
Milde respiratorische Erkrankungen	1–8
Otitis media	1
Myositis	3
Myokarditis	1
Diarrhoe	1, 2, 3, 8
Milde gastroenteritische Erkrankung	1–8
Hepatitis (häufig neonatal, z.T. mit Koagulopathie und Thrombozytopenie)	3
Nekrotisierende Enterokolitis	1
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	1
Sepsis-ähnliche Erkrankung (häufig neonatal)	3
Lymphadenitis	4
Uncharakteristische fieberhafte Erkrankung	1–8

Symptome

Echoviren 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 Echoviren einen verminderten Neurotropismus, zeigen jedoch ein breiteres Krankheitsspektrum. Echoviren 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. Da Echovirus-Infektionen im Vergleich zu Infektionen mit Polio- und Coxsackieviren im Allgemeinen zu schwächeren Krankheitsverläufen und seltener zum Tode führen, sind die Kenntnisse über die Pathologie und Histopathologie der Echovirus bedingten Krankheiten eingeschränkt. Die morphologischen Veränderungen bei ZNS-Manifestation sind denen der Poliomyelitis sehr ähnlich. Die Schädigung der motorischen Vorderhornzellen ist jedoch geringer, wodurch die Beeinträchtigungen normalerweise vorübergehend sind. Bei den übrigen Organmanifestationen (auch bei den generalisierten Echovirus-Infektionen von Säuglingen) treten gleiche pathologische Veränderungen wie nach Infektionen mit Coxsackieviren auf. Weiteres ► Polioviren und Coxsackieviren.

Die Parechoviren 1–8 zeigen wie die Enteroviren ein sehr breites Spektrum von klinischen Syndromen. Gefürchtet sind Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern, die oft mit schweren, sepsis-ähnlichen Verläufen einhergehen können.

► Tab. 1 zeigt die Virustypen, die unter den Echoviren und Parechoviren Hauptverursacher der folgenden klinischen Syndrome sind, wobei die einzelnen Viren mehrere Syndrome gleichzeitig bewirken können.

Infektionen des Zentralen Nervensystems. Die meisten Echoviren und die Parechoviren 1–3 und 5–7 können mit Infektionen des ZNS assoziiert sein. Echovirus 9 war 1955–1960 für eine Pandemie von aseptischer Meningitis verantwortlich. In seltenen Fällen kommt es zur Paralyse, die im Vergleich zu Poliovirus-Infektionen häufig schwächer und nur vorübergehend ist. Verschiedentlich bewirken Echovirus-Infektionen Enzephalitis, Ataxie und das Guillain-Barré-Syndrom. Für HPeV1–3 sind Fälle von aseptischer Meningitis, für HPeV1 und 3 Enzephalitis, Enzephalomyelitis, und Paresen beschrieben worden. HPeV3 kann zusätzlich zu einer Meningoenzephalitis führen. Akute schlaffe Lähmung (nicht Polio-bedingte Parese) wird durch HPeV1, 3, 6 und 7 hervorgerufen. Reye-Syndrom mit akuter, nichtentzündlicher Enzephalitis und Fettleberhepatitis sind für HPeV5 und 6 beschrieben.

Exantheme. Einige Echovirustypen können vor allem bei Kindern nicht juckende Exantheme (u. a. makulopapulös, teilweise masern- und rötelnähnlich) hervorrufen, die einem anfänglich unklaren fieberhaften Infekt folgen und von einer Pharyngitis begleitet werden können. Für das sogenannte Boston-Exanthem ist Echovirus 16 verantwortlich. Die aseptische Meningitis ist häufig von einem Exanthem begleitet. Für Infektionen mit Parechovirus 3 ist beschrieben, dass es bei Kleinkindern zu Exanthemen (teilweise makulopapulös) verbunden mit hohem Fieber und Tachypnoe kommen kann.

Respirationstraktinfekte und uncharakteristische fieberhafte Erkrankung. Für verschiedene Typen der Echoviren und für die meisten Parechoviren sind Infektionen mit uncharakteristischer fieberhafter Erkrankung und schwachen Krankheitszeichen im oberen Respirationstrakt beschrieben. Häufig werden schnupfenähnliche Bilder (Common Cold) durch Echoviren im Sommer hervorgerufen und deshalb als Sommergrippe bezeichnet.

Konjunktivitis. Echovirus 7 und 11 können eine Konjunktivitis hervorrufen. Für Echovirus 7 wurde in Schweden 1977 eine epidemische Ausbreitung der Konjunktivitis beschrieben. Diese Form der Konjunktivitis ist von der akuten hämorrhagischen Konjunktivitis zu unterscheiden, die durch Coxsackievirus A24 und Enterovirus 70 verursacht wird.

Myalgie. Echovirus-Infektionen führen vereinzelt zu Muskelschmerzen, die vor allem im Bereich der unteren Extremitäten auftreten. Betreffen diese Myalgien die Interkostalmuskulatur, kommt es zu Zeichen einer Pleurodynie. Für sporadisch auftretende Fälle von Pleurodynie sind Echovirus 6 und 9 verantwortlich.

Myokarditis und Perikarditis. Seltener als Coxsackieviren können Echoviren zu akuter Myokarditis, Perikarditis oder dilatativer Kardiomyopathie führen. Infektionen des Herzens sind vor allem bei Neugeborenen gefürchtet. Echoviren können im Myokard und in der Perikard-Flüssigkeit nachgewiesen werden. Für Parechovirus 1 sind Fälle von Myokarditis beschrieben.

Gastrointestinale Erkrankungen. Echovirus- und Parechovirus-Infektionen können neben anderen unspezifischen klinischen Symptomen zu einer Diarrhoe führen, die bei Neugeborenen fatale Folgen haben kann. Eine Hepatitis kann Folge einer generalisierten Echovirus-Infektion sein.

Neonatale Infektionen. Echovirus-Infektionen, oft nosokomial erworben, können bei Neugeborenen zu einer generalisierten Erkrankung führen. Ausbrüche auf Neugeborenenstationen sind für verschiedene Echoviren bekannt. Durchfälle bewirken bei den Kindern massive Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, was häufig zum Tode führt. Besonders schwere Fälle ruft Echovirus 11 hervor. Innerhalb von wenigen Tagen nach der Geburt kommt es zu fulminanten Infektionen mit sepsisähnlichem Verlauf, aku-

ter Myokarditis oder Perikarditis sowie Enzephalitis. Eine Hepatitis, einhergehend mit Hämorrhagien und Nierenversagen, verläuft häufig tödlich.

Die höchste Gefährdung durch Parechovirus-Infektionen besteht für Neugeborenen und Kleinkinder. Untersuchungen zeigen Prävalenzen von bis zu 90 % für mindestens einen Parechovirustyp für die Altersgruppe bis zu 2 Jahren (geringere Prävalenz bei Jugendlichen und Erwachsenen). Wie bei Enteroviren findet nach der Vermehrung im Respirations- und Magen-Darmtrakt mit anschließender Virämie eine Ausbreitung auf die Zielorgane statt. Insbesondere für Parechovirus 3 sind schwere Verläufe mit hohem Fieber, sepsisähnlichem Bild, Enzephalitis und Hepatitis beschrieben.

Pathophysiologie

► Vermehrung und ► Pathogenität.

Immunantwort

Antigene Determinanten der Virusproteine auf der Kapsidoberfläche sind für die Serotypspezifität der einzelnen Echoviren und Parechoviren verantwortlich. Einige Echoviren zeigen untereinander partielle Kreuzreaktion (Typen 1 und 8, Typen 12 und 29 sowie Typen 6 und 30). Die humorale Immunität wird durch typspezifische 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 serotypspezifisches IgG und IgA gebildet, wobei das IgG häufig für Jahre nachweisbar ist. Die Immunantwort gleicht der von Polioviren (► Polioviren). Wegen des Vorhandenseins diaplazentar übertragbarer Antikörper der IgG-Klasse sind Säuglinge seropositiver Mütter in den ersten Lebensmonaten gegen eine Infektion mit dem entsprechenden Virustyp geschützt. Die im Vergleich niedrigere Prävalenz bei Erwachsenen könnte bedingen, dass die Parechovirus-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern durch fehlende Leihimmunität nach der Geburt zu den schweren Verläufen führen.

Die zellvermittelte Immunität ist bislang erst unvollständig untersucht.

Differenzialdiagnose

Da Echoviren teilweise ähnliche Krankheitsbilder wie die anderen humanpathogenen Enteroviren hervorgerufen können, wird zur Differenzialdiagnostik auf die Kapitel: ► Polioviren, ► Coxsackieviren und ► Enteroviren 68–71 und andere Enteroviren verwiesen. Parechovirus-Infektionen sind aufgrund des Krankheitsbildes klinisch nicht von den meisten anderen Enterovirus-Infektionen zu unterscheiden. Zur Differenzierung von Meningitis bzw. Paralyse, für die andere Viren verantwortlich sein können, sind *Mumpsvirus*,

Herpes simplex-Viren und (seltener) andere Viren der Herpesvirusfamilie, Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus sowie das *Lymphozytäre-Choriomeningitis-Virus* in Betracht zu ziehen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Zum Routinenachweis von Echoviren und Parechoviren wird wie bei allen anderen Enteroviren Rachenabstrich und Stuhl verwendet (► Polioviren und Coxsackieviren). In Abhängigkeit der Organmanifestation eignen sich zusätzlich Konjunktival-, Rektal- und andere Abstriche, Rachenspülwasser, Nasensekret, Urin, Liquor, Biopsie- oder Autopsiematerialien von Herz und/oder Gehirn.

Diagnostische Verfahren

Virusnachweis: Für Echoviren und Parechoviren stehen heute wie für die anderen Picornaviren molekularbiologische Methoden zum Virusgenomnachweis und zur Typisierung mittels Sequenzierung (VP1-Region) im Vordergrund. Die Diagnostik von Parechovirus-Infektionen ist auf Speziallaboratorien beschränkt (Parechovirus-spezifische RT-PCR). Parechoviren sind auf Grund der genetischen Unterschiede mit den routinemäßig verwendeten 5'NTR-spezifischen Enterovirus-RT-PCRs nicht nachzuweisen. Zum Parechovirus-Nachweis und zur Abgrenzung von anderen Enteroviren werden Parechovirus-spezifische RT-PCRs verwendet (mit Primern gegen hochkonservierte Bereiche der Parechovirus-5'NTR). Molekulare Typisierung wird durch Sequenzierung vorgenommen (in genomischen Bereichen der Viruskapsidproteine, z. B. VP1).

Zur Isolierung von Echoviren und teilweise auch Parechoviren dienen Monolayer-Zellkulturen vom Menschen und Affen. 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). Eine Ausnahme bildet Echovirus 21, das sich auf Affennierenzellen nicht anzüchten lässt. Verschiedene Echoviren haben hämagglutinierende Eigenschaften und sind im Hämagglutinationstest bzw. Hämagglutinationshemmtest nachweisbar.

Die Virusidentifizierung im Neutralisationstest erfolgt für Echoviren mit Antiseren bekannter Spezifität, z. B. mit 8 Hyperimmunserum-Pools nach Lim-Benyesch-Melnick (LBM-Antiserum-Pools, erhältlich über Statens Serum Institut, Kopenhagen ► Referenzzentren). Eine Sonderstellung nimmt der Nachweis von Echovirus 7 bei Konjunktivitis ein. Abgeschabtes Konjunktivalmaterial ist u. a. für den indirekten Immunfluoreszenztest gut geeignet.

Antikörpernachweis: 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. Der Nachweis von virustypspezifischen Antikörpern kann nur im NT geführt werden (im NT werden ausschließlich Epitope der Virusoberfläche durch Antikörper erkannt). Wegen immunologischer Kreuzreaktion sind kommerzielle und selbsthergestellte Enzymimmunoassays dazu nicht geeignet (Antikörper erkennen auch kreuzreagierende Epitope aus dem Virusinneren, weil denaturiertes Antigen verwendet wird).

Befund / Interpretation

Da Echo- und Parechovirus-Infektionen in der Mehrzahl der Fälle klinisch inapparent oder als uncharakteristische fieberhafte Erkrankungen verlaufen und zudem Virus vor allem im Stuhl über Monate ausgeschieden werden kann, sollte die Diagnostik in engem ätiologischen Zusammenhang des Virusnachweises mit einem definierten Krankheitsbild erfolgen. Beweisend für eine Infektion mit diesen Viren ist der Virus-RNA-Nachweis bzw. die Virusanzucht. Der signifikante Titeranstieg neutralisierender Antikörper (\geq 4facher Titeranstieg; 10–14 Tage Abstand zwischen beiden Blutabnahmen) ist weiterhin beweisend für eine frische Infektion mit Echo- und Parechoviren.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine *In-vivo*-Therapie mit antiviralen Substanzen ist nur begrenzt möglich. Die Substanz Pleconaril, die durch Interkalation im Viruskapsidprotein VP1 eine Kapsidstabilisierung bewirkt und so zu einer Blockierung des viralen Uncoatings und/oder der Rezeptorerkennung führt, zeigte in randomisierten, doppelblind und Placebo kontrollierten Phase-3-Studien für Enterovirus-bedingte Meningitis eine Reduzierung der mittleren Infektionsdauer (in Deutschland nicht zugelassen) (► Polioviren). Gegen Parechoviren zeigt Pleconaril in *In-vitro*-Experimenten keine antivirale Wirksamkeit.

Epidemiologie

Verbreitung

Echovirus-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 Hauptausscheider. Ungünstige hygienische und sozioökonomische Bedingungen führen zu einem hohen Infektionsrisiko. Echovirus-Infektionen können gleichzeitig mit anderen Enterovirus-Infektionen auftreten (z. B. Polioviren und Coxsackieviren), wobei die Virusproduktion eines der Viren durch

Interferenz unterdrückt sein kann. Verschiedene Typen (Echovirus 3, 4, 6, 9, 11 und 16) sind mit großen Epidemien verbunden. Echovirus 9 führte 1955–1960 zu einer Pandemie von aseptischer Meningitis. Anfang der Fünfzigerjahre des letzten Jahrhunderts trat in Massachusetts gehäuft ein fieberhaftes Exanthem (makulopapulös) durch Echovirus 16 auf, das seitdem auch als Boston-Exanthem bezeichnet wird. Für verschiedene Echovirustypen sind zyklische Ausbrüche berichtet, die z. B. für Echovirus 9 in verschiedenen Gegenden im Abstand von 3–4 Jahren auftraten. In den letzten Jahren wurden gehäuft Echovirus 13-Ausbrüche beobachtet (44 Meningitis-Fälle in Deutschland von Mai bis Juni 2000; 38 Meningitis-Fälle in England und Wales im ersten Halbjahr 2000; 50 Meningitisfälle in den USA von März–Juni 2001). Ein Echovirus-30-Ausbruch trat im Raum Frankfurt am Main im Jahr 1997 auf. Häufige Infektionen mit Echovirus 30 wurden auch in Ost-Brandenburg, Niedersachsen und im Würzburger Raum berichtet. Zusätzlich wurden im Jahr 2000 gehäufte Infektionen mit Echovirus 13 in Sachsen-Anhalt und Sachsen beobachtet. Im August 2001 wurde ein durch Echovirus 30 bedingter Meningitisausbruch in Nordhessen im Zusammenhang mit dem Besuch eines Kleinbadeteiches berichtet.

Die ersten Parechovirus-Infektionen wurden zu Beginn der 1960er Jahre beschrieben. Auf Grund von genetischen Untersuchungen wurden Parechovirus 1 (HPeV1) und HPeV2 als erste Viren dem eigenen Genus Parechovirus zugeordnet ► Taxonomie. Folgende neue Parechoviren wurden isoliert: HPeV3 im Jahr 1999 von einem japanischen einjährigen Kind mit transientser Paralyse; HPeV4 im Jahr 2002 von einem niederländischen Neugeborenen mit fieberhafter Erkrankung; HPeV5 im Jahr 1986 von einem US-amerikanischen zweijährigen Kind mit hohem Fieber; HPeV6 aus dem Liquor von einem japanischen einjährigen Mädchen mit fatalem Reye-Syndrom; HPeV7 aus dem Stuhl eines gesunden pakistanischen zweijährigen Jungen (Kontakt zu Patienten mit Nicht-Polio-bedingter akuter schlaffer Lähmung) und HPeV8 bei der Untersuchung von Stuhlproben einer Studienkohorte von brasilianischen Kindern unter sechs Jahren.

Wirtsbereich / Reservoir

Reservoir für Echoviren und Parechoviren ist der Mensch. Im Gegensatz zu Coxsackieviren sind die meisten Echoviren für neugeborene Mäuse apathogen. Eine Ausnahme bilden einige Stämme von Echovirus 9, die in infizierten neugeborenen Mäusen zu Lähmungen mit histologischen Veränderungen in der quergestreiften Muskulatur führen können (ähnlich wie Coxsackievirus A23). Typischerweise sind Echoviren auch für Affen apathogen. Einige Echoviren können in Affen nach intrazerebraler und intraspinaler Inokulation schwache Läsionen im ZNS verbunden mit Paralyse hervorrufen. Zelllinien vom Mensch und

Affen werden zur Virusanzüchtung verwendet (► Diagnostik).

Risikogruppen

Infektionen mit Echoviren zeigen bei Kindern im Allgemeinen einen leichteren Verlauf als bei Erwachsenen. Immunsupprimierte Patienten und Neugeborene sind durch Echovirus-Infektionen vergleichsweise stark gefährdet. Bei Neugeborenen können diese Infektionen zu schweren Durchfällen führen. Speziell bei Echovirus 11 kommt es zu tödlichen Verläufen mit Manifestationen im ZNS und Herzen sowie Hepatitis (teilweise hämorrhagisch). Ausbrüche mit Echoviren können vor allem auf Neugeborenenstationen vorkommen. Perinatale Echovirus-Infektionen werden diskutiert (► Erkrankungen/Symptome).

Durch Infektionen mit Parechoviren sind Neugeborene und Kleinkinder stark gefährdet. Typisch sind Fieber mit respiratorischen und gastroenterialen Symptomen. Fatale Infektionen zeigen häufig einen sepsisähnlichen Verlauf mit Enzephalitis und Hepatitis.

Transmission / Vektoren

Echoviren und Parechoviren werden wie 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 Racheneithelien wird das Virus auch respiratorisch kurz nach Infektion übertragen. Echovirus-Infektionen sind in Ländern mit niedrigem sozioökonomischem Status besonders häufig, wobei die Übertragung durch kontaminiertes Abwasser eine wesentliche Bedeutung hat. Weiteres ► Polioviren.

Prävention / Impfstoffe

Eine aktive Immunisierung gegen Echoviren und Parechoviren ist nicht verfügbar.

Ausbruchmanagement

Nosokomiale Echovirus- und Parechovirus-Infektionen können von klinischem Personal durch Vernachlässigung der üblichen Hygiene übertragen werden. Wegen der fulminanten Verläufe sind Infektionen mit Echoviren wie auch mit Coxsackieviren auf Neugeborenenstationen besonders gefürchtet. Wesentliche Präventionsmaßnahme ist die fachgerechte Wundelentsorgung und Kittelwechsel. Gegebenenfalls ist eine räumliche Trennung der infizierten Patienten vorzunehmen. Die aktuellen Maßnahmen zur hygienischen Händedesinfektion sind unbedingt einzuhalten.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Poliomyelitis und Enteroviren und Regionales Referenzlabor der WHO/EURO für Poliomyelitis, Dr. Sabine Diedrich, Robert Koch-Institut, Nordufer 20, D-13353 Berlin, Tel.: +49-(0)30-18754 2378, Fax: +49-(0)30-18754 2617, E-Mail: DiedrichS@rki.de; www.rki.de.
- Statens Serum Institut, 5, Artillerivej, DK-2300 Kopenhagen S, Dänemark; Dr. Mette B. Kern, Tel.: +45-4829-9178, Fax: +45-4829-9179, E-Mail: ivdorders@ssi.dk; www.ssi.dk.
- National Institute for Public Health and the Environment, RIVM - Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Dept. Virology, PO Box 1, NL 3720 BA Bilthoven, The Netherlands; www.rivm.nl

Web-Adressen

- Picornaviridae.com: <http://www.picornaviridae.com>
- Picornaviridae study group: <http://www.picornastudygroup.com>
- The big picture book of viruses: http://www.tulane.edu/~dmsander/Big_Virology/BVRNAPicorna.html
- Genbank, National Institute of Health: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/index.html>

Schlüsselliteratur

1. Harvala H, Wolthers KC and Simmonds P (2010) Parechoviruses in children: understanding a new infection. *Curr Opin Infect Dis* 23, pp 224–230
2. Melnick J (1996) Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In: Fields BN et al. (eds) *Fields Virology*, 5th edn. Raven, Philadelphia, vol 1, pp 655–712
3. Pallansch M, Roos R (2007) Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In: Knipe DM et al. (eds) *Fields Virology*, 5th edn. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, vol 1, pp 2839–2893
4. Stanway G et al (2005) Picornaviridae. In: Fauquet CM et al. (eds) *Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier Academic Press, Amsterdam, pp 757–778
5. Zeichhardt H, Grunert HP (2003) Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses and enteroviruses 68–71. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM (eds) *Infectious Diseases*, 2nd edn. Elsevier Health Sciences, London, chapter 213, pp 1993–2006
6. Zeichhardt H, Grunert, H-P (2010) Picornaviren – Klinik, Diagnostik und Prävention. In: Doerr HW and Gerlich WH (Herausgeber) *Medizinische Virologie*, 2. Aufl, Thieme Verlag, Stuttgart New York, Kapitel 42, S 468–489

Edwardsiella

UWE ULLMANN

Erreger

Synonym(e)

Keine bekannt.

Erregerspezies

Edwardsiella ictaluri, *Edwardsiella hoshinae*

Taxonomie

Familie *Enterobacteriaceae*, Gattung: *Edwardsiella*, Spezies: *E. tarda*

Historie

Edwardsiella ist benannt nach dem amerikanischen Bakteriologen P.R. Edwards. Weitere Arten, die jedoch beim Menschen bisher nicht als Krankheitserreger in Erscheinung getreten sind, sind *Edwardsiella ictaluri* (fischpathogen) und *Edwardsiella hoshinae*.

Morphologie

Gramnegative Stäbchenbakterien, beweglich durch peritriche Begeißelung.

Genom

Genom vollständig sequenziert, siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov.

Vermehrung

Fakultativ anaerob, Wachstum innerhalb von 24 Stunden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Endotoxin.

Erkrankungen

1. Lokalisierte Prozesse: sehr selten Leberabszess, Meningitis, Weichteilinfektionen, Gastroenteritis.

Synonym(e)

Keine bekannt.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Dem Krankheitsbild entsprechend.

Symptome

Dem Krankheitsbild entsprechend.

Pathophysiologie

Fakultativ pathogener opportunistischer Erreger, Infektion bei Standortwechsel.

Immunantwort

Oponisierung durch Antikörper, Phagozytose.

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

2. Generalisierte Prozesse: extrem selten Sepsis.**Inkubationszeit**

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Fieber.

Symptome

Fieber.

Pathophysiologie

► Lokalisierte Prozesse (Erkrankung 1)

Immunantwort

► Lokalisierte Prozesse (Erkrankung 1)

Differenzialdiagnose

► Lokalisierte Prozesse (Erkrankung 1)

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

► Enterobacter

Diagnostische Verfahren**Biochemische Differenzierung:**

- Katalase-positiv
- Nitratreduktion
- H₂S-positiv/Schwefelwasserstoffbildung
- intrinsic'sche Resistenz gegen Colistin

Serologische Differenzierung: Für *Edwardsiella tarda* beschrieben Edwards und Ewing ein Schema mit 49 O-Antigen und 37 H-Antigenen.

Befund / Interpretation

Erregernachweis ausschlaggebend.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Fluorochinolon, Ampicillin, Cefalosporine, Aminoglykoside.

Epidemiologie**Verbreitung**

Weltweit, Gastroenteritis in tropischen und subtropischen Klimazonen, häufig einhergehend mit dem Nachweis von *Entamoeba histolytica*.

Wirtsbereich / Reservoir

Nachweis in Faeces vom Menschen, Haustieren, Ratten, Fröschen, Vögeln, Fischen.

Risikogruppen

Immunsupprimierte und abwehrgeschwächte Patienten, Reisende in warme Klimazonen.

Transmission / Vektoren

Endogen, Schmierinfektion.

Prävention / Impfstoffe

Siehe obligat pathogene *E.-coli*-Stämme und fakultativ pathogene *E.-coli*-Stämme. ► *Escherichia coli*.

Ausbruchmanagement

Nicht erforderlich.

Meldepflicht

§ 23 IfSG Abs. 1: Multiresistenz ist zu dokumentieren.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

Keine.

Web-Adressen

– www.cdc.gov/

Schlüsselliteratur

- Blaser MJ, Smith D, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL (eds) (1995) *Infections of the Gastrointestinal Tract*, Raven Press New York
- Hahn H, Kaufmann SHE, Schulz TF, Suerbaum S (Hrsg) (2009) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 6. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokyo
- Kist M, Bockemühl J, Aleksic S, Altwegg M, Autenrieth IB, Bär W, Beutin L, Gerten B, Heintschel E, Heinegg, Karch H, Lehmacher A, Mehnert F, Sonnenborn U, Tschäpe H, von Eichel-Streiber C (2000) *Infektionen des Darmes: MiQ 9*, Urban und Fischer, München, Jena
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) (2000) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th Ed. Churchill-Livingstone, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, Edinburgh

Eggerthella lentum

► Eubakterien

Ehrlichia

VOLKER FINGERLE, ANDREAS SING

Erreger**Synonym(e)**

Humane monozytäre Ehrlichiose (HME), Humane granulozytäre Anaplasmosis (HGA, früher humane granulozytäre Ehrlichiose, HGE), humane ewingii Ehrlichiose (HEE).

Erregerspezies

Anaplasma phagocytophilum, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia ewingii*

Taxonomie

Innerhalb der Familie *Anaplasmataceae* (α -Proteobacteria) werden (nach 16S rDNA und groESL Analyse) *E. chaffeensis* und *E. ewingii* dem Genus *Ehrlichia*, *A. phagocytophilum* dem Genus *Anaplasma* zugeordnet.

Historie

Schon in der ersten Hälfte des 20sten Jahrhunderts wurden Ehrlichien als Erreger fieberhafter Erkrank-

kungen bei Hunden und Wiederkäuern beschrieben. Die zunächst als Rickettsien bezeichneten Erreger wurden 1945 zu Ehren von Paul Ehrlich in *E. canis* und *E. phagocytophila* umbenannt. Der erste Fall einer durch Zeckenstich übertragenen humanen Ehrlichiose wurde 1986 in den USA bekannt. Nachdem zunächst *E. canis* als Erreger vermutet wurde, gelang 4 Jahre später die Isolierung und Charakterisierung einer neuen *Ehrlichia*-Spezies aus dem Blut eines Soldaten der Kaserne Chaffee, Arkansas, die als *E. chaffeensis* bezeichnet wurde. Im Jahr 1994 wurde dann der Erreger der HGE zunächst an der amerikanischen Ostküste entdeckt und 1997 wurde der erste Fall aus Europa (Slowenien) berichtet. Als bislang letzte Spezies wurde 1999 aus Amerika *E. ewingii* als Ursache fieberhafter Erkrankungen primär bei Immundefizienten beschrieben.

Morphologie

Es sind kleine (0,2–2 μm), obligat intrazelluläre, gram-negative, unbewegliche, kokkoide bis pleomorphe Bakterien mit dreischichtiger Zellwand, die als intrazytoplasmatische Vakuolen (Morula) in Granulozyten (*A. phagocytophilum*, *E. ewingii*) oder Monozyten/Makrophagen (*E. chaffeensis*) nachweisbar sind. In Zellkultur zeigen sich bei *A. phagocytophilum* und *E. chaffeensis* zu Beginn der Infektion aufgelockerte retikuläre Formen, im weiteren Verlauf Verdichtung der einzelnen Bakterien.

Genom

A. phagocytophilum und *E. chaffeensis* besitzen ein einzelnes zirkuläres Genom mit einer Größe von etwa 1,5 Mb (*A. phagocytophilum*) bzw. 1,2 Mb (*E. chaffeensis*) mit zahlreichen repeats. Bei *E. chaffeensis* fanden sich 1.115 open reading frames, bei *A. phagocytophilum* 1.369. Der GC-Gehalt ist 41,6 % bei *A. phagocytophilum* und 30,1 % bei *E. chaffeensis*. Das bemerkenswertere genetische Inventar für Oberflächenproteine aus der OMP-1/MSP2/P44 Familie umfasst für *E. chaffeensis* 22 omp-Paraloge, für *A. phagocytophilum* mehr als 100 Gene dieser Familie. Es finden sich nur wenige regulatorische und alternative metabolische Pathways. Sie sind *auxotroph für 14-17 Aminosäuren, können aber alle wichtigen Vitamine sowie die meisten Kohlenhydrate und Nukleotide selbst synthetisieren*. Gene für die Biosynthese von Lipopolysaccharid und Peptidoglykan fehlen.

Vermehrung

Der Vermehrungszyklus der Erreger ist noch weitgehend unklar. Im Menschen vermehren sich *A. phagocytophilum* und *E. ewingii* in Granulozyten, *E. chaffeensis* in Monozyten durch Zweiteilung innerhalb einer Morula. *A. phagocytophilum* kann wahrscheinlich auch Endothelzellen infizieren. Ob die Infektion neuer Zellen über Zytolyse oder andere Mechanismen funktioniert ist noch unklar. In der Zecke *I. scapularis*

scheint *A. phagocytophilum* in den sekretorischen Acini der Speicheldrüsen zu persistieren. In vitro wachsen *A. phagocytophilum* in HL60- und *E. chaffeensis* in DH82 Zellen

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die differenzielle Expression von Oberflächenproteinen der OMP-1/MSP2/P44 Familie ermöglicht wahrscheinlich eine Anpassung an die unterschiedlichen Lebensräume Zecke und Säugetier, antigenetische Variationen eine persistierende Infektion im Wirt.

Bei *A. phagocytophilum* und *E. chaffeensis* wurden ein Typ-Iva-Sekretionssystem sowie Komponenten eines Typ-I-Sekretionssystems nachgewiesen. Das gp120 von *E. chaffeensis* gilt als Adhäsion.

Erkrankung

Humane granulozytäre Anaplasiose (HGA),

Humane monozytäre Ehrlichiose (HME),

Humane ewingii Ehrlichiose (HEE)

Synonym(e)

Humane granulozytäre Ehrlichiose (HGE)

Inkubationszeit

Meist 1–2 Wochen, kann von wenigen Tagen bis zu 4 Wochen schwanken.

Leitsymptome

Akut beginnende, influenzaartige Symptome nach Zeckenstich: Fieber, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Abgeschlagenheit

Symptome

Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Husten und Nackensteife. Exanthem (petechial, makulös, makulopapulös bis zu diffusen Erythemen) bei etwa 30 % der HME-Fälle, nur ausnahmsweise bei HGA. Auch Handflächen und Fußsohlen können betroffen sein.

Komplikationen bei HGE und HME: akutes Abdomen, akutes Nierenversagen, opportunistische Infektionen, Gerinnungsstörungen, Hämorrhagien, Hepatitis, Hirnnervenlähmungen und Tod (0,5–1 % bei HGE, 3 % bei HME); bei HME interstitielle Pneumonie, Lungenödem, Herzversagen, Ataxie und Meningoenzephalitis; bei HGE Toxic Shock Like Syndrom, Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS), atypische Pneumonie, Myokarditis, Rhabdomyolyse und demyelinisierende Polyneuropathie.

Pathophysiologie

Wirtszellen sind für *E. chaffeensis* Monozyten und Makrophagen, für *E. ewingii* Granulozyten und für *A. phagocytophilum* Granulozyten und Endothelzellen. Hä-mophagozytose in Knochenmark und Lymphknoten zeigt eine breite Makrophagen-Aktivierung. Lokal Anhäufung von Makrophagen und Histiozyten, bei

HME auch nicht verkäsende Granulome. In der Leber fokal apoptotischen Hepatozyten bis zu lobulärer Hepatitis und Nekrose. In der Lunge interstitielle Pneumonie mit Makrophagen-dominierten intraalveolären Infiltraten. Der zugrunde liegende Mechanismus ist weitgehend unklar. Die Veränderungen sind wahrscheinlich zytokininduziert, da in den Organen kaum Pathogene nachweisbar sind. In infizierten Wirtszellen wird die Produktion inflammatorischer Zytokine und Chemokine induziert bzw. durch Verhinderung der Apoptose eine verlängerte Degranulation der infizierten Zellen verursacht. Eine wichtige Rolle wird für IFN- γ und IL10 vermutet.

Immunantwort

Der Ablauf der Immunantwort sowie die Beiträge von humoraler und zellulärer Immunität für die Erregerelimination sind weitgehend unklar. Eine überstandene Infektion hinterlässt im Normalfall einen erhöhten IgG-Titer. Ob diese Antikörper vor einer Neuinfektion schützen, ist nicht bekannt. Als immundominant wurden für *E. chaffeensis* Proteine mit 120, 66, 58, 55, 44, 29, 28 und 22 kDa, für *A. phagocytophilum* Proteine mit 100, 75, 56, 42–49 und 44 kDa beschrieben.

Immunevasionsmechanismen: Die Erreger besitzen weder Lipopolysaccharid noch Peptidoglykan, ein möglicher Schutzmechanismus vor der Erkennung durch Pattern-recognition-Rezeptoren wie z. B. TLR, und damit Schutz vor Abwehrmechanismen des angeborenen und vor der Induktion des erworbenen Immunsystems. *A. phagocytophilum* und *E. chaffeensis* werden über Caveolae vermittelte Endozytose in primäre Abwehrzellen aufgenommen und befinden sich dann in einem membranumschlossenen zytoplasmatischen Kompartiment, das die Phagosombildung umgeht. Beide Erreger verhindern Zusammenbau und Aktivierung des NADPH-Oxidase-Komplexes und beschleunigen dessen Abbau. Beide Erreger scheinen IFN- γ -Signalwege zu hemmen und den Eisenmetabolismus zu beeinflussen.

Über Hemmung der Wirtszell-Apoptose wird eine relevante Vermehrung der Erreger erst ermöglicht. *A. phagocytophilum* hemmt die Kaspase-3-Aktivierung, erhöht die Transkription und verhindert den spontanen Abbau der mRNA des antiapoptotisch wirksamen bfl-1 und blockiert den anti-FAS (CD95/Apo-1)-induzierten Zelltod. *E. chaffeensis* scheint generell Apoptose-Inhibitoren wie IER3 (immediately early response 3), NF- κ B oder BirC3 (baculoviral IAP repeatcontaining protein 3) zu induzieren, dagegen Induktoren der Apoptose wie BIK (BCL2-interacting killer) oder BNIP3L (BCL2/adenovirus E1B 19-kDa interacting protein 3-like) zu hemmen und blockiert ebenfalls den anti-FAS induzierten programmierten Zelltod.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommt ein sehr breites Spek-

trum infektiöser und nicht infektiöser fieberhafter Erkrankungen in Betracht.

Nach Zeckenstich:

- Fröhlsommer-Meningoenzephalitis (FSME): In der frühen Phase der Erkrankungen zeigt die HGA signifikant häufiger Myalgien, Arthralgien, erhöhtes CRP und erhöhte LDH.
- Lyme-Borreliose: Fieberhafter Verlauf selten. In der Mehrzahl der Fälle ist ein Erythema migrans vorhanden. Mögliche Ko-Infektion mit beiden Erregern beachten.
- Babesiose: Sehr seltene humane Erkrankung. Diagnostisch wegweisend ist der Nachweis intraerythrozytärer Babesien. Mögliche Ko-Infektion mit beiden Erregern beachten.

Weiterhin sind u. a. in Betracht zu ziehen: Q-Fieber, Leptospirose, Tularämie, Rocky Mountain Spotted Fever, Brucellose, Rückfallfieber, Typhus, Paratyphus, fieberhafte virale Infektionen (z. B. Influenza, verschiedene Enteroviren), Autoimmunerkrankungen, Leukämien oder Arzneimittelreaktionen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Akutstadium: EDTA-Blut, Knochenmark für den Direktnachweis der Erreger (Ausstrich und PCR für alle Erreger) und kulturellen Nachweis (HGA und HME). Luftgetrocknete Blutaussstriche werden am besten sofort nach Entnahme angefertigt. Liquor bei neurologischer Symptomatik (insbesondere HME) für PCR und Kultur. Alle Materialien für den kulturellen oder direkten Erregernachweis (EDTA-Blut, Liquor, ggf. Biopsate) sollen das Labor innerhalb von 2 Tagen erreichen, sonst das Material bei 4 °C halten.

Serumprobe zum Nachweis erregerspezifischer Antikörper im Akutstadium und 14–21 Tage später.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Nachweis der typischen Morulae in Monozyten bei HME, in Granulozyten bei HGE und HEE im nach Giemsa oder Wright gefärbten Ausstrich von Blut, Knochenmark oder Liguorsediment. Wenigstens 800–1.000 Zellen sollen mikroskopisch beurteilt werden. Die Sensitivität (Blutaussstrich, Akutstadium) für HGA wird mit 25–80 %, für HME mit 1–38 % angegeben.

Kultur: In der Akutphase Anzucht von *E. chaffeensis* in der Histiozytom-Zelllinie DH82 vom Hund (ATCC CR5L-10389) und *A. phagocytophilum* in der humanen promyelozytären Leukämie Zelllinie HL60 (ATCC CCL240) aus EDTA-Blut oder Buffy Coat, ggf. auch Knochenmark und Liguorsediment. Der Nachweis intrazytoplasmatischer Erreger (CytoSpin-Präparate) frühestens 2–7 Tage nach Inokulation, dauert aber oft mehrere Wochen. Identifizierung des Erregers obligat über PCR und Sequenzierung. Die Anzucht wird wegen des hohen Zeit-, Material- und Arbeitsaufwandes

nur von Speziallaboratorien durchgeführt. *E. ewingii* konnte bislang nicht angezüchtet werden.

PCR: Sie gilt für alle Erreger in der Akutphase als die sensitivste Methode. Geeignetes Material ist EDTA-Blut, ggf. Liquor und Knochenmark. Standardisierte Verfahren stehen nicht zur Verfügung. Zielgene für die PCR sind u. a. *rrs* oder *groESL* für alle Erreger, *msp2* oder *ankA* für HGA und *p28* für HME oder HEE. Die Sensitivität wird mit 60–100 % für *E. chaffeensis* und 48–95 % für *A. phagocytophilum* angegeben. **Antikörpernachweis:** Der Nachweis erregerspezifischer IgG- und IgM-Antikörper ist mit dem indirekten Immunfluoreszenztest (*E. chaffeensis*-Antigen bei HME- und HEE-, *A. phagocytophilum*-Antigen bei HGE-Verdacht) möglich. ELISAs mit rekombinanten Antigenen und Immunoblot sind in Entwicklung.

Befund / Interpretation

Da alle angesprochenen Erkrankungen selten sind und nur *A. phagocytophilum* autochthon in Europa vorkommt, ist die Bewertung positiver Befunde schwierig, da bei niedriger Prävalenz der Erkrankung der positive prädiktive Wert einer Untersuchung gering ist. Es sollten deshalb mehrere Testverfahren ggf. auch mehrfach zur Anwendung kommen. Positive Befunde müssen im Gesamtbild aus klinischen, epidemiologischen, mikrobiologischen und laborchemischen Daten zum Patienten interpretiert werden. Da chronische Verlaufsformen bei den beschriebenen Erkrankungen praktisch nicht vorkommen, ist die Diagnostik für diese Fragestellung meist wertlos.

Im Akutstadium kann ein gefärbter Blutaussstrich über den Nachweis intrazytoplasmatischer Morula schnell einen ersten wichtigen Hinweis geben. Die Beurteilung soll durch eine erfahrene Person erfolgen, um falsch positive Befunde z. B. durch toxische Granulation, Färbartefakte, Döhle-Körperchen oder aufgelagerte Thrombozyten zu vermeiden. Die Diagnosesicherung erfolgt über die PCR mit Spezifizierung über Sonden oder Sequenzierung.

Die Anzucht des Erregers soll bei entsprechendem Verdacht durchgeführt werden, allerdings steht sie nur in wenigen Laboratorien zur Verfügung. Für die Routinediagnostik ist die PCR wegen der Schnelligkeit, breiteren Verfügbarkeit und höheren Sensitivität dem kulturellen Nachweis vorzuziehen.

Antikörpernachweis. Zu Beginn der Erkrankung ist in mehr als 60 % der Fälle mit einem negativen Befund zu rechnen. Etwa 80 % der Erkrankten entwickeln im Verlauf der Krankheit diagnostische Antikörpertiter, die nachträglich – durch Serokonversion oder signifikanten Titeranstieg (mindestens 4fach) im Rekonvaleszenzserum – eine Bestätigung der Diagnose ermöglichen. Deshalb sollte immer ein Akutphaseserum und ein Rekonvaleszenzserum untersucht werden, da die Serologie als sensitivste Methode für die nachträgliche Diagnosesicherung gilt. Erhöhte Antikörpertiter können nach Infektion über Jahre persistieren. Es beste-

hen Kreuzreaktionen zwischen Anaplasma und Ehrlichia. So kann auch die serologische Diagnostik der HEE mit *E. chaffeensis*-Antigen durchgeführt werden. Unspezifische Reaktionen können bei akuter Bartonellen-Endokarditis, Q-Fieber, Typhus, Brucellose, EBV, Lyme-Borreliose und Autoimmunerkrankungen auftreten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Wahl ist Doxycyclin 2×100 mg/Tag für 10–14 Tage. Die meisten Patienten werden innerhalb von 1–3 Tagen fieberfrei. Bei nicht Ansprechen der Therapie innerhalb dieses Zeitraums muss die Diagnose in Frage gestellt werden. Die antibiotische Therapie soll bis mindestens 3 Tage nach Entfieberung fortgesetzt werden. Nach *In-vitro*-Daten für HGA und HME ist auch Rifampicin 1×600 mg/Tag einsetzbar. Bei *A. phagocytophilum* waren *in vitro* auch Ciprofloxacin, Levofloxacin und Chloramphenicol wirksam, belastbare klinische Erfahrungen fehlen.

Resistenz

Resistenzen gegen Doxycyclin oder Tetracyclin wurden nicht beschrieben.

In vitro und z. T. *in vivo* wurden Resistenzen gegen β -Laktame, Makrolide, Aminoglykoside und Cotrimoxazol für *E. chaffeensis* und *A. phagocytophilum* beschrieben. *E. chaffeensis* ist auch gegen Fluoroquinolone resistent (Mutation im *gyrA* Gen).

Epidemiologie

Verbreitung

Das Verbreitungsgebiet der HME und der HEE liegt im Süden der USA (Schwerpunkt Osten und zentral) entsprechend dem Verbreitungsgebiet der Zecke *Amblyoma americanum*, das der HGA in den USA (Nordosten, Mittelwesten und Nord-Kalifornien) sowie Nord- und Zentraleuropa (Verbreitungsgebiet von *I. ricinus* / *I. persulcatus* Komplex Schildzecken). Von 2003–2008 wurden in den USA für HGA und HME je ca. 300–800 Fälle pro Jahr gemeldet. Für HEE liegen nur einzelne Fallbeschreibungen vor.

A. phagocytophilum wurde in Zentral- und Nordeuropa in Schildzecken und Säugern nachgewiesen. In seroepidemiologischen Studien waren in Risikopopulationen bei bis zu 21 % Antikörper nachweisbar, dagegen nur bei 0%–2,9 % der Blutspender. Gut definierte Fälle wurden aus Slowenien, Schweden, Norwegen, Österreich, Holland, Kroatien, Spanien, Polen, Italien und Frankreich berichtet (insgesamt < 100 Fälle). Aus Deutschland liegt noch keine Fallbeschreibung vor.

Wirtsbereich / Reservoir

Das vermutete Erregerreservoir sind für *A. phagocytophilum* Schafe, Ziegen, Rinder, Pferde, Weißwedelhirsche, Hunde, Katzen und Kleinsäuger, für *E. chaffeensis*

Weißwedelhirsche, Ziegen, Hunde, Koyoten und Weißfußmäuse und für *E. ewingii* Weißwedelhirsche und Hunde.

Risikogruppen

Beruflich (z. B. Forstarbeiter, Soldaten) oder in der Freizeit (Pilzsammler, Golfspieler, u. a.) vermehrt zuckenexponierte Personen. Männer sind häufiger betroffen. Die HGE betrifft am häufigsten 60–69-jährige, die HME > 70-jährige Personen. Immunsuppression, z. B. durch HIV-Infektion oder medikamentös, ist ein weiterer Risikofaktor. HEE wurde bisher nahezu nur bei Immunsupprimierten beobachtet.

Transmission / Vektoren

Die Erreger werden von Schildzecken während des Saugaktes über die Speicheldrüsen übertragen. *A. phagocytophilum* wird durch Zecken aus dem *I. ricinus* / *I. persulcatus* Komplex übertragen, in Mitteleuropa durch *I. ricinus* (gemeiner Holzbock), in den USA durch *I. scapularis* und *I. pacificus*. *E. chaffeensis* und *E. ewingii* werden durch *Amblyoma americanum* (lone-star tick) übertragen. Da die Erreger innerhalb der Zecken nur transstadiell, nicht transovariell, übertragen werden, sind nur Nymphen und adulte Zecken als potenziell infektiös zu betrachten.

Möglicherweise können Ehrlichien auch perinatal oder durch infiziertes Blut übertragen werden.

Prävention / Impfstoffe

Ein Impfstoff steht nicht zur Verfügung. Schutz vor Zeckenstichen durch das Meiden zeckendurchsuchter Gebiete, Tragen geschlossener, heller Kleidung (darauf lassen sich die Zecken einfacher entdecken) und Anwendung von Repellents: DEET vertreibt Zecken durch olfaktorische Belästigung, Permethrin wirkt als Kontaktgift. Nach Aufenthalt im Freien sollte der Körper nach Zecken abgesucht werden. Zecken so schnell wie möglich entfernen, da die Übertragung mit der Dauer des Saugaktes zunimmt (Übertragung von *A. phagocytophilum* durch *I. scapularis* benötigt 24–48 Stunden). Dafür fasst man die Zecke mit spitzer Pinzette oder Zeckenkarte dicht über der Haut und zieht sie langsam heraus. Das „Herausschrauben“ der Zecke führt häufiger zum Abreißen des Stechrüssels. Abschließend die Wunde desinfizieren. Bei Resten in der Wunde handelt es sich um den Stechrüssel i.S. eines intrakutanen Fremdkörpers, der keine spezifische Infektionsgefahr besitzt. Eine antibiotische Prophylaxe nach Zeckenstich wird in Europa nicht empfohlen.

Ausbruchmanagement

Aufgrund der an Schildzecken gebundenen Übertragungsweise sind Ausbrüche nicht zu erwarten.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Dr. V. Fingerle, PD Dr. Dr. A. Sing, Konsiliarlabor für Ehrlichien, Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Veterinärstr. 2, 85764 Oberschleißheim; Tel.: 89-35160870, E-Mail: Volker.Fingerle@LGL.Bayern.de

Web-Adressen

- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5504a1.htm>
- <http://www.cdc.gov/ticks/index.html>

Schlüsselliteratur

1. Brouqui P et al (2004) ESCMID Study Group on Coxiella, Anaplasma, Rickettsia and Bartonella. European Network for Surveillance of Tick-Borne Diseases. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 10(12):1108–1132
2. Dumler JS et al (2001) Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and „HGE agent“ as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila *Int J Syst Evol Microbiol* 51:2145–2165
3. Hotopp JCD et al (2006) Comparative genomics of emerging human ehrlichiosis agents. *PLOS* 2:208–223
4. Rikihisa Y (2010) Anaplasma phagocytophilum and Ehrlichia chaffeensis: subversive manipulators of host cells. *Nat Rev Microbiol*. 8(5):328–339
5. Thomas RJ et al. (2009) Current management of human granulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis and Ehrlichia ewingii ehrlichiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 7(6):709–22

Ehrlichiose

- ▶ Ehrlichia

Eikenella

MARDJAN ARVAND

Erreger

Synonym(e)

Früher *Bacteroides corrodens* bzw. *Ristella corrodens*.

Erregerspezies

Eikenella corrodens

Taxonomie

Familie: *Neisseriaceae*, Gattung: *Eikenella*, einzige Spezies *E. corrodens*. *Eikenella* wird der HACEK-Gruppe zugeordnet.

Historie

Erstisolierung 1948 durch Henriksen, 1958 Klassifikation durch Eiken als *Bacteroides corrodens*, seit 1972 neue Zuordnung und Bezeichnung als *E. corrodens*.

Morphologie

Kleine, regelmäßige, gramnegative Stäbchen. Manche Isolate zeigen eine gleitende (taumelnde) Beweglichkeit, während andere unbeweglich sind.

Genom

Die komplette Sequenz des 16S rRNA-Gens steht in GenBank unter der Accession-Nr. M22512 zur Verfügung.

Vermehrung

Anzucht in mikroaerophiler Atmosphäre (5–10 % CO₂) auf Blut- oder Kochblutagar. Nach 2–3 Tagen sehr kleine (1 mm), weißlich-grau oder gelblich gefärbte Kolonien, die in den Nährboden eindringen (korrodieren), nach dem Wegwischen einen Abdruck hinterlassen und von einem Saum umgeben sind. Daneben gibt es nicht korrodierende Stämme.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

E. corrodens Lectin-ähnliche Substanz (EeLS) ist ein potenzieller Virulenzfaktor, der die Adhäsion an Wirtszellen vermittelt und als Hämagglutinin fungiert. Typ-IV-Pili sind ein weiterer potenzieller Virulenzfaktor und für die Phasenvariation verantwortlich.

Erkrankungen

1. Infektionen im Mundbereich

Eitrige Infektionen im Mundbereich wie Parodontitis.

Synonym(e)

- ▶ Parodontitis

Inkubationszeit

- ▶ Parodontitis (Aggregatibacter)

Leitsymptome

- ▶ Parodontitis (Aggregatibacter)

Symptome

- ▶ Parodontitis (Aggregatibacter)

Pathophysiologie

- ▶ Parodontitis (Aggregatibacter)

Immunantwort

Keine Daten verfügbar.

Differenzialdiagnose

- ▶ Parodontitis durch andere Erreger

2. Wund- und Weichteilinfektionen

Eitrige Wund- und Weichteilinfektionen, v. a. nach chirurgischen Eingriffen oder Verletzungen durch Menschenbiss, pleuropulmonale Infektionen, Osteomyelitis, Arthritis, Meningitis, Hirnabszess, Endokarditis und Sepsis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Gewebeprobe, Punktat bzw. Abstrich bei lokalen Infektionen. Blutkultur bei Endokarditis, Sepsis, Osteomyelitis und anderen systemischen Infektionen. Liquor cerebrospinalis und Blutkultur bei Meningitis.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Direkter Nachweis des Erregers im Grampräparat. Kultur stellt das Routineverfahren im mikrobiologischen Labor dar. *E. corrodens* wächst auf Blut- oder Kochblut-, nicht aber auf McConkey-Agar und ist Oxidase-positiv und Katalase-negativ. Kohlenhydrate werden nicht fermentativ abgebaut. *E. corrodens* kommt häufig in Mischkulturen mit fakultativ oder obligat anaeroben Erregern vor. Nachweis der bakteriellen DNA mittels Nukleinsäureamplifikation findet in besonderen Fällen Anwendung.

Befund / Interpretation

Nachweis aus primär sterilen Untersuchungsmaterialien wie Blut, Herzklappe, Abszesspunktat spricht für die kausale Rolle des Erregers, während der Nachweis aus mit Normalflora besiedelten Proben meist eine Kolonisation anzeigt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

E. corrodens ist *in vitro* empfindlich gegen Penicillin, Aminopicilline, Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 2. und 3. Generation, Carbapeneme, Fluorchinolone und Tetrazykline. Die *In-vivo*-Wirksamkeit von Aminopenicillinen, auch in Kombination mit β -Laktamaseinhibitoren, ist jedoch umstritten.

Resistenz

Resistenz besteht häufig gegen Cephalosporine der 1. Generation, Erythromycin, Clindamycin und Metronidazol.

Epidemiologie

Verbreitung

Der Erreger kommt vermutlich weltweit vor.

Wirtsbereich / Reservoir

E. corrodens ist physiologischer Bestandteil der Rachenflora und kommt vermutlich auch auf anderen Schleimhäuten des Menschen vor.

Risikogruppen

Personen mit Menschenbissverletzungen, z. B. nach Faustschlag (clenched fist injury).

Transmission / Vektoren

Der Erreger kann durch Bissverletzung übertragen werden. Endogene Infektionen sind auch möglich.

Prävention / Impfstoffe

Keine Daten verfügbar.

Ausbruchsmangement

Keine Daten verfügbar.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Web-Adressen

- <http://www.emedicine.com/med/byname/human-bite-infections.htm>
- http://www.dgk.org/leitlinien/LL_Endokarditis_S2.pdf

Schlüsselliteratur

1. Paul K, Patel SS (2001) *Eikenella corrodens* Infections in Children and Adolescents: Case Reports and Review of the Literature. *J Infect Dis* 33:54–61
2. Steinberg JP, Del Rio C (2005) Other gram-negative and Gram-variable bacilli. In: Mandell, Douglas and Bennett's (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edn. Churchill Livingstone, New York
3. Von Grävenitz A, Zbinden R, Muters R (2003) *Actinobacillus*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Kingella*, *Pasteurella*, and other fastidious or rarely encountered gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover HY (eds), Manual of Clinical Microbiology, 8th edn. ASM Press, Washington DC

Einschlusskonjunktivitis

- ▶ Chlamydia

Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

PATRICK SCHEID

Erreger

Synonym(e)

Für Stechmücken: Moskitos; für Trombiculiden: Herbstgrasmilben, Herbstmilben; Erntemilben; für Bettwanzen: Tapetenflundern; für Raubwanzen: Kissing Bugs.

Erregerspezies (Auswahl)

Flöhe: *Pulex irritans* (Menschenfloh), *Ctenocephalides felis* (Katzenfloh), *Ctenocephalides canis* (Hundefloh), *Ceratophyllus* sp. (Vogelflöhe), *Xenopsylla cheopis* (Ratten- oder Pestfloh), *Tunga penetrans* (Sandfloh, ▶ *Tunga penetrans*)

Zecken: *Ixodes ricinus* (Holzbock), *Rhipicephalus sanguineus* (Braune Hundezecke), *Dermacentor marginatus* (Schafzecke), *Argas reflexus* (Taubenzecke), *Hyalomma* sp.

Trombiculiden: *Neotrombicula autumnalis* (Herbstmilben), *Leptotrombidium* sp., *Trombicula akamushi*, *Sarcoptes scabiei* (▶ Krätzmilben)

Wanzen: *Cimex lectularius* (Bettwanze), *Cimex hemipterus* (trop. Bettwanzen), selten: *Leptocimex boueti*,

Reduviidae (Raubwanzen): *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus*

Stechmücken: *Anopheles* sp., *Aedes* sp. (*Stegomyia* sp.), *Culex* sp., *Mansonia* sp., *Culiseta* sp.

Taxonomie

Trombiculiden: Stamm: *Arthropoda*, Unterstamm: *Chelicerata*, Klasse: *Arachnida* (Acari), Unterklasse: *Acarina*, Ordnung: *Prostigmata*, Familie: *Trombiculidae* (Laufmilben)

Flöhe: Stamm: *Arthropoda*, Unterstamm: *Tracheata*, Klasse: *Insecta*, Unterklasse: *Pterygota*, Ordnung: *Siphonaptera* (Aphaniptera), verschiedene Familien, z. B. *Pulicidae*, *Xenopsyllidae*

Wanzen: Stamm: *Arthropoda*, Unterstamm: *Tracheata*, Klasse: *Insecta*, Unterklasse: *Pterygota*, Ordnung: *Rhynchota* (Hemiptera), Familie: *Reduviidae* (Raubwanzen) oder *Cimicidae* (Plattwanzen, Bettwanzen)

Zecken: Stamm: *Arthropoda*, Unterstamm: *Chelicerata*, Klasse: *Arachnida*, Unterklasse *Acarina*, Ordnung *Metastigmata*, Familie: *Ixodidae* und *Argasidae*

Stechmücken: Stamm: *Arthropoda*, Unterstamm: *Tracheata*, Klasse: *Insecta*, Unterklasse: *Pterygota*, Ordnung *Diptera*, Unterordnung: *Nematocera*, Familie: *Culicidae*

Historie

Die sekundär apterigoten, in beiden Geschlechtern saugenden Flöhe gab es bereits vor 60 Millionen Jahren. In der Geschichte haben Flöhe als Krankheitsüberträger eine enorme Bedeutung erlangt, vor allem als Überträger der Pesterreger (im 14. Jahrhundert starb ein Viertel der Bevölkerung Europas an der Pest). Erst 1898 kam Simond auf die Bedeutung der Flöhe bei einer Beulenpest-Epidemie. Die erste Epidemie der durch Flöhe auf den Menschen übertragenen Pest dürfte die Pest der Philister aus dem ersten Buch Samuels sein. Bereits im Mittelalter wurden besonders konstruierte Flohfallen verwendet. 1693 beschrieb Leuwenhoek den Entwicklungszyklus von *Pulex irritans*.

Den Bettwanzen verwandte Arten sollen bereits mit den ersten Höhlenmenschen in Afrika vergesellschaftet gewesen sein. Das durch Milben übertragene Tsutsugamushi-Fieber wurde erstmals vor ca. 2.000 Jahren in China beschrieben. Schon 450 Jahre vor der Zeitenwende wusste man im alten Rom, dass das Trockenlegen von Sümpfen zur Verhütung von Malaria notwendig ist. Insbesondere der Gang militärischer Handlungen wurde in der Geschichte durch ektoparasitäre Stechmücken bzw. durch sie übertragene Erreger, die nicht selten zu den Endoparasiten gehören, geprägt (Vietnamkrieg). Schon 1854 hatte Beauprethuy die Rolle von *Aedes*-Mücken bei der Übertragung des Gelbfiebers geahnt. Finley bestätigte dies 1881. Der Bau des Panamakanals musste wegen der hohen Todesfallrate unter den Arbeitern durch Moskito-übertragene Infektionen (Malaria, Gelbfieber)

zeitweise eingestellt werden. Mit der Entdeckung des (mittlerweile in einigen Ländern verbotenen) DDT (Dichlor-Diphenyl-Trichlor-Methylmethan) 1939 wurde die Bekämpfung von Ektoparasiten revolutioniert. Immer mehr Ektoparasiten wurden in den letzten Jahrzehnten als Überträger von z. T. unbekanntem oder wieder aufkommenden („emerging“ und „re-emerging“) Infektionserregern erkannt.

Morphologie

Die Morphologie ist sehr unterschiedlich, da unter die Ektoparasiten sowohl Spinnentiere (Zecken und Milben) als auch Insekten (*Insecta*, *Hexapoda*) gestellt werden. Zecken sind bis zu 2 cm große, dorsoventral abgeplattete Ektoparasiten (Familienzuordnung abhängig von dem Vorhandensein oder Fehlen eines Rückenschildes: Schildzecken bzw. Lederzecken/Weichzecken), die am ersten Beinpaar ein spezielles Sinnesorgan, das Haller'sche Organ, zum Aufspüren von Wirten besitzen. Der Körper des Weibchens schwillt beim Blutsaugen enorm an. Die Larven der Zecken und Milben besitzen sechs Beine, die Nymphen und adulten Tiere acht. Flöhe sind 2–4 mm große, meist sprunggewaltige, lateral abgeplattete, flügellose Insekten mit arttypischen Beborstungen. Stechmücken sind zarte, langbeinige, fliegende Nematocera mit langen Stechborsten, deren Genital- und Fühlermorphologie Auskunft über Geschlecht und Artzugehörigkeit gibt. Sie besitzen ein Flügelpaar, Halteren und fadenförmige Antennen. Bettwanzen sind bis max. 1 cm große, dorsoventral abgeflachte, rotbraune, behaarte Insekten, deren rudimentäre Vorderflügel schuppenförmig sind und denen Hinterflügel fehlen. Raubwanzen sind mit bis zu 3 cm deutlich größer (► *Trypanosoma cruzi*).

Vermehrung

Der Entwicklungszyklus ist temperaturabhängig. Die Vermehrung erfolgt durch Kopulation von Männchen und Weibchen. Die dorsoventral abgeplatteten Zecken machen ebenso wie die Läuse, Milben und Wanzen eine hemimetabole Entwicklung durch. Stechmücken und Flöhe durchlaufen eine holometabole Entwicklung. Aus dem Ei schlüpft eine Larve, die sich zur Nymphe weiterentwickelt und nach Häutungen zur Imago heranreift. Zur Eireifung benötigen die Ektoparasiten eine Blutmahlzeit.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Reaktion der menschlichen Haut auf die Speichelinjektion der Ektoparasiten ist wahrscheinlich auf die Wirkung von Eiweißfraktionen, die als Antikoagulans, Haemolysin oder als Nervengift fungieren, zurückzuführen. Bei Zecken kann es durch neurotoxisch wirkende Substanzen im Zeckenspeichel zur Zeckenparalyse kommen, die sogar letal ausgehen kann. Durch toxisch wirkende Speicheldrüsensekrete können auch Hämorrhagien und Ödeme an den Einstichstellen

oder systemische Reaktionen wie Fieber, Lähmungen oder Krämpfe ausgelöst werden. Darüber hinaus führt die allergische Reaktion auf die in die Stichwunde abgegebenen Antigene zu klinischen Manifestationen.

Erkrankung

Insekten-, Zecken-, Wanzen-, Floh-, Milbenstich

Synonym(e)

Arthropodenstich, Stich von Blutsaugern, bei Trombiculiden: Trombidiose.

Leitsymptome

Rötung, Schmerzen, Juckreiz, v. a. an der Einstichstelle.

Symptome

Innerhalb weniger Minuten bildet sich um die (Arthropoden-) Stichstelle ein unterschiedlich weit ausgedehntes Erythem (Hautrötung) aus, das eine zentrale Quaddel aufweisen kann und mehr oder weniger stark juckt (kutane Sofortreaktion IgE, Typ 1). Nach einiger Zeit (kutane Spätreaktion, T-Zell-Typ, meist innerhalb 24 Stunden) entsteht daraus vielfach eine Papel (Knötchen), die ebenfalls juckt und lange erhalten bleiben kann. Selten treten Vesikel oder Pusteln auf. Symptome wie Juckreiz, Schmerzen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Entzündungen etc. können durch den Stich von Dipteren verursacht werden. Schmerzen und Juckreiz treten nicht beim Stich selbst, sondern erst später auf. Insbesondere bei Lederzecken (z. B. Taubenzecke) ist eine deutliche punktförmige Hämorrhagie (Blutaustritt) an der Einstichstelle beschrieben. Die durch Zeckenbefall direkt hervorgerufenen Symptome, wie z. B. Ödeme oder Fieber und Krämpfe, werden hauptsächlich durch das toxisch wirkende Speicheldrüsensekret ausgelöst. Zeckenparalysen beginnen mit Symptomen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen und allgemeiner Muskelschwäche, bis hin zur aufsteigenden Lähmung, Sprachstörungen und Tod durch Lähmung der Atemmuskulatur. Raubwanzen stechen oft ins Gesicht („Kissing Bug“) Aufgrund der systemischen Reaktion auf ihre Stiche sind Todesfälle beschrieben. Bei längerer Exposition gegenüber Bettwanzen können Asthma, Schockzustände und Beeinträchtigung des Sehvermögens folgen. Charakteristisch für Flohstiche ist, dass sie perlschnurartig in Reihe angeordnet sind (Probestiche). Zudem tritt hierbei zunächst eine punktförmige Hämorrhagie mit hellrotem Hof direkt am Floheinstich (*Roseola pilicosa*) auf, der nach einiger Zeit einem blauroten kleinen Fleck (*Purpura pulicosa*) weicht. Bei jedem erneuten Einstich eines Flohs jucken auch die früheren Stichstellen (Repetieren). Bei Milbenstichen kann es (durch den als Allergen wirkenden Speichel) zur sogenannten Gebüschkrätze (*scrub itch*) sowie zur Bildung einer schwarzen Kruste (*tache noir*) kommen. Die Trombi-

diose tritt vorwiegend im Herbst auf, die auftretenden Entzündungen gehen mit heftigem Juckreiz einher.

Pathophysiologie

Es handelt sich bei den Hautreaktionen auf Stiche von Ektoparasiten weniger um Reaktionen auf die mechanische Verletzung als auf Komponenten des in den Stichkanal injizierten Speichels. Dementsprechend fallen die Reaktionen je nach Ektoparasit bzw. auch je nach Wirt (Mensch) unterschiedlich aus (bis hin zum anaphylaktischen Schock). Sekundärschäden können auftreten, wenn durch Kratzen an den juckenden Einstichstellen Hautläsionen und damit Eintrittspforten für Erreger (Sekundärinfektionen) geschaffen werden.

Immunantwort

Die Sensibilisierung gegen die in die Stichwunde abgegebenen Antigene kann heftige allergische Reaktionen bewirken, die sich z. B. in Fieber, Kopfschmerzen, Lymphadenitis etc. äußern. Bei Bettwanzen reagiert das Immunsystem ebenfalls auf das Fremdeiweiß des Wanzenspeichels. Bei längerem Befall kann eine Immunisierung erfolgen. Bei Flöhen spricht man von allergischer Dermatitis. IgG- und IgE-Antikörperreaktionen gegen Antigene von Ektoparasiten sind vielfach beschrieben.

Differenzialdiagnose

Abzugrenzen sind die Stiche der beschriebenen Arthropoden von denen anderer Arthropoden (z. B. Läuse, Fliegen, Sandmücken, Kriebelmücken, Krätzmilben). Auch Dermatitisen (z. B. durch Bakterien oder Pilze) anderer Genese bei Mensch und Tier sind von Stichreaktionen zu unterscheiden. Eine mechanische Übertragung von Krankheitserregern ist durch die Mundwerkzeuge der Arthropoden möglich. Dadurch möglicherweise ausgelöste lokale Infektionen sind von den reinen Stichreaktionen abzugrenzen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Die Krankheitsbilder nach Arthropodenstichen werden in der Regel rein klinisch diagnostiziert. Der Zusammenhang zu einem Arthropodenstich ergibt sich aus der noch sichtbaren Einstichstelle oder der anamnestischen Angabe des Patienten. Bei feststellbarem Befall durch Arthropoden (z. B. Zecken, Läuse, Milben) ist die Artdiagnose anzustreben. Vor allem die adulten Tiere, oft auch die Eier und Larven, eignen sich zur sicheren Bestimmung. Hierzu sind diese an den bevorzugten Stellen des Körpers, ggf. auch des Haustieres oder der Umgebung zu suchen.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Artbestimmung: Die gefundenen Eier, Larven, Nymphen oder adulten Tiere werden unter dem Mikroskop anhand spezieller morphologi-

scher Merkmale beurteilt, die der einschlägigen Bestimmungsliteratur zu entnehmen sind.

Makroskopisch kann die Anordnung der abgelegten Eier im Bruthabitat bei Stechmücken zur Artdifferenzierung hilfreich sein. Adulte Flöhe werden z. B. beim Sprung erkannt, die Larven erscheinen als weiße Pünktchen.

Befund / Interpretation

Eine Speziesdifferenzierung ist essenziell, um geeignete, der Biologie der jeweiligen Ektoparasiten folgende, Bekämpfungs- oder Prophylaxemaßnahmen durchführen zu können. Eine Gefährdungsanalyse ist vor allem auch anhand der durch die Ektoparasiten übertragenen endemischen Erreger in dem jeweiligen Gebiet vorzunehmen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Zur Behandlung von Mückenstich-Reaktionen helfen Eiswürfel oder kühle Kompressen. Zur Linderung des Juckreizes und zur Verhinderung von Sekundärinfektionen sollte eine Desinfektion der Stichstellen erfolgen (Alkohol, lokal!). Lokale und orale Antiallergika (Antihistaminika, in schweren Fällen auch Kortikosteroide) können bei allergischen Reaktionen topisch (Gel oder Creme) oder systemisch appliziert werden. Die Bekämpfung der Ektoparasiten sollte von erfahrenen Fachleuten mithilfe von Insektiziden oder Akariziden durchgeführt werden.

Resistenz

Mannigfaltige Resistenzen der genannten Ektoparasiten gegen Insektizide sind bekannt. So werden beispielsweise Resistenzen gegen Pyrethroide (z. B. Permethrin und Alphacypermethrin) bei Bettwanzen beschrieben.

Epidemiologie

Verbreitung

Saugende und stechende Arthropoden findet man weltweit in den jeweiligen arthropodischen Habitaten bzw. Klimazonen. Insbesondere die Stechmücken sind auf Biotope angewiesen, die ihnen geeignete Brutmöglichkeiten bieten, z. B. die Umgebung stehender oder sehr langsam fließender Gewässer oder auch temporäre Wasseransammlungen, *Neotrombicula autumnalis* und verwandte Arten kommen vor allem in Mitteleuropa vor. *Ctenocephalides felis* ist die in Mitteleuropa häufigste Flohart (> 80%).

Wirtsbereich / Reservoir

Die hier behandelten Arten besitzen im Gegensatz zu den Läusen (► Läuse) keine Wirtsspezifität und können sowohl an Tieren als am Menschen Blut saugen. Sie finden ihren Wirt mittels chemischer und optischer Signale.

Risikogruppen

Ein Risiko besteht für alle, die sich in den Habitaten der Ektoparasiten während deren Aktivitätszeiten ungeschützt aufhalten (meist in der Dämmerung, nachts). Befinden sich die Ektoparasiten in der häuslichen Umgebung, sind praktisch alle Bewohner gefährdet.

Transmission / Vektoren

Meist sind es bei den Ektoparasiten die weiblichen Tiere, die Blut saugen, damit ihre Eier heranreifen können. Die in diesem Kapitel behandelten Arthropoden sind potenzielle Überträger (engl: vectors) von Krankheitserregern (z. B. Endoparasiten, ► Tab. 1). Oft fungieren sie jedoch nicht nur als reine Überträger sondern zugleich auch als Endwirte, wie z. B. *Anopheles* sp. für die Plasmodien. Die Übertragung von Krankheitserregern erfolgt z. B. über die stechend-saugenden Mundwerkzeuge, entweder durch Regurgitation der Erreger aus dem Darmbereich oder durch ihr Einwandern in die Speicheldrüsen und ihre Abgabe in die Stichwunde mit dem Speichelsekret. Die Chagas-Krankheit wird durch das Einkratzen des Raubwanzenkots in die Stichstelle übertragen (siehe Kapitel *Trypanosoma cruzi*). Die Ektoparasiten selbst, bzw. deren Stadien, können anthropogen weiterverbreitet werden, wie es von *Aedes*-Larven in gebrauchten Autoreifen oder ähnlichen wassergefüllten „Behältnissen“ beschrieben ist.

Prävention / Impfstoffe

Moskitonetze, die z. B. mit Permethrin imprägniert werden, und korrekt getragene, helle Kleidung etc. bieten einen gewissen Schutz gegen die blutsaugenden Ektoparasiten (persönliche Schutzmaßnahmen). Auf die Haut aufgetragene Repellents, wie z. B. DEET- oder Icaridin-haltige Mittel, stellen einen Schutz gegen zahlreiche blutsaugende Arthropoden dar. Gute Wirksamkeit wird auch oft von neu entwickelten Formulierungen mit sekundären Pflanzenstoffen berichtet. Die Vermeidung bzw. Beseitigung von Brutstätten (auch kleinste Wasseransammlungen) stellt eine flankierende Maßnahme im Rahmen der Habitatveränderung dar. Haustiere sind z. B. zur Vermeidung einer Flohplage ebenfalls in die Maßnahmen mit einzubeziehen. Die Beachtung der bevorzugten Stechzeiten (und von präferierten Orten) hilft bei der Vermeidung von Stichen durch Ektoparasiten ebenfalls. Der Einsatz von Räucherspiralen, Verdampfern, Sprays etc. muss sehr vorsichtig erfolgen, eine intensive Nutzung in geschlossenen Räumen vermieden werden. Gaze am Fenster schützt vor dem Eindringen vieler Ektoparasiten. Aufklärung und Verhaltensänderungen- bzw. Anpassungen sowie die Meidung von befallenen Gebieten (Expositionsprophylaxe) sind weitere Eckpfeiler einer Stichvermeidung. Menschen, die allergisch auf Stiche von Ektoparasiten reagieren, sollten stets ein Antihistaminikum griffbereit haben.

Tab. 1. Auswahl der durch Ektoparasiten übertragenen Krankheiten

Ektoparasiten	Zecken	Trombiculiden	Flöhe	Wanzen	Stechmücken (Culicidae)
Erkrankung, Erreger (E), Hauptüberträger (Ü)	<p>FSME (Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis): E: Arboviren, Ü: <i>Ixodes ricinus</i>;</p> <p>Lyme-Borreliose: E: <i>Borrelia burgdorferi</i>, Ü: <i>Ixodes ricinus</i>;</p> <p>Zeckenrückfallfieber: E: <i>Borrelia duttoni</i>, Ü: Lederzecken, Gattung <i>Ornithodoros</i>;</p> <p>Rocky Mountain Spotted Fieber: E: <i>Rickettsia rickettsii</i>, Ü: <i>Dermacentor andersoni</i>;</p> <p>Q-Fieber: E: <i>Coxiella (Rickettsia) burnetii</i>, Ü: <i>Dermacentor marginatus</i>;</p> <p>Boutonneuse- oder Marseille-Fieber: E: <i>Rickettsia conorii</i>, Ü: <i>Rhipicephalus sanguineus</i>;</p> <p>Daneben Erreger weiterer Krankheiten, wie z. B. Tulariämie (E: <i>Francisella tularensis</i>)</p>	<p>Dermatitis: Ü: <i>Neotrombicula autumnalis</i>;</p> <p>Tsutsugamushi-Fieber: E: <i>Orienta (Rickettsia) tsutsugamushi</i>, Ü: <i>Leptotrombidium akamushi</i>, <i>L. delicense</i></p>	<p>Pest: E: <i>Yersinia pestis</i>, Ü: <i>Pulex irritans</i> (Menschen- und Hundeflöhe);</p> <p>Murines Fleckfieber: E: <i>Rickettsia typhi</i> (= <i>R. mooseri</i>), Ü: <i>Xenopsylla cheopis</i> (Rattenfloh);</p> <p>Erysipeloid (in Russland): E: <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>;</p> <p>Flöhe sind auch Zwischenwirte einiger Faden- und Bandwürmer (<i>Dipylidium caninum</i>, <i>Hymenolepis diminuta</i> und <i>H. nana</i>) sowie taktile Überträger von Pilzsporen und potenziell durch Regurgitation als auch Kotabgabe Überträger von Viren.</p>	<p>Chagas-Krankheit: E: <i>Trypanosoma cruzi</i>, Ü: Reduviidae (z. B. <i>Rhodnius prolixus</i>, <i>Triatoma infestans</i>);</p> <p>Bettwanzen sind keine aktiven Überträger von Krankheitserregern, lediglich die Übertragung von Q-Fieber-Erregern sowie Hepatitis-Erregern werden angenommen.</p>	<p>Malaria: E: <i>Plasmodium</i> sp., Ü: <i>Anopheles</i> sp.;</p> <p>Filariose: E: <i>Wuchereria bancrofti</i>, Ü: <i>Anopheles</i> sp., <i>Aedes</i> sp., <i>Culex</i> sp.;</p> <p>Filariose: E: <i>Brugia malayi</i>, Ü: <i>Anopheles</i> sp.;</p> <p>Arbovirosen: z. B. Gelbfieber und Denguefieber (Dengue-hämorrhagisches Fieber) durch <i>Aedes</i> sp. (<i>Stegomyia</i> sp.);</p> <p>West-Nil-Fieber: E: West-Nil-Virus, Ü: <i>Anopheles</i> sp., <i>Aedes</i> sp., <i>Culex</i> sp.</p>

Ausbruchmanagement

Die Bekämpfung der Ektoparasiten (im Rahmen des „Integrated Pest Management“) ist ein Eckpfeiler bei der Eindämmung der durch sie übertragenen Krankheiten. Bekämpfungsmaßnahmen sind, falls aus epidemiologischen Gründen erforderlich, nur nach einer Artbestimmung gezielt durchzuführen (Schädlingsmonitoring mit Befallsanalyse). Bei Flöhen ist insbesondere die Larvenbekämpfung (Mittel zur Häutungsverhinderung, Wachstumsregulatoren) an den Lagerstätten der Haustiere wichtig. Die Bekämpfung von Zecken- und Milbenplagen ist recht schwierig und wird ebenfalls mit Insektiziden (z. B. Malathion) durchgeführt. Bettwanzen und Raubwanzen werden mit Insektiziden (z. B. Pyrethroide) bekämpft. Bei der Stechmückenbekämpfung wird zwischen der Larvenbekämpfung und der Bekämpfung der adulten Tiere unterschieden. Während die Larven im Wasser z. B. mit BTI (*Bacillus thuringiensis var. israelensis*) bekämpft werden können, müssen gegen die adulten Tiere Insektizide wie z. B. Pyrethroide eingesetzt werden. Residualanwendungen von Insektiziden durch das Besprühen der Innenwände von Behausungen werden in Endemiegebieten ebenfalls erfolgreich angewandt. Der Einsatz von natürlichen Feinden (Prädatoren, Parasiten) ist im Einzelfall nützlich (z. B. Einführung von Gambusien gegen Anopheleslarven). Zur Entfernung der stationär saugenden Zecken werden Zeckenzangen, Zeckenkarten o. ä. angeboten.

Die Vernebelung oder ULV (Ultra Low volume)-Ausbringung von Insektiziden sind fachkundigem Personal zu überlassen.

Auch die konsequente und fachgerechte Bekämpfung der natürlichen Reservoirs (z. B. Nager) stellt eine Maßnahme zur Eindämmung von Ausbrüchen dar.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz kann sich für spezielle, durch Ektoparasiten übertragene Erkrankungen ergeben ► jeweilige Krankheitserreger.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Als fachlich qualifizierte Ansprechstellen gelten praktisch alle parasitologischen und tropenmedizinische Institutionen.

Web-Adressen

- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit: <http://www.dtg.org>
- CDC (Center for Disease Control and Prevention): <http://www.cdc.gov>

Schlüsselliteratur

1. Mehlhorn H (2007) Encyclopedia of Parasitology, 3. Ausgabe, Springer-Verlag, Berlin

Ekzema herpeticum

- Herpes-simplex-Virus (HSV)

Elefantiasis

- Brugia
- Wuchereria

Elektronenmikroskopie in der Erregerdiagnostik

- Optische und Elektronenmikroskopische Detektion – Erregerschnelldiagnostik, hochauflösende Lichtmikroskopie und Live-Cell-Imaging

EI-Moro-Canyon-Virus

- Hantaviren

Empyem

- Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- Bacteroides
- Legionella
- Moraxella catarrhalis
- Pasteurella multocida
- Porphyromonas
- Shewanella
- Staphylococcus aureus

Encephalitozoon spp.

- Microsporidien

Endokarditis

- Aggregatibacter
- Arcanobacterium
- Bacteroides
- Bartonella
- Capnocytophaga
- Cardiobacterium
- Chlamydia
- Citrobacter
- Corynebakterien, sonstige Spezies
- Coxiellen
- Ehrlichia
- Eikenella
- Enterokokken

- ▶ Erysipelothrix
- ▶ Fusarium
- ▶ Fusobacterium
- ▶ Haemophilus influenzae
- ▶ Histoplasma capsulatum
- ▶ Kingella
- ▶ Legionella
- ▶ Micrococcus, Dermacoccus, Kocuria und Kytococcus
- ▶ Moraxella catarrhalis
- ▶ Neisseria gonorrhoeae
- ▶ Nocardia
- ▶ Propionibakterien
- ▶ Proteus mirabilis, Proteus vulgaris
- ▶ Providencia, Morganella
- ▶ Rothia mucilaginosa
- ▶ Scedosporium
- ▶ Scopulariopsis brevicaulis
- ▶ Serratia
- ▶ Staphylococcus (koagulasen negativ)
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Stenotrophomonas
- ▶ Streptobacillus
- ▶ Trichosporon

Endokarditis, infektiöse

BJÖRN PLICHT, CHRISTOPH K. NABER

Definition

Die infektiöse Endokarditis (IE) ist eine endovaskuläre, vorzugsweise durch Bakterien verursachte Infektion kardiovaskulärer Strukturen. Vorrangig sind native Herzklappen betroffen, aber auch intrakardial implantierte Fremdmaterialien (Klappenprothesen, Schrittmacherelektroden, etc.).

Erregerspektrum

Häufigste Erreger einer infektiösen Endokarditis (IE) sind grampositive Kokken: in der Reihenfolge der Häufigkeit *S. aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken, Streptokokken der so genannten Viridans-Gruppe und Enterokokken, meist *E. faecalis*. Seltener finden sich Infektionen mit Gram-negativen Mikroorganismen wie Erregern der HACEK-Gruppe (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella* spp.). Infektionen mit *Chlamydia* spp., *Coxiella* spp., *Brucella* spp., *Bartonella* spp. treten in Nordeuropa weniger häufig auf. Pilzinfektionen sind selten.

Epidemiologie

Die Inzidenz der IE liegt bei etwa 3–10 Episoden/100.000 Personenjahre [1, 2]. Sie nimmt abhängig vom Alter zu und beträgt bei Patienten zwischen 70 und 80 Jahren 14,5 /100.000 Personenjahre. Prädisponierende Faktoren sind ein vorbestehendes Vitium, Klappenprothesen, i.v.-Drogenabusus, rheu-

matisches Fieber oder frühere Endokarditis in der Anamnese.

Trotz aller diagnostischen und therapeutischen Fortschritte weist die Erkrankung eine hohe Morbidität und eine Letalität zwischen 15 % und 30 % [2] auf.

Eine chirurgische Intervention wird bei mehr als 30 % der Erkrankten durchgeführt.

Beschreibung des Krankheitsbildes

Grundsätzlich unterscheidet man langsame, chronische Verlaufsformen, die über Monate oligosymptomatisch und daher häufig unerkannt bleiben. Bei anderen Patienten ist der Verlauf akut bis perakut. Oft ist dies Ausdruck der Virulenz des zugrundeliegenden Erregers.

Leitsymptome der IE sind Fieber und das neu aufgetretene oder aggravierte Herzgeräusch. Unspezifische Symptome, z. B. subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit oder Myalgien, können gerade bei älteren Patienten auf eine IE hinweisen.

Typische, allerdings selten beobachtete Zeichen sind Osler-Knoten als Ausdruck vaskulärer und immunologischer Phänomene (subkutane, hämorrhagische Knötchen i. S. einer Immunkomplexvaskulitis), Splinter-Hämorrhagien (Einblutungen unter den Fingernägeln), Janeway-Läsionen (Hämorrhagien der Handflächen und Fußsohlen durch Immunkomplexe) oder Immunkomplex-Glomerulonephritiden.

Wichtig ist die frühe Erkennung klinischer Komplikationen: z. B. progrediente Dyspnoe als Hinweis auf eine Klappendestruktion mit kardialer Volumenbelastung oder neurologische Symptome bedingt durch zerebrale septische Embolien.

Typische Laborveränderungen sind bedingt durch die systemische Inflammation: Leukozytose mit Linksverschiebung, Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) und des Procalcitonins (PCT). Ihr Wert in der Verlaufsbeobachtung ist jedoch umstritten, da sie nicht direkt mit der Ausprägung des Lokalbefundes korrelieren.

Zielorgan(e) und Immunreaktion

Vorrangig ist im Rahmen infektiöser Endokarditiden das Endothel nativer Herzklappen betroffen. Das normale Endothel gesunder Herzklappen ist resistent gegenüber Kolonisation und Infektion durch zirkulierende Bakterien.

Endothelschäden können mechanisch (durch turbulenten Blutfluss, Elektroden oder Katheter), entzündlich (bei rheumatischer Karditis), oder degenerativ bedingt sein. Eine mechanische Verletzung des Endothels resultiert in einer Freisetzung extrazellulärer Matrixproteine, der Produktion von Gewebefaktor und der Ablagerung von Fibrin und Thrombozyten als normaler Heilungsprozess. Degenerative Klappenveränderungen sind echokardiographisch bei bis zu 50 % asymptomatischer Patienten über 60 Jahre zu finden.

Die durch oben beschriebene Mechanismen verursachte lokale Entzündung triggert Endothelzellen zur Expression von Integrinen (transmembrane Proteine, die extralluläre Faktoren mit dem Zytoskelett verbinden) der b1-Familie (Very Late Antigen), die zirkulierendes Fibronektin an die endotheliale Oberfläche knüpfen. *S. aureus* und einige andere Erreger der IE tragen ihrerseits Fibronektin-bindende Proteine. Damit bilden aktivierte Endothelzellen, die Fibronektin binden, eine adhäsive Oberfläche für im Blut zirkulierende Staphylokokken. Einmal gebunden, triggert *S. aureus* seine aktive Internalisation in die Klap-pendothelzelle, wo er persistieren und den Abwehr-mechanismen des Körpers und Antibiotika entgehen kann.

Die klassischen Pathogene der IE (*S. aureus*, *Strepto-coccus* spp., *Enterococcus* spp.) teilen die Fähigkeit, an geschädigte Herzklappen anzuheften, die lokale pro-koagulatorische Aktivität zu steigern und infektiöse Vegetationen zu bilden. Dabei sind Gram-positive Bakterien resistent gegenüber Komplement. Jedoch sind sie Ziel von thrombozytären mikrobiozidalen Proteinen („platelet microbicidal proteins“/PMP), mit denen aktivierte Thrombozyten Mikroorganismen durch Störung der Plasmamembran vernichten können. Allerdings sind Bakterienstämme von Patienten mit IE regelmäßig resistent gegenüber Angriffen mit PMP, während vergleichbare Bakterien bei Infektio-nen anderer Organe PMP-empfindlich sind. Damit scheint eine PMP-Resistenz ein typisches Charakteristikum von IE-verursachenden Mikroorganismen zu sein [2].

Pathophysiologie / Molekulare Basis der Organschäden

Die Pathophysiologie der Endokarditis wird bestimmt durch hämodynamische Veränderungen bedingt durch die Destruktion der Herzklappen oder durch eine systemische Inflammationsreaktion im Sinne einer Sepsis. Diese sind Ursache der im Rahmen der IE auftretenden Organschäden, sofern sie nicht direkt durch septische Embolisation verursacht werden.

Diagnostische Maßnahmen

Zur erreger- und resistenzgerechten Einleitung einer antimikrobiellen Therapie ist der blutkulturelle Nachweis des auslösenden Pathogens essentiell. Der Befund eines Erregers in mindestens zwei Blutkulturen ist bei echokardiographischem Nachweis einer Endokardbe-teiligung diagnostischer Goldstandard. Blutkulturen sind grundsätzlich vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie zu entnehmen. Für die IE ist eine konti-nuierliche Bakteriämie charakteristisch, daher können Blutkulturen unabhängig von Fieberspitzen akquiriert werden. Insgesamt werden 3 bis 5 Blutkultursets (aerob/anaerob) innerhalb einiger Stunden durch Punktion der Kubitalvene entnommen.

In 10–30 % der Fälle bleibt die Blutkultur negativ. Ur-

sache ist zu ca. 50 % eine Vorbehandlung mit Antibio-tika, gefolgt von einer Infektion mit schwer anzücht-baren Mikroorganismen. Bei Patienten mit antimikro-bieller Vorbehandlung ist bei klinischer Stabilität eine Unterbrechung der Antibiotikatherapie zu erwägen, um die Wahrscheinlichkeit des Erregernachweises zu verbessern. Bei Verdacht auf schwer anzüchtbare Erre-ger sind entsprechende serologische Nachweisverfah-ren indiziert. Die mikrobiologische bzw. molekular-biologische Untersuchung von intraoperativ entnom-menem Klappengewebe oder Gewebe aus peripheren Abszessen kann hilfreich sein. PCR-Untersuchungen aus Vollblut- oder Serumproben sind für die Diagnose der infektiösen Endokarditis noch von unklarem klini-schem Wert.

Bei jedem klinisch begründeten Verdacht ist die ras-che Durchführung einer echokardiographischen Un-ter-suchung zwingend erforderlich. Dabei ist die trans-ösophageale Echokardiographie (TEE) i. d. R. der transthorakalen Untersuchung (TTE) überlegen. Bei schlechter Bildqualität der TTE, prothetischem Klapp-penersatz oder verdächtigen Strukturen sollte in je-dem Fall eine TEE durchgeführt werden. Da bei mor-phologischen Klappenveränderungen differenzialdiag-nostisch immer auch nicht-infektiöse Ursachen, z. B. Degeneration, kardiale Tumoren oder Thromben in Betracht kommen, ist für die Diagnosestellung die In-tegration echokardiographischer, klinischer und mik-robiologischer Parameter entscheidend. Zur Diagno-sefindung haben sich diesbezüglich die „Duke-Krite-rien“ [3], die heute in modifizierter Form vorliegen [4], als hilfreich erwiesen. Sie können jedoch in kei-nem Fall eine klinische Beurteilung ersetzen.

Therapie und Prävention

Grundsätzlich sollte die Therapie der IE unter statio-nären Bedingungen mittels parenteraler Gabe bakteri-zider Antibiotika erfolgen. Bei Infektionen durch Pe-nicillin-empfindliche Streptokokken mit unkompliziertem Verlauf ist im Anschluss an eine 14-tägige stationäre Initialbehandlung eine ambulante Fortfüh-rung der Therapie möglich. Bei akuten Erkrankungs-formen und bei hämodynamischer Instabilität, wird nach Akquisition von Blutkulturen umgehend eine kalkulierte antimikrobielle Therapie eingeleitet. Bei klinisch stabilen Patienten kann oft das Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik abgewartet werden. Bezüglich der spezifischen Erreger- und Resistenz-gerechten Therapie sei auf die aktuellen Leitlinien ver-wiesen [2].

Frühzeitig sind Herzchirurgen hinzuzuziehen, um im Falle nicht-kontrollierbarer Infektionen eine rasche chirurgische Sanierung zu ermöglichen. Nach neuro-logischen Ereignissen sollte es bei bestehender Indika-tion zu keiner Verzögerung der Operation kommen, sofern die neurologische Prognose gut ist. Nach intra-kraniellen Blutungen jedoch sollte der Operationszeit-

punkt um mindestens einen Monat prolongiert werden, sofern möglich.

Postoperativ sollte die präoperative Antibiotikatherapie fortgesetzt werden, wobei die Gesamtdauer der Behandlung durch den ersten Tag der effektiven Therapie, nicht durch den Zeitpunkt der Operation festgelegt wird, außer bei positivem kulturellem Erregernachweis von den operierten Herzklappen. Hier ist ein neuer, Erreger- und Resistenz-gerechter Kurs zu beginnen.

Ein Konzept zur Verhinderung einer IE bei Eingriffen mit Bakteriämierisiko ist die prophylaktische Einnahme von Antibiotika. Aufgrund einer schwachen Evidenzlage empfehlen die aktuellen Leitlinien [5] diese nur für Patienten mit einem hohen Risiko für einen besonders schweren Verlauf oder einen letalen Ausgang einer IE (als Einmalgabe von Amoxicillin, alternativ Clindamycin, 30 bis 60 Minuten vor dem Eingriff). Die Definition der Risikoeingriffe beschränkt sich auf zahnärztliche Eingriffe mit Manipulation der Gingiva, der periapikalen Zahnregion oder mit Perforation der oralen Mukosa. Da bereits alltägliche orale Manipulationen (Zähneputzen, Verwendung von Zahnseide oder Kauen der Nahrung), besonders in Abhängigkeit vom Zahnstatus, zu transitorischen Bakteriämien führen, wird eine generelle Empfehlung für die Einhaltung einer guten Mundhygiene ausgesprochen.

Schlüsselliteratur

1. Durack DT, Lukes AS, Bright DK (1994) New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 96:200–209
2. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al (2009) Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *European Heart Journal* 30:2369–2413
3. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I et al (2002) Association pour l'Étude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 288:75–81
4. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al (2000) Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 30: 633–638
5. Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H, et al.: Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie* 2007; 1:243–250

Wichtige Webseiten und Links

- <http://www.p-e-g.de/>
- <http://leitlinien.dgk.org/>
- <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/GuidelinesList.aspx>

Endolimax nana

- ▶ Darmamöben, apathogen

Endometritis

- ▶ Prevotella

Endophthalmitis

- ▶ Bacillus-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
- ▶ Candida
- ▶ Fusarium
- ▶ Moraxella catarrhalis
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Plesiomonas
- ▶ Rothia mucilaginosa
- ▶ Scedosporium
- ▶ Scopulariopsis brevicaulis
- ▶ Sporothrix schenckii
- ▶ Staphylococcus (koagulase-negativ)

Entamoeba histolytica

EGBERT TANNICH

Erreger

Synonym(e)

Darmamöbe, Ruhramöbe.

Erregerspezies

Entamoeba histolytica

Taxonomie

Amöben gehören in die Gruppe der Protozoen (einzellige, heterotrophe Eukaryonten) und werden wegen des Besitzes von unstrukturierten Pseudopodien den Rhizopoden (Wurzelfüßer) zugeordnet. Innerhalb der Rhizopoden bilden die Entamoeben ein eigenes Taxon. *Entamoeba histolytica* ist die einzige humanpathogene Art.

Historie

Erstbeschreibung von Amöben als Auslöser von Dysenterien durch F. A. Lösch (1875). Die Namensgebung (*histolytica*) erfolgte durch Schaudinn (1903) aufgrund der Fähigkeit, Gewebe mit hoher Effektivität zu zerstören. Abgrenzung von apathogenen Darmamöben, insbesondere von *Entamoeba dispar* durch E. Brumpt (1925).

Morphologie

Der Lebenszyklus von *Entamoeba histolytica* umfasst zwei morphologisch klar zu unterscheidende Entwicklungsstadien, das Vegetativstadium, auch Trophozoit genannt, und das Zystenstadium. Durch Aufnahme von Erythrozyten können die charakteristischen hämatophagen Trophozoiden entstehen, die im deutschen Schrifttum aufgrund ihrer Größe auch als „Ma-

gnaformen“ bezeichnet werden. Die reifen Zysten haben einen Durchmesser von 10–16 µm und besitzen immer vier Kerne mit einem zentralen Karyosom. Zysten von *Entamoeba histolytica* und den kommensalisch im Darm des Menschen vorkommenden Arten *Entamoeba dispar* und *Entamoeba moshkovskii* lassen sich morphologisch nicht unterscheiden.

Genom

Das Genom von *Entamoeba histolytica* ist weitgehend aufgeklärt (<http://pathema.jcvi.org/cgi-bin/Entamoeba/PathemaHomePage.cgi>). Nach dem aktuellen Kenntnisstand umfasst es etwa 24 Megabasen, die auf 14 Chromosomen verteilt sind. Bisher wurden knapp 10.000 offene Leserahmen identifiziert. Nur etwa ein Viertel aller Protein-kodierenden Gene ist durch Introns unterbrochen und nur 6 % der Gene besitzen mehr als ein Intron.

Vermehrung

Die Vermehrung von *Entamoeba histolytica* findet im Dickdarm statt. Nach oraler Aufnahme infektiöser Zysten, die im Gegensatz zu den Trophozoiten über Monate an der Außenwelt stabil bleiben können und resistent gegenüber dem sauren Milieu des Magens sind, entwickeln sich im Dünndarm die einkernigen, teilungsfähigen Trophozoiten, die vor allem den oberen Dickdarm besiedeln. Im distalen Kolon kommt es zur erneuten Enzystierung mit zwei anschließenden Kernteilungen. Eine infizierte Person kann bis zu 500 Millionen Zysten pro Tag ausscheiden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität von *Entamoeba histolytica* beruht primär auf der Fähigkeit des Parasiten, Wirtsgewebe und Zellen zu lysieren. Hierbei spielen Oberflächenrezeptoren, Cysteinproteinasen und porenbildende Peptide der Amöben eine entscheidende Rolle. In Abhängigkeit von der Stärke der Expression dieser Moleküle, kann die Virulenz einzelner Amöbenisolate variieren. Antigenvariabilität konnte bisher bei *Entamoeba histolytica* nicht nachgewiesen werden. Allerdings verlaufen die meisten Infektionen mit *Entamoeba histolytica* asymptomatisch (nicht invasive Amöbiasis). Nur in etwa 10 % der Fälle kommt es zur Invasion in das Gewebe (invasive Amöbiasis), wobei sowohl der Darm (intestinale Amöbiasis) als auch andere Organe (extraintestinale Amöbiasis), vornehmlich die Leber, betroffen sind (Amöbenleberabszess).

Erkrankungen

1. Intestinale Amöbiasis

Synonym(e)

Amöbenruhr, Amöben-Colitis, Amöben-Dysenterie, Amöbom.

Inkubationszeit

Sehr variabel, zwischen wenigen Tagen und mehreren Monaten.

Leitsymptome

Blutig-schleimige Diarrhoe.

Symptome

Enteritis oder Kolitis von variablem Schweregrad, Diarrhoe, Fieber, Tenesmen, druckdolenter Oberbauch.

Pathophysiologie

Für die Pathologie der intestinalen Amöbiasis sind die Amöben direkt verantwortlich. Durch eine kontaktabhängige Lyse von Darmgewebe verursacht *Entamoeba histolytica* tiefe Ulzerationen der Darmschleimhaut. Amöbom = sehr seltene, durch *Entamoeba histolytica* hervorgerufene tumorartige granulomatöse Entzündungsreaktion des Dickdarms.

Immunantwort

In mehr als 90 % aller Fälle mit invasiver Amöbiasis finden sich zum Zeitpunkt der klinischen Symptomatik signifikante Serum-Antikörpertiter gegen *Entamoeba histolytica*-Antigen.

Differenzialdiagnose

Andere infektiöse Darmerkrankungen, insbesondere durch Shigellen und invasive *Escherichia coli*, sowie nicht infektiöse Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn.

2. Extraintestinale Amöbiasis

Synonym(e)

Amöbenleberabszess.

Inkubationszeit

Sehr variabel, im Mittel 3–5 Monate, in Einzelfällen mehrere Jahre.

Leitsymptome

Fieber, Schmerzen im rechten Oberbauch.

Symptome

Hepatomegalie, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen in der rechten Schulter (abhängig von der Lokalisation des Abszesses), Ikterus, Diarrhoe (nur in 10 % der Fälle!).

Pathophysiologie

Nach Invasion in die Darmschleimhaut können die Amöben hämatogen in andere Organe gestreut werden und dort ausgedehnte Abszesse induzieren. Diese finden sich in erster Linie in der Leber. Amöbenleberabszesse führen häufig zu Transsudaten der Pleura und zu Atelektasen der Lunge, können aber gelegentlich auch je nach Lokalisation in die Lunge oder das Perikard rupturieren. Primäre Amöbenabszesse au-

ßerhalb der Leber, wie etwa in der Lunge oder dem Gehirn, sind eine Rarität.

Immunantwort

Amöbenleberabszesse führen regelmäßig zur Bildung von Serum-Antikörpern gegen Entamoeba-histolytica-Antigene. Sie sind bei über 90 % der Patienten bereits zu Beginn der klinischen Symptomatik nachweisbar.

Differenzialdiagnose

Bakterielle Leberabszesse, Echinokokkuszyste, primäre Leberzyste, einschmelzender Tumor.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Die Diagnostik der invasiven Amöbiasis richtet sich nach dem Manifestationsort der Erkrankung:

- Bei der intestinalen Amöbiasis stehen der rektoskopische oder koloskopische Nachweis entsprechender Schleimhautveränderungen sowie der Direktnachweis des Erregers im Vordergrund. Letzteres geschieht durch Stuhluntersuchungen oder den histologischen Nachweis von Amöben im Biopsiematerial.
- Bei der extraintestinalen Amöbiasis bedient man sich vor allem bildgebender Verfahren wie Sonographie und Computertomographie zum Nachweis entsprechender Organmanifestationen und Strukturdefekte. Gleichzeitig ist der serologische Nachweis spezifischer Antikörper gegen Entamoeba histolytica ein wichtiges, oftmals richtungweisendes diagnostisches Hilfsmittel.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie

Nativpräparat: Dient dem Nachweis der beweglichen Trophoziten, die im Falle von blutigen Diarrhoeen typischerweise phagozytierte Erythrozyten enthalten und eine typische Bewegung mit Pseudopodienbildung zeigen. Zur Herstellung der Präparate werden Stuhl und Schleimbeimengungen getrennt auf verschiedene Objektträger aufgebracht. Schleimflocken werden ohne Zusatz direkt mikroskopiert. Stuhlpräparate werden vor dem Mikroskopieren zu einem Teil mit physiologischer Kochsalzlösung vermischt, ein anderer Teil kann mit Lugol'scher Lösung versetzt werden, zur besseren Darstellung der Zellstruktur. Charakteristisch ist die Ausbildung von Bruchsackpseudopodien, die aus einem hyalinen ektoplasmatischen Teil bestehen, der leicht von dem gekörnten endoplasmatischen Anteil unterschieden werden kann.

Dauerpräparat: Kann ein Stuhl nicht sofort untersucht werden oder finden sich in den Nativpräparaten keine Amöben, so sollte die Probe mit einer Formalin-Lösung (MIF, SAF) fixiert und mögliche Zysten über eine Konzentrierungsmethode, wie z. B. MIFC angereichert werden. Zur Herstellung des Präparates wird das Sedi-

ment direkt auf den Objektträger aufgebracht und nach Abdecken mit dem Deckglas bei mindestens 400facher Vergrößerung mikroskopiert. Wichtig ist die Verwendung eines Okulars mit Mess-Skalierung zur exakten Größenbestimmung, da nur Entamoeba-Zysten mit einem Durchmesser von 10–16 µm verdächtig sind für das Vorliegen einer Entamoeba-histolytica-Infektion.

Koproantigen-ELISA

Immunodetektionsverfahren mithilfe monoklonaler Antikörper zum spezifischen Nachweis von Entamoeba-histolytica-Antigenen aus Stuhlproben. Verschiedene konfektionierte Test-Kits sind kommerziell erhältlich.

Nukleinsäurenachweis

Nukleinsäureamplifikationsverfahren auf der Basis der Polymerasekettenreaktion (PCR) sind gegenwärtig die empfindlichsten Methoden, um Entamoeba histolytica in Stuhlproben nachzuweisen. Diese Techniken erlauben die Detektion von weniger als einer Amöbe pro Gramm Stuhl und sind damit allen anderen Nachweisverfahren wie Mikroskopie oder Koproantigen-ELISA deutlich überlegen. Als Zielsequenz für den Amöbennachweis verwendet man typischerweise den rDNS-Locus, der im Genom von Entamoeba histolytica in 200–400 Kopien vorkommt und somit eine sehr empfindliche Detektion erlaubt.

Serologie

Bei Verdacht auf eine Entamoeba-histolytica-Infektion, insbesondere bei extraintestinaler Amöbiasis (z. B. Amöbenleberabszess) sind serologische Untersuchungen auf spezifische Antikörper indiziert. Verschiedene Tests zum Nachweis von Serumantikörpern gegen Entamoeba histolytica sind kommerziell erhältlich und zeigen in der Regel eine relativ gute Sensitivität und Spezifität, wobei zur Diagnostik einer Amöbiasis nach Möglichkeit zwei unabhängige Verfahren kombiniert eingesetzt werden sollten, wie etwa die Immunfluoreszenz und der ELISA.

Befund / Interpretation

Der mikroskopische Nachweis hämatophager Trophoziten in Stuhlproben oder der histologische Nachweis von Amöben in Biopsiematerial gilt als pathognomonisch für das Vorliegen einer invasiven intestinalen Amöbiasis. Der Nachweis entsprechender Zysten oder nicht hämatophager Trophoziten in Stuhlproben bedarf hingegen weiterer Abklärung mittels Antigentest oder PCR. Infektionen mit *E. dispar* sind wesentlich häufiger als Infektionen mit Entamoeba histolytica. Daher ist insbesondere bei asymptomatischen Amöbenausscheidern eine solche Diagnostik angezeigt, vor allem da die Kosten der Diagnostik (einschließlich der PCR) deutlich unter den Therapiekosten liegen. Im Gegensatz zur intestinalen Amöbiasis basiert die Diagnose einer extraintestinalen Amö-

biasis in aller Regel auf indirekten Nachweisverfahren. Die Kombination aus Fieber, hypodenser Raumforderung in der Leber und positiver Amöbenserologie gilt aber als ausreichend sicher für das Vorliegen eines Amöbenleberabszesses.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Jede Infektion mit *Entamoeba histolytica* ist grundsätzlich behandlungsbedürftig. Bei asymptomatischen intestinalen Infektionen erfolgt die Behandlung mit Paromomycin (3 × 500 mg über 10 Tage). Der Therapieerfolg sollte frühestens 14 Tage nach Abschluss der Behandlung durch entsprechende Stuhluntersuchungen überprüft werden. Bei allen *Entamoeba-histolytica*-Infektionen mit invasiven intestinalen oder extraintestinalen Manifestationen erfolgt die Behandlung zunächst mit Metronidazol (30 mg/kg KG/Tag verteilt auf drei Tagesdosen über 10 Tage). Metronidazol wird größtenteils im Dünndarm resorbiert und wirkt vor allem auf Amöben, die bereits in das Gewebe eingedrungen sind. Zur Elimination möglicher intraluminal verbliebener Parasiten folgt im Anschluss an die Metronidazoltherapie immer eine Therapie mit dem nicht resorbierbaren Paromomycin. Amöbenleberabszesse heilen unter adäquater medikamentöser Therapie vollständig aus. Im Gegensatz zu bakteriellen Abszessen ist eine Punktion oder Drainage des Abszessinhaltes nur in Ausnahmefällen indiziert.

Resistenz

Medikamentenresistenzen gegen Metronidazol wurden in Einzelfällen vermutet, sind aber bisher nicht wissenschaftlich belegt. Versuche, Metronidazol-resistente Amöben *in vitro* zu generieren, blieben ohne Erfolg.

Epidemiologie

Verbreitung

Entamoeba histolytica kommt weltweit vor, ist aber vor allem in Gegenden mit niedrigem Hygienestandard endemisch. Die Ausbreitung hängt von der Zahl der Zystenausscheider und den hygienischen Bedingungen ab. Unter den hygienischen Verhältnissen, wie sie in Westeuropa Standard sind, ist eine Ausbreitung nicht gegeben.

Wirtsbereich / Reservoir

Die natürliche Infektion mit *Entamoeba histolytica* beschränkt sich auf den Menschen und einige Affenarten.

Risikogruppen

Hauptrisikogruppen sind Personen, die unter schlechten hygienischen Bedingungen in den entsprechenden Endemiegebieten des Erregers leben (vor allem Tropen und Subtropen), darüber hinaus Reisende in sol-

che Länder sowie männliche Homosexuelle, Kanalarbeiter und Bewohner von Behindertenheimen.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung von *Entamoeba histolytica* erfolgt in der Regel fäkal-oral durch Ingestion infektiöser Zysten (kontaminierte Nahrungsmittel), ist aber auch durch entsprechende homosexuelle Praktiken möglich. Vektoren als Überträger sind nicht belegt.

Prävention / Impfstoffe

Maßnahmen zur Verhinderung einer Amöbeninfektion bestehen derzeit in der Expositionsprophylaxe durch entsprechende Körperhygiene, Nahrungsmittel- und Trinkwasseraufbereitung sowie der Erkennung und Therapie von Ausscheidern. Eine medikamentöse Prophylaxe wird nicht empfohlen, ein geeigneter Impfstoff steht bisher nicht zur Verfügung.

Ausbruchmanagement

Ausbrüche von Amöbiasis wurden bisher nur in Einzelfällen im Zusammenhang mit Unzulänglichkeiten bei der Trinkwasseraufbereitung beschrieben. Das Ausbruchmanagement besteht in der konsequenten Sanierung der Infektionsquelle und der Behandlung infizierter Personen. Eine Isolierung ist in der Regel nicht erforderlich.

Meldepflicht

Nach § 6, Abs. 1 IfSG ist die Erkrankung nur meldepflichtig, sofern zwei oder mehr gleichartige Erkrankungen auftreten, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Tropischen Infektionserreger, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg, Tel.: 040/4281811, <http://www.bnitm.de>

Web-Adressen

- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin: <http://www.bnitm.de>
- AWMF Leitlinien Diagnostik und Therapie der Amöbenruhr: <http://leitlinien.net/042-002.htm>
- AWMF Leitlinien Diagnostik und Therapie des Amöbenleberabszesses: <http://leitlinien.net/042-003.htm>
- The Entamoeba homepage: <http://homepages.lshmt.ac.uk/entamoeba/>

Schlüsselliteratur

1. Burchard GD, Tannich E (2004) Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der Amöbiasis. Dtsch Aerztebl 101:A-3036–A-3040
2. Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E, Petri WA (2003) Amebiasis. N Engl J Med 17:1565–1573
3. Löscher T, Burchard RD (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
4. Stanley SL (2003) Amoebiasis. Lancet 361:1025–1034

5. Tannich E (2004) The laboratory diagnosis of Entamoeba histolytica-infections. J Lab Med 28:491–497

Entamoeba spp.

- Darmamöben, apathogen

Enteritis necroticans

- Clostridien der Gasbrand-Gruppe

Enterobacter

UWE ULLMANN

Erreger

Synonym(e)

Erregerspezies

Enterobacter cloacae, *-aerogenes*, *-agglomerans*, *-sakazakii* sowie mehrere andere Spezies, die bisher nicht als Krankheitserreger beim Menschen beobachtet wurden.

Taxonomie

Familie *Enterobacteriaceae*, Gattung: *Enterobacter*

Historie

Einteilung der Gattung durch E. Hormaeche and P. R. Edwards (1960) A Proposed Genus Enterobacter. Int. Vol. Bacterial. Nomen. Taxon. 10:71–74.

Leitet sich ab aus dem griech. Enteron (Darm) und Bacter (Stäbchen).

Morphologie

Gramnegative Stäbchenbakterien, beweglich durch peritriche Begeißelung. Kapselbildung fakultativ.

Genom

Genom vollständig sequenziert, siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov.

Vermehrung

Fakultativ anaerob, Wachstum innerhalb von 24 Stunden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Endotoxin.

Erkrankungen

1. Lokalisierte Prozesse

Ca. 10 % aller nosokomialen Infektionen, postoperative Wundinfektionen nach abdominalen und vaginalen Hysterektomie, Meningitis, Gastroenteritis, Harnwegsinfektionen

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Dem jeweiligen Krankheitsgeschehen entsprechend.

Symptome

Dem jeweiligen Krankheitsgeschehen entsprechend.

Pathophysiologie

Fakultativ pathogene opportunistische Infektionserreger, Infektion bei Standortwechsel.

Immunantwort

Opsonisierung durch Antikörper, Phagozytose.

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

2. Generalisierte Prozesse

Durch Einschwemmung von *Enterobacter* spp. in die Blutbahn kann es zur Sepsis kommen

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Fieber.

Symptome

Fieber.

Pathophysiologie

- Lokalisierte Prozesse (Erkrankung 1)

Immunantwort

- Lokalisierte Prozesse (Erkrankung 1)

Differenzialdiagnose

- Lokalisierte Prozesse (Erkrankung 1)

3. Toxische Prozesse

Bei *Enterobacter-cloacae*-Isolaten aus tropischen Ländern wurde eine Enterotoxin-ähnliche Aktivität nachgewiesen, daher selten auch Durchfallerreger

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Durchfall.

Symptome

Durchfall.

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Wundabstrich, Urin, Faeces, Blutkultur, Liquor.

Diagnostische Verfahren

Kulturelle Anzüchtung: Siehe Fakultativ pathogene

► *E. coli*

Biochemische Differenzierung: Ist durch umfangreiche Untersuchungen zwischen den einzelnen Spezies möglich.

Serologische Differenzierung: Für *Enterobacter cloacae* wurden 53 O-Antigene und 56 H-Antigene beschrieben.

Befund / Interpretation

Erregernachweis ausschlaggebend.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Möglichst nach Antibiogramm. Wirksam sind häufig Ureidopenicilline sowie Cefotaxim, Ceftazidim, Carbenem, Chinolone und auch Aminoglykoside.

Resistenz

Chromosomale Betalaktamase, die induzierbar ist oder konstitutiv.

Epidemiologie**Verbreitung**

Teil der normalen Darmflora. Als Erreger von krankenhauserworbenen Infektionen gefürchtet, da eine durch Betalaktam-Antibiotika induzierbare Breit-spektrum-Betalaktamase zu Multiresistenz führt.

Wirtsbereich / Reservoir

Enterobacter aerogenes wird isoliert aus Faezes von Mensch und Tieren, ebenso *E. sakazakii*, der zusammen mit *E. agglomerans* als freilebende Saprophyten aus Erdreich und Wasser nachgewiesen wird. *E. cloacae* hat eine zunehmende Bedeutung als Erreger von Hospitalinfektionen. *E. agglomerans* wird auch aus Blutkulturen isoliert, nach invasiven Eingriffen.

Risikogruppen

Enterobacter-spp.-Infektionen betreffen vor allem abwehrgeschwächte, langzeitbeatmete ältere Patienten.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt durch direkten Kontakt oder indirekt auch über Gegenstände und möglicherweise auch über Lebensmittel.

Prävention / Impfstoffe

Nicht bekannt.

Ausbruchmanagement

Nicht erforderlich.

Meldepflicht

§ 23 IfSG Abs. 1: Multiresistenz ist zu dokumentieren.

Weiterführende Informationen**Web-Adressen**

– www.cdc.gov/

Schlüsselliteratur

- Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL (eds) (1995) *Infections of the Gastrointestinal Tract*, Raven Press New York
- Hahn H, Kaufmann SHE, Schulz TF, Suerbaum S (Hrsg) (2009) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 4. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokyo
- Kist M, Bockemühl J, Aleksic S, Altwegg M, Autenrieth IB, Bär W, Beutin L, Gerten B, Heintschel von Heinegg E, Karch H, Lehmann A, Mehnert F, Sonnenborn U, Tschäpe H, v. Eichel-Streiber C (2000) *Infektionen des Darmes: MiQ 9*, Urban und Fischer, München, Jena
- Konemann EW, Allen HD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn EC (eds) (1997) *Diagnostic Microbiology*, 5th Ed, Lippincott, Philadelphia, New York

Enterobiasis

► *Enterobius vermicularis*

Enterobius vermicularis

PETER KIMMIG

Erreger**Synonym(e)**

Oxyuris vermicularis, Madenwurm, Pfriemenschwanz, Kinderwurm, Pinworm.

Erregerspezies

Enterobius vermicularis

Taxonomie

Klasse: *Nematoda*; Ordnung: *Oxyurida*; Familie: *Oxyuridae*

Historie

Madenwürmer sind seit dem Altertum bekannt. Die Namensgebung und definierte Erstbeschreibung erfolgte 1758 durch Linné, die eindeutige Klassifizierung und Unterscheidung von anderen Oxyuriden wurde aber erst 1824 durch Johann Bremser vorgenommen.

Morphologie

Die Weibchen haben ein spitz ausgezogenes Hinterende (Pfriemenschwanz) und erreichen eine Länge von ca. 9–12 mm. Die Männchen sind nur 3–5 mm lang; sie sterben bald nach der Begattung ab und sind daher nur selten im Stuhl zu finden.

Genom

Derzeit liegen Sequenzen von ribosomalen und mitochondrialen Genen sowie von Strukturgenen vor, die für den molekularbiologischen Nachweis verwendet werden können. Jedoch existieren bisher keine Daten bezüglich des Gesamtgenoms.

Vermehrung

Die adulten Würmer leben vorwiegend im unteren Dünndarm, Blinddarm, Wurmfortsatz und oberen Dickdarm. Die Weibchen produzieren nach der Kopulation ca. 10.000 befruchtete Eier; zur Eiablage wandern sie – besonders nachts – zum Anus, legen ihre gesamte Eilast in den Analfalten ab, und sterben dann ab. Zur Weiterentwicklung müssen die embryonierten (nach 6–8 Std!) Eier vom Menschen verschluckt werden. Die Larven schlüpfen im Magen oder im Zwölffingerdarm; sie häuten sich hier zweimal und wandern dann darmabwärts in den unteren Dünndarm und oberen Dickdarmbereich ein, wo sie das Adultstadium erreichen. Die Gesamtentwicklung dauert vermutlich mindestens 1 Monat.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Durch die Wanderung der weiblichen Adultwürmer und die abgelegten Eier kommt es zu mechanischen, durch Wurmsekrete zu chemischen Reizungen der Analschleimhaut.

Erkrankung**Enterobiasis****Synonym(e)**

Oxyuriasis, Madenwurminfektion.

Inkubationszeit

Eine Inkubationszeit lässt sich nicht präzise definieren, da das Entstehen von Krankheitserscheinungen von der Zahl der – in der Regel akkumulativ – aufgenommenen infektiösen Eier und der Dauer der Infektion abhängt. Die Präpatenz beträgt ca. 4 Wochen.

Leitsymptome

Analpruritus.

Symptome

Ein großer Teil der Madenwurminfestationen verläuft asymptomatisch. Ansonsten ist analer (ggf. auch vaginaler) Pruritus das Hauptsymptom, der bei Kindern häufig zu Schlafstörungen führt.

Pathophysiologie

Bei einem großen Teil der Betroffenen führt die Infektion zu keiner Erkrankung. Bei ausgeprägten Infektionen finden sich im Darm geringfügige entzündliche Reizungen, vorherrschend sind jedoch allergische Reaktionen der Analschleimhaut, die durch die auswandernden graviden Weibchen und die abgelegten Eier verursacht werden; über Kratzen kann es zu bakteriellen Superinfektionen kommen.

Bei Einwandern der Würmer in die Vagina sind auch Kolpitisen möglich, als seltene Komplikationen sind Appendizitiden beschrieben.

Immunantwort

Die durch Madenwürmer hervorgerufene Immunantwort führt weder zur Abtötung des Parasiten noch schützt sie vor Reinfektionen. Inwieweit der altersbedingte Rückgang der Empfänglichkeit immunogener Natur ist, muss noch geklärt werden.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist – besonders bei Erwachsenen – perianaler Pruritus anderer Genese in Betracht zu ziehen: Analekzem, Proktitis, Hämorrhoiden, Analmykose, Strongyloidiasis.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Analabdruck: Das Material zum Nachweis der Oxyuren-Eier sollte am besten morgens gewonnen werden. Eine vorhergehende Reinigung der Perianalregion ist unbedingt zu unterlassen!

Diagnostische Verfahren

Der Befund eines Madenwurmbefalles kann makroskopisch durch Identifizierung der Würmer in der Analregion oder im Stuhl erfolgen, i. d. R. wird die Diagnose durch den mikroskopischen Ei-Nachweis gestellt. Zu diesem Zweck werden die Eier mithilfe eines Klebestreifens von den Analfalten abgenommen. Die 50–60 × 20–30 µm großen Eier sind von ovaler, einseitig abgeflachter Form.

Serologische Verfahren sind wegen der geringen oder fehlenden Immunantwort nicht etabliert.

Befund / Interpretation

Der Nachweis der Eier bzw. der Würmer selbst ist für einen Oxyuren-Befall beweisend. Falsch negative Resultate können durch eine unkorrekte Entnahmetechnik zustande kommen.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Zur Behandlung der Enterobiasis kommen zurzeit folgende vier verschiedene Substanzen in Frage, die alle nach einmaliger oraler Applikation wirksam sind: Mebendazol (1 × 100 mg), Albendazol (1 × 400 mg) (Kinder unter 2 Jahren 14 mg/kg KG); Pyrantelmonat

(1 × 10 mg/kg KG), Pyrviniumembonat (1 × 2,5 mg/kg KG). Wegen häufig unvermeidbarer Reinfektionen (z. B. durch die sogenannten Staubeier) ist die Behandlung im Abstand von ca. 2 Wochen und ca. 4 Wochen zu wiederholen. Darüber hinaus sollten bei Auftreten der Enterobiasis alle Angehörige einer Wohngemeinschaft behandelt werden.

Resistenz

Bei „therapieresistenten“ Infektionen handelt es sich i. d. R. nicht um Resistenzen, sondern um Reinfektionen durch sogenannte Staubeier bzw. um Gruppeninfektionen.

Epidemiologie

Verbreitung

Oxyuren sind weltweit verbreitet mit einer durchschnittlichen Prävalenz von ca. 10 %. Typische Übertragungsorte sind Kindergärten, Grundschulen, Behindertenheime sowie der familiäre Bereich, in dem die Infektion durch direkten (Schmierinfektion) und indirekten Kontakt (Staub, kontaminierte Gegenstände) weitergegeben wird.

Wirtsbereich / Reservoir

Hauptwirt von *E. vermicularis* ist der Mensch; daneben wurden gelegentlich Menschenaffen infiziert gefunden.

Risikogruppen

Befallen sind in erster Linie Kinder oder Behinderte. Verhaltensbedingt (vermutlich aber auch aufgrund von Immunreaktionen) ist die Infestation im Erwachsenenalter in Mitteleuropa selten.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt auf oralem Wege über die Eier, die direkt über Schmierinfektion (Eier unter den Fingernägeln! Finger-After-Mund-Weg) oder indirekt über aufgewirbelten Staub (Aufschütteln der Bettwäsche) aufgenommen werden.

Prävention / Impfstoffe

Eine eigentliche Prävention ist kaum möglich, lediglich therapieunterstützende Maßnahmen können eingesetzt werden (z. B. Kurzhalten der Fingernägel, Bestreichen des Anus mit einer die Eier fixierenden Salbe, tägliches Waschen von Unterwäsche und Bettwäsche).

Impfstoffe gegen Oxyuriasis sind derzeit nicht verfügbar und nicht in Entwicklung.

Ausbruchmanagement

Trotz des direkten Übertragungswegs kommt es nicht zu Ausbruchsgeschehen, allenfalls zu einem gehäuftem Auftreten, gegen das die o. g. Präventionsmaßnahmen ausreichend sind.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) vom 1.1.2001 ist bei einer Oxyuriasis weder die Erkrankung noch der Erregernachweis meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren existieren nicht, als fachlich qualifiziert anzusehen sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/pinworm/default.htm>

Schlüsselliteratur

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) Clinical Parasitology. 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
2. Burkhardt F (Begr), Neumeister B, Geiss K, Braun R, Kimmig P (Hrsg) (2009) Mikroskopische Diagnostik: Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
3. Despommier DD, Gwadz RW, Hotez PJ, Knirsch CA (2005) Parasitic diseases. 5th edn. Springer Verlag, New York
4. Janitschke K, Kimmig P, Seitz HM, Frosch M, Groß U, Hlobil H, Reiter-Owona I (1998) MIQ, Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. 4. Parasitosen. Gustav Fischer, Stuttgart
5. Löscher T, Burchard G D (Hrsg) (2010): Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
6. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen. 2. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

Enterocytozoon bieneusi

- ▶ Microsporidien

Enterokokken

MATTHIAS MAIWALD

Erreger

Synonym(e)

Streptococcus spp. (alte Gattungsbezeichnung), Fäkalstreptokokken (Trivialname).

Erregerspezies

Enterococcus faecalis, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus mundtii* und weitere Spezies

Taxonomie

Phylum: *Firmicutes* (grampositive Bakterien mit niedrigem GC-Gehalt); Klasse: *Bacilli*; Ordnung: *Lactoba-*

cillales, Familie *Enterococcaceae*; Gattungen: *Bavariicoccus*, *Catelliococcus*, *Enterococcus*, *Melissococcus*, *Pilibacter*, *Tetragenococcus*, *Vagococcus*

Historie

Der Name *Streptococcus* geht auf Billroth (1874) zurück, der kettenförmig aneinandergereihte Kugelbakterien in Eiter fand. *Streptococcus pyogenes* wurde als erste Art der Gattung von Rosenbach (1884) beschrieben. Als erste Spezies der heutigen Enterokokken wurde „*Streptococcus faecalis*“ von Andrewes und Horder (1906) beschrieben. Aufgrund chemotaxonomischer Unterschiede zu den übrigen Streptokokken wurde 1984 von Schleifer und Kilpper-Bälz der Gattungsname *Enterococcus* für *E. faecalis* und *E. faecium* vorgeschlagen und von Collins et al. (1984) wurden weitere Spezies in die neugeschaffene Gattung überführt.

Morphologie

Grampositive Kokken, angeordnet in Ketten, jedoch mit Tendenz zu kürzeren Ketten als bei Streptokokken. Einzelne Kokken erscheinen eher oval als kugelförmig.

Genom

Mehrere Genomsequenzen existieren für *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus* und *E. gallinarum*. Die Genomgrößen betragen zwischen ca. 2,7 Mbp (*E. faecium*, *E. faecalis*) und 3,4 Mbp (*E. casseliflavus*) mit etwas Größenvariabilität zwischen verschiedenen Spezies und Stämmen einer Spezies (Stand 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Vermehrung

Enterokokken sind schnell wachsende Bakterien. Wachstum in Kultur erfolgt meist über Nacht.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Entsprechend ihrer Zugehörigkeit zur normalen Flora sind Enterokokken opportunistische Erreger mit relativ niedriger Virulenz. Dennoch sind Enterokokken wichtige Erreger von Krankenhausinfektionen sowie Infektionen bei Patienten mit schwerwiegenden Grunderkrankungen. Mehrere Eigenschaften von Enterokokken wirken begünstigend für Infektionen, dazu gehören ein Zytolysin (Hämolysin), verschiedene Proteasen, eine Aggregationssubstanz und mehrere Adhäsine. Es spielt jedoch kein einzelner dieser Pathogenitätsfaktoren eine herausragende Rolle bei Enterokokken-Infektionen. Antigenvariabilität zwischen einzelnen Spezies oder Stämmen besitzt keine praktische Bedeutung. Das Gruppenantigen D, welches nach Lancefield (1933) auch Verwendung zur Einteilung von Streptokokken findet, ist bei den meisten Enterokokken vorhanden.

Erkrankung

Enterokokken-Infektion

Synonym(e)

Enterococcus-Infektion.

Inkubationszeit

Zu den Inkubationszeiten der verschiedenen Enterokokken-Infektionen gibt es keine dezidierten Daten; nach Eindringen in sterile oder prädisponierte anatomische Kompartimente ist aber von kurzen Inkubationszeiten von wenigen Tagen auszugehen.

Leitsymptome

Harnwegsinfektionen, Endokarditiden, Weichteilinfektionen, intraabdominelle Infektionen, postoperative Wundinfektionen, Gefäßkatheter-Infektionen, Abszesse, Dekubitalulzera sowie verschiedene andere Infektionen.

Symptome

Enterokokken verursachen kein einzelnes, umschriebenes Krankheitsbild, sondern eine Reihe verschiedener Infektionen in mehreren Organsystemen. Enterokokken gehören nach den *Enterobacteriaceae* zu den wichtigsten Erregern von Harnwegsinfektionen; Risikogruppe sind hospitalisierte Patienten oder solche mit Abnormalitäten der ableitenden Harnwege. Bei Frauen sind rekurrende Harnwegsinfektionen häufig assoziiert mit vulvovaginaler Kolonisation durch Enterokokken. Komplizierte oder chronische Harnwegsinfektionen sowie Nierenabszesse oder Nierenstein-Infektionen sind eher selten. Enterokokken gehören zu den wichtigsten Erregern von Endokarditiden, dabei können sowohl vorgeschädigte als auch nicht veränderte Herzklappen und ebenso Herzklappenprothesen betroffen sein. Der Verlauf dieser Endokarditiden ist in der Regel nicht so stürmisch wie der einer *Staphylococcus-aureus*-Endokarditis, aber auch nicht so langwierig wie der einer Endocarditis lenta durch vergrünende oder nicht-hämolysierende Streptokokken. Enterokokken-Endokarditiden kommen bevorzugt bei älteren Personen vor, ebenso bei Drogenabhängigen. Ausgangspunkte sind beispielsweise Harnwegsinfektionen, Weichteilinfektionen, intraabdominelle Infektionen oder infizierte Venenkatheter. Obwohl Enterokokken nicht zu den häufigen Sepsiserregern gehören, werden Bakteriämien und gelegentlich auch Sepsen bei hospitalisierten und/oder abwehrgeschwächten Patienten oder Neugeborenen beobachtet. Ebenfalls bei Neu- und Frühgeborenen kommen Meningitiden mit Enterokokken vor, nach der Neugeborenenperiode sind diese eine Rarität. Bei anderen Infektlokalisationen werden Enterokokken immer wieder als Bestandteil von Mischinfektionen gefunden. Dazu gehören Wundinfektionen und Abszesse, Dekubitalulzera, sowie intraabdominelle Infektionen und Infektionen der weiblichen Beckenorgane.

Durch Enterokokken verursachte Pneumonien sind eine Rarität.

Pathophysiologie

Enterokokken-Infektionen entstammen zumeist der körpereigenen Flora oder werden als Kontakt- oder Schmierinfektionen übertragen. Häufige Voraussetzungen sind schwere Grunderkrankungen, Immobilität und/oder die Verletzung anatomischer Körperbarrieren, z. B. durch Urin- oder Venenkatheter. Dies führt zur Keimaszension entlang Schleimhäuten (z. B. Urethra) oder zum Eindringen in sterile Körperhöhlen.

Immunantwort

Bei der Abwehr von Enterokokken-Infektionen spielt die Phagozytose durch neutrophile Leukozyten eine wichtige Rolle, daneben das Vorhandensein von Antikörpern und Komplement. Antikörper vermitteln jedoch keine dauerhafte Immunität und besitzen keine serodiagnostische Relevanz.

Differenzialdiagnose

Bei Harnwegsinfektionen spielen vor allem gramnegative Bakterien der Familie Enterobacteriaceae eine Rolle, aber auch *Staphylococcus saprophyticus*. Bei Endokarditiden kommen vor allem Staphylokokken und Streptokokken in Frage, aber auch viele andere grampositive und gramnegative Erreger; dies ebenso bei Sepsis. Bei Abdominal- und Beckenorgan-Infektionen vor allem Mischinfektionen unter Beteiligung von Anaerobiern.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Prinzipiell sind alle Materialien geeignet, die normalerweise zur kulturellen Erregerdiagnostik eingesetzt werden, inklusive Abstriche, (unfixierte) Gewebeprobe und Blutkulturen. An manchen Institutionen (insbesondere in englischsprachigen Ländern) wird ein Screening auf das Trägertum von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) durchgeführt; dazu eignen sich z. B. Analabstriche oder Stuhlproben. Abgesehen vom VRE-Screening hat die Diagnostik aus Stuhlproben, Mund-/Rachenabstrichen oder Hautabstrichen keine Bedeutung.

Diagnostische Verfahren

Die Kultur von Enterokokken gelingt zuverlässig in den meisten flüssigen sowie festen Nährmedien. Für Routinezwecke können Thioglykolatbouillon und Schafblutagar verwendet werden. Enterokokken wachsen unter aeroben und anaeroben Bedingungen, Katalasereaktion und Oxidasereaktion sind negativ. Zur Isolierung aus kontaminierten Materialien können Selektivmedien verwendet werden, z. B. Azid-Glukose-Bouillon oder Kanamycin-Äskulin-Agar. Wachstum (1 Tag, 37 °C) erfolgt in Kolonien, die auf Schafblut-

agar nicht-hämolisierend (gamma-Typ) oder alpha-hämolisierend sind. *E. faecalis* bildet typischerweise etwa 1,5 mm große, gewölbte, nicht hämolisierende, grauweißliche Kolonien. *E. faecium*, *E. durans* und *E. avium* sind alpha-hämolisierend, wenn auch meist nicht so ausgeprägt wie orale vergrünende Streptokokken. *E. mundtii* und *E. casseliflavus* bilden gelbliches Pigment. *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* sind beweglich, alle anderen Enterokokken-Spezies sind unbeweglich. Fast alle Enterokokken besitzen das Gruppenantigen D nach Lancefield. Dies ist jedoch kein definitives Merkmal, da echte Streptokokken (z. B. *Streptococcus bovis* und *Streptococcus suis*) dieses Antigen auch besitzen können. Die Abgrenzung gegenüber Streptokokken gelingt durch weitere Tests. Dazu gehört die Pyrrolidonyl-Aminopeptidase-(PYR-)Reaktion, die bei fast allen Enterokokken positiv ist, sowie die so genannten Sherman-Kriterien (Äskulin-Spaltung, Wachstum bei pH 9,6 und in 6,5 % NaCl) und das Wachstum in Gegenwart von 40 % Galle und bei 10 °C. Die Unterscheidung verschiedener Enterokokken-Spezies gelingt durch weitere Tests. Für die Isolierung Vancomycin-resistenter Enterokokken können Selektivmedien verwendet werden, z. B. Äskulin-Galle-Azid-(Enterococcosel-)Bouillon oder Agar mit Zusatz von Vancomycin. Serologische Verfahren besitzen keine Bedeutung für die Diagnostik von Enterokokken-Infektionen. Molekulare Diagnostik (PCR) kann zum VRE-Screening mittels Nachweis von Vancomycin-Resistenzgenen (z. B. vanA, vanB Gene) eingesetzt werden.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von Enterokokken aus Gewebe oder sterilen Körperflüssigkeiten ist beweisend für eine Infektion. Nicht so die Isolierung von Haut, Schleimhäuten und aus Stuhl; hier gehören Enterokokken zur normalen Flora oder transienten Besiedlung. Der Nachweis Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) ist in der Regel eine Indikation zur Kontakt-Isolierung in Einzelzimmern.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Enterokokken-Infektionen können zumeist mit Aminopenicillinen (z. B. Ampicillin, Amoxicillin), Acylaminopenicillinen (z. B. Mezlocillin, Azlocillin, Piperacillin), Carbapenemen (z. B. Imipenem), Glykopeptiden (z. B. Vancomycin, Teicoplanin), Chinolonen (z. B. Moxifloxacin), Linezolid oder Tigecyclin behandelt werden. Auch Penicillin G ist geeignet, aber aufgrund höherer minimaler Hemmkonzentrationen (als bei Aminopenicillinen) sind hohe Dosen erforderlich. Eine Resistenztestung ist auf jeden Fall anzustreben, da Empfindlichkeiten variabel sind. Therapie der Wahl für schwere Enterokokken-Infektionen (z. B. Endokarditis) ist eine Kombination von Amoxicillin oder Ampicillin mit einem Aminoglykosid (z. B. Gentamicin),

da trotz intrinsischer low-level Aminoglykosid-Resistenz der Enterokokken diese Kombination synergistisch wirkt.

Resistenz

Enterokokken besitzen intrinsische Resistenz gegenüber einigen Antibiotika, die ansonsten bei grampositiven Bakterien wirksam sind. Nicht geeignet zur Therapie sind Cephalosporine, Makrolide, Linco-/Clindamycin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Eine intrinsische low-level-Resistenz besteht gegenüber Aminoglykosiden, die eine Monotherapie unmöglich macht, aber dennoch einen Synergismus bei Kombination mit Penicillinen oder Carbapenemen ermöglicht. Bei Stämmen mit high-level Aminoglykosid-Resistenz ist kein Synergismus vorhanden; deshalb sollte bei schweren Infektionen eine Testung auf high-level Resistenz vorgenommen werden. Resistenzen gegenüber Penicillinen, Carbapenemen und Glykopeptiden sind in Zunahme begriffen, diese sind bei *E. faecium* wesentlich häufiger als bei *E. faecalis*. Glykopeptid-Resistenz (Vancomycin-Resistenz) lässt sich in mehrere Phänotypen (VanA bis VanG, mit assoziierten Genotypen) einteilen. Der VanA-Phänotyp besitzt high-level Resistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin, VanB eine mittlere bis high-level Resistenz gegen Vancomycin, aber nicht Teicoplanin. Sowohl VanA als auch VanB kommen in variabler Häufigkeit bei *E. faecalis* und *E. faecium* vor und sind klinisch die wichtigsten Typen, da sie zur nosokomialen Ausbreitung tendieren. Der VanC-Phänotyp ist als Spezies-Merkmal bei *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* vorhanden und vermittelt eine intrinsische low-level Resistenz gegen Vancomycin, aber nicht Teicoplanin.

Epidemiologie

Verbreitung

Enterokokken sind weltweit verbreitet. Genaue Zahlen über die Häufigkeit von Enterokokken-Infektionen existieren aber nicht. Aufgrund von Daten aus den USA werden Enterokokken als zweithäufigste Erreger von Krankenhaus-Infektionen eingeschätzt. Der Anteil von Enterokokken an Harnwegsinfektionen wird auf etwa 4 % geschätzt und kann bei hospitalisierten Patienten beträchtlich höher liegen (ca. 15 %). An Endokarditiden sind Enterokokken in ca. 5–15 % beteiligt. *E. faecalis* ist der häufigste Erreger menschlicher Enterokokken-Infektionen (ca. 80–90 % der klinischen Enterokokken-Isolate), gefolgt von *E. faecium*; die anderen Spezies werden seltener gefunden.

Wirtsbereich / Reservoir

Enterokokken kommen beim Menschen und einer Vielzahl anderer Warmblüter-Spezies vor. Dabei werden für einzelne Enterokokken-Spezies bevorzugte Wirte beobachtet. Bei Menschen sind *E. faecalis* und *E. faecium* am häufigsten. *E. durans* wird bei Menschen

und Hühnern gefunden, *E. gallinarum* bei Hühnern und *E. avium* entgegen der Namensgebung bei verschiedenen Säugern. Enterokokken können selten auch Infektionen bei Haustieren verursachen.

Risikogruppen

Risikogruppen für Enterokokken-Infektionen sind vor allem hospitalisierte Patienten mit allgemein geschwächter Abwehrlage, invasiven Behandlungen oder Operationen. Als Risikofaktoren für Infektionen der ableitenden Harnwege gelten Dauerkatheter oder Harnwegsabnormalitäten, das Risiko für Endokarditiden ist bei vorbestehenden Herzklappenschäden, Klappenprothesen sowie intravenösem Drogenkonsum erhöht. Operationen im Bauchraum oder gynäkologische Operationen stellen ein Risiko für abdominale Mischinfektionen mit Enterokokken dar. Dekubitalgeschwüre können Ausgangspunkt für Weichteilinfektionen sein. Früh- und Neugeborene sind, wenn auch seltener als durch andere Erreger, ebenfalls durch Enterokokken-Infektionen bedroht.

Transmission / Vektoren

Enterokokken sind weit verbreitete Bewohner des Darmtrakts von Warmblütern, kommen in geringeren Keimzahlen auch in der Mundhöhle vor und können bei Frauen den Vulvovaginalbereich kolonisieren. Dementsprechend ist die Mehrzahl der Infektionen endogen durch die körpereigene Flora bedingt. Die Übertragung auf andere Personen findet durch Schmier- oder Kontaktinfektion statt, seltener durch kontaminierte Gegenstände. Dadurch können Enterokokken in Krankenhäusern verbreitet werden; gefürchtet sind insbesondere Vancomycin-resistente oder multiresistente Stämme.

Prävention / Impfstoffe

Abgesehen von der Kontakt-Isolierung von Patienten, bei denen Vancomycin-resistente Enterokokken nachgewiesen wurden, gibt es keine spezifischen Präventionsmaßnahmen. Allgemeine Maßnahmen zur Prävention endogener Infektionen sind die Vermeidung unnötig langer Liegedauern von Harnwegskathetern oder Venenkathetern, die Beachtung aseptischer Techniken bei Operationen sowie die Vermeidung unnötigen Gebrauchs von Cephalosporinen (Selektion von Enterokokken). Die Prävention von exogenen Infektionen (Schmierinfektionen, Übertragung durch Gegenstände) erfolgt durch die Beachtung allgemeiner hygienischer Maßnahmen (z. B. Händehygiene etc.).

Ausbruchmanagement

In Krankenhäusern kann es zu Fallserien mit gehäuftem Auftreten von Enterokokken-Infektionen kommen, die bei mangelhafter Hygiene durch Schmierinfektionen weiterverbreitet werden. Gefürchtet sind in diesem Zusammenhang Vancomycin-resistente Enterokokken. Solche Infektketten können durch Einzel-

zimmer-Isolierung und strenge Hygienemaßnahmen unterbrochen werden. Infektketten können durch molekulare Typisierung der Enterokokken-Stämme aufgeklärt werden.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Streptokokken, Dr. M. van der Linden, Institut für Medizinische Mikrobiologie der RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30, 52057 Aachen.

Web-Adressen

- Nationales Referenzzentrum: <http://www.nrz-streptococcus.de>

Schlüsselliteratur

1. Kalka-Moll WM, Reinert RR (2009) Enterokokken. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P. Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, pp 325–330
2. Moellering RC (2005) Enterococcus species, Streptococcus bovis, and Leuconostoc species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 6th edn. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 2411–2421
3. Podbielski A, Lütticken R (2001) Die Familie der Streptococcaceae. In: Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G. (Hrsg) Medizinische Mikrobiologie, 8. Aufl. Urban & Fischer, München pp 260–276
4. Teixeira LM, Facklam RR (2005) Enterococcus. In: Borriello SP, Murray PR, Funke G (eds) Topley & Wilson's microbiology & microbial infections. Bacteriology, 10th edn. Hodder Arnold, London, pp 882–902
5. Teixeira LM, Carvalho MGS, Facklam RR (2007) Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of clinical microbiology, 9th edn. American Society for Microbiology, Washington, DC pp 430–442

Enterokolitis, hämorrhagische

- ▶ *Escherichia coli*

Enterokolitis, nekrotisierende

- ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe

Enteromonas hominis

- ▶ Darmflagellaten

Enteroviren 68–71 und andere Enteroviren

HANS-PETER GRUNERT, HEINZ ZEICHHARDT

Erreger

Synonym(e)

Humanes Enterovirus (EV) 68–71 sowie andere humane Enteroviren 73–91, 96, 97, 100, 101 und weitere, deren endgültige Klassifizierung noch aussteht.

Erregerspezies

Humanes Enterovirus A (EV 71, 76, 89, 90 und 91), *Humanes Enterovirus B* (EV 69, 73–75, 77–88, 97, 100 und 101), *Humanes Enterovirus C* (EV 96) und *Humanes Enterovirus D* (EV 68 und 70)

Taxonomie

Genus *Enterovirus* in der Familie der *Picornaviridae* mit den weiteren Genera: *Rhinovirus*, *Cardiovirus*, *Aphthovirus*, *Hepatovirus*, *Parechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus* und *Teschovirus*. Mit dem Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2005) wurde eine neue Einteilung für Enteroviren und damit für die Humanen Enteroviren 68–71 und andere Enteroviren in die Spezies *Humanes Enterovirus A–D* vorgenommen (Pallansch and Roos, 2007) (▶ Erregerspezies). Die Grundlage dafür waren vor allem Aminosäure-Identitäten in den Regionen P1 sowie 2C und 3CD (jeweils > 70 %) sowie der Wirtsbereich und die virusspezifischen Wirtszellrezeptoren. Dabei variiert die genomische Basenzusammensetzung (G+C) nicht mehr als 2,5 %. Humanes Enterovirus 68 und Humanes Rhinovirus 87 werden seit Kurzem als ein einheitlicher Serotyp klassifiziert (HRV 87 wird nicht mehr als Humanes Rhinovirus geführt). Enterovirus 72 wurde als *Hepatitis-A-Virus* (1 Serotyp) reklassifiziert und taxonomisch dem eigenen Genus *Hepatovirus* zugeordnet. Weiteres ▶ Hepatitis-A-Virus.

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

entero: von griech. enteron = Darm, Eingeweide.

Historie

Historisch wurden die humanen Enteroviren 68–71 mit aufsteigender Nummerierung bezeichnet, sofern die Isolate eigene Serotypen darstellten und unabhängige Eigenschaften von Polio-, Coxsackie- und Echoviren hatten. Enterovirus 68 wurde 1962 aus einem Rachenabstrich eines Kindes in Kalifornien isoliert, das an einem Infekt des oberen Respirationstraktes erkrankt war. Enterovirus 69 wurde erstmals 1959 in Toluca, Mexico, aus dem Rektalabstrich eines gesunden Kindes isoliert. Enterovirus-69-Isolate sind im Allgemeinen nicht mit einer Krankheit assoziiert. Enterovirus 70 wurde 1971 als einer der Erreger von akuter hämorrhagischer Konjunktivitis identifiziert, als 1969–1971 in Südostasien eine Variante von Coxsackie-

ckievirus A24 epidemische Ausbrüche von akuter hämorrhagischer Konjunktivitis verursachte. Enterovirus 70 war zur selben Zeit für eine Pandemie verantwortlich, die neben Südostasien auch Japan, Indien und Afrika betraf. Enterovirus 71 wurde erstmals in Kalifornien 1969–1973 als Erreger von aseptischer Meningitis und Enzephalitis identifiziert. Zusätzlich gefundene neue Enterovirus-Isolate (Enteroviren 73–91, 96, 97, 100 und 101) wurden ebenfalls mit aufsteigenden Nummern bezeichnet. Für die neueren Enteroviren mit höheren Nummern steht die endgültige taxonomische Zuordnung noch aus.

Humanpathogene Viren der Genera Aphthovirus und Kobuvirus: Die nachfolgenden Viren werden hier zur Abgrenzung von den humanpathogenen Enteroviren kurz aufgeführt.

Maul- und Klauenseuche-(MKS-)Virus: Insgesamt 7 Serotypen des MKS-Virus gehören zum Genus Aphthovirus. MKS-Virus infiziert vornehmlich Klauentiere wie Rinder, Schafe und Ziegen, auch Schweine und gelegentlich Kamele und Elefanten. Das MKS-Virus wird in seltenen Fällen zoonotisch vom infizierten Tier auf den Menschen durch direkten Kontakt oder Kontakt mit virushaltigen Materialien (z. B. bei Stallpersonal, Melkern, Veterinären und Laborpersonal) oder möglicherweise durch den Genuss von unpasteurisierter Milch übertragen.

MKS-Virus-Infektionen verlaufen beim Menschen (hauptsächlich MKS-Virustyp O, gefolgt von Typ C und seltener Typ A) im Allgemeinen klinisch inapparent (selbst limitierend). Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht beschrieben. Im Jahr 2001 wurden in Großbritannien bei einem MKS-Ausbruch bei Tieren 21 Verdachtsfälle beim Menschen gemeldet (ohne positiven PCR-Nachweis). Klinische Manifestationen sind bei Kindern stärker als bei Erwachsenen (Inkubationszeit 2–6 Tage) und verlaufen mit anfänglicher Mattigkeit sowie Hals-, Kopf-, Kreuz- und Gliederschmerzen mit häufig mäßigem Fieber (virushaltige Primärblasen an der Eintrittspforte, z. B. im Mund nach Infektion durch Milch oder an der Hand nach Infektion beim Melken). Bläschen mit einem roten Hof können 1–2 Tage später an Lippen, Wangenschleimhaut, Rachen und Zunge sowie an Fingern und Zehen, an der Innenhand, den Fußsohlen und den Fußrändern Bläschen auftreten.

Aichi-Virus: Aichi-Virus, dem Genus Kobuvirus zugeordnet, wurde 1989 in Japan bei Menschen mit einer nichtbakteriellen Gastroenteritis (nach Austernverzehr) isoliert. Antikörperprävalenzstudien zeigen für Japan eine Durchseuchung mit diesem Virus von ca. 80 % bis zum 35. Lebensjahr (in Frankreich 85 % Antikörperpositivität in der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen). Auch für Pakistan und Bangladesch sowie für Südostasien (Indonesien, Thailand, Vietnam und Malaysia) wurden Aichi-Virus-Infektionen im Zusammenhang mit Gastroenteritis beschrieben. Die Diagnostik erfolgt durch Erregernachweis mittels RT-

■ **Tab. 1. Klinische Syndrome der Infektionen mit Enterovirus 69–71 und anderen Enteroviren (nach Pallansch and Roos, 2007)**

Klinische Syndrome	Enterovirus 68–71 und andere Enteroviren-Typen
Bronchiolitis und Pneumonie	68
Akute hämorrhagische Konjunktivitis	70
Aseptische Meningitis	71
Akute schlaffe Lähmung	70, 71, 85–89, 90, 91, 96, 97, 100
Meningoenzephalitis	70, 71
Hand-, Fuß- und Mundkrankheit	71

PCR mit anschließender Sequenzierung. Zur Virusanzüchtung eignen sich BS-C-1 oder Vero-Zellen. Experimentelle Enzymimmunoassays und Mikroneutralisationsteste werden zum Nachweis Aichi-Virus-spezifischer Antikörper eingesetzt.

Morphologie

Die Enteroviren 68–71 sind wie alle anderen Enteroviren (Polio-, Coxsackie- und Echoviren) kleine, sphärische und unbehüllte RNA-Viren (Durchmesser 30 nm, 1,34 g/ml Dichte 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. In Struktur, Genomorganisation und physikochemischen Eigenschaften gleichen die Enteroviren 68–71 den anderen Enteroviren ► Polioviren.

Genom

Die Genomorganisation der einzelsträngigen Plus-Strang-RNA von Enteroviren 68–71 gleicht im Wesentlichen der von anderen Enteroviren und Rhinoviren (► Polioviren). Abweichungen können für die Länge der genomischen RNA (z. B. 7.390 Nukleotide für Enterovirus 70) und die Molekulargewichte der einzelnen Virusproteine auftreten. Für Nukleinsäuresequenzen von einzelnen Enteroviren siehe GenBank (National Institute of Health: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucleotide>), Picornavirus Study Group (<http://www.picornastudygroup.com/>) sowie Pallansch und Roos (2007).

Vermehrung

Die Humanen Enteroviren 68–71 und anderen En-

teroviren vermehren sich in allen Organen, in denen eine Infektion mit diesen Viren Krankheitszeichen bedingt (► Erkrankungen/Symptome).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Der Pathogenitätsmechanismus der Enteroviren 68–71 und anderer Enteroviren ist bislang wenig untersucht. Wegen der ähnlichen strukturellen und biologischen Eigenschaften ist davon auszugehen, dass diese Enteroviren eine gleiche Vermehrungsstrategie wie Polio-, Coxsackie- und Echoviren haben. Weiteres ► Polioviren.

Erkrankung

Inkubationszeit

Die mittleren Inkubationszeiten betragen 7–14 Tage (2–35 Tage). Im Gegensatz zu allen anderen Enteroviren haben Infektionen mit Enterovirus 70 eine sehr kurze Inkubationszeit (mittlere Inkubationszeit 24 Stunden; 12–72 Stunden).

Leitsymptome

► Tab. 1.

Symptome

Die Enteroviren 68–71 verursachen wie alle anderen Enteroviren überwiegend asymptomatische Infektionen unter Ausbildung von neutralisierenden Antikörpern (stille Feiung). Enterovirus 69 konnten bislang keine eindeutigen Symptome zugeordnet werden. Nach der Vermehrung im Intestinaltrakt können Enterovirus 68 und 71 durch die abführenden Lymphbahnen in den Blutkreislauf gelangen und zu einer zyklischen Infektion mit Virämie sowie Ausbreitung auf die Zielorgane führen. Enterovirus 70 führt hauptsächlich zu lokalen Infektionen des Auges. Die Krankheitszeichen, die durch Infektionen mit Enterovirus 68, 70 und 71 hervorgerufen werden können, sind in ► Tab. 1 zusammengefasst. Die Organmanifestationen der Enteroviren 68–71 gleichen denen der anderen Enteroviren. Weiteres ► Polioviren, ► Coxsackieviren sowie ► Echoviren und Parechoviren.

Respirationstraktinfekte. Vor allem bei Kindern sind Enterovirus 68 mit Pneumonie und Bronchiolitis und Enterovirus 71 mit einer influenzaähnlichen Krankheit assoziiert.

Akute hämorrhagische Konjunktivitis. Diese Form der epidemischen Konjunktivitis durch Enterovirus 70 trat erstmals 1969–1971 in Afrika, Südostasien (inkl. Singapur), Japan und Indien mit mehreren Millionen Erkrankten auf. Nach sporadischen Ausbrüchen in Französisch Polynesien (1982) wurde das Virus in die USA eingeschleppt. Zeitgleich kam es in Singapur und Hongkong zu Ausbrüchen von akuter hämorrhagischer Konjunktivitis, die durch ein anderes Enterovirus, eine Variante von Coxsackievirus A24, hervorgerufen wurde (► Coxsackieviren). Typischerweise bleibt die Enterovirus-70-Infektion auf die Augen be-

schränkt, jedoch können auch ZNS-Manifestationen auftreten (teilweise poliomyelitisähnliche Paralyse). Im Gegensatz zu allen anderen Enteroviren haben Infektionen mit Enterovirus 70 eine sehr kurze Inkubationszeit (► Inkubationszeit). Die Konjunktivalflüssigkeit ist hochinfektiös.

Aseptische Meningitis, Meningoenzephalitis und akute schlaffe Lähmung. Enterovirus-71-Infektionen können gemeinsam mit Hand-, Fuß- und Mundkrankheit eine aseptische Meningitis oder Meningoenzephalitis verursachen. Bei epidemischen Ausbrüchen kann gehäuft eine poliomyelitisähnliche Paralyse auftreten. Eine ZNS-Manifestation mit poliomyelitisähnlichem Bild wird vereinzelt auch bei der durch Enterovirus 70 verursachten akuten hämorrhagischen Konjunktivitis beobachtet. Das Bild einer akuten schlaffen Lähmung wurde beobachtet bei Infektionen mit den Enteroviren 70, 71, 85–91, 96, 97 und 100.

Hand-, Fuß- und Mundkrankheit. Ausbrüche mit Enterovirus 71 wurden erstmals 1969–1973 beobachtet. Hauptkrankheitszeichen ist das Auftreten von virushaltigen Vesikeln an Händen und Füßen. Weiterhin tritt ein Enanthem auf den Mundschleimhäuten (teilweise ulzerierend) auf.

Pathophysiologie

► Vermehrung und ► Pathogenität.

Immunantwort

Wie bei den anderen Enteroviren determiniert die Viruskapsidoberfläche die Antigenität (► Polioviren). Die Enteroviren 68–71 und anderen Enteroviren induzieren jeweils typspezifische neutralisierende Antikörper und stellen sich dadurch als eigene Serotypen dar. Für Enterovirus 70 ließ sich zeigen, dass Virusisolate von einem Ausbruch im Jahr 1980 antigene Veränderungen im Vergleich zum Prototypvirus aufweisen, das 1971 isoliert wurde. Die für Enteroviren charakteristische humorale Immunantwort mit serotypspezifischem IgG, IgM und IgA sowie die Induktion von sekretorischem IgA ist im Allgemeinen auch für Infektionen mit den Enteroviren 68–71 charakteristisch. Die Immunität gegen Enterovirus 70 ist offensichtlich nur von kurzer Dauer, da in definierten Regionen Asiens ca. alle fünf Jahre wiederholte Ausbrüche von akuter hämorrhagischer Konjunktivitis zu beobachten sind. Wegen des Vorhandenseins diaplazenter übertragbarer Antikörper der IgG-Klasse sind Säuglinge seropositiver Mütter in den ersten Lebensmonaten gegen eine Infektion mit dem entsprechenden Enterovirustyp geschützt. Über die Immunitätslage nach Infektionen mit den anderen Enteroviren (EV 73–91, 96, 97, 100 und 101) liegen bislang keine eindeutigen Ergebnisse vor. Generell gilt für alle humanen Picornaviren, dass die zellvermittelte Immunität bislang erst unvollständig untersucht ist.

Differenzialdiagnose

Neben Enterovirus 71 können auch Coxsackieviren

der Gruppe A eine Hand-, Fuß- und Mundkrankheit hervorrufen. Für eine akute hämorrhagische Konjunktivitis kann außer Enterovirus 70 auch Coxsackievirus A24 verantwortlich sein. Respirationstraktinfekte durch Enterovirus 68 und 71 treten im Gegensatz zu Infekten mit Rhinoviren, Parainfluenzaviren, Respiratory Syncytial Virus, Influenzaviren und Adenoviren vornehmlich in der warmen Jahreszeit auf. Zur Differenzialdiagnostik der durch andere Enteroviren bedingten ZNS-Erkrankungen ▶ Polioviren, ▶ Coxsackieviren sowie ▶ Echoviren und Parechoviren. Zur Differenzierung von Meningitis bzw. Paralyse, für die andere Viren verantwortlich sein können, sind Mumpsvirus, Herpes-simplex-Viren und (seltener) andere Viren der Herpesvirusfamilie, Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus sowie das Lymphozytäre-Choriomeningitis-Virus in Betracht zu ziehen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Zum Virusnachweis eignen sich am besten Stuhl und Rachenabstrich bzw. -spülwasser und in Abhängigkeit von der Organmanifestation auch Liquor, Bläscheninhalt und Konjunktivalabstrich.

Diagnostische Verfahren

Virusnachweis. Der Virusnachweis steht im Vordergrund. Als Screeningtest ist die RT-PCR geeignet (häufig Primer-Zielsequenzen in der 5'-NTR). 5'-NTR-Primer erlauben wegen der hohen Sequenzhomologie in diesem Bereich keine Differenzierung zwischen verschiedenen Serotypen. Zur molekularen Typisierung durch Sequenzierung von PCR-Amplifikaten ist die Analyse der genomischen Bereiche für die Virus-kapsidproteine (z. B. VP1) notwendig. Zur Identifizierung und Charakterisierung neuer Virusisolate kann eine randomisierte Amplifikation mittels Partikel-assoziiierter Nukleinsäure-PCR (PAN-PCR) und anschließender Sequenzierung eingesetzt werden.

Zur Virusanzucht werden verschiedene Zelllinien vom Menschen und Affen verwendet (z. B. humane fötale diploide Lungen- und Nierenzellen, HeLa-Zellen, Rhabdomyosarkomzellen und primäre Affennierenzellen). Die Virustypisierung erfolgt im Allgemeinen im Neutralisationstest (NT) mit serotypspezifischen Antiseren. Erleichtert wird die Typisierung von Enterovirus 71, wenn das Virus filtriert bzw. mit Chloroform oder Natrium-Deoxycholat vorbehandelt wird. Eingeschränkt ist der Nachweis von Enterovirus 70, da es nur sehr kurz im Prodromalstadium im Stuhl zu isolieren ist.

Der direkte Virusnachweis aus dem Stuhl durch Elektronenmikroskopie (Negativ-Kontrastierung) ist möglich, jedoch wegen der geringen Virusgröße problematisch. Diese Methode wird deshalb nur von wenigen Speziallaboratorien – häufig kombiniert mit der Immun-Elektronenmikroskopie – durchgeführt (▶ Polioviren).

Antikörpernachweis. Zum Nachweis von typspezifischen Antikörpern wird im Allgemeinen der Neutralisationstest (NT) verwendet. Der Enzymimmunoassay (EIA) ist wegen der Kreuzreaktion zwischen den verschiedenen Enteroviren nur bedingt einsetzbar.

Befund / Interpretation

Da davon auszugehen ist, dass Infektionen mit den Enteroviren 68–71 und anderen Enteroviren (EV 73–91, 96, 97, 100 und 101) in der Mehrzahl der Fälle klinisch inapparent oder als uncharakteristische fieberhafte Erkrankungen verlaufen, sollte die Diagnostik in engem ätiologischen Zusammenhang des Virusnachweises mit einem definierten Krankheitsbild erfolgen. Beweisend für eine Infektion mit den o. g. Enteroviren ist z. B. bei ZNS-Manifestation der Virus-RNA-Nachweis bzw. Virusanzucht aus dem Liquor. Der Virusnachweis im Stuhl ist dabei sehr nützlich. Der signifikante Titeranstieg neutralisierender Antikörper ≥ 4 -facher Titeranstieg; 10–14 Tage Abstand zwischen beiden Blutabnahmen) ist weiterhin beweisend für eine frische Infektion mit den o. g. Enteroviren.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine *In-vivo*-Therapie mit antiviralen Substanzen ist nur begrenzt möglich. Ob die neue antivirale Substanz Pleconaril (in Deutschland nicht zugelassen) auch gegen Infektionen mit den Enteroviren 68–71 und anderen Enteroviren eingesetzt werden kann, ist bislang nicht belegt. Die Substanz Pleconaril zeigte in randomisierten, doppelblind und plazebokontrollierten Phase-3-Studien für Enterovirus-bedingte Meningitis eine Reduzierung der mittleren Infektionsdauer.

Epidemiologie

Verbreitung

Infektionen mit den Enteroviren 68–71 kommen weltweit vor. Gehäufte Infektionen treten bei mangelhaften hygienischen Bedingungen in Populationen mit hoher Bevölkerungsdichte und niedrigem sozioökonomischem Status auf. Infektionen mit Enterovirus 70, die bevorzugt in warmen und feuchten Küstenregionen auftreten, breiteten sich von 1969–1971 in Asien und Afrika explosionsartig aus, wobei das klinische Bild dieser akuten hämorrhagischen Konjunktivitis erstmals in Ghana beobachtet wurde. Nach erneuten Ausbrüchen 1981–1982 wurde Enterovirus 70 in den karibischen Raum, in die USA und nach Mittel- und Südamerika eingeschleppt. Ausbrüche mit Enterovirus 71 sind seit 1969 wiederholt auf jedem Kontinent mit unterschiedlichen Krankheitsbildern aufgetreten. 1973 führte dieses Virus in Japan zu mehr als 3.200 Fällen von Hand-, Fuß- und Mundkrankheit und (teilweise) aseptischer Meningitis. 1973 war Enterovirus 71 in Bulgarien und 1975 in Ungarn für jeweils Hunderte Fälle von aseptischer Meningitis und Me-

ningoenzephalitis, vereinzelt mit poliomyelitisähnlichem Bild, verantwortlich. Infektionen mit Enterovirus 71 führten 1998 in Taiwan zu einer schweren Epidemie von Hand-, Fuß- und Mundkrankheit (geschätzt werden zwischen 60.000 und 300.000 Krankheitsfälle), in deren Verlauf 271 Fälle von aseptischer Meningitis und Enzephalitis sowie 55 Todesfälle verzeichnet wurden. Von den schweren Verläufen und Todesfällen waren zu ca. 90 % Kinder unter 6 Jahren betroffen. Mehrere der anderen Enteroviren (EV 76, 89, 90, 91) wurden zwischen 1999 und 2002 in Bangladesch bei Patienten mit akuter schlaffer Lähmung isoliert. Im Jahr 2008 verursachten Enterovirus-71-Infektionen in China eine Epidemie von Hand-, Fuß- und Mundkrankheit mit 488.955 registrierten Krankheitsfällen und 126 Todesfällen.

Wirtsbereich / Reservoir

Reservoir für die Humanen Enteroviren 68–71 und andere Enteroviren (EV 73–91, 96, 97, 100 und 101) ist der Mensch. Neugeborene Mäuse sind mit Enterovirus 71 infizierbar. Enterovirus-70-Infektionen können im Affen ZNS-Läsionen hervorrufen. *In vitro* lassen sich die Enteroviren 68–71 auf diversen Zelllinien vom Mensch und Affen propagieren. Die in Bangladesch isolierten anderen Enteroviren (EV 76, 89, 90, 91) können in humanen Rhabdomyosarkom-Zellen vermehrt werden.

Risikogruppen

Infektionen mit den Enteroviren 68–71 treten ebenso wie bei den anderen Enteroviren vornehmlich bei Kindern auf. Im Allgemeinen sind Neugeborene durch diaplastar übertragene Antikörper gegen Infektionen mit diesen Viren geschützt. Eine Einschränkung besteht dabei für Enterovirus 70, das nach der hämorrhagischen Konjunktivitis nur einen vorübergehenden Immunschutz bewirkt. Patienten in Augenkliniken haben während einer Epidemie mit Enterovirus 70 ein erhöhtes Risiko für eine nosokomiale Infektion, wenn das Virus bei Vernachlässigung von Hygiene und Desinfektionsmaßnahmen durch kontaminierte Finger und Utensilien (Tonometer, Handtücher) übertragen wird. Wie bei den anderen Non-Polio-Enteroviren (Coxsackie- und Echoviren) ist auch für diese Enteroviren davon auszugehen, dass die Krankheitsverläufe bei Immunsupprimierten verstärkt sind.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung der Enteroviren 68–71 und anderen Enteroviren erfolgt hauptsächlich fäkal-oral und respiratorisch. In Abhängigkeit der Organmanifestation kann auch eine Übertragung durch direkten oder indirekten Kontakt vorkommen (z. B. über Bläscheninhalt und Konjunktivalflüssigkeit). Bei Ausbrüchen mit akuter hämorrhagischer Konjunktivitis durch Enterovirus 70 sind Übertragungen über kontaminierte Finger und Utensilien bei normalen Haushaltskontakten

(z. B. Handtücher und Spielzeug) ebenso wie in Augenkliniken häufig.

Prävention / Impfstoffe

Aktive und passive Vakzinationen gegen die Enteroviren 68–71 und anderen Enteroviren stehen nicht zur Verfügung. Allein hygienische Maßnahmen sind wirksam zur Prävention.

Ausbruchmanagement

Zur Verhinderung der nosokomialen Übertragung der akuten hämorrhagischen Konjunktivitis durch Enterovirus 70 (vor allem in Augenkliniken) ist der Gebrauch von Handschuhen, Papierhandtüchern und -taschentüchern und die Einhaltung der vorgeschriebenen Desinfektionsmaßnahmen angeraten. Zur Vermeidung von nosokomialen Infektionen ist bei Fällen der akuten schlaffen Lähmung bis zum labordiagnostischen Ausschluss einer durch Poliovirus bedingten Kinderlähmung eine räumliche Abtrennung der Patienten erforderlich. Zur Vermeidung von Schmierinfektionen sind die hygienischen Maßnahmen inklusive hygienische Händedesinfektion und Kittelwechsel dringend notwendig. Das zuständige nationale Referenzzentrum ist in die Diagnostik und Beratung unmittelbar mit einzubeziehen.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Poliomyelitis und Enteroviren und Regionales Referenzlabor der WHO/EURO für Poliomyelitis, Dr. Sabine Diedrich, Robert Koch-Institut, Nordufer 20, D-13353 Berlin, Tel.: +49-(0)30-18754 2378, Fax: +49-(0)30-18754 2617, E-Mail: DiedrichS@rki.de; www.rki.de.

Web-Adressen

- Picornaviridae.com: www.picornaviridae.com
- Picornaviridae study group: www.picornastudygroup.com
- The big picture book of viruses: www.mirror-service.org/sites/www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html
- Genbank, National Institute of Health: www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/index.html

Schlüsselliteratur

1. Melnick JL (1996) Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In: Fields BN et al. (eds) *Fields Virology*, 5th edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, vol 1, pp 655–712
2. Mertens Th, Haller O, Klenk H-D (Hrsg) (2004) Diagnostik und Therapie von Viruskrankheiten – Leitlinien der Gesellschaft für Virologie, 2. Aufl. Urban & Fischer, S 57–64
3. Pallansch M, Roos R (2007) Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In: Knipe DM et al. (eds) *Fields Virology*, 5th edn. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, vol 1, pp 839–893

4. Stanway G et al. (2005) Picornaviridae. In: Fauquet CM et al. (eds) *Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier Academic Press, Amsterdam, pp 757–778
5. Zeichhardt H, Grunert, H-P (2003) Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses and enteroviruses 68–71. In: Cohen J, Powderly WG, Opal, SM *Infectious Diseases*, 2nd edn. Elsevier Health Sciences, London, chapter 213, pp 1993–2006
6. Zeichhardt H, Grunert, H-P (2010) Picornaviren - Klinik, Diagnostik und Prävention. In: Doerr HW und Gerlich WH (Herausgeber) *Medizinische Virologie*, 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart New York, Kapitel 42, S 468–489

Enterovirus

- ▶ Echoviren und Parechoviren

Enzephalitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ Alphaviren
- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamoeben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)
- ▶ Arenaviren
- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte
- ▶ Brucella
- ▶ Bunyaviren
- ▶ B-Virus
- ▶ Candida
- ▶ Cardioviren
- ▶ Coltivirus
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Cryptococcus neoformans
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Ehrlichia
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren
- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
- ▶ Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus
- ▶ Fusarium
- ▶ Gelbfiebertvirus
- ▶ Hendra-Virus
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Japanisches Enzephalitis-Virus
- ▶ Lassa-Virus
- ▶ Legionella
- ▶ Leptospiren
- ▶ Listeria monocytogenes
- ▶ Loa loa
- ▶ Lyssavirus
- ▶ Masernvirus
- ▶ Meningitis/Enzephalitis
- ▶ Mumpsvirus

- ▶ *Mycoplasma pneumoniae*
- ▶ Nematoden, seltene Arten
- ▶ Nipah-Virus
- ▶ Parvoviren
- ▶ Pockenviren, zoonotische
- ▶ Polioviren
- ▶ Polyomaviren
- ▶ Reoviren
- ▶ Rickettsien
- ▶ Rötelnvirus
- ▶ Schistosomen
- ▶ Toxocara
- ▶ *Toxoplasma gondii*
- ▶ *Trypanosoma brucei*
- ▶ *Trypanosoma cruzi*
- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)
- ▶ Variola- und Vaccinia-Virus
- ▶ Vesiculovirus
- ▶ West-Nil-Virus

Enzephalomyokarditis-Virus

- ▶ Cardioviren

Epidermodysplasia verruciformis

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Epidermophyton floccosum

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Acrothecium floccosum Harz, 1871; *Epidermophyton inguinale* (Sabouraud) Sabouraud, 1910; *Epidermophyton cruris* (Castellani) Castellani & Chalmers, 1910.

Erregerspezies

Epidermophyton floccosum (Harz) Langeron et Milochевич, 1930 (Fadenpilz, anthropophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: *Ascomycota*; Klasse: *Euascmycetes*; Ordnung: *Onygenales*; Familie: *Arthrodermataceae*; Spezies: Anamorph: *Epidermophyton floccosum*
Teleomorph: Unbekannt

Historie

Erstbeschreibung als *Trichophyton floccosum* durch Harz 1870.

Morphologie

Makroskopisch: *E. floccosum* ist ein raschwüchsiger

Dermatophyt, der aufgrund typischer Merkmale frühzeitig erkannt werden kann.

Kolonie: Oberseite gelb, olivgrün bis bräunlich, samtig oder zart gipsig mit radiärer Faltenbildung. Kolonierand ausgefranst. Sehr früh bilden sich weiße wattenähnliche pleomorphe Myzelien auf der Kolonieoberseite (danach Bezeichnung „floccosum“); Unterseite gelb bis gelbbraun.

Mikromorphologie der Kulturform: Wichtigstes Merkmal sind die zahlreichen dünn- und glattwandigen, keulenförmigen Makrokonidien mit 2–4, selten bis zu 9 Kammern und breiter Basis. Mikrokonidien werden nicht gebildet. Reichlich terminale und interkalare Chlamydosporen in älteren Kulturen. Spiralhyphen selten.

Genom

Das mitochondriale Genom von *E. floccosum* wurde von Tambor JH (2006) sequenziert.

Vermehrung

Vermehrung des Pilzes erfolgt durch Ausbildung asexueller Makrokonidien, die sich vom Myzel abgetrennt in der Kultur zu neuen Kolonien entwickeln. Im keratinhaltigen Gewebe erfolgt Vermehrung durch Hyphenzellen und Arthrosporen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

E. floccosum hat eine Affinität zur unbehaarten Haut. Die Sporen adhäreren z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen bauen das Keratin des Stratum corneum ab. Keratin reicht als hauptsächliche Kohlenstoff- und Stickstoffquelle für den Stoffwechsel des Pilzes aus.

Erkrankung

Besonders häufig Tinea cruris und T. pedis, wobei *E. floccosum* im Vergleich zu *Trichophyton rubrum* wesentlich seltener eine T. pedis hervorruft. T. corporis, T. manus und T. unguium sind seltene Krankheitsbilder durch *E. floccosum*.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit bei Infektion beträgt 1–3 Wochen.

Leitsymptome

Rötliche, schuppige und juckende Hauterscheinungen.

Symptome

Tinea cruris: gerötete Hautareale mit follikulären schuppigen und juckenden Knötchen im Inguinalbereich, an der Innenseite der Ober- und Unterschenkel.

Tinea pedis: Rötung, Schuppung, Erosionen, Mazeration, besonders in den Zehenzwischenräumen. Aus-

bildung von Fissuren und Übergang auf die Zeh- und Fußunterseite sind möglich, meist starker Juckreiz. Übergang auf den Nagel ist ebenfalls möglich.

Pathophysiologie

Nur die glatte Haut und die Nägel werden befallen, niemals das Haar. Prädilektionsstellen sind feuchte und mechanisch beanspruchte Regionen wie der Inguinalbereich, die Innenseiten der Oberschenkel und der Zwischenzehenbereich, wo die physiologische Hautbarriere leichter überwunden werden kann. Die Infektion bleibt auf das Stratum corneum der Haut beschränkt und verläuft chronisch fortschreitend. Sie ruft eine mäßige entzündliche Reaktion hervor. Die Infektion führt zu einer gesteigerten Desquamation der Haut, insbesondere am Herdrand.

Immunantwort

Es wird eine spezifische zelluläre Immunantwort beim Patienten ausgelöst. Die Zellwandantigene triggern Th1- und Th2-Zellantworten, wodurch weitere Abwehrmechanismen in Gang gesetzt werden. Der Pilz wird häufig nicht ausreichend eliminiert, woraus chronische rezurrente Infektionen resultieren. Spezifische humorale Antikörper der Klasse IgG treten bei chronischen Verlaufsformen auf. Sie haben aber keinen protektiven und diagnostischen Wert.

Bei entzündlichen Tinea-Formen wird eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV durch Bildung von spezifischem IgE induziert.

Differenzialdiagnose

Ausschluss weiterer Dermatophyten und anderer Pilze sowie Bakterien als Erreger der Tinea pedis und Tinea cruris. Weitere Differenzialdiagnosen: Psoriasis, ekzematöse Erkrankungen, Seborrhoe, Pyodermien, Karbunkel, Lupus erythematodes.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Hautgeschabsel, Deckhäutchen von Pusteln, Nagelgeschabsel.

Diagnostische Verfahren

Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis. Mikroskopische Untersuchung: Hautschuppen und Nagelspane im KOH-Deckglaspräparat. Diese sind von verzweigten, septierten Hyphen durchzogen.

Kulturelle Anzucht: Auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 2 Wochen bei 22–30 °C. Differenzierung: anhand der Kolonieform und der Mikromorphologie. Abgrenzung von Trichophyton- und Mikrosporium-Arten durch Fehlen von Mikrokonidien.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von Pilzelementen im relevanten Untersuchungsmaterial sowie die typische Kultur sind beweisend für eine Infektion mit *E. floccosum*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Tinea cruris lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Aamorolfin). Bei Versagen topischer Therapie Kombination lokaler mit systemischer Therapie: Griseofulvin mikrofein, Itracozazol, Fluconazol, Terbinafin.

Therapie der Tinea pedis analog, bei Beteiligung der Nägel zusätzlich atraumatische Nagelentfernung mit harnstoffhaltiger Salbe (20–40 %) oder Einsatz von Nagellack mit Ciclopirox oder Amorolfin, woraus diese Wirkstoffe kontinuierlich in den Nagel diffundieren. Unterstützende Maßnahmen durch Trockenhalten der Zwischenzehenbereiche und Inguinalfalten.

Resistenz

Resistent gegen Polyen-Antimykotika (Amphotericin, Nystatin).

Epidemiologie

Verbreitung

Der Mensch ist Wirt und Infektionsquelle. In der menschlichen Population ist der Pilz weltweit verbreitet. In Europa sind Infektionen selten geworden.

Wirtsbereich / Reservoir

E. floccosum ist ein anthropophiler Dermatophyt, der an intertriginöse Bereiche des menschlichen Körpers adaptiert ist.

Risikogruppen

Junge Erwachsene in Gemeinschaftsquartieren. Sportler (enges Schuhwerk, Druckstellen und Verletzungen an Füßen). Übergewichtige (feuchte Hautfalten submamär, periumbilical etc.). Männer sind häufiger befallen als Frauen.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Direkte und indirekte Übertragung von Mensch zu Mensch.

Prävention / Impfstoffe

Einhaltung eines persönlichen Hygieneregimes. Verringerung des Infektionsrisikos durch antimykotische Behandlung von Fuß- und Inguinalmykosen. Während antimykotischer Therapie Desinfektion der Schuhe und Strümpfe sinnvoll. Regelmäßige Desinfektions- und Reinigungsmaßnahmen in gemeinschaftlich genutzten Wohn-, Bade- und Sporteinrichtungen.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.ridom.hygien.uniuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>
- <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/013-003.htm>

Schlüsselliteratur

1. Borman AM, Campbell CK, Fraser M, Johnson EM (2007) Analysis of the dermatophyte species isolated in the British Isles between 1980 and 2005 and review of worldwide dermatophyte trends over the last three decades. *Med Mycol* 45:131–141
2. De Hoog GS, Bowman B, Graser Y, Haase G, El Fari M, Van den Ende A, Melzer-Krick B, Untereiner WA (1998) Molecular phylogeny and taxonomy of medically important fungi. *Med Mycol* 36:52–56
3. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands / Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
4. Hahn H et al (2000) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 3. Aufl. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp 719–725
5. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) *Medical Mycology*, 2nd edn. Lea & Febiger, Philadelphia, London, Chapter 6: Dermatophytoses, pp 105–161

Epididymitis

- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Ureaplasma urealyticum*

Epiglottitis

- ▶ *Haemophilus influenzae*
- ▶ *Pasteurella multocida*

Epithelioma contagiosum

- ▶ Molluscum Contagiosum Virus (MCV)

Epstein-Barr-Virus

ANGELA RÖSEN-WOLFF

Erreger

Synonym(e)

Epstein-Barr-Virus (EBV); *Humanes Herpesvirus 4* (HHV-4).

Erregerspezies

Herpesvirus

Taxonomie

Gammaherpesvirinae, Humanes Herpesvirus 4

Historie

Im Jahr 1958 beschrieb Burkitt eine endemisch in Äquatorialafrika auftretende Krebserkrankung bei Kindern, die in Folge Burkitt-Lymphom genannt wurde. Einige Jahre später fanden Epstein, Barr und Achong herpesvirusähnliche Partikel in lymphoiden Zellen aus Burkitt-Tumorproben. Erst 1968 konnte gezeigt werden, dass im Verlauf der infektiösen Mononukleose eine Serokonversion gegen EBV-Antigene auftrat. Daraus konnte geschlossen werden, dass EBV das auslösende Agens dieser seit Langem bekannten Infektionskrankheit war.

Morphologie

Das Virion besteht aus einem ikosaedrischen Kapsid (100–110 nm) mit 162 Kapsomeren, das das virale Genom beherbergt. Das ganze umhüllte Virion misst 150–220 nm. Innerhalb des Nukleokapsids ist das virale Genom verpackt, das aus einer linearen doppelsträngigen DNA von ca. 170.000 Basenpaaren Länge besteht.

Genom

Das Genom des EBV besteht aus einer linearen doppelsträngigen DNA mit einer kurzen und einer langen nicht repetitiven „unique“ Region (U_S und U_L), die durch eine große interne Repetitionsregion (IR_L) getrennt sind. Diese Repetitionsregion besteht aus 6–12 direkten Repetitionen einer 3-kb-Sequenz. Auch an den Enden des Genoms sind terminale Repetitionen lokalisiert. Während der Latenzphase liegt das Genom episomal in zirkulärer Form vor. Die lytische Vermehrung des Virus erfordert die Interaktion der DNA-Polymerase mit den Replikationsursprüngen OriLyt, die zweimal auf dem EBV-Genom lokalisiert sind. Während der Latenz dient OriP als Replikationsursprung. Das EBV-Genom kodiert für 50–70 Proteine, deren Expression während der latenten Phase der Infektion stark eingeschränkt ist. Mindestens zehn virale Proteine werden während der Latenzphase exprimiert. Die Nukleotidsequenz des gesamten Genoms des EBV ist unter der Genebank Accession-Nr. NC 001345 erhältlich.

Vermehrung

In vivo vermehrt sich das Virus vorwiegend in epithelialen Zellen. Nur in einer kleinen Fraktion der B-Zellen kommt es ebenfalls zur lytischen Infektion.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Immunologische Studien EBV-infizierter B-Zellen ergaben, dass EBV generell reife B-Zellen transformiert, die komplette Immunglobuline sezernieren. Frühere B-Zellstadien können jedoch auch infiziert werden. Im Gegensatz zu B-Zellen von Mononukleose-Patienten beherbergen B-Zellen aus Burkitt-Lymphomen in 90 % der Fälle reziproke Translokationen mit Beteiligung des langen Arms der Chromosomen 8 und 14. Die involvierte Region des Chromosoms 8 beherbergt das c-myc-Protoonkogen.

EBV ist in der Lage, latente Infektionen zu induzieren, die zu einem lebenslangen Verbleib des Virus im Wirt führen. Diese latente Infektion kann durch verschiedene Stimuli reaktiviert werden. Es wird vermutet, dass der Persistenzort im Körper ruhende B-Zellen sind. Von den etwa 100 viralen Genen werden während der Latenz *in vitro* nur 10 exprimiert. Zwei Arten nicht translaterter RNA, sechs Kernproteine und zwei Membranproteine werden während der Latenz exprimiert. Diese eingeschränkte virale Genexpression reduziert die Anzahl der viralen Proteine, die die Erkennung der infizierten Zellen durch zytotoxische T-Zellen erlaubt. Das EBV *nuclear antigen* (EBNA) 1 Protein bindet an die virale DNA und erlaubt dem EBV-Genom auf diese Weise als zirkuläre DNA episomal vorzuliegen. EBNA-2 reguliert die Expression der EBV *latent membrane* Proteine 1 (LMP-1) und LMP-2 herauf. LMP-1 wirkt als Onkogen und Expression dieses Proteins in transgenen Mäusen resultiert in der Entwicklung von B-Zell-Lymphomen.

Erkrankungen

Infektionen mit EBV können unter sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern verlaufen. Die meisten Infektionen verlaufen inapparent. Die Inkubationszeit beträgt 5–15 Tage, kann aber auch länger sein.

1. Infektiöse Mononukleose

Beginn meist schleichend mit Prodromalzeichen wie Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopf- und Bauchschmerzen. Später kommt es zu Fieber, Tonsillitis mit weißen oder graugelben Belägen und zur generalisierten oder lokalisierten Lymphknotenschwellung, vor allem am Hals, inguinal und axillär. Die Lymphknoten sind druckdolent und von einem Ödem umgeben. Die Milz ist vergrößert, teilweise kommt es zur Hepatomegalie, selten zu Ikterus. Morbilliforme oder petechiale Exantheme und Lidödeme sind möglich. Die Dauer der Erkrankung beträgt wenige Tage bis viele Wochen. Die Patienten klagen über Müdigkeit und eingeschränkte Leistungsfähigkeit.

Bei der lytischen Infektion vermehrt sich das Virus zu-

■ **Tab. 1.** Übersicht über die EBV-assoziierten malignen Erkrankungen

Tumor	Subtyp	Typische Latenzperiode	EBV positiv	Antigen Expression
Burkitt-Lymphom	Endemisch	3–8 Jahre post EBV	100 %	EBNA1+
	Sporadisch	3–8 Jahre post EBV	15–85 %	
	AIDS-assoziiert	3–8 Jahre post EBV	30–40 %	
Nasopharyng. Karzinom	Wenig/nicht differenziert	> 30 Jahre post EBV	100 %	LMP2+, EBNA1+, LMP1+/-
M. Hodgkin	mc/lc	> 30 Jahre post EBV	80–90 %	EBNA1+, LMP1+, LMP2+
	ns	> 10 Jahre post EBV	30 %	
T-Zell-Lymphom		6 Monate post EBV	100 %	?
Immunoblast. Lymphome		6 Monate bis 1 Jahr	100 %	EBNA1,2,3A,3B,3C,0-, LP+

nächst im lymphatischen Rachenring in reifen B-Lymphozyten. Hämatogen erfolgen die Ausbreitung und der Befall weiterer B-Lymphozyten, die zu Lymphoblasten transformiert werden. Die ungehinderte Proliferation wird aber durch spezifische T-Lymphozyten (Killer-Zellen) begrenzt.

2. Schwere chronische Infektionen

Selten kommt es zu persistierenden oder reaktivierten EBV-Infektionen, die zu Dysfunktionen verschiedenster Organe führen können. So kann es im Verlauf einer persistierenden EBV-Infektion zur Knochenmarksupplie, Pneumonitis, rekurrenden febrilen Episoden, Dysgammaglobulinämien, Hepatitis oder neurologischen Abnormalitäten kommen.

3. Lymphoproliferative Erkrankungen

Patienten mit X-linked lymphoproliferative disease, sind nicht in der Lage, EBV-Infektionen zu kontrollieren. Von 161 bekannten Patienten mit dieser Erkrankung verstarben 57 % an einer infektiösen Mononukleose, 29 % entwickelten eine Hypogammaglobulinämie und 24 % hatten maligne Lymphome. Das mutierte Gen auf dem X-Chromosom wurde als SAP (signaling lymphocyte activation molecule [SLAM] associated protein) identifiziert. Die Abwesenheit des funktionellen SAP scheint die Interaktion zwischen T- und B-Zellen zu schädigen.

Immundefiziente Patienten haben ein erhöhtes Risiko infolge einer EBV-Infektion an einer lymphoproliferativen Erkrankung wie einem T-Zell-Lymphom zu erkranken. Bei HIV-Infektionen kommt es zur Haarleukoplakie. HIV-infizierte Kinder können eine lymphoide interstitielle Pneumonitis entwickeln. Außerdem können EBV-positive Non-Hodgkin-Lymphome bei diesen Patienten detektiert werden.

Das Burkitt-Lymphom ist eine EBV-assoziierte Erkrankung vorwiegend bei Kindern in Zentralafrika und Papua-Neuguinea, bei der die EBV-Infektion als Ko-Faktor der Tumorentstehung anzusehen ist. Das in Süd-China auftretende EBV-assoziierte Nasopharyngeal-Karzinom betrifft hauptsächlich Erwachsene. ▶ Tab. 1 gibt eine Übersicht über die EBV-assoziierten malignen Erkrankungen.

Synonym(e)

Pfeifersches Drüsenfieber.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt bei Kindern etwa 10 Tage, bei Jugendlichen zwischen 30 und 50 Tagen.

Leitsymptome

Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie.

Symptome

Beginn meist schleichend mit Prodromalzeichen wie Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopf- und Bauchschmerzen. Später kommt es zu Fieber, Tonsillitis mit weißen oder graugelben Belägen und zur generalisierten oder lokalisierten Lymphknotenschwellung vor allem am Hals, inguinal und axillär. Die Lymphknoten sind druckdolent und von einem Ödem umgeben. Die Milz ist vergrößert, teilweise kommt es zur Hepatomegalie, selten zu Ikterus. Morbilliforme oder petechiale Exantheme und Lidödeme sind möglich. Die Dauer der Erkrankung beträgt wenige Tage bis viele Wochen. Die Patienten klagen über Müdigkeit und eingeschränkte Leistungsfähigkeit.

Pathophysiologie

Infizierte B-Lymphozyten werden „immortalisiert“.

Ohne Virusvermehrung werden die B-Zellen durch die persistierende Infektion zu lymphoblastoiden Zellen transformiert. Diese können *in vitro* zu fortwährendem Wachstum stimuliert werden. Durch zytotoxische T-Zellen wird die Zahl der infizierten B-Zellen bis zur Einstellung eines Gleichgewichts zwischen B-Zell-Proliferation und Lyse reduziert. Die Infektion geht dann in das latente Stadium über. EBNA-1 wird bei der Lyse der B-Lymphozyten durch die T-Zellen freigesetzt und führt dann zu einer reaktiven Antikörperbildung.

Immunantwort

► Diagnostik

Differenzialdiagnose

Andere Viruserkrankungen wie Zytomegalie, Hepatitis, Mumps, Röteln, Toxoplasmose, Streptokokken-Tonsillitis aber auch Leukämie.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum.

Diagnostische Verfahren

IgM und IgG-Antikörper gegen Viruskapsid-Antigen (VCA), „early-antigen“ (EA) oder „Epstein-Barr nuclear antigen“ (EBNA) können im Immunfluoreszenztest oder ELISA nachgewiesen werden. Frische EBV-Infektionen zeichnen sich meist durch die Anwesenheit von IgM- und IgG-Antikörpern gegen VCA, Serokonversion gegen EA und die Abwesenheit von Anti-EBNA-Antikörpern aus, die meist erst im späteren Verlauf der Infektion auftreten.

Das Blutbild weist erhöhte Lymphozytenzahlen auf, mikroskopisch können monozytoide Lymphozyten (Pfeifferzellen) nachgewiesen werden.

Der bei Erwachsenen gebräuchliche Paul-Bunnell-Test (Nachweis heterophiler Antikörper) gibt bei Erwachsenen in 80–85 % der Fälle ein positives Resultat, ist aber bei Kindern in 50 % der Fälle negativ.

Befund / Interpretation

Frische EBV-Infektionen zeichnen sich meist durch die Anwesenheit von IgM- und IgG-Antikörpern gegen VCA, Serokonversion gegen EA und die Abwesenheit von Anti-EBNA-Antikörpern aus, die meist erst im späteren Verlauf der Infektion auftreten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Es sind keine kausalen Therapieoptionen bekannt. Bei chronisch aktiven EBV-Infektionen wurden Behandlungsversuche mit Acyclovir, Ganciclovir, IFN, IL-2 und Vidarabin beschrieben.

Resistenz

Keine Daten verfügbar.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

EBV ist durch einen starken Lymphtropismus gekennzeichnet und infiziert vorwiegend B-Lymphozyten. Die Infektion erfolgt wahrscheinlich über den C3d-Rezeptor. Außer seinem natürlichen Wirt, dem Menschen, können auch Affenzellen infiziert werden.

Risikogruppen

Es sind keine Risikogruppen bekannt. Menschen können in jedem Lebensalter erkranken, wobei der Infektionsgipfel im Kindes- bzw. Jugendalter liegt. Keine Prävalenz für bestimmte Bevölkerungsgruppen.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt über Tröpfcheninfektion, setzt aber einen sehr engen Kontakt voraus (z. B. Küssen). Auch durch Bluttransfusionen ist das Virus übertragbar.

Prävention / Impfstoffe

Kein Impfstoff erhältlich.

Ausbruchmanagement

Keine Daten verfügbar.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für EBV, HHV 6, 7, 8, Erreger: Epstein-Barr-Virus, humanes Herpes-Virus 6, 7, 8; Institution: Institut für Virologie Haus 47 Universitätskliniken, Homburg/Saar 66421 Homburg/Saar; Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. N. Müller-Lantsch Frau Prof. Dr. B. Gärtner, Telefon: 0 68 41.1 62-39 31 oder -39 50, Telefax: 0 68 41.1 62-39 80, E-Mail: vinmue@uniklinikum-saarland.de, E-Mail: vibgae@uniklinikum-saarland.de

Web-Adressen

- All the virology on the WWW: <http://www.virology.net>
- National Center of biotechnology information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Schlüsselliteratur

1. Cohen JI (2000) Epstein-Barr Virus Infection. *New England Journal of Medicine* 343:481–492
2. Epstein MA, Achong BG (1979) *The Epstein Barr Virus*. Springer, Berlin
3. Rickinson AB, Kieff E (2001) Epstein-Barr Virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields Virology*, 4th edn. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp 2575–2627
4. Young LS, Rickinson AB (2004) Epstein-Barr-Virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 4 (10):757–768

Equines Morbillivirus

- ▶ Hendra-Virus

Erbgrind

- ▶ Trichophyton schoenleinii

Erntefieber

- ▶ Leptospirose

Erntemilben

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Erworbenes Immundefektsyndrom

- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)

Erysipeloid

- ▶ Erysipelothrix

Erysipelothrix

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger

Synonym(e)

Rotlaufbakterien.

Erregerspezies

Erysipelothrix rhusiopathiae

Taxonomie

Genus *Erysipelothrix*

Historie

E. rhusiopathiae wurde 1882 von Loeffler beim Schweinerotlauf entdeckt und 1884 von Rosenbach als Erysipeloid-Erreger des Menschen erkannt.

Morphologie

Unbewegliches, schlankes, grampositives, zuweilen gramlabiles Stäbchen mit Ketten- und Fadenbildung.

Genom

Das Genom ist in Teilbereichen sequenziert. Weitere Informationen unter <http://www.genedb.org>.

Vermehrung

Langsames Wachstum auf Nährmedien.

Pathogenität, Virulenz, Antigenvariabilität

Über Virulenzfaktoren ist nichts bekannt.

Erkrankung

Erysipeloid

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–4 Tage.

Leitsymptome

An der Eintrittspforte der Haut juckende schmerzende Schwellung.

Symptome

E. rhusiopathiae, der Erreger des Rotlaufs ruft insbesondere Erkrankungen beim Schwein, seltener beim Pferd, Rind, Geflügel und Fisch hervor. Es handelt sich dabei meistens um lokale Hauterkrankungen und nur selten um systemische Erkrankungen wie Arthritis, Endokarditis oder Sepsis.

Beim Menschen kann *E. rhusiopathiae* auch zu lokalen Infektionen (Erysipeloid) und seltener zu systemischen Infektionen (Endokarditis) führen. Über kleine Verletzungen, meist an den Händen führt der Kontakt mit infizierten Tieren, bzw. deren Fleisch zur Infektion, dem Erysipeloid, einer juckenden, schmerzenden Schwellung mit blau-rötlicher Verfärbung, die als kutane Manifestation in der Regel nach ca. 2–3 Wochen unter Schuppung abheilt. Die besondere Bedeutung von *E. rhusiopathiae* bei Menschen ist in der hohen Letalität der Endokarditis begründet.

Differenzialdiagnose

Entsprechende Hautveränderungen bzw. Endokarditiden durch andere Erreger.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Biopsiematerial, Gewebeflüssigkeit, bei Sepsis Blutkulturen.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Direktpräparate sind wegen geringer Erregerdichte wenig Erfolg versprechend.

Kultur: Biopsiematerial, Gewebeflüssigkeit (unmittelbar in dextrosehaltiges Medium geben) und bei septischem Erscheinungsbild Blutkulturen sind adäquate Proben. Probenmaterial wird auf glukosehaltigem Blutagar ausgeimpft und mehrere Tage bei 36 °C und 5–8 % CO₂-Spannung inkubiert. *E. rhusiopathiae* wächst in kleinen, glatten, grau-weißen Kolonien mit leichter Hämolyse. Rauformen bilden größere Kolonien mit unregelmäßigem Rand.

Identifikation: Der definitive Nachweis von *E. rhusiopathiae* wird geführt durch biochemische Merkmale: in der bunten Reihe (insbesondere Glukose/Saccharose-Methabolismus), fehlende Katalaseaktivität, H₂S-Bildung (Leitreaktion).

Befund / Interpretation

Nachweis des Erregers ausschlaggebend für die Erkrankungsursache.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Das Antibiotikum der Wahl bei der kutanen und arthritischen Form der Erkrankung ist Penicillin G (3–4 Mega-Einheiten pro Tag). Endokarditis und Sepsis durch *E. rhusiopathiae* werden hochdosiert mit 30 Mega-E pro Tag Penicillin G und langfristig therapiert. Bei Penicillinallergie sind Erythromycin oder Clindamycin angezeigt. Gegen Vancomycin ist *E. rhusiopathiae* resistent.

Resistenz

E. rhusiopathiae ist recht gut empfindlich gegenüber Penicillinen, Cephalosporin, Makroliden, Clindamycin. Resistenz besteht gegenüber Glykopeptidantibiotika.

Epidemiologie**Verbreitung**

Infektionen, hervorgerufen durch *E. rhusiopathiae* sind Zoonosen. Sie kommen typischerweise bei Nutztieren und Fischen vor. Infektionen des Menschen sind selten und werden nur bei entsprechenden Risikopersonen gesehen.

Wirtsbereich / Reservoir

Das Reservoir für *E. rhusiopathiae* sind Tiere, und hier insbesondere Schweine, seltener Pferde, Rinder, Geflügel und Fisch. Es handelt sich hierbei um eine Zoonose, die auf den Menschen übertragen werden kann.

Risikogruppen

Risikogruppen sind Tierärzte sowie Arbeiter in der Fleisch und Fisch verarbeitenden Industrie. Infektionen können allerdings auch im häuslichen Milieu beim Umgang mit tierischen Produkten auftreten.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung der Krankheit erfolgt meistens über kleine Verletzungen an der Haut und im Kontakt mit infizierten Tieren, bzw. ihrem Fleisch.

Prävention / Impfstoffe

Präventionsmaßnahmen bestehen in der Vermeidung des Kontakts mit infizierten Tieren, bzw. deren Produkten. Impfschutz ist nicht gegeben.

Ausbruchmanagement

Wegen des Vorkommens als seltene Einzelerkrankung ist ein Ausbruchmanagement nicht erforderlich.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht nach IfSG.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren, Expertenlaboratorien**

- Dr. G. Funke, Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich, Gloriastr. 32, CH-8028 Zürich

Web-Adressen

- <http://www.astdhpphe.org/infect/dip.html>
- <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/dip.pdf>
- <http://www.emedicine.com/EMERG/topic138.htm>
- <http://www.nfid.org/factsheets/diptadult.html>

Schlüsselliteratur

1. Friedrich B (Hrsg) (1992) Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
2. Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G (Hrsg) (2001) Medizinische Mikrobiologie. 8. Aufl. Urban und Fischer, München, Jena
3. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (Hrsg) (1995) Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edn. Churchill Livingstone, New York
4. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Hrsg) (1995) Manual of Clinical Microbiology, 6th edn. ASM Press, Washington DC

Erythema infectiosum

- ▶ Parvoviren

Erythema nodosum

- ▶ Chlamydia

Erythroblastopenie

- ▶ Parvoviren

Erythroblastophthise

- ▶ Parvoviren

Erythroblastose

- ▶ Parvoviren

ESBL

- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ *Klebsiella*
- ▶ *Kluyvera*, *Koserella* (*Yokenella*), *Leclercia*, *Lemnorea*, *Moellerella*

Escherichia coli

UWE ULLMANN

Erreger

Erregerspezies

Escherichia coli

Taxonomie

Familie *Enterobacteriaceae*

Gattungen: *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Yersinia*, *Serratia*, *Erwinia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Obesumbacterium*, *Xenorhabdus*, *Kluyvera*, *Rahnella*, *Cedecea*, *Tatumella*

Historie

Als *Bacterium coli commune* erstmals von dem Pädia-ter Theodor Escherich 1894 angezüchtet und beschrieben und von Castellani und Chalmers 1919 als *Escherichia coli* nach seinem Entdecker benannt.

Morphologie

Gramnegative Stäbchenbakterien erscheinen einzeln oder in Paaren, manche Stämme besitzen Kapseln oder Mikrokapselformen. Beweglich durch peritriche Begeißelung oder auch unbeweglich.

Genom

4,7 Millionen Basenpaare (siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov).

Vermehrung

Fakultativ anaerob, Wachstum innerhalb von 24 h.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Fakultativ pathogene E.-coli-Stämme

Besitzen als Virulenzfaktoren Endotoxine, Hämolyse, Mannose-resistente Fimbrien (Typ-2-Fimbrien), das K1-Antigen sowie Resistenz gegenüber dem komplementvermittelten bakteriziden Effekt von Serum. Stämme, die eine Pyelonephritis auslösen, besitzen neben den MR-Fimbrien auch sog. P-Pili, die eine besondere Affinität für das Epithel des oberen Genitaltraktes besitzen.

Obligat pathogene E.-coli-Stämme

EPEC-Stämme: Kolonisation des Dünndarmes erfolgt durch ein Membranprotein, dessen Produktion sowohl chromosomal als auch plasmidkodiert ist, den sog. „Bundle-forming Pilus“ (BFP), sowie durch ein als „Intimin“ bezeichnetes Protein. Der Nachweis kann durch Adhärenz an HEp-2-Zellen erfolgen. Sie produzieren in der Regel kein Enterotoxin, manche in geringen Mengen ein Shiga-like-Toxin. Der entscheidende pathogenetische Faktor ist die Fähigkeit der Adhärenz an den Epithelzellen und die Zerstörung der Mikrovilli.

Die EHEC-Stämme bilden Cytotoxine, die wegen ihres zytopathischen Effektes auf Verotozellkulturen auch als Verotoxine (VT) bezeichnet werden. Synonym sind die Begriffe Shiga like toxin I und II (SLT) aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit dem von *Shigella dysenteriae* produzierten Toxin. Die Zytotoxinbildung wird durch Phagen induziert. Bei intakter sekretorischer Funktion führt die Wirkung der Toxine zu einer Schädigung des Bürstensaumes, einhergehend mit Malabsorption der Kryptenzellen, was die hämorrhagische Enterocolitis bedingt. Von vielen Stämmen wird ein plasmidkodiertes EHEC-Hämolyysin gebildet, das bei Kontakt mit Erythrozyten zu deren Lyse führt und eventuell eine gewisse Rolle beim hämolytisch-urämischem Syndrom spielt (HUS).

EPEC-Stämme können sich mittels Fimbrien vom MR-Typ an Rezeptoren von Epithelzellen des proximalen Duodenum anheften; es sind dies die 5 Colonisation Factor Antigene: CFA-1 – CFA-5. Es werden nach heutigem Kenntnisstand zwei Enterotoxine gebildet, ein hitzeempfindliches, dem Cholera-toxin ähnliches Protein (LT), sowie ein hitzestabiles Peptid (ST). Diese sekretorischen Toxine führen zu einer Störung des intestinalen Elektrolyt- und Wassertransportes und damit zu Durchfällen. Die Toxine werden von zwei verschiedenen Plasmiden kodiert.

Die EIEC-Stämme zeichnen sich durch die Fähigkeit zur Invasion in die Epithelzellen des Dickdarms aus, in denen sie sich vermehren, horizontal ausbreiten, eine eitrige Entzündung und ein ruhrähnliches Krankheitsbild verursachen. Diese Fähigkeit ist plasmidkodiert. Sie produzieren Toxine, die dem Shigellentoxin ähnlich sind. Die Virulenzeigenschaften der obligat pathogenen *E.-coli*-Stämme sind genetisch bedingt und miteinander gekoppelt: Fehlt einer der Virulenzfaktoren, so fehlen auch alle übrigen.

EAggEC-Stämme exprimieren die aggregativen Adhärenzfimbrien (AAF), die in einem verklumpten Muster an HEp-2-Zellen adhärieren. Ferner produzieren sie ein hitzelabiles Hämolyysin EAST1 und ein hitzestabiles Protein, die eine Interleukin-8-Freisetzung aus intestinalen Epithelzellen bewirken, was eine Anhäufung von Neutrophilen zur Folge hat mit Freisetzung von 5-AMP und nachfolgender Elektrolytsekretion. Betalaktamasen: Opportunistische *E.-coli*-Stämme, die Erreger von nosokomialen Infektionen sind, besitzen häufig plasmidkodierte Betalaktamasen, die Penicilline und Cephalosporine inaktivieren können.

Erkrankungen

1. Lokalisierte Prozesse

Häufigster Erreger von Harnwegsinfektionen, Erreger von Wundheilungsstörungen, Pneumonien bei beatmeten Patienten, Cholangitis, Cholezystitis, Appendizitis, Peritonitis (fakultativ pathogene Stämme), Gastroenteritiden (obligat pathogene Stämme).

2. Generalisierte Erkrankungen

Durch Einschwemmen in die Blutbahn, vor allem von einer Harnwegsinfektion ausgehend, kann es zur Sepsis (Urosepsis) kommen. *E. coli* ist neben *Staphylococcus aureus* der häufigste Sepsiserreger; bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zum 1. Lebensjahr ist *E. coli* ein häufiger Erreger einer eitrigen Meningitis.

3. Toxische Prozesse

Obligat pathogene *E.-coli*-Stämme sind Erreger von Durchfallserkrankungen. Es werden folgende fünf Gruppen unterschieden:

1. Enteropathogene *E.-coli*-Stämme (EPEC) verursachen die Säuglingsenteritis (>1 Jahr), sind weltweit verbreitet und werden bestimmten O-Antigen-Gruppen zugeordnet.
2. Enterohämorrhagische *E.-coli*-Stämme (EHEC) verursachen eine hämorrhagische Colitis, ferner kann die Infektion zum hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) führen, einhergehend mit hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und häufig letalem Ausgang. Auch diese Stämme werden bestimmten serologischen Gruppen zugeordnet, hauptsächlich dem Serotyp O157:H7, Verbreitung ist weltweit, betroffen sind Erwachsene und Kinder. EHEC O104:H4 führt gleichfalls zu epidemischen Ausbrüchen mit zum Teil schwersten Krankheitsverläufen, einhergehend mit HUS und mitunter auch tödlichem Ausgang. Die Übertragung erfolgt durch kontaminierte Nahrungsmittel, z. B. mit Sprossen von aus Ägypten importiertem Bockshornkleesamen.
3. Enterotoxinbildende *E.-coli*-Stämme (ETEC), häufig Ursache der Reisediarrhoe. Betroffen sind alle Altersgruppen. Verbreitung weltweit, vor allem in warmen Ländern („Montezumas Rache“). Auch diese Stämme sind bestimmten serologischen O- und H-Antigen-Gruppen zugeordnet.
4. Enteroinvasive *E.-coli*-Stämme (EIEC) verursachen eine Enterocolitis, wobei alle Altersgruppen betroffen sind. Vorwiegend kommen die Erreger in Ländern mit geringem Hygienestandard vor. Auch diese Erreger gehören zu einem engen Spektrum bestimmter O-Antigentypen.
5. Enteroaggregative *E.-coli*-Stämme (EAggEC) sind Ursache von chronischen Diarrhoen, vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern und bei immungeschwächten Personen, einhergehend mit Gewichtsverlust und Entwicklungsstörungen.

Die Übertragung all dieser Erreger erfolgt exogen über Nahrungsmittel, die mit menschlichen oder tierischen Fäzes kontaminiert sind, wie beispielsweise ungenügend gekochte Nahrungsmittel, Salate, Eis, Wasser u. a.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blut, Urin, Stuhl, Abstriche.

Diagnostische Verfahren

Kulturelle Anzüchtung: Hierbei besteht kein Unterschied zwischen fakultativ und obligat pathogenen *E.-coli*-Stämmen; sie können in einfachen flüssigen Nährmedien, wie Nährbouillon, und auf festen Nährböden, wie Blut-, Endo-, MacConkey-Agar, bei $36\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen gezüchtet werden.

Molekularbiologische Differenzierung: Zur Identifizierung und Abgrenzung obligat pathogener *E.-coli*-Stämme können PCR-Verfahren eingesetzt werden durch Verwendung passender Primersequenzen von Toxigenen und Genen von Pathogenitätsfaktoren (► MiQ 9).

Serologische Differenzierung: Zur Zeit sind 171 O-, 103 K-, 75 H- und 12 F-Antigene bekannt von *E.-coli*-Stämmen, die in der Human- und Veterinärmedizin von Bedeutung sind.

Phagen-Lysotypie: Möglich bei obligat pathogenen *E.-coli*-Stämmen (Speziallaboratorien).

Befund / Interpretation

Erregernachweis und Charakterisierung ausschlaggebend.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Bei Erkrankungen, die durch fakultativ pathogene *E.-coli*-Stämme verursacht werden: Nach Möglichkeit nach Antibiogramm, in Frage kommen Aminopenicilline, Ureidopenicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Chinolone, Cotrimoxazol, in Ausnahmesituationen in Kombination mit Aminoglykosiden.

Bei Erkrankungen durch obligat pathogene *E.-coli*-Stämme: In der Regel sind die durch diese Erreger hervorgerufenen Gastroenteritiden selbstlimitierend. Bei starkem Flüssigkeitsverlust, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern, ist ein rascher Ersatz des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes notwendig entsprechend der WHO-Formel: Glukose 20 g/l, Na⁺-Bicarbonat 2,5 g/l, Na⁺-Chlorid 3,5 g/l, K⁺-Chlorid 1,5 g/l (Handelsname: Elotrans®). Bei Reisen in warme Länder kann die Schwere und Dauer der Erkrankung durch zweimalige Gabe eines Chinolons (z. B. Ciprofloxacin) über 24 h bzw. Cotrimoxazol gebessert und verkürzt werden.

Resistenz

E. coli produziert zahlreiche Betalaktamasen, die bei der Antibiotikaresistenz von Bedeutung sind.

Epidemiologie

Verbreitung

Im Krankenhaus ist eine epidemische Ausbreitung von fakultativ pathogenen multiresistenten *E.-coli*-Stämmen im Rahmen von nosokomialen Infektionen bei Nichtbeachtung krankenhaushygienischer Maßnahmen möglich.

Bei obligat pathogenen *E.-coli*-Stämmen sind epidemische Ausbrüche möglich über kontaminierte Nahrungsmittel. Vor allem bei EHEC-Stämmen sind epidemische Ausbrüche beschrieben worden in Kindergärten, durch Schmierinfektionen oder beispielsweise in ganzen Ortschaften durch kontaminiertes Trinkwasser.

Wirtsbereich / Reservoir

Fakultativ pathogene *E.-coli*-Stämme kommen außerhalb des Menschen praktisch ubiquitär bei zahlreichen Tierarten vor. Obligat pathogene *E.-coli*-Stämme finden sich vor allem im Darm von Milchkühen und Kälbern und können – insbesondere in warmen Klimazonen – auch im Darm des Menschen nachgewiesen werden.

Risikogruppen

Fakultativ pathogene *E.-coli*-Stämme: Säuglinge (Meningitis), Wickelkinder (Harnwegsinfektion), bei Patienten mit allgemeiner Abwehrschwäche, Diabetes mellitus, Obstruktionen der ableitenden Harnwege, Dauerkatheträger, bei Querschnittslähmung, Blasenverweilkatheter (nach drei Tagen bei ca. 90 % der Patienten): Harnwegsinfektionen, beatmete Patienten (Pneumonie) nach dickdarmchirurgischen Eingriffen (Peritonitis), bei Patienten mit Obstruktionen der Gallenwege und Gallensteinen (Cholezystitis), Patienten mit Verbrennungen, nach operativen Eingriffen (Wundinfektion).

Obligat pathogene *E.-coli*-Stämme: Säuglinge bei EPEC, im Übrigen alle Altersgruppen, vor allem bei Reisen in warme Klimazonen.

Transmission / Vektoren

Fakultativ pathogene *E.-coli*-Stämme werden endogen übertragen, obligat pathogene *E.-coli*-Stämme werden fäkal-oral über die Nahrungsmittelkette übertragen.

Prävention / Impfstoffe

Fakultativ pathogene *E.-coli*-Stämme: Einhaltung der krankenhaushygienischen Regeln, vor allem hygienische Händedesinfektion, auf Intensivstationen stets bei Wechsel von einem Patienten zum anderen; suprapubische Harnableitung im geschlossenen System, keine Katheterisierung der Harnblase zur Gewinnung von Urin für mikrobiologisch-diagnostische Zwecke. Obligat pathogene *E.-coli*-Stämme: in Endemiegebieten Einhalten der 3-S-Regel: schälen, siedeln, spülen.

Meldepflicht

Nach § 7 Abs. 1 IfSG ist der direkte oder indirekte

Nachweis namentlich zu melden, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion: a) *E. coli*, enterohämorrhagische Stämme (EHEC), b) sonstige darmpathogene *E.-coli*-Stämme hinweisen.

§ 23 IfSG Abs. 1: Multiresistenz ist zu dokumentieren.

Weiterführende Informationen

Web-Adressen

- <http://www.rki.de>
- <http://www.cdc.gov/>
- <http://www.genome.wisc.edu>

Schlüsselliteratur

1. Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL (eds) (1995) *Infections of the Gastrointestinal Tract*, Raven Press New York
2. Frank C et al (2011) Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing-*Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2011:1–11
3. Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg) (2005) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 5. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York
4. Kist M, Bockemühl J, Aleksic S, Altwegg M, Autenrieth IB, Bär W, Beutin L, Gerten B, Heintschel von Heinegg E, Karch H, Lehmann A, Mehnert F, Sonnenborn U, Tschäpe H, von Eichel-Streiber C (2000) *Infektionen des Darmes: MiQ 9*. Urban und Fischer, München, Jena
5. Konemann EW, Allen HD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn EC (eds) (1997) *Diagnostic Microbiology*, 5th edn, Lippincott, Philadelphia, New York

Espundia

- Leishmanien

Eubakterien

HEIDI SCHÜTT-GEROWITT

Erreger

Erregerspezies

Eubacterium (jetzt: *Eggerthella*) *lentum*, *Eubacterium nodatum* und ca. 22 andere Arten

Taxonomie

In der Gattung *Eubacterium* wurden – wie in der gesamten Gruppe der anaeroben grampositiven Stäbchen – in letzter Zeit viele taxonomische Veränderungen vorgenommen; einige Eubakterien-Arten wurden eigenen neuen Gattungen zugeordnet.

Historie

Eubacterium spp. wurden zuerst von Eggerth 1935 aus Stuhlproben isoliert und damals fälschlich der Gattung *Bacteroides* zugeordnet; die Gattungsbeschreibung erfolgte 1938 durch Prevot.

Morphologie

Grampositive kleine Stäbchen, keine Sporenbildung.

Genom

Das Genom der Eubakterien ist mittels PCR nachweisbar, 16S rRNA-Vergleiche führten zu der oben angesprochenen taxonomischen Neuordnung.

Vermehrung

Die Bakterien der Gattung *Eubacterium* vermehren sich nur unter streng anaeroben Bedingungen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Nicht bekannt.

Erkrankung

Abszesse: Nierenabszess, Bartholinischer Abszess, intraabdomineller Abszess, Infektionsprozesse der Orofazialregion, Parodontalerkrankungen, Wundinfektionen, intrauterine Infektionen bei liegendem Intrauterinipessar

Inkubationszeit

Nicht bekannt, endogene Infektion.

Leitsymptome

Abszedierende Prozesse.

Symptome

Unspezifische, abszedierende Prozesse und Wundinfektionen.

Pathophysiologie

Eubakterien kommen in der Regel in den genannten Prozessen nicht in Reinkultur vor, sondern in Verbindung mit virulenteren anaeroben oder fakultativen Bakterien.

Immunantwort

Nicht bekannt.

Differenzialdiagnose

Infektionen durch andere Erreger.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Durch Abszesspunktion gewonnener Eiter, tiefe Wundabstriche.

Diagnostische Verfahren

Kulturelle Anzüchtung unter anaeroben Bedingungen mit nachfolgender Identifizierung mittels biochemischer Reaktionen oder Gensequenzierung.

Befund / Interpretation

Wie bei jedem Nachweis von Bakterien der normalen Körperflora ist eine ätiologische Bedeutung nachgewiesener *Eubacterium* spp. nur bei adäquat entnommenem Untersuchungsmaterial (ohne Kontamination mit der Flora der angrenzenden besiedelten Körperbereiche) anzunehmen.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Eubacterium spp. sind empfindlich für Penicilline. Wegen ihres überwiegenden Vorkommens in Mischinfektionen ist jedoch die Gabe eines Penicillins in Kombination mit einem Penicillinase-Inhibitor (Ampicillin plus Sulbactam, Amoxicillin plus Clavulansäure) zu empfehlen; als Alternativen kommen Clindamycin, Erythromycin oder Tetrazykline in Frage. Die sonst bei Anaerobier-Infektionen vor allem eingesetzten Nitroimidazole (z. B. Metronidazol) sind nicht wirksam.

Resistenz

Natürliche Resistenz gegen Nitroimidazole (z. B. Metronidazol).

Epidemiologie**Verbreitung**

Ubiquitär.

Wirtsbereich / Reservoir

Eubacterium spp. sind Bestandteil der normalen Körperflora des Menschen (Darmflora, Mundflora: vor allem *E. lentum*, Urogenitaltrakt: *E. nodatum*) sowie von Tieren.

Risikogruppen

Frauen mit liegendem Intrauterinipessar.

Transmission / Vektoren

Nicht bekannt.

Prävention / Impfstoffe

Keine.

Ausbruchmanagement

Nicht erforderlich.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Konsiliarlaboratorium für anaerobe Bakterien: Zentrum für Infektionsmedizin, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Universität Leipzig, Herr Professor Dr. A. C. Rodloff, Liebigstr. 24, 04103 Leipzig

Schlüsselliteratur

1. Hahn H, Kaufmann S, Schulz Th (Hrsg) (2009) 6. Auflage Springer Verlag, Heidelberg
2. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) (2009) Principles and Practice of Infectious Disease, 7th ed. Churchill Livingstone Inc, London
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RC (eds) (2009) Manual of Clinical Microbiology 8th edn. ASM Press, Washington

Eumyzetom

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)
- ▶ Phaeohyphomycetes

Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

REINHARD KAPPE, DAGMAR RIMEK

Erreger

Synonym(e)

Das Eumyzetom wird auch als Maduramykose oder Madurafuß bezeichnet. Es umfasst die subkutanen Erkrankungsformen von Hyalohyphomykose und Phaeohyphomykose.

Erregerspezies

Acremonium falciforme, *Acremonium kiliense*, *Acremonium recifei*, *Aspergillus nidulans*, *Corynespora cassiicola*, *Curvularia geniculata*, *Curvularia lunata*, *Cylindrocarpum destructans*, *Exophiala jeanselmei*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium solani*, *Leptosphaeria senegalensis*, *Leptosphaeria tompkinsii*, *Madurella grisea*, *Madurella mycetomatis*, *Neotestudina rosatii*, *Polycyrtella hominis*, *Pseudochaetosphaeronema larense*, *Pyrenochaeta romeroi*, *Scedosporium apiospermum*

Weitere Erreger sind in den Kapiteln Phaeohyphomyzeten, *Scedosporium*, *Aspergillus* und *Fusarium* als Erreger der jeweiligen subkutanen Erkrankungen gelistet.

Taxonomie

Die Eumyzetom-Erreger gehören zu den Ascomycetes oder zu den Fungi imperfecti.

Historie

Die früheste dokumentierte Beschreibung eines Myzetoms wurde 1846 von J. Godfrey gegeben: Er berichtete über vier Fälle von „Morbus tuberculosis pedis“ in Madras (Chennai), Indien.

Morphologie

Wirtsgewebe: Charakteristisch sind Granula (Drusen) im Eiter. Diese sind je nach Erreger verschieden groß (50 µm bis > 1 mm), sphärisch oder gelappt, hart oder weich und unterschiedlich gefärbt (weiß, gelb, rosa oder schwarz). Eumyzetom-Drusen enthalten 2–6 µm starke Hyphen, die oft große, runde, aufgetriebene Zellen am Rand aufweisen. Die Hyphen sind je nach Erreger entweder dunkel pigmentiert oder hyalin. Die Unterscheidung echter, mykotischer (= Eumyzetome) von bakteriellen (aktinomykotischen) Myzetomen ist aufgrund der unterschiedlichen Filament-Durchmesser mikroskopisch leicht möglich. Aktinomyzeten bilden feine grampositive Fäden von maximal 1 µm Durchmesser. Die Artidiagnose ist histolo-

gisch oder direktmikroskopisch nicht möglich. Sie erfordert die Isolierung des Erregers.

Kultur: Auf die Kolonie- und Mikromorphologie der einzelnen Eumyzetom-Erreger kann wegen der Vielzahl der völlig unterschiedlichen Erreger aus verschiedenen Familien und Ordnungen hier nicht eingegangen werden. Für einzelne Erreger siehe Phaeohyphomycetes, *Aspergillus*, *Scedosporium* und *Fusarium*.

Genom

Bei einer Reihe der Eumyzetom-Erreger sind Sequenzen z. B. der ribosomalen Gene bekannt. Auf deren Basis kann eine molekulare Identifizierung erfolgen.

Vermehrung

Im Reservoir (Pflanzen und Erdboden) findet eine vegetative Vermehrung statt, bei den meisten Erregern von Eumyzetomen mit Ausbildung luftgetragener Konidiosporen, die der Verbreitung dienen. Darüber hinaus sind bei vielen Arten sexuelle Fortpflanzungszyklen bekannt. Im Wirt (humanes und tierisches Gewebe) findet sich ausschließlich eine vegetative Vermehrung, die sich zudem auf myzeliales Wachstum ohne Ausbildung von Sporen beschränkt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Keine Daten verfügbar.

Erkrankung

Eumyzetom

Synonym(e)

Maduramykose, Madurafuß.

Inkubationszeit

Die Erreger des Eumyzetoms gehören zu den langsam wachsenden Pilzen, was eine sehr lange Inkubationszeit und einen langen Krankheitsverlauf von Monaten bis Jahren bedingt.

Leitsymptome

Chronisch-proliferativer und -destruktiver, tumoröser und fistelnder Prozess in der Unterhaut, oft auf die Knochen übergreifend. Erreger als Granula (Drusen) im Eiter. Größe, Form, Konsistenz und Farbe der Granula sind charakteristisch für die einzelnen Erreger. Es kommen jedoch sowohl bei den Pilzen (Eumyzetome) als auch bei den Aktinomyzeten (bakterielle Erreger) harte und weiche sowie helle und dunkle Granula vor.

Symptome

Das Eumyzetom ist eine chronische, nicht schmerzhafte, eitrige Infektion des Subkutangewebes und angrenzender Knochen. Die Läsion beginnt an der Stelle eines Mikrotraumas und breitet sich im Verlauf von Monaten bis Jahren lokal aus. Der Fuß stellt die häufigste Lokalisation dar, fast immer einseitig. Die initiale Läsion ist eine kleine subkutane Schwellung. Am Fuß befindet sich diese Läsion oft zwischen dem 1.

und 2. Metatarsalknochen, dorsal oder plantar. Das betroffene Areal ist wenige Millimeter groß, fest oder gummiartig und schmerzlos. Die darüber liegende Haut erscheint normal und zu Beginn frei verschiebbar. In den Folgemonaten breitet sich die Infektion in den Faszienloggen aus, und es entsteht ein größeres, verhärtetes Gebiet. Es bilden sich zahlreiche kleine Abszesse aus, die im Allgemeinen durch Fisteln verbunden sind. Gewinnen diese Fisteln Anschluss an die Hautoberfläche, erscheinen sie als weiche oder bläsige Gebiete, die nach Eröffnung serös-blutige Flüssigkeit entleeren. Die Drainageflüssigkeit enthält die charakteristischen Drusen. Auch die Knochenbeteiligung verläuft schmerzlos, selbst bei Belastung. Muskeln, Nerven und Sehnen sind relativ resistent gegenüber der Infektion, sodass die Funktion gut erhalten bleibt. Myzetome sind nicht von systemischen Reaktionen wie Fieber, Leukozytose, Anämie oder Gewichtsverlust begleitet. Regionale Lymphknoten können vergrößert sein, enthalten jedoch nur selten den Erreger. Es besteht keine Tendenz zur hämatogenen Aussaat.

Pathophysiologie

Destruktives Erregerwachstum per continuitatem in den Faszienloggen.

Immunantwort

Über eine systemische Immunantwort ist wenig bekannt. Es wurden präzipitierende Antikörper gegen einzelne Erreger im Blutserum von Eumyzetom-Patienten nachgewiesen. Lokal finden sich außer granulozytenhaltigem Eiter keine weiteren Entzündungszeichen.

Differenzialdiagnose

Bakterielles Myzetom (Aktinomykose z. B. durch *Novacardia brasiliensis*), Basidiobolomykose, Tuberkulose.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Granula-(Drusen-)haltiger Eiter. Gewebebiopsie.

Diagnostische Verfahren

Größe, Form, Farbe und Konsistenz von Drusen, zusammen mit der Kenntnis der vorherrschenden Eumyzetom-Erreger einer geografischen Region, führen zur Verdachtsdiagnose.

Direktmikroskopische Untersuchung: Die Drusen werden in 10 % KOH auf einen Objektträger gebracht und durch Aufdrücken eines Deckgläschens aufgebrochen. Die Mikromorphologie erlaubt die Unterscheidung zwischen einem Pilz-Myzetom (Eumyzetom) und einem bakteriellen (aktinomykotischen) Myzetom.

Kultur: Zur definitiven Identifizierung eines Eumyzetom-Erregers muss dieser isoliert werden. Drusen werden in antibiotikahaltiger Kochsalzlösung gewaschen und auf Sabouraud-Glukose-Agar mit Antibio-

tikuzusatz ausgespatelt. Die Inkubation erfolgt bei 28 °C und 37 °C für sechs Wochen. Die Identifizierung des Erregers geschieht anhand von Kolonie- und Mikromorphologie.

Befund / Interpretation

Der kulturell nachgewiesene Pilz muss zur Morphologie der Granula passen (Cave: Kontaminanten!).

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eumyzetome sprechen kaum auf antimykotische Chemotherapie an. Berichte über Befundbesserungen durch langdauernde Behandlungen durch Voriconazol, Posaconazol und Terbinafin liegen vor. Die *In-vitro* Empfindlichkeit der zugrundeliegenden Eumyzetom-Erreger sollte bestimmt werden. Die chirurgische Exzision kleiner, gut abgekapselter Eumyzetom-Herde ist hilfreich. Bei ausgedehnten Fällen ist die Amputation die aussichtsreichste Therapie. Rezidive am Resektionsrand stellen eine bekannte Komplikation dar.

Resistenz

Eine Reihe von Eumyzetom-Erregern ist resistent gegenüber den gängigen Antimykotika. Nach Anzucht eines Erregers sollte eine *In-vitro*-Resistenzbestimmung erfolgen.

Epidemiologie

Verbreitung

Eumyzetome kommen in den Tropen vor (zwischen 15° südlicher und 30° nördlicher Breite). Sie sind endemisch in Indien sowie Ländern Afrikas und Südamerikas. Männer sind viermal häufiger betroffen. Die Erkrankung beginnt oft zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr.

Wirtsbereich / Reservoir

Einige Erreger wurden auf dornigen Bäumen wie Akazien nachgewiesen, andere im Erdboden.

Risikogruppen

Farmer und Hirten in tropischen und subtropischen Klimazonen, die in ländlichen Gebieten leben und öfter geringfügigen, penetrierenden Verletzungen durch Dornen oder Splitter ausgesetzt sind. Barfuß gehende Bevölkerung.

Transmission / Vektoren

Die Erkrankung wird durch Inokulation von Pilzmaterial in kleine Verletzungen erworben. Sie ist nicht von Mensch zu Mensch oder von Tier zu Mensch übertragbar.

Prävention / Impfstoffe

Vermeidung penetrierender Mikrotraumata mit Verschmutzung der Wunden in tropischen Gebieten, z. B. durch Tragen festen Schuhwerks.

Ausbruchmanagement

Die Erkrankung ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für das Eumyzetom in Deutschland keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Konsiliarlaboratorium für *Pseudallescheria boydii* / *Scedosporium* sp. und Erreger außereuropäischer Systemmykosen, Robert Koch Institut, Mykologie, Fr. Dr. Kathrin Tintelnot, Nordufer 20, 13353 Berlin, Tel.: 01888-754-2208, Fax: 01888-754-2614, E-Mail: tintelnotk@rki.de
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, PO Box 85167, NL-3508 AD Utrecht, The Netherlands. Phone: +31-30-2122600, fax +31-30-2512097, email: info@cbs.knaw.nl

Web-Adressen

- DoctorFungus Corporation: <http://www.doctorfungus.org>
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, Niederlande: <http://www.cbs.knaw.nl>
- ISHAM Working Group Mycetoma: <http://www.isham.org>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Ahmed AOA, McGinnis MR, Padhye AA (2007) Fungi Causing Eumycotic Mycetoma.. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology, vol 2, 9th edn. ASM Press, Washington DC, Chapter 126

2. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn. Chapter 21: Mycetoma. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 560–593
4. Lichon V, Khachemoune A (2006) Mycetoma: a review. Am J Clin Dermatol 7:315–321

Everglades-Virus

- ▶ Alphaviren

Exanthema subitum

- ▶ Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)
- ▶ Humanes Herpesvirus 7 (HHV-7)

Exophiala jeanselmei

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

Extended-Spectrum Betalaktamasen

- ▶ ESBL

Fasciola hepatica

PATRICK SCHEID

Erreger

Synonym(e)

Großer Leberegel, liver fluke.

Erregerspezies

Fasciola hepatica

Taxonomie

Phylum: *Plathelminthes*; Klasse: *Digenea*; Ordnung: *Echinostomatida*; Familie: *Fasciolidae*; Gattung: *Fasciola*; Art: *Fasciola hepatica*

Historie

1379 wurde *Fasciola hepatica* von französischen Schäfern gekannt (de Brie), 1684 von Redi beschrieben, 1758 von Linne als *Fasciola hepatica* bezeichnet; damit gehört *F. hepatica* zu den ersten Helminthen, die taxonomisch eingeordnet wurden. Der Entwicklungszyklus wurde 1881/82 von Leuckart beschrieben.

Morphologie

Die adulten Leberegel (Zwitter) werden ca. 2–5 cm × 4–13 mm groß. *Fasciola gigantea* kann eine Länge von 7 cm erreichen. Als charakteristisch gelten das abgesetzte, zugespitzte Vorderende mit Mundsaugnapf und Bauchsaugnapf, die seitlich stark verästelten Darm-schenkel und die beiden lateralen Schenkel des Vitellariums. Die Oberfläche ist mit zahlreichen Dornen versehen. Die aus dem Uterus abgesetzten gelbbräunlichen, dünnwandigen Eier sind ca. 130–150 µm × 60–90 µm groß und zählen damit zu den größten der mikroskopisch sichtbaren Helmintheneier. Durch ihre Größe und das vorhandene Operculum sind sie charakteristisch.

Genom

F. hepatica besitzt im diploiden Zustand 12 Chromosomen.

Vermehrung

Die Entwicklung der Eier erfolgt im Freien. Wenn sie ins Wasser gelangen, entsteht in ihnen eine bewimperte Larve (Mirazidium). Diese schlüpft und dringt in eine Wasserschnecke (1. Zwischenwirt; Gattung *Lymnaea*) ein, in der binnen 4 Wochen im Hepatopankreas eine starke Vermehrung und Entwicklung über Sporozysten und Redien bis hin zu beweglichen Zerkarien erfolgt. Diese setzen sich, nachdem sie die Schnecke

verlassen haben, an Wasserpflanzen („2. Zwischenwirt“) fest und enzystieren zur Metazerkarie. Wird diese von Weidetieren (Endwirt; z. B. Schaf) auf sumpfigen Wiesen oder vom Mensch (Zufallswirt) oral (Verzehr von Sauerampfer oder Brunnenkresse *Nasturtium officinale*) aufgenommen, schlüpft die Metazerkarie im Dünndarm aus der Hülle, durchdringt die Darmwand, penetriert die Leber von außen und wandert binnen 2 Monaten durchs Leberparenchym in die Gallengänge. Nach dem Heranwachsen zum adulten Tier werden die Würmer (als zwitterige Egel) geschlechtsreif und beginnen etwa 3–4 Monate nach der Kopulation mit anderen Zwittern mit der Eiablage. Die ausgeschiedenen Eier gelangen mit der Gallenflüssigkeit in den Stuhl.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Leberegelbefall ist pathogen durch die Beschädigung der Leber bei der Wanderung durchs Leberparenchym wie auch durch die Blockade der Gallengänge. Bereits geringer Befall führt evtl. zu schweren Schäden. Die sezernierten Proteasen induzieren während der Wanderung in der Leber die Symptome.

Erkrankung

Fascioliasis, Fasciolose

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 3–12 Wochen; die Präpatenzzeit 3–4 Monate und die Patenzzeit bis zu 20 Jahre.

Leitsymptome

Hepatitis, Cholangitis.

Symptome

Das Blutbild weist eine sekundäre Anämie mit deutlicher Eosinophilie (und evtl. Leukozytose) auf. Die Migration des larvalen Egel verursacht nekrotische Abszesse. Ein akutes Krankheitsbild zeigt sich selten (nur bei starkem simultanem Befall) und manifestiert sich dann mit kolikartigen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber. Weitere Symptome sind Leberentzündung, Appetitlosigkeit, Oberbauchbeschwerden, Mattigkeit, Lebervergrößerung, Wucherungen, Verkalkungen und Verstopfungen der Gallengänge, Aszites und zirrhotische Erscheinungen. Werden adulte Leberegel z. B. beim Verzehr roher Tierleber aufgenommen, können diese sich im Rachen festsetzen und zu Schluck- bzw. Atembeschwerden führen.

Pathophysiologie

Es findet sich eine Hyperplasie des Gallengangepithels.

Die Abgabe von Prolin durch die adulten Würmer (stimulieren die Kollagenproduktion) führt zu Fibrosen.

Immunantwort

Die durch den Leberegel hervorgerufene geringgradige Immunantwort führt weder zur Abtötung des Parasiten, noch schützt sie vor Reinfektion.

Differenzialdiagnose

Leberstörungen anderer Genese (z. B. Schistosomiasis, Zirrhosen anderer Genese).

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Zum Nachweis der charakteristischen Eier ist nativer (unfixierter) oder fixierter Stuhl in geeigneten Transportgefäßen bzw. speziellen Transportsystemen einzusenden. Der Einachweis gelingt evtl. auch im Gallensaft oder im Sekret des Zwölffingerdarms.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Stuhl-Diagnostik nach Anreicherungsverfahren.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von *F. hepatica*-Eiern ist beweisend. Eine Scheininfektion kann beim Verzehr roher Tierleber auftreten (Verschlucken und Ausscheiden von Eiern). Diese ist durch Folgeuntersuchungen auszuschließen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Triclabendazol gilt als wirksames Mittel.

Epidemiologie

Verbreitung

Der (seltene) Befall des Menschen kommt überall dort vor, wo mit Metazerkarien behaftete Brunnenkresse oder andere Wasserpflanzen geerntet oder verzehrt werden. *F. gigantea* bevorzugt warme Gebiete. Endemisch hält sich *F. hepatica* in Gegenden, in denen Rinder und Schafe die Gewässer kontaminieren können. Hiervon betroffen sind zahlreiche Länder in Europa, Afrika, Asien und Amerika. In Frankreich gab es immer wieder kleinere Epidemien beim Menschen.

Wirtsbereich / Reservoir

Die Infektion mit *Fasciola hepatica* ist primär eine Zoonose herbivorer Säugetiere und hat ein weites Wirtsspektrum. Endwirte sind Wiederkäuer. Kaninchen und Ratten dienen als Reservoirwirte. Der Mensch ist eher selten ein Zufallswirt.

Risikogruppen

Personen, die bei der Nahrungszubereitung solche Pflanzen verwenden bzw. verzehren, die mit Metazer-

karien behaftet sind. Kinder sind häufiger betroffen als Erwachsene.

Transmission / Vektoren

Die infektiösen Stadien von *F. hepatica* werden beim Verzehr der als „Zwischenwirte“ dienenden Wasserpflanzen aufgenommen.

Prävention / Impfstoffe

Werden die beschriebenen Wasserpflanzen nicht oder nur im abgekochten Zustand verzehrt, kommt es nicht zu einer Infektion. Die Bekämpfung der Fasciolose muss bei der Behandlung der herbivoren Säugetiere ansetzen, um eine Infektion der Schnecken zu verhindern. Maßnahmen zur Schneckenbekämpfung sind problematisch.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Als fachlich qualifizierte Ansprechstellen gelten alle parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- Identifikation/Diagnose: www.dpd.cdc.gov/dpdx

Schlüsselliteratur

1. Mehlhorn H (2007) Encyclopedia of Parasitology, 3rd edn. Springer-Verlag, Berlin

Fascioliasis

- ▶ *Fasciola hepatica*

Fasciolopsiasis

- ▶ Darmegel

Fasciolopsis buski

- ▶ Darmegel

Fasciolose

- ▶ *Fasciola hepatica*

Fasziitis, nekrotisierende

- ▶ Bacteroides
- ▶ Bilophila
- ▶ Flavobacterium
- ▶ Prevotella

- ▶ *Streptococcus agalactiae*
- ▶ *Streptococcus pyogenes*

Fatale familiäre Insomnie (FFI)

- ▶ Prione

Favus

- ▶ *Trichophyton mentagrophytes*
- ▶ *Trichophyton schoenleinii*

Feigwarze

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Feldfieber

- ▶ Leptospiren

Fièvre Boutonneuse

- ▶ Rickettsien

Fièvre Pourprée Américaine

- ▶ Rickettsien

Filarienfieber

- ▶ *Brugia*
- ▶ *Wuchereria*

Filariose

- ▶ *Wuchereria*

Filoviren

STEPHAN BECKER, HANS DIETER KLENK

Erreger

Erregerspezies
Marburgvirus, Ebolavirus

Taxonomie

Marburgvirus und Ebolavirus bilden die Familie *Filoviridae*, die das Genus *Ebolavirus* mit den Spezies *Zaire-Ebolavirus*, *Reston-Ebolavirus*, *Cote d'Ivoire-Ebolavirus*, *Sudan-Ebolavirus* und *Bundibugyo-Ebolavirus*

sowie das Genus *Marburgvirus* mit der Spezies *Lake-Victoria-Marburgvirus* umfasst.

Historie

Marburgvirus wurde 1967 als erstes Filovirus bei einem Ausbruch von hämorrhagischem Fieber, von dem ca. 30 Patienten in Deutschland und Jugoslawien betroffen waren, isoliert. Infektionsquelle waren grüne Meerkatzen (*Cercopithecus aethiops*), die aus Uganda stammten. Vereinzelt Marburgvirus-Episoden traten 1975, 1980 und 1987 in Süd- und Ostafrika auf. Zu größeren Marburgvirus-Ausbrüchen kam es 1999 in Zaire und 2005 in Angola. Ebolavirus wurde zum ersten Mal 1976 im Sudan und in Zaire beobachtet. In den gleichen Ländern kam es 1977, 1979, 1995 und 2000 zu weiteren Ausbrüchen, bei denen jedesmal mehrere hundert Personen betroffen waren. Kleinere Ausbrüche traten an der Elfenbeinküste und in Gabun auf. Das vermutlich nicht humanpathogene Restonvirus wurde 1989 bei Affen entdeckt, die aus den Philippinen stammten. In den Jahren 2008/2009 kam es in den Philippinen zu einem Ausbruch von Reston-Ebolavirus unter Schweinen.

Morphologie

Die Viruspartikel sind filamentös, verzweigt, U-förmig, 6-förmig oder zirkulär. Die Länge kann bis zu 1,4 µm erreichen, der Querschnitt beträgt 80 nm. Die Viren besitzen eine Lipidhülle mit Spikes, die 7 nm lang sind und einen Abstand von 10 nm voneinander haben. Im Inneren liegt das Nukleokapsid, das eine helikale Struktur mit einer zentralen Achse von 20 nm Durchmesser besitzt.

Genom

Das Virusgenom besteht aus unsegmentierter, linearer, einzelsträngiger RNS mit negativer Polarität. Es besitzt eine Gesamtgröße von 19 kD. Die 5'- und 3'-Bereiche des Genoms werden nicht transkribiert und enthalten cis-aktive Signale für Replikation, Enkapsidierung und Transkription. Das Genom kodiert in der Reihenfolge der einzelnen Gene für das Hauptnukleokapsidprotein NP, den Nukleokapsid-assoziierten Polymerase-Kofaktor VP35, das Matrixprotein VP40, das Oberflächenglykoprotein GP, ein weiteres Nukleokapsidprotein VP30, ein zweites Matrixprotein VP24 sowie das Polymeraseprotein L.

Vermehrung

Monozyten/Makrophagen sind die primären Zielzellen *in vivo*. Die Infektion befällt zunächst Leber und Milz, breitet sich dann aber schnell systemisch aus. *In vitro* werden die Viren in Zellkulturen (z. B. Verozellen) vermehrt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Infektionen mit *Marburgvirus* und *Ebolavirus* gehören zu den gefährlichsten übertragbaren Erkrankungen

beim Menschen. Arbeiten mit diesen Erregern können deswegen nur in Hochsicherheitslaboratorien (S4) durchgeführt werden. *Marburgvirus* und *Ebolavirus* sind typische Vertreter der so genannten „emerging viruses“.

Erkrankungen

1. Ebolavirus-Infektion

Synonym(e)

Ebolavirales hämorrhagisches Fieber.

Inkubationszeit

4–17 Tage.

Leitsymptome

Grippeähnliche Symptome, hohes Fieber, Blutungen, Ödeme, Ikterus.

Symptome

Mit Ausnahme des Reston-Stammes führt *Ebolavirus* beim Menschen zu schwerem hämorrhagischem Fieber mit Letalitätsraten zwischen 30 % und 90 %. Nach einer Inkubationszeit von 3–16 Tagen kommt es zum plötzlichen Krankheitsausbruch mit Fieber, Kopfschmerz, Schüttelfrost, Übelkeit und Muskelschmerz. In der Folge treten Schwindel, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall auf. Bei der Mehrzahl der Patienten treten nach 5–7 Tagen schwere hämorrhagische Erscheinungsbilder mit multiplen Blutungen auf. Am häufigsten betroffen sind der Gastrointestinaltrakt, die Lunge und das Zahnfleisch. Blutungen sind die Vorboten für einen tödlichen Ausgang, der im Allgemeinen nach 7–16 Tagen in einem schweren Schockzustand erfolgt. Filoviren zeigen einen ausgeprägten Tropismus für Zellen des retikuloendothelialen Systems, Fibroblasten und interstitielles Gewebe. Die Infektion breitet sich über den gesamten Organismus aus, wobei Leber, Niere, Milz und Lunge besonders stark befallen sind.

Pathophysiologie

Eine Infektion mit Ebolavirus führt zu Läsionen in Leber, Milz, Nieren und Lymphknoten. Im Spätstadium der Infektion kommt es zu Hämorrhagien in fast allen Organen, so auch in den Nierentubuli, wo Ablagerungen von Fibrin und Fibrinolytprodukten festgestellt werden können. Zugleich ist die Blutgerinnung gestört.

Immunantwort

Eine humorale Immunantwort kann 10–14 Tage nach der Infektion festgestellt werden. Die Antikörper sind hauptsächlich gegen die viralen Oberflächenglykoproteine gerichtet. Die massive Virusvermehrung kommt einer schützenden Immunantwort, die prinzipiell möglich ist, in der Regel zuvor.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sollten bei viral bedingtem

hämorrhagischem Fieber Infektionen mit *Hanta-Virus*, *Lassa-Virus*, *Krim-Kongo-Virus* bzw. *Gelbfiebervirus* ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist auch an Malaria, Typhus, Meningokokken und Kala-Azar zu denken. Selten können auch Herpes Simplex Infektion ein Krankheitsbild hervorrufen, das dem Ebolavirus hämorrhagischen Fieber ähnlich ist.

2. Marburgvirus-Infektion

Synonym(e)

Marburgvirales hämorrhagisches Fieber.

Inkubationszeit

Wie ► Ebolavirus-Infektion (Erkrankung 1).

Leitsymptome

Wie ► Ebolavirus-Infektion (Erkrankung 1).

Symptome

Wie ► Ebolavirus-Infektion (Erkrankung 1).

Pathophysiologie

Wie ► Ebolavirus-Infektion (Erkrankung 1).

Immunantwort

Wie ► Ebolavirus-Infektion (Erkrankung 1).

Differenzialdiagnose

Wie ► Ebolavirus-Infektion (Erkrankung 1).

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Wegen der hohen Pathogenität dieser Viren müssen beim Umgang mit infektiösem Material besondere Sicherheitsvorkehrungen beachtet werden.

Diagnostische Verfahren

Virus kann aus dem Serum akuter erkrankter Patienten in Verzellen angezüchtet werden sowie aus Leber, Milz, Lymphknoten, Niere und Herz von Verstorbenen. Während der virämischen Phase können Viruspartikel elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden. Serum-Antikörper lassen sich durch indirekte Immunfluoreszenz und ELISA nachweisen. Zum schnellen Nachweis von akuten Erkrankungen wird heute mittels RT-PCR das virale Genom nachgewiesen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Es gibt keine spezifischen immuntherapeutischen oder antiviralen Behandlungsmethoden. Die symptomatische Behandlung richtet sich gegen disseminierte intravaskuläre Koagulopathie, Schock, Hirnödeme, Nierenversagen, Superinfektionen, Hypoxie und Hypotonie. Bei der Behandlung ist auf strikte Isolierung der Patienten und Schutz des klinischen Personals (Schutzkleidung, Respiratoren) zu achten.

Epidemiologie

Verbreitung

Ebolavirus und Marburgvirus kommen in Afrika und Reston-Ebolavirus auf den Philippinen endemisch vor. Durch Affenexport können die Viren in andere Länder übertragen werden. Bei den afrikanischen Ebolavirus-Ausbrüchen wurde die Infektion von Tieren (Affen oder Flughunden) auf den menschlichen Primärfall übertragen. Pflegende Angehörige waren dann die nächsten Infizierten. Nach der Einlieferung infizierter Patienten in ein Krankenhaus kam es dort in der Regel zu massiver Ausbreitung der Krankheit durch kontaminierte ärztliche Instrumente und direkten Blut- und Sekretkontakt. Durch Verbesserung der hygienischen Bedingungen kam es dann regelmäßig zum Erliegen des Ausbruchs.

Wirtsbereich / Reservoir

Das Reservoir von Filoviren wird höchstwahrscheinlich durch verschiedene Spezies von Fledertieren gebildet. Nachgewiesen wurde Marburgvirus in *Rousettus aegyptiacus*, dem Nilflughund. Die Viren können auf Affen (grüne Meerkatzen, Schimpansen, Gorillas) übertragen werden, die dann eine wichtige Infektionsquelle für den Menschen darstellen (Nahrungskette). Als Tiermodelle dienen Primaten, Meerschweinchen und Mäuse, für die die Infektion, u. U. nach mehreren Passagen, in der Regel tödlich ist.

Risikogruppen

Hierzu gehören in erster Linie Ärzte, Pflegepersonal und Mitpatienten infizierter Patienten, im weiteren Sinne aber auch allgemein Ärzte und Pflegepersonal in endemischen Gebieten.

Transmission / Vektoren

Filovirusinfektionen sind Anthroozoonosen. Die Übertragung von Mensch zu Mensch, vermutlich aber auch vom Tier auf den Menschen, erfolgt in erster Linie über den Kontakt mit Blut oder Körperflüssigkeiten. Tröpfcheninfektionen lassen sich im Tierexperiment nachweisen, spielen aber für die menschlichen Ausbrüche keine Rolle. Während der Übertragungsweg nur bei wenigen Primärfällen identifiziert werden konnte, haben Sekundärfälle in der Regel nosokomiale Ursachen oder gehen auf engen Kontakt mit Patienten zurück. In einem Fall wurde die sexuelle Übertragung einer Marburgvirusinfektion 60 Tage nach der Erstinfektion beobachtet.

Prävention / Impfstoffe

Immunisierungsansätze zur prä- oder postexpositionellen Prophylaxe von Filovirusinfektionen sind bislang nur auf experimenteller Ebene verfolgt worden.

Ausbruchsmangement

Isolierung der Patienten, strikte Durchführung von Hygienemaßnahmen und Schutz des behandelnden

Personals durch Sicherheitskleidung sind geeignete Mittel gegen die Ausbreitung der Krankheit.

Meldepflicht

Meldepflichtig bei Verdacht, Erkrankung und Tod.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg, Tel.: 040/42818-401, Fax: 040/42818-400, E-Mail: MZD@bni-hamburg.de
- Konsiliarlaboratorium für Filoviren, Institut für Virologie, Philipps-Universität, Hans-Meerwein-Str. 2, 35043 Marburg, Tel.: 06421/28-66253, 0171-555 9148, Fax: 06421/28-68962, E-Mail: becker@staff.uni-marburg.de

Web-Adressen

- Institut für Virologie, Philipps-Universität, Marburg: <http://www.uni-marburg.de/fb20/virologie>
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg: <http://www.bni-hamburg.de>
- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.: <http://www.dvv-ev.de>
- Gesellschaft für Virologie e.V.: <http://www.g-f-v.org>
- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov>

Schlüsselliteratur

1. Becker S (2010) Filoviren. in Doerr HW, Gerlich WH (eds) Medizinische Virologie, 2. Ausgabe, Thieme Stuttgart, New York.
2. Sanchez A, Geisbert TW, Feldmann, H (2007) Filoviridae: Marburg and Ebola Viruses. Fields Virology, 5th edn. Lippincott-Raven, New York, pp 1409–1448
3. Tidona CA, Darai G (eds) (2011) The Springer Index of Viruses. Springer Berlin, Heidelberg, New York

Filzlaus

- ▶ Läuse

Fischbandwurm

- ▶ *Diphyllobothrium*

Flaviviren, seltene humanpathogene

GÜNTHER SCHÖNRICH

Erreger

Erregerspezies

Der Genus *Flavivirus* enthält zurzeit mindestens 53 anerkannte Viruspezies. Darunter sind sehr viele seltene humanpathogene Erreger, die hier nur exemplarisch beschrieben werden können. Das Murray-Valley-Enzephalitis-Virus (MVE-V) und St.-Louis-Enze-

phalitis-Virus (SLE-V) sind dem Japanische Enzephalitis-Virus sehr ähnlich. Dagegen weisen das Kyasanur-Forest-Virus (KFD-V), Omsk-Hämorrhagisches-Fieber-Virus (OHF-V) und Powassan-Fieber-Virus (POW-V) enge Verwandtschaft mit dem Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus (FSME-V) auf. Das Weselsbron-Virus (WSL-V) wiederum gehört zu einer Gruppe von Flaviviren, die dem Gelbfiebertvirus sehr nahe stehen.

Taxonomie

Alle Erreger sind Arboviren und gehören zum Genus *Flavivirus* der Familie *Flaviviridae*. Die Bezeichnung „Arbovirus“ (engl. arthropode-borne viruses) hat keine taxonomische Bedeutung und verweist nur auf die Übertragung durch Zecken bzw. Moskitos (Arthropoden). Beispielsweise kommen die Enzephalitis-induzierenden Arboviren aus drei unterschiedlichen Virusfamilien: *Togaviridae* (Genus *Alphavirus*), *Flaviviridae* und *Bunyaviridae*.

Historie

Die erste Isolierung des KFD-V gelang 1957 aus einem toten Langur, der im Kyasanur-Waldgebiet des heutigen Staates Karnataka (Indien) gefunden wurde. Das MVE-V wurde 1951 von infizierten Menschen erstmals während eines Enzephalitis-Ausbruchs isoliert, der sich hauptsächlich im Murray Valley (Australien) abspielte. Das OHF-V wurde 1947 in der Region Omsk (Sibirien) erstmals als humanpathogener Erreger entdeckt. Die Stadt Powassan im nördlichen Ontario (Kanada) gab dem POW-V seinen Namen. Dort wurde es aus dem Gehirn eines 5-jährigen Jungen, der an Enzephalitis verstorben war, 1958 zum ersten Mal isoliert. Im Jahre 1975 wurde das ROC-V während einer Enzephalitis-Epidemie in der südlichen Küstenregion des Staates Sao Paulo (Brasilien) aus dem Gehirn eines Opfers gewonnen. Im Sommer 1933 wurden Kansas City und St. Louis in den USA von einem Enzephalitis-Erreger heimgesucht und das SLE-V als Erreger identifiziert. In dem Dorf Wesselsbron (Südafrika) wurde 1957 das WSL-V aus einem Schaf isoliert.

Morphologie

Die seltenen humanpathogenen Flaviviren gleichen morphologisch dem Gelbfiebertvirus.

Genom

Die Genome (GenBank-Nr. in Tabelle 1–3) der seltenen humanpathogenen Flaviviren bestehen aus einzelsträngiger RNA (Länge: 9.000–11.000 Basen) und sind wie das Genom des Gelbfiebertvirus organisiert.

Vermehrung

Spezifische Fakten über die Vermehrung der seltenen humanpathogenen Flaviviren sind kaum bekannt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Über die Pathogenität und Virulenz der seltenen hu-

manpathogenen Flaviviren ist ebenfalls noch wenig bekannt. Vom MVE-V existieren zwei verschiedene Stämme: eine australische Variante und eine Variante, die in Papua-Neuguinea zirkuliert. Beim SLE-V kann mit monoklonalen Antikörpern eine gewisse Heterogenität in der Antigenstruktur festgestellt werden, deren Bedeutung für die Virulenz noch nicht feststeht.

Erkrankungen

1. Enzephalitis

Eine Reihe von seltenen humanpathogenen Flaviviren, die durch Zecken (► Tab. 1) oder Moskitos (► Tab. 2) übertragen werden, können neurologische Symptome hervorrufen. Auch einige seltene Flaviviren mit noch unbekanntem Hauptvektor (► Tab. 3) fallen in diese Kategorie. Hier sollen einige zusätzliche Information zu den wichtigeren Vertretern gegeben werden. Dazu zählt neben MVE-V, POW-V und SLE-V auch das Rocio-Virus (ROC-V), welches als Genotyp des Ilhéus-Virus betrachtet wird.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit für ROC-V beträgt 7-15 Tage und für SLE-V 4-21 Tage. MVE-V und POW-V besitzen vermutlich ähnliche Inkubationszeiten.

Symptome

MVE-V: Das Verhältnis von asymptomatischen zu symptomatischen Infektionen wird auf 700:1 bis 1.200:1 geschätzt. Insbesondere junge Kinder zeigen einen symptomatischen Verlauf. MVE-V verursacht ein ähnliches klinisches Bild wie das Japanische-Enzephalitis-Virus, von dem sich MVE-V ableitet. Die Letalität beträgt 20–24 %, wenn neurologische Symptome auftreten.

POW-V: Etwa 70 % der symptomatischen Fälle manifestieren sich als Enzephalitis. Ungefähr 20 % zeigen das Bild einer Meningoenzephalitis und 10 % imponieren als aseptische Meningitis. Die klinischen Symptome können nicht von anderen virus-induzierten ZNS-Erkrankungen unterschieden werden. Die Letalität ist ca. 10 %. Persistierende neurologische Schäden werden in 50 % der Fälle gefunden.

ROC-V: Die Erkrankung beginnt mit Fieber, Kopfschmerzen und Erbrechen. Darauf können Symptome einer Enzephalitis auftreten. Fulminante Verläufe mit letalem Ausgang sind beschrieben. Die Letalität beträgt bei Hospitalisierten etwa 10 %. In 20 % der Fälle bleiben nach der Infektion schwere neurologische Schäden zurück.

SLE-V: Über 99 % der Infektionen verlaufen asymptomatisch. Bei klinisch manifester Infektion treten grippeähnliche Symptome auf mit plötzlichem Fieber, das von anderen unspezifischen Symptomen (Abgeschlagenheit, Schwindelgefühl, Erbrechen und Kopfschmerzen) begleitet wird. Das ZNS kann in Form von aseptischer Meningitis oder Enzephalitis betroffen sein (Nackensteife, Benommenheit, Ataxie, Verwir-

■ **Tab. 1.** Durch Zecken übertragene seltene humanpathogene Flaviviren

Virusspezies: GenBank-Nr.	Natürlicher Wirt / Hauptvektor	Verbreitungs- gebiet	Krankheit beim Menschen	Vakzine für Men- schen
Alkhurma-Virus (ALK-V, Subtyp des KFD-V): AF331718	Menschen, Schafe, Kame- le/ <i>Ornithodoros savignyi</i> ?	Arabische Halb- insel?	Hämorrhagi- sches Fieber	nein
Kyasanur-Forest-Disease-Virus (KFD-V)*: X74111	Affen/ <i>Haemaphysalis spinigera</i>	Indien (Kartanaka)	Hämorrhagi- sches Fieber	ja
Langat-Virus (LGT-V): M73835	Unbekannt/ <i>Ixodes gra- nulatus</i>	Malaysia, Thai- land, Sibirien	Enzephalitis	Nein
Louping ill-Virus (LI-V: britischer, irischer, spanischer, türkischer Subtyp)*: D12937, X86784, X77470, X69125	Schafe, Moorhuhn, Hasen/ <i>Ixodes ricinus</i>	Großbritannien, Irland, Norwegen, Spanien, Grie- chenland, Türkei	Enzephalitis	nein
Omsk-Hämorrhagisches-Fieber- Virus (OHF-V)*: X66694	Bisamratte, Nager/ <i>Derma- centor pictus</i>	Westsibirien	Hämorrhagi- sches Fieber	nein
Powassan-Virus (POW-V)*: L06436	Kleine Säugetiere/ <i>Ixodes</i> - Arten	Russland, Nord- amerika	Enzephalitis	nein

* Mehr Informationen zu diesen Viren im Text

■ **Tab. 2.** Durch Moskitos übertragene seltene humanpathogene Flaviviren

Virusspezies: GenBank-Nr.	Natürlicher Wirt / Hauptvektor	Verbreitungs- gebiet	Krankheit beim Menschen	Vakzine für Men- schen
Ilhéus-Virus (ILH-V): AF013376	Vögel/ <i>Culex</i> -Arten?	Süd- und Zentral- amerika	Fieber	nein
Koutango-Virus (KOU-V): AF013384	Nagetiere?/Moskitos	Senegal	Fieber, Exanthem	nein
Murray-Valley-Enzephalitis-Virus (MVE-V)*: X03467	Vögel/ <i>Culex annulirostris</i>	Australien, Pa- pua-Neuguinea	Enzephalitis	nein
Ntaya-Virus: AF013392	Unbekannt/Moskitos	Afrika	Fieber	nein
Rocio-Virus (ROC-V)*: AF013397	Vögel/ <i>Culex</i> -Arten?	Brasilien	Enzephalitis	nein
Spondweni-Virus (SPO-V): AF013406	Unbekannt/ <i>Aedes circum- luteolus</i>	Afrika	Fieber	nein
St.-Louis-Enzephalitis-Virus (SLE-V)*	Vögel/ <i>Culex</i> -Arten	Nord- und Süd- amerika, Jamaica, Haiti	Enzephalitis	nein
Usutu-Virus (USU-V): AF013412	Vögel/Moskitos	Afrika	Fieber, Exanthem	nein
Wesselsbron-Virus (WSL-V)*: ?	Unbekannt/ <i>Aedes</i> -Arten	Afrika, Thailand	Fieber, Arthralgien, Exanthem	nein
Zika-Virus (ZIK-V): AF013415	Affen?/ <i>Aedes</i> -Arten	Afrika, Asien	Fieber, Arthralgien Exanthem	nein

* Mehr Informationen zu diesen Viren im Text

▣ **Tab. 3. Seltene humanpathogene Flaviviren mit unbekanntem Hauptvektor**

Viruspezies: GenBank-Nr.	Natürlicher Wirt	Verbreitungs- gebiet	Krankheit bei Menschen	Vakzine für Men- schen
Apoi-Virus (APOI-V): AF013361	Nagetiere?	Japan	Enzephalitis	nein
Dakar-bat-Virus (DB-V): AF013371	Fledermäuse?	Afrika	Fieber	nein
Modoc-Virus (MOD-V): AF013387	<i>Peromyscus maniculatus</i>	USA	Enzephalitis	nein
Rio-Bravo-Virus (RB-V): AF013396	<i>Tatanida braziliensis mexicana</i>	USA, Mexiko	Fieber	nein

rungszustände und Desorientiertheit). Die Letalität bei manifest Erkrankten beträgt bei über 50-Jährigen 7–24 %; bei Personen unter 50 Jahren ist sie kleiner als 5 %. Eine protrahierte Rekonvaleszenz bei 30–50 % geht einher mit Müdigkeit, Vergesslichkeit, Konzentrationsstörungen und Ataxie (Dauer bis zu 3 Jahre).

Immunantwort

Bei Personen, die mit dem SLE-V infiziert wurden, lassen sich wie bei anderen Flavivirusinfektionen IgM- und IgG-Antikörper nachweisen. Es ist anzunehmen, dass auch eine T-Zell-Antwort generiert wird. Einzelheiten zur Immunantwort bei Infektionen des Menschen mit MVE-V, POW-V und ROC-V sind nicht bekannt.

Differenzialdiagnose

Viele andere Viren, die Enzephalitis hervorrufen, müssen in Betracht gezogen werden.

2. Grippeähnliches Syndrom

Einige der durch Moskitos übertragenen seltenen Flaviviren – wie z. B. WSL-V – rufen hauptsächlich Fieber, Arthralgien und Exantheme hervor.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit von WSL-V beträgt 2–4 Tage.

Symptome

Die meisten Infektionen mit WSL-V bleiben symptomlos oder verlaufen sehr mild, so dass sie diagnostisch nicht weiter abgeklärt werden. Es kann sich jedoch eine grippeähnliche Symptomatik entwickeln mit plötzlichem Fieber sowie schweren Kopf-, Glieder- und Muskelschmerzen. Lichtphobie und Hyperästhesie der Haut sind weitere Symptome. Nicht selten wird ein Exanthem beobachtet. Das Fieber verschwindet bereits nach 2–3 Tagen während die Muskelschmerzen länger anhalten können. Berichte über tödliche Infektionen liegen nicht vor.

Immunantwort

Antikörper können mit dem Hämagglutinationshemmtest nachgewiesen werden.

Differenzialdiagnose

Andere Viren, die eine grippeähnliche Symptomatik hervorrufen können.

3. Hämorrhagisches Fieber

Seltene humanpathogene Flaviviren, die hämorrhagisches Fieber verursachen, sind KFD-V und OHF-V. Beide werden durch Zecken übertragen (► Tab. 1).

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit für KFD-V und OHF-V beträgt ca. 3–8 Tage.

Symptome

KFD-V: Es tritt plötzlich Fieber (bis 40 °C) auf mit Kopfschmerzen und Muskelschmerzen (hauptsächlich Rücken, Nacken). Im akuten Stadium können papulovesikuläre Schleimhautläsionen im Bereich des weichen Gaumens und eine zervikale und axilläre Lymphadenopathie beobachtet werden. Außerdem kommt es zu hämorrhagischen Diathesen mit Blutungen aus der Nase und dem Gastrointestinaltrakt. In einigen Fällen werden während der Rekonvaleszenz Symptome einer Meningitis beobachtet. Die Letalität beträgt 5–10 %.

OHF-V: Die erste Krankheitsphase beginnt plötzlich mit Fieber, welches 5–12 Tage andauert. Nach Remission kommt es bei 30–50 % der Erkrankten zu einer zweiten Fieberphase, die schwerer verläuft und durch Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und milde hämorrhagische Diathesen (Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, Urogenitalblutungen) gekennzeichnet ist. Eine meningeale Reizung – in der Regel ohne ausgeprägte neurologische Symptomatik und ohne psychomotorische Langzeitfolgen – ist möglich. Meist ist der Verlauf gutartig mit einer Letalität von 0,5–3 %.

Pathophysiologie

OHF-V verursacht ein hämorrhagisches Fieber, obwohl es genetisch mit dem FSME-V, einem Enzephalitis-Erreger, sehr eng verwandt ist. Im Gegensatz zu FSME-V repliziert sich OHF-V jedoch hauptsächlich in den Endothelzellen der Gefäße. Das erklärt, warum es mit Blutungen assoziiert ist. Über die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen ist jedoch noch kaum etwas bekannt.

Immunantwort

Keine Daten vorhanden.

Differenzialdiagnose

Andere Viren, die hämorrhagisches Fieber hervorrufen können (z. B. Gelbfiebertivirus, Dengueviren) müssen in Betracht gezogen werden. Das Fehlen einer ausgeprägten neurologischen Symptomatik erleichtert die Unterscheidung des Omsk Hämorrhagischen-Fiebers von einer Frühsommer-Meningoenzephalitis. Bei OHF-V-Infektionen tritt eine Leukopenie auf, die bei der Abgrenzung von bakteriell bedingten Erkrankungen hilfreich ist.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum, Plasma, Liquor, Autopsiematerial.

Diagnostische Verfahren

Die Virusisolierung ist zeitaufwändig und erfordert bei manchen Spezies ein Labor der Sicherheitsstufe 3 bzw. 4. Alle serologischen Testverfahren (IFT, ELISA, HHT, KBR) außer dem Neutralisationstest sind aufgrund der Kreuzreaktivität innerhalb des Genus Flavivirus mit Vorsicht zu interpretieren. Eine sichere Zuordnung erlaubt die Amplifikation der viralen Nukleinsäure durch RT-PCR mit anschließender Sequenzierung.

KVD-V: Die Virusisolierung aus dem Serum gelingt im Gegensatz zu Infektionen mit anderen Arboviren gut und wird durch Inokulation von Babymäusen oder unterschiedlichen Vertebraten-Zellkulturen erreicht.

MVE-V: Mit Hilfe der RT-PCR kann das Virus früh nach Beginn der Symptomatik detektiert werden. Nach Inokulation von infiziertem Gehirngewebe in Babymäuse, Hühnerembryonen oder geeigneten Zellkulturen kann Virus aus Blut isoliert werden. Die Virusisolierung aus dem Liquor ist meist nicht erfolgreich. In Serum und Liquor können virusspezifische IgM-Antikörper nachgewiesen werden.

OHF-V: Das Virus kann am Anfang der Fieberphase isoliert werden (aus Blut oder Urin). In der Regel wird die Diagnose jedoch serologisch gestellt, wobei die Verwandtschaft zum FSME-V Probleme bereiten kann.

ROC-V: Viren können nur nach Inokulation von infiziertem Hirngewebe in Babymäuse oder geeignete Zellkulturen (z. B. Verozellen) isoliert werden.

SLE-V: Virusisolationen aus Serum oder Liquor sind meist nicht möglich, können aber aus Autopsie-Material (Hirngewebe) gelingen. Für die Anzüchtung werden Babymäuse verwendet. Die Diagnose kann serologisch ab dem 3. bis 5. Tag durch den Nachweis von virusspezifischen IgM-Antikörpern im ELISA gestellt werden. Nach etwa 2 Monaten sind die virusspezifischen IgM-Antikörper in der Regel wieder verschwunden; sie können aber in 25 % der Patienten bis zu 1 Jahr persistieren.

WSL-V: Die Diagnose wird in der Regel serologisch gestellt. Eine Virusisolierung aus dem Blut des infizierten Patienten im Fieberstadium kann versucht werden.

Befund / Interpretation

Die Ähnlichkeit der Antigenstrukturen von Flaviviren ist bei der Interpretation von serologischen Testverfahren zu berücksichtigen (mögliche Kreuzreaktionen).

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine spezifische Therapie der Infektionen mit seltenen humanpathogenen Flaviviren existiert nicht. Es sind nur supportive Maßnahmen möglich.

Epidemiologie

Verbreitung

KFD-V: Die Krankheit ist bis jetzt auf den indischen Bundesstaat Karnataka begrenzt. Es treten jedes Jahr etwa 500 Fälle auf. Laborinfektionen sind in Indien und den USA vorgekommen.

MVE-V: Die durch den Erreger hervorgerufene Enzephalitis ist eine seltene menschliche Erkrankung (weniger als 1000 Fälle), die bisher nur in Australien und Papua-Neuguinea aufgetreten ist. Ausbrüche fanden bisher immer in den Sommermonaten nach Regenzeiten statt und betreffen in der Regel die Eingeborenen Australiens. Die letzte Epidemie wurde 1974 registriert; seitdem wurde nur noch über sporadische Fälle berichtet.

OHF-V: Von 1945 bis 1958 wurden in der Umgebung von Omsk ca. 1.500 Fälle registriert. Später sank dort die Anzahl der Zecken und damit die Inzidenz der OHF-V-Infektionen. In den Jahren 1988–1997 wurden nur noch ca. 165 Fälle beobachtet. Naturherde kommen hauptsächlich in der Waldsteppe in den Regionen Omsk, Novosibirsk und auch in Kurgan und Tyumen (Westsibirien) vor.

POW-V: Nur weniger als 50 Fälle (in Kanada, USA und Russland) wurden bisher weltweit bekannt.

ROC-V: Erkrankungen traten bisher nur in einem Küstenbereich des südöstlichen Teils des Staates Sao Paulo in Brasilien auf. Zwischen 1975 und 1978 wurden ungefähr 1000 Fälle registriert, von denen etwa 100 tödlich verliefen und ungefähr 200 mit bleibenden

neurologischen Schäden verbunden waren. Seit 1980 sind keine weiteren Erkrankungen vorgekommen.

SLE-V: Dieser Erreger wird in Nord- und Südamerika gefunden. Er verursacht alle 5 bis 15 Jahre Enzephalitis-Epidemien in den USA. In Nordamerika wird die endemische Form der St.-Louis-Enzephalitis jährlich bei ca. 50 Personen pro Jahr diagnostiziert. Die Erkrankung tritt in den Sommermonaten auf. Folgende Gebiete sind betroffen: Ohio-Mississippi-Becken, Osten von Texas, Florida, Kansas, Colorado und Kalifornien. In Zentral- und Mittelamerika können gelegentlich Fälle von St.-Louis-Enzephalitis auftreten. Vor kurzem wurde ein großer Ausbruch von Infektionen mit SLE-V in Cordoba (Argentinien) beobachtet.

WSL-V: Es tritt außer in Südafrika auch in anderen Teilen Afrikas auf: Simbabwe, Kamerun, Nigeria, Zentralafrikanische Republik, Senegal, Elfenbeinküste, Uganda, Kenia und Madagaskar. Darüber hinaus wurde das Virus in Thailand gefunden. Da WSL-V den Tod von neugeborenen Lämmern verursacht, besitzt es – insbesondere in Südafrika – veterinärmedizinische Bedeutung.

▶ Abb. 1.

Wirtsbereich / Reservoir

▶ Tab. 1 und 2.

Risikogruppen

Die meisten OHF-V-Infektionen in Westsibirien betreffen Jäger von Bisamratten und deren Angehörige.

Transmission / Vektoren

▶ Tab. 1 und 2.

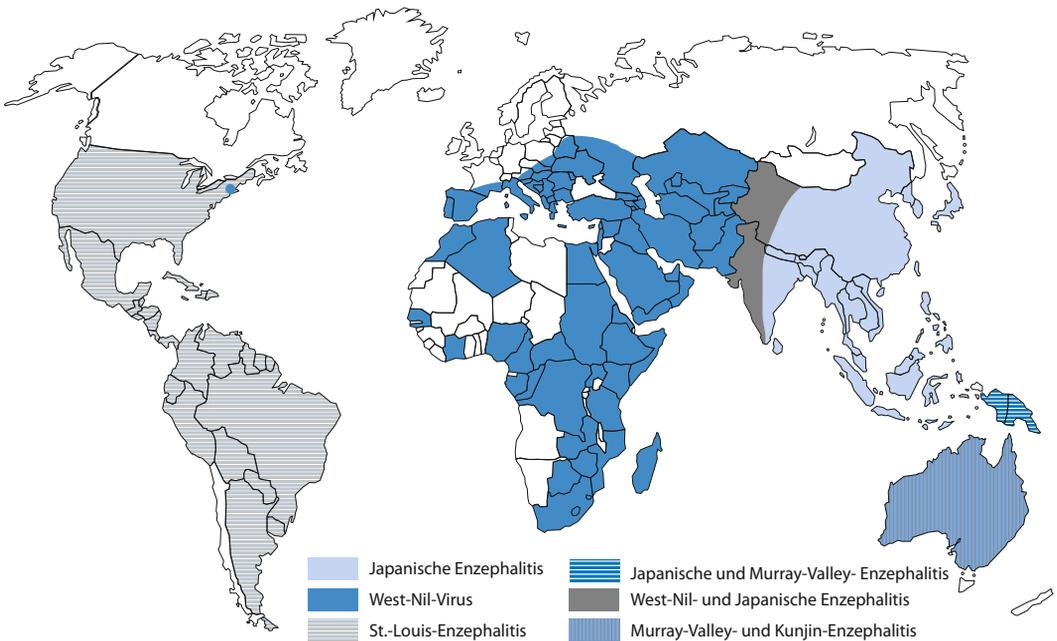
Prävention / Impfstoffe

Wichtig ist die Vermeidung von Mückenstichen (Repellentien, Tragen langer heller Kleidung, Moskitonetze, Vermeidung von stehenden Wasseransammlungen etc.). Wegen der relativ geringen medizinischen Bedeutung der seltenen humanpathogenen Flaviviren gab es bisher keinen Anreiz für die Entwicklung von lizenzierten Impfstoffen. Allerdings gab es Impfkampagnen gegen die Kyasanur Forest Disease in Indien. Dabei wurde ein Formalin-inaktiviertes KFD-V, welches in Fibroblasten von Hühnerembryonen hergestellt wurde, als Vakzine verwendet. Möglicherweise schützt die FSME-Impfung wegen der Antigenverwandtschaft der Viren auch vor OHF-V. Ähnlich könnte eine bald erhältliche Vakzine gegen WNF-V-Kreuzprotektion für das verwandte SLE-V induzieren.

Ausbruchmanagement

OHF-V: Vermeidung von Zeckenbissen und Vorsicht im Umgang mit infizierten Tierleichen sind elementar.

SLE-V: Die Bekämpfung der Vektoren stellt die wichtigste prophylaktische Maßnahme dar. Zur Überwachung werden die Moskitos auf virale Nukleinsäuren mit Hilfe der PCR untersucht. Hühner werden als Indikatoren der Virusverbreitung eingesetzt, um dro-



▶ **Abb. 1.** Verbreitungsgebiet der humanpathogenen Flaviviren, die zum Serokomplex des Japanische-Enzephalitis-Virus gehören: Japanische-Enzephalitis-Virus, West-Nil-Virus, Murray-Valley-Enzephalitis-Virus, St.-Louis-Enzephalitis-Virus, Kunjin-Enzephalitis-Virus (Subtyp des Murray-Valley-Enzephalitis-Virus)

hende Epidemien unter Menschen vorherzusagen. Als persönliche Prophylaxe kommen Schutz vor Mückenstichen durch mückenabweisende Mittel und die Verwendung von Moskitonetzen, insbesondere nachts und in der Dämmerung, in Betracht.

WSL-V: Es gibt keine besonderen Empfehlungen, um menschliche Infektionen zu vermeiden. Besondere Vorsicht ist jedoch beim Umgang mit WSL-V im Labor geboten, um Laborinfektionen zu verhindern.

Meldepflicht

Nach § 6 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist vom feststellenden Arzt bei Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie Tod an virusbedingtem hämorrhagischen Fieber der Patient namentlich dem Gesundheitsamt zu melden (unverzüglich, spätestens innerhalb von 24 Stunden). Diese Meldungen werden entsprechend § 11 über die zuständigen Landesbehörden an das Robert-Koch-Institut übermittelt. Die seltenen humanpathogenen Flaviviren stellen zwar in Deutschland derzeit keine Gefahr für die Allgemeinheit dar. Nach § 7 des IfSG besteht jedoch Meldepflicht bei Krankheitserregern, die örtlich und zeitlich so gehäuft auftreten, dass mit einer schwerwiegenden Gefahr für die Allgemeinheit gerechnet werden muss. Mit Hilfe dieser Regelung sollen neu auftretende Krankheitserreger möglichst schnell identifiziert werden, um Gefahr für die Allgemeinheit abzuwenden. Weiterführende Informationen zum IfSG sind auf der unten aufgeführten Web-Adresse des Robert-Koch-Instituts zu finden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg, Tel.: +49-40-42818-401 bzw. 400, E-Mail: MZD@bni-hamburg.de

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut (RKI): <http://www.rki.de/>
- Friedrich-Loeffler-Institut: <http://www.fli.bund.de/>
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (Hinweise auf Tropen-Viruskrankheiten): <http://www.bni-hamburg.de/>
- Gesellschaft für Virologie: <http://www.g-f-v.org/>
- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.: <http://www.dvv-ev.de/>
- Centers for disease control and prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/>
- Veterinary Public Health (Tierärztliche Hochschule Hannover): http://www.veterinary-public-health.de/home_d/aufgaben/zoosenos/
- WHO World Health Organization (Aktuelles über Infektionskrankheiten, Empfehlungen und Programme der WHO): <http://www.who.int/>

Schlüsselliteratur

1. Gould EA, Solomon T (2008) Pathogenic flaviviruses. *Lancet* 371:500–509

2. Gubler DJ, Kuno G, Markoff L (2007) Flaviviruses. In: Knipe, DM, Howly, PM (eds) *Fields Virology* (5th edition), Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, pp 1153–1252
3. Schoub BD, Venter M (2009) Flaviviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD, Mortimer P (eds) *Principles and practice of clinical virology* (6th edition), Chichester: John Wiley, pp 669–698

Flavobacterium

MICHAEL HOGARDT, ISABEL SPÄTH

Erreger

Erregerspezies

Die Familie der *Flavobacteriaceae* umfasst zahlreiche Gattungen und deren Spezies. Die meisten Spezies kommen allerdings ausschließlich in der Umwelt vor und nur die wenigsten besitzen eine medizinische Relevanz. Hierzu gehören die Spezies *Bergeyella zoohelcum*, *Chryseobacterium indologenes*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Myroides odoratus* und *M. odoratimimus*.

Taxonomie

Familie: *Flavobacteriaceae*; Gattung: *Flavobacterium* (Typgenus); Typspezies: *F. aquatile*; sowie aktuell 47 weitere Gattungen, z. B. *Chryseobacterium*, *Elizabethkingia*, *Bergeyella*, *Riemerella*, *Myroides* und *Capnocytophaga* (wird in einem eigenen Kapitel behandelt) etc.

Historie

Die 1923 von Bergey vorgeschlagene Gattung *Flavobacterium* umfasste ursprünglich eine Gruppe gramnegativer, gelb pigmentierte Stäbchenbakterien, die nach standardisierten Methoden der Genotypisierung jedoch sehr heterogen waren (lat. „flavus“ = gelb). Die Gattung hat daher in den letzten Jahren mehrere Reklassifizierungen erfahren. Die medizinisch wichtigsten Spezies, *F. indologenes* und *F. meningosepticum*, sind heute als *Chryseobacterium indologenes* bzw. *Elizabethkingia meningoseptica* in unterschiedlichen Gattungen klassifiziert. *F. odoratum* wurde in die beiden Spezies *Myroides odoratus* und *M. odoratimimus* überführt. Die derzeit definierte Gattung *Flavobacterium* enthält somit nur noch apathogene Umweltbakterien. Darüber hinaus wurde die gesamte Familie der *Flavobacteriaceae* in mehreren Revisionen neu strukturiert. Einen Überblick gibt die Homepage des „International Committee on Systematics of Prokaryotes (ICSP)“.

Morphologie

Unbewegliche, gramnegative Stäbchenbakterien, die mikroskopisch zum Teil, filamentös (4–6 µm), häufig parallel gelagert und gelegentlich mit aufgetriebenen Enden imponieren.

Genom

Genom einiger Erreger teilweise sequenziert, siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Über Virulenzfaktoren bei den oben genannten und v. a. opportunistischen Krankheitserregern ist insgesamt wenig bekannt. *E. meningoseptica* zeigt das größte Virulenzpotenzial und wurde bisher vor allem mit Meningitiden bei Neugeborenen in Verbindung gebracht. Im Erwachsenenalter kommen darüber hinaus nosokomiale Pneumonien, Bakteriämie, Kathetersepsis und in Einzelfällen Osteomyelitis, Weichteilinfektionen, Meningitis, Augeninfektionen oder Endokarditis vor. Ein vergleichbares Erkrankungsspektrum ist mit *C. indologenes* assoziiert.

M. odoratus und *M. odoratimimus* werden als weitgehend apathogen angesehen, in Einzelfällen sind jedoch Bakteriämie, nekrotisierende Faszitis, Zellulitis oder Weichteilinfektionen beschrieben. Der Nachweis von *B. zoohelcum* ist eine Seltenheit und tritt hauptsächlich bei Wundinfektionen und Zellulitis nach Tierbissen auf.

Erkrankungen

Meningitis, Sepsis, Pneumonie, Wundinfektionen, Augeninfektionen, Harnwegsinfekte

Leitsymptome

Die Symptomatik manifestiert sich in Abhängigkeit der Lokalisation der Infektion.

Symptome

► Leitsymptome

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Liquor, Blutkulturen, respiratorische Materialien, Wund- und Augenabstriche, Urin.

Diagnostische Verfahren

E. meningoseptica wächst auf Blutagar in konvexen, glattrandigen, nicht oder leicht gelbbraun pigmentierten Kolonien von weicher Konsistenz. *C. indologenes* bildet goldgelb pigmentierte, nach einigen Tagen mukoid werdende Kolonien. Myroides-Kolonien sind sehr variabel, entwickeln häufig einen fruchtartigen Geruch und können ebenfalls ein gelbes Pigment aufweisen. *B. zoohelcum* wächst in adhärennten, gelb oder braun pigmentierten Kolonien. Die genannten Spezies sind Oxidase-positiv und unbeweglich. Für die biochemische Differenzierung der einzelnen Gattungen und Spezies ist vor allem die oxidative Säurebildung aus Zuckern, die Harnstoffhydrolyse, die Indol- und die Gelatinasebildung von Bedeutung.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von humanpathogenen *Flavobacteria-*

ceae in primär sterilen Materialien wie Blut oder Liquor stellt in den meisten Fällen eine Therapieindikation dar. Bei Nachweis aus anderen Materialien muss die klinische Bedeutung von Fall zu Fall erwogen werden bzw. ist im Falle der apathogenen Vertreter als Kontamination zu werten.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Bei klinischer Relevanz Therapie nach Antibiogramm.

Resistenz

Die Resistenzmuster der genannten Erregerspezies sind sehr variabel. Für alle Erreger ist daher eine Resistenztestung mit MHK-Bestimmung vor Therapiebeginn unerlässlich. *C. indologenes*, *E. meningoseptica* und Myroides spp. sind häufig resistent gegen die üblicherweise für gramnegative Infektionserreger verwendeten Antibiotika, wie β -Lactame einschließlich der Cephalosporine und Carbapeneme (Bildung von Metallo- β -Lactamasen), Aminoglykoside oder Tetracykline. Wirksam sind dagegen meist neuere Gyrasehemmer, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Rifampicin. *B. zoohelcum* ist typischerweise penicillinempfindlich.

Epidemiologie**Verbreitung**

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

Die natürlichen Standorte von Chryseobakterien und Myroides spp. sind in der Umwelt v. a. in Erdböden und Wasser zu suchen. *B. zoohelcum* hat ihren Standort im oberen Respirationstrakt von Tieren (v. a. Hunden).

Risikogruppen

Hospitalisierte, immunsupprimierte Patienten, Neugeborene und Säuglinge für *E. meningoseptica*.

Transmission / Vektoren

Chryseobakterien und *Myroides* spp. können über verunreinigte Vernebler-, Inkubator-, Respiator- oder Waschflüssigkeiten auf empfängliche Patienten übertragen werden. *B. zoohelcum* tritt meist nach Tierbissen auf.

Meldepflicht

Keine Meldepflicht nach IfSG.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

Keine bekannt.

Web-Adressen

- <http://www.the-icsp.org/default.htm>
- <http://www.bacterio.cict.fr/>

Schlüsselliteratur

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) (2009) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases. Seventh edition, Elsevier Churchill Livingstone
2. Neumeister B, Geiss Heinrich K, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) (2009) Mikrobiologische Diagnostik: „Nonfermenter: Pseudomonas spp. und verwandte Spezies“. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Fleckfieber

- ▶ Rickettsien

Fleckfieber, murines

- ▶ Rickettsien

Fleckfieber, Neue-Welt-

- ▶ Rickettsien

Fliegenmaden

- ▶ Myiasis-Erreger

Fliegenmadenkrankheit

- ▶ Myiasis-Erreger

Flinders Island Fever

- ▶ Rickettsien

Flöhe

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Flussblindheit

- ▶ Onchocerca volvulus

Focale epitheliale Hyperplasie Heck

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Follikulitis

- ▶ Haarbalgmilben
- ▶ Malassezia
- ▶ Staphylococcus aureus

Fort-Sherman-Virus

- ▶ Bunyaviren

Fournier'sche Gangrän

- ▶ Bacteroides
- ▶ Bilophila
- ▶ Streptococcus pyogenes

Frambösie

- ▶ Treponemen

Francisella tularensis

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger

Synonym(e)

F. tularensis Typ A bzw. *F. tularensis* subsp. *nearctica* für *F. tularensis* subsp. *tularensis*.

F. tularensis Typ B bzw. *F. tularensis* subsp. *palaeartica* für *F. tularensis* subsp. *holarctica* Biogruppe I (Erythromycin empfindlich) und Biogruppe II (Erythromycin resistent).

F. tularensis var. *palaeartica japonica* für *F. tularensis* subsp. *holarctica* Biogruppe Japonica.

Erregerspezies

Francisella tularensis. Hierbei wird unterschieden zwischen *F. tularensis* subsp. *tularensis*, *F. tularensis* subsp. *holarctica* (Biogruppe I, II und Japonica) und *F. tularensis* subsp. *Mediaasiatica*.

Taxonomie

Der Gattung *Francisella* werden gegenwärtig außer *F. tularensis* auch noch die Spezies *F. novicida* (zunehmend als Biogruppe III von *F. tularensis* subsp. *holarctica* diskutiert) sowie die halophile Spezies *F. philomiragia* (frühere Bezeichnung *Yersinia philomiragia*) zugeordnet.

Historie

Durch McCoy und Chapin wurden 1912 aus Organmaterial von im Bezirk Tulare verendeten Erdhörnchen, die pestähnliche Veränderungen aufwiesen, Bakterien angezüchtet und als *Bacterium tularensis* be-

zeichnet. 1914 isolierten Wherry, Lamp und Vail in Ohio die gleichen Bakterien aus Konjunktivalabstrichen erkrankter Personen. In den folgenden Jahren wurden durch E. Francis die epidemiologischen Zusammenhänge zwischen den pestähnlichen Erkrankungen bei Nagern und dem „Deer Fly-Fever“ beim Menschen aufgeklärt. Seit 1974 wird diese Bakterienart offiziell als *Francisella tularensis* bezeichnet und gilt als Erreger der Tularämie (syn. in Japan: Ohara's Disease, Yatoby; in den USA: Francis Disease, Market Men's Disease, Rabbit Fever, Deer Fly Fever, Pahyvant Valley Plaque und in Norwegen: Lemming-Fieber).

Morphologie

F. tularensis ist ein gramnegatives, strikt aerob wachsendes, unbewegliches, kokkoides Kurzstäbchen von der Größe $0,2 \times 0,2-0,7 \mu\text{m}$.

Genom

F. tularensis enthält nicht nur viele Lipide (21 % des Trockengewichtes), sondern auch Phosphatdylethanolamin und Phosphatdylglycerol sowie verschiedene ungewöhnliche, langkettige Fettsäuren wie 2-Hydroxyhexadeconat und 3-Hydroxyoctadeconat. Der GC % beträgt 33–36 %, im Vergleich 40–45 % bei Pasteurellen, 46–50 % bei Yersinien und 55–58 % bei Brucellen. Das Genom von *F. tularensis* ist vollständig sequenziert. (siehe auch <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Vermehrung

Die Vermehrung erfolgt intrazellulär.

Pathogenität, Virulenz, Antigenvariabilität

F. tularensis bildet neben dem klassischen Endotoxin, das in seiner Wirkung dem der Enterobacteriaceae entspricht, auch ein thermolabiles Toxin. Die Antigene von *F. tularensis* enthalten Lipopolysaccharide, welche die Immunantwort der befallenen Wirte stimulieren.

Erkrankung

Tularämie

Synonym(e)

In Japan: Ohara's Disease, Yatoby; in den USA: Francis Disease, Market Men's Disease, Rabbit Fever, Deer Fly Fever, Pahyvant Valley Plaque und in Norwegen: Lemming-Fieber.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 2–10 Tage, in seltenen Fällen 1–14 Tage.

Leitsymptome

Hautpapeln mit Lymphknotenschwellung (ulzero-glanduläre Form), Konjunktivitis (okulo-glanduläre Form), Lungen- und oder Rippenfellentzündung (pulmonale/thorakale Form).

Symptome

Erkrankungen durch *F. tularensis* lassen sich in die so genannte äußere Form (ca. 85–90 % der beschriebenen Fälle) und in die so genannte innere Form der Tularämie unterscheiden.

Äußere Form: Die an der Eintrittspforte des Erregers entstehende Hautpapeln (Primärläsion) schmilzt innerhalb von 2–4 Tagen, begleitet von Fieber, ein und zerfällt geschwürig. Die regionären Lymphknoten schwellen erheblich an, vereitern u. U. und schmelzen ulzerös ein (= ulzero-glanduläre Form). Bei unbehandelten Fällen kann die Letalitätsrate bis zu 5 % betragen. Gelegentlich Fehlen des Primäraffektes möglich, sodass nur Schwellungen der Axillar- oder Inguinallymphknoten auftreten (= glanduläre Form). Dringt der Erreger über die Konjunktiven ein, dann entsteht das Bild der so genannten Parinaud'schen Konjunktivitis (= okulo-glanduläre Form).

Innere Form: Nach Inhalation des Erregers kann es zum Entstehen einer Lungen- und/oder Rippenfellentzündung (= pulmonale oder thorakale Form) kommen. Die orale Aufnahme von *F. tularensis* kann, je nach Organmanifestation, zu Entzündungen der Rachenschleimhaut (= oropharyngeale Form), zu Milzschwellung oder Durchfall, verbunden mit starken Leibschmerzen (= abdominale Form) führen. Bei der Generalisation treten während des langwierigen Verlaufs intermittierende Fieberschübe (= typhöse Form) auf. Bei unbehandelten Fällen beträgt die Letalitätsrate ca. 30 %.

Infektionen mit *F. novicida* wurden bislang nur sehr selten, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, nachgewiesen.

Pathophysiologie

Intoxikation durch die Ausbildung klassischer Endotoxine (ähnlich der bei Enterobacteriaceae).

Immunantwort

Antikörper gegen *F. tularensis* können jahrelang persistieren.

Differenzialdiagnose

Bei den vielfältigen klinischen Krankheitsbildern müssen differenzialdiagnostisch vor allem Tuberkulose, Katzenkratzkrankheit, Lymphogranulomatose, Aktinomykose, infektiöse Mononukleose, Virusgrippe, atypische Pneumonie, Typhus, Q-Fieber, Ornithose, Brucellose sowie evtl. auch Rattenbissfieber, Malaria und Pest ausgeschlossen werden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum, für die kulturelle Anzucht; Ulkusmaterial der Primärläsion, Eitermaterial, Exzisionsmaterial von vergrößerten Lymphknoten, Konjunktivalsekret, Sputum oder Heparinblut.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnose der Tularämie erfolgt in den meisten Fällen serologisch.

Antikörpernachweis: Hierbei erweist sich die Mikroagglutination, unter Verwendung eines gefärbten Antigens, zuverlässiger als die Röhrchenlangsamagglutination. Frühestens 8–10 Tage nach erfolgter Infektion fällt die Langsamagglutination positiv aus und die höchsten Titer werden in der 4. bis 5. Krankheitswoche nachgewiesen. Titer von 1:80 und höher oder ein 4facher Titeranstieg während der serologischen Verfolgsuntersuchung gelten als Hinweis für das Vorliegen einer Infektion mit *F. tularensis*. Diese Bakterien-spezies weist allerdings mit Brucellen, *Yersinia enterocolitica* 0:9 sowie *Proteus vulgaris* 0X19 Antigengemeinschaften auf, die zu serologischen Kreuzreaktionen führen und u. U. die serologische Diagnostik der Tularämie erschweren können.

Die getrennte Erkennung von Ig A-, IgM- und IgG-Antikörpern ist mittels ELISA-Test möglich. Weitere serologische Verfahren sind der indirekte Hämagglutinationstest und die Komplementbindungsreaktion.

Mikroskopie: Die mikroskopische Untersuchung von Ausstrichpräparaten oder Gewebeschnitten, jeweils gefärbt nach Gram, hat keinen großen diagnostischen Wert. Mittels fluoreszierender Antikörper ist dagegen ein Nachweis von *F. tularensis* möglich.

Kultur: Der kulturelle Erregernachweis erfordert infolge der hohen Infektiosität von *F. tularensis* die strenge Einhaltung besonderer Hygiene-Schutzmaßnahmen vonseiten des Labor Personals und sollte daher nur in entsprechend eingerichteten Laboratorien (L3) durchgeführt werden! Ein Nachweis von *F. tularensis* ist auch mittels PCR möglich.

Die Anzüchtung von *F. tularensis* ist nur unter Verwendung von Blut-Glukose-Zystin-Agar oder koagulierten Eidotternährböden möglich. Nach 2- bis 5-tägiger aerober Bebrütung bei 37 °C bilden sich 1–2 mm große, runde, feuchte, milchig-weiße Kolonien. Deren erste Identifizierung erfolgt mittels Gram-Färbung (dicht zusammen gelagerte, aber einzeln liegende, schwach angefärbte, gramnegative, zarte, kokkoide Stäbchen) und einer positiven Objektträgeragglutination mit monospezifischem *F. tularensis*-Antiserum. Die serologische Untersuchung erlaubt keine Unterscheidung der verschiedenen Biogruppen von *F. tularensis*, dies ist nur mittels Bunter Reihen möglich.

Biochemische Differenzierung: Stämme, die kein Glycerin spalten (trifft vorwiegend für Isolate in Europa, Iran und Japan zu) werden *F. tularensis* subsp. *holoartica* zugeordnet, während Stämme, die Glycerin spalten (trifft hauptsächlich für Isolate in Nordamerika zu) *F. tularensis* subsp. *tularensis* angehören.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Mittel der Wahl ist Streptomycin, täglich 0,5–1,0 g, mindestens 10–14 Tage lang (i.m.) verabreicht u. U. in

Kombination mit Doxycyclin, täglich 0,2 g oral. Auch Gentamicin (3–5 mg/kg/Tag) ist wirksam. Behandlung in jedem Falle bis mindestens 5 Tage nach der Entfieberung durchführen.

Resistenz

In toten Tieren kann der Tularämie-Erreger mindestens 133 Tage, in Tierhäuten mindestens 40 Tage vermehrungsfähig bleiben. Bis zu 5 Monaten kann *F. tularensis* in Oberflächenwasser bei +4 °C überleben.

Epidemiologie

Verbreitung

Das Vorkommen der Tularämie beim Menschen entspricht weitgehend der Verbreitung von *F. tularensis* bei Tieren. Die epidemiologisch wichtigsten Naturherde sind derzeit in den USA, in Japan und in Gebieten der ehemaligen UdSSR anzutreffen. Europäische Endemiegebiete sind vor allem in Schweden, in der ehemaligen CSSR, in Österreich, in der Schweiz und in Deutschland (Schleswig-Holstein, Mecklenburg, Mainfranken) bekannt. Jährlich werden in den USA ca. 300 Erkrankungen beim Menschen (Inzidenzrate 0,6–1,3/Million Einwohner) erfasst, in Deutschland sind es 2–3 Fälle (Inzidenzrate 0,02–0,06/Million Einwohner) pro Jahr.

Wirtsbereich / Reservoir

F. tularensis wurde bislang außer beim Menschen bei mehr als 125 Säugetierarten, aber auch bei Vögeln, Reptilien, Fischen und insbesondere bei Arthropoden nachgewiesen. Als die wichtigsten Erregerreservoirs gelten vor allem Hasen, Wildkaninchen, Mäuse, Ratten, Biber und Erdhörnchen.

Risikogruppen

Personen, wie z. B. Jäger, Wildbrethändler, die aufgrund ihrer Tätigkeit intensiven Kontakt mit Wildtieren (Hasen!) haben, sind besonders gefährdet, außerdem Menschen in ländlichen Gegenden.

Transmission / Vektoren

Die Ansteckung des Menschen mit *F. tularensis* erfolgt in den meisten Fällen durch direkten Kontakt mit Ausscheidungen, Blut oder Organen beim Aufbrechen, Zerlegen oder Abhäuten infizierter Tiere (Hasen!). Im amerikanischen Schrifttum werden zunehmend infizierte Katzen als direkte Ansteckungsquellen für den Menschen beschrieben. Außerdem ist die Erregerübertragung auf den Menschen durch Bisse oder Stiche blutsaugender Arthropoden möglich; ferner durch Inhalation von erregerhaltigem Staub, z. B. bei Verarbeitung von Getreide, das mit Sekreten und Exkreten infizierter Nager kontaminiert ist. Durch Verzehr von infizierten Hasen oder Wildkaninchen sowie durch Genuss von kontaminiertem Trinkwasser kann es ebenfalls zu einer Infektion mit *F. tularensis* kommen.

Prävention / Impfstoffe

Personen, die aufgrund ihrer Tätigkeit besonders gefährdet sind, sollten beim Umgang mit Wildtieren, insbesondere Hasen, stets arbeitshygienische Maßnahmen beachten. Verzehr nur von gekochtem bzw. durchgebratenem Hasen- oder Wildfleisch. Bei Untersuchung von Tularämie verdächtigem Material müssen im L3-Labor unbedingt die gesetzlich vorgeschriebenen Schutzmaßnahmen eingehalten werden. Schutzimpfungen sind möglich mittels LVS, ein attenuierter russischer *F. tularensis*-Stamm, aber im deutschsprachigen Raum derzeit nicht erforderlich.

Ausbruchmanagement

Bei Verdacht einer möglichen Ansteckung sind serologische Kontrolluntersuchungen, jeweils im Abstand von 8–10 Tagen angebracht (Titeranstieg). In „Risikojahren“ mit extremer Mäuseplage ist in Endemiegebieten die serologische und/oder bakteriologische Untersuchung erlegter Hasen zu empfehlen.

Meldepflicht

Nach § 7 des IfSG ist in Deutschland der direkte oder indirekte Nachweis von *F. tularensis* beim Menschen namentlich zu melden, soweit ein entsprechender Nachweis auf eine akute Infektion hinweist.

Der Nachweis der Tularämie bei Tieren unterliegt nach dem Tierseuchengesetz in Deutschland der Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzlaboratorium für die Epidemiologie der Zoonosen, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), Diederdorfer Weg 1, 12777 Berlin (Tel.: 030/8412-2220)
- Expertenlaboratorium: Bundesanstalt für Tierseuchenbekämpfung, Robert Koch Gasse 11, A 2340 Mödling/Österreich
- Konsiliarlabor für Tularämie, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, Neuherbergstr. 11, D-80937 München (Tel. 089/3168-2806) (Herr Oberfeldarzt Dr. Wolf Splettstößer)

Web-Adressen

- http://www.rki.de/cln_091/nn_264978/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/07__07.html

Schlüsselliteratur

1. Ohara Y, Sato T, Fujita, Uenoo T, Homma M (1991) Clinical manifestations of tularemia in Japan - Analysis of 1355 cases observed between 1924 and 1987. *Infection* 19:14–21
2. Pearson A (1998) Tularemia. In: Palmer SR, Soulsby L, Simpson D (eds) (1998) *Zoonoses*, Oxford University Press, pp 267–279
3. Wong JD, Shapiro DS (1999) Francisella. In: Murray PR (ed) *Manual of Clinical Microbiology*, 7th edn ASM Press, Washington, pp 647–651

Fröhsummer-Meningoenzephalitis (FSME)

- Fröhsummer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Fröhjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus

Fröhsummer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Fröhjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus

GÜNTHER SCHÖNRICH

Erreger

Synonym(e)

Russische Fröhjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus; fernöstlicher Subtyp des Fröhsummer-Meningoenzephalitis-Virus.

Erregerspezies

Fröhsummer-Meningoenzephalitis-Virus (abgekürzt: FSME-V)

Taxonomie

Das FSME-V (engl. tick-borne encephalitis virus) gehört zum Genus *Flavivirus* der Familie *Flaviviridae*. Es wird in einen europäischen, fernöstlichen und sibirischen Subtyp unterteilt.

Historie

Als Krankheitsbild wurde FSME erstmals 1931 in Österreich beschrieben. Dann kam es 1932 im fernöstlichen Teil Russlands zu einem Enzephalitis-Ausbruch. Weitere Fälle traten in den nächsten Jahren auf. Schließlich wurde 1937 das verantwortliche Virus aus menschlichem Gehirn isoliert und der Übertragungsweg (Zecken) aufgeklärt. In den folgenden Jahren wurde die weite Verbreitung des Virus in Europa und Asien erkannt.

Morphologie

FSME-V gleicht morphologisch dem Gelbfiebervirus.

Genom

Das Genom des FSME-V besteht aus einzelsträngiger RNA mit einer Länge von 10.477 Basen. Die Organisation des Genoms gleicht derjenigen des Gelbfiebervirus. GenBank-Nr.: M27157 (europäischer Subtyp), X07755 (fernöstlicher, sibirischer Subtyp), L40361 (sibirischer Subtyp).

Vermehrung

Nach dem Zeckenstich vermehrt sich das inokulierte Virus zunächst lokal in Endothelzellen, Makrophagen, Langerhans-Zellen und Granulozyten. Über das lymphatische System gelangen die Erreger in das Blut (erste Virämie). Nach weiterer Vermehrung im retikulo-endothelialen System (zweite Virämie) kann das Virus über das Gefäßendothel oder durch Infektion

von mobilen Zellen (Makrophagen, Dendritische Zellen) in das ZNS gelangen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Innerhalb eines FSME-V-Subtyps variiert die Aminosäuresequenz nicht mehr als bis zu 2,2 %. Dagegen ist diese Variabilität zwischen den Subtypen naturgemäß größer (5,6 %). In einigen Studien wird dem fernöstlichen Subtyp eine größere Virulenz im Menschen zugeschrieben als den anderen. Tierexperimente unterstützen diese Annahme. Außerdem gibt es Hinweise, dass der sibirische Subtyp einen chronisch-progressiven Krankheitsverlauf verursachen kann, während dies für den europäischen Subtyp nicht beobachtet wird.

Erkrankung

Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Synonym(e)

Zentraleuropäische Zeckenzephalitis (Infektion mit dem europäischen FSME-V-Subtyp); Russische Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis (Infektion mit dem fernöstlichen FSME-V-Subtyp).

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 7–14 Tage, in Einzelfällen bis zu 28 Tage.

Leitsymptome

Das klinische Erscheinungsbild von FSME ist nicht charakteristisch, sodass letztlich die Ergebnisse des virologischen Labors für die Diagnosestellung entscheidend sind.

Symptome

Die meisten Infektionen mit dem europäischen FSME-V Subtyp verlaufen inapparent. Nur bei 5–30 % der Infektionen treten grippeähnliche Symptome auf mit Fieber (< 38 °C), Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Erbrechen („Sommergrippe“). Diese 1. Phase der Krankheit dauert 4–6 Tage. Danach lassen die Beschwerden für ungefähr 2–3 Tage nach (in Einzelfällen bis zu 21 Tage). In der 2. Phase der Erkrankung, die nur 20–30 % der Patienten erleiden, stellen sich hohes Fieber (bis > 40 °C), starkes Krankheitsgefühl und Meningitis-Symptome ein. Es können Zeichen der Enzephalitis hinzu kommen (Meningoenzephalitis, in ca. 30–40 % der Fälle mit einer 2. Phase). Vor allen Dingen bei älteren Patienten kann sich zusätzlich eine Myelitis oder Radikulitis entwickeln (Gefahr der Bulbärparalyse und Phrenikusparese). In diesen schweren Fällen (ca. 10 % der Fälle mit einer 2. Phase) beträgt die Letalität ungefähr 1–2 % und die Gefahr von bleibenden Schäden besteht. Extrapyramidale und zerebelläre Symptome können oft noch Monate nach Rekonvaleszenz persistieren. Gewöhnlich kommt es aber selbst bei schweren Verläufen zur völligen Heilung ohne bleibende neurologische Ausfälle. In 10–20 %

der schwereren Verläufe muss jedoch mit bleibenden psychomotorischen Defekten gerechnet werden. Paraplegien, Tetraplegien und Paresen der Schultergürtel- und Kopfmuskulatur sind als prognostisch ungünstige Zeichen zu werten. Insgesamt betrachtet, sind die Krankheitsbilder Paresen und bleibenden Schäden bei Erwachsenen ausgeprägter als bei Kindern.

Durch den fernöstlichen FSME-V-Subtyp hervorgerufene Erkrankungen beginnen weniger akut. Die Letalität (5–40 %) ist jedoch wesentlich höher als bei dem europäischen Subtyp. Einen weiteren Unterschied stellt die Tatsache dar, dass hier infizierte Kinder schwerer erkranken als Erwachsene. Auch die Rate der bleibenden neurologischen Schäden ist mit 30–60 % höher. Der sibirische Subtyp des FSME-V verursacht Krankheitsverläufe (Letalität von 1–3 %), die weniger schwer sind als beim fernöstlichen aber schwerer als beim europäischen Subtyp verlaufen. Ähnlich wie bei dem fernöstlichen Subtyp werden chronische Infektionsverläufe beobachtet.

Pathophysiologie

Der erste Fieberanstieg ist auf die Virämie zurückzuführen, während der zweite Fiebergipfel dann auftritt, wenn das Stadium der ZNS-Infektion erreicht ist. Das Gehirn verändert sich ödematös. Vereinzelt treten umschriebene Blutungen auf. Die beobachtete Lähmung der oberen Extremitäten lässt sich mit der hohen Empfindlichkeit der anterioren motorischen Rückenmarkszellen im Halswirbelbereich für Virus-assoziierte zytopathogene Mechanismen erklären.

Immunantwort

Gegen das Glykoprotein der Hülle werden hämagglutinationshemmende und neutralisierende Antikörper gebildet. In der Regel werden zunächst IgM-Antikörper produziert und erst danach IgG-Antikörper. Auch eine zelluläre Immunantwort wird generiert.

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der durch Flaviviren hervorgerufenen neurologischen Symptome umfasst viele andere virale Erreger. Häufig sind Enteroviren als Ursache anzuschuldigen. In Nordamerika sind das West-Nil-Virus und das St.-Louis-Enzephalitis-Virus wichtige Enzephalitis-Erreger. Auch an die therapierbare Herpes-Enzephalitis (Herpes-simplex-Virus) muss gedacht werden, obwohl sie nur selten auftritt. Andere Herpesviren können vor allem bei immunsupprimierten Patienten eine ZNS-Symptomatik verursachen. Darüber hinaus kommen als Ursache einer Meningitis bzw. Enzephalitis Masern-, Mumps-, Röteln- und Influenzaviren in Betracht. Epidemiologische Hinweise wie Jahreszeit und Wohnort in einem bekannten Endemiegebiet erleichtern die Diagnose.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum, Plasma, Liquor.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnose wird in der Regel aufgrund des Nachweises von virusspezifischen IgM- und IgG-Antikörpern im Serum und ggf. im Liquor (bei ca. 50 %) durch das ELISA-Verfahren gestellt. Meist sind schon in der ersten Krankheitsphase virusspezifische IgM-Antikörper im Serum nachweisbar. Bei zunächst negativem Test und weiterbestehendem klinischen Verdacht empfiehlt sich die Testwiederholung nach etwa 1 Woche. In der zweiten Krankheitsphase werden dann in der Regel sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper gefunden. Andere serologische Testverfahren wie KBR und HHT spielen keine Rolle mehr. Die Virusisolierung aus dem Blut von Infizierten und der Nachweis mittels RT-PCR gelingen nur in der virämischen Phase und sind für die Routinediagnostik daher meist bedeutungslos (bei Arztkonsultation ist die virämische Phase in der Regel schon vorbei). In der zweiten Erkrankungsphase kann eventuell im Liquor mittels RT-PCR virale Nukleinsäure gefunden werden.

Befund / Interpretation

Berücksichtigt werden müssen mögliche Kreuzreaktionen durch Antikörper gegen andere Flaviviren. Diese können durch Neutralisations-Testverfahren ausgeschlossen werden, die allerdings nur Speziallaboratorien durchführen. Bei der Befundinterpretation muss auch daran gedacht werden, dass FSME-Impfungen zu lange Zeit nachweisbaren Spiegeln von FSME-V-spezifischen IgM-Antikörpern führen können. Bei Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus nach FSME-Impfung können FSME-V-reaktive IgM-Antikörper auftreten, die nicht auf eine FSME zurückzuführen sind.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Es kommen nur supportive Maßnahmen (z. B. strenge Bettruhe) in Betracht, da eine spezifische antivirale Therapie nicht zur Verfügung steht.

Epidemiologie

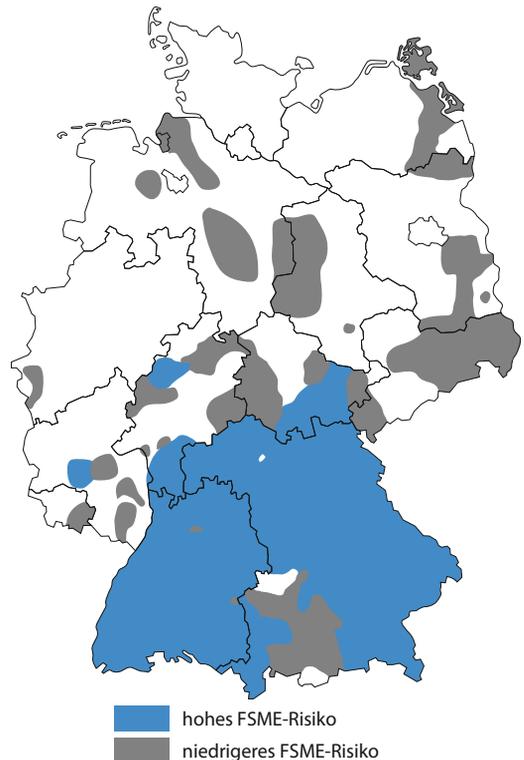
Verbreitung

Weltweit treten mehr als 10.000 Krankheitsfälle jährlich auf. Besonders Russland ist betroffen. Damit ist das FSME-V nach dem Japanische Enzephalitis-Virus der zweithäufigste Krankheitserreger unter den neurotrophen Flaviviren.

Das Verbreitungsgebiet des europäischen Subtyps erstreckt sich bis zum Ural im Osten, über Finnland und Schweden im Norden, nach Deutschland und Frankreich im Westen bis herunter nach Italien, Griechenland und dem ehemaligen Jugoslawien im Süden. Im

Unterschied zu den Erregern der Lyme-Borreliose (*Borrelia burgdorferi*) wird das FSME-V nur in bestimmten Risikogebieten gefunden. Die topographische Darstellung der FSME-Risikogebiete in Deutschland (Angabe auf Landkreisebene) beruht größtenteils auf einer speziellen Fallsammlung von FSME-Erkrankungen und wird ständig aktualisiert (Robert-Koch-Institut in Berlin in enger Kooperation mit den betroffenen Bundesländern). Naturherde mit hohem Risiko befinden sich überwiegend in Baden-Württemberg und Bayern. Solche mit niedrigem Risiko liegen in Hessen, Rheinland-Pfalz und Thüringen (► Abb. 1). FSME stellt eine endemische Erkrankung dar, die hauptsächlich in den Sommermonaten auftritt. Die hier herrschenden Temperaturen und die Feuchtigkeit fördern die Aktivität der Zecken. Besonders waldreiche Flusstäler sind potentielle Zeckengebiete. Oberhalb von 1.000 Metern ist keine Zeckengefahr mehr gegeben. In Zentraleuropa gibt es zwei Häufigkeitsgipfel der FSME-Infektion: April/Mai/Juni und September/Oktober. Der Erkrankungsgipfel hinkt entsprechend etwa 3–4 Wochen hinterher. Begünstigt wird die Zeckenvermehrung durch milde Winter und feuchte Sommer.

Der fernöstliche Subtyp kommt im asiatischen Russland, nordöstlichen Teil Chinas, nördlichen Teil Japans (Hokkaido) und in Sibirien vor. Der sibirische Subtyp



■ Abb. 1. FSME-Risikogebiete

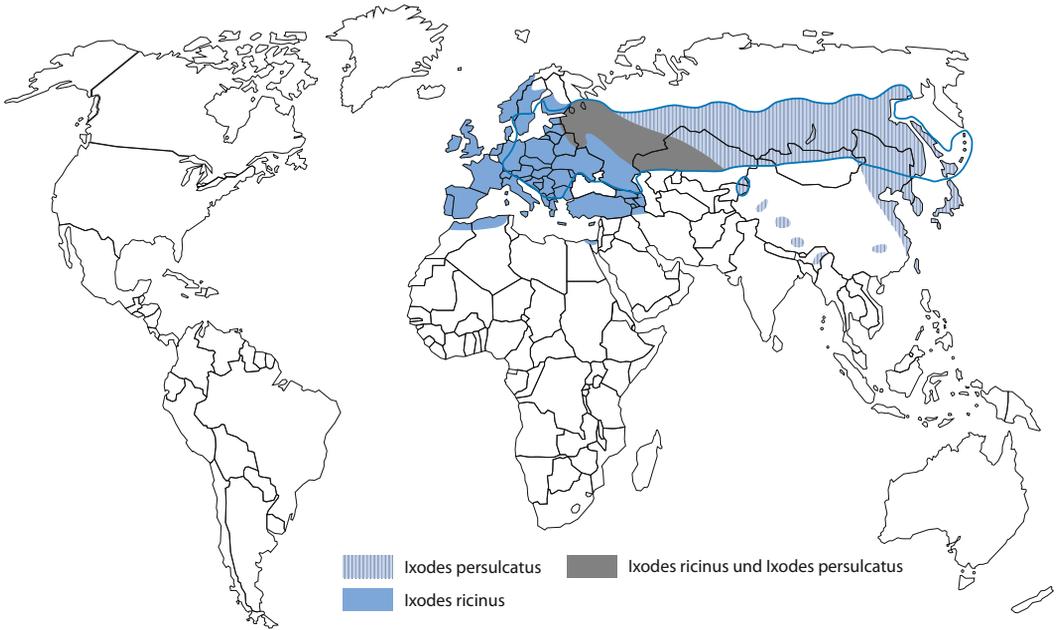


Abb. 2. Verbreitung von *Ixodes ricinus* (Vektor des europäischen FSME-V Subtyps) und *Ixodes persulcatus* (Vektor des sibirischen und fernöstlichen FSME-V Subtyps). Die blaue Linie umgrenzt das Gebiet, in dem fokale Herde von FSME vorkommen.

des FSME-V findet sich im östlichen Teil des europäischen Russlands und in Westsibirien. Damit überlappt sein Verbreitungsgebiet im Westen mit dem des europäischen und im Osten mit dem des fernöstlichen Subtyps (► Abb. 2).

Wirtsbereich / Reservoir

Natürliche Wirte für alle 3 Subtypen des FSME-V sind kleine Nagetiere. Für den europäischen Subtyp sind es vermutlich Mitglieder der Familie *Muridae* (*Apodemus flavicollis*).

Risikogruppen

Das Infektionsrisiko ist für Personen am höchsten, die permanent in FSME-Endemiegebieten wohnen bzw. dort beruflich tätig sind (Land- und Forstwirtschaft). Aber auch Freizeitaktivitäten (Wandern, Campen, etc.) in Endemiegebieten können selbst bei kurzer Aufenthaltsdauer zur Infektion führen. Die Zeckensaison dauert etwa von März bis Oktober. Außerhalb dieser Zeitspanne besteht an warmen Tagen ein geringes Restrisiko.

Transmission / Vektoren

Das Auftreten der Infektionen mit FSME spiegelt die relativ konstante geografische Verteilung der Hauptvektoren wieder. Der fernöstliche und der sibirische Subtyp werden durch *Ixodes persulcatus* (Taigazecke) übertragen. Im Falle des europäischen Subtyps der FSME-V ist dies die Schildzecke *Ixodes ricinus* (ge-

meiner Holzbock). *Ixodes ricinus* hat für jedes Lebensstadium unterschiedliche Wirte (Larvenstadium: Kleinsäuger, Eidechsen, Vögel; Nymphenstadium: Igel, Eichhörnchen, Mäuse, Vögel und der Mensch; adultes Stadium: u. a. Füchse, Ziegen, Schafe, Rehe, Hasen, Rinder). Um einen Wirt zu erreichen, kriechen Zecken an Pflanzen hoch, jedoch in der Regel nicht höher als 50 cm bis 70 cm. Es trifft also nicht zu, dass Zecken sich aus der Höhe von Bäumen auf ihre Opfer fallen lassen. Außerdem benötigen Zecken für ihren Lebenszyklus eine Mindesttemperatur von 7–8 °C und eine relative Luftfeuchtigkeit von mehr als 80 %. In der Regel entstehen solche Umweltbedingungen in Deutschland im Frühjahr, Frühsommer und Herbst. In Gebieten, in denen das FSME vom europäischen Subtyp endemisch ist, ist etwa 1–5 % der Vektoren durchseucht. Viel häufiger sind Zecken mit dem Bakterium *Borrelia burgdoferi* infiziert (10–35 %), welches die Lyme-Borreliose hervorruft. Nach dem Zeckenstich gelangen die Viren über den infizierten Speichel in das Blut des Wirtes. Etwa 10–20 % aller FSME-Infektionen werden nicht durch Zeckenstich, sondern über Rohmilchprodukte von infizierten Kühen, Schafen und Ziegen übertragen. Dieser Infektionsweg ist jedoch in Deutschland ohne praktische Bedeutung. Laborinfektionen kommen ebenfalls vor.

Prävention / Impfstoffe

Der sicherste Infektionsschutz besteht darin, Zeckenhabitate zu meiden. Bei einem Aufenthalt in Risikoge-

bieten sollte lange Kleidung getragen werden. Diese sollte hell sein, damit herumwandernde Zecken besser erkannt werden können. Repellentien wie beispielsweise Autan haben eine zeitliche begrenzte Wirkung (2 Stunden) gegen Zecken. Nach Risikoaufenthalt sollte der Körper nach Zecken abgesucht werden (bevorzugte Lokalisationen: unter den Armen, im Nacken, am Haaransatz des Kopfes und generell an dünnen, gut durchbluteten Hautpartien).

Zecken, die sich mit ihrem Halteapparat bereits in der Haut verankert haben, sollten möglichst rasch entfernt werden. Mit einer Zeckenzange oder Pinzette wird die Zecke möglichst hautnah gefasst und vorsichtig – nach leichtem Hin- und Herhebeln – herausgezogen. Danach sollte die Einstichstelle desinfiziert werden. Die Verwendung von Öl, Wachs oder Nagellack, um die Zecke zu ersticken, sind obsolet (Gefahr der vermehrten Erregerausschüttung). Die Wunde sollte sofort nach Entfernung der Zecke desinfiziert werden.

Die FSME-Impfung ist eine Indikationsimpfung für Risikogruppen (s. o.). Zurzeit sind vier Impfstoffe verfügbar. Neben zwei russischen Impfstoffen, die den fernöstlichen Subtyp enthalten, gibt es zwei Vakzine, welche in Europa zugelassen sind und auf dem europäischen Subtyp basieren (FSME-IMMUN von Baxter; Encepur von Novartis). Die Impfung mit dem europäischen Subtyp schützt sehr wahrscheinlich auch vor Infektionen mit dem fernöstlichen Subtyp. Für die Impfung wird ein komplettes, durch Formalin inaktiviertes Virus verwendet, welches in Kulturen von embryonalen Hühnerfibroblasten angezüchtet und anschließend gereinigt wurde. Als Adjuvans enthält der Impfstoff Aluminiumhydroxid. Drei Impfungen sind für einen vollständigen Impfzyklus notwendig, wobei die Effizienz des Impfschutzes bei 95 % bis 99 % liegt. Auffrischimpfungen sollten alle 3 bis 5 Jahre durchgeführt werden. Früher beobachtete Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Fieber, Abgeschlagenheit) treten heute kaum mehr auf, da die Vakzine nun durch einen Ultrazentrifugationsschritt hochaufgereinigt wird. An einer weiteren Verbesserung der Impfstoffe wird gearbeitet. Die Durchimpfungsrate der österreichischen Bevölkerung ist die höchste in ganz Europa und beträgt etwa 86 %. Dadurch konnte die Zahl der FSME-bedingten Hospitalisierungen um 90 % gesenkt werden.

Die postexpositionelle Gabe von FSME-spezifischem Hyperimmunglobulin (passive Impfung) wird „generell nicht empfohlen“ (STIKO) und von Herstellerseite in Deutschland nicht mehr angeboten. Berichte über schwere Krankheitsverläufe nach zu später postexpositioneller passiver Immunisierung liegen vor. Der zugrunde liegende Mechanismus ist möglicherweise eine Verstärkung der Infektion durch die verabreichten Antikörper (Immunoenhancement).

Ausbruchmanagement

Wenn FSME in Regionen beobachtet wird, die bislang

nicht als Risikogebiet eingestuft wurden, dann müssen weiterführende epidemiologische Untersuchungen eingeleitet werden. Darüber hinaus sollten die Ärzte dieser Regionen ausführlich über FSME informiert und weitergebildet werden.

Meldepflicht

Nach § 7 Abs. 1 Nr. 14 Infektionsschutzgesetzes (IfSG) muss das Labor dem Gesundheitsamt jeden direkten oder indirekten (serologischen) Nachweis von FSME-V durch das Labor dann namentlich melden, wenn er auf eine akute Infektion hinweist. Darüber hinaus stellt das Gesundheitsamt gemäß § 25 Abs. 1 IfSG ggf. eigene Ermittlungen an. Das Gesundheitsamt übermittelt gemäß § 11 Abs. 1 IfSG an die zuständige Landesbehörde nur Erkrankungs- oder Todesfälle und Erregernachweise der Falldefinition gemäß § 4 Abs. 2. Weiterführende Informationen zum IfSG und zur Falldefinition sind auf der unten aufgeführten Web-Adresse des Robert-Koch-Instituts zu finden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Fröhsommer-Meningoenzephalitis (FSME), Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin, Tel. +49 30 18754-2370 oder -2321, E-Mail: niedrigm@rki.de
- Nationales Referenzlabor für durch Zecken übertragene Krankheiten (NRL-ZüK), Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Standort Jena, Naumburger Str. 96a, 07743 Jena, Tel. +49 3641 804-248, E-Mail: jochen.suess@fli.bund.de

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut (RKI): <http://www.rki.de/>
- Gesellschaft für Virologie: <http://www.g-f-v.org/>
- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.: <http://www.dvv-ev.de/>
- Centers for disease control and prevention (Informationen zu durch Zecken übertragene Enzephalitiden): <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/>
- Veterinary Public Health (Tierärztliche Hochschule Hannover): http://www.veterinary-public-health.de/home_d/aufgaben/zoonosen/
- WHO World Health Organization (Aktuelles über Infektionskrankheiten, Empfehlungen und Programme der WHO): <http://www.who.int/>

Schlüsselliteratur

1. Gubler DJ, Kuno G, Markoff L (2007) Flaviviruses. In: Knipe, DM, Howly, PM (eds) Fields Virology (5th edition), Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, pp 1153–1252
2. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T (2009) Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. J Gen Virol 90:1781–1794
3. Schoub BD, Blackburn NK (1995) Flaviviruses In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD, Mortimer P (eds) Principles and practice of clinical virology, 6th ed (2009) Chichester: John Wiley, pp 669–698

FSME-Virus

- ▶ Fröhlsommer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Fröhlsommer-Sommer-Enzephalitis-Virus

Fünftagefieber

- ▶ Bartonella
- ▶ Rickettsien

Fusariose

- ▶ Fusarium

Fusarium

REINHARD KAPPE, DAGMAR RIMEK

Erreger

Synonym(e)

F. solani, Teleomorph: *Nectria haematococca*; *F. verticillioides* = *F. moniliforme*, Teleomorph: *Gibberella moniliformis*.

Erregerspezies

F. solani, *F. oxysporum*, *F. verticillioides*, *F. proliferatum*. Die Gattung *Fusarium* enthält über 20 weitere, als Infektionserreger in der Humanmedizin weitaus seltene Arten.

Taxonomie

Abteilung: *Ascomycota*; Klasse: *Euascomycetes*; Ordnung: *Hypocreales*; Familie: *Hypocreaceae*; Gattung: *Fusarium*.

Die Taxonomie auf Spezies-Ebene wurde in den letzten Jahren aufgrund molekulargenetischer Untersuchungen der ITS-rDNA, der 28S-rDNA, der mitochondrialen DNA und der Sequenz des Beta-Tubulins neu definiert. Danach werden mehr als 20 Spezies unterschieden. Bei *F. oxysporum* und *F. solani* wurden mehrere Varianten beschrieben, sodass beide Arten als Spezies-Komplex anzusehen sind.

Historie

In der ehemaligen UdSSR starben 1944–1947 mehr als 100.000 Menschen an einer Nahrungsmittelvergiftung durch verschimmeltes Getreide. Die Erkrankung war eine Mykotoxikose verursacht durch Toxine von *F. sporotrichoides* und *F. poae*.

Der erste Fall einer disseminierten invasiven Fusariose wurde 1973 von Cho et al. bei einem Kind mit einer akuten lymphatischen Leukämie beschrieben.

Morphologie

Histologisch finden sich bei invasiver Fusariose im Wirtsgewebe radiär wachsende, hyaline, septierte, sich spitzwinklig (30–50°) verzweigende Myzelien einheitlichen Kalibers (3–4 µm). Diese sind anfärbbar mit der Grocott-Gomori-Versilberung oder dem Perjodsäure-Schiff-Reagenz (PAS). Ohne Immunhistologie sind die Hyphen nicht von *Aspergillus* und *Scedosporium* (*Pseudallescheria*) unterscheidbar.

In der Kultur wachsen nach 3–5 Tagen bei 37 °C auf Sabouraud-Glukose-Agar weißliche Kolonien mit reichlich Luftmyzel.

- *F. solani*: Rückseite der Kultur grün bis bläulich-braun. Mikroskopische Merkmale: Die Traghyphen (Konidiophoren) entspringen seitlich vom Luftmyzel. Nach wenigen Tagen finden sich massenhaft einzeln terminal an einer Traghyph gebildete, kleine, längliche Mikrokonidien (1–3 µm). Nach 5–10 Tagen treten zahlreiche terminale oder interkalare, glatt- oder rauwandige, einzeln oder paarweise liegende Chlamydosporen auf. Nach 10–30 Tagen werden charakteristische Makrokonidien auf kürzeren, verzweigten Konidiophoren gebildet. Diese sind spindelförmig, leicht gebogen, zugespitzt und 3- bis 5-zellig.
- *F. oxysporum*: Das weiße Luftmyzel wird meist nach wenigen Tagen purpurfarben. Rückseite der Kultur farblos bis dunkelblau oder dunkelpurpurn. Mikroskopische Merkmale: Die Konidiophoren sind kurze, einzelne, seitliche Monophialiden am Luftmyzel. Mikrokonidien, Chlamydosporen und Makrokonidien unterscheiden sich nicht von denjenigen bei *F. solani*.

Genom

Fusarium spp. sind eukaryonte Organismen mit 6–9 Chromosomen (0,4–6,5 Mb) und einer Genomgröße von ca. 27–30 Megabasenpaaren. Da Fusarien in der Pflanzenpathologie eine große Rolle spielen, sind die Sequenzen einer Reihe von Genen und Proteinen bekannt.

Vermehrung

In vitro zeichnen sich die humanpathogenen Fusarien durch rasches Wachstum aus.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

F. solani und *F. oxysporum* sind in Risikogruppe 2 eingeordnet. Ein Grund für die Humanpathogenität dieser beiden Arten ist ihre Fähigkeit bei 37 °C zu wachsen. Fusarien sind in der Lage, Gewebe und Gefäßwände zu penetrieren und verursachen hämorrhagische Gewebeeinfarke und Nekrosen. Fusarien können verschiedene Mykotoxine bilden, z. B. Trichothecene. Ob diese eine Rolle bei der invasiven Fusariose spielen, ist unbekannt.

Erkrankungen

1. Fusariose

Synonym(e)

Invasive *Fusarium*-Infektion.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der Fusariose ist unbekannt.

Leitsymptome

Fieber, knötchenartige, hämorrhagische Hautläsionen, Pneumonie.

Symptome

Die klinischen Symptome entsprechen weitestgehend denen der invasiven Aspergillose: antibiotikarefräres Fieber und Pneumonie. Im Gegensatz zur Aspergillose zeigen sich in ca. 75 % der Fälle multiple schmerzhaft papuläre Hautläsionen z. T. mit zentraler Nekrose. Prädilektionsstellen sind die Extremitäten. In ca. 50 % werden Fusarien aus Blutkulturen angezüchtet. Seltene Symptome sind Sinusitis, Endokarditis, Myokarditis, Osteomyelitis, Zellulitis, Myositis und Meningoenzephalitis.

Auch Katheterinfektionen können auftreten, die als zentralvenöse Katheterinfektion oder als Peritonitis bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) verlaufen können.

Pathophysiologie

Die invasive Fusariose beginnt nach Inhalation der Sporen primär in der Lunge, von wo aus der Pilz hämatogen in andere innere Organe und die Haut disseminiert. Auch der Gastrointestinaltrakt oder die Haut können als Eintrittspforten dienen. Die Schwere des Krankheitsbildes hängt vom Ausmaß der Immunsuppression ab.

Immunantwort

Makrophagen bilden die erste Reihe der Immunabwehr, Granulozyten die zweite. Beide Zelltypen verhindern das Wachstum der Pilzhypen; die Makrophagen unterbinden darüber hinaus das Auskeimen der Pilzsporen.

Differenzialdiagnose

Invasive pulmonale und disseminierte Aspergillose, Scedosporiose, Zygomycose. Die Klärung der Differenzialdiagnose wird erst bei erfolgreicher Kultur möglich.

2. Lokalisierte Fusarium-Infektion

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Keratitis, Onychomykose, Hautläsionen.

Symptome

Am Auge finden sich Keratitis und Endophthalmitis;

an der Haut kutane und subkutane Infektionen bei Verbrennungswunden oder Hautulzera, an den Nägeln eine Onychomykose.

Pathophysiologie

Bei Immunkompetenten entstehen nach traumatischer Inokulation lokalisierte Pilzherde.

Immunantwort

Keine Daten verfügbar.

Differenzialdiagnose

Auge: Keratitis durch andere Schimmelpilze, Herpesvirus-Infektion; Haut: Verletzungsmykosen durch andere Schimmelpilze, Sporotrichose, Eumyzetom; Nagelmykose durch Dermatophyten.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Hautbiopsien, Blutkulturen, Katheterspitzen, Hornhaut vom Auge, Glaskörperpunktat, Nagelmateriale, Peritonealflüssigkeit.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Die histologische Untersuchung von Biopsiematerial befallenen Gewebes erlaubt die Diagnose Hyalohyphomykose (z. B. Aspergillose, Fusariose, Scedosporiose). Auch die Calcofluorweiß-Färbung stellt die Hyphen dar.

Kultur: Das Untersuchungsmaterial wird auf Sabouraud-Glukose-Agar-Platten mit antibakteriellen Zusätzen ausgestrichen und 3 Wochen bei 28 °C und bei 37 °C inkubiert. Nach 3–5 Tagen wachsen weißliche Kolonien mit reichlich Luftmyzel. Die Speziesidentifizierung ist schwierig und erfolgt mikromorphologisch oder molekulargenetisch.

Antigen- und Antikörpernachweise sind nicht verfügbar. Über die Entwicklung spezieller Nukleinsäurenachweisverfahren gibt es Berichte, bisher ist aber kein kommerzieller Test verfügbar.

Befund / Interpretation

Fusarien treten im mikrobiologischen Labor in der Kultur häufiger als Kontaminanten denn als ätiologisch relevante Erreger auf. Daher sind vor jeder Speziesbestimmung eines Isolates der klinische Hintergrund und Ergebnisse weiterer mikrobiologischer Untersuchungen zu berücksichtigen. Der mikroskopische Nachweis von Pilzhypen erlaubt die Diagnose Hyalohyphomykose. Erst die kulturelle Anzucht bestätigt eine Fusariose. Speziesbestimmung und Sensibilitätstestung haben bei invasiven Fusariosen therapeutische Konsequenzen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine allgemein gültige Therapieempfehlung gibt es nicht. Amphotericin B in hohen Dosen war lange Zeit

das Standardmittel, Alternativen sind die neueren Triazole Voriconazol und Posaconazol. Die klinische Erfolgsrate ist dennoch gering, die Letalität der invasiven Fusariose liegt bei über 75 %.

Resistenz

Die Fusarien zeichnen sich durch eine geringe *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber den meisten Antimykotika aus. *F. solani* ist die resistenste Art. Amphotericin B zeigt die höchste Aktivität *in vitro*. Die neueren Triazole Voriconazol, Ravuconazol und Posaconazol zeigen speziesabhängige, z. T. fungizide Aktivität gegenüber non-solani *Fusarium*-Spezies.

Epidemiologie

Verbreitung

Fusarium spp. sind weltweit verbreitete Pflanzenpathogene oder leben als Saprophyten auf abgestorbenen Pflanzenteilen, auf Getreidesamen, im Erdboden und im Wasser. Fusarien stellen zusammen mit Cladosporium-, Alternaria- und Aspergillus-Arten einen Großteil des „Myko-Planktons“ der Luft. Die Fusariose ist mittlerweile bei neutropenischen Patienten der Hämato-Onkologie die zweithäufigste invasive Schimmelpilzinfektion nach der Aspergillose.

Wirtsbereich / Reservoir

Das größte Reservoir für invasive Fusariosen stellen *Fusarium*-Sporen in der Luft dar. Quellen können aber auch die besiedelte Haut oder kontaminierte Wassersysteme im Krankenhaus sein. Bei lokalisierten Infektionen spielen besiedelte Pflanzenteile die größte Rolle.

Risikogruppen

Lokalisierte Infektionen wie Keratitis: Gärtner, Waldarbeiter.

Invasive, disseminierte Fusariose: Immunsupprimierte Patienten, z. B. nach zytotoxischer Chemotherapie oder Steroidbehandlung, mit Agranulozytose, Leukämie, AIDS; Patienten mit intravenösen oder intraperitonealen Dauerkathetern, Verbrennungspatienten.

Transmission / Vektoren

Infektionen am Auge entstehen nach Mikrotraumata der Hornhaut durch Verletzung mit Pflanzenteilen. Bei invasiven Fusariosen werden aerogen verbreitete Mikrokonidien inhaled oder sie gelangen nach Besiedlung von Haut oder Kathetern in den Blutkreislauf.

Prävention / Impfstoffe

Zur Prävention von Augeninfektionen sollten bei Arbeiten mit Verletzungsgefahr durch Pflanzenteile Schutzbrillen getragen werden.

Zur Vermeidung invasiver Fusariosen sollten Hochrisikopatienten, z. B. Knochenmarktransplantierte in

der Phase der Neutropenie, die Inhalation von *Fusarium*-Konidiosporen vermeiden. Dies ist in Räumen, die mit HEPA-Luftfiltern ausgestattet sind, gewährleistet. Bei unumgänglichem Transport für diagnostische Maßnahmen muss die Passage durch stark konidienhaltige Luft (wie sie z. B. bei Baumaßnahmen entsteht) vermieden werden, bzw. die Patienten müssen einen Mundschutz tragen. Sorgfältige Pflege von Langzeitkathetern unter sterilen Kautelen.

Ausbruchsmanagement

Die Erkrankung ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar. Bei Ausbrüchen im Krankenhaus sollte eine Quellensuche und -elimination erfolgen. Ursache können z. B. Sporen aus der Luft bei Baumaßnahmen oder kontaminierte Wassersysteme sein.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für die *Fusarium*-Infektion in Deutschland keine Meldepflicht. Im Rahmen gehäuft auftretender nosokomialer Infektionen (gleichzeitig in einem Stationsbereich zwei oder mehr Fusariosen) besteht eine nicht namentliche Meldepflicht an das zuständige Gesundheitsamt.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen, Prof. Dr. med. Uwe Groß, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätskliniken Göttingen, Kreuzbergerring 57, 37075 Göttingen, Tel.: 0551-39 5801/7099, Fax: 0551-39 5861, E-Mail: ugross@gwdg.de
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, PO Box 85167, NL-3508 AD Utrecht, The Netherlands. Phone: +31-30-2122600, fax +31-30-2512097, E-Mail: info@cbs.knaw.nl

Web-Adressen

- DoctorFungus Corporation: <http://www.doctorfungus.org/thefungi/fusarium.htm>
- Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen: <http://www.nrz-mykosen.de/>
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, Niederlande: <http://www.cbs.knaw.nl>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, pp 681–705
2. Kappe R, Rimek D (2009) Hyalohyphomyzeten. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg.) Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 673–687
3. Torres HA, Raad II, Kontoyannis DP (2003). Infections caused by *Fusarium* species. J Chemother 15 (Suppl 2):28–35
4. Verweij PE, Brandt ME (2007) Aspergillus, *Fusarium* and other opportunistic moniliaceous fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology, vol 2, 9th edn. ASM Press, Washington DC, Chapter 121

Fusobacterium

HEINRICH K. GEISS, ARNE C. RODLOFF

Erreger

Erregerspezies

F. alocis, *F. gonidiaformans*, *F. mortiferum*, *F. naviforme*, *F. necrogenes*, *F. necrophorum* (ssp. *necrophorum*, ssp. *funduliforme*), *F. nucleatum* (ssp. *animalis*, ssp. *fusiforme*, ssp. *nucleatum*, ssp. *polymorphum*, ssp. *vincentii*), *F. periodonticum*, *F. russii*, *F. ulcerans*, *F. varium*, (*F. canifelinum*, *F. perfoetens*, *F. simiae*)

Taxonomie

Phylum: *Fusobacteriales*; Familie: *Fusobacteriaceae*; Genus: *Fusobacterium*

Historie

In der letzten Dekade des 19. Jahrhunderts wurden von zahlreichen Wissenschaftlern (Bang, Löffler, Miller, Plaut, Schmorl, Vincent, Veillon und Zuber) spindelförmige und fusiforme Stäbchenbakterien aus dem Mund von gesunden und erkrankten Menschen sowie von verschiedenen Tierarten beschrieben. Die meist pleomorphen Bakterien wurden verschiedenen Spezies zugeordnet, bis 1923 von Knorr für obligat anaerobe gramnegative fusiforme Stäbchenbakterien der Gattungsnamen *Fusobacterium* innerhalb der Familie der Bacteroidaceae vorgeschlagen wurde. Derzeit gehören zu dieser Gattung 11 humanpathogene Arten (*F. perfoetens* wurde bislang ausschließlich im Stuhl von Schweinen, *F. simiae* aus dem Mund von Makaken und *F. canifelinum* aus dem Oropharynx von Hunden und Katzen isoliert). Bei den beiden Spezies *F. necrophorum* und *F. nucleatum* sind zudem mehrere Subspezies beschrieben, deren endgültige taxonomische Stellung ebenfalls noch nicht endgültig geklärt ist. Der ursprünglich beschriebene Biotyp C von *F. necrophorum* der zwischenzeitlich als eigene Spezies *F. pseudonecrophorum* eingeordnet wurde, ist identisch mit *F. varium*.

Morphologie

Fusobakterien sind gramnegative, obligat anaerobe, unbewegliche, nicht sporenbildende, schlanke, 0,2–0,3 µm breite, spindelförmige Stäbchen mit einer wechselnden Länge von 0,5–10 µm. *F. nucleatum* hat spitz zulaufende Enden und zeigt im mikroskopischen Präparat aufgrund zahlreicher intrazellulärer Granula ein gekörntes Aussehen. *F. periodonticum* hat eine vergleichbare Morphologie, während *F. naviforme* kahnförmig imponiert. Zellen von *F. necrophorum* sind pleomorph, oft gekrümmt mit teilweise sphärischen Ausstülpungen, es kommt häufig zu filamentösen Formen (bis zu 70 µm Länge).

Genom

F. alocis X55406, *F. gonidiaformans* X55410, *F. mortife-*

rum AJ867033, *F. naviforme*, *F. necrogenes* AJ867034, *F. necrophorum* (ssp. *necrophorum* AY372007, ssp. *funduliforme* AY972049), *F. nucleatum* (ssp. *animalis* AJ810279, ssp. *fusiforme* X55403, ssp. *nucleatum* NC_003454, ssp. *polymorphum* AF287812, ssp. *vincentii* NZ_AABF02000302), *F. periodonticum* AJ810271, *F. russii* X55409, *F. ulcerans* X55412, *F. varium* AJ867035.

Vermehrung

Ein Vermehrung von *Fusobacterium* spp. findet ausschließlich unter anaeroben Bedingungen statt. Entsprechende Bedingungen finden sich im Darm und auf Schleimhäuten von Mensch und Tier. In vitro bietet ein Gasgemisch aus 80 % N₂, 15 CO₂ und 5 % H₂ eine hinreichende Atmosphäre. Aufgrund der begrenzten Energieausbeute der anaeroben Glykolyse ist die Generationszeit z. B. gegenüber Enterobacteriaceae verlängert.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Fusobakterien besitzen eine Reihe von Adhäsinen, die es ihnen erlauben, mit anderen Bakterienarten zu interagieren bzw. zu aggregieren. Diese Adhäsine ermöglichen zudem die Adhäsion an Schleimhautepithelzellen, aber auch an künstlichen Oberflächen (Zahnersatzmaterialien) und stellen auf diese Weise einen wichtigen Faktor bei der Plaqueformation dar.

Erkrankungen

1. Angina Plaut-Vincent

Synonym(e)

Fusospirochätose.

Inkubationszeit

Unspezifisch.

Symptome

Die Angina Plaut-Vincent stellt eine Mischinfektion aus Spirochäten (*Treponema vincentii*) und *Fusobacterium nucleatum* dar. Sie verursacht meist kein Fieber und nur geringfügige Störungen des Allgemeinbefindens und äußert sich lediglich in meist einseitigen Schluckbeschwerden. Trotzdem finden sich typischerweise erheblich geschwürig und nekrotisch veränderten Gaumenmandeln, die meist fibrinöse überliechende grau-grünliche Beläge aufweisen. Schwellungen der submandibularen Lymphknoten können oft beobachtet werden.

Pathophysiologie

Unklar.

Immunantwort

Eine bleibende Immunität nach Infektion entsteht nicht.

Differenzialdiagnose

Streptokokkenangina, Lues.

2. Lemierre-Syndrom

Synonym(e)

Nekrobazillose.

Inkubationszeit

Unspezifisch.

Symptome

In Folge einer in der Regel durch *F. necrophorum* hervorgerufenen Pharyngotonsillitis kommt es zu einer Thrombophlebitis der Vena jugularis interna. Metastatische Absiedelungen aus diesem Fokus können alle Organe betreffen und schnell zu schweren Krankheitserscheinungen bis hin zum septischen Schock führen.

Pathophysiologie

Unklar.

Immunantwort

Eine bleibende Immunität nach Infektion entsteht nicht.

Differenzialdiagnose

Streptokokkenangina.

3. Noma

Synonym(e)

Wangenbrand.

Inkubationszeit

Unspezifisch.

Symptome

Die Noma ist eine in der Regel durch Fusobakterien hervorgerufene Infektion der Wangenschleimhaut, die im weiteren Verlauf zu einer Zerstörung von Weichgewebe und knöchernen Anteilen des Gesichts führt. Später kommt es zu septischen Absiedlungen, die mit einer hohen Letalität behaftet sind.

Pathophysiologie

Unklar.

Immunantwort

Eine bleibende Immunität nach Infektion entsteht nicht.

Differenzialdiagnose

Staphylokokken- und Streptokokkeninfektionen, Aktinomykose.

4. Eitrige/septische Infektionen

Zusammen mit Arten der *Bacteroides-fragilis*- sowie *Porphyromonas-melaninogenicus*-Gruppe ist *F. nucleatum* das gramnegative anaerobe Bakterium, das am häufigsten bei menschlichen Infektionen isoliert wird. Ebenso ist *F. necrophorum* eindeutig menschenpathogen, in der Vorantibiotikära war es ein häufiger Erreger von eitrigen Infektionen der Mundhöhle und des

oberen Respirationstraktes. Fusobakterien treten typischerweise bei Infektionen mit Nekrosebildung und Ulzerationen auf. Sie sind am häufigsten bei Infektionen im Kopf-Halsbereich, Hirn- und Leberabszessen sowie nach Tier- und Menschenbissen nachweisbar. Finegold fand 1977, dass ein Viertel aller Isolate von anaeroben pleuropulmonalen Infektionen zur Art *F. nucleatum* gehörten. Weiterhin spielt *F. nucleatum* neben *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythus*, *E. corrodens*, *Capnocytophaga* spp., *A. actinomycetemcomitans* und *Eubacterium* spp. eine herausragende Rolle bei Periodontalerkrankungen. Bei einer ganzen Reihe weiterer Infektionen wurden Fusobakterien als Erreger beschrieben, wie Peritonsillarabszesse, Pyomyositis und septische Arthritis, Leberabszesse, intrauterine Infektionen, bakterielle Vaginose, Harnwegsinfektionen, Meningitis sowie Peri- und Endokarditis und schließlich Sepsis. *F. necrophorum* spielt in der Veterinärmedizin ebenfalls eine außerordentlich wichtige Rolle und wird dort häufig isoliert bei nekrotisierenden und gangränösen Infektionen bei Rindern, Schafen und Schweinen, während Carnivore offensichtlich nicht empfänglich für Infektionen durch diese Erregergruppe sind. Die übrigen Fusobakterienarten werden ebenfalls gelegentlich aus humanen klinischen Materialien isoliert, sind aber offensichtlich von untergeordneter Bedeutung.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Fusobacterium spp können in Blutkulturen nachgewiesen werden. Untersuchungsmaterialien, die mit physiologischer Standortflora kontaminiert sind (z. B. Sputum, oberflächliche Abstriche aus Ulzera) sind ungeeignet. Biopate und Aspirate müssen ggf. auf, während (weniger geeignete) Abstriche in Transportmedien ins Labor verbracht werden, um die toxische Wirkung des Luftsauerstoffs zu minimieren.

Diagnostische Verfahren

Die Anzucht und Isolierung aus menschlichem Material erfolgt unter strikt anaeroben Bedingungen. Feste Kulturmedien sollten für gute Wachstumsergebnisse bluthaltig (Kaninchen, Pferd, Schaf) und mit Hämin und Vitamin K1 supplementiert sein (Brucella-Agar, Columbia-Agar, Schädler-Agar). Antibiotikahaltige Selektiv- und Indikatormedien können genutzt werden (Kanamycin-Vancomycin-Agar, Bacteroides-Galle-Eskulin-Agar). Mit Glukose, Proteosepepton, NaCl (0,5 %), Cystein, Hämin und Vitamin K angereicherte Flüssigmedien erlauben ebenfalls eine Anzucht von *Fusobacterium* spp. Die Differenzierung der einzelnen Spezies erfolgt durch Kombination biochemischer und chemischer Tests (Gaschromatographie der Säuremetaboliten). Eine ausreichend gute Speziesidentifizierung kann mit kommerziellen miniaturisierten Testsystemen nicht immer gewährleistet werden. Die Koloniemorphologie auf Blutagar der einzelnen Arten

ist unterschiedlich, wobei diese Unterschiede meist nicht für eine eindeutige Identifizierung ausreichen: *F. nucleatum* bildet flache, unregelmäßige und glänzende Kolonien, *F. necrophorum* kreisrunde, flache bis konvexe, raue und oft β -hämolyisierende Kolonien mit einem Durchmesser von 1–4 mm, die Koloniefarbe ist je nach Biotyp metallisch-grau (ssp. *necrophorum*), gelblich (ssp. *funduliforme*) oder graugelb (Biotyp AB). *F. varians* bildet nach 3-tägiger Bebrütung knopfförmige, am Rand gewellte, raue, gräuliche, durchscheinende Kolonien mit einem Durchmesser von 2–3 mm. Kolonien von *F. ulcerans* haben ebenfalls einen Durchmesser von 2–3 mm, sind rund, flach, nicht hämolysierend und von cremeweißer Farbe. Metabolische Endprodukte sind vor allem Azetat und Butyrat. Propionat, Succinat, Laktat, Formiat wird in geringeren Mengen und speziesunterschiedlich gebildet. Gemeinsam ist neben dem Vorkommen von geradkettigen, gesättigten und einfach-ungesättigten, langkettigen zellulären Fettsäuren der Aufbau der Peptidoglykanschicht sowie der Glutamatstoffwechsel (Glutamatdehydrogenase positiv). Differenzierende biochemische Charakteristika sind u. a. der Indolabbau (nur *F. mortiferum* und *F. russii* sind negativ), Wachstum in Gegenwart von 20 % Galle und Äskulinhydrolyse (nur *F. mortiferum* ist positiv), Nitratreduktion (*F. ulcerans* ist positiv) sowie die Hippurathydrolyse (*F. periodonticum* ist positiv).

Befund / Interpretation

Der Nachweis von *Fusobacterium* spp. ist bei entsprechenden klinischen Infektzeichen als relevant zu bewerten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Neben der chirurgischen Abszessbehandlung muss immer eine Antibiotikatherapie erfolgen. Fusobakterien sind empfindlich gegen eine Vielzahl von Antibiotika wie Penicilline, Cephalosporine, Peneme, Tigecyclin, β -Laktam/ β -Laktamaseinhibitor-Kombinationen, Metronidazol, Clindamycin, Linezolid und Chloramphenicol.

Resistenz

Resistenz besteht gegen Aminoglykoside und Erythromycin. Unterschiedlich ist die Empfindlichkeit gegen Tetrazyklin. Da diese Substanz häufig bei periodontitischen Infektionen eingesetzt wurde, kam es zur zunehmenden Ausbildung von resistenten *F. nucleatum*-Stämmen, sodass der Einsatz von Tetrazyklinen nicht mehr uneingeschränkt gerechtfertigt ist. *F. nucleatum* kann eine β -Laktamase produzieren, ist aber dann sensibel gegenüber β -Laktam/ β -Laktamaseinhibitor-Kombinationen. *F. varium* und *F. mortiferum* sind resistent gegen Rifampicin. Es wurden zudem vereinzelt Resistenzen gegen Chinolone und moderne Makrolide beschrieben.

Epidemiologie

Verbreitung

Ubiquitär.

Wirtsbereich / Reservoir

Fusobakterien kommen natürlicherweise bei Menschen und Warmblütern vor, jedoch sind auch Fusobakterien ähnliche Arten im Gastrointestinaltrakt von Wanzen und Heuschrecken beschrieben. Der Standort beim Menschen ist der Oropharynx (*F. nucleatum*, *F. alocis*, *F. naviforme*, *P. periodonticum* und *F. sulci*) und der Gastrointestinaltrakt (*F. necrophorum*, *F. gonidiaformans*, *F. mortiferum*, *F. necrogenes*, *F. russii* und *F. varium*). *F. ulcerans* wurde bisher lediglich bei chronischen tropischen Ulzera beschrieben, gleichzeitig allerdings auch aus Schlammproben, sodass hier evtl. ein Standort außerhalb des Menschen in Betracht kommt. Im Speichel wird die Keimzahl von Fusobakterien auf 5×10^4 geschätzt und in der Zahnplaqueflora machen sie zwischen 0,4 und 7 % der anzüchtbaren Erreger aus. Allerdings liegen erhebliche individuelle Unterschiede vor und besonders bei fortgeschrittenen chronischen Periodontalerkrankungen und akuter ulzierender Gingivitis kommt es zum Überwiegen von *F. nucleatum* mit Keimzahlen zwischen $3,3 \times 10^7$ bis $9,5 \times 10^7$ pro Gramm Feuchtgewicht. In der Darmflora machen Fusobakterien nur einen kleinen Teil aus, der je nach Diät zwischen 1 % und 7 % beträgt. Hauptvertreter sind *F. mortiferum*, *F. russii*. Inwieweit Fusobakterien zur normalen Flora des menschlichen Urogenitaltraktes gehören, ist noch unklar. In verschiedenen Untersuchungen ließen sich *F. necrophorum* bzw. *F. nucleatum* intravaginal, in der Klitorisregion als auch in Vorhautsekreten isolieren. In ähnlicher Weise wie beim Menschen kommen Fusobakterien im Oropharynx und Gastrointestinaltrakt einer Vielzahl von Tierarten vor und spielen dort wohl auch eine ähnliche Rolle als Bestandteil der Normalflora und als Erreger von endogenen Infektionen.

Risikogruppen

Von der Angina Plaut-Vincent sind häufiger Jugendliche betroffen. Die Noma tritt bei mangelernährten immunsupprimierten Kindern in Entwicklungsländern auf.

Transmission / Vektoren

Meist endogene Infektionen.

Prävention / Impfstoffe

Keine.

Ausbruchmanagement

Nicht relevant.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektions-epidemiologie des Universitätsklinikums Leipzig, Liebigstr. 21, 04103 Leipzig, Tel. 0341 97 15 200

Schlüsselliteratur

1. Bolstad AK, Jensen HB, Bakken V (1996) Taxonomy, biology, and periodontal aspects of *Fusobacterium nucleatum*. *Clin Microbiol Rev* 9:55–71
2. Hofstad T (1991) The genus *Fusobacterium*. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer K-H (Hrsg) *The Prokaryotes*, 2. Aufl. Springer Verlag, New York Berlin Heidelberg
3. Jacobs JA, Hendriks JJE, Verschure PDMM, van der Wurff AM, Freling Voss GD, Stobberingh EE (1993) Meningitis due to *Fusobacterium necrophorum* subspecies *necrophorum*. Case Report and review of the literature. *Infection* 21:57–60
4. Lawson PA, Gharbia SE, Shah HN, Clark DR, Collins MD (1991) Intrageneric relationships of members of the genus *Fusobacterium* as determined by reverse transcriptase sequencing of small-subunit rRNA. *Int J Syst Bacteriol* 41:347–354
5. Ravn T, Huniche B, Breum L, Jørgen Christensen J (2006): Lemierre's syndrome: still an important clinical entity. *Scand J Infect Dis* 38:299–301

Gammopathie

- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

GanGan-Virus

- ▶ Bunyaviren

Gardnerella vaginalis

TANIA WELZEL, KARL RAAB

Erreger

Synonym(e)

Früher: *Hämophilus vaginalis*, *Corynebacterium vaginale*.

Erregerspezies

Gardnerella vaginalis

Taxonomie

G. vaginalis ist die einzige Spezies des Genus Gardnerella, das bisher noch keiner Familie zugeordnet wurde.

Historie

G. vaginalis wurde 1954 von Gardner und Dukes beschrieben und zunächst als „*Hämophilus vaginalis*“ bezeichnet. Untersuchungen zeigten jedoch, dass das Bakterium weder Häm (Faktor X) noch NAD (Faktor V) für das Wachstum unbedingt benötigt, sodass von Zimmermann und Turner eine Reklassifikation empfohlen wurde. Hauptsächlich aufgrund morphologischer Kriterien wurde *G. vaginalis* in den folgenden Jahren dem Genus „*Corynebacterium*“ zugeordnet und als „*Corynebacterium vaginale*“ bezeichnet. Hybridisierungsexperimente, elektronenmikroskopische Untersuchungen sowie biochemische Analysen (Greenwood und Pickett, 1980) zeigten jedoch, dass „*Hämophilus* bzw. *Corynebacterium vaginale*“ nur geringe Ähnlichkeit zu anderen Mitgliedern der Genera *Hämophilus* und *Corynebacterium* aufweist. Seit Anfang der 80er Jahre wurde dem Bakterium daher (nach Gardner) der Name „*Gardnerella vaginalis*“ zugeteilt.

Morphologie

G. vaginalis ist ein pleomorphes, dünnes, fakultativ anaerobes Stäbchen (0,5 × 1,5 µm) mit gramnegativer bis gramvariabler Eigenschaft. Das Bakterium ist unbeweglich und bildet keine Kapseln und keine Sporen.

Genom

Genom ist vollständig sequenziert, siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov.

Vermehrung

Aerob unter 5%iger CO₂-Spannung auf Blutagar in 2–3 Tagen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

G. vaginalis kann – wie auch andere Bakterien, die an der bakteriellen Vaginose (BV) beteiligt sind – auch in vaginalen Abstrichen gesunder Frauen nachgewiesen werden und ist daher fakultativ pathogen. Faktoren die eine Störung des physiologischen vaginalen Milieus begünstigen, wie z. B. Vaginalspülungen, Antibiotikatherapie, Östrogenmangel, Diabetes mellitus begünstigen eine Vermehrung der an diesem Krankheitsbild beteiligten Keime. Das von *G. vaginalis* freigesetzte hämolytische Exotoxin (auch: Hämolysin = Gvh, Zytotoxin) ist der einzige bisher identifizierte Virulenzfaktor des Bakteriums. Das Protein (59 kD) bildet Poren in cholesterinhaltigen Membranen und führt so zu einer toxischen Zellschädigung. Darüber hinaus sind von *Prevotella bivia*, *Bacteroides* spp. und anderen Mikroorganismen produzierte Sialidasen (syn. Neuraminidasen) für die Entstehung der bakteriellen Vaginose von Bedeutung. Diese Virulenzfaktoren fördern die Bakterienadhärenz und reduzieren eine spezifische, gegen Gvh gerichtete IgA-Immunantwort.

Erkrankung

Bakterielle Vaginose (BV)

Synonym(e)

Gardnerella-vaginalis-Vaginitis, unspezifische Vaginitis. Diese Bezeichnung ist jedoch im eigentlichen Sinn inkorrekt, da die bakterielle Vaginose (BV) zu keiner ausgeprägten Entzündungsreaktion führt.

Leitsymptome

Übelriechender, dünnflüssiger, weißlicher Fluor vaginalis.

Symptome

Nach Fisch riechender Fluor vaginalis, gelegentlich Dysurie und/oder Dyspareunie.

Pathophysiologie

Bei der bakteriellen Vaginose kommt es zu komplexen Veränderungen in der Zusammensetzung der physiologischen vaginalen Flora. Neben der Abnahme der Konzentration H₂O₂-produzierender Laktobazillen findet sich eine erhöhte Konzentration von *G. vaginalis* so-

wie weiterer Keime wie z. B. *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis* und anaerober Bakterien der Gattungen *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacterioides*. Als klinisches Korrelat findet sich dabei ein übelriechender, vermehrter, weißlich-grauer, gering-visköser Fluor, bei erhöhten vaginalen pH-Werten von $>4,5$ (normal 4,0–4,5). Der für die bakterielle Vaginose typische Geruch entsteht dabei durch proteolytischen Abbau von Proteinen zu z.T. übelriechenden Aminen (z. B. Trimethylamin) durch Carboxylasen anaerober Bakterien. Die bakterielle Vaginose verläuft zumeist ohne nennenswerte entzündliche vaginale Veränderungen (daher Vaginose statt Vaginitis) oder Juckreiz. Ein asymptomatischer Verlauf ist häufig (50–75 % der Fälle). Bei 10–15 % der Frauen mit BV tritt eine Zervizitis auf, auch besteht ein erhöhtes Risiko für aufsteigende Infektionen (Endometritis). Eine höhere Prävalenz der BV wurde auch bei Patienten mit PID (pelvic inflammatory disease) beschrieben, ob jedoch ein kausaler Zusammenhang vorliegt ist unklar. In der Schwangerschaft stellt die bakterielle Vaginose einen Risikofaktor für Chorioamnionitis, Frühgeburtslichkeit und damit neonataler und perinataler Komplikationen dar. Darüber hinaus weisen Frauen mit BV ein erhöhtes Risiko für Post-partum-Endometritiden und postpartale Wundinfektionen auf. Die bakterielle Vaginose begünstigt, wie auch andere Vaginalinfektionen, die Übertragung von HIV und anderer sexuell übertragbarer Krankheiten.

Immunantwort

Bei einem Teil der Patientinnen sind im Vaginalsekret Antikörper (IgA, IgM) gegen das *G. vaginalis*-Zytotoxin (Gvh) nachweisbar, in über 50 % der Fälle bleibt jedoch eine spezifische Immunantwort aus. Ursache hierfür ist eine bei diesen Patienten im Vergleich zur ersten Gruppe höhere Sialidase-Aktivität (s. o.). Diese Enzyme spalten Neuraminsäure bzw. deren N- und O-Acylderivate (Sialinsäure) von IgA und IgM-Molekülen ab, wodurch die Antikörper einer Spaltung durch Proteasen leichter zugänglich werden. Hierdurch wird eine effektive immunologische Auseinandersetzung mit dem Erreger vermindert. Klinische Studien haben ein 2–11fach erhöhtes Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht bei einer BV mit vorhandener Sialidase- und hoher Prolidase-Aktivität ergeben. Dagegen hatte keine der Frauen mit BV und einer starken anti-GvH-Antwort einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang. Eine Erhöhung von Serumantikörpern (IgM, IgG) ist ebenfalls nachweisbar, diagnostisch aber nicht relevant. Bei einer Vermehrung von *G. vaginalis* und *Prevotella* spp., nicht aber bei *Lactobacillus* und *Mobiluncus* spp. ist Interleukin-1 β in vaginalen Spülproben erhöht. Die Serumspiegel der Zytokine werden jedoch nicht durch die Veränderung der Vaginalflora beeinflusst. Die bakterielle Vaginose hinterlässt keine pro-

tektive Immunität, sodass Reinfektionen jederzeit möglich sind.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch müssen infektiöse Kolpitiden (z. B. *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Neisseria gonorrhoeae*) sowie nicht infektiöse Scheidenirritationen oder Entzündungen abgegrenzt werden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Vaginalsekret.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnose der bakteriellen Vaginose erfolgt zumeist klinisch. Zum Nachweis einer bakteriellen Vaginose müssen dabei mindestens 3 der 4 Diagnosekriterien (nach Amstel et al. 1983) erfüllt sein:

1. Dünflüssiger, homogener, milchiger Ausfluss,
2. vaginaler pH $> 4,5$,
3. KOH-Test (Amin-Test): Bei Zusatz von 10 % Kalilauge zum Vaginalsekret lässt sich unmittelbar nach Vermischen ein Fischgeruch nachweisen, der auf flüchtige, vermutlich durch anaeroben Stoffwechsel entstehende Amine im Scheidensekret zurückzuführen ist.
4. Nachweis von Schlüsselzellen („clue cells“, > 20 %). Bei diesen handelt es sich um abgeschilferte Epithelzellen, die bei BV von einer großen Zahl gramnegativer (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.) und gramvariabler Keime (*G. vaginalis*) umgeben sind. Üblicherweise im Vaginalsekret nachweisbare Laktobazillen fehlen fast vollständig. Der Nachweis erfolgt mikroskopisch im Flüssigkeitstropfen (wet mount), der aus einer Mischung aus Vaginalflüssigkeit mit Kochsalzlösung besteht.

In etwa 50 % der Fälle, in denen die Kriterien erfüllt sind, liegen keine Beschwerden vor. Vaginale Sekrete können zur Diagnose nach Gram oder PAP gefärbt werden. *G. vaginalis* kann aerob unter 5%iger CO_2 -Spannung auf Blutagar in 2–3 Tagen angezüchtet werden. Die kleinen Kolonien sind auf Human- und Kaninchenblutagar von einem unscharf begrenzten Hämolysehof umgeben, auf Schafblutagar findet keine Hämolyse statt. Selektivsupplemente unterdrücken die Begleitflora. Biochemisch ist neben der Katalase- und Oxidase-Negativität vor allem die positive Hippurathydrolyse wichtig. Zur biochemischen Differenzierung eignet sich der API 20 Strep. *G. vaginalis* lässt sich auch über Gensonden nachweisen.

Befund / Interpretation

Da *G. vaginalis* bei 50–60 % der gesunden Frauen Bestandteil der vaginalen Flora ist, sind Versuche den Keim bei bakterieller Vaginose zu isolieren, von geringem diagnostischem Nutzen. DNA-Gensonden für *G. vaginalis* bringen ebenso keinen diagnostischen

Vorteil. Vergleiche der klinischen Kriterien mit der Gram-Färbung vaginaler Sekrete weisen eine Sensitivität von bis zu 97 % und eine Spezifität von bis zu 95 % auf, sodass die Gramfärbung als Standard im Laborbereich gilt.

PAP-Färbungen vaginaler Abstriche sind für die BV-Diagnose weniger geeignet. Bei Screenings mit pH/whiff-Test, QuickVue-pH und Amines-Test wurde in mehr als der Hälfte der Fälle eine später nachgewiesene BV nicht erkannt.

Bei asymptomatischen Schwangeren mit Frühgeburtsanamnese sollte die Testung auf BV zu Beginn des zweiten Trimenons stattfinden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Therapie einer Infektion mit *G. vaginalis* erfolgt mit Metronidazol oder Clindamycin (oral oder vaginal). Alternativ orale Therapie mit Tinidazol.

Epidemiologie

Verbreitung

G. vaginalis ist weltweit verbreitet, und die bakterielle Vaginose ist die häufigste Ursache einer Vaginitis bei Frauen im gebärfähigen Alter. Die Prävalenz ist abhängig vom untersuchten Patientenkollektiv: Sie beträgt in der Allgemeinbevölkerung 4–10 %, bei Schwangeren 10–35 % und in Risikogruppen bis zu 65 %.

Wirtsbereich / Reservoir

G. vaginalis kann bei Menschen und bei zahlreichen Säugetieren nachgewiesen werden.

Risikogruppen

Die bakterielle Vaginose betrifft hauptsächlich jüngere, sexuell aktive Frauen oder Frauen mit häufig wechselnden Partnern. Eine erhöhte Prävalenz der BV findet sich auch bei homosexuellen Frauen. Ein erhöhtes Risiko besteht auch für Frauen mit IUP (Intrauterin-pessar).

Transmission / Vektoren

G. vaginalis kann durch Geschlechtsverkehr übertragen werden, kann jedoch auch bei Frauen ohne sexuelle Kontakte nachgewiesen werden. Eine Übertragung z. B. in Schwimmbädern oder über Toilettensitze ist nicht möglich.

Prävention / Impfstoffe

Erhalt des physiologischen Vaginalmilieus, Vermeidung unnötiger Irritationen (Antibiotika, Scheidenspülungen, Vaginalcremes etc.).

Ausbruchsmangement

Im Allgemeinen ist die antibiotische Behandlung der Erkrankten ausreichend, eine Partnerbehandlung wird nicht zwingend empfohlen.

Meldepflicht

Weder die Erkrankung noch der Erreger sind im Infektionsschutzgesetz aufgeführt.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationale Referenzzentren sowie Konsiliarlaboratorien in Deutschland sind nicht bekannt.

Web-Adressen

- <http://www.cdc.gov/std/bv/STDFact-Bacterial-Vaginosis.htm>

Schlüsselliteratur

1. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC et al (1983) Nonspecific vaginitis: Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 74:14
2. Cauci S, Monte R, Driussi S, Lanzafame P, Quadrioglio F (1998) Impairment of the mucosal immune system: IgA and IgM Cleavage detected in vaginal washings of a subgroup of patients with bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 178:1698–1706
3. Sobel JD (2000) Bacterial vaginosis. *Annu Rev Med* 51:349–356

Gasbrand

- ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe

Gasbranderreger

- ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe

Gasgangrän

- ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe

Gasödem

- ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe

Gasterophilus spp.

- ▶ Myiasis-Erreger

Gastritis, chronische

- ▶ *Helicobacter pylori*

Gastrodiscoides hominis

- ▶ Darmegel

Gastroenteritis

- ▶ Adenoviren
- ▶ Astroviren
- ▶ Blastocystis sp.
- ▶ Campylobacter
- ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Edwardsiella
- ▶ Enterobacter
- ▶ Escherichia coli
- ▶ Listeria monocytogenes
- ▶ Noroviren
- ▶ Reoviren
- ▶ Rotavirus
- ▶ Salmonella
- ▶ Shigella
- ▶ Trichinella spiralis
- ▶ Vibrio
- ▶ Yersinien

GB Virus C (GBV-C)

HELGA MEISEL, WOLFGANG JILG, DETLEV H. KRÜGER

Erreger

Synonym(e)

GBV-C, Hepatitis-G-Virus, HGV.

Erregerspezies

GB-Virus C

Taxonomie

GBV-C wurde (bisher ohne Zuordnung zu einem Virusgenus) als eigene Spezies in die Familie Flaviviridae eingeordnet. Innerhalb der Flaviviren ist GBV-C eng mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) verwandt und weist auf Aminosäureebene eine 28 %ige Homologie zum HCV auf.

Historie

1967 inokulierten Deinhardt und Mitarbeiter das Serum eines an akuter Hepatitis erkrankten Chirurgen (mit den Initialen GB) in südamerikanische Krallenaffen (Tamarine), das eine akute Hepatitis auslöste. Nach mehreren Serumpassagen in Tamarinen und Marmosets gelang 1969 die Erstbeschreibung des GB-Agens als bisher noch unbekannter Hepatitiserreger. Erst 1995 erfolgte mit Hilfe von repräsentativer Differenzanalyse der Nachweis von zwei als GBV-A und GBV-B bezeichneten Viren aus den mit dem GB-Agens infizierten Affenseren. Unter Verwendung von degenerierten Primern, die von GBV-A-, GBV-B- und HCV-Helikasesequenzen abgeleitet worden waren, wurde im Serum eines Westafrikaners mit Non-A-C-

Hepatitis ein als GBV-C bezeichneter Erreger nachgewiesen. Nur kurze Zeit später berichtete eine andere Arbeitsgruppe über die Entdeckung von genetischem Material eines neuen Virus im Plasma eines Patienten mit Non-A-C-Hepatitis, das sofort als Hepatitis-G-Virus (HGV) bezeichnet wurde. Es zeigte sich, dass HGV und GBV-C verschiedene Isolate desselben Virus sind (86 % Nukleotid-, 96 % Aminosäuresequenzhomologie). Da der Erreger jedoch offensichtlich nicht hepatopathogen ist, hat sich der Name GBV-C durchgesetzt und wird auch vom Internationalen Komitee für Virustaxonomie benutzt (s. o.).

Morphologie

GBV-C ist ein umhülltes Virus mit einem einzelsträngigen, 9,4 kb langen Positivstrang-RNA-Genom. Elektronenmikroskopisch wurde eine Nukleokapsidstruktur identifiziert. Die exakte Coreprotein-kodierende Region im GBV-C-Genom ist jedoch nicht bekannt. Die Hülle enthält zwei Proteine (E1 und E2).

Genom

Die Plusstrang-RNA kodiert für ein Polyprotein. Am 5'- und 3'-Ende befinden sich regulatorische Elemente. Es werden gegenwärtig fünf verschiedene Genotypen unterschieden, die in ihrer geografischen Prävalenz variieren (Genotyp 2 in Europa und den USA).

Vermehrung

Nach GBV-C-Exposition ist in der Regel eine bis vier Wochen später GBV-C-RNA nachweisbar. Über den intrazellulär ablaufenden Replikationszyklus von GBV-C ist wenig bekannt. Wie bei HCV wird ein Polyproteinvorläufer posttranslational in verschiedene Proteine (z. B. Oberflächenprotein E2, zwei Proteasen [NS2 und NS3], eine Helikase [NS3]) gespalten. Ein Coreprotein wird nicht oder nur in trunkierter Form exprimiert. Als Orte für die GBV-C-Vermehrung sind periphere mononukleäre Blutzellen und auch Epithelzellen beschrieben worden. GBV-C-Replikation ist zwar *in vitro* in einer Hepatoma-Zelllinie (PH5CH) nachgewiesen worden, jedoch scheinen im Organismus die Hepatozyten nicht Ort der Virusreplikation zu sein. Die bisher vorliegenden Daten – unter anderem die Kultur in einer humanen T-Zelllinie (MT-2c) – sprechen dafür, dass GBV-C primär ein lymphotropes Virus ist, das sich sowohl in B- als auch T-Lymphozyten vermehrt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Es liegen keine Beweise für die Humanpathogenität von GBV-C vor.

Erkrankung

Symptome

Man geht heute davon aus, dass Infektionen mit GBV-C nicht ursächlich mit der Entstehung akuter oder chronischer Hepatitiden in Zusammenhang gebracht

werden können. Auch kausale Assoziationen mit anderen, nichthepatischen Erkrankungen gelten als nicht gesichert, so dass GBV-C als ein für den Menschen nicht pathogenes Virus angesehen werden kann.

Koinfektionen von Patienten sowohl mit GBV-C als auch viralen Hepatitis-Erregern (HBV, HCV) oder HIV sind durch den ähnlichen parenteralen Übertragungsweg erklärbar. Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass bei HIV-infizierten Patienten mit einer GBV-C-Koinfektion der Krankheitsverlauf bis zum Stadium AIDS deutlich langsamer erfolgt und mit einer längeren Überlebenszeit verbunden ist. Dieser protektive Effekt ist nicht in allen Studien bestätigt worden, wobei möglicherweise unterschiedliche GBV-C-Stämme einen unterschiedlichen Einfluss auf den Verlauf der HIV-Koinfektion haben.

Immunantwort

Bisher liegen nur Daten über humorale und zelluläre Immunantworten gegen das E2-Hüllprotein vor. Das Erscheinen von anti-E2-Antikörpern korreliert in der Regel mit dem Verschwinden der Virämie und mit einer durchgemachten Infektion. Das Vorliegen von anti-E2-Antikörpern vor orthotoper Lebertransplantation schützt vor einer GBV-C-de-novo-Infektion, was für eine protektive Rolle der anti-E2-Antikörper spricht. Im Gegensatz zur Situation beim HCV ist der E2-Genabschnitt hoch konserviert. Bezüglich der zellulären Immunantwort weisen Patienten mit ausgeheilten oder florider GBV-C-Infektion im Proliferationsassay keine Unterschiede auf.

Differenzialdiagnose

Entfällt.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Eine Infektion mit GBV-C kann mittels RT-PCR für GBV-C-RNA aus Serum oder Plasma nachgewiesen werden.

Diagnostische Verfahren

Antikörper gegen das Oberflächenglykoprotein E2 (anti-E2) sind kurz vor oder nach Verschwinden der Virämie mittels ELISA nachweisbar, das heißt, ihr Auftreten korreliert in der Regel mit dem Verschwinden der Virämie. Es gibt jedoch einzelne Fälle von RNA-Elimination ohne Erscheinen nachweisbarer E2-Antikörper.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine Indikation zur medikamentösen Behandlung einer GBV-C Infektion liegt nicht vor. Allerdings wurden im Rahmen der Interferon-Therapie von chronischer Hepatitis C bei Patienten mit GBV-C Koinfektion ähnliche Erfolgsraten für die Elimination von HCV und GBV-C gefunden.

Resistenz

GBV-C kann mit üblichen viruziden Maßnahmen inaktiviert werden.

Epidemiologie

Verbreitung

GBV-C ist weltweit verbreitet. Die GBV-C-RNA-Prävalenz bei Blutspendern in Europa und Nordamerika liegt zwischen 1 und 4 %, in Risikogruppen (s.o.) und in der Bevölkerung anderer Kontinente kann sie deutlich höher sein. Anti-E2-Antikörper liegen bei bis zu 16 % der europäischen Blutspender vor, was häufiger als der RNA-Nachweis ist und für die hohe Ausheilrate der GBV-C Infektion spricht.

Wirtsbereich / Reservoir

GBV-C ist bisher nur beim Menschen nachgewiesen worden. Experimentell sind Affen infizierbar. GBV-A und GBV-B sind Affen-spezifische Viren (u. a. Tamarine).

Risikogruppen

Drogenabhängige, Empfänger von Blutprodukten, Hämodialysepatienten, Transplantatempfänger, Personen mit häufig wechselndem und ungeschütztem Geschlechtsverkehr.

Transmission / Vektoren

GBV-C kann parenteral über Blut und Blutprodukte, „needle sharing“, direkten Kontakt oder auch perinatal von der Mutter auf das Kind übertragen werden. Insgesamt ähnelt die Übertragungsweise sehr stark der für HIV. Im Vergleich zu HCV spielt die vertikale Übertragung eine größere Rolle. GBV-C ist auch in Samenflüssigkeit und im Speichel nachgewiesen worden. Bei GBV-C-positiven (und HCV-negativen) Blutspendern wurden als Risikofaktoren für eine GBV-C-Infektion Sexualkontakte und vorangegangene medizinische Eingriffe ermittelt.

Prävention / Impfstoffe

Angesichts der fehlenden klinischen Relevanz von GBV-C sind besondere Maßnahmen zur Infektionsvermeidung nicht vorgesehen (wie z. B. Screening von Blutprodukten auf GBV-C RNA oder anti-E2-Antikörper). Darüber hinaus gelten die üblichen Verhaltensregeln zur Verhütung parenteral übertragbarer Krankheiten (Einmalspritzen, Handschuhe, Desinfektion und Sterilisation, Kondome).

Ausbruchmanagement

Aufgrund der bisher nicht erwiesenen Pathogenität von GBV-C sind keine Strategien zur Krankheitsvermeidung entwickelt und implementiert worden. Wahrscheinlich greifen aber die allgemeinen Strategien zur Verhütung anderer parenteral übertragbarer Viruserkrankungen (► HCV-Infektion).

Meldepflicht

Zwar ist die akute Non-A-E-Hepatitis nach § 6 des IfSG meldepflichtig, jedoch wird diese offensichtlich nicht durch GBV-C ausgelöst. Es sind weder der Nachweis von GBV-C RNA noch von anti-E2 zu melden.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Robert-Koch- Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin, Telefon: 030-18754-0, www.rki.de
- Institut für Virologie der Universität Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Telefon: 0201-723 3550, www.uni-essen.de/virologie

Schlüsselliteratur

1. Alter HJ (2005) Hepatitis G Virus and TT Virus. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition. Churchill Livingstone, pp 1981–1989
2. Lindenbach BD, Thiel HJ, Rice CM (2007) Flaviviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM (eds) Fields Virology 5th edition. Lippincott-Wilkins & Wilkins, Philadelphia, pp 1101–1152
3. Reshetnyak VI, Karlovich TI, Ilchenko LU (2008) Hepatitis G virus. World J Gastroenterol 14:4725–4734

Gebirgsfleckfieber

- ▶ Rickettsien

Geflügelpesterreger

- ▶ Aviäre Influenzaviren

Gehörgangsmykose

- ▶ Aspergillus

Gelbfieber

- ▶ Gelbfiebervirus

Gelbfiebervirus

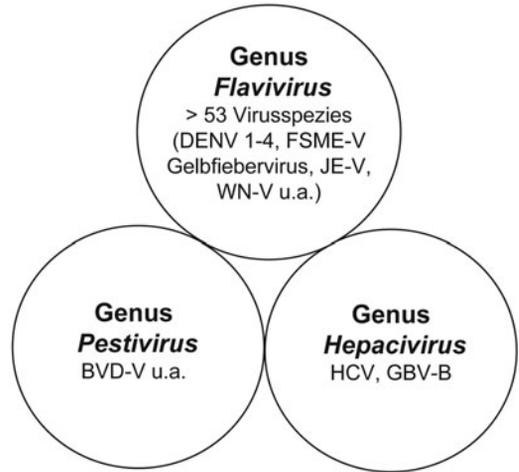
GÜNTHER SCHÖNRICH

Erreger

Erregerspezies
Gelbfiebervirus .

Taxonomie

Das Gelbfiebervirus ist Namensgeber und Prototyp der Familie *Flaviviridae* (flavus, lat. gelb), die drei Genera enthält (▶ Abb. 1).



■ **Abb. 1.** Familie der Flaviviridae

Familie *Flaviviridae*. Das Gelbfiebervirus (flavus, lat. gelb) ist Namensgeber für die Familie Flaviviridae bzw. das Genus Flavivirus. Letzteres enthält zurzeit mehr als 53 anerkannte Virusspezies (z. B. Denguevirus 1–4, DENV 1–4; Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus, FSME-V; Gelbfiebervirus; Japanische Enzephalitis-Virus, JE-V; West-Nil-Virus, WN-V). Die beiden anderen Genera sind *Hepacivirus* (Hepatitis-C-Virus, HCV; GB-Virus B, GBV-B) und *Pestivirus*, welches tierpathogene Viren enthält (z. B. Bovine Virus-Diarrhoe-Virus, BVD-V)

Historie

Das Gelbfieber bekam seinen Namen aufgrund der gelben Farbe von Haut und Skleren (Ikterus). Während der Epoche des Sklavenhandels wurde Gelbfieber von Afrika nach Amerika eingeschleppt. Große Gelbfieber-Epidemien folgten während des 18. und 19. Jahrhunderts in den Küstenregionen Amerikas, Europas und Westafrikas. Der Übertragungsweg durch Moskitos wurde 1900 durch Walter Reed aufgeklärt. Er konnte später auch die virale Natur des Erregers zeigen. Das Krankheitsbild fand in der Oper „Der Fliegende Holländer“ von Richard Wagner Beachtung. Die verheerenden Gelbfiebersausbrüche beim Bau des Panama-Kanals zwischen 1881 und 1914 wurden weltweit bekannt. In Ghana wurde 1927 der Prototyp-Stamm des Gelbfiebervirus (Asibi) isoliert. Max Theiler entwickelte daraus die heute noch gebräuchliche Gelbfieber-Vakzine und gewann für diese Leistung 1951 den Nobelpreis für Medizin.

Morphologie

Das Virion besitzt einen Durchmesser von 40–50 nm. Eine Lipidhülle umgibt das ikosaedrisch geformte Nukleokapsid (25–30 nm). Dieses besteht aus einem nicht-glykosylierten Kapsidprotein (C-Protein), welches das virale Genom in Form von einzelsträngiger

RNA umfasst. Die Außenhülle des Virions besitzt spikeartige Projektionen und enthält das nicht-glykosylierte M-Protein und das glykosylierte E-Protein. Das E-Protein ist für die Rezeptorbindung und die Fusion der Virushülle mit der Membran der Wirtszelle verantwortlich. Es trägt die meisten Antigenepitope, an welche neutralisierende Antikörper binden können.

Genom

Das Genom der Flaviviren besteht aus einzelsträngiger Plus-Strang-RNA mit einer Länge von ca. 9.000–11.000 Basen und besitzt einen einzigen offenen Leserahmen (engl. open reading frame, ORF). Am 5'-Ende findet sich eine Cap-Struktur. Im Unterschied zu den Arboviren der Familie Togaviridae ist das 3'-Ende jedoch nicht polyadenyliert. Wie bei den Viren der Familie Picornaviridae wird der ORF als Ganzes in ein Vorläufer-Polypeptid translatiert, welches während und nach der Translation in insgesamt 10 Proteine (3 Strukturproteine, 7 Nicht-Strukturproteine) gespalten wird (► Abb. 2). Anders als beim Hepatitis-C-Virus ist bei den Mitgliedern des Genus Flavivirus am 5'-Ende keine IRES-Sequenz vorhanden, welche für die Bindung der Nukleinsäure an Ribosomenuntereinheiten verantwortlich ist. Während das gesamte Genom des sequenzierten Prototyp-Stamms Asibi eine Länge von 10.862 Basen besitzt, hat der darin enthaltene ORF eine Länge von 10.233 Basen (GenBank-Nr. X93700).

Vermehrung

Im Menschen vermehrt sich das Virus vermutlich primär in Makrophagen, die im lymphatischen Gewebe lokalisiert sind, welches die Stelle der Virusinokulation drainiert. Eine hochkonservierte Region im viralen Glykoprotein E ist für die Bindung des Virus an Heparansulfat und andere bisher kaum bekannte Rezeptoren auf der Zielzelle verantwortlich. Danach wird das gebundene Virus durch Rezeptor-vermittelte Endozytose in das Zellinnere aufgenommen. Die Replikation des Virus findet im Zytoplasma statt und ist eng mit dem Endoplasmatischen Retikulum assoziiert. Die reifen Virionen gelangen schließlich an die Zelloberfläche und werden dort durch Exozytose oder Lyse der Zelle ausgeschleust. Das Gelbfiebertvirus vermehrt sich auch in vielen anderen Zelltypen vom Menschen, Kaninchen oder Hamster. Darüber hinaus kann es

sich sehr gut in Mosquito-Zelllinien replizieren, die daher auch für die Virusisolierung und -vermehrung im Labor eingesetzt werden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Versuche mit Affen zeigen, dass das Gelbfiebertvirus eine extrem hohe Pathogenität aufweist. Das Gelbfiebertvirus besitzt sowohl Viszerotropismus (u. a. Infektion der Leber) als auch Neurotropismus (Infektion des Gehirns). Für den Neurotropismus des Virus ist das virale Glykoprotein E verantwortlich. Dagegen ist über die molekularen Mechanismen des Viszerotropismus noch wenig bekannt. Das Gelbfiebertvirus ist genetisch sehr stabil und existiert nur als ein einziger Serotyp. Es können jedoch sieben Genotypen unterschieden werden.

Erkrankung

Gelbfieber

Synonym(e)

Ochropyra, Schwarzes Erbrechen (Vomito negro, span. schwarzes Erbrechen).

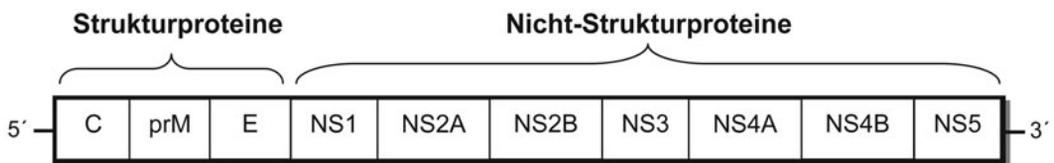
Inkubationszeit

In der Regel 3 bis 6 Tage, in Einzelfällen bis zu 14 Tage.

Symptome

Das Spektrum der Symptomatik reicht von unspezifischer fieberiger Erkrankung bis zum tödlichen hämorrhagischen Fieber. Gelbfieber beginnt mit Allgemeinsymptomen wie Fieber, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Appetitlosigkeit. Eine Bradykardie (ähnlich wie beim Typhus relativ zur erhöhten Temperatur) als Zeichen der Herzschädigung wird registriert. Die meisten Infektionen klingen nach kurzer Dauer (häufig < 48 Std.) ab oder bleiben unbemerkt, sodass die Infektionsrate um ein Vielfaches höher ist als die Zahl der apparenten Infektionen.

Bei etwa 15–25 % der betroffenen Patienten kommt es zu einer 2. Krankheitsphase (toxische Phase), der eine kurzzeitige Remission vorausgehen kann. Fieber, Erbrechen, Dehydratation, Abdominalschmerzen und Ikterus treten auf. Es kann zum Versagen der Nierenfunktion und Hämorrhagien (verminderte Synthese von Blutgerinnungsfaktoren in der Leber) kommen.



■ **Abb. 2.** Aufbau des Genoms von Flaviviren. C = Kapsidprotein; prM = Prä-M-Protein (Vorläufer Molekül des Membranproteins); E = Envelope-Protein (Glykoprotein der Virushülle); NS = Nicht-Strukturproteine (u. a. Bestandteile der RNA-Replikase).

Hämatemesis („schwarzes Erbrechen“), intraabdominale Blutungen und Hämoptyse sind Bestandteil einer schweren Symptomatik. Fast die Hälfte der Patienten, welche diese 2. Phase erreichen, stirbt zwischen dem 7. und 10. Tag infolge von Nierenversagen, Leberversagen, Schock oder Krampfanfällen. Erhöhte Leberenzymwerte, ein starker Anstieg der Konzentration von harnpflichtigen Substanzen und Gerinnungsstörungen weisen auf ein Multiorganversagen hin.

Pathophysiologie

Die Schädigung von Leber und Herzmuskel ist durch eine direkte toxische Wirkung des sich replizierenden Gelbfiebertivirus bedingt. Blutdruckabfall und Schock im Spätstadium der Erkrankung werden vermutlich durch eine Dysregulation der Zytokin-Sekretion verursacht, ähnlich wie bei anderen Formen des viralen hämorrhagischen Fiebers und der Sepsis. TNF- und weitere Zytokine werden dabei von infizierten Kupferschen Sternzellen der Leber und von Makrophagen in der Milz freigesetzt und schädigen die Endothelbarriere. Es kommt zu Mikrothrombose, disseminierter intravaskulärer Gerinnung, Gewebe-Hypoxie, Oligurie und Schock.

Immunantwort

Neutralisierende Antikörper persistieren sehr wahrscheinlich lebenslang, sodass ein sicherer Schutz vor Reinfektion besteht.

Differenzialdiagnose

Ähnliche Symptome treten bei Leptospirose und Rückfallfieber (*Borellia recurrentis*) auf. Virale Hepatitiden (z. B. Hepatitis E in der Schwangerschaft) und schwere Verlaufsformen der Malaria müssen ebenfalls abgegrenzt werden. Andere Erreger von hämorrhagischem Fieber sind normalerweise nicht mit einem Ikterus verbunden (bei Denguefieber, Krim-Kongo-Fieber, Lassafieber und Infektionen mit Marburg- und Ebola-Virus kann dies jedoch der Fall sein). Auch Infektionen mit Influenza, Enteroviren und HIV müssen differenzialdiagnostisch evtl. in Erwägung gezogen werden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum, Plasma, evtl. Lebergewebe.

Diagnostische Verfahren

Der Virusnachweis gelingt in den ersten 3–4 Fiebertagen. Die RT-PCR kann das virale Genom bereits am ersten Krankheitstag detektieren. Bei Biopsie oder Autopsie gewonnenes Lebergewebe ist ebenfalls geeignet für die Detektion des Gelbfiebertivirus. Potentiell virushaltiges Material (z. B. Blut) wird für die Virusanzucht in empfindliche Zellkulturen oder in junge Mäuse überimpft. Letzteres Verfahren ist zwar sehr sensitiv, benötigt jedoch bis zu 3 Wochen. Antikörper der IgM-

und IgG-Klassen können 5–7 Tage nach Krankheitsbeginn (8–14 Tage nach Infektion) mit konventionellen immunologischen Verfahren (IFT, ELISA, KBR, HHT, NT) im Serum nachgewiesen werden. Nach 6–12 Monaten verschwinden die IgM-Antikörper wieder. Die KBR wird bereits 3–6 Monate nach Infektion mit dem Wildtyp wieder negativ. Neutralisierende IgG-Antikörper persistieren lebenslang und schützen vor Reinfektionen.

Befund / Interpretation

Antikörper gegen das Gelbfiebertivirus kreuzreagieren mit Dengueviren und anderen Flaviviren. Das voll ausgeprägte klinische Bild verbunden mit der Information über den Aufenthalt in einem Endemiegebiet und die fehlende Gelbfieber-Impfung sollten jedoch die Diagnose ermöglichen.

Therapie

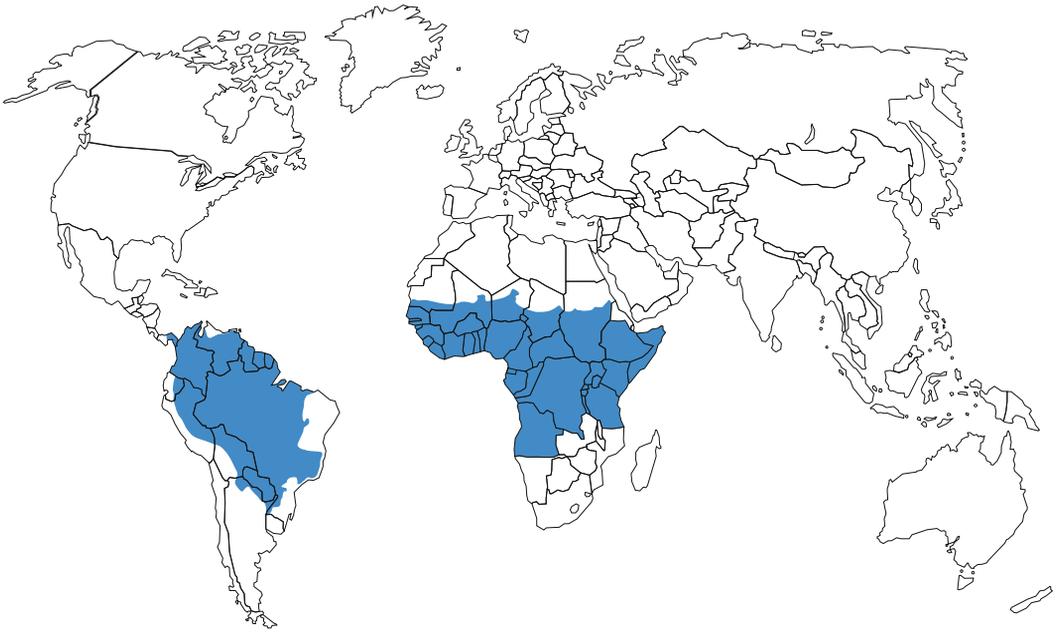
Therapeutische Maßnahmen

Eine spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung. Es kann nur symptomatisch behandelt werden. Besteht der Verdacht auf Gelbfieber sollte der Patient sofort stationär in eine Klinik mit tropenmedizinischem Know-how und der Möglichkeit zur intensivmedizinischen Behandlung eingewiesen werden. Für Kontaktpersonen müssen keine weiteren Maßnahmen in die Wege geleitet werden. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ohne Beteiligung von Vektoren ist nur in Ausnahmefällen durch Bluttransfusionen denkbar.

Epidemiologie

Verbreitung

Gelbfieber tritt heute in tropischen Gebieten auf beiden Seiten des Atlantiks (Westafrika, Ostafrika, Südamerika) auf. Der Nahe Osten, Asien und die Pazifikregion sind frei von Gelbfieber, obwohl dort *Aedes aegypti* als potentieller Vektor vorkommt. Die Ursache dafür ist unbekannt. In Südamerika wird Gelbfieber in zwölf Ländern einschließlich Bolivien, Brasilien, Kolumbien, Ecuador, Peru, Panama, Venezuela und den Guyana-Staaten beobachtet (100–300 Fälle jährlich). In Afrika ist Gelbfieber südlich der Sahara zwischen 15 Grad nördlicher und ca. 18 Grad südlicher Breite verbreitet. Etwa 600 Millionen Menschen sind durch das Virus bedroht. Bis zu 5.000 Gelbfieber-Fälle werden jährlich in Afrika registriert. Die wirklichen Zahlen sind jedoch vermutlich 10–50fach höher als die offiziellen. Die WHO schätzt weltweit die jährliche Inzidenz von Gelbfieber auf 200.000 und geht von 30.000 Todesfällen jährlich aus. Afrika trägt dabei mit 90 % der Fälle die Hauptlast. In Westafrika sind die endemischen Herde zahlreicher als in Ostafrika. Es können sich außerdem immer wieder unvorhergesehene, explosionsartige Ausbrüche ereignen. Im Südwesten Äthiopiens wütete von 1960–1962 die größte je regis-



■ **Abb. 3.** Verbreitungsgebiet des Gelbfiebers. Hochrisiko-Länder sind blau markiert.

trierte Gelbfieber-Epidemie aller Zeiten: Etwa 100.000 Personen erkrankten, davon erlagen 30.000 der Krankheit. In Nigeria gab es von 1986–1988 eine größere Epidemie mit ca. 25.000 tödlichen Infektionsverläufen. Weitere Ausbrüche ereigneten sich 2003 und 2005 im Sudan (► Abb. 3).

Wirtsbereich / Reservoir

Flaviviren besitzen ein breites Spektrum an potentiellen Wirten. Antikörper gegen Flaviviren sind in vielen verschiedenen Wildtieren nachgewiesen worden. Darüber hinaus wurden Wildtiere experimentell mit Gelbfiebervirus infiziert, u. a. Nagetiere, Fledermäuse und Beuteltiere. Die daraus abgeleiteten Erkenntnisse sprechen jedoch gegen eine Rolle von Nicht-Primaten im Übertragungszyklus der Flaviviren.

Risikogruppen

Gelbfieber vom Dschungeltyp befällt in Südamerika hauptsächlich junge Erwachsene, die sich zur Holzgewinnung oder Landwirtschaft im Amazonas- oder Orinocobecken aufhalten. In Teilen Afrikas, wo die Bevölkerung in den Dörfern während der Regensaison und der frühen Trockenzeit gegenüber Gelbfiebervirus exponiert wird, sind insbesondere Kinder gefährdet, da sie noch keine erworbene Immunität aufweisen. Es ist essentiell, dass sich Reisende in Gelbfieber-Endemiegebiete impfen lassen. Trotzdem kommt es immer wieder vor, dass ungeimpfte Reisende sich infizieren und an schweren Gelbfieber-Komplikationen versterben.

Transmission / Vektoren

In Südamerika gibt es zurzeit nur das Dschungelgelbfieber (sylvatischer Infektionszyklus). *Haemagogus*-Arten übertragen das Gelbfiebervirus auf niedere Primaten, die darauf eine transiente Virämie entwickeln und als Infektionsquelle für noch nicht infizierte Moskitos dienen. Nur sporadisch wird das Virus auf Menschen übertragen. In Afrika dient *Aedes africanus* als Hauptvektor für das Dschungelgelbfieber. Im Unterschied zu den Neuweltaffen in Südamerika erkranken jedoch die Altweltaffen nach Infektion mit dem Gelbfiebervirus nicht. Dies ist Ausdruck eines langen Anpassungsprozesses zwischen Erreger und Altweltaffen und verweist auf die Tatsache, dass das Gelbfiebervirus aus Afrika stammt. Epizootische Infektionsherde kommen an den Rändern des Regenwaldes immer wieder vor und können das Infektionsrisiko für den Menschen wesentlich steigern. Zu Ausbrüchen kommt es, wenn infizierte Moskitos dort befindliche menschliche Siedlungen heimsuchen.

In Westafrika ist der anthropophile Vektor *Aedes aegypti* verantwortlich für Gelbfieber-Ausbrüche in Städten (urbanes Gelbfieber, Stadtgelbfieber). Moskitos nehmen während einer Blutmahlzeit bei virämischen Menschen den Erreger auf und übertragen ihn auf andere Menschen. In der Zeit vor der effektiven Bekämpfung von *Aedes aegypti* in Südamerika war dort dieser urbane Infektionszyklus die vorherrschende Übertragungsform des Gelbfiebers. Das Wiederauftauchen von *Aedes aegypti* in den früheren Ver-

breitungsgebieten lässt vermuten, dass in Zukunft wieder urbane Epidemien in Südamerika entstehen. In den Savannengebieten bestimmter Regionen Afrikas kommt ein intermediärer Zyklus vor, bei dem verschiedene *Aedes*-Arten involviert sind. Viele Ausbrüche von Gelbfieber haben ihren Ursprung dort genommen.

Prävention / Impfstoffe

Aedes-Spezies, die das Gelbfiebertivirus übertragen, sind tag- und nachtaktiv. Primär sollte man sich vor Mückenstichen schützen (lange Kleidung, Repellentien, Moskitonetze). Die Impfung der Menschen in den Endemiegebieten ist enorm wichtig. Der an Hühnerembryonen adaptierte 17D-Stamm wird als attenuierte Lebendvakzine eingesetzt. Über 200 Millionen Menschen wurden bisher mit dieser Vakzine geimpft. Eine einzige Dosis des 17D-Impfstoffes subkutan appliziert vermag bei 99 % der Personen eine schützende Immunität zu induzieren, die vermutlich lebenslang anhält. Die ständige Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut empfiehlt die Impfung für Reisende in Gelbfieberinfektionsgebiete. Außerdem müssen die Impfbestimmungen sowohl der jeweiligen Ziel- als auch der Transitländer bei Reisen in tropische Gebiete Afrikas und Südamerikas beachtet werden. In einige Regionen, die bisher frei von Gelbfieber sind, könnte theoretisch diese verheerende Krankheit eingeschleppt werden, da dort geeignete Vektoren und infizierbare Wirte vorkommen (z. B. südlicher Teil der USA, Südafrika, Indien, Südostasien, Australien). Um dies zu vermeiden, können solche Länder von ihren ausländischen Besuchern, die aus Endemiegebieten kommen, ebenfalls eine vorherige Impfung verlangen (Impfbescheinigung erforderlich). Die internationalen Gesundheitsbehörden halten in der Regel eine Auffrischimpfung alle 10 Jahre für erforderlich. Der Gelbfieber-Impfstoff darf nur in Zentren verabreicht werden, die von der WHO oder bestimmten nationalen Gesundheitsbehörden dafür autorisiert wurden. Wie normalerweise jeder andere Lebendimpfstoff auch, sollte die Gelbfieber-Vakzine in der Regel nicht bei Schwangeren und Immunsupprimierten eingesetzt werden.

Ausbruchmanagement

Bei Ausbrüchen in Endemiegebieten sollen vor allem ungeschützte Personen rasch geimpft werden (Riegelungsimpfung). Die Bekämpfung der häuslichen *Aedes aegypti*-Moskitos durch Insektizide stellt eine wichtige prophylaktische Maßnahme dar. Leider ist der Moskito in viele Gelbfiebergebiete zurückgekehrt, in denen er früher eradiziert worden war. Die Kombination aus Vektorkontrolle und Impfmaßnahmen haben jedoch das urbane Gelbfieber fast vollständig zurück gedrängt.

Meldepflicht

Nach § 6 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist vom

feststellenden Arzt bei Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie Tod an virusbedingtem hämorrhagischen Fieber der Patient namentlich dem Gesundheitsamt zu melden (unverzüglich, spätestens innerhalb von 24 Stunden). Außerdem ist nach § 7 jeder direkte oder indirekte (serologische) Nachweis von Gelbfiebertivirus durch das Labor dann namentlich zu melden, wenn er auf eine akute Infektion hinweist. Diese Meldungen werden entsprechend § 11 über die zuständigen Landesbehörden an das Robert-Koch-Institut übermittelt. Zusätzlich ist das Auftreten einer Erkrankung auch nach § 12 IfSG übermittlungspflichtig. Dies bedeutet, dass – zusätzlich zum Übermittlungsweg nach § 6 und 7 – bestätigte hämorrhagische Verläufe von Gelbfiebertivirus-Infektionen vom Gesundheitsamt aus unverzüglich an die zuständige oberste Gesundheitsbehörde und von dort unverzüglich an das Robert Koch-Institut zu übermitteln sind, welches dann die Informationen an die WHO weitergibt. Weiterführende Informationen zum IfSG und zur Falldefinition für Gesundheitsämter sind auf der unten aufgeführten Web-Adresse des Robert-Koch-Instituts zu finden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Deutschland, Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg, Tel.: +49-40-42818-401 oder -400, E-Mail: MZD@bni-hamburg.de

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut (RKI): <http://www.rki.de>
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (Hinweise auf Tropen-Viruskrankheiten): <http://www.bni-hamburg.de/>
- Gesellschaft für Virologie: <http://www.g-f-v.org/>
- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.: <http://www.dvv-ev.de/>
- Centers for disease control and prevention (Informationen zu Gelbfieber): <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/yellowfever/>
- Veterinary Public Health (Tierärztliche Hochschule Hannover): http://www.veterinary-public-health.de/home_d/aufgaben/zoosen/viren.htm
- WHO World Health Organization (Aktuelles über Infektionskrankheiten, Empfehlungen und Programme der WHO): <http://www.who.int/>

Schlüsselliteratur

1. Gubler DJ, Kuno G, Markoff L (2007) Flaviviruses. In: Knipe DM, Howly PM (eds) *Fields Virology* (5th edition). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, pp 1153–1252
2. Schoub BD, Venter M (2009) Flaviviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD, Mortimer P (eds) *Principles and practice of clinical virology* (6th edition). Chichester: John Wiley, pp 669–698
3. Tolle MT (2009) Mosquito-borne diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 39:97–140

Germiston-Virus

- ▶ Bunyaviren

Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)

- ▶ Prione

Gianotti-Crosti-Syndrom

- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)

Giardia lamblia

PANAGIOTIS KARANIS

Erreger

Synonym(e)

Giardia lamblia, *G. intestinalis*, *G. duodenalis*, *Lambli*
intestinalis.

Erregerspezies

Giardia lamblia, *G. ardeae* (Vögel: Reiher) und *G. psittaci* (Vögel: Papageien), *G. intestinalis*; *G. microti* (Wühlmäuse), *G. muris* (Nager), *G. agilis* (Amphibien). *G. duodenalis* (Mensch, zahlreiche Säugetiere). Besondere zoonotische Bedeutung haben die Genotypen AII, AI und B von *G. duodenalis*, die einen Komplex von mehreren Genotypen (A bis F) darstellen. Nur *G. lamblia* gilt als humanpathogen.

Taxonomie

Phylum: *Metamonada*; Klasse: *Diplomonadea*; Ordnung: *Diplomonadida*; Familie: *Diplomonadidae*; Gattung: *Giardia*

Stamm *Sarcomastigophora*; Unterstamm: *Mastigophora* (Flagellata); Klasse: *Zoomastigophora*; Ordnung: *Diplomonadida*; Familie: *Hexamitidae*; Gattung: *Giardia*

Historie

Die Trophozoiten der Gattung *Giardia* wurden 1681 von Antony van Leeuwenhoek entdeckt, nachdem er während einer Durchfallerkrankung den eigenen Stuhl mikroskopisch untersucht hatte und über die Existenz von motilen Trophozoiten berichtete. Die nächste Beschreibung des Einzellers stammt von dem Kinderarzt Wilhelm Lambl aus dem Jahre 1859. Der Gattungsname „*Lambli*“, der auf ihn zurückzuführen ist, wird heute nicht mehr verwendet. An dessen Stelle trat der Name „*Giardia*“. Lambl beschrieb das vollständige Erscheinungsbild des Trophozoiten, aber erst Grassi zeigte nach 1879, dass auch Zysten zum Entwicklungszyklus gehören. Der vollständige Name

wurde dann von Stiles im Jahre 1915 festgelegt; er würdigte damit den französischen Zoologen Alfred Giard (1846–1908).

Morphologie

Giardia lamblia Trophozoiten leben im Dünndarm, wobei diese Stadien sich mit ihrer konkaven Bauchseite an den Mikrovilli der Darmepithelzellen anheften. Sie erreichen eine Länge von 15–20 µm, eine Breite von 7–10 µm und sind durch den Besitz von zwei gleich großen Kernen sowie acht freien Geißeln gekennzeichnet. Die Zysten von *G. lamblia* erscheinen ovoid, besitzen eine relativ dünne, chitinhaltige zweischichtige Wand, enthalten vier Kerne und messen 8–15 µm × 7–10 µm. Im Innern erscheinen im Lichtmikroskop gebogene Filamentstrukturen.

Genom

Es wurden etwa 10 Genotypen von *G. lamblia* aus Menschen und verschiedenen Tieren isoliert. Der Mensch kann von verschiedenen Genotypen befallen sein, von denen einige auch bei Hunden, Katzen, Wiederkäuern, Ratten und Bibern auftreten. Hund, Katze und Ratte besitzen zudem eigene Genotypen von Giardien. Somit sind einige Genotypen sehr wirtsspezifisch. Die beiden Trophozoiten-Kerne enthalten gleich viel DNA und sind gleichermaßen transkriptionsaktiv. Man nimmt an, dass Polyploidie vorliegt und etwa 8–50 Chromosomen (in neun Klassen von 0,7–4 Mb) vorhanden sind. Die Größe des haploiden Genoms von *Giardia* beträgt $1,2 \times 10^7$ bp, sein GC-Gehalt beträgt 46 % und es besitzt typisch eukaryote Charakteristika. *Giardia* weist lineare Chromosomen auf, die von Telomeren begrenzt sind. Außerdem besitzt *G. lamblia* alle vier eukaryotischen Histone, die hohe Sequenzübereinstimmung zu denen anderer Eukaryoten zeigen. Giardien sind polyploid mit zumindest vier Kopien der 5 Chromosomen. In einem Zellzyklus teilen sich beide Kerne je einmal, so dass insgesamt vier Tochterkerne entstehen. Warum *Giardia* ein polyploides Genom mit zwei offensichtlich identischen Kernen beibehält, ist bis heute vollkommen ungeklärt. Das *Giardia*-Genom enthält ungefähr 60 Kopien der ribosomalen tandem-repeats. Nahezu alle rRNA-Gene liegen auf dem Chromosom 1. Wie andere parasitische Protozoen weisen *G.*-lamblia-Trophozoiten variable Oberflächenantigene (VSPs) auf; es wird allerdings immer nur ein Oberflächenantigen exprimiert, wobei dann ein regelmäßiger Switch stattfindet. Es gibt etwa 150 VSP-Gene, deren kodierende Sequenzen 1 % des gesamten Genoms einnehmen, wobei die meisten VSP-Gene auf den Chromosomen 4 und 5 liegen. Seit 1998 besteht ein Genomprojekt, welches die Aufklärung der möglichst vollständigen Sequenz des *Giardia*-Genoms zum Ziel hat.

Vermehrung

Wird eine Zyste als überlebensfähiges Stadium außer-

halb des Wirtes aus kontaminierten Fäkalien oral aufgenommen, so kommt es zur Einleitung der Exzystierung im Magen durch den Magensaft. Im Duodenum erfolgt dann die Zweiteilung des Zysteninhaltes, aus dem zwei doppelkernige Trophozoiten hervorgehen, die sich mit ihrer Ventralseite an den Mikrovillisaum der Epithelzellen des Duodenums anheften. Durch ständige Teilungen kann der Darm schnell stark besiedelt werden. Im Dickdarm angelangte Trophozoiten scheiden eine Zystenwand aus, ziehen die Geißeln ein, und in ihnen teilt sich jeder der beiden funktionsgleichen Nuklei. Damit entstehen vierkernige Zysten, die ausgeschieden werden. *Giardia*-Trophozoiten leben als aerotolerante Anaerobier, die ihre Energie durch Substratphosphorylierung gewinnen.

Pathogenität/Virulenz/Antigenvariabilität

Bei gesunden Personen ist die Pathogenität von *G. lamblia* oft gering; bei Immundefizienten oder bei Kindern treten jedoch häufig massive Symptome auf. Es scheint zudem, dass manche Genotypen unterschiedlich virulent sind. Auf molekularer Ebene wurden intraspezifische Unterschiede in der Zusammensetzung der Oberflächenantigene beobachtet. *Giardia*-Trophozoiten besitzen die Fähigkeit zur Veränderung ihrer Oberflächenantigene. Offensichtlich spielen Oberflächenantigene mit Cystein-reichen Proteinen eine Rolle für die Pathogenität.

Erkrankung

Giardiasis

Synonym(e)

Giardiasis, Lambliaosis.

Inkubationszeit

3–21 Tage.

Leitsymptome

Malabsorptionssyndrom.

Symptome

Es kommt zu abdominalen Schmerzen, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz sowie intermittierenden, dünnbreiigen Diarrhöen, Malabsorption, Unterernährung bei Kindern und immundefizienten Personen.

Pathophysiologie

G. lamblia verursacht lokale Darmepithelschäden, Entzündungen der Propria und Störungen des Gallenflusses.

Immunantwort

Die Entwicklung einer Immunität ist fraglich. Einen Schutz vor Reinfektionen gibt es offensichtlich nicht.

Differenzialdiagnose

Diarrhoen anderer Genese (Amöbenbefall, Diarrhöen durch Bakterien, Viren).

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Nicht fixierter Stuhl oder Duodenalsaft.

Diagnostische Verfahren

Der Nachweis der Trophozoiten erfolgt im Frischpräparat und im gefärbten Ausstrich (Heidenhain-, Trichrom- oder Lawless-Färbung), am besten aus frischem Stuhl. Ist die Untersuchung von Durchfallstühlen nicht innerhalb einer Stunde und von geformten Stühlen nicht am selben Tag gewährleistet, sollte der Stuhl sofort nach dem Absetzen fixiert werden (PVA-, MIF- oder SAF-Lösung), da die Trophozoiten rasch desintegrieren können. Zysten lassen sich im Gegensatz zu Trophozoiten auch in Stuhlproben nachweisen, die nicht frisch gewonnen oder fixiert wurden. Zudem können sie unter Erhaltung ihrer Morphologie effektiv angereichert werden (MIF- oder SAF-Anreicherung). Die Ausscheidung von Zysten variiert jedoch häufig sehr und kann bei akuter Giardiasis mit den flüssigen Durchfällen völlig fehlen. Zum Ausschluss einer Giardiasis sollten daher mehrere (mindestens drei) Stuhlproben von verschiedenen Tagen auf Zysten und/oder Trophozoiten untersucht werden. Gelegentlich lässt sich die Infektion nur durch den Nachweis von Trophozoiten in endoskopischen oder per Sonde gewonnenen Aspiraten bzw. bei Abstrichen (sofortige Untersuchung oder Fixierung wie oben) oder Biopsaten (nach Giemsa gefärbte Tupfpräparate und Histologie) aus dem Duodenum sichern.

Immunologische Nachweisverfahren haben eine geringe Aussagekraft. Molekularbiologische Nachweisverfahren (DNA-Nachweis aus Stuhl oder Duodenalmaterial oder anderen Geweben) sind für den Nachweis von *Giardia*-Infektionen besonders bei subklinischen, asymptomatischen oder chronischen Verlaufsformen sehr nützlich.

Befund/Interpretation

Das Auftreten von Zysten oder Trophozoiten ist eine Therapieindikation.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Metronidazol, Quinacrine, Albendazol haben sich gegen *Giardia*-Infektionen bewährt. Bei Tieren (z. B. Hunden und Katzen, die humanpathogene Giardien ausscheiden) ist Fenbendazol wirksam. Dosis und Dauer der Therapie sind präparateabhängig.

Resistenzen

G.-lamblia-Infektionen lassen sich oft weder mit Metronidazol bzw. Quinacrine noch mit Kombinations-

präparaten eliminieren. Es entwickeln sich Resistenzen.

Epidemiologie

Verbreitung

Der Erreger tritt weltweit auf und ist wahrscheinlich in unterentwickelten Ländern häufiger vorhanden als in entwickelten Ländern. Die Zahl der Infizierten variiert stark, die Prävalenzen liegen in entwickelten Ländern zwischen 4 und 7 %.

Wirtsbereich/Reservoir

Eine breite Reihe von Tierpezies scheiden Millionen von Zysten aus, die für den Menschen infektiös sind. Bereits die orale Aufnahme von 10 Zysten reicht für eine Infektion und das Auslösen einer Erkrankung aus.

Risikogruppen

Kinder, landwirtschaftliche Bevölkerungsgruppen, Menschen in Wohnheimen und sonstigen Masseneinrichtungen, Haustierhalter, Vogelzüchter und Reptilienzüchter sind besonders gefährdet. Auch sind einige Berufsgruppen wie Klärarbeiter und Arbeiter in Bewässerungsanlagen einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt. In Mitteleuropa sind Kindertagesstätten häufig von Giardiasis-Fällen betroffen. Es kommt immer wieder zu Giardiasis-Epidemien. *G. lamblia* ist einer der Hauptverursacher von Reisediarrhoen.

Transmission/Vektoren

Die Giardiasis tritt sporadisch und epidemisch auf und ist eine typische Schmutz- und Schmierinfektion. Zur Infektion und Übertragung reichen bereits 10 Zysten aus. Als Infektionsquellen treten drei Übertragungsmöglichkeiten (fäkal-oral) auf:

- Personenkontakte
- kontaminierte Nahrungsmittel
- kontaminiertes Wasser

Die Zysten bleiben bis zu 3–6 Monate im Freien oder bei niedrigen Temperaturen infektiös. Fliegen, Schaben oder andere Insekten können die Zysten auf die Nahrung oder direkt auf die Menschen verschleppen. Die Verbreitung von *Giardia* auf dem Wasserweg ist seit 1946 bekannt. Zu diesem Zeitpunkt wurde in Tokio ein Wasserreservoir in einem Hotel durch Abwasser kontaminiert und 86 % aller Hotelgäste mit Giardien infiziert. Giardiasis stellt in den industrialisierten Ländern neben der Kryptosporidiose die wichtigste Trinkwasser-assoziierte Erkrankung dar.

Prävention

Die Vermeidung des Kontakts mit humanen und tierischen Fäkalien vermindert das Infektionsrisiko. Geeignete hygienische Maßnahmen sind die Desinfektion oder das Abkochen des Trinkwassers sowie die

gründliche Reinigung von Obst-, Salat und anderen frisch verzehrten Nahrungsmitteln.

Ausbruchsmanagement

Zahlreiche Epidemien durch Trinkwasserkontamination mit parasitischen Protozoen wurden weltweit berichtet. Auf nordamerikanische und europäische Krankheitsausbrüche entfielen zusammen 93 % aller beschriebenen Fälle. Über 30 % aller Ausbrüche wurden in Europa, hiervon allein 24 % in Großbritannien, dokumentiert. *G. lamblia* war für einen großen Anteil der Epidemien verantwortlich (132; 40,6 %).

Meldepflicht

Der Nachweis von *Giardia lamblia* ist nach § 7 Infektionsschutzgesetz meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren existieren nicht. Alle parasitologischen und tropenmedizinischen Einrichtungen haben ausreichende Expertise.

Web-Adressen

- http://www.biologiezentrum.at/pdf_frei_remote/DENISIA_0006_0133-0143.pdf

Schlüsselliteratur

1. Garcia CS (2005) Giardiasis. In: Cox FEG, Wakelin D, Gillespie S, Despommier DD (eds) Parasitology. Hodder Arnold, London
2. Plutzer J, Ongerth J, Karanis P (2010) Facts and open questions about Giardia: Int J Hyg Environ Health, in press

Giardiasis

- ▶ *Giardia lamblia*

Gilchrist's Disease

- ▶ *Blastomyces dermatitidis*

Gingivostomatitis

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

Gnathostoma spinigerum

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Gnathostomiasis

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Gonokokken

- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*

Gonorrhoe

- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*

Granulomatöse Amöbenmeningoenzephalitis (GAE)

- ▶ Amöben, frei lebende (*Naeglerien*, *Acanthamöben*, *Balamuthia*, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)

Granulomatöse *Balamuthia*-Enzephalitis

- ▶ Amöben, frei lebende (*Naeglerien*, *Acanthamöben*, *Balamuthia*, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)

Granulomatöse Hautinfektion

- ▶ Amöben, frei lebende (*Naeglerien*, *Acanthamöben*, *Balamuthia*, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)

Granulomatosis infantiseptica

- ▶ *Listeria monocytogenes*

Grippe

- ▶ Influenza-Virus

Grippeviren

- ▶ Influenza-Virus

Großer Leberegel

- ▶ *Fasciola hepatica*

Guama-Virus

- ▶ Bunyaviren

Guaroa-Virus

- ▶ Bunyaviren

Guillain-Barré-Syndrom

- ▶ *Campylobacter*
- ▶ *Cardioviren*
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ *Leptospiren*
- ▶ *Mycoplasma pneumoniae*
- ▶ *Yersinien*

Guineawurm

- ▶ *Dracunculus medinensis*

Gurkenkernbandwurm

- ▶ Cestoden, seltene Arten

Gürtelrose

- ▶ *Varicella-zoster-Virus (VZV)*

Haarbalgmilben

RAFAEL SCHWARZENBERGER

Erreger

Synonym(e)

Acarus folliculorum, Haarbalgmilbe, Mitessermilbe, eyelash mite.

Erregerspezies

Demodex folliculorum, *Demodex brevis*

Taxonomie

Klasse: Arachnida; Ordnung: Acariformes; Familie: Demodicidae

Historie

Die Entdeckung von *D. folliculorum* in Cerumen erfolgte 1841 durch Henle; unabhängig davon beschrieb 1842 Simon die Art unter dem Namen *Acarus folliculorum* als Bewohner der Haartalgdrüsen. 1843 vermutete Wilson pathogene Eigenschaften. 1963 trennte Akbulatova die Art in zwei Unterarten, denen 1972 Desch und Nutting jeweils einen Artrang zusprachen.

Morphologie

Haarbalgmilben sind wurmförmig aussehende Milben, deren Abdomen eine feine Ringelung, jedoch keine Segmentierung aufweist. Männchen und Weibchen von *D. folliculorum* werden 0,3–0,4 mm lang, während *D. brevis* nur ca. 0,25 mm misst. Aus den Eiern geschlüpfte Larven besitzen drei stummelförmige Beinpaare. Nach der ersten Häutung sind die Nymphen wie auch die adulten Tiere durch vier stummelförmige Beinpaare gekennzeichnet.

Vermehrung

Haarbalgmilben leben saprophytär in Haarfollikeln und Haartalgdrüsen wie auch in deren Ausführungsgängen und in den Meibomschen Drüsen. *D. folliculorum* besiedelt vorwiegend die Haarfollikel, die kleinere *D. brevis* dagegen die Talg- und Meibom-Drüsen. *D. folliculorum* soll sich vom Follikel-epithel und *D. brevis* vorwiegend vom Zellinhalt des Talgdrüsenepithels ernähren. Die Parasiten stechen die Zellen an und saugen dann ihren Inhalt aus. Die Entwicklung der Haarbalgmilben dauert ca. 10 Tage. Die geschlechtsreifen Tiere leben nur etwa 5 Tage. Die meisten befallenen Follikel enthalten 2–6 Milben, nicht selten auch deutlich mehr. Die Milbenweibchen legen Eier, aus denen junge Larven schlüpfen, die ihrerseits sehr schnell neue Haarfollikel befallen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Haarbalgmilben sind Kommensalen, die der physiologischen Hautflora zuzurechnen sind. Im Zusammenhang mit den ihnen zugeordneten klinischen Manifestationen findet man sie stark vermehrt. Gesicherte pathogenetische Hinweise, dass ein verstärkter Befall mit Haarbalgmilben bestimmte Krankheitsbilder hervorruft, fehlen allerdings.

Erkrankung

Demodikose

Synonym(e)

Pityriasis folliculorum, Demodicosis, Demodex-Follikulitis.

Inkubationszeit

Eine Inkubationszeit lässt sich nicht definieren.

Leitsymptome

Gesichtsdermatose, Blepharitis.

Symptome

Bei Menschen mit seborrhoischem Hauttyp können Haarbalgmilben äußerst zahlreich im Gesicht auftreten. Desgleichen sind sie auch am Schädel, im äußeren Gehörgang, in den Augenlidfollikeln und besonders bei Frauen in der Umgebung der Brustwarzen zu finden. Sie kommen auch an Penis, Mons veneris und Gesäß vor. Die stark befallenen Hautareale, vorwiegend im Gesicht, zeigen follikulär gebundene entzündliche Papeln, gelegentlich auch Papulopusteln und eine pityriasiforme Schuppung. Juckreiz kann auftreten. Bei der ekzematösen Blepharitis finden sich häufig Haarbalgmilben in den Follikeln der Wimpern. Lidrandverkrustungen und Lidrandekzeme sind typische klinische Bilder. Ob allerdings eine Kausalität zwischen Milbenbefall und dem Erscheinungsbild der Blepharitis besteht oder die Blepharitis die Milbenansiedlung begünstigt, wird konträr diskutiert. Nicht eindeutig geklärt ist, inwieweit der Befall mit *Demodex* das Krankheitsbild einer Rosazea hervorrufen kann. Spekuliert wird z. B. über eine ursächliche Bedeutung bei papulopustulösen Rosazeaformen, die therapeutisch schwer zu beeinflussen sind. Ebenso wird nicht ausgeschlossen, dass *Demodex* an einer Reihe von Hauterkrankungen wie bestimmten Verhornungsstörungen, areataartigen Alopezien und pyodermieartigen Erscheinungen beteiligt ist. Bei HIV-Patienten wurden juckende follikuläre Papeln im Hals-Kopf-Bereich mit Nachweis stark vermehrter *Demodex*-Besiedlung beschrieben.

Pathophysiologie

Bei der Demodikose ist eine übermäßige Besiedlung der Talgdrüsenfollikel gegeben. Eiablage, Milbenkot und der Fremdkörperreiz durch die Milben führen wahrscheinlich zu spongiotischen Veränderungen am Follikel epithel und gelegentlich zur Granulombildung.

Differenzialdiagnose

Rosazea, seborrhoisches Ekzem, Blepharokonjunktivitis anderer Genese.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Der schnellste Weg eines Milbennachweises besteht in der Biopsie der Hautoberfläche mithilfe von rasch härtenden Polymeren wie Zyanoakrylat (Follikelbiopsie, skin surface biopsy). Eine andere Methode, um Demodex-Milben nachzuweisen, ist die Untersuchung eines in Paraffin-Öl aufgeweichten Hautgeschabsels. Zudem besteht die Möglichkeit Follikelfilamente mit Komedonenquetschern oder Pinzetten auszudrücken oder Pusteln und Papulopusteln zu eröffnen. Bei der Blepharitis können befallene Wimpern herausgezupft werden; gewöhnlich haften der Wimper ein bis mehrere Parasiten an. Nur ausnahmsweise ist eine Hautbiopsie mit histopathologischer Aufarbeitung indiziert, um die Diagnose einer Demodex-Follikulitis zu sichern.

Diagnostische Verfahren

Der Nachweis der Milben im Untersuchungsmaterial erfolgt mikroskopisch. Im Nativmaterial zeigen sich die Milben recht beweglich. Bei der Demodex-Blepharitis gelingt der Milbennachweis auch mit der Spaltlampe.

Befund / Interpretation

Die Diagnosestellung beruht gewöhnlich auf dem Nachweis von zahlreichen Milben und der Besserung nach adäquater Behandlung.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Die antiparasitäre Behandlung erweist sich als schwierig. Crotamiton- und Benzylbenzoathaltige 10 %ige Emulsionen wie auch verschiedene andere Insektizide als Cremegrundlage (Permethrin, Allethrin, Ivermectin) können zur Anwendung kommen. Bei Lidrandbefall können die Haarbalgmilben mechanisch entfernt werden. Zur systemischen Behandlung kann auch Metronidazol wirkungsvoll eingesetzt werden.

Epidemiologie**Verbreitung**

Es ist davon auszugehen, dass 40–70 % der menschlichen Bevölkerung, unabhängig vom Geschlecht, mit

Haarbalgmilben besiedelt sind. Mit zunehmendem Alter nimmt auch die Milbenbesiedlung zu, um im hohen Alter – allerdings in niedriger Besiedlungsdichte – bei nahezu allen Menschen vorzukommen.

Wirtsbereich / Reservoir

D. folliculorum und *D. brevis* sind sehr wirtsspezifisch und bisher nur beim Menschen gefunden worden. Die Übertragung von Haarbalgmilben der Tiere auf den Menschen spielt keine Rolle.

Risikogruppen

Besondere Risikogruppen sind nicht bekannt.

Transmission / Vektoren

Durch den engen Kontakt zwischen Mutter und Kind erfolgt die Übertragung wahrscheinlich vielfach schon im frühen Kindesalter. Da Haarbalgmilben sehr beweglich sind, von einem Follikel zum andern wandern können und auch frisch geschlüpfte Larven schnell neue Haarfollikel befallen, ist die Übertragung aber auch in späterem Alter möglich.

Prävention / Impfstoffe

Wirksame Maßnahmen zur Verhütung des Milbenbefalls sind nicht bekannt.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz besteht nicht.

Weiterführende Informationen**Schlüsselliteratur**

1. Jansen T, Plewig G (1996) Demodex-Milben und ihre Bedeutung für Gesichtsdermatosen. Münch Med Wochenschr 138:483–487

Haemophilus aegyptius

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger**Synonym(e)**

Koch-Weeks-Bazillen.

Erregerspezies

Haemophilus aegyptius

Taxonomie

Familie: Pasteurellaceae; Gattungen: Pasteurella, Haemophilus, Actinobacillus; Gattung Haemophilus: 16 Arten

H. aegyptius hat zu *H. influenzae* enge genetische und biochemische Verwandtschaft, daher im strengen Sinne *H. influenzae* als Biotyp zuzuordnen.

Historie

Von Robert Koch 1883 in Ägypten im Eiter von akuter

Konjunktivitis gesehen, 1886 von J. E. Weeks gezüchtet, bis 1950 als Koch-Weeks-Bazillen bezeichnet.

Morphologie

Gramnegative kokkoide Stäbchen.

Genom

Sequenz von 19 Nukleotiden und 34 Proteinen bekannt. Weitere Informationen: <http://www.genedb.org>.

Vermehrung

Wachstum auf Kochblutagar.

Pathogenität, Virulenz, Antigenvariabilität

Nicht näher bekannt. Unterschiede der Lipooligosaccharide (LOS) sowie der äußeren Membranproteine (P1) bei virulenten und avirulenten Stämmen.

Erkrankungen

Konjunktivitis, Brazilian Purpuric Fever (BPF)

H. aegyptius verursacht eine akute oder subakute eitrig Konjunktivitis bei Kindern, in warmen Ländern (Nordafrika, Südstaaten der USA). Das seit 1984 charakterisierte Brazilian Purpuric Fever (BPF), eine lebensbedrohliche Infektion im Kindesalter, wird von einem besonders virulenten Stamm verursacht.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Eitrig Konjunktivitis.

Symptome

Eitrig Konjunktivitis, hohes Fieber bei BPF.

Pathophysiologie

Nicht näher bekannt, mögliche/r von *H. influenzae* abweichende/r Virulenzfaktor/en.

Differenzialdiagnose

Konjunktivitis jeglicher Genese (bakteriell, viral, durch Pilze, allergisch u. a.).

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Abstrich, bei Verdacht auf BPF Blut.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: schlankes, nicht bekapseltes gramnegatives Stäbchen.

Kultur: anspruchsvoll, wächst auf Kochblutagar.

Biochemische Differenzierung: nach Wachstumsfaktoren und biochemischen Kriterien.

Befund / Interpretation

Keimnachweis und Keimcharakterisierung.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Augentropfen oder -salben mit Chloramphenicol, Rifampicin, Sulfonamiden oder Chinolonen (Norfloxacin, Ciprofloxacin).

Resistenz

Sehr empfindlich gegen Umwelteinflüsse.

Epidemiologie

Verbreitung

Konjunktivitis v. a. in warmen Ländern (Nordafrika, Südstaaten der USA), Brazilian Purpuric Fever (v.a. in Sao Paulo, Brasilien).

Wirtsbereich / Reservoir

Mensch, Nachweis auch in Stechmücken gelungen.

Risikogruppen

Kinder.

Transmission / Vektoren

Übertragung durch Kontaktinfektion.

Ausbruchmanagement

Unterbrechung durch Kontaktinhibition.

Meldepflicht

Keine Meldepflicht nach IfSG.

Weiterführende Informationen

Schlüsselliteratur

- Albritton WL (1982) Infections due to *Haemophilus* species other than *H. influenzae*. *Ann Rev Microbiol* 36:199–216
- Kilian M (Hrsg) (1981) *Haemophilus, Pasteurella und Actinobacillus*. Academic Press, London
- Read TD, Dowdell M, Satola SW, Farley MM (1996) Duplication of pilus gene complexes of *Haemophilus influenzae* biogroup *aegypticus*. *J Bacteriol* 178:6564–6570
- The Brazilian Purpuric Fever Study Group (1992) Brazilian purpuric fever identified in a new region of Brazil. The Brazilian Purpuric Fever Study Group. *J Infect Dis* 165 Suppl 1:16–19

Haemophilus ducreyi

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger

Erregerspezies

Haemophilus ducreyi

Taxonomie

Familie Pasteurellaceae; Gattungen: *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Actinobacillus*; Gattung *Haemophilus*: 16 Arten

Historie

Von Agosto Ducrey 1889 erstmals in Präparaten aus *Ulcus molle* nachgewiesen.

Morphologie

Gramnegative kokkoide Stäbchen.

Genom

Gesamtgenom sequenziert Weitere Informationen: <http://www.genedb.org> bzw <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Vermehrung

3–14 Tage, in der Regel 3–5 Tage.

Pathogenität, Virulenz, Antigenvariabilität

Nicht näher bekannt. Unterschiede der Lipooligosaccharide (LOS) bei virulenten und avirulenten Stämmen, Resistenz gegen Phagozytose und Serumbakterizidie. Das äußere Membranprotein „Ducreyi serum resistance A“ (DsrA) vermittelt Serumbakterizidie und spielt eine Rolle bei der pathogenetisch wichtigen Progression von der Papel- zur Pustelbildung.

Erkrankung**Ulcus molle**

Sexuell übertragbare Krankheit mit weichen, meist schmerzhaften Ulzerationen im Genitalbereich mit inguinaler Lymphadenitis.

Synonym(e)

Weicher Schanker (engl. chancroid).

Inkubationszeit

3–14 Tage, in der Regel 3–5 Tage.

Leitsymptome

Schmerzhafte Ulzeration im Genitalbereich mit inguinaler Lymphadenitis.

Symptome

Leitsymptome, weiche Papel mit erythematösem Hof.

Pathophysiologie

Nicht bekannt.

Immunantwort

Vorübergehender Schutz aufgrund der zellgebundenen Immunität (verzögerter Hypersensitivitätsreaktion vom Typ IV), hinterlässt jedoch keine bleibende Immunität.

Differenzialdiagnose

Treponema pallidum (Syphilis), Herpes-simplex-Virus (HSV) Typ 1 und 2, *Calymmatobacterium granulomatis* (Granuloma inguinale).

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Abstrich, Punktat.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Gramfärbung, gramnegative kokkoide Stäbchen in Abstrichen fischzugartig angeordnet, Direktpräparat wenig sensitiv (typische Anordnung oft durch Superinfektion verwischt), bei Wachstum in Flüssigkultur Tendenz zur Autoagglutination.

Kultur: schwierig, schneller Transport notwendig, Schaf-Kochblut-Agar (7–8 %) mit Vancomycin (3 mg/l) zur Unterdrückung der Begleitflora, eine Woche Bebrütung bei 31–34 °C und 5 % CO₂; kleine, bräunlich gefärbte, sehr feste Kolonien. Zweites Medium zur Verbesserung der Sensitivität empfohlen (z. B. Gonokokken-Agar mit 2 % Rinder-Hämoglobin und 5 % fötalem Kälberserum (GC-HgS) mit Vancomycin (3 mg/l) und 1 % IsoVitalex oder Gonokokken-Agar mit Fildes-Zusatz.

Biochemische Differenzierung: Abhängigkeit von X-Faktor (Hämin), Katalase negativ.

DNA-Amplifikation: Die Kultur war lange Zeit Goldstandard der Diagnostik, zeigt gegenüber DNA-Amplifikationstechniken (PCR z. B. mit groEL-Gen als Primer) jedoch nur eine Sensitivität von 75 %. Auch eine Multiplex-PCR (*H. ducreyi*, *T. pallidum*, HSV Typ 1 und 2) ist beschrieben.

Sonstige Diagnoseverfahren: Antigennachweis mittels monoklonalen Antikörpern im direkten Immunfluoreszenztest vielversprechend, Hybridisierung (DNA-DNA oder DNA-RNA). Serologie (Antikörpernachweis) für epidemiologische Zwecke im Einsatz.

Befund / Interpretation

Klinischer Befund für Therapie ausschlaggebend; kultureller Befund und biochemische Charakterisierung des Erregers geben starken Hinweis, PCR-Befund beweisend.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Erythromycin, Cotrimoxazol, Kombination von Aminopenicillinen und Betalaktamase-Inhibitoren, zur Eindosisbehandlung Ciprofloxacin oder Ceftriaxon.

Resistenz

Betalaktamasebildung regional sehr häufig; Erreger sehr empfindlich gegen Umwelteinflüsse.

Epidemiologie**Verbreitung**

Nur sporadisch in westlichen Ländern, häufig in Südostasien, Lateinamerika; in Schwarzafrika häufigste Ursache von Genitalulzerationen (genital ulcer disease).

Wirtsbereich / Reservoir

Nur beim Menschen, symptomlose Träger (häufig bei Frauen).

Risikogruppen

Bevölkerungsgruppen mit schlechter persönlicher Hygiene.

Transmission / Vektoren

H. ducreyi wird über sexuelle Kontakte übertragen, begünstigt durch Läsionen im Genitalbereich.

Prävention / Impfstoffe

Expositionsprophylaxe (Kondom), Eintrittspforte für HIV, daher von CDC frühe Diagnostik und Behandlung empfohlen. Kein Impfschutz möglich.

Ausbruchmanagement

Da Individualerkrankung nicht erforderlich

Meldepflicht

In Deutschland besteht nach dem IfSG seit 1.1.2001 keine Meldepflicht mehr.

Weiterführende Informationen**Web-Adressen**

- CDC, HIV Prevention Through Early Detection and Treatment of Other Sexually Transmitted Diseases – United States Recommendations of the Advisory Committee for HIV and STD Prevention, MMWR 47 (RR12); 1-24, 1998; http://www.cdc.gov/nchstp/od/mmwr/hiv_prevention_through_early_det.htm

Schlüsselliteratur

1. Albritton WL (1982) Infections due to *Haemophilus* species other than *H. influenzae*. *Ann Rev Microbiol* 36:199–216
2. Albritton WL (1989) Biology of *Haemophilus ducreyi*. *Microbiol Rev* 53:377–389
3. Lewis DA (2000) Diagnostic tests for chancroid. *Sex Transm Inf* 76:137–141
4. Morse SA (1989) Chancroid and *Haemophilus ducreyi*. *Clin Microbiol Rev* 2:137–157
5. Trees DL, Morse SA (1995) Chancroid and *Haemophilus ducreyi*: an update. *Clin Microbiol Rev* 8:357–375

Haemophilus influenzae

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger**Erregerspezies**

Haemophilus influenzae

Taxonomie

Familie: Pasteurellaceae; Gattungen: Pasteurella, Haemophilus, Actinobacillus
Gattung Haemophilus: 16 Arten; Serotypen: a–f; Biotypen: I–VIII

Historie

Von Richard Pfeiffer während der Grippepandemie von 1889/92 entdeckt, zunächst als Erreger der Influenza angesehen; nach der Pandemie 1918/19 Zweifel an der ätiologischen Bedeutung; die Entdeckung des Influenzae-Virus (1933) klärt die Frage.

Morphologie

Gramnegatives kokkoides Stäbchen.

Genom

Seit 1995 gesamtes Chromosom sequenziert (Science 269:496–512, 1995); Sequenz von 889 Nukleotiden, 6.188 Proteinen und 18 Strukturen bekannt. Weitere Informationen <http://www.genedb.org>. bzw. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Vermehrung

Wenige Tage auf Kochblutagar.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Kapselsubstanz (Polyribitolphosphat) des Typs b als wichtiger Virulenzfaktor fördert die Invasion und blockiert die Phagozytose; daneben Neuraminidase, Endopeptidase, Glykopeptid, Lipopolysaccharid, Endotoxin. Durch Zilien (Pili) und Adhäsine mit hohem Molekulargewicht (HMW_{1,2}) Adhärenz am oropharyngealen und tracheobronchialen Epithel. Häufig endogene Infektionen.

Erkrankungen

Bei Kindern: durch den Kapseltyp b eitrige Meningitis, Epiglottitis, seltener Otitis, Sinusitis, Pneumonie, septische Arthritis und Weichteilinfektionen.

Bei allen Altersklassen: durch unkapselte Erreger häufig akute Tracheobronchitis, sekundäre bronchopulmonale Infektionen, akute Exazerbationen der chronischen Bronchitis, seltener Endokarditis, Abdominal- und Genitalinfektionen.

Inkubationszeit

Nicht genau bekannt, häufig nur wenige Tage.

Leitsymptome

Epiglottitis, Tracheobronchitis, Meningitis.

Symptome

Epiglottitis, Sinusitis, Tracheobronchitis, Meningitis, bronchopulmonale Infektion, septische Arthritis, Weichteilinfektionen.

Pathophysiologie

Kapselsubstanz (Polyribitolphosphat) des Typs b als wichtiger Virulenzfaktor fördert die Invasion und blockiert die Phagozytose.

Immunantwort

Immunität (gegen Typ b) nach Impfung von unbekannter Dauer, gute Schutzwirkung bei Kindern.

Differenzialdiagnose

Invasive Erkrankungen können einer Meningokokken-Meningitis/Sepsis ähneln, ansonsten je nach betroffenem Organsystem.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Alle Materialien von infizierten Organsystemen.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Unbegeißelte gramnegative Stäbchen (0,3–0,5 × 0,5–3 µm), Stämme mit Kapsel meist kokkoid; kapsellose oft auffallend pleomorph mit filamentösen Formen.

Kultur: fakultativ-anaerobe, mikroaerophile Bakterien, relativ anspruchsvoll; Anzucht auf Kochblutagar und Nährböden, die spezielle Wachstumsfaktoren (X = Hämin, V = Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid) enthalten; Wachstum auch auf Blutagar in der Nähe von *Staphylococcus aureus*-Kolonien (Ammen- oder Satellitenphänomen); die Hämolyse setzt NAD frei; Kolonien klein (1 mm Ø), glatt, konvex, hellgrau, bekapselte Stämme wachsen größer, erscheinen opaleszent und glänzen.

Antigennachweis: Nachweis der Kapselsubstanz des Typs b durch Latexagglutination im Liquor bei Meningitis.

Biochemische Differenzierung: Auf *Haemophilus* verdächtige Kolonien (Ammenkultur oder die nicht so typische Koloniemorphologie) müssen differenziert werden. Die normale Oropharyngealflora birgt verschiedene *Haemophilus*-Arten, regelmäßig *H. parainfluenzae* und oft *H. haemolyticus*, *H. parahaemolyticus*, *H. aphrophilus* sowie *H. paraphrophilus*. Geprüft wird die Abhängigkeit von X- und V-Faktor (für X-Faktor auch Porphyrinrest), Haemolyse, Indolbildung, Urease und Ornithindecaboxylase. *H. influenzae* benötigt sowohl den X- als auch den V-Faktor (Testung mittels supplementierter Blättchen oder Bouillon). Mittlerweile kann die Identifizierung von *H. influenzae*-Kulturisolaten auch mittels DNA-Hybridisierung erfolgen (z. B. Gen-Probe, San Diego, Kalifornien).

Serologische Differenzierung: Kapseltragende *H. influenzae* lassen sich in 6 Typen (a–f) gliedern. Stämme des Typs b verursachen die schweren Infektionen im Kindesalter, die anderen Typen sind pathogenetisch unauffällig. Die Typen lassen sich durch Latexagglutination, direkte Immunfluoreszenz und andere immunologische Methoden bestimmen.

Antikörperbestimmung: Für die Dokumentation einer ausreichenden Antikörperantwort nach Impfung mit *H. influenzae* Typ b kommen Radioimmun- und Enzymimmunoassays zum Einsatz.

Befund/Interpretation

Nachweis des Erregers, bei Meningitis Nachweis der Kapselsubstanz.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Klassische Therapie mit Aminopenicillinen (Ampicillin, Amoxycillin). Schwere Infektionen wegen des Risikos der Ampicillinresistenz parenteral mit Cefotaxim und Analogen. Leichtere Infektionen mit Oralcephalosporinen oder Aminopenicillin mit Betalaktamase-Inhibitor.

Resistenz

Ampicillinresistenz durch Plasmid kodierte Betalaktamase, in Mittel- und Nordeuropa 10 %, USA, Spanien, Italien bis 50 %; dabei oft Multiresistenz (Chloramphenicol, Tetracykline, Cotrimoxazol).

Epidemiologie

Verbreitung

Häufungen in Kinderheimen und Krankenhäusern, Epidemien nicht bekannt.

Wirtsbereich / Reservoir

Nur beim Menschen, vorwiegend Nasopharynx, seltener Mundhöhle, Genitalschleimhaut (*H. influenzae* Biotyp IV). Keimträger häufig unter Kindern und Erwachsenen. Sehr empfindlich gegen Umwelteinflüsse.

Risikogruppen

Kleinkinder bis zum 2. Lebensjahr, Patienten mit Virusinfektionen der Atemwege und Defekten der mukoziliären Clearance.

Transmission / Vektoren

Übertragung durch Kontakt- und Tröpfcheninfektion, begünstigt durch enge Lebensverhältnisse. Hohes Übertragungsrisiko bei Kindern.

Prävention / Impfstoffe

Aktive Impfung mit Konjugatimpfstoff, empfohlen für Kinder bis zum 6. Lebensjahr und bei funktioneller oder anatomischer Asplenie, gute Schutzwirkung, deutlicher Rückgang der Infektionen durch den Typ b. Chemoprophylaxe bei Meningitis oder Epiglottitis für Kontaktpersonen mit Rifampicin oral (über 4 Tage).

Ausbruchmanagement

Ausbrüche nicht bekannt, bei Auftreten der Erkrankung Chemoprophylaxe bei Kontaktpersonen.

Meldepflicht

Namentlich nach § 7 Abs.1 IfSG nur für den direkten Nachweis aus Liquor oder Blut (durch das Labor).

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Isolate aus invasiven Infektionen an das Nationale Referenzzentrum für Streptokokken, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum der RWTH Aachen, 52057 Aachen

- Kapseltypisierung im Labor Prof. Schmitt (Pädiatrische Infektiologie), Universität Kiel möglich

Web-Adressen

- University of Wisconsin-Madison: Bacteriology 330 Lecture Topics: *Haemophilus influenzae* von Kenneth Todar: <http://www.bact.wisc.edu/Bact330/lectureHflu>

Schlüsselliteratur

1. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (2000) Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, 2. Aufl. Futuramed-Verlag, München
2. Frederiksen WM (1993) Ecology and significance of Pasteurellaceae in man – an update. *Zbl Bakt* 279:27–34
3. Gilsdorf JR et al. (1997) Role of pili in *Haemophilus influenzae* adherence and colonization. *Infect Immun* 65: 2997–3002
4. Kilian M (Hrsg) (1981) *Haemophilus*, *Pasteurella* und *Actinobacillus*. Academic Press, London
5. Peltola H (2000) Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 13:302–317

Hafnia

UWE ULLMANN

Erreger

Erregerspezies

Hafnia alvei

Taxonomie

Familie: Enterobacteriaceae, Gattung: Hafnia

Historie

Hafnia ist die alte Bezeichnung für den Namen Kopenhagen.

Morphologie

Gramnegative Stäbchenbakterien, beweglich durch peritriche Begeißelung.

Genom

Das Genom von *H. alvei* ist vollständig sequenziert. Siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov.

Vermehrung

Wachstum innerhalb von 24 Stunden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Nicht bekannt.

Erkrankungen

1. Lokalisierte Prozesse

Postoperative Wundheilungsstörungen, Pneumonien, Abszesse, Harnwegsinfektionen.

Leitsymptome

Entsprechend dem jeweiligen Krankheitsbild.

Symptome

Entsprechend dem jeweiligen Krankheitsbild.

Pathophysiologie

▶ Enterobacter

Immunantwort

▶ Enterobacter

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

2. Generalisierte Prozesse

Durch Übertritt in die Blutbahn kann es zur Sepsis kommen.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Fieber.

Symptome

Fieber.

Pathophysiologie

▶ Enterobacter

Immunantwort

▶ Enterobacter

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

Diagnostik

Kulturelle Anzüchtung: *S.* fakultativ pathogene *E. coli*

▶ *Escherichia coli*.

Serologische Differenzierung: Es wurden 68 O- und 64 H-Antigentypen nachgewiesen.

Phagentypisierung: Speziallaboratorien.

Untersuchungsmaterial

Blut, Eiter, Sputum, Urin.

Diagnostische Verfahren

▶ Enterobacter

Befund / Interpretation

Erregernachweis ausschlaggebend.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

▶ Enterobacter

Resistenz

Häufig Multiresistenz.

Epidemiologie

Verbreitung

Durch *Hafnia alvei* bedingte Erkrankungen sind selten und werden allenfalls im Hospital bei krankenhauserworbenen Infektionen nachgewiesen.

Wirtsbereich / Reservoir

Hafnia alvei kommt im Darm von Menschen, Tieren und Vögeln vor, aber auch in Wasser, Abwasser, Mist sowie im Erdreich

Risikogruppen

Risikogruppen sind immunsupprimierte und abwehrgeschwächte Patienten.

Transmission / Vektoren

Mit hoher Wahrscheinlichkeit Schmierinfektion.

Prävention / Impfstoffe

S. fakultativ pathogene *E. coli* ► *Escherichia coli*

Ausbruchmanagement

Nicht erforderlich.

Meldepflicht

§ 23 IfSG Abs. 1: Multiresistenz ist zu dokumentieren.

Weiterführende Informationen

Web-Adressen

– <http://www.cdc.gov/>

Schlüsselliteratur

- Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL (eds) (1995) *Infections of the Gastrointestinal Tract*, Raven Press New York
- Hahn H, Kaufmann SHE, Schulz TF, Suerbaum S (Hrsg) (2009) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 4. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokyo
- Kist M, Bockemühl J, Aleksic S, Altwegg M, Autenrieth IB, Bär W, Beutin L, Gerten B, Heintschel von Heinegg E, Karch H, Lehmacher A, Mehnert F, Sonnenborn U, Tschäpe H, v. Eichel-Streiber C (2000) *Infektionen des Darmes: MiQ 9*, Urban und Fischer, München, Jena
- Konemann EW, Allen HD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn EC (eds) (1997) *Diagnostic Microbiology*, 5th Ed, Lippincott, Philadelphia, New York

Hakenwürmer

PETER KIMMIG

Erreger

Synonym(e)

Grubenwurm, „Todeswurm“.

Erregerspezies

Humanpathogene Arten: *Ancylostoma duodenale*, *Ne-*

cator americanus, tierpathogene Arten: *A. braziliense*, *A. caninum* u. a.

Taxonomie

Klasse: Nematoda, Ordnung: Strongylida, Familie: Ancylostomatidae

Historie

Hinweise auf *A. duodenale* finden sich bereits im Papyrus Ebers (1.600 v.Chr.), später durch Avicenna (980-1037), eine genaue Beschreibung erfolgte jedoch erst durch Dubini (1843). Grassi und Parona wiesen 1878 die Eiausscheidung über den Stuhl nach, Perroncito (1880) stellte die filariformen Larven dar. Wesentliche klinische und epidemiologische Erkenntnisse wurden während des Baues der St. Gotthard-Tunnels 1879/80 gewonnen. Aber erst 1896/97 gelang A. Looss die Aufklärung des vollständigen Entwicklungszyklus bei seinen Arbeiten in Ägypten. Die Beschreibung von *N. americanus* als zweiter Hakenwurmart des Menschen erfolgte 1902 durch Stiles.

Morphologie

Hakenwürmer sind rötlich gefärbt und tragen Zähne (*Ancylostoma*) bzw. Schneideplatten (*Necator*) in der Mundkapsel. Die Männchen von *A. duodenale* sind $10 \times 0,45$ mm, die von *N. americanus* $7 \times 0,3$ mm groß und tragen eine Bursa copulatrix am Hinterende. Die Weibchen der Hakenwürmer sind etwas größer als die Männchen (*A. duodenale* $12 \times 0,6$ mm, *N. americanus* $10 \times 0,35$ mm)

Tierische Hakenwürmer: Beim Menschen treten nur wandernde Larven auf.

Genom

Für die humanpathogenen Hakenwürmer liegen derzeit Sequenzen von ribosomalen und mitochondrialen Genen sowie von Strukturgenen vor, die für den molekularbiologischen Nachweis verwendet werden können. Daten bezüglich des Gesamtgenoms existieren noch nicht, sind jedoch in Arbeit.

Bei den tierischen Hakenwürmern liegen für *A. caninum* Sequenzen von ribosomalen und mitochondrialen Genen sowie von Strukturgenen vor, für *A. braziliense* sind Sequenzen von ribosomalen Genen publiziert.

Vermehrung

Die Adultwürmer leben im Dünndarm, wo sie sich von Darmzotten ernähren. Ihre Lebensdauer beträgt 4–5 Jahre. Hakenwürmer entwickeln sich ohne Einschaltung eines Zwischenwirts: Ein Weibchen gibt pro Tag etwa 10.000 (*N. americanus*) bis über 20.000 (*A. duodenale*) Eier ab, die mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Im Freien schlüpfen nach ca. 48 Std. die Erstlarven, die innerhalb von 5–8 Tagen unter 2 Häutungen zu Infektionslarven (L3) heranwachsen. Bei Kontakt mit dem Menschen dringen diese perkutan

ein und führen über das Blut eine Herz-Lungen-Wanderung durch. In der Lunge wandern sie über die Alveolen in den Bronchialbaum aus und erreichen den Rachen, wo sie abgeschluckt werden. Sie siedeln sich schließlich im Dünndarm an, wo sie zu Adultwürmern heranwachsen. Die Eiablage beginnt 5–6 Wochen nach der Infektion (Präpatenz).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Das wesentliche pathogene Agens stellen die Adultwürmer dar, die sich mit Hilfe von vier Chitinzähnen (*Ancylostoma*) bzw. zwei sichelförmigen Mundplatten (*Necator*) an der Schleimhaut festsetzen. Mithilfe ihrer sehr kräftigen Ösophagusmuskulatur saugen sie Darmzotten in ihre Buccalhöhle. Der daraus resultierende tägliche Blutverlust beträgt bei *Ancylostoma* 0,1–0,5 ml, bei *Necator* ist er mit 0,03–0,25 ml geringer.

Erkrankung

Hakenwurm-Infektion

Inkubationszeit

Eine Inkubationszeit lässt sich nicht präzise definieren, da das Entstehen von Krankheitserscheinungen von der Zahl der – in der Regel akkumulativ – eingedrungenen bzw. aufgenommenen Larven und der Dauer der Infektion abhängt.

Leitsymptome

Pneumonie, uncharakteristische gastrointestinale Symptomatik, Eisenmangel-Anämie.

Symptome

Akute Erscheinungen können kurz nach Infektion bei sensibilisierten Personen in Form juckender erythematöser oder papulöser Hautveränderungen auftreten, die durch wandernde humane oder tierische Hakenwurmlarven verursacht werden; die pulmonale Phase kann sich in Form von Dyspnoe, Husten und anderen pneumonischen Symptomen äußern. Die intestinale Phase geht mit uncharakteristischen gastrointestinalen Beschwerden wie Oberbauchschmerzen, Inappetenz, Völlegefühl, Meteorismus, Flatulenz, Obstipation oder Diarrhoe einher. Chronische Erscheinungen in Form von Anämie-bedingter Blässe, Müdigkeit, Leistungsschwäche und Symptome einer Mehrbelastung des Herzens finden sich bei stärkerem Befall; speziell bei schlechten Ernährungsbedingungen kommt es durch den chronischen Eiweißverlust zu einer Kwashiorkor-artigen Symptomatik mit Ödemen und Depigmentierungen von Haut und Haaren, im Kindesalter mit Wachstums- und Entwicklungsstörungen einhergehend.

Pathophysiologie

Maßgebend für das Entstehen einer Erkrankung ist die Befallsstärke. Bei Massenbefall und bestehender Sensibilisierung werden durch eindringende Parasiten

kutane entzündliche Infiltrationen verursacht. Die durch wandernde Larven verursachte pulmonale Phase ist durch granulomatöse und allergisch-infiltrative Reaktionen mit resultierenden passageren Pneumonien gekennzeichnet. Das wesentliche pathogene Agens stellen jedoch die Adultwürmer dar, die durch Einsaugen von Darmzotten Schleimhauterosionen, vor allem aber Blutungen verursachen; je nach Spezies kommt es dabei zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Eisenmangel-Anämie und Hypalbuminämie (intestinale Phase).

Bei Befall des Menschen mit Larven tierischer Hakenwürmer (v. a. von Hund und Katze) kommt es zum sogenannten Hautmaulwurf (creeping eruption, Larva migrans cutanea); das Krankheitsbild ist charakterisiert durch entzündliche Reaktionen im Korium, die im Gefolge der im basalen Epithel minierenden Larve auftreten.

Makroskopisch stellt sich der Wanderweg als serpiginöser, erhabener, roter Streifen in der Haut dar, der täglich einige mm an Länge zunimmt (Lebensdauer der Larve ca. 10 Tage). Beim Verschlucken infektiöser Larven sind auch Wanderungen in inneren Organen möglich.

Immunantwort

In der Regel hat die durch Hakenwürmer hervorgerufene Immunantwort keine protektive Wirkung. Beobachtungen bei Erwachsenen über eine Abnahme der Befallsstärke trotz kontinuierlicher Transmission lassen jedoch auf die Entwicklung einer Teilimmunität schließen.

Differenzialdiagnose

Ein eosinophiles Lungensyndrom kann auch durch die Larven von *Strongyloides stercoralis* und *Ascaris lumbricoides* verursacht werden. Der intestinale Hakenwurmbefall ist von anderen intestinalen Helminthosen sowie Protozoonosen abzugrenzen; ähnliche Symptome können auch durch chronische bakterielle Enteritiden wie z. B. Yersiniosen ggf. auch durch Magen-Darm-Ulzera hervorgerufen werden. Hypalbuminämien und Ödeme sind gerade in Entwicklungsländern oft eine Folge von Kwashiorkor und/oder nephrotischem Syndrom, letzteres oft auf der Basis einer urogenitalen Bilharziose.

Ein Larva-migrans-cutanea-Syndrom kann auch durch *Strongyloides*-Arten verursacht werden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Stuhl: Hakenwurmeier sind widerstandsfähig, sodass der Stuhl versandt werden kann. Achtung: bei längerem Transport und Wärme schlüpfen die Larven!

Serum: Besondere Abnahmebedingungen bestehen nicht.

Diagnostische Verfahren

Der Nachweis einer Hakenwurminfektion erfolgt am effektivsten durch mikroskopische Stuhluntersuchung auf die charakteristischen Eier unter Verwendung eines Anreicherungsverfahrens (z. B. SAF-Methode). Hakenwurmeier sind oval, transparent und dünn-schalig mit Abmessungen von $60 \times 40 \mu\text{m}$. Sie erlauben keine Differenzialdiagnose zwischen *A. duodenale* und *N. americanus*. Eine Speziesdifferenzierung ist jedoch anhand von L3-Larven in Kotkulturen möglich.

Befund / Interpretation

Ein Nachweis der Eier oder Larven ist für einen Hakenwurm-Befall beweisend. Mit der Ausscheidung von Eiern ist frühestens 5–6 Wochen nach Infektion zu rechnen (Präpatenz). Antikörper werden ca. 2 Wochen nach Infektion nachweisbar.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine ätiologische Therapie in der migratorischen Phase existiert nicht, zur Behandlung der Adulten beider Hakenwurmartensorten eignen sich in erster Linie Benzimidazolcarbamate (z. B. Mebendazol $2 \times 100 \text{ mg/d}$ für 3 Tage; Albendazol $1 \times 400 \text{ mg}$). Vor allem bei *N. americanus* ist auch Pyrantelmonat wirksam (10 mg/kg KG/d für 4 Tage). Die Behandlung der Larva migrans cutanea erfolgt durch lokale Anwendung von Benzimidazolen oder Ivermectin.

Resistenz

Resistenzprobleme treten bei der Behandlung von Hakenwurminfektionen kaum auf.

Epidemiologie

Verbreitung

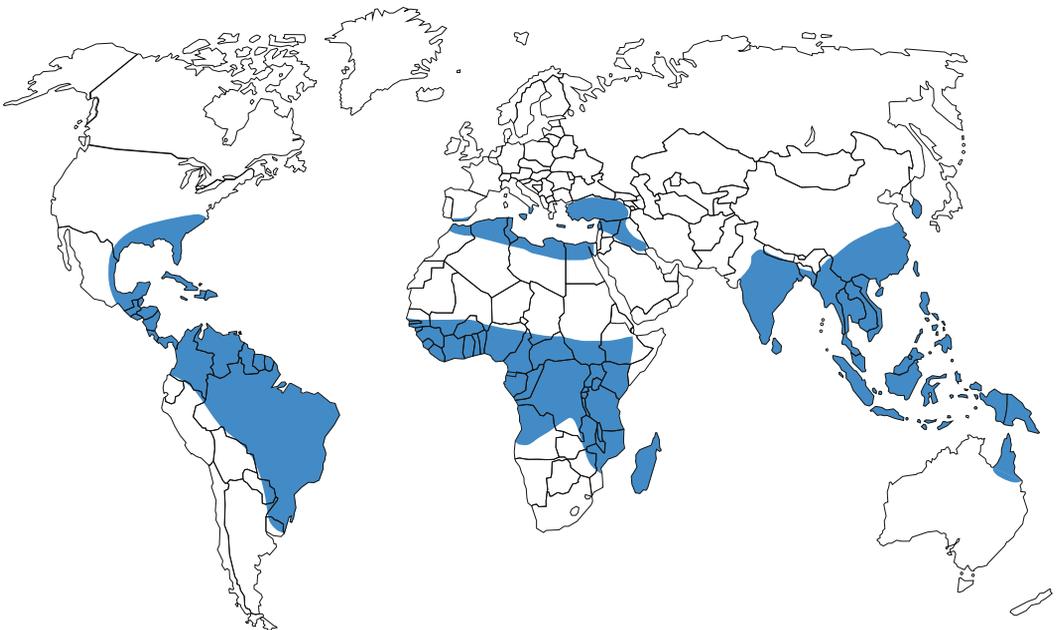
Die Verbreitung von *A. duodenale* und *N. americanus* ist primär auf die Tropen und Subtropen beschränkt, *A. duodenale* wurde jedoch in Mitteleuropa auch in Bergwerken und Ziegeleien sowie bei Tunnelbauten eingeschleppt. Während *N. americanus* ursprünglich in den inneren Tropen und *A. duodenale* in den Subtropen vorkamen, finden sich beide Arten heute vielfach nebeneinander im gleichen Gebiet. Weltweit rechnet man mit ca. 900 Mio. infizierter Menschen, wobei die Prävalenz lokal bis zu 90 % betragen kann. Begünstigend sind feuchte, schattige, warme Plätze mit sandigem Untergrund; auslösend wirken primitive hygienische Verhältnisse, bei denen die Fäzes wahllos im Freien abgesetzt werden (► Abb. 1).

Wirtsbereich / Reservoir

A. duodenale und *N. americanus* sind spezifische Humanparasiten und können sich nur im Menschen entwickeln. Die beim Menschen lediglich als Wanderlarven auftretenden Hakenwurmartensorten der Säugetiere haben in Caniden und Feliden ihre eigentlichen Wirte, der Mensch ist für sie Fehlwirt.

Risikogruppen

In Endemiegebieten ist generell die arme Bevölkerung



▣ Abb. 1. Verbreitungsgebiet der Hakenwürmer

ländlicher Bereiche (Barfußgehen!) exponiert, unter dieser speziell Kinder. In den gemäßigten Breiten gilt die Hakenwurminfektion in Bergwerken als Berufskrankheit (Grubenwurm). Sie kommt in Deutschland jedoch nicht mehr autochthon vor.

Transmission / Vektoren

Die Infektion erfolgt in erster Linie durch aktives Eindringen der Larven in die intakte Haut, aber auch orale Infektionen durch Aufnahme filariformer Larven sind möglich.

Prävention / Impfstoffe

Die Prävention besteht generell in der hygienischen Entsorgung menschlicher Fäkalien in Gruben bzw. in dem Verbot einer Verwendung als Dünger. Individuell ist Barfußgehen und Sitzen auf nacktem Boden in Endemiegebieten zu vermeiden.

Ein Impfstoff gegen Hakenwürmer ist derzeit nicht verfügbar. Eine Impfstoffentwicklung auf der Basis rekombinanter Antigene wird versucht.

Ausbruchsmangement

Wegen des indirekten Übertragungsweges sind Ausbruchsgeschehen nicht möglich.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) vom 1.1.2001 ist bei einer Hakenwurminfektion weder die Erkrankung noch der Erregernachweis meldepflichtig. Bei Bergleuten und Tunnelbauern ist die Infektion auch heute noch als Berufskrankheit meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren existieren nicht; als fachlich qualifiziert anzusehen sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Hookworm.htm>
- WHO-World Health Organization: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_parasitic/en/index2.html

Schlüsselliteratur

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) Clinical Parasitology, 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
2. Burkhardt F (Begr), Neumeister B, Geiss K, Braun R, Kimmig P (Hrsg) (2009) Mikroskopische Diagnostik: Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
3. Gilles HM, Ball PAJ (eds) (1991) Hookworm infections. Human Parasitic Diseases, vol 4. Elsevier, Amsterdam
4. Janitschke K, Kimmig P, Seitz HM, Frosch M, Groß U, Hlobil H, Reiter-Owona I (1998) MIQ, Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. 4. Parasitosen. Gustav Fischer, Stuttgart
5. Löscher T, Burchard GD Hrsg (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

6. Schad GA, Warren KS (eds) (1990) Hookworm disease: current status and new directions. Taylor & Francis, London

Hakenwurm-Infektion

- ▶ Hakenwürmer

Halazoun

- ▶ Pentastomiden

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Escherichia coli (EHEC)

Hämorrhagisches Fieber

- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte
- ▶ Bunyaviren
- ▶ Dengueviren
- ▶ Filoviren
- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
- ▶ Gelbfiebervirus
- ▶ Hantaviren
- ▶ Lassa-Virus

Hämorrhagisches Fieber mit Renalem Syndrom (HFRS)

- ▶ Hantaviren

Hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber

- ▶ Bunyaviren

Hand-, Fuß- und Mundkrankheit

- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Entroviren

Handschuh-Socken-Erythem

- ▶ Parvoviren

Hantaan-Virus

- ▶ Hantaviren

Hantaviren

LOTHAR ZÖLLER, SANDRA ESSBAUER

Erreger

Erregerspezies

Hantaan-Virus, Puumala-Virus, Seoul-Virus, Dobrava-Virus, Tula-Virus, Sin-Nombre-Virus, Bayou-Virus, Black-Creek-Canal-Virus, New-York-Virus, Andes-Virus, Laguna-Negra-Virus, Prospect-Hill-Virus, Thailand-Virus, Khabarovsk-Virus, El-Moro-Canyon-Virus

Taxonomie

Familie: *Bunyaviridae*; Genus: *Hantavirus*. Unterhalb der Genusebene werden die bisher bekannten Isolate bzw. die mithilfe der Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) nachgewiesenen viralen Genome oder Genomfragmente aufgrund des Verwandtschaftsgrades ihrer Nukleinsäure- bzw. der daraus abgeleiteten Aminosäuresequenzen in mindestens 22 verschiedene genetische Gruppen (Genotypen, Spezies) eingeteilt (► Tab. 1), die mit den immunologisch definierten Serotypen korrespondieren und mit jeweils spezifischen Nagetierspezies als Reservoirern assoziiert sind. Innerhalb der genetischen Gruppen wurden wiederum verschiedene Subtypen höheren Homologiegrades beschrieben, die zum Teil ebenfalls mit einem bestimmten Reservoirwirt oder aber einer besonderen Krankheitsausprägung beim Menschen assoziiert sind.

Historie

Während des Koreakrieges erkrankten über 3.000 amerikanische und koreanische Soldaten an einem Krankheitsbild mit hoher Letalität, das als Koreanisches Hämorrhagisches Fieber bezeichnet wurde. Erst 1978 gelang es dem Virologen Ho Wang Lee, das ätiologisch verantwortliche Virus aus dem Lungengewebe der Brandmaus *Apodemus agrarius* zu isolieren. Es wurde nach dem Grenzfluss zwischen Nord- und Südkorea als *Hantaan-Virus* bezeichnet. Das *Hantaan-Virus* wurde dem neugeschaffenen Genus *Hantavirus* in der Familie *Bunyaviridae* zugeordnet. Mithilfe seroepidemiologischer Studien wurde nachgewiesen, dass auch die in Nordeuropa bereits Anfang des Jahrhunderts beschriebene Nephropathia epidemica durch Hantaviren hervorgerufen wird. Analysen historischer Fallberichte machen es wahrscheinlich, dass es sich bei der im ersten Weltkrieg beschriebenen Feldnephritis um eine Infektion durch Hantaviren gehandelt hat.

Auf das Hantavirus-Lungensyndrom wurde man aufmerksam, als es im Mai 1993 in der so genannten Four-Corners-Region im Südwesten der USA zu einem zunächst unklaren Ausbruch einer akuten, rasch tödlich verlaufenden Lungenkrankheit kam. Mitarbeiter der CDC erkannten ein bis dahin unbekanntes *Hantavirus* als Ursache. Als Reservoirwirt konnte die

Hirschmaus (*Peromyscus maniculatus*) identifiziert werden.

Morphologie

Es handelt sich um sphärische, behüllte Virionen mit einem Durchmesser von ca. 90–100 nm. Die Viruspartikel enthalten drei separate Nukleokapside, die aus dem viralen Nukleokapsidprotein, jeweils einem der drei Segmente des RNS-Genoms sowie einer RNS-Polymerase bestehen. In die Hülle sind zwei Glykoproteine (G1, G2) integriert, die typspezifische antigene Determinanten tragen (*Bunyaviren*).

Genom

Hantaviren besitzen wie alle Bunyaviren ein Minus-Einzelstrang-RNS-Genom, das aus drei Segmenten besteht (L = Large, M = Middle, S = Small). Das S-Segment kodiert für ein ca. 48 kDa großes Nukleokapsidprotein und, wie für einige Hantavirus-Spezies nachgewiesen wurde, für ein Nichtstrukturprotein, das auf die Interferon-Kaskade einwirkt, das M-Segment für die beiden Glykoproteine (ca. 64 kDa und 54 kDa). Das Genomprodukt des M-Segments wird als Polyprotein translatiert und bei Membrandurchtritt in die einzelnen Strukturproteine prozessiert. Das L-Segment kodiert für die virale Polymerase. Bei den Hantaviren wurde die Fähigkeit zum Austausch von Genomsegmenten zwischen serologisch eng verwandten Virusstämmen (Reassortantenbildung) sowohl in der Natur als auch *in vitro* nachgewiesen.

Vermehrung

Hantaviren lassen sich nur in wenigen Zelllinien (z. B. Vero E6) vermehren. Sie verursachen keine Zelllyse. Im Wirtsorganismus findet die Virusvermehrung vorwiegend in Lunge und Niere statt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die genetischen Gruppen besitzen eine hohe Spezifität für ihre jeweiligen Nagetier- bzw. Insektenfresser-Wirte. Aus letzteren, nämlich Spitzmäusen und Maulwürfen, wurde ein neuer Subtyp von Hantaviren isoliert, dessen humanpathogene Bedeutung noch unklar ist. Mit den Arvicolinae (Wühlmäuse) sind die Genotypen Tula, Prospect Hill, Khabarovsk und Puumala, mit den Murinae (echte Mäuse) die Genotypen Dobrava, Hantaan, Seoul und Thailand assoziiert, während die mit dem Hantavirus-Lungensyndrom assoziierten Genotypen in den Mäusearten der neuen Welt vorkommen, die den Sigmodontinae zuzurechnen sind. Die Virulenz der Hantavirus-Genotypen für den Menschen ist sehr unterschiedlich (► Tab. 1). Neben hoch pathogenen Genotypen (*Hantaan-Virus*, *Dobrava-Virus*, *Andes-Virus*) gibt es solche mit geringer Pathogenität, deren klinische Manifestationen leichter sind und die nur eine geringe Letalität aufweisen (z. B. *Puumala-Virus*), oder die nur ein geringes Potenzial haben, Menschen überhaupt zu infizieren (z. B. *Tula-Vi-*

■ **Tab. 1. Humanpathogene Spezies des Genus Hantavirus**

Genotyp/ Serotyp/Spezies	Klinische Manifestation	Hauptreservoirwirt	Verbreitungsgebiet
Humanpathogene Hantaviren der alten Welt			
Hantaan	HFRS, Koreanisches Hämorrhagisches Fieber (KHF)	<i>Apodemus agrarius</i> (Brandmaus)	Südostasien, Südosteuropa
<i>Puumala</i>	HFRS, Nephropathia epidemica	<i>Myodes glareolus</i> (Rötelmaus)	Mittel- u. Nordeuropa
<i>Seoul</i>	HFRS, KHF, mildere Verlaufsform	<i>Rattus norvegicus</i> (Wander ratte), <i>Rattus rattus</i> (Hausratte)	weltweit
<i>Dobrava(-Belgrad)</i> – Aa (Synonym: Saarema) – Af	HFRS	– <i>Apodemus agrarius</i> (Brandmaus) – <i>Apodemus flavicollis</i> (Gelbhalsmaus)	– Mitteleuropa, – Südosteuropa, Balkan
<i>Tula</i>	HFRS (geringe Pathogenität, bisher erst ein Fall beschrieben)	<i>Microtus arvalis</i> (Feldmaus) <i>Microtus agrestis</i> (Erdmaus)	Mittel- und Osteuropa
Humanpathogene Hantaviren der neuen Welt			
<i>Sin Nombre</i>	Hantavirus-Lungensyndrom	<i>Peromyscus maniculatus</i> (Hirschmaus), <i>Peromyscus leucopus</i> (Weißfußmaus)	USA (mit Ausnahme der Ostküste)
<i>Bayou</i>	Hantavirus-Lungensyndrom	<i>Oryzomys palustris</i> (Reisratte)	USA, Ostküste
<i>Black Creek Canal</i>	Hantavirus-Lungensyndrom	<i>Sigmodon hispidus</i> (Baumwollratte)	USA, Südosten, Florida
<i>New York</i>	Hantavirus-Lungensyndrom	<i>Peromyscus leucopus</i> (Weißfußmaus)	Kanada, USA (Ostküste)
<i>Andes</i>	Hantavirus-Lungensyndrom	<i>Oligorizomys longicaudatus</i> (langschwänzige Zwergreissratte), <i>Oligoryzomys</i> sp.	Argentinien, Chile, Brasilien, Uruguay
<i>Laguna Negra</i>	Hantavirus-Lungensyndrom	<i>Calomys laucha</i> (Vespermaus)	Paraguay, Argentinien, Bolivien

rus). Die Pathogenese der Hantavirus-Infektion ist nur wenig erforscht. Bei der natürlichen Infektion weisen Hantaviren eine Organaffinität zur Lunge und Niere auf. Hantavirus-Antigen lässt sich in den Kapillarendothelien nachweisen. Auch dendritische Zellen werden durch das Virus infiziert. Auf zellulärer Ebene kommt es durch die Infektion nicht zur Lyse. Daher sind die pathologischen Veränderungen vermutlich immunvermittelt. *In-vitro*-Studien zeigten, dass mit Hantaviren infizierte humane Endothelzellen Interferon- β und in der Folge HLA-Klasse-I-Antigene ex-

primieren. Diese sind Zielstrukturen für zytotoxische CD8-T-Lymphozyten, die die infizierten Zellen zerstören. Die unterschiedliche Pathogenität der Genotypen kann mit einer unterschiedlich starken Induktion dieser zytotoxischen Reaktion zusammenhängen. In ähnlicher Weise wird auch die Expression des antiviralen MxA-Proteins in den infizierten Zellen durch eine Infektion mit den verschiedenen Genotypen unterschiedlich stark heraufreguliert.

Erkrankungen

1. Hämorrhagisches Fieber mit Renalem Syndrom (HFRS)

Synonym(e)

Nephropathia epidemica, Koreanisches Hämorrhagisches Fieber.

Inkubationszeit

5–35 Tage.

Leitsymptome

Fieber, Lumbalgie, Leukozytose, Thrombopenie, Kreatininanstieg, Oligurie.

Symptome

Unter dem Begriff HFRS fasst man die durch die Genotypen Hantaan, Seoul, Puumala, Tula und Dobrava hervorgerufenen Krankheitsbilder zusammen. Der Genotyp Puumala ist der Erreger der als Nephropathia epidemica (NE) bezeichneten, meist mild verlaufenden HFRS-Variante. Die klinischen Manifestationen des HFRS beginnen meist abrupt mit hohem Fieber, das über drei bis vier Tage anhält. Unspezifische Allgemeinsymptome wie Schüttelfrost, Photophobie, Pharynxerythem, Husten und Konjunktivitis stehen zunächst im Vordergrund. Nach 3–6 Tagen haben die meisten Patienten ausgeprägte Lumbalgien, die auch unilateral auftreten und urologische Schmerzursachen vortäuschen können. Bei einem Drittel der Patienten treten abdominale Schmerzen, Nausea und Erbrechen auf. Bereits während der Fieberphase beginnt der Anstieg der Retentionswerte. Circa 4–10 Tage nach Fieberbeginn erreichen sie ihr Maximum, während die unspezifischen Allgemeinsymptome bereits wieder abgeklungen sind. Im Vordergrund der Symptomatik stehen jetzt die renalen Manifestationen. Typisch ist eine Oligurie, die sich bis zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz entwickeln kann. Die beim schweren HFRS im Anschluss an die Fieberphase meist auftretende hypotensive oder Schockphase fehlt in der Regel bei der Infektion durch den Genotyp Puumala. Eine polyurische Phase leitet schließlich die Rekonvaleszenz ein. Extrarenale Manifestationen des HFRS können in Form einer Begleithepatitis, Myokarditis oder ZNS-Beteiligung auftreten. Das durch Viren des Hantaan-Genotyps verursachte Krankheitsbild, das in Südostasien als Koreanisches Hämorrhagisches Fieber bezeichnet wird, verläuft schwer. Ausgeprägte hämorrhagische Komplikationen, die letztlich die Prognose bestimmen, sind ebenso häufig (80 % der Fälle) wie eine Beteiligung des ZNS. Die Letalität beträgt bis zu 15 %. Auch das durch die südosteuropäische Variante des *Dobrava-Virus* hervorgerufene HFRS weist eine hohe Letalität auf (bis zu 12 %). Das durch den Genotyp Puumala hervorgerufene Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch einen mildereren Verlauf. Ausgeprägte Blutungskomplikationen sind

selten. Die Letalität beträgt unter 1 %. Nur ca. 5–10 % der Infektionen werden klinisch manifest. Allerdings werden auch bei der *Puumala-Virus*-Infektion schwere Verläufe beschrieben. Auf die Möglichkeit schwerer Lungensyndrom-ähnlicher Krankheitsbilder durch Infektionen mit diesem Genotyp wurde anhand von Kasuistiken aus Deutschland hingewiesen. Nahezu alle Patienten weisen einen Kreatininanstieg auf, bei ca. der Hälfte erreicht er Werte über 6 mg/dl. Fast immer ist auch eine Proteinurie vorhanden. Eine Thrombopenie lässt sich bei 50 % der in Deutschland erkrankten Patienten nachweisen, nur in 19 % der Fälle erreicht sie jedoch Werte unter 50.000/mm³. Bei ca. 80 % der Patienten wird eine für Virusinfektionen ungewöhnliche Leukozytose beobachtet. In einem Teil der Fälle weist eine Transaminasenerhöhung auf die bestehende Begleithepatitis hin. Prädilektionsalter des HFRS ist das 20. bis 40. Lebensjahr. Männer erkranken häufiger als Frauen. Nur selten werden Erkrankungen bei Kindern beobachtet.

Pathophysiologie

Das Krankheitsbild wird bestimmt durch das Ausmaß der Organschädigung, das vom infizierenden Virustyp, wahrscheinlich aber auch von einer genetischen Prädisposition des Infizierten abhängt. So gibt es Hinweise dafür, dass Personen mit bestimmten HLA-Haplotypen schwerer erkranken als andere. Die vaskuläre Dysfunktion aufgrund der Endothelschädigung stellt das zentrale pathophysiologische Geschehen dar. Die Thrombozytopenie, Blutungsneigung und Hypotension können als Ausdruck der Endothelschädigung verstanden werden. Mediatoren wie TNF- α , Interleukine und Prostaglandine tragen im Gefolge der immunologischen Reaktion gegen die infizierten Zellen (s. o.) ebenfalls zur endothelialen Permeabilitätssteigerung bei. Das histomorphologische Korrelat der renalen Symptomatik ist eine akute tubulo-interstitielle Nephritis.

Immunantwort

HFRS-Patienten entwickeln schon sehr früh nach Infektionsbeginn virusspezifische Antikörper vom IgM- und IgG-Typ, die hauptsächlich gegen das homologe Nukleokapsidprotein gerichtet sind. Die IgG-Antikörperantwort erreicht ihr Maximum innerhalb einiger Wochen und persistiert über viele Jahre, wahrscheinlich sogar lebenslang. Ebenso setzt bereits früh die Antikörperbildung gegen das virale Glykoprotein G1 ein. Antikörper gegen das Hüllglykoprotein G2 werden hingegen erst in der Rekonvaleszenzphase nachweisbar. Neutralisationsrelevante Epitope befinden sich auf den Glykoproteinen. Antikörper gegen das Nukleokapsidprotein schützen nicht vor Infektion, dennoch erreicht man durch Immunisierung mit Nukleokapsidproteinen gute Schutzraten über die zelluläre Immunität. Zwischen den Genotypen bestehen ausgeprägte, zum Teil aber nur unidirektionale Kreuzreakti-

onen. Die natürliche Infektion hinterlässt eine homologe (serotypspezifische) Immunität.

Differenzialdiagnose

Das HFRS ist bei renaler Symptomatik differenzialdiagnostisch gegen nicht infektiöse Nephritiden und Glomerulonephritiden abzugrenzen, bei hämorrhagischen Manifestationen gegen andere virale hämorrhagische Fieber (Expositionsanamnese), die Leptospirose und Rickettsiosen. Liegen nur unspezifische Symptome vor, ergibt sich eine breite Palette möglicher Differenzialdiagnosen. Bei jungen Männern, die abrupt an Fieber erkranken und im Verlauf einen Kreatininanstieg entwickeln, sollte immer an die Möglichkeit eines HFRS gedacht werden.

2. Hantavirus-Lungensyndrom (HPS)

Synonym(e)

Hantavirus Cardiopulmonales Syndrom (HCPS).

Inkubationszeit

14–32 Tage (Mittel: 18 Tage).

Leitsymptome

Fieber, Leukozytose, Thrombopenie, interstitielles Lungenödem, respiratorische Insuffizienz.

Symptome

Beim Hantavirus-Lungensyndrom dauert die Prodromalphase nur 2–3 Tage. Danach entwickelt sich ein rasch fortschreitendes interstitielles Lungenödem, das innerhalb von Stunden in eine akute respiratorische Insuffizienz übergehen kann. Während der Prodromalphase zeigen die Patienten nur unspezifische Symptome. Fieber und Myalgien stehen dabei im Vordergrund. Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen können auftreten. Bei fast allen Patienten findet man eine typische Trias, bestehend aus einer Leukozytose (20.000–30.000/mm³) mit einer für virale Infektionen ungewöhnlichen Linksverschiebung, dem Auftreten atypischer blastenähnlicher Lymphozyten im Blutbild sowie einer Thrombopenie. Bei den am Hantavirus-Lungensyndrom erkrankten Patienten tritt keine Nierenbeteiligung auf. Ebenso gibt es keinen Anhalt für asymptomatische oder blande Verläufe. Die Letalität des Hantavirus-Lungensyndroms beträgt 40–50 %.

Pathophysiologie

Auch beim Hantavirus-Lungensyndrom steht die endotheliale Infektion durch Hantaviren im Vordergrund. Sie findet hauptsächlich lokalisiert im Kompartiment Lunge statt, wo große Mengen viralen Antigens zu finden sind. Die oben beschriebene immunologische Reaktion führt zur Konzentration zytotoxischer T-Zellen sowie von Entzündungsmediatoren in der Lunge. Durch die kapilläre Leckage kommt es zu einem massiven interstitiellen Lungenödem. Auch in

den myokardialen Kapillarendothelien findet man Hantavirus-Antigen.

Immunantwort

Die humorale Immunantwort gegen die Virusantigene entspricht prinzipiell dem beim HFRS beschriebenen Ablauf.

Differenzialdiagnose

Die Prodromalphase des HPS ist von der anderer Virusinfektionen meist nicht zu unterscheiden. Die meist bestehende Thrombozytopenie oder eine Leukozytose mit Linksverschiebung können erste spezifischere Hinweise sein. In der kardiopulmonalen Phase der Erkrankung steht das Lungenödem im Vordergrund. Ein stummer Myokardinfarkt ist differenzialdiagnostisch mithilfe eines EKG und eines Echokardiogramms auszuschließen. Ferner sind differenzialdiagnostisch auszuschließen: Leptospirose, Legionellose, Q-Fieber, Chlamydien-Pneumonie, in Endemiegebieten auch Tularämie, Pest, Coccidioidomykose und Histoplasmose. Unter den nicht infektiösen Ätiologien ist das Goodpasture-Syndrom zu berücksichtigen. Bei Immunsupprimierten ist an eine *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie oder an eine Cytomegalievirus-Infektion zu denken.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Vollblut ohne Zusätze oder Serum.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnose der Hantavirus-Infektion wird in erster Linie durch den spezifischen Antikörpernachweis gestellt. Dafür stehen verschiedene serologische Verfahren zur Verfügung.

Indirekter Immunfluoreszenztest (IFT): Virusinfizierte Vero-E6-Zellen dienen als Antigen. Der Test ist geeignet zum Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern. Der IgM-IFT besitzt im Vergleich zum ELISA eine etwas geringere Sensitivität und wird rascher wieder negativ. Der IgG-IFT eignet sich auch zur Bestätigung positiver ELISA-Ergebnisse.

Enzymimmuntests (ELISA): Beschrieben wurden IgG- und IgM-ELISAs im Format klassischer indirekter Tests mit viralen Antigenen oder gentechnisch hergestelltem Nukleokapsidprotein an der Festphase. Ein hochempfindlicher IgM-Nachweis gelingt mit Hilfe des μ -capture-ELISA, bei dem ebenfalls native oder gentechnisch hergestellte Hantavirus-Antigene verwendet werden können. Bereits in der frühesten Krankheitsphase reagieren die meisten Patientenserum positiv. Maximale Extinktionen werden zwischen dem 8. und 25. Tag erreicht. Nach 2–3 Monaten sind bei der Mehrzahl der Patienten keine IgM-Antikörper mehr nachweisbar.

Immunblot: Mit diesem Test können Antikörper gegen die Hantavirus-Strukturproteine, hauptsächlich

gegen das Nukleokapsidprotein, nachgewiesen werden. Im Zweifelsfall kann der Immunblot als Bestätigungstest eingesetzt werden.

FRNT: Beim Fokusreduktionsneutralisationstest (FRNT) wird eine standardisierte Virusmenge mit dem zu untersuchenden Serum inkubiert und nach Verimpfung auf Zellkulturen die Reduktion von Foki infizierter Zellen im Vergleich zum unbehandelten Virus gemessen. Zum Nachweis der infizierten Zellen werden Immunfärbungen mit monoklonalen Antikörpern eingesetzt. Die Methode ist weitgehend genotypspezifisch.

RT-PCR: Bei der Hantavirus-Infektion kommt es in der Initialphase der Erkrankung zu einer kurz dauernden Virämie, deren Ausmaß mit der Prognose der Erkrankung korreliert. Die bisher vorliegenden Studien zeigen, dass die Sensitivität der RT-PCR aus Serum offenbar abhängig ist vom infizierenden Genotyp und somit vom Krankheitsbild. Die Sensitivität wird zwischen 40 und 90 % angegeben und ist bei Patienten mit Koreanischem Hämorrhagischem Fieber am höchsten. Über den Nachweis viraler RNS im Speichel und Urin von Akutpatienten wurde berichtet. Insgesamt ist die RT-PCR für diagnostische Zwecke kaum geeignet.

Befund / Interpretation

Der IgM-Nachweis beweist eine frische oder kurz zurückliegende Infektion, ein isolierter IgG-Nachweis spricht für eine zurückliegende Infektion. In Mitteleuropa werden in der Routinediagnostik meist kommerzielle Tests eingesetzt, die Puumala- und Hantaan-Antigene (virusinfizierte Zellen im IFT, auch als Biochip mit mehreren Hantavirus-Typen; rekombinante Nukleokapsidproteine im ELISA oder Immunblot) verwenden. Mit dem Puumala-Antigen werden die weitaus am häufigsten vorkommenden Puumala-Infektionen, mit dem Hantaan-Antigen Infektionen durch *Hantaan-Virus*, aber auch mit dem hierzulande häufiger vorkommenden *Dobrava-Virus* erfasst, das dem *Hantaan-Virus* serologisch verwandt ist. Für die Diagnostik des HPS empfiehlt sich die Verwendung eines Sin-Nombre-Virus-Antigens, obwohl viele Seren auch mit dem *Puumala-Virus* kreuzreagieren.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Das HFRS wird in erster Linie symptomatisch behandelt. Bei schweren HFRS-Fällen erwies sich die frühzeitige antivirale Chemotherapie mit Ribavirin als erfolgreich, für das Hantavirus-Lungensyndrom fehlt bisher der Nachweis der Wirksamkeit.

Resistenz

Hantaviren sind *in vitro* gegenüber Ribavirin empfindlich. Andere wirksame Virostatika sind nicht bekannt.

Epidemiologie

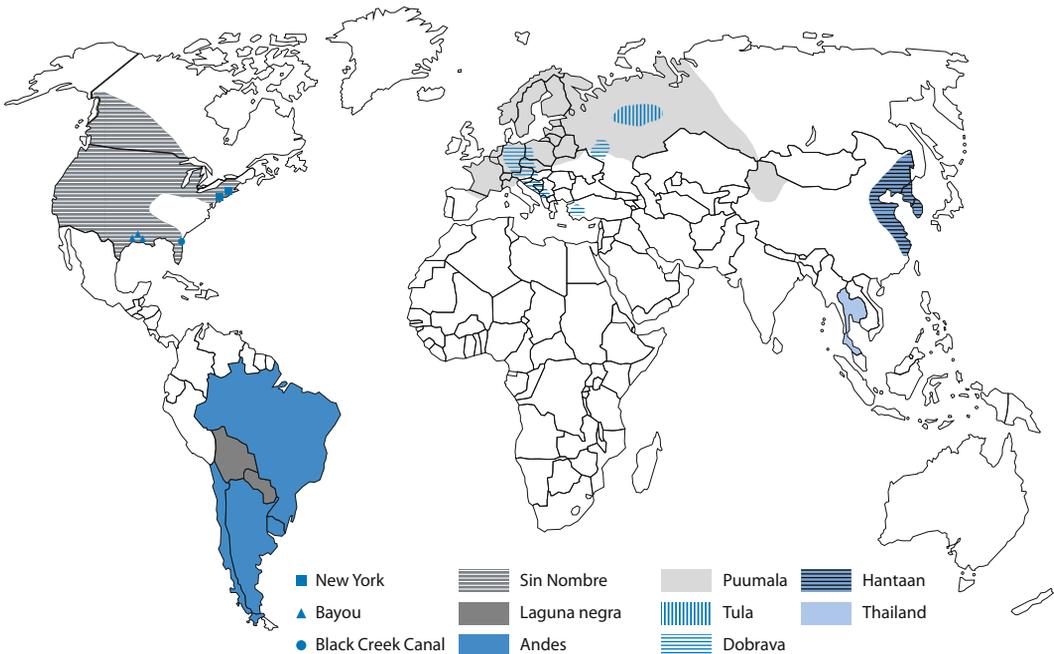
Verbreitung

Hantaviren sind weltweit verbreitet. Generell werden die in der Alten Welt vorkommenden Viren, von den in der Neuen Welt endemischen unterschieden (► Abb. 1).

Alte-Welt-Viren: Im gesamten südostasiatischen Raum sowie im östlichen Russland herrscht der Hantaan-Genotyp vor. In Zentral- und Nordeuropa ist der Genotyp Puumala endemisch. Sein Hauptreservoirwirt ist die Rötelmaus (*Myodes glareolus*), Puumala-Virus-ähnliche Viren wurden in nahe verwandten Mäusearten (*Myodes rutilus*, *Microtus fortis*) nachgewiesen. Der Genotyp Dobrava kommt auf dem Balkan vor und koexistiert dort mit dem Genotyp Puumala. Allerdings wurde in den letzten Jahren festgestellt, dass eine mitteleuropäische Variante des *Dobrava-Virus* existiert (mit dem Zusatz Aa bezeichnet), die mit *Apodemus agrarius* als Reservoirewirt assoziiert ist. In Deutschland kommt sie vorwiegend im Norden und Osten vor. Der Seoul-Genotyp wurde weltweit in Rattenpopulationen nachgewiesen. Die Pathogenität des Seoul-Virus ist umstritten, aber es gibt Berichte über Seoul-Virus-assoziiertes HFRS.

Neue Welt-Viren: Hauptreservoirwirt des *Sin-Nombre-Virus* ist *Peromyscus maniculatus* (Hirschmaus), die mit Ausnahme der Ostküste nahezu auf dem gesamten Gebiet der Vereinigten Staaten vorkommt.

Jüngst wurden erstmals auch auf dem afrikanischen Kontinent einheimische Hantaviren nachgewiesen. In der afrikanischen Waldmaus (*Hylomyscus simus*) wurden Gensequenzen einer neuen Hantavirus-Spezies (Sangassou-Virus) gefunden, die bisher nicht mit Erkrankungen beim Menschen assoziiert wurde. Weltweit beträgt die Inzidenz der Hantavirus-Infektionen bis zu 200.000 Fälle jährlich. Allein in China werden pro Jahr bis zu 150.000 Fälle beobachtet. Jeweils bis zu 2.000 Fälle treten jährlich in Korea und anderen südostasiatischen Ländern auf; in Russland sind es über 10.000. Jeweils einige Hundert klinisch manifeste Erkrankungen können in Zentral-, Nord- und Südeuropa erwartet werden. Die durchschnittliche Antikörperprävalenz in Deutschland liegt nach älteren Seroprävalenzstudien bei 1,7 %, nach neueren bei 1 % und reicht von 0,8–3,1 %. Seit der Einführung der Meldepflicht im Jahr 2001 sind bis zum 19.05.2010 dem RKI insgesamt 3.845 klinisch-labordiagnostisch bestätigte Hantavirus-Infektionen übermittelt worden. In drei Viertel der Fälle handelte es sich um Männer. Bei fast 90 % der Fälle wurde *Puumala-Virus* als ursächlicher Erreger angegeben. Bei zwischen 1 bis 2 % der Fälle diagnostizierten die Labore Infektionen mit dem *Dobrava-Virus*. Deutliche Häufungen wurden in den Jahren 2005 und 2007 mit 447 bzw. 1683 gemeldeten Hantavirus-Infektionen beobachtet. Im Jahr 2010 wurden sogar 2000 Fälle gemeldet, was deutlich über der Inzidenz aller bisherigen Meldejahre liegt. Fälle von Hantavirus-Lungensyndrom wurden aus



■ **Abb. 1.** Verbreitungsgebiet der Hantaviren (nach Genotypen)

den USA, Kanada, Brasilien, Argentinien, Chile, Bolivien, Paraguay und Uruguay berichtet, sodass man davon ausgehen kann, dass Neuwelt-Hantaviren auf dem gesamten Kontinent endemisch sind.

Wirtsbereich / Reservoir

Reservoirwirte sind verschiedene Nagetiere und Insektenfresser, wobei die Assoziation zwischen Virus und Wirtsspezies zumeist genotypspezifisch ist (► Tab. 1).

Risikogruppen

Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko ergibt sich aus vermehrter Exposition gegenüber den Reservoirwirten. Bei Waldarbeitern, Gestütsarbeitern, Soldaten, in der Landwirtschaft Beschäftigten u. a. wurde eine Antikörperprävalenz von bis zu 26 % gefunden. Bei Soldaten wurden immer wieder Ausbrüche von Hantavirus-Infektionen beschrieben. In Deutschland existieren Endemiegebiete (Schwäbische Alb, Münsterland, Landkreis Osnabrück, Unterfranken, Spessart, Landkreis Würzburg, Odenwald, Nordbaden, Oberschwaben, Fränkische Alb und Bayerischer Wald). Hantaviren werden überdies als potenzielle Biokampfstoffe angesehen.

Transmission / Vektoren

Hantaviren induzieren in den Nagetierspezies persistierende Infektionen, wobei die Tiere selbst nicht erkranken und die Erreger in Speichel, Urin und Fäzes

ausscheiden. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch Aerosole, kontaminierten Staub oder direkten Kontakt mit den Ausscheidungen der Nager, wobei die Atemwege offenbar als Eintrittspforte fungieren. In proteinhaltigem Material getrocknet bleiben Hantaviren tagelang infektiös. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch wurde bei südamerikanischen Hantaviren mehrfach beschrieben.

Prävention / Impfstoffe

Ein Totimpfstoff aus inaktivierten Virionen gegen den Hantaan-Genotyp (Hantavax) ist seit 1990 in Korea zugelassen. Rund 10 Millionen Dosen wurden bisher verabreicht. Obwohl in Studien gezeigt wurde, dass seit Einführung der Vakzine die Zahl der HFRS-Fälle drastisch zurückgegangen ist, gibt es bezüglich der protektiven Wirksamkeit keine ausreichende Datenlage. In einer Fallkontrollstudie wurde eine Schutzrate von 75 % nach drei Dosen festgestellt. *In-vitro*-Daten weisen jedoch auf einen raschen Abfall der schützenden Antikörper hin. Neue Impfstoffe auf der Basis rekombinanter Hantavirus-Proteine oder von DNA-Vakzinen befinden sich noch am Anfang der Entwicklung.

Ausbruchmanagement

Das Risiko einer Hantavirus-Infektion kann nur durch Vermeidung der Exposition gegenüber den Reservoirwirten gemindert werden. Nahrungsmittel sollten für Nager unzugänglich aufbewahrt werden. Nagetier-in-

festierte Örtlichkeiten sollten vor Säuberung mit Desinfektionsmitteln behandelt werden. Bei Ausbrüchen durch hochpathogene Hantaviren sollten bei der Beseitigung von Nagetierbefall als potenzieller Infektionsquelle Schutzanzüge und Atemmasken getragen werden.

Meldepflicht

Der Nachweis einer Hantavirus-Infektion ist nach § 7 Abs. 1 Infektionsschutzgesetz durch das Labor namentlich zu melden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Konsiliarlaboratorium für Hantaviren:

- Institut für Medizinische Virologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Helmut Ruska Haus, 10098 Berlin, Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. D.H. Krüger, Tel.: 030.450-52 50 92, Fax: 030.450-52 59 07; E-Mail: detlev.kruger@charite.de

Leistungsübersicht:

- Antikörpernachweis bei Hantavirusinfektion einschließlich serologischer Bestätigungstests (IgM ELISA, IgG ELISA, IFT, Westernblot)
- Fokusreduktionsneutralisationstest zur Typisierung des Erregers (Genotypen Dobrava, Puumala, Hantaan, Seoul, Tula);
- Genomnachweis durch RT-PCR für Hantaviren allgemein (genuspezifisch) sowie für die einzelnen Virustypen (speziesspezifisch), Sequenzanalysen
- Voraussetzungen zur Virusanzucht vorhanden

Web-Adressen

- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov>
- Robert-Koch-Institut: <http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/Hantavirus/Merkblatt.html>
- Merkblatt zur Vermeidung von Hantavirus-Infektionen:
- <http://www.charite.de/virologie/hantapraev.pdf>,

Schlüsselliteratur

1. Braun N, Haap M, Overkamp D, Kimmel M, Alscher MD, Lehnert H, Haas CS (2010) Characterization and outcome following Puumala virus infection: a retrospective analysis of 75 cases. *Nephrol Dial Transplant.* 25(9):2997–3003
2. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O (2010) A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* 23(2):412–41
3. Krautkrämer E, Zeier M (2008) Zunehmende Verbreitung der Nephropathia epidemica in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 133(10):476–478
4. Krüger DH, Klempa B (2009) Von der Maus zum Menschen: Gefahren durch Hantaviren. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 122(11–12):434–439
5. Schönrich G, Rang A, Lütke N, Raftery MJ, Charbonnel N, Ulrich RG (2008) Hantavirus-induced immunity in rodent reservoirs and humans. *Immunol Rev* 225:163–189
6. Ulrich RG, Schmidt-Chanasit J, Schlegel M, Jacob J, Pelz HJ, Mertens M, Wenk M, Büchner T, Masur D, Seve K, Groschup MH, Gerstengarbe FW, Pfeffer M, Oehme R,

Wegener W, Bemann M, Ohlmeyer L, Wolf R, Zoller H, Koch J, Brockmann S, Heckel G, Essbauer SS (2008) Network „Rodent-borne pathogens“ in Germany: longitudinal studies on the geographical distribution and prevalence of hantavirus infections. *Parasitol Res* 103 Suppl 1, S 121–129

Hantavirus Cardiopulmonales Syndrom (HCPS)

- ▶ Hantaviren

Hantavirus-Lungensyndrom (HPS)

- ▶ Hantaviren

Harnwegsinfektion

- ▶ Acinetobacter
- ▶ Burkholderia, Ralstonia
- ▶ Campylobacter
- ▶ Citrobacter
- ▶ Corynebakterien, sonstige
- ▶ Enterobacter
- ▶ Enterokokken
- ▶ Escherichia coli
- ▶ Flavobacterium
- ▶ Fusobacterium
- ▶ Hafnia
- ▶ Klebsiella
- ▶ Mikrosporidien
- ▶ Proteus mirabilis, Proteus vulgaris
- ▶ Providencia, Morganella
- ▶ Pseudomonas
- ▶ Serratia
- ▶ Staphylococcus (koagulasen negativ)
- ▶ Stenotrophomonas
- ▶ Streptococcus agalactiae

Harnwegsinfektionen

MARTIN ZEIER

Definition

Harnwegsinfektionen sind bakterielle Infektionen des Harntraktes mit oder ohne systemische Begleitreaktion. Sie entwickeln sich in der Regel aufsteigend über die Urethra, Blase und Ureter bis zu den Nieren. Je nach Lokalisation des Infektes wird zwischen unteren Harnwegsinfektionen (Zystitis und Urethritis) und oberen Harnwegsinfektionen (Pylonephritis) differenziert. Darüber hinaus ist zwischen einer akuten und einer chronischen Verlaufsform zu unterscheiden. Eine Generalisierung des Infektes (Urosepsis) ist möglich.

Erregerspektrum

Das Erregerspektrum umfasst hauptsächlich Keime der Darmflora. In mehr als 95 % der Fälle treten sie als Monoinfektion auf.

Ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen werden in den meisten Fällen durch gramnegative aerobe Bakterien hervorgerufen. Mit 60–80 % dominiert *Escherichia coli*, gefolgt von *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* und *Streptococcus faecalis*.

Sind die Harnwegsinfektionen nosokomial erworben, gehen sie in 30–40 % der Fälle auf *Escherichia coli* zurück. Daneben spielen vor allem *Enterococcus spp.* und *Pseudomonas aeruginosa* eine Rolle. Seltener werden *Proteus*, *Enterobacter spp.* und *Citrobacter spp.* sowie *Staphylococcus aureus* nachgewiesen. Ein häufiger Befund im stationären Bereich ist *Candida spp.* im Urin. Auf Intensivstationen dominieren Harnwegsinfektionen durch *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* und *Candida spp.*

Zu den selteneren Erregern von Harnwegsinfektionen zählen hingegen Chlamydien, Mykoplasmen, Mykobakterien, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* und *Haemophilus influenzae*. Gelegentlich sind Harnwegsinfektionen die Folge einer Virusinfektion. Das Erregerspektrum umfasst hier z. B. *Herpes-simplex-Virus*, Adenoviren, Cytomegalieviren und Polyomaviren. Bei Nierentransplantierten setzt sich das Erregerspektrum bis 5 Wochen nach der Transplantation hauptsächlich aus *Pseudomonas aeruginosa*, Koagulase-negativen Staphylokokken und *Enterobacter cloacae* zusammen. Danach überwiegen gramnegative Erreger, insbesondere *Escherichia coli*.

Epidemiologie

Harnwegsinfektionen zählen zu den häufigsten zu Behandlungen führenden Erkrankungen sowohl im ambulanten als auch nosokomial erworbenen Bereich. Sie sind zwar gut therapierbar, haben jedoch die Tendenz zur Rekurrenz. Damit sind Harnwegsinfektionen eine wichtige Ursache für Nierenschäden und das Auftreten einer gram-negativen Sepsis. Auch sind sie mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert.

Frauen sind aufgrund der kurzen Urethra wesentlich häufiger von Harnwegsinfekten betroffen als Männer. Weiterhin nimmt die Zahl der Harnwegsinfektionen mit dem Lebensalter kontinuierlich zu.

Die akute, unkomplizierte und ambulant erworbene Harnwegsinfektion bei jungen Frauen stellt das häufigste Krankheitsbild dar. Zu den Risikofaktoren zählen Sexualverkehr und vorangegangene Blaseninfektionen. Insbesondere während der Schwangerschaft treten Harnwegsinfekte unter den hormonellen Gewebeeränderungen auf. Unbehandelt entwickeln 30–40 % dieser Frauen eine Pyelonephritis. In der Postmenopause steigt bei Frauen die Inzidenz von Harnwegsinfektionen. Unter der signifikant reduzierten Östrogenproduktion kommt es zu vaginalen Mili-

eueränderungen, welche die Besiedlung mit Enterobacteriaceae und Aerobiern befördern.

Bei Männern verlaufen Harnwegsinfektionen meistens mit Prostatabeteiligung unter Anstieg des prostata-spezifischen Antigens und einer Prostataschwellung. Die Inzidenz nimmt mit dem Lebensalter zu.

Grundsätzlich begünstigen Obstruktionen, die eine Harnstauung zur Folge haben, die Entwicklung von Harnwegsinfektionen. Hierzu zählen Harnabflussstörungen oder Blasenentleerungsstörungen z. B. infolge von Missbildungen, Steinen, Strikturen oder auch Tumoren. Auch neurogene Blasenentleerungsstörungen können ursächlich sein.

Dauerkatheter sind die Hauptursache nosokomial erworbener Harnwegsinfektionen. Zur Keimbeseidlung kommt es entweder durch Keimeinschleusen beim Einbringen des Katheters oder durch Aszension von Keimen durch das Katheterlumen bzw. zwischen Katheter- und Urethralwand. Die Inzidenz nimmt bei transurethralem Dauerkatheter auch bei geschlossenen Systemen pro Tag um 5–10 % zu. Auch technische Komplikationen während Ureter-Anastomosen begünstigen die Etablierung von Harnwegsinfektionen. Bei intensivpflichtigen Patienten ist in 10 % der Fälle eine Bakteriurie mehr als 48 Stunden nach der stationären Aufnahme nachweisbar. Hauptrisikofaktoren bei intensivpflichtigen Patienten sind das weibliche Geschlecht, die Dauer der Intensivbehandlung, die Schwere der Erkrankung und die Dauer der antimikrobiellen Therapie.

Des Weiteren stellen Vorerkrankungen wie der Diabetes mellitus und Zystennieren, Risikofaktoren für die Entwicklung von Harnwegsinfektionen dar. Nierentransplantierte Patienten, vor allem bei vorliegender Verstorbenenenspende, sind mit einer Infektionsrate von nahezu 80 % von Harnwegsinfektionen betroffen. Sie machen 50 % aller infektiösen Komplikationen nach Nierentransplantation aus, wobei 74 % im ersten Jahr nach Transplantation diagnostiziert werden. Risikofaktoren sind weibliches Geschlecht, höheres Lebensalter, gehäufte Harnwegsinfekte vor Transplantation, immunsuppressive Therapie, eine akute Abstoßung, einliegender Blasenkatheeter, technische Komplikationen während der Ureter-Anastomose, Diabetes mellitus, Reflux in die Eigennieren.

Beschreibung der Krankheitsbilder

Der unkomplizierte Harnwegsinfekt ohne Fieber manifestiert sich bei einer Zystitis mit Dysurie, Pollakisurie und Algurie. Dazu kann ein lokaler Schmerz über dem mittleren Unterbauch bestehen, zusätzlich Leukozyturie und eventuell Hämaturie.

Der komplizierte Harnwegsinfekt verläuft schwerer mit Fieber und Schüttelfrost. Bei der Pyelonephritis sind die Nieren mit betroffen und es besteht eine ein- oder beidseitige Flankenschmerzsymptomatik, CRP-Erhöhung, Leukozyturie, eventuell Hämaturie, Proteinurie, Leukozytose.

Als Komplikation kann eine Urosepsis mit Tachykardie, Hypotonie und Bewusstseinstörung auftreten. Eine chronische Pyelonephritis führt zur Vernarbung des Parenchyms, zur Papillenschädigung mit tubulointerstitieller Atrophie und zur Schrumpfniere mit Hypertonie. Bei 2–3 % der Fälle endet dies nach Jahren mit chronischem Nierenversagen, das zur Dialysepflichtigkeit führt oder eine Nierentransplantation notwendig macht.

Zielorgan(e) und Immunreaktion

Zielorgane sind Urethra, Blase, Ureter und Niere. Bei der Immunabwehr spielen lokale Immunmechanismen der Mukosa, die Bildung von sekretorischem Immunglobulin A und die Anwesenheit von Tamm-Horsfall-Protein (THP) eine Rolle. THP bindet uropathogene Erreger und bewirkt so die Ausscheidung mit dem Urin. Bei Kindern, älteren Frauen und Diabetikern ist die THP-Ausscheidung vermindert.

Pathophysiologie/Molekulare Basis der Organschäden

Ein wichtiger Faktor in der Pathogenese rezidivierender Harnwegsinfekte ist die Abwesenheit von Toll-Like-Rezeptoren (TLR). Toll-Like-Rezeptoren sind Teil des innatens Immunsystems. Diese sowohl auf epithelialen als auch nicht-epithelialen Zellen lokalisierte Faktoren erkennen Pathogene und aktivieren das inate Immunsystem sowie inflammatorische Prozesse. Insbesondere der TLR-4 wird mit Harnwegsinfektionen in Verbindung gebracht. Experimentelle Untersuchungen deuten daraufhin, dass dysregulierte TLR bzw. die Defizienz von TLR für chronisch rezidivierende Verläufe von Harnwegsinfektionen verantwortlich sind.

Diagnostische Maßnahmen

Neben der klinischen Symptomatik stehen als labordiagnostische Verfahren Teststreifen, Urinsediment und Urinkultur zur Verfügung.

Der Urinstatus kann mittels Teststreifen erhoben werden. Das Teststäbchen wird in den Urin getaucht und erlaubt den relativ genauen Nachweis von Leukozyten, Erythrozyten und Protein im Urin. Der Nachweis von Nitrit im Urin ist ein wichtiger Hinweis auf Bakterien, jedoch können nicht alle Bakterien Nitrat zu Nitrit reduzieren. Der Nachweis mit dem Uricult sollte aus Mittelstrahlurin, am besten Morgenurin bzw. Urin mit einer Verweildauer von mindestens 3 Stunden in der Blase geführt werden. Bei Patienten mit Dauerkatheter wird Katheterurin entnommen. Signifikant ist der Nachweis einer Keimzahl $> 10^5$ /ml. Keimzahlen 10^4 , insbesondere bei Mischinfektionen sprechen für eine Kontamination. Keimzahlen zwischen 10^5 und 10^4 /ml sollten kontrolliert werden. In Urinproben ohne ausreichend lange Verweildauer in der Blase, Katheterurin/Blasenpunktionurin oder bei chronischer Pyelo-

nephritis sind auch niedrigere Keimzahlen signifikant.

Bei Risikopatienten, bei komplizierten Harnwegsinfektionen sowie bei unklarer Symptomatik sollte eine Urinkultur angelegt werden. Diese erlaubt die Keimidentifizierung, die Bestimmung der Zahl kolonienbildender Einheiten pro ml Urin sowie eine Aussage zum Resistenzspektrum des Keims. Anhand des Keimspektrums kann das für die Therapie geeignete Antibiotikum festgelegt werden.

Bei Verdacht auf eine Pyelonephritis sollte darüber hinaus eine Sonografie der Niere durchgeführt werden. Bei ambulant erworbenen unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist ein Erregernachweis nicht in jedem Fall notwendig. Bei fieberhafter Begleitreaktion sollte auch eine Blutkultur angelegt werden, um eine Urosepsis auszuschließen.

Liegen chronisch-rezidivierende Harnwegsinfektionen vor, ist die bildgebende Diagnostik (Sonographie, CT, MRT) hinzuzuziehen. Auch eine weitere urologische Diagnostik kann weiterhelfen.

Therapie und Prävention

Die asymptomatische Bakteriurie sollte in der Schwangerschaft behandelt werden. Eine relative Behandlungsindikation besteht auch bei Diabetikern und immunsupprimierten Patienten.

Für die Behandlung akuter unkomplizierter unterer Harnwegsinfektionen sind die empfohlenen Antibiotika Trimethoprim oder Chinolone. Darüber hinaus kommen Penicilline und Cephalosporine in Betracht. Die Behandlungsdauer der symptomatischen Harnwegsinfektion sollte mindestens 3 Tage umfassen, häufig ist eine Behandlung von 5 bis 7 Tagen notwendig. Der Behandlungserfolg steigt mit der Behandlungsdauer, wobei der größte Unterschied bei einer Dauer von 3 bis 5 Tagen liegt. Des Weiteren ist unbedingt darauf zu achten, dass Harnabflussstörungen mittels bildgebender Diagnostik ausgeschlossen sind.

Für die Harnwegsinfektbehandlung bei Schwangeren wird die Gabe von Penicillinen und Cephalosporinen empfohlen.

Akute unkomplizierte obere Harnwegsinfektionen können nach vorangegangener Keimbestimmung und Resistenztest ambulant durch eine orale antibiotische Therapie behandelt werden. Als Therapiedauer werden 7–14 Tage empfohlen. Bei ausgeprägter Symptomatik ist die stationäre Aufnahme mit zunächst parenteraler Behandlung angezeigt.

Komplizierten Harnwegsinfektionen liegt häufig eine urologische Grunderkrankung mit Harnabflussstörungen zugrunde, die beseitigt werden muss. Die Antibiotikatherapie erfolgt entsprechend der Keimbestimmung und dem Ergebnis der Resistenzbestimmung mit den bekannten Medikamenten.

Zur Vermeidung von Harnwegsinfektionen sollten im stationären Bereich nach Möglichkeit transurethrale Dauerkatheter vermieden werden, alternativ eine in-

termittierende Katheterisierung oder ein suprapubischer Blasenkatheter den Vorzug gegeben werden. Beim Legen der Katheter ist größter Wert auf sterile Bedingungen zu legen.

Der Einsatz von Uro-Vaxom® E.-coli-Extrakt (OM-89) reduziert signifikant das Harnwegsinfekt-Rezidiv. Bei Frauen schützt die Absenkung des vaginalen pH-Wertes unter pH5 ebenfalls vor Harnwegsinfektionen. Auch die intravaginale Applikation von Lactobacillus einmal pro Woche für die Dauer eines Jahres reduziert die Harnwegsinfekt-Häufigkeit um 80 %.

Grundsätzlich ist zur Rezidivprophylaxe auf eine ausreichende Trinkmenge von ca. 2 l/Tag zu achten, sofern es hierfür keine Kontraindikation gibt. Auch sollte der Harndrang nicht unterdrückt und die Blase vollständige und regelmäßige entleert werden, insbesondere nach Geschlechtsverkehr. Zur Aufrechterhaltung der körpereigenen Vaginalflora ist jedoch von einer übertriebenen Genitalhygiene abzuraten.

Schlüsselliteratur

1. Girndt M, Wandel E, Köhler H (2006) In: Lehnert H, Werdan K (Hrsg) Nephrologie und Hochdruck. Innere Medizin. essentials, 4. Auflage Stuttgart 2006
2. Heisig, P (2010) Urinary tract infections and antibiotic resistance: Urologe 49: 612–617
3. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhard K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E (2010) The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. Dtsch Ärztebl Int 107:361–367
4. Stein, G, Fünfstück, R (2008) Medikamentöse Therapie von Harnwegsinfekten. Internist 48:747–755

Wichtige Webseiten und Links

- <http://www.harnwegsinfekt.de>
- <http://www.urologielehrbuch.de>
- <http://www.p-e-g.org/econtext/leitlinien>

Hautabszess

- ▶ Bacteroides
- ▶ Bilophila

Hautmilzbrand

- ▶ Bacillus anthracis

Haverhill-Fieber

- ▶ Streptobacillus

Helicobacter pylori

SEBASTIAN SUERBAUM

Erreger

Synonym(e)

Vor 1989: *Campylobacter pyloridis*, *C. pylori*.

Erregerspezies

Campylobacter pylori

Taxonomie

Familie: Helicobacteraceae; Gattung (Genus): Helicobacter

Weitere Spezies in dieser Gattung u. a.: *H. mustelae* (Frettchen), *H. felis* (Katzen, Hunde), *H. heilmannii* (Mensch) sowie die so genannten enterohepatischen Helicobacterarten (z. B. *H. hepaticus*, *H. bilis*), die im Darm und in der Leber verschiedener Tiere gefunden werden und Hepatitis und Leberkarzinome auslösen können.

Historie

Die Gegenwart spiralförmiger Bakterien in der Magenschleimhaut wurde erstmals Ende des 19. Jahrhunderts (Bizzozero 1893) beschrieben und in jahrzehntelangen Abständen mehrfach wieder beobachtet. Diese Beobachtungen wurden jedoch auf Kontaminationen zurückgeführt und nicht weiter beachtet. 1983 gelang es den Australiern Robin Warren und Barry Marshall durch Anwendung mikroaerophiler Kulturbedingungen aus endoskopisch gewonnenen Magenbiopsien spiralförmige gramnegative Bakterien anzuzüchten, die sie zunächst als *Campylobacter pyloridis* bezeichneten. Da dieser Name gegen die Regeln der lateinischen Grammatik verstieß, wurden die Bakterien wenig später in *Campylobacter pylori* umbenannt. Detailliertere taxonomische Untersuchungen zeigten dann, dass der Erreger gravierende Unterschiede zu *Campylobacter* sp. aufwies, sodass er 1989 in die neue Gattung *Helicobacter* überführt wurde. *H. pylori* wurde 1994 offiziell als definitives Karzinogen eingestuft. Warren und Marshall erhielten 2005 den Medizinnobelpreis für ihre Entdeckung von *H. pylori*.

Morphologie

Spiralförmige oder einfach gebogene Stäbchen mit 5–6 unipolar angeordneten und von einer Membranhülle umgebenen Geißeln.

Genom

Die Genomsequenzen von drei *H.-pylori*-Stämmen (26695, J99 und HPAG1) sind komplett entschlüsselt worden. Die Genome bestehen aus ca. 1,6 Mio. Basenpaaren und enthalten ca. 1.500 Gene. Neunzig Prozent der DNA kodieren für Proteine. Der GC-Gehalt des Genoms beträgt 39 %. Aufgrund von vergleichenden Genomhybridisierungen mit zahlreichen *H.-pylori*-Stämmen umfasst das Kerngenom von *H. pylori* 1.111 Gene, die in allen Stämmen vorhanden sind. Jeder Stamm enthält zusätzlich ca. 400 Gene aus einem Pool von variablen Genen. Viele dieser variablen Gene sind in zwei hochvariablen Bereichen des Chromosoms lokalisiert, die als Plastizitätszonen bezeichnet werden. Etwa 50 % der Stämme tragen Plasmide, deren Funktion nicht bekannt ist. *H. pylori* ist in der Lage, DNA

aus der Umgebung aufzunehmen (natürliche Kompetenz). Die Fähigkeit zum effizienten DNA-Austausch (Rekombination) bei Vorliegen einer Mischinfektion mit mehreren *H. pylori*-Stämmen ist die Hauptursache für die extrem hohe genetische Diversität bei verschiedenen *H. pylori*-Isolaten.

Vermehrung

H. pylori ist ein langsam wachsendes anspruchsvolles Bakterium. Im Labor werden zur Koloniebildung auf komplexen Nährmedien 2–3 Tage benötigt. Die Generationszeit und Vermehrungsgeschwindigkeit *in vivo* sind nicht bekannt. Da die akute *H. pylori*-Infektion in der Regel nicht diagnostiziert wird und der Moment der Infektion nicht genau bekannt ist, sind Inkubationszeiten für die verschiedenen *H. pylori*-assoziierten Erkrankungen nicht bekannt. Aus Versuchen an Freiwilligen weiß man, dass eine akute Infektion bei Erwachsenen regelmäßig nach wenigen Tagen dyspeptische Symptome auslöst, die nach 9–12 Tagen ihren Höhepunkt erreichen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

H. pylori besiedelt im Körper eine ökologische Nische, die für praktisch alle anderen Bakterien nicht zugänglich ist. Zahlreiche Eigenschaften des Erregers können als spezifische Anpassungen an das Leben in diesem Habitat und damit als Pathogenitätsfaktoren angesehen werden.

Urease: Alle *H. pylori*-Isolate bilden das Enzym Urease in großen Mengen. Durch Spaltung von Harnstoff werden Ammoniak und Kohlendioxid freigesetzt. Es wird angenommen, dass so die Mikroumgebung des Bakteriums neutralisiert wird und sich der Erreger während des Aufenthalts im Magenumfeld vor der Säure schützt. Außerdem ermöglicht es die Urease *H. pylori*, Harnstoff als Stickstoffquelle für seine Aminosäuresynthese zu nutzen. Tierexperimente mit Urease-negativen Mutanten haben gezeigt, dass Urease ein für die Pathogenität des Bakteriums essenzieller Faktor ist.

Beweglichkeit: *H. pylori* ist ein stark bewegliches Bakterium. Charakteristisch ist, dass die Beweglichkeit auch unter Bedingungen erhöhter Viskosität erhalten bleibt. Das Bakterium verdankt die Beweglichkeit einem Bündel von Geißeln (Flagellen), die an einem Pol der Zelle entspringen. Jede Geißel ist von einer Membranhülle umgeben, die das Flagellenfilament vor der Desintegration durch Säure schützt. Auch die Beweglichkeit ist für *H. pylori* ein essenzieller Pathogenitätsfaktor. *H. pylori* orientiert sich in der Schleimschicht des Magens durch Chemotaxis und nutzt hierfür den pH-Gradienten im Magenschleim aus.

Adhärenz: *H. pylori* adhärert stark an die Zellen des Magenepithels. Die am besten charakterisierten Adhäsine sind die Außenmembranproteine BabA und SabA, die die Bindung an die Blutgruppenantigene Lewis b und Sialyl-Lewis x vermitteln. Die Bedeutung

von Adhärenz für die Infektion ist noch nicht eindeutig bewiesen.

Zytotoxin (VacA): Etwa die Hälfte aller *H. pylori*-Stämme bildet ein Zytotoxin (vakuolisierendes Zytotoxin, VacA-Toxin). Gereinigtes Toxin kann im Tiermodell Magenschleimhautulzerationen induzieren und vacA-Mutanten haben in Tiermodellen einen moderaten Fitnessdefekt. Das Toxin wird als ein wichtiger Virulenzfaktor des Erregers angesehen. Das Toxin hat in Zellkultursystemen multiple Effekte wie die Störung der Auslösung von Apoptose durch Freisetzung von Cytochrom C aus Mitochondrien, die Hemmung der Proliferation von T-Zellen, die Auslösung von Signaltransduktionsprozessen und die Bildung anionenselektiver Kanäle in der Endosomenmembran. Die Tatsache, dass sich *H. pylori*-Stämme in ihrer Fähigkeit zur Toxinbildung unterscheiden, könnte eine der bakteriellen Ursachen für die unterschiedlichen klinischen Verläufe der *H. pylori*-Infektion bei verschiedenen Patienten sein.

cag-Pathogenitätsinsel: Die Induktion der Bildung des potenten Zytokins Interleukin-8 spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der *H. pylori*-Gastritis. *H. pylori*-Stämme unterscheiden sich erheblich in ihrer Fähigkeit, die Bildung von IL-8 zu induzieren.

An dieser Induktion ist eine Gruppe von 29 Genen beteiligt, die auf einer so genannten Pathogenitätsinsel (cag-Pathogenitätsinsel) lokalisiert sind. Die Gene erlauben *H. pylori* wahrscheinlich, einen so genannten Typ-IV-Sekretionsapparat zu bilden, mit dem die Bakterien das CagA-Protein in die Magenschleimhautzellen „injizieren“. CagA wird nach der Injektion von zellulären Kinasen phosphoryliert und löst multiple Signaltransduktionsvorgänge aus, die zur malignen Transformation der Zellen beitragen könnten. Beim Kontakt von cag-positiven Stämmen mit Epithelzellen können auch Peptidoglykanbruchstücke in die Zelle eingeschleust werden, die das angeborene Immunsystem über den Musterkennungsrezeptor NOD1 aktivieren.

Erkrankungen

Folgen der Kolonisation mit *H. pylori*

1. Chronische Gastritis

Alle mit *H. pylori* infizierten Personen entwickeln eine entzündliche Reaktion der Magenschleimhaut, die in der Regel im Magenantrum besonders ausgeprägt ist (chronische Typ-B-Gastritis). Auf dem Boden der durch die *H. pylori*-Infektion ausgelösten Gastritis (die selbst entweder asymptomatisch sein oder auch zu uncharakteristischen Oberbauchbeschwerden führen kann) können verschiedene Folgeerkrankungen entstehen. Die *H. pylori*-Gastritis heilt in der Regel nicht spontan aus, nur im hohen Alter kann es infolge einer Schleimhautatrophie zur spontanen Elimination der Erreger kommen.

Leitsymptome

Anämie, Dysphagie, Erbrechen, Gewichtsverlust.

2. Peptisches Ulcus duodeni

Das Zwölffingerdarmgeschwür kommt praktisch ausschließlich bei Patienten vor, die mit *H. pylori* infiziert sind. Die Eradikation der *H. pylori*-Infektion verhindert Ulkusrückfälle mit großer Sicherheit.

Leitsymptome

► Chronische Gastritis, Schmerzen, blutiges Erbrechen.

3. Peptisches Ulcus ventriculi

Der größte Teil der Magengeschwüre (ca. 70 %) sind Folge einer *H. pylori*-Infektion; Rezidive können durch *H. pylori*-Eradikation verhindert werden. Die restlichen 30 % der Magengeschwüre werden durch *H. pylori*-unabhängige Noxen ausgelöst (insbesondere die Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika).

Leitsymptome

► Chronische Gastritis und ► Peptidisches Ulcus duodeni.

4. Magenkarzinom

Die *H. pylori*-Infektion ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung des Magenadenokarzinoms. Das Karzinomrisiko ist umso größer, je früher die Infektion erworben wurde.

5. Magenlymphom

Die Magenschleimhaut ist bei gesunden Personen praktisch frei von lymphatischem Gewebe. Die *H. pylori*-Infektion führt häufig zur Bildung von Lymphfollikeln in der Submukosa (sekundäres MALT). Sie ist daher die Voraussetzung für die Entstehung von malignen Non-Hodgkin-Lymphomen des Magens.

6. Bezug zu Erkrankungen außerhalb des Gastrointestinaltraktes

Ein Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Infektionen und Idiopathischer thrombozytischer Purpura, Eisenmangel-Anämie und Asthma wie auch anderen atopischen Erkrankungen wird diskutiert

Immunantwort

Im Verlauf der *H. pylori*-Infektion werden Antikörper gegen *H. pylori*-Antigene gebildet, die sich zwar für die serologische Diagnostik eignen, aber nicht zu einer protektiven Immunität führen. Die Reaktion der Magenschleimhaut auf die Infektion ist die Ausbildung einer so genannten chronisch aktiven Gastritis, die durch Infiltration mit neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten charakterisiert ist. Eine zentrale Rolle in der Steuerung der Entzündungsreaktion spielt Interleukin-8. Im Infiltrat herrschen T-Lymphozyten vom TH1-Typ vor. Eine ausführliche Darstellung der

Immunpathogenese der *H. pylori*-Infektion findet sich in der angegebenen Literatur.

Differenzialdiagnose

Die umfangreichen Differenzialdiagnosen der *H. pylori*-assoziierten Magenerkrankungen (z. B. medikamentös induzierte Ulzera) fallen in den Bereich der Gastroenterologie und können im Rahmen dieses Lexikons nicht dargestellt werden.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Biopsien von Magen- oder Duodenalschleimhaut, Serum, Stuhl, Atemtest.

Diagnostische Verfahren

Infektionsnachweis: Am häufigsten wird der Nachweis der *H. pylori*-Infektion im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung (Ösophagogastroduodenoskopie) erbracht. Hierzu stehen folgende Methoden zur Verfügung: Biopsie.

Ureasetest („Urease-Schnelltest“): Dieser Test nutzt die starke Ureasebildung des Erregers aus. Eine oder zwei Biopsien werden in ein Ureasetestmedium (verschiedene kommerzielle Anbieter, z. B. CLO-Test®) gegeben. Nach kurzer Inkubationszeit kommt es durch die Wirkung der präformierten Helicobacter-Urease zur Alkalisierung und zur Verfärbung des Testmediums. Der Test ist einfach, preiswert und relativ zuverlässig. Vorbehandlung mit Protonenpumpenhemmern kann die Sensitivität verringern.

Bei entsprechender Erfahrung des Pathologen erlaubt die histologische Untersuchung auch eine Beurteilung über das Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion. Unter Umständen sind spezielle Färbungen (z. B. Warthin-Starry-Versilberungsfärbung) notwendig.

Kultur: Die Kultur erfolgt auf Blutagar- oder Kochblutagarplatten in mikroaerophiler Atmosphäre (z. B. im Anaerobentopf mit Campylobacter-Gasgenerator). Die Verwendung eines Antibiotikasupplements (z. B. Skirrow'sches Supplement) ist sinnvoll. Inkubation 3–7 Tage bei 37 °C. Identifizierung durch charakteristische Kulturmorphologie (bis 1,5 mm große, transparente, glänzende, glatte, konvexe Kolonien), positive Katalase- und Oxidasereaktion und Nachweis von Ureasebildung. Charakteristisch sind außerdem Resistenz gegen Nalidixinsäure und Empfindlichkeit gegen Cephalotin.

Wegen der Empfindlichkeit des Erregers ist rascher Transport ins Labor, u. U. unter Verwendung eines Transportmediums (z. B. Portagerm pylori®) notwendig. Wegen der langen Kulturzeit und suboptimalen Sensitivität wird die kulturelle Anzucht nicht in allen Fällen durchgeführt. Wichtigste Gründe eine Kultur durchzuführen, sind die Notwendigkeit einer Resistenzbestimmung bei therapeutischen Problemen (z. B. nach erfolglosem ersten Eradikationsversuch, ► unten) und der Wunsch nach Erregertypisierung

(Virulenzfaktornachweis, molekulares Fingerprinting). Für die Resistenztestung von *H. pylori*-Stämmen gibt es keine verbindlichen Richtlinien. Bewährt haben sich die MHK-Bestimmung mit dem Agardilutionstest (die sich nur für die Testung größerer Serien lohnt) und für Einzelisolate die Testung mit Epsilometer-Teststreifen.

Neben diesen Methoden stehen auch nicht-invasive diagnostische Methoden zur Verfügung:

Serologie: Es gibt zahlreiche kommerziell erhältliche serologische Testkits (ELISA, Immunoblot, Schnelltests zur Durchführung durch den Arzt während der Sprechstunde). Die Qualität dieser Tests ist sehr variabel. Sensitivität und Spezifität der besseren Tests liegen zwischen 90 % und 95 %. Die Titer fallen nach Eradikation nur langsam ab, daher ist die Serologie nur bedingt zur Verlaufskontrolle geeignet.

Atemtests: Diese Tests machen sich, wie der Biopsie-Ureasetest, die starke Ureasebildung zunutze. Dem Probanden wird oral Harnstoff zugeführt, der mit dem stabilen (nicht radioaktiven) Kohlenstoffisotop ^{13}C markiert ist. Die Wirkung der Urease führt bei Infizierten zur Freisetzung von $^{13}\text{CO}_2$ in die Ausatemluft. Die Auswertung der Atemproben erfolgt durch Massenspektrometrie. Der Test ist sehr zuverlässig und eignet sich sehr gut zur Therapiekontrolle, da er schon kurz nach erfolgreicher Eradikation negativ wird.

Antigennachweis im Stuhl: Diese Tests weisen *H. pylori*-spezifische Antigene im Stuhl mit einem ELISA-Verfahren nach. Bisherige Studien haben gezeigt, dass die Sensitivität und Spezifität dieser Verfahren mit denen des Atemtests vergleichbar sind. Wie der Atemtest ist auch dieses Verfahren für die Therapieverlaufskontrolle geeignet.

Typisierungsmethoden: Die Spezies *H. pylori* zeichnet sich durch eine ungewöhnlich hohe genetische Variabilität aus. Dies kann zum „Fingerprinting“ von individuellen Isolaten genutzt werden. Zahlreiche Methoden zur molekularen Typisierung von *H. pylori*-Stämmen sind beschrieben worden. Beispiele sind Restriktionsanalysen genomischer DNA, die Untersuchung von PCR-Restriktionsfragmentpolymorphismen, die so genannte RAPD-PCR und die direkte Sequenzierung von einzelnen oder mehreren PCR-amplifizierten Genfragmenten (z. B. *flaB*-Flagellinen, *ureC*-Ureasegen, Multilokus-Sequenztypisierung).

Diese Methoden ermöglichen es, die Identität bzw. Verwandtschaft von Isolaten zu untersuchen und so beispielsweise Infektketten aufzuklären. Möglicherweise wird in der Zukunft auch der Nachweis bestimmter Virulenzfaktoren (z. B. des *VacA*-Toxins ► unten) eine klinische Bedeutung erlangen, solche Methoden werden zurzeit noch validiert.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

H. pylori ist *in vitro* gegen die meisten Antibiotika

empfindlich. Dennoch war es außerordentlich schwierig, effiziente Therapieformen für die *H. pylori*-Infektion zu etablieren, wahrscheinlich weil die üblichen Antibiotika im Magen nur eine stark eingeschränkte Wirksamkeit besitzen. Werden Antibiotika als Monotherapie eingesetzt, lassen sich die Erreger zwar während der Therapie nicht mehr nachweisen, werden jedoch nicht vollständig eliminiert, sodass es nach Beendigung der Therapie zur Rekrudescenz kommt. Monotherapien (wie auch viele Kombinationstherapien) haben daher keinen verlässlichen Effekt. Ziel der Therapie der *H. pylori*-Infektion ist die komplette Eradikation des Erregers (definiert als ein negativer Erregernachweis mindestens vier Wochen nach Therapieende). Es sollten außerhalb von klinischen Studien nur Therapieschemata mit nachgewiesener Wirksamkeit eingesetzt werden, da sich aus *In-vitro*-Daten die klinische Wirksamkeit einer Therapie nicht vorhersagen lässt. Die derzeit effektivsten Therapieschemata sind Kombinationen von zwei Antibiotika (z. B. Clarithromycin kombiniert mit Amoxicillin oder Metronidazol) mit einem Säuresekreptionshemmer (bevorzugt einem Protonenpumpenblocker), mit denen sich bei guter Patientencompliance Eradikationsraten um 90 % erreichen lassen. Unumstrittene Therapieindikationen sind peptische Ulkuskrankheit und MALT-Lymphom, weitere trotz schwächerer Datenlage empfohlene Indikationen sind atrophische Gastritis, Zustand nach Magenkarzinomresektion, Magenkarzinom in Verwandten 1. Grades und starker Patientenwunsch nach Eradikation. Weitere mögliche Indikationen (besonders die zur Eradikation bei nicht ulzeröser Dyspepsie) werden weiterhin kontrovers diskutiert.

Resistenz

Die Häufigkeit von *H. pylori*-Stämmen mit Resistenz gegen Clarithromycin und Metronidazol hat in den letzten Jahren zugenommen und macht die Therapie zunehmend problematisch. Alternative Therapieformen bei Versagen der Ersttherapie (so genannte Rescue-Therapieformen) sind die Quadrupeltherapieschemata. Andere Therapieschemata sollten auf der Basis von publizierten Effektivitätsdaten und nach Resistenztestung eingesetzt werden.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

Mensch. Ein Reservoir in der unbelebten Umwelt ist nicht bekannt.

Risikogruppen

Die *H. pylori*-Infektion ist weltweit verbreitet. Die lokale Prävalenz der Infektion variiert jedoch stark. In einigen Entwicklungsländern sind über 90 % der Be-

völkerung infiziert, in den westlichen Industrienationen liegt die Gesamtprävalenz zwischen 25 % und 50 %. Da die Infektion normalerweise lebenslang bestehen bleibt, nimmt die altersspezifische Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter zu. Diese Zunahme unterliegt einem Kohortenphänomen, weil besonders die Lebensbedingungen in der Kindheit die Infektionswahrscheinlichkeit eines Individuums bestimmen. So sind beispielsweise Alterskohorten, in deren Kindheit ein Krieg geherrscht hat, besonders infektionsgefährdet. Ein berufliches Risiko wurde für Gastroenterologen beschrieben.

Transmission / Vektoren

Die Epidemiologie der *H. pylori*-Infektion ist bisher nur unvollständig untersucht und es gibt viele offene Fragen. Hierzu gehören die Fragen nach dem vorherrschenden Transmissionsweg (► oben), nach möglichen epidemiologisch bedeutsamen Umweltreservoirs oder nach der Entstehung der Stammheterogenität innerhalb der Spezies *H. pylori*, um nur einige zu nennen. Alles deutet jedoch darauf hin, dass sowohl in Industrienationen als auch in Entwicklungsländern der größte Teil der Infektionen in der Kindheit erworben wird und dass prophylaktische Strategien bei der Transmission im Kindesalter angreifen müssen.

Prävention / Impfstoffe

Verbesserung der allgemeinen sozioökonomischen Bedingungen und der Hygiene reduziert die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion. Da nicht genau bekannt ist, wie die Transmission erfolgt, gibt es zurzeit keine spezifischen Empfehlungen zur Expositionsprophylaxe. Impfungen gegen *H. pylori* befinden sich in der Entwicklung.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum *Helicobacter pylori* (Leiter: Prof. Dr. Manfred Kist), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Freiburg, Hermann-Herder-Str-11, D-79104 Freiburg, Tel. 0761 203-6514 (-6546), (Fax: -6562)

Web-Adressen

- NRZ für *Helicobacter pylori*. www.nrz-helicobacter.de

Schlüsselliteratur

1. Kandulski A, Selgrad M, Malfrather P (2008) *Helicobacter pylori* infection: a clinical overview. In: Dig Liver Dis 40, Nr. 8, S 619–626
2. Kist M, Glocker E, Suerbaum E (2005) Pathogenese, Diagnostik und Therapie der *Helicobacter pylori*-Infektion. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz
3. Malfrather P et al (2006) Current concepts in the ma-

nagement of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut

4. Suerbaum S, Josenhans C (2007) *Helicobacter pylori* evolution and phenotypic diversification in a changing host. Nat Rev Microbiol
5. Suerbaum S, Michetti P (2002) *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med

Hendra-Virus

CHRISTOPH SPRINGFELD

Erreger

Synonym(e)

Veraltet: Equine morbillivirus.

Erregerspezies

Hendra-Virus

Taxonomie

Ordnung Mononegavirales, Familie Paramyxoviridae, Genus Henipavirus

Historie

Das Hendra-Virus wurde erstmals 1994 in Hendra, einem Vorort von Brisbane, isoliert, wo 21 Pferde und zwei Menschen infiziert wurden. Bis 2009 wurden 13 Ausbrüche dokumentiert, alle an der Ostküste Australiens. Von sieben infizierten Menschen starben vier.

Morphologie

Das Virion ist behüllt und enthält im Inneren ein helikales Ribonukleokapsid. Die virale RNA wird eng vom Kapsidprotein umgeben und ist außerdem mit dem Phosphoprotein sowie der viralen Polymerase assoziiert. Die Lipidhülle enthält zwei Glykoproteine, das Fusionsprotein und das Glykoprotein G. Auf der Innenseite der Membranhülle befindet sich das Matrixprotein, das den Kontakt zwischen den zytoplasmatischen Domänen der Glykoproteine und dem Ribonukleokapsid vermittelt.

Genom

Das virale Genom besteht aus einem 18234 Nukleotide langen einzelsträngigen RNA-Molekül mit negativer Orientierung (GenBank accession number NC_001906). Es kodiert für sechs Gene in der Reihenfolge N (Nukleokapsid), P (Phosphoprotein), M (Matrixprotein), F (Fusionsprotein), G (Glykoprotein) und L (large protein, Polymerase). Für jedes Gen wird eine mRNA transkribiert, die mit Ausnahme des P-Gens für ein Protein kodiert. Von der P-mRNA werden zusätzlich zum Phosphoprotein noch die Nicht-Strukturproteine V und W (durch RNA-editing) sowie C (durch Initiierung an einem alternativen Startkodon) hergestellt.

Vermehrung

Das Virus bindet mit dem Glykoprotein G an den Re-

zeptor EphrinB auf der Wirtszelle. Das Fusionsprotein vermittelt dann die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran. Die Replikation des Virus erfolgt im Zytoplasma. Zunächst werden die sechs Gene transkribiert und die viralen Proteine synthetisiert. Danach erfolgt die Replikation der genomischen RNA über ein Positiv-Strang-Intermediat. Die genomische RNA wird sofort enkapsidiert. Die Freisetzung des Virus erfolgt über die Zellmembran. Das Virus kann *in vitro* unter anderem in Verozellen vermehrt werden. *In vivo* wurde das Virus vor allem in Endothelzellen nachgewiesen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Bislang ist nur ein Serotyp des Virus bekannt. Das Virus ist serologisch mit dem Nipah-Virus verwandt.

Erkrankung

Hendra-Virus-Infektion

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Vermutlich 7 bis 16 Tage.

Leitsymptome

Husten, Fieber, meningitische und enzephalitische Symptome, Krämpfe.

Symptome

Die 7 infizierten Menschen litten zunächst an grippeartigen Beschwerden. Ein Patient verstarb an Lungen-, Nieren- und Kreislaufversagen. Bei zwei 2008 erkrankten Patienten kam es nach den initialen grippeartigen Beschwerden an Tag 5 bzw. 12 zu neurologischen Symptomen in Form von Verwirrung, Ataxie und Krämpfen. Ein Patient verstarb am Tag 40, die andere Patientin erholte sich wieder. 1994 erkrankte ein Patient zunächst nur an einer kurzen aseptischen Meningitis, verstarb jedoch dreizehn Monate später an einer schweren Enzephalitis mit fokalen und generalisierten Krampfanfällen.

Pathophysiologie

Bei infizierten Pferden wurde das Virus vor allem im Endothel der Lungengefäße, aber auch in anderen Organen nachgewiesen. Die Pathophysiologie der menschlichen Erkrankung, insbesondere die Ursache der verzögert aufgetretenen Enzephalitis, ist nicht bekannt.

Immunantwort

Im Serum infizierter Menschen und Tiere können Antikörper gegen das Virus nachgewiesen werden.

Differenzialdiagnose

Eine Hendra-Virus-Infektion sollte nach derzeitigem Stand des Wissens nur bei Patienten in Erwägung ge-

zogen werden, die Kontakt mit infizierten Pferden hatten. Differentialdiagnostisch kommen andere Erreger von Atemwegsinfektionen und Enzephalitiden in Betracht.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blut, Serum, Liquor, Abstriche.

Diagnostische Verfahren

Derzeit sind keine kommerziellen Tests zur Diagnose einer Hendra-Virus-Infektion erhältlich. Bei begründetem Verdacht sollte Kontakt z. B. zum Bernhard-Nocht-Institut aufgenommen werden, um die Diagnostik sowie das notwendige Untersuchungsmaterial zu besprechen. Die Anzucht des Virus sollte nur in Hochsicherheitslabors (S4) durchgeführt werden.

Befund / Interpretation

Die Untersuchungsergebnisse sollten mit den zuständigen Ärzten im Referenzzentrum und dem Gesundheitsamt besprochen werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Ribavirin ist *in vitro* wirksam, so dass ein Therapieversuch mangels Alternativen gerechtfertigt erscheint. Monoklonale Antikörper zur Postexpositionsprophylaxe werden entwickelt.

Resistenz

Keine bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Alle 13 Hendra-Virus-Ausbrüche fanden in Australien (Bundesstaaten Queensland und New South Wales) statt.

Wirtsbereich / Reservoir

Als natürlicher Wirt des Hendra-Virus gelten Flughunde der Gattung *Pteropus*, die nach Infektion jedoch keine Krankheitssymptome zeigen.

Risikogruppen

Alle infizierten Menschen hatten Kontakt zu erkrankten Pferden.

Transmission

Der genaue Übertragungsweg von Flughunden auf Pferde und von Pferden auf Menschen ist nicht bekannt. Es gibt keinen Anhalt für eine Übertragung von Mensch zu Mensch oder von Flughunden auf den Menschen.

Prävention / Impfstoffe

Nicht vorhanden.

Ausbruchsmangement

Isolierung infizierter Pferde.

Meldepflicht

Nein.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg

Web-Adressen

- <http://www.csiro.au/>

Schlüsselliteratur

1. Eaton BT, Broder CC, Middleton D, Wang LF (2006) Hendra and Nipah viruses: different and dangerous. *Nat Rev Microbiol* 4:23–35
2. Elliott G, McCall B, Smith G, et al (2010) Human Hendra Virus encephalitis associated with equine outbreak, Australia, 2008. *Emerging Infectious Diseases* 16:219–223
3. Murray K, Selleck P, Hooper P et al (1995) A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science* 268:94–97

Hepatitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ Arenaviren
- ▶ Brucella
- ▶ Bunyaviren
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Dengueviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Ehrlichia
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren
- ▶ Epstein-Barr-Virus
- ▶ Fasciola hepatica
- ▶ GB Virus C (GBV-C)
- ▶ Gelbfieberevirus
- ▶ Hantaviren
- ▶ Hepatitis A Virus (HAV)
- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)
- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)
- ▶ Hepatitis D Virus (HDV)
- ▶ Hepatitis E Virus (HEV)
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Histoplasma capsulatum
- ▶ Lassa-Virus
- ▶ Leptospiiren
- ▶ Neisseria gonorrhoeae
- ▶ Nematoden, seltene Arten
- ▶ Parvoviren
- ▶ Reisemedizin, Infektionsprävention
- ▶ Reoviren
- ▶ Rötelnvirus
- ▶ Streptococcus
- ▶ Trichosporon

Hepatitis A

- ▶ Hepatitis A Virus (HAV)

Hepatitis A Virus (HAV)

ANGELIKA VALLBRACHT

Erreger

HAV

Erregerspezies

Hepatitis-A-Virus (HAV)

Taxonomie

Das Genus *Hepatovirus* gehört zur Familie der *Picornaviridae*. Weltweit existiert nur ein Serotyp.

Historie

Im Jahr 1973 konnten Feinstone et al. das Virus erstmals darstellen. Die Züchtung in Zellkulturen gelang 1979 durch Provost und Hillemann.

Morphologie

Das Virion besteht aus einem nicht umhüllten Partikel mit einem Durchmesser von ca. 27 nm. Das ikosaedrische Kapsid, welches das virale Genom beherbergt, enthält jeweils 60 Kopien der 3 Hauptstrukturproteine VP1, VP2 und VP3.

Genom

Das Hepatitis-A-Virus besitzt ein einzelsträngiges, lineares (+)Strang-RNA-Genom von ca. 7,5 kb Länge. Accession No. der Nukleinsäure- und Proteinsequenzen: NC_001489, No. X7525, No. M16632.

Vermehrung

HAV wird üblicherweise über den fäkal-oralen Weg übertragen. Eine Replikation des Virus im Oropharynx oder intestinalen Bereich konnte nicht sicher nachgewiesen werden, so dass der Weg, über den HAV die Leber erreicht, bisher nicht identifiziert ist. Bereits 2 Wochen vor Ablauf der Inkubationszeit und Beginn der klinischen Symptomatik wird das in der Leber replizierte Virus über die Gallengänge und den Intestinaltrakt ausgeschieden. Die Virusausscheidung in den Fäzes beläuft sich insgesamt auf ca. 3 Wochen. Eine deutliche Verlängerung der HAV-Ausscheidung findet sich in den prothrahierten Verläufen und Infektionen im Neugeborenenalter, wo eine HAV-Ausscheidung über 20 Wochen beobachtet wurde.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die klinische Symptomatik einer HAV-Infektion und die damit einhergehende Destruktion der Hepatozyten ist nicht die Folge einer zytolytischen Infektion, sondern beruht auf immunpathologischen Mechanismen. Die Pathogenese fulminanter Verläufe ist bisher

nicht geklärt. Die beschriebenen HAV-Genotypen zeigen keine Unterschiede in ihrer Pathogenität. Es gibt keine Evidenz für Antigenvariabilität.

Erkrankung

Hepatitis A

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 3–5 Wochen (Mittel 27 Tage).

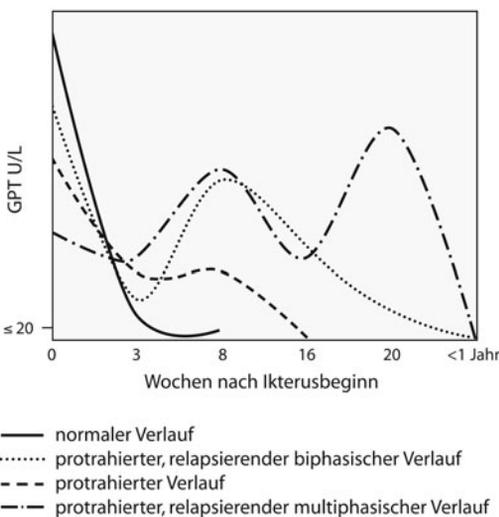
Leitsymptome

Hepatitis mit Ikterus, Transaminasenerhöhung, dunkler Urin, heller Stuhl.

Symptome

Die klinische Manifestation reicht von der asymptomatischen Infektion bis hin zur fulminanten Hepatitis mit Todesfolge. Die Prodromi sind gekennzeichnet durch Fieber, Erbrechen, Unwohlsein mit Diarrhoe und Myalgien, häufig einhergehend mit einer schweren Abgeschlagenheit. Der Schweregrad der Erkrankung ist altersabhängig. Die asymptomatische oder zumindest anikterische Infektion findet sich insbesondere im Kindesalter. Schwere Verlaufsformen zeigen sich z. T. auf dem Boden einer vorbestehenden chronischen Hepatitis B oder C oder anderer leberschädigender Vorerkrankungen. Die Hepatitis-A-Virusinfektion wird nicht chronisch.

Protrahierte, relapsierende Hepatitis: Ca. 15 % der Krankheitsfälle zeigen einen protrahierten und teilweise relapsierenden Verlauf ohne aber in die Chronizität überzugehen. In ► Abb. 1 sind beispielhaft solche protrahierten Krankheitsverläufe schematisch dargestellt.



► **Abb. 1.** Schematische Darstellung verschiedener Verlaufsformen der klinisch-manifesten Hepatitis-A-Virusinfektion

Aplastische Anämie: Neben einem häufig zu beobachtenden transienten Effekt des HAV auf das hämatopoetische System werden seltene Fälle schwerer Pancytopenien beschrieben, die mit einer Letalität von über 90 % einhergehen.

Pathophysiologie

Eine Replikation des HAV konnte bisher nur in der Leber nachgewiesen werden. Die Destruktion der infizierten Zellen erfolgt über zytotoxische T-Zellen.

Immunantwort

Anti-HAV-IgM ist bei fast allen Patienten mit Beginn der Symptomatik nachweisbar. Kurz darauf finden sich anti-HAV-IgG Antikörper, die lebenslang persistieren.

Differenzialdiagnose

Die Hepatitis-A-Virusinfektion ist von anderen Hepatitiden viraler oder nicht viraler Ätiologie mit einer serologischen Labordiagnostik abzugrenzen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Die Routinediagnostik einer akuten HAV-Infektion erfolgt über den Nachweis spezifischer Antikörper im Serum. In speziellen Fällen kann der Virusnachweis im Stuhl oder Blut angezeigt sein.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnose einer akuten Hepatitis-A-Virusinfektion erfolgt über den Nachweis von anti-HAV-IgM im Serum. Der Nachweis der HAV-RNA über RT-PCR im Stuhl oder Blut kann insbesondere bei unklaren protrahierten Verläufen zur Diagnose-Sicherung herangezogen werden. Zur Feststellung der Immunität wird ein Gesamtantikörpernachweis gegen HAV (anti-HAV) durchgeführt.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von anti-HAV-IgM ist Zeichen einer akuten oder in der Regel kürzlich abgelaufenen HAV-Infektion. Falsch positives anti-HAV-IgM kommt vor, daher muss ein positives Ergebnis grundsätzlich durch eine Gesamtantikörperbestimmung gegen HAV (anti-HAV) ergänzt werden. Bei protrahierten Verläufen findet sich anti-HAV-IgM teilweise über Monate bis Jahre. In diesen Fällen kann häufig der Nachweis der HAV-RNA im Stuhl oder Blut die Diagnose sichern. Immunität gegen HAV wird ab einer anti-HAV Konzentration von 10 U/L angenommen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine HAV-spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Epidemiologie der Hepatitis A unterliegt einer kontinuierlichen Veränderung. Obgleich das HAV weltweit verbreitet ist, zeigen sich extreme Unterschiede in der Seroprävalenz von Land zu Land.

Wirtsbereich / Reservoir

Neben dem Menschen sind nur wenige nicht-humane Primaten infizierbar.

Risikogruppen

In den westlichen Industriestaaten ist das Risiko einer HAV-Infektion niedrig. Einem erhöhten Erkrankungsrisiko unterliegen aber auch dort bestimmte Berufsgruppen, wie z. B. Personal in Kindertagesstätten und Kliniken oder Arbeiter in Kanal- und Kläranlagen. Ein hohes Risiko einer HAV-Infektion haben Personen, die aus einem Gebiet mit niedriger HAV-Inzidenz in ein Endemiegebiet reisen.

Transmission / Vektoren

Die Transmission des HAV findet fast ausschließlich über den fäkal-oralen Weg, insbesondere über kontaminiertes Wasser, kontaminierte Nahrungsmittel und Schmierinfektionen statt. Übertragungen des HAV via Bluttransfusion und kontaminierte Blutprodukte sind beschrieben, aber selten.

Prävention / Impfstoffe

Zur Prävention einer HAV-Infektion stehen gut verträgliche inaktivierte Impfstoffe zur Verfügung, die zu einem sicheren Schutz führen. Als post-expositionelle Maßnahme werden gegebenenfalls Immunglobuline verabreicht.

Ausbruchmanagement

Bei infektionsgefährdeten Personen im Umfeld eines Ausbruchs werden Impfungen mit einem Impfstoff, der ein 2-Dosen-Schema zulässt, empfohlen. Bei individuell besonders gefährdeten Personen kann eine passive Immunisierung mit Immunglobulin erfolgen. Eine neuere Untersuchung zeigt, dass zur Unterbrechung der Infektkette auch die Familienangehörigen von geimpften Kontaktpersonen aktiv immunisiert werden sollten. Der aktuelle Stand der empfohlenen Präventiv- und Bekämpfungsmethoden ist im Merkblatt "Hepatitis-A-Erkennung und Verhütung" des Robert Koch-Instituts zusammengefasst.

Meldepflicht

Nach dem IfSG ist laut § 6 Abs. 1 der feststellende Arzt verpflichtet, sowohl den Verdacht als auch Erkrankung und Tod an akuter Virushepatitis an das zuständige Gesundheitsamt zu melden. Leiter von Untersuchungsstellen (Laboratorien) sind verpflichtet (§ 7), den direkten oder indirekten Nachweis des Hepatitis-

A-Virus zu melden, soweit dieser auf eine akute Infektion hinweist.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für HAV, Prof. Dr. W. Jilg, Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Telefon: 0941 944 6408, Telefax: 0941 944 6402, E-mail: wolfgang.jilg@klinik.uni-regensburg.de

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut: <http://www.rki.de>
- Centers for disease control and prevention: <http://www.cdc.gov>
- WHO World Health Organization: <http://www.who.int/>
- All the virology on the WWW: <http://www.virology.net>

Schlüsselliteratur

1. Blaine Hollinger F, Emerson SU (2001) Hepatitis A Virus. In: Fields Virology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 799–840

Hepatitis B

- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)

Hepatitis B Virus (HBV)

WOLFGANG JILG, HELGA MEISEL, DETLEV H. KRÜGER

Erreger

Synonym(e)

HBV, Humanes Hepatitis-B-Virus.

Erregerspezies

Hepatitis-B-Virus

Taxonomie

HBV gehört als einziges humanpathogenes Virus zur Familie der *Hepadnaviridae*, Genus *Orthohepadnavirus*. Zurzeit sind 8 Genotypen (A–H) und 8 Serotypen (adr, ayr, ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, adw2 und adw4) bekannt, die eine geografische unterschiedliche Verteilung aufweisen.

Hauptcharakteristika der Hepadnaviren sind die besondere Genomorganisation, ein für DNA-Viren bemerkenswerter Replikationsmechanismus über eine reverse Transkription, die hohe Spezies-Spezifität, der Lebertropismus und die Fähigkeit, im infizierten Wirt eine starke und langanhaltende Virämie auszubilden.

Historie

Baruch Blumberg entdeckte 1963 im Rahmen einer anthropologischen Studie das sphärische HBsAg im Serum eines australischen Ureinwohners. Mit der Identifizierung als Oberflächenprotein von HBV

(HBsAg) 1967 begann dessen Erforschung, gefolgt vom elektronenmikroskopischen Nachweis des Viruspartikels (Dane, 1970), der Charakterisierung der viralen DNA und der Aufklärung des Replikationsmechanismus der Hepadnaviren.

Morphologie

Das Virion (42 nm) besteht aus einem ikosaedrischen Nukleokapsid (Core), in dem sich die virale DNA, die virale Polymerase und eine wirtseigene Proteinkinase befinden. Die lipidhaltige Virushülle mit HBs-Antigenität enthält ein kleines (SHBs), mittleres (MHBs) und großes (LHBs) Oberflächenprotein. Aus der Hülle ragen die PräS-Domänen von MHBs und LHBs als Spikes heraus. Neben den kompletten Virionen liegen im Serum HBV-infizierter Patienten noch leere, ca. 20 nm große nichtinfektiöse Hüllproteinstrukturen als sphärische und tubuläre HBsAg-Partikel vor.

Genom

NCBI-Nummer: 001707. Das HBV-Genom ist mit ca. 3.200 Nukleotiden Länge eines der kleinsten bekannten DNA-Genome animaler Viren. Die acht Genotypen (A–H) weisen untereinander eine Nukleotiddivergenz von mehr als 8 % auf. Im Unterschied zu den anderen Genotypen liegt beim Genotyp G eine 36-Nukleotid-Insertion im C-Gen vor. Das nichtkovalent zirkularisierte, partiell doppelsträngige DNA-Molekül besteht aus einem linearen DNA-Minus-Strang von konstanter Länge, an dessen 5'-Ende die virale DNA-Polymerase kovalent gebunden ist. Der komplementäre DNA-Plus-Strang besitzt ein definiertes 5'-Ende, an das ein Oligoribonukleotid-Fragment gebunden ist, sowie ein variables 3'-Ende, wodurch das Genom einen einsträngigen Abschnitt unterschiedlicher Länge aufweist. Die Genomorganisation ist sehr kompakt: Das Genom besteht aus den kodierenden Leserahmen der S-, C-, P- und X-Gene, die sich in allen Leserastern auf dem DNA-Minus-Strang extensiv überlappen. Durch die Verwendung unterschiedlicher Startkodi- none innerhalb eines kodierenden Leserahmens werden bei der Translation des S- und C-Gens aminoterminal unterschiedlich lange, aber am Carboxylende koterminale Proteine erhalten.

Vermehrung

Die primären Zielzellen von HBV *in vivo* sind Hepatozyten des Menschen, in die das Virus durch rezeptorvermittelte Endozytose gelangt. Die PräS1-Domäne des LHBs ist entscheidend für die Interaktion mit den zellulären Rezeptoren. Die sinusoidalen Endothelzellen der Leber scheinen eine Schlüsselrolle bei der Aufnahme von HBV in den Hepatozyten zu spielen. Das virale Genom wird im Zellkern des Hepatozyten durch zelluläre Replikationsenzyme vervollständigt und kovalent zirkularisiert. Die dadurch erzeugte cccDNA dient als Matrize zur Transkription der viralen mRNAs. Mittels einer zellulären DNA-abhängigen

RNA-Polymerase II wird vom Minus-Strang neben vier mRNAs für die Proteinsynthese die prägenomische mRNA synthetisiert, die auch für das Coreprotein und die Polymerase kodiert. Die 3,5 kb lange prägenomische mRNA wird in das Zytoplasma transferiert und mit der viralen Polymerase in das sich aus Core-Protein-Dimeren bildenden Nukleokapsid verpackt. Dort wird von der viralen Polymerase der komplette DNA-Minus-Strang durch reverse Transkription synthetisiert, an die sich die Synthese des DNA-Plus-Stranges mittels viruskodierter DNA-Polymerase anschließt. Die nun reifen Nukleokapside mit der partiell doppelsträngigen DNA werden am endoplasmatischen Retikulum von den viralen Oberflächenproteinen umhüllt und schließlich von der Leberzelle sezerniert. Ein Teil der reifen Kapside entlässt seine DNA in den Nukleus, was zu einem Anstieg an cccDNA im Kern führt. Für den viralen Vermehrungszyklus ist eine Integration der HBV-DNA in das Wirtsgenom nicht erforderlich.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

HBV selbst ist nicht zytotoxisch. Mit der Vermehrung und Freisetzung von HBV werden Virusantigene auf der Leberzellmembran präsentiert, die eine zelluläre Immunantwort induzieren, welche zum Zelluntergang führen oder die Virusreplikation unterdrücken. Für die unterschiedlichen Verlaufsformen einer HBV-Infektion werden die individuelle virusspezifische Immunantwort sowie die Zytokinproduktion und -wirkung verantwortlich gemacht. An der Überwindung der akuten Infektion ist primär das adaptive Immunsystem mit HBV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen, daneben aber wahrscheinlich auch das angeborene Immunsystem beteiligt. Bei der Zellschädigung im Rahmen einer chronisch aktiven Hepatitis scheinen dagegen nicht virusspezifische Effektorzellen der angeborenen Immunität eine größere Rolle zu spielen. Auch eine Assoziation zwischen Genotyp und klinischem Verlauf der chronischen Hepatitis B wurde beobachtet. So weisen Träger des Genotyps C das höchste Karzinom- und Zirrhoserisiko auf und sind am längsten HBeAg-positiv. HBV ist hochvariabel, da aufgrund des Fehlens einer Korrekturfunktion sowohl der zellulären RNA-Polymerase als insbesondere der viralen reversen Transkriptase die Neusynthese eines HBV-Genoms mit einer hohen Fehlerrate einhergeht. Aminosäureaustausche im kleinen HBsAg können zu so genannten Escape-Mutanten führen, die durch induzierte Antikörper oder diagnostische Tests schlechter erkannt werden. Mutationen im Präcore-Bereich gehen mit Verlust der HBeAg-Expression und Auftreten von anti-HBe bei oft hoher Virämie einher. HBV-Varianten mit einem komplexen Mutationsmuster im C-Gen, Core-Promotor und präS1/2-Gen gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung einer aktiven Hepatitis und eines Leberzellkarzinoms und sind

eng mit der Pathogenese der chronischen Hepatitis bei immunsupprimierten Patienten assoziiert.

Bei über 80 % der Fälle eines HBV-assoziierten Leberzellkarzinoms (HCC) liegt das HBV-Genom im zellulären Genom integriert vor. Die Integration fördert wahrscheinlich die genetische Instabilität der Zelle. Im HBV-Genom ist bisher kein Onkogen gefunden worden. Es gibt indirekte Beweise dafür, dass transaktivierende Effekte von HBV-Proteinen (X-Protein, C-terminal verkürztes MHBs/SHBs) zur Mehrschrittpathogenese von HCC beitragen.

Erkrankung

Hepatitis B

Synonym(e)

Virushepatitis B, (Serumhepatitis, Transfusionshepatitis).

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der Hepatitis B kann in Abhängigkeit vor allem von der Erregerdosis 30–180 Tage (durchschnittlich 70 Tage) betragen.

Leitsymptome

Bei 30 % der Erwachsenen und 10 % der Kinder Ikterus, Hepatomegalie, z. T. auch leichte Splenomegalie und Lymphknotenschwellung; im chronischen Stadium: Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsminde- rung, mäßige Hepatosplenomegalie, evtl. erhöhte Transaminasen, evtl. Zeichen einer Leberzirrhose.

Symptome

Das ca. einwöchige Prodromalstadium ist durch Fieber, Erbrechen und weitere Symptome (▶ extrahepatische Manifestationen) gekennzeichnet. Die akute Hepatitis B verläuft in zwei Dritteln der Fälle subklinisch. Ein Drittel der Patienten weist einen ikterischen Verlauf auf. Fulminante Verläufe sind selten (1 %), aber oft tödlich.

Die klinischen Manifestationen einer HBV-Infektion sind in erster Linie vom Alter und Immunstatus des Patienten abhängig. Bei Neugeborenen und Kindern unter einem Jahr verläuft die Infektion in der Regel zunächst asymptomatisch. Ca. 70–90 % dieser Kinder entwickeln einen chronischen HBV-Trägerstatus, und in ca. 30–50 % der Fälle kommt es zur Ausbildung von chronischen Lebererkrankungen, die zu Zirrhose und Leberzellkarzinom (HCC) führen können. Auch bei immuninkompetenten Patienten wie zum Beispiel Organtransplantierten, HIV-Infizierten oder Dialysepatienten ist die Chronifizierungsrate hoch. Bei immunkompetenten Erwachsenen liegt die Chronifizierungsrate zwischen 1–5 %. Persistenz von HBsAg über mehr als sechs Monate nach der akuten Erkrankung deutet auf einen chronischen Verlauf der HBV Infektion hin. In Abhängigkeit von den Leberzellveränderungen unterscheidet man den so genannten gesunden HBsAg-Träger-Status (Immuntoleranz) und die

chronische Hepatitis, die in eine hoch-replikative Form mit entzündlichen, fibrotischen Leberveränderungen und erhöhten Transaminasen und eine niedrig-replikative Form mit nur geringgradiger Leberpathologie unterschieden wird.

Im Verlauf der chronischen HBV-Infektion können drei Phasen durchlaufen werden. Die erste Phase ist in den meisten Fällen durch hohe Infektiosität (hohe HBeAg- und HBV-DNA-Konzentrationen im Serum) gekennzeichnet, wobei häufig Leberzellschädigung und Virämie in einem umgekehrten Verhältnis stehen. Histologisch kann das Spektrum von geringer bis hoher entzündlicher Aktivität und geringem Fibrosierungsgrad bis zur Leberzirrhose reichen. Nach unterschiedlich langer Zeit kommt es bei einem Teil der Patienten zum Aufbau einer Immunantwort mit Übergang in eine nicht-replikative Phase, der in der Regel eine Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe vorausgeht. Diese Phase kann durch intermittierende Reaktivierungen unterbrochen sein, die durch medikamentöse Immunsuppression, Kortikoidtherapie, HBV-Mutanten (im Präcorebereich), Superinfektionen mit anderen Hepatitisserregern bzw. HIV hervorgerufen werden können. Bei nur sehr wenigen Patienten erfolgt Jahre später eine Serokonversion von HBsAg zu anti-HBs, die mit einer Ausheilung verbunden ist.

Die chronische aktive Hepatitis B hat ohne Therapie in der Regel eine schlechte Langzeitprognose. Fünfzehn bis 40 % aller Patienten mit chronischer Hepatitis B entwickeln eine Leberzirrhose. Das trifft insbesondere für die Patienten mit HBV-Genotyp C zu. In den westlichen Industrienationen versterben ca. 17 % der Zirrhosepatienten innerhalb von 5 Jahren an hepatozellulärem Karzinom.

Extrahepatische Manifestationen: Insbesondere das Prodromalstadium der akuten Hepatitis B zeichnet sich durch extrahepatische Manifestationen wie Urtikaria, Arthralgien und Hauteffloreszenzen (Gianotti-Crosti-Syndrom bei Kindern) aus, deren Auftreten hauptsächlich durch zirkulierende Immunkomplexe bedingt ist. 10 bis 20 % der Patienten mit chronischer HBV-Infektion zeigen weitere extrahepatische Manifestationen, wie Arthralgien, Polyarthrit, gemischte Kryoglobulinämie, Myalgien und eine meist membranöse Glomerulonephritis, die ebenfalls hauptsächlich durch Hepatitis-B-Antigen-Antikörper-Immunkomplexe bedingt sind.

Leberzellkarzinom (HCC): Die Assoziation zwischen HBV-Infektion und HCC ist gesichert. Patienten mit allen Formen des HBsAg-Trägerstatus können nach einer Latenz von ca. 20–40 Jahren HCC entwickeln mit einem 100fach erhöhten relativen Risiko gegenüber der Normalbevölkerung. Bei Patienten mit einer hohen Viruslast erhöht sich das relative Risiko auf den Faktor 300. Entscheidender Risikofaktor ist die Dauer des HBsAg-Trägerstatus.

Pathophysiologie

Nach Infektion der Leber mit HBV kommt es zur Proliferation der Kupfferschen Sternzellen, Ballonierung der Hepatozyten und Einzelzellnekrosen sowie entzündlichen Reaktionen der periportalen Felder und Einlagerung von Ceroidpigment. Typisch sind Leberzellen mit milchglasartig aufgehelltem Zytoplasma. Bei chronischen Hepatitiden sind die Prozesse in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität auf die Periportalfelder beschränkt und mit wenigen Einzelzellnekrosen verbunden, oder sie überschreiten die Periportalfelder und sind mit so genannten Mottenfraßnekrosen assoziiert. Zur reproduzierbaren Erfassung der entzündlichen Aktivität und des Ausmaßes des bindegewebigen Umbaus wurden Scoring-Systeme eingeführt (Knodel-Score, Ishak-Score, METAVIR-Score), die zur Dokumentation des Krankheits- und Therapieverlaufes herangezogen werden.

Immunantwort

Die humorale Antikörperantwort gegen die viralen Hüllantigene führt zur Elimination zirkulierender Viruspartikel. Daneben werden infizierte Zellen durch die zellulären Immunantworten gegen die Hüll-, Nukleokapsid- und Polymeraseantigene eliminiert. Entscheidend sind die Stärke und Multispezifität der MHC-Klasse I-restringierten T-Zell-Antworten auf das Virus, wobei die T-Zell-Aktivität mit der Ausprägung der Erkrankung sowie der Viruselimination positiv korreliert. CD8-positive aktivierte T-Zellen induzieren über Zytokine eine nicht-zytolytische Hemmung der Virusreplikation und über TNF- α /Perforin-FasL die Zerstörung der infizierten Zellen. Die HBV-spezifische T-Zell-Antwort persistiert lebenslang nach klinisch und serologisch durchgemachter Hepatitis B.

Differenzialdiagnose

Die akute Hepatitis-B-Infektion muss von anderen viralen (bei Vorliegen von fulminanter Hepatitis insbesondere von Hepatitis D) und bakteriellen Hepatitiden abgegrenzt werden. Bei der chronischen Hepatitis B kommen differenzialdiagnostisch auch Autoimmunhepatitiden sowie toxische, medikamentöse und alkoholbedingte Hepatitiden in Betracht. Systemische Infektionen vieler Erreger inklusive Protozoen können zu einer Leberbeteiligung führen. Durch serologische, molekularbiologische und histologische Untersuchungen kann eine Diagnose gesichert werden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterial dienen Serum oder Plasma bzw. Lebergewebe.

Diagnostische Verfahren

Für eine Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Infektion sowie Immunität stehen verschiedene

■ **Tab. 1.** Serologische Marker im Verlaufe der Hepatitis

Marker	Erklärung
HBsAg	Oberflächenprotein des HBV, indirekter Marker der Infektiosität, Marker zur Früherkennung der akuten und chronischen Hepatitis sowie der Prognose
HBeAg	lösliche Form des viralen Core-Proteins, möglicherweise Immunmodulator, indirekter Marker der Infektiosität
HBV-DNA	Virusgenom, Infektiositätsmarker, Parameter zur Überwachung antiviraler Therapien
HbCag	Core-Antigen des HBV (kommt nicht in freier Form im Serum vor)
anti-HBc-IgM	IgM-Antikörper gegen HbCag, frühester diagnostischer Antikörper, indirekter Replikationsmarker, hohe Titer nur bei akuter Hepatitis (bei chronischer Hepatitis in Abhängigkeit von der Aktivität)
anti-HBc-IgG	IgG-Antikörper gegen HbCag, akute, chronische, abgelaufene Infektion, Durchseuchungsmarker
anti-HBe	Hinweis auf unvollständige Virusvermehrung, Auftreten im akutlimitierten Verlauf: gute klinische Prognose
anti-HBs:	Antikörper gegen HBsAg, Marker der abgelaufenen Hepatitis B zusammen mit anti-HBc, einziger Marker nach Immunisierung

Testmethoden zum Nachweis der viralen Antigene und Antikörper zur Verfügung (► Tab. 1).

Direkter Nachweis von Viruskomponenten: Elektronenmikroskopie, qualitative und quantitative DNA-Nachweise (Real-time PCR, PCR, DNA-Hybridisierung), ELISA zum Nachweis von HBeAg und HBsAg. **Indirekter Virusnachweis:** ELISA zum Antikörpernachweis: anti-HBc-IgM und -IgG, anti-HBe und anti-HBs.

Chemische Laboruntersuchungen: Bestimmung der Aktivitäten der Transaminasen (ALT, AST), der Gamma-GT, der alkalischen Phosphatase, der Bilirubin-konzentration, der Prothrombinzeit und Durchführung einer Serumelektrophorese erlauben Aussagen über Art und Schweregrad der Leberschädigung. Eine

■ **Tab. 2.** Serologische Marker im Verlaufe der Hepatitis B

HBsAg	HBeAg	anti-HBc-IgM	anti-HBc	anti-HBe	anti-HBs	HBV-DNA	Interpretation
+	(+)	-	-	-	-	+	Inkubationsphase
+	+	+	+	-	-	+	akute Hepatitis B (frühe Phase)
+	-/+	+	+	+/-	-	(+)	akute Hepatitis B (späte Phase)
-	-	-	+	+	+	-	abgelaufene HB-Infektion, frühe Immunität
-	-	-	+	-	+	-	Spätrekonvaleszenz
-	-	-	-	-	+	-	Immunität nach Impfung
+	+/-	+/-	+	-/+	-	+	chronisch aktive Hepatitis
+	+	-	+	-	-	+	Trägerstatus, hohe Infektiosität
+	-	-	+	+	-	(+)	Trägerstatus, geringe Infektiosität

Differenzierung von anderen Virushepatitiden erfordert jedoch die Bestimmung der Hepatitis-B-Antigene und -Antikörper.

Befund / Interpretation

In ► Tab. 2 ist das zeitliche Auftreten der HBV Marker in verschiedenen Phasen der Hepatitis-B-Virusinfektion dargestellt.

Bei Verdacht auf eine Hepatitis-B-Infektion sollte als erster Schritt HBsAg (Nachweis ab ca. 100 pg/ml) und anti-HBc-IgG aus dem Serum bestimmt werden. Die Höhe der anti-HBc-IgM Antikörper geben einen Hinweis auf das Stadium der Erkrankung (Werte > 500 PEI Einheiten sprechen für akute Hepatitis). Der Nachweis von HBeAg korreliert in der Regel mit einer hohen Virämie ($\geq 10^6$ Genomäquivalente/ml). Ein akut-selbstlimitierter Verlauf ist in der Regel durch den Abfall des HBsAg innerhalb von sechs Wochen um mehr als 50 Prozent mit Verlust von HBeAg und HBV-DNA gekennzeichnet. Anti-HBe verschwindet in der Regel einige Jahre nach der akuten-selbstlimitierten Hepatitis. Bei isoliert anti-HBc-positiven Patienten, insbesondere bei Koinfektionen mit HIV, ist die Bestimmung der HBV-DNA indiziert.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Gegenwärtig sind in Europa für die Therapie der chronischen Hepatitis B Interferon- α (IFN- α) und pegyliertes IFN- α zugelassen, daneben drei Nukleosidanaloga (Lamivudin, Telbivudin, Entecavir) und zwei Nukleotidanaloga (Adefovir Dipivoxil, Tenofovir Disoproxil).

Eine Therapieindikation besteht in der Regel, wenn

Patient HBV-DNA-positiv ist und zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Virusreplikation von $\geq 10^4$ Viruskopien/ml,
- fortgeschrittene Fibrose, Zirrhose,
- erhöhte Transaminasen.

Therapieziele sind das Verschwinden von HBV-DNA und (wenn vorhanden) HBeAg sowie anhaltende Normalisierung der Transaminasen. Die immunstimulatorische Therapie mit IFN- α über 6 Monate oder pegyliertem Interferon über 1 Jahr ist bei bis zu 40 % der Patienten erfolgreich, bei ca. 10 % verschwindet später auch HBsAg, wobei die Ansprechrate vom Genotyp abhängt (A > B > C > D). Nukleosid- und Nukleotidanaloga hemmen die Virusreplikation direkt und effektiv und sind sehr gut verträglich. Sie werden erfolgreich bei der Therapie chronischer HBV-Infektionen von immunsupprimierten Patienten, nach Lebertransplantation zur Verhinderung einer Reinfektion und jüngst auch bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose sowie bei HBeAg-negativen Patienten mit Leberzirrhose zur Verringerung des HCC-Risikos eingesetzt. Da die Behandlung i. d. R. nicht zur Elimination der cccDNA führt, muss sie dauerhaft erfolgen. Problem dabei ist das Auftreten resistenter Virusvarianten, das vor allem bei Behandlung mit Lamivudin ausgeprägt ist, bei Entecavir und Tenofovir aber eher gering zu sein scheint.

Resistenz

Bei 18 bis 20 % der Patienten treten unter Therapie innerhalb des ersten Jahres bereits Lamivudin-resistente Mutanten auf, und nach vier Jahren liegen sie bei ca. 70 % der Patienten vor. Trotz der Mutanten kann bei

Fortsetzung der Therapie bei einem Teil der Behandelten eine Serokonversion zu anti-HBe mit Normalisierung der Transaminasen eintreten. Als Alternative kann Adefovir eingesetzt werden, das meist auch bei Vorliegen von Lamivudin-Resistenzen wirksam ist. Adefovir-resistente Mutanten treten später und seltener auf (in 2 %, 18 % bzw. bis zu 28 % der Patienten innerhalb des ersten, vierten bzw. fünften Therapiejahres). In bis zu 28 % der Patienten mit Lamivudin-Resistenzen kommt es aber unter Adefovir trotz fehlender Adefovir-Resistenzmutationen nur zu einer schwachen oder keiner Antwort. Bei diesen Patienten ist Tenofovir mit Erfolg eingesetzt worden.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Zahl der jährlichen Neuinfektionen wird weltweit auf 20 Millionen geschätzt, davon allein über 100.000 in Westeuropa. In Deutschland geht die Zahl der gemeldeten Neuerkrankungen kontinuierlich zurück. 2008 wurden dem Robert-Koch-Institut 805 akute Infektionen gemeldet. Aufgrund des hohen Anteils inapparenter Verläufe muss man jedoch von einer wesentlich höheren Infektionsrate ausgehen.

Die Anzahl der HBsAg-Träger wird weltweit auf 350 Millionen geschätzt. In tropischen und subtropischen Ländern Afrikas, Mittel- und Südamerikas sowie Süd- und Osteuropas sind bis zu 20 % der Bevölkerung chronisch infiziert. In Deutschland sind 0,7 % der Bevölkerung HBsAg-Träger (ca. 500.000). Ca. eine Million Menschen sterben weltweit jährlich an den Folgen einer Hepatitis-B-Infektion.

Die Genotypen A und D kommen hauptsächlich in Europa und den USA vor, die Genotypen B und C sind in Asien vorherrschend, Genotyp E findet man in West Afrika, Genotypen F und H sind in Südamerika am häufigsten anzutreffen. Der seltene Genotyp G ist bisher in Frankreich, Georgien und den USA gefunden worden.

Wirtsbereich / Reservoir

Das natürliche Wirtsspektrum des Virus umfasst nur den Menschen. Schimpansen und Gibbons sowie Spitzmäuse (*Tupaia belangeri*) können experimentell infiziert werden. Das Reservoir bilden vor allem chronisch HBV-infizierte Personen. Hochvirämische Virusträger, insbesondere unerkannte, stellen eine permanente Infektionsquelle dar und sorgen für die Weiterverbreitung der Hepatitis B in der Bevölkerung.

Risikogruppen

Risikogruppen sind medizinisches Personal, Empfänger von Blutprodukten, Hämodialysepatienten, immunsupprimierte Patienten und Transplantatempfänger, Drogenabhängige, Strafgefangene, Haushaltsmitglieder und enge Kontaktpersonen von hochvirämischen Virusträgern (in Kindergärten, Schulen, etc.),

Personen mit promiskuitivem Verhalten und Neugeborene von HBsAg-positiven Müttern.

Transmission / Vektoren

HBV wird horizontal (parenteral, Sexualkontakt) und vertikal (perinatal) übertragen. Im Blut sind hohe Virustiter ($\geq 10^{10}$ Viruspartikel/ml) möglich, so dass geringste Blutmengen, z. B. nach Nadelstichverletzungen, zu einer Infektion führen können. Bei extrem hoher Virämie kann HBV auch im Speichel, Sperma und Vaginalsekret in Konzentrationen vorliegen, die eine Übertragung durch Schleimhautkontakte ermöglichen. Von HBV-Trägern mit $\leq 10^5$ Viruspartikeln/ml ist eine Übertragung durch Intim- oder Haushaltskontakte eher unwahrscheinlich, durch medizinisches Personal bei größeren operativen Eingriffen oder von Müttern auf das neugeborene Kind aber möglich. Das Übertragungsrisiko einer HBV-Infektion durch Blutprodukte ist in Deutschland aufgrund der vorgeschriebenen Testverfahren (HBsAg, HBV-DNA, anti-HBc) extrem gering (ca. 1:360.000).

Prävention / Impfstoffe

Zur Primärprävention wird eine Impfung mit rekombinantem, heterolog exprimierten HBsAg, das an Aluminiumhydroxid adsorbiert ist, eingesetzt. Seit 1995 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) in Deutschland die generelle aktive Hepatitis-B-Immunsierung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen sowie von Risikogruppen. Die Grundimmunisierung erfolgt in der Regel durch dreifache Gabe der Vakzine in dem Zeitintervall von einem Monat zwischen den ersten beiden und sechs bis zwölf Monaten zwischen der zweiten und dritten Impfung. Der anti-HBs-Titer ein bis zwei Monate nach erfolgter Grundimmunisierung gestattet Aussagen über den Impferfolg. Liegt er über 100 IE/l, ist ein Langzeitschutz für zu erwarten. Die genaue Schutzdauer ist nicht bekannt, sie dürfte aber über 15 Jahren liegen. Bei Menschen mit hohem Infektionsrisiko sollte aus Sicherheitsgründen nach 10 Jahren eine Auffrischimpfung durchgeführt werden. Menschen mit Immundefekten, aber auch fünf bis 10 % der gesunden Bevölkerung sprechen auf die Impfung nicht oder schlecht an (Non-Responder, anti-HBs nach 3. Impfung 10 IE/l, und Hypo-Responder, anti-HBs nach 3. Impfung 10–100 IE/l). Ihnen wird eine erneute Impfung mit Kontrolle empfohlen. Zur Verhinderung von Neuinfektionen sind das Blutspender-Screening auf HBsAg und anti-HBc, das HBsAg-Screening von Schwangeren, die kontinuierliche arbeitsmedizinische Überwachung von medizinischem Personal (HBV-Serostatus, Impfung) inklusive deren Unterweisung in adäquater Arbeitsweise (z. B. Schutzhandschuhe, Einmalspritzen, Desinfektion von medizinischen Geräten), die Information der Bevölkerung und insbesondere der Risikopersonen (Kondombenutzung, Gefahren des „needle sharings“) wichtig.

Ausbruchsmangement

Bei möglicher akzidenteller oder perinataler Übertragung sollte je nach Impfstatus eine Postexpositionsprophylaxe mit Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) und/oder HB-Impfstoff durchgeführt werden. Äußerst wichtig sind die Aufklärung von Virusträgern, die Immunisierung ihrer Kontaktpersonen sowie die Überwachung von Infektketten durch Virustypisierung. HBV ist gegenüber Detergenzien und organischen Lösungsmitteln empfindlich, gegenüber Umwelteinflüssen und Desinfektionsmitteln jedoch relativ stabil. Bei über 80 °C sind mindestens zehn Minuten zur Inaktivierung des Virus erforderlich, bei 60 °C erfolgt eine weitgehende Inaktivierung nach zehn Stunden.

Meldepflicht

Der Verdacht auf eine akute Hepatitis-B-Infektion, Erkrankung und Tod sind durch den feststellenden Arzt an das Gesundheitsamt zu melden. Darüber hinaus muss auch der Infektionsnachweis durch das Labor gemeldet werden, sofern eine akute Hepatitis B vorliegt (§§ 6 und 7 Infektionsschutzgesetz). In einigen Ländern muss zusätzlich jeder Carrierstatus gemeldet werden, wenn er in der diagnostischen Einrichtung erstmalig festgestellt wird.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Konsiliarlaboratorium:

- Institut für Medizinische Virologie der Universität Gießen, Frankfurter Str. 107, 35392 Gießen, Telefon: 0641 9941200, www.med.uni-giessen.de

Expertenlaboratorien:

- Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene, der Universität Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93042 Regensburg, Telefon: 0941 944 6401, www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/Medizin/MMH
- Institut für Med. Virologie, Helmut-Ruska-Haus, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Telefon: 030 450 525141, www.charite.de/virologie

Web-Adressen

- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b>
- Hepatitis B Foundation: <http://www.hepb.org>
- Robert-Koch-Institut, Merkblatt/Ratgeber HBV und Mitteilungen der Ständigen Impfkommission (STIKO): <http://www.rki.de/>
- www.kompetenznetz-hepatitis.de

Schlüsselliteratur

1. Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig WE, Manns MP (2007) Prophylaxis, diagnosis and therapy of Hepatitis-B-Virus-(HBV-) infection: upgrade of the guideline, AWMF-Register 021/011. *Z Gastroenterol* 45:525–574
2. Ganem D, Prince AM (2004) Hepatitis B Virus infection – Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 350:1118–1129

3. Koziel MJ, Siddiqui A (2005) Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition. Churchill Livingstone, pp 1864–1890
4. McMahon BJ (2009) Natural history of chronic Hepatitis B Virus infection. *Hepatology* 49(suppl):S45–S55
5. Schaefer S, Glebe D, Gerlich WH (2010) Hepatitis-B-Virus (Hepadnaviridae). In: Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg). *Medizinische Virologie*, 2. Aufl, Thieme, Stuttgart, S 345–372
6. Seeger C, Zoulim F, Mason W (2007) Hepadnaviruses. In: Knipe, DM and Howley, PM (eds): *Fields Virology* 5th edition. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 2977–3029

Hepatitis C

- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Hepatitis C Virus (HCV)

HELGA MEISEL, WOLFGANG JILG, DETLEV H. KRÜGER

Erreger

Synonym(e)

HCV, Humanes Hepatitis-C-Virus, Post-Transfusionshepatitisvirus, Non-A-Non-B-Virus.

Erregerspezies

Hepatitis-C-Virus

Taxonomie

Aufgrund von Ähnlichkeiten mit den Flavi- und Pestiviren in Genomorganisation, Replikationsmechanismus und Prozessierung des Polyproteins wurde HCV der Familie *Flaviviridae* zugeordnet. Im Unterschied zu den humanen Flaviviren (z. B. Gelbfiebervirus, FS-ME-Virus) und den animalen Pestiviren wird HCV nicht durch Arthropoden übertragen und führt im hohen Maße zu chronischen Verläufen. Aus diesem Grund wurde HCV 1999 als ein eigenständiges Genus (Hepaciviren) in die Familie *Flaviviridae* eingeordnet. Interessanterweise gibt es auch eine ferne genetische Verwandtschaft von HCV zu pflanzenpathogenen Erregern (Potyviren, Carmoviren).

Historie

Nachdem klar wurde, dass mindestens ein Erreger von infektiösen Non-A-Non-B-Hepatitis existieren müsste, wurden aus dem Plasma eines infizierten Schimpansen cDNA-Expressionsbanken hergestellt. Ihre Testung mit dem Serum eines Patienten mit einer chronischen Non-A-Non-B-Hepatitis führte 1989 zum Auffinden des ersten HCV-spezifischen Klon 5-1-1, der wiederum zur Identifizierung eines größeren Genabschnitts diente und mit Hilfe spezieller molekularer „Walking“-Techniken schließlich zur Definition des kompletten Virusgenoms führte.

Morphologie

Das Virion wurde bisher nicht zufriedenstellend elektronenmikroskopisch dargestellt. Das 40–60 nm große Virus mit einem ikosaedrischen Nukleokapsid (circa 30 nm) enthält in seiner lipidhaltigen Hülle zwei viruscodierte Proteine, E1 und E2. Neben dem Virus kommen im Serum nackte Nukleokapside vor.

Genom

NCBI-Nummer: NC001433. Das virale Genom ist eine einzelsträngige lineare RNA mit Positiv-Orientierung. Es enthält eine 5'-nichtkodierende Region (5'-NCR), die einen internen Ribosomen-Eintrittsort (IRES) birgt, einen langen einzigen offenen Leserahmen und eine kurze 3'-nichtkodierende Region (3'-NCR). Die Replikation erfolgt durch die virale Replikase (NS5b-Polymerase) ohne Korrekturmöglichkeit für Basen-Misspaarungen. Die resultierende hohe Mutationsrate bedingt eine große genetische Diversität des Virus. Die Verteilung der Mutationen im HCV-Genom ist nicht gleichförmig, sondern es werden konservierte von den variablen und hypervariablen Regionen (im E2-Bereich) unterschieden. Nach gegenwärtigen Kenntnissen wird HCV in sieben Genotypen (1–7) mit mehr als 100 Subtypen (1a, 1b, 1c usw.) unterteilt. Diese Einteilung basiert auf dem Grad der Sequenzdivergenz (Genotypen mehr als 28 %, Subtypen zwischen 14 und 25 % und Isolate > 12 % Nukleotiddivergenz).

Vermehrung

Die Replikation findet in Hepatozyten statt. Für eine Virusreplikation in extrahepatischen Zellen (Lymphozyten) fehlen noch gesicherte Beweise. Die Virusaufnahme wird wahrscheinlich durch die Anheftung des Erregers an Glykosamine der Zelloberfläche und den „Low density lipoprotein“-Rezeptor eingeleitet, -Bindung an den Scavenger-Rezeptor Typ 1 Klasse B (SR-B1) – dessen eigentliche Aufgabe die Bindung von „high density lipoprotein“ ist – und CD81 führen zur eigentlichen Infektion durch rezeptorvermittelte Endozytose. Das Ausmaß der viralen Proteinsynthese wird durch positive und negative Translationskontroll-elemente in der 5'-nichtkodierenden Region der viralen mRNA beeinflusst. Bei der Translation entsteht ein Polyprotein von etwa 3000 Aminosäuren Länge, das mit Hilfe zellulärer und viraler NS2- und NS3-Proteasen in folgende Proteine zerlegt wird (vom N- zum C-Terminus): Coreprotein, E1- und E2-Hüllprotein sowie die Nichtstrukturproteine p7, NS2, NS3, NS4A/B und NS5A/B. Das Protein NS3 besitzt Protease- und Helikase-Funktionen und NS5B ist eine RNA-abhängige RNA-Polymerase. Nach Translation bilden HCV-RNA und die Nichtstrukturproteine im Zytoplasma wahrscheinlich einen so genannten Ribonukleoprotein-komplex, in dem Virusreplikation und post-translationale Prozessierung stattfinden. Die 3'-NCR des Genoms spielt eine essentielle Rolle in der Replikation.

Die Verpackung des Genoms scheint am Endoplasmatischen Retikulum stattzufinden. Nach Umhüllung der Nukleokapside am Golgi-Apparat werden die Viren durch Exozytose ausgeschleust.

Wenngleich eine Anzucht von HCV in der Zellkultur bisher nicht möglich ist, lässt sich die Replikation unter bestimmten Bedingungen studieren. Das erste System, das ein Studium der HCV-Vermehrung erlaubte, war das so genannte Replikon-System. Damit konnten subgenomische HCV-Konstrukte, die bestimmte kodierende Regionen enthielten, in humanen Hepatomzellen zur Vermehrung gebracht werden. Ein weiterer wichtiger Schritt war die Entdeckung eines HCV-Isolates, das in humanen Hepatomzellen repliziert und infektiöse Viruspartikel freisetzt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenese der Hepatitis-C-Infektion beruht zu einem großen Teil auf immunvermittelten Prozessen, die sich durch Aktivität von zytotoxischen T-Lymphozyten (CTLs) und lokale Zytokinproduktion von CD4-positiven T-Zellen und CTLs äußern. Aus klinischen Beobachtungen ist bekannt, dass immunologisch unreife oder immunsupprimierte Personen einen leichteren Krankheitsverlauf im akuten Stadium aufweisen als immunkompetente, andererseits haben immungesunde Personen mit einer symptomatischen Hepatitis C eine höhere Wahrscheinlichkeit der Ausheilung. Allerdings gibt es auch Hinweise auf eine direkte zellschädigende Wirkung des Virus. So soll das Coreprotein zur Entstehung der Steatose (Leberverfettung) beitragen und die Karzinomentstehung begünstigen. Andere virale Proteine können die Fibrogenese fördern, die Interferonantwort der Zelle unterdrücken, Membranveränderungen induzieren und ebenfalls durch Begünstigung der Transformation die Onkogenese unterstützen.

Bei der HCV-Infektion liegen im Serum der Patienten, bedingt durch die fehlende „proof reading“-Funktion der RNA-Polymerase, eng verwandte Virusmutanten (Quasispezies) vor. Das Oberflächenprotein E2 besitzt zwei hypervariable Regionen (HVR 1 und 2), die eine hohe Mutationsrate aufweisen. Die Varianten kommen am ehesten durch Selektionsdruck der humoralen Immunantwort zustande.

Erkrankung

Hepatitis C

Synonym(e)

Non-A-Non-B-Hepatitis, Posttransfusionshepatitis, Posttransplantationshepatitis.

Inkubationszeit

Im Allgemeinen entwickelt sich im Durchschnitt sieben bis acht Wochen nach HCV-Exposition die klinische Symptomatik, obgleich schon nach ca. ein bis zwei Wochen HCV-RNA im Serum nachweisbar ist.

Leitsymptome

Vergrößerte und druckschmerzhafte Leber, Ikterus (Dunkelfärbung des Urins, Entfärbung des Stuhls), Hepatomegalie.

Symptome

Bei zirka 80 % der Infizierten verläuft die akute Infektion symptomarm oder klinisch inapparent. Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Übelkeit gehören zu den am häufigsten beschriebenen Symptomen. Die Transaminasen sind im Gegensatz zur akuten Hepatitis A oder B nur mäßig erhöht. Ikterische Verläufe sind selten (15–20 %) und lassen sich nicht von einer akuten Hepatitis A oder B unterscheiden. Fulminante Hepatitiden sind eine Rarität. Abhängig von viralen (Genotyp, Infektionsdosis, Replikationsrate) und wirtsspezifischen (Alter, Immunstatus, HLA-Typen) Faktoren entwickelt sich bei 70 bis 85 % der Infizierten eine chronische Hepatitis.

In der Regel verläuft die chronische HCV-Infektion lange Zeit symptomlos oder mit nur wenig ausgeprägten Symptomen wie Müdigkeit, Leistungsschwäche, Appetitlosigkeit oder Muskel- und Gelenksbeschwerden. Transaminasen sind häufig normal oder nur mäßig erhöht, im letzteren Fall sind fluktuierende Transaminasewerte typisch. Häufig finden sich allerdings schon in frühen Stadien deutliche histologische Veränderungen der Leber. Viele Patienten mit einer chronischen Hepatitis C – in manchen Studien mehr als die Hälfte – weisen trotz normaler Transaminasen histologisch Zeichen einer chronischen Hepatitis und eine manchmal bereits ausgeprägte Fibrose auf. Klinische Symptome einer schweren Lebererkrankung werden allerdings oft erst nach jahrzehntelangem Verlauf sichtbar. Wie häufig allerdings ein solcher Fall eintritt, ist nach wie vor nicht genau bekannt. Die Rate der chronisch infizierten Patienten, die eine Leberzirrhose entwickeln, schwankt in verschiedenen Studien zwischen einigen wenigen und über vierzig Prozent. Auf dem Boden der Leberzirrhose kann sich ein hepatozelluläres Karzinom entwickeln.

Zu den Faktoren, die den Krankheitsverlauf beschleunigen können, gehören männliches Geschlecht, höheres Infektionsalter, Alkoholgenuß, Immunsuppression und Koinfektionen insbesondere mit HIV. Der Grad der Leberfibrose dient als ein prognostischer Marker für den Ausgang der chronischen Hepatitis. Eine spontane Viruselimination und Ausheilung kommt bei Patienten mit chronischer Hepatitis C praktisch nicht mehr vor.

Hepatitis-C-Infektionen können auch mit extrahepatischen Manifestationen verbunden sein. HCV-Infektionen sind Hauptursache für gemischte Kryoglobulinämien (Typ II), die mit Vaskulitis, Purpura, Arthralgien, membranoproliferativer Glomerulonephritis, Polyneuropathien oder einem Raynaud-Phänomen einhergehen können. Ein Zusammenhang scheint auch mit dem Auftreten von lymphoproliferativen Er-

krankungen wie Non-Hodgkin-Lymphomen und Gammopathien zu bestehen, ebenso mit Porphyria cutanea tarda und Lichen ruber planus. Mit chronischen HCV-Infektionen in Verbindung gebracht werden auch autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, das Sicca-Syndrom und Diabetes mellitus.

Bei Lebertransplantierten ist die HCV-Infektion die zweithäufigste Ursache (nach HCMV-Infektionen) einer Posttransplantationshepatitis. Nahezu alle Patienten, die wegen einer HCV-bedingten Lebererkrankung transplantiert werden, entwickeln kurz nach Transplantation eine HCV-Reinfektion. Diese nimmt zwar in der Mehrzahl der Fälle einen milden Verlauf, dennoch haben diese Patienten ein höheres Risiko eines Transplantatversagens und eine höhere Letalität als HCV-negative Transplantatempfänger. Zehn bis 25 Prozent entwickeln innerhalb von fünf bis zehn Jahre eine Zirrhose.

Pathophysiologie

Die histologischen Befunde bei der akuten und chronischen Hepatitis C unterscheiden sich nicht von denen bei anderen Virushepatitiden: Bei akuten Hepatitiden treten hepatozelluläre Nekrosen mit Entzündungszellen (Makrophagen, Lymphozyten) im Leberparenchym und in der portalen Region auf. Die schwere chronische Hepatitis C ist histologisch durch inflammatorische Destruktion und progressive Fibrose gekennzeichnet. Verschiedene Scoring-Systeme erfassen sowohl die Aktivität als auch das Stadium einer chronischen Hepatitis. Bei der chronischen Hepatitis C bilden sich typischerweise lymphoplasmazelluläre Infiltrate in den Portalfeldern. Daneben treten wie bei anderen chronischen Virushepatitiden auch Nekrosen (Mottenfraßnekrosen, intralobuläre Nekrosen), Leberparenchymverfettung und Fibrose auf.

Immunantwort

Bei der HCV-Infektion werden Antikörper gegen Struktur- und Nichtstrukturproteine gebildet. Obwohl jene gegen die hypervariable Region 1 (HVR1) von E2 neutralisierend wirken, scheint ihr Auftreten nur im frühen Stadium der Infektion zu einem limitierten Verlauf beizutragen. Neben der angeborenen Immunität (NK-Zellen, IFN) ist während der akuten HCV-Infektion eine starke multispezifische Immunantwort von CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen für die erfolgreiche Viruselimination entscheidend. Bei chronisch infizierten Patienten wurden abgeschwächte T-Zell-Antworten beobachtet. HCV-spezifische CD4⁺-T-Zellen können im Gegensatz zu den Antikörpern und CD8⁺-T-Zellen noch Jahrzehnte nach akut limitierter HCV-Infektion nachgewiesen werden und stellen somit einen Marker für eine durchgemachte, bereits seronegative Hepatitis C dar.

Differenzialdiagnose

Das klinische Bild einer Hepatitis kann durch Infek-

tionen mit verschiedenen Viren (inklusive EBV und CMV), Leptospiiren oder Rickettsien hervorgerufen werden. Neben Infektionen sind toxische, medikamentöse und alkoholische Ursachen für eine Hepatitis in Betracht zu ziehen. Eine Vielzahl von anderen Infektionserkrankungen kann mit einer Leberbeteiligung einhergehen. Die chronische Hepatitis C muss von der chronischen Hepatitis B, von der alkoholischen Hepatitis, von chronischen Cholangitiden, Morbus Wilson und der Hämochromatose abgegrenzt werden. Neben serologischen und molekularbiologischen Untersuchungen ist für die endgültige Diagnose eine Leberbiopsie empfehlenswert, wenn sich daraus Konsequenzen für Verlaufsbeurteilung und/oder Therapie ableiten lassen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterialien werden Serum, EDTA-Blut und Leberbiopate verwendet.

Diagnostische Verfahren

Direkter Nachweis von Viruskomponenten: Der Nachweis von HCV-RNA (Virämie) kann in Serum/EDTA-Blut oder im Leberbiopate erfolgen. Klinisch werden zum Screening qualitative Tests (Real-Time RT-PCR und andere Nucleinsäure-Amplifikations-Techniken, wie Transcription-Mediated Amplification [TMA] und Nucleic Acid Sequence Based Amplification [NASBA]) eingesetzt. Für Verlaufskontrollen kommen quantitative Verfahren zur Anwendung (Real Time RT-PCR [LightCycler, Taqman] und spezielle Hybridisierungen [„Branched“-DNA-signal-amplification-Assay]). Die HCV-Viruslast wird in internationalen Einheiten (IE/ml) der WHO gemessen. Mit einigen kommerziellen Kits zur qualitativen und quantitativen HCV-Bestimmung wird eine untere HCV-RNA-Nachweisgrenze von 15 IE/ml Plasma erreicht. Die Bestimmung des HCV-Genotyps/Subtyps, die therapeutische Konsequenzen hat, ist über die RT-PCR mittels typspezifischer Primer, Hybridisierung mit spezifische Sonden, Bestimmung des Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus oder über die Verwendung Typ-spezifischer Antikörper möglich.

HCV-Core-Antigen ist ein weiterer diagnostischer Marker für die Antikörper-negative Frühphase und für das Therapiemonitoring. Seit kurzem steht ein kommerziell erhältlicher ELISA zum quantitativen Nachweis von HCV-Core-Ag zur Verfügung mit einer ähnlichen Sensitivität wie die RNA-Nachweisverfahren.

Indirekter Virusnachweis: Für den Nachweis von viruspezifischen Antikörpern aus dem Serum gegen das Coreprotein und verschiedene Nichtstrukturproteine aus dem NS3-, NS4-, und NS5-Bereich stehen kommerzielle ELISA mit hoher Sensitivität und Spezifität sowie Immunoblots zur Bestätigung positiver und „indeterminate“ ELISA-Ergebnisse zur Verfügung.

Chemische Laboruntersuchungen: Die Bestimmung der Transaminasen, der Lebersyntheseparameter oder der Bilirubinkonzentration erlaubt allein keine Diagnose einer HCV-Infektion, liefert aber Hinweise auf das Ausmaß der Leberschädigung und ist nützlich für das Verfolgen des Krankheitsverlaufes.

Befund / Interpretation

Der HCV-RNA-Nachweis ist unter anderem indiziert bei Verdacht auf eine akute Hepatitis C bei Seronegativität, zur Absicherung der Diagnose einer chronischen Hepatitis, bei Verdacht auf eine perinatale Infektion, zur Beurteilung der Infektiosität von asymptomatischen anti-HCV-Trägern, zur Indikationsstellung und Verlaufskontrolle der antiviralen Therapie, zur Bestimmung des Genotyps und für epidemiologische Untersuchungen. HCV-RNA oder HCV-Core-Ag ohne Nachweis von anti-HCV ist typisch für die Frühphase der akuten HCV-Infektion. Verlaufsuntersuchungen zur Erfassung der Serokonversion werden empfohlen.

Ein bestätigter anti-HCV-Antikörpernachweis beweist einen stattgehabten Kontakt mit HCV. Er erlaubt aber keine Unterscheidung zwischen einer akuten, chronischen oder abgelaufenen Infektion. Bei ca. 90 % der Patienten mit akuter Hepatitis C sind HCV-Antikörper im Transaminasengipfel nachweisbar. Bei immunsupprimierten Patienten fehlt jedoch häufig in der akuten Phase die Antikörperantwort, so dass der Nachweis der HCV-Infektion nur über die PCR erfolgen kann.

Ein negativer HCV-RNA-Befund schließt eine HCV-Infektion nicht aus, weil nicht selten die Virämie fluktuiert. Ein wiederholt negatives HCV-PCR-Ergebnis bei anti-HCV-positiven Personen spricht aber für eine ausgeheilte HCV-Infektion.

Bei chronischen Verläufen ist eine Leberbiopsie zur Beurteilung der Entzündungsaktivität und des Fibrosegrades sinnvoll. Zur alleinigen Beurteilung einer Leberfibrose können auch nicht-invasive Verfahren eingesetzt werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine akute Hepatitis C kann durch frühzeitige, 24-wöchige Interferon-alpha (IFN- α)-Monotherapie in fast allen Fällen (98 %) geheilt werden.

Das Ziel der Therapie einer chronischen Hepatitis C ist die dauerhafte Viruseliminierung. Dadurch können die Progression der Lebererkrankung verhindert, extrahepatische Manifestationen geheilt und das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms verringert werden. Als Standard-Therapie der chronischen Hepatitis C gilt derzeit die Kombination von pegyliertem IFN- α (Peg-IFN- α) und Ribavirin über 24 (Genotyp 2 oder 3) oder 48 Wochen (Genotyp 1). Die Erfolgsrate der Behandlung hängt von verschiedenen Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Genotyp, Viruslast und Fibrosie-

rungsgrad ab. Bei Patienten mit HCV-Genotypen 2 oder 3 wird ein dauerhafter Erfolg in > 80 %, beim besonders schwer therapierbaren Genotyp 1 in ca. 50 % der Fälle erreicht. Zur Verlaufskontrolle wird die HCV-RNA nach 4 und 12 Therapiewochen quantitativ bestimmt, da die Höhe der Viruslast zu diesen Zeitpunkten Vorhersagen über den Therapieausgang ermöglicht. Die Behandlung kann so an die individuelle Situation des Patienten angepasst und verkürzt, verlängert oder auch abgebrochen werden. Wenn nach 3 (Genotypen 2 und 3) bzw. 6 (Genotyp 1) Monaten Therapie HCV-RNA noch nachweisbar ist, wird ein Therapieabbruch empfohlen. Bei Kontraindikation gegenüber Ribavirin kann auch eine Monotherapie mit IFN- α durchgeführt werden.

Bei lebensbedrohlicher Leberzirrhose bleibt die Lebertransplantation als ultima ratio.

Resistenz

Gegen Interferon und Ribavirin sind keine direkten Resistenzentwicklungen bekannt.

Allerdings kann es zu Therapie-Versagen kommen, das auch von virologischen Faktoren abhängig ist (besonders häufig bei den Genotypen 1 und 4). Die molekularen Ursachen für die unterschiedliche Sensitivität verschiedener HCV-Stämme und -Genotypen sind nach wie vor ungeklärt.

Epidemiologie

Verbreitung

Ungefähr 3 % (circa 170 Millionen) der Bevölkerung weltweit sind mit HCV chronisch infiziert; in Deutschland sind es zurzeit ca. 500.000 Personen. Die durchschnittlichen Antikörperprävalenzen variieren zwischen ungefähr 0,4 % in Deutschland und 5,3 % in Afrika. Die Genotypen 1–3 kommen weltweit vor, die Genotypen 4 und 5 findet man hauptsächlich im Vorderen Orient und in Afrika, Genotyp 6 in Asien. Über die Verbreitung des Genotyps 7 ist bisher nichts bekannt. Der Subtyp 1b kommt weltweit am häufigsten vor und ist zurzeit in Deutschland für ca. die Hälfte aller Infektionen verantwortlich. Bei den unter 20-Jährigen dominiert mittlerweile der Subtyp 1a mit etwa 60 % Anteil unter den HCV-Infizierten, während bei den über 50-Jährigen der Subtyp 1b am häufigsten auftritt. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts werden in Deutschland jährlich 5.000–9.000 Hepatitis-C-Infektionen erstmals diagnostiziert, mit allmählich abnehmender Tendenz (2009: 5.236). Hohe Antikörperprävalenzen finden sich bei Angehörigen von Risikogruppen. Insbesondere die Durchsuchung von i.v.-Drogensüchtigen ist weiterhin hoch und kann in Kollektiven mit mehrjährigem Drogengebrauch bei über 80 % liegen. Bei den Drogenabhängigen wird häufig der Subtyp 3a nachgewiesen. Die HCV-Ausbreitung in Entwicklungsländern ist wenig verstanden. Möglicherweise geschieht sie hier durch Mehrfachbenutzung kontaminierter medizinischer Instrumente

oder durch Gegenstände für rituelle Handlungen. Circa ein Fünftel aller neu auftretenden hepatozellulären Karzinome werden auf eine HCV-Infektion zurückgeführt.

Wirtsbereich / Reservoir

Der Mensch ist der einzige bekannte natürliche Wirt. Schimpansen lassen sich experimentell infizieren.

Risikogruppen

Intravenös Drogenabhängige, Hämophiliepatienten und Empfänger von Blut und Blutprodukten, Dialysepatienten, Transplantatempfänger, Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung von HCV erfolgt parenteral, hauptsächlich durch Blut und Blutprodukte und in Deutschland überwiegend durch i.v.-Drogenkonsum. Nach Einführung des HCV-Screenings (PCR) aller Blutspenden im Jahr 1999 zum Ausschluss von Risikogruppen ist in Deutschland das Risiko einer transfusionsbedingten Hepatitis C auf ca. 1:13.000.000 gesunken. Auch die mit Transplantationen übertragenen HCV-Infektionen sind deutlich gesenkt worden. Die Virustransmission durch Intimkontakt, perkutan innerhalb von Familien oder vertikal von der Mutter zum Kind spielt eine weit geringere Rolle. Das Risiko für vertikale Übertragung erhöht sich bei Koinfektion mit HIV. Nosokomiale Infektionen spielen immer noch eine Rolle. Bei einem Teil der HCV-Infektionen sind Infektionsquelle und Übertragungsweg nicht nachvollziehbar.

Prävention / Impfstoffe

Die Primärprävention besteht zurzeit in der Expositionsprophylaxe, hauptsächlich über die Kontrolle und Virusinaktivierung von transfundiertem Blut und Blutprodukten (inklusive PCR-Screening) und über die Aufklärung von Risikogruppen, insbesondere von i.v.-Drogenabhängigen. Zum einen ist es notwendig, auf globaler Ebene Screening von Blut und Blutprodukten inklusive Standardisierung bei der Auswahl von Spendern, Einhaltung von „Good Laboratory Practice“, technischer Unterstützung und Qualifizierung von Personal durchzusetzen. Zum anderen müssen Beschäftigte im Gesundheitswesen (inklusive traditioneller Medizin) über den Übertragungsweg von HCV informiert werden, so dass angemessene Injektionstechniken, Hygieneregeln, Schutzmaßnahmen (z. B. das Tragen von Handschuhen), Sterilisation und Desinfektion beziehungsweise Verwendung von „Einmalmaterialien“ angewendet werden.

Eine aktive oder passive Immunisierung existiert nicht. Die Entwicklung eines Impfstoffes ist durch die hohe Genomvariabilität erschwert. Neben Impfersuchen mit E2-Protein werden andere Strategien zur Impfstoffentwicklung verfolgt, zu denen DNA-Vakzi-

ne, virusähnliche Partikel oder rekombinante virale Vektoren gehören.

Ausbruchmanagement

Infektketten sind zu verfolgen und Infektionsquellen zu identifizieren. HCV-infizierte Patienten sollten behandelt werden, um so die Komplikationen Leberzirrhose und HCC zu vermeiden. Nach Nadelstichverletzungen muss engmaschig kontrolliert werden. Bei medizinischem Personal ist die kontinuierliche Überprüfung des HCV-Serostatus erforderlich. Bei anti-HCV-positivem Personal wird eine HCV-RNA-Bestimmung mindestens einmal im Abstand von 2 bis 3 Monaten empfohlen.

HCV kann durch Inkubation mit lipidlösenden Detergenzien inaktiviert werden. In wässrigen Medien wird das Virus durch Hitze (60 °C für zehn Stunden, 100 °C für zwei Minuten) inaktiviert. Es ist auch empfindlich gegen Frieren und Tauen sowie Aufbewahrung bei Raumtemperatur.

Meldepflicht

Nach Infektionsschutzgesetz (IfSG §§ 6 und 7) müssen akute Hepatitis-C-Infektionen oder der Nachweis einer HCV-Infektion, soweit nicht schon eine chronische HCV-Infektion bekannt ist, gemeldet werden. In einigen Bundesländern ist darüber hinaus jeder anti-HCV-Träger nach Länderverordnung meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Nationales Referenzzentrum:

- Institut für Virologie der Universität Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen,
- Telefon: 0221 723 3550, www.uni-essen.de/virologie

Expertenlaboratorien:

- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93042 Regensburg, Telefon: 0941 944 6401
- www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/Medizin/MMH
- Institut für Med. Virologie, Helmut-Ruska-Haus, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Telefon: 030 450 525141, www.charite.de/virologie
- Institut für Med. Mikrobiologie und Immunologie des Universitätsklinikums, Martinistr. 52, 20251 Hamburg, Telefon: 040 4717 2150
- www.uke.uni-hamburg.de/institute/infektionsmedizin
- Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin, Telefon: 01888 754 2379
- www.rki.de

Web-Adressen

- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c/>
- Robert-Koch Institut: <http://www.rki.de> (dort siehe Infektionskrankheiten)
- Medscape: <http://id.medscape.com/Medscape/features/ResourceCenter/HepC/public/RC-index-HepC.html>
- www.kompetenznetz-hepatitis.de

Schlüsselliteratur

1. Bartenschlager R (2010) Hepatitis-C-Virus – Grundlagen. In: Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg) *Medizinische Virologie*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, S. 402–408
2. Dienstag JL, McHutchison JG (2006) American Gastroenterological Association Technical Review on the management of Hepatitis C. *Gastroenterology*, 130:231–264
3. Lemon SM et al (2007) Hepatitis C Virus. In: Knipe DM and Howley PM (eds) *Fields Virology* 5th edition. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1253–1304
4. Peveling-Oberhag J, Zeuzem S, Sarrazin C (2010) Hepatitis-C-Virus – Klinik und Therapie. In: Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg) *Medizinische Virologie*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, S. 416–424
5. Roggendorf M, Roß RS (2010) Hepatitis-C-Virus – Diagnostik und Prävention. In: Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg) *Medizinische Virologie*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, S. 408–416
6. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM (2005) Hepatitis C. In: Mandell, Douglas and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases* 6th edition. Churchill Livingstone, pp 1950–1981
7. Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, Sarrazin C, Huetpue D, Zehnter E, Manns MP (2009) Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 16:75–90

Hepatitis D

- ▶ Hepatitis D Virus (HDV)

Hepatitis-Delta-Virus

- ▶ Hepatitis D Virus (HDV)

Hepatitis D Virus (HDV)

WOLFGANG JILG, HELGA MEISEL, DETLEV H. KRÜGER

Erreger

Synonym(e)

Hepatitis-Delta-Virus, HDV.

Erregerspezies

Hepatitis-D-Virus

Taxonomie

HDV verfügt über das kleinste Genom der bisher bekannten animalen Viren und besitzt hinsichtlich seiner Genomstruktur und Genexpression bestimmte Gemeinsamkeiten mit in Pflanzen oder Tieren vorkommenden subviralen Agenzien (Viroide, Satelliten-viren). HDV ist ein defektes RNA-Virus, das für die Infektion von Zellen die Hülle des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder anderer Hepadnaviren besitzen muss. Das International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) hat für die Einordnung von HDV das Ge-

nus Deltavirus kreiert, das den Einzelstrang-RNA-Satelliten zugeordnet ist.

Historie

1977 wurde vom Turiner Gastroenterologen Mario Rizzetto ein neues Antigen (Delta) in den Kernen der Hepatozyten von Patienten mit besonders schweren Hepatitis-B-Verläufen nachgewiesen. Zunächst wurde das Antigen für eine neue Variante des HBV-Core-Proteins gehalten. Durch Infektionsexperimente an HBV-infizierten Schimpansen Anfang der 80er Jahre konnte es jedoch als das Nukleokapsid-Protein (HD-Protein) eines neuen menschlichen Hepatitisregens, des Hepatitis Delta Virus (HDV), identifiziert werden. Die Klonierung und Sequenzierung des HDV-Genoms im Jahre 1986 zeigte seine strukturelle Ähnlichkeit mit pflanzenpathogenen Viroiden.

Morphologie

HDV ist ein sphärisches, umhülltes Minusstrang-RNA-Virus mit einem Durchmesser von 36 bis 43 nm. HDV kodiert für ein einziges Protein (HD-Protein, HD_{Ag}), welches als kleines (SHD, ca. 24 kDa) und großes (LHD, ca. 27 kD) Protein vorkommt. Beide Formen bilden mit der circa 1,7 kb großen genomischen RNA einen Ribonukleoproteinkomplex mit einer sphärischen, core-ähnlichen Struktur (ca. 19 nm Durchmesser). Das HBs-Antigen in der lipidhaltigen Hülle besteht zu 95 % aus dem kleinen HBs-Antigen (SHBs, Hauptprotein der Hülle des HBV).

Genom

NCBI: NC001653. Das HDV-Genom besteht aus einer einzelsträngigen zirkulären RNA mit negativer Polarität von etwas weniger als 1,7 kb Länge. Etwa 70 % der Nukleotide paaren miteinander, so dass unter nicht-denaturierenden Bedingungen eine doppelsträngige, stabchenförmige Struktur entsteht. Die HDV-RNA enthält ein offenes Leseraster (ORF) in der genomischen und anti-genomischen Orientierung, das für das HD-Protein kodiert. Dessen Nukleotidsequenz ist in allen HDV-Isolaten konserviert. Die zweite interessante Eigenschaft der HDV-RNA neben ihrer viroid-ähnlichen Struktur besteht darin, dass sie während der Replikation als Ribozym (katalytische RNA) wirken kann. Das HDV Genom ist hochvariabel. Bis vor kurzem erfolgte eine Unterscheidung in 3 Genotypen bzw. 7 Stämme, die in ihren Nukleotidsequenzen bis zu 40 % voneinander abweichen. Gegenwärtig werden die weltweit gesammelten HDV-Isolate in 8 Gruppen HDV-1 (früher Genotyp 1), HDV-2 (früher Genotyp 2a), HDV-3 (früher Genotyp 3), HDV-4 (früher Genotyp 2b) und HDV-5 bis HDV-8 klassifiziert.

Vermehrung

Die Anheftung und der Eintritt von HDV in den Hepatozyten erfolgt sicherlich über das große Hepatitis-B-Virus-Oberflächenprotein (LHBs) des HBV. Die

HDV-RNA-Replikation ist unabhängig vom Helfervirus HBV. Sie vollzieht sich mit Hilfe zelleigener Polymerasen (RNA-Polymerase II und wahrscheinlich Pol I) im Zellkern über einen „double-rolling-circle“-Mechanismus, in den sowohl der genomische als auch der antigenomische RNA-Strang involviert sind. Dabei werden multimere RNA-Stränge von Genom und Antigenom gebildet, die anschließend in 1,7-kb-Monomere geschnitten, zirkularisiert und kontinuierlich wieder transkribiert werden. Spaltung und Ligation werden durch die HDV-RNA selbst katalysiert. Parallel zur Replikation wird eine lineare antigenomische RNA von 800 Basen Länge transkribiert, von der zunächst SHD translatiert und in den Kern zurücktransportiert wird, wo es die HDV-RNA-Replikation initiiert und aufrecht erhält. Ein RNA-Editing durch die zelluläre RNA-abhängige Adenosin-Desaminase führt dann zur Ablösung der Synthese von SHD durch LHD mit 19 zusätzlichen AS. Dieses Protein hemmt die genomische RNA-Synthese und führt zur Translokation des HD-Ribonukleoproteins zum Endoplasmatischen Retikulum, wo es für die Wechselwirkung mit dem HBsAg während der Virusassemblierung und für die Virussekretion benötigt wird. SHD und LHD werden zu etwa gleichen Anteilen in die Viruspartikel inkorporiert. Insgesamt verläuft die Vermehrung sehr effizient, da bis zu 2×10^{11} HDV-Viruspartikel/ml während der Inkubationszeit im Patientenserum nachweisbar sein können.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Für die Pathogenität des Virus werden zwei Mechanismen, die direkte sowie die immunbedingte Zytopathogenität, diskutiert. *In-vitro*-Studien zeigten, dass eine hohe SHD-Protein-Expression mit hoher HDV-Replikation Zytotoxizität induziert. Klinische Studien und Ergebnisse der Leberhistologie von Patienten mit HD-Infektion sprechen aber eher gegen einen direkten zytopathischen Effekt des Virus, so dass wie im Falle der anderen hepatotropen Viren spezifische Immunmechanismen für die Schädigung der infizierten Zellen verantwortlich gemacht werden. Für einen immunvermittelten Mechanismus spricht der Nachweis einer CD4-positiven T-Zell-Antwort (Th1 oder Th0) mit Nachweis von Zytotoxizität in bestimmten Assays bei Patienten mit HDV-Superinfektionen. Ähnlich wie das Hepatitis-C-Virus induziert HDV Autoantikörper, wie z. B. gegen eine mikrosomale uDP-Glucuronyltransferase.

Inwieweit die geografisch unterschiedlich vorkommenden Genotypen von HDV eine unterschiedliche Virulenz besitzen, ist ebenfalls unklar. Der nur in Ostasien nachgewiesene Genotyp 2 scheint nur milde klinische Verläufe auszulösen, während bei dem in Südamerika isolierten Genotyp 3 zusammen mit dem Genotyp F von HBV besonders schwer verlaufende Hepatitis-D-Infektionen gesehen wurden. Der weltweit am häufigsten vorkommende Genotyp 1 führt

dagegen zu in ihrem Schweregrad in weiten Grenzen schwankenden Infektionen einschließlich Fällen fulminanter Hepatitis.

Erkrankung

Hepatitis D

Synonym(e)

Virushepatitis D, Deltahepatitis

Inkubationszeit

In Infektionsexperimenten an Schimpansen wurde die Inkubationszeit von vier bis 20 Wochen bei Simultaninfektion und von drei bis sechs Wochen bei Superinfektion ermittelt.

Leitsymptome

Ikterus, erhöhte Transaminasen, Hepatosplenomegalie, Oberbauchbeschwerden.

Bei HBV-HDV-Simultaninfektion: analog zur HBV-Infektion, z. T. Erkrankungsintensität deutlicher ausgeprägt.

Bei HDV-Superinfektion: Krankheitsexazerbation der chronischen Hepatitis B mit klinischem Bild der akuten Hepatitis.

Symptome

Das klinische Krankheitsbild und der Verlauf der HDV-Infektion sind von einer bestehenden oder simultanen Infektion mit dem HBV abhängig. Sie kann akut oder chronisch verlaufen. Die ersten Symptome sind durch unspezifische Prodromi wie Müdigkeit, Anorexie und Übelkeit gekennzeichnet. Es schließt sich die eigentliche Hepatitis an, die mit Ikterus und Transaminasen-Anstiegen einhergehen kann.

Simultaninfektion von HDV und HBV: Bei der Koinfektion tritt in der Regel eine akute Hepatitis auf, die im Vergleich zur akuten Hepatitis B klinisch schwerer verlaufen kann. Der typische biphasische Transaminasen-Verlauf ist Ausdruck des Leberschadens durch die beiden Viren bzw. deren ausgelöste Immunantwort. Die klinischen Zeichen und Symptome sind in der Regel innerhalb von drei bis zwölf Wochen rückläufig und enden mit dem Verschwinden beider Viren (auch anti-HDV IgM und IgG gehen üblicherweise innerhalb einiger Monate verloren) sowie der Serokonversion zu anti-HBs. In circa 5 % der Fälle erfolgt jedoch ein Übergang in den chronischen Krankheitsverlauf. Die Simultaninfektion kann zu subfulminanten und fulminanten Hepatitiden (insbesondere bei Drogen-süchtigen) führen. Fulminante Verläufe treten aber wesentlich seltener als bei der Superinfektion auf.

Superinfektion eines HBsAg-Trägers: Die HDV-Superinfektion bei chronischen HBV-Trägern verläuft häufig klinisch schwerer als die Koinfektion. In Abhängigkeit vom HDV-Genotyp entwickeln 70–90 % der Patienten eine chronische Hepatitis D. In der Regel verläuft diese aggressiver als die chronische Hepatitis B ohne HDV und oft progredient. Ursache hierfür

ist die bereits etablierte HBV-Infektion, die dem HDV durch Bereitstellung der Virushülle die Verbreitung in der Leber und damit eine hohe Replikation ermöglicht. Je mehr Helfervirus vorhanden ist, umso schwerer scheint die Superinfektion zu verlaufen. In mehr als 30 % der Fälle kann es zu fulminanten Verläufen mit hoher Letalität kommen. Die chronische HDV-Superinfektion führt ca. dreimal so häufig zu einer Leberzirrhose wie eine chronische Hepatitis B. Weiterhin ist bei einer HDV-Superinfektion zum Zeitpunkt einer kompensierten Leberzirrhose (Child-Pugh A) das Risiko für ein Leberzellkarzinom verdreifacht und die Letalität verdoppelt. Neben schweren Verläufen gibt es in seltenen Fällen auch asymptomatische Verlaufsformen der chronischen HDV-Superinfektion. Eine spontane Ausheilung der Superinfektion wird vor allem bei Infektion asymptomatischer HBsAg-Träger beobachtet.

HBV-Superinfektion einer klinisch latenten HDV-Infektion (selten): Bei Patienten mit HDV-Infektionsbedingter Lebertransplantation kann es nach der Transplantation zu einer HDV-Reinfektion kommen, bei der trotz HDV-spezifischen Makromolekülsynthesen keine begleitenden Leberschäden gesehen werden. Zur Lebererkrankung kommt es erst, wenn auch das HBV die neue Leber infiziert und damit eine extrahepatische Verbreitung von HDV ermöglicht.

Pathophysiologie

HDV repliziert ausschließlich in der Leber, wo direkte pathologische Veränderungen auftreten. Die Schädigungen beinhalten Leberzell-Nekrose und Entzündungsreaktionen (geschwollene Hepatozyten, die eine eosinophile Nekrose durchmachen, Entzündungszellen in Parenchym und portalen Feldern). Sie unterscheiden sich nicht von anderen Formen akuter oder chronischer viraler Hepatitis, außer dass sie zu einer schwereren Ausprägung neigen. ► Hepatitis-B-Virus.

Immunantwort

Sowohl die Simultan- als auch die Superinfektion führt nach Ausbruch der klinischen Symptome zur IgM- und IgG-Antikörperbildung gegen die HD-Antigene. Allerdings kann die humorale Immunantwort bei der Simultaninfektion schwach und kurz sein bzw. gänzlich fehlen. Bei Chronifizierung sind die anti-HD-Antikörper in der Regel hochtitrig und langfristig nachweisbar. Die Antikörper scheinen nicht protektiv zu sein. Für die Viruselimination wird eher die zelluläre Immunantwort gegen die HD-Antigene verantwortlich gemacht. So sind bei HDV-Superinfektionen auch Th1- und Th0-Immunantworten beobachtet worden. Das konnte auch bei Versuchen mit HDV-DNA-Vakzinen in Mäusen bestätigt werden, wobei hier auch CD8-positive zytotoxische T-Zellen induziert wurden.

Differenzialdiagnose

Der HDV-Ausschluss gehört nicht zur Primärdiagnose

nostik bei akuter Hepatitis. Eine HDV/HBV-Simultaninfektion kann insbesondere bei fulminanten Verläufen von akuten Hepatitiden durch serologische oder molekulargenetische Untersuchungen von anderen viralen oder bakteriellen Hepatitiden abgegrenzt werden. Bei klinischer Verschlechterung einer chronischen Hepatitis B muss an eine HDV-Superinfektion gedacht werden, wobei in solchen Fällen differenzialdiagnostisch auch HBV-Mutanten oder andere virale Superinfektionen eine Rolle spielen könnten.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterialien werden Serum und Lebergewebe eingesetzt.

Diagnostische Verfahren

Direkter Nachweis von Viruskomponenten: Der Nachweis von HDV-RNA mittels RT-PCR ist bei akuter und chronischer Hepatitis mit HD-Positivität zur Beurteilung der Virusaktivität (unter antiviraler Therapie) und der Infektiosität angezeigt. Der HD-Protein-Nachweis in Lebergewebe mit Immunfluoreszenz oder Immunoblot sowie im Serum in der frühen Phase der akuten Hepatitis (nach Abbau der HBsAg-Hülle mit Detergenzien) mittels ELISA ist möglich. In der Routinediagnostik spielen diese Methoden wegen der Möglichkeit des empfindlichen HDV-RNA-Nachweises keine Rolle.

Indirekter Virusnachweis: Die spezifische Diagnose einer HDV-Infektion basiert im Wesentlichen auf dem Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern gegen das HD-Protein mittels ELISA (anti- μ -capture; Gesamt-Antikörper-ELISA). Zur Labordiagnostik gehören weiterhin die serologischen Untersuchungen zum Nachweis einer aktiven Hepatitis-B-Infektion.

Chemische Laboruntersuchungen: Erhöhung von Transaminasen, alkalischer Phosphatase und Bilirubin sowie Veränderungen hämatologischer Parameter (wie Leukopenie, Lymphpenie und Neutropenie) ermöglichen keine ätiologische Zuordnung der Erkrankung. Bei akuter HDV-Infektion liegen in der Regel erhöhte Transaminasen (GPT) um 300–400 U/l und Anstiege der Bilirubin-Werte auf ca. 3–6 mg/dl vor.

Befund / Interpretation

Eine Hepatitis-D-Diagnostik ist hauptsächlich bei neu identifizierten HBsAg-positiven Personen mit erhöhtem HDV-Risiko (z. B. Drogenabhängige oder Personen aus Endemiegebieten) und bei anti-HBc-IgM-positiven Personen angezeigt. Untersuchungen sind allerdings auch bei akuten Schüben einer chronischen Hepatitis ohne HBsAg-Positivität indiziert, da HDV die HBV-Replikation unterdrücken und dadurch das serologische Bild einer HBsAg-negativen Hepatitis entstehen kann.

Der Nachweis von anti-HD-IgM und IgG beweist das Vorliegen einer HDV-Infektion. In der frühen Erkrankungsphase kann anti-HD aber noch fehlen. IgM-anti-HD ist bei einer aktiven (akuten oder chronischen) Hepatitis D nachweisbar. Rasches Verschwinden von IgM-anti-HD spricht für einen gutartigen Verlauf der Simultan- oder Superinfektion. Die IgG-anti-HD-Antwort tritt bei der Simultaninfektion meist nur transitorisch auf, sie persistiert nur wenige Jahre. Der Nachweis gelingt am häufigsten vier bis sechs Monate nach Erkrankungsbeginn. Bei der Superinfektion werden dagegen hohe anti-HD-Titer erreicht, die auch nach Ausheilung persistieren. Bei der Koinfektion ist im Gegensatz zur Superinfektion hochtitrig anti-HBc-IgM nachweisbar. Die zusätzliche Bestimmung von anti-HBc-IgM dient zum Nachweis einer Simultaninfektion von HBV und HDV.

Ein positiver HDV-RNA-Nachweis beweist das Vorliegen einer aktiven HCV-Infektion. Untersuchungen von Leberbiopsien sind für die Beurteilung der Entzündung, der Fibrose und des Leberumbaus von Bedeutung.

Therapie

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Hochdosiertes Interferon alpha (IFN- α) stellt die zurzeit einzig verfügbare Therapie der chronischen Hepatitis D dar. Bei 3-mal 9 bis 10 Mio. IE/Woche über ein Jahr wurde bei mehr als 50 % der Patienten eine (allerdings nur vorübergehende) Normalisierung der Transaminasen sowie eine Verbesserung des histologischen Befundes (Rückgang der Leberfibrose) beobachtet. Die Langzeit-Ansprechraten mit anhaltender Viruselimination liegt allerdings nur bei 10–20 %. Eine kurze Erkrankungsdauer scheint die Wirksamkeit der Therapie zu begünstigen. Andere therapeutische Maßnahmen, wie der Einsatz von Immunsuppressiva, Nukleosidanaloga (z. B. Lamivudin und Famciclovir), Acyclovir, Ribavirin oder Thymosin zeigten keinen Erfolg. Zukünftige, vielversprechende Therapiestrategien beinhalten Antisense-Oligonukleotide und Hemmstoffe der Isoprenylierung. Eine finale Option bei terminalem Leberversagen ist eine Lebertransplantation, deren Ergebnis für eine Hepatitis D günstiger sein kann als bei einer HBV-Monoinfektion, da bei ersterer eine geringere Reinfektionsrate des Transplantats mit HBV beobachtet wurde.

Resistenz

Gegen Interferon traten bisher keine direkten Resistenzen auf.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit sind etwa 15 Millionen Menschen chronisch mit HDV infiziert. Endemiegebiete sind insbesondere die Länder Nord- und Südamerikas, des Mittleren Ostens und des südeuropäischen Mittelmeerraums. Das globale Verteilungsmuster von HDV entspricht weit-

gehend dem von HBV. Der Anteil von HDV-Infektionen in Relation zu HBsAg-Trägern ist allerdings von der Prävalenz der chronischen Hepatitis B abhängig. In Ländern mit niedriger HBV-Trägerrate (inklusive Deutschland) spielen HDV-Infektionen nur noch bei Risikopersonen (Drogenabhängige, Hämophiliepatienten) eine Rolle. In Ländern mit einer mäßigen bis hohen Prävalenz ist der Anteil an HDV-Infektionen variabel. Bei asymptomatischen HBV-Trägern kann er zwischen 10 und 20 % und bei Patienten mit HBV-assoziierten Lebererkrankungen zwischen 30 und 60 % liegen. Die Ursache für die in bestimmten Regionen Südamerikas periodisch auftretenden HDV-Epidemien mit fatalem Ausgang bei 10 bis 20 % der Erkrankten ist bisher unbekannt. Im Gegensatz dazu sind in China trotz hoher HBsAg-Durchseuchung HDV-Infektionen selten. In den letzten Jahren haben die Inzidenz und Prävalenz von HDV-Infektionen in vielen Ländern stark abgenommen. So verminderte sich in Südeuropa die Prävalenz von anti-HDV-Antikörpern von 40 % in den 80er Jahren auf circa 12 %, wozu u. a. HBV-Impfungen und Verbesserung der sozio-ökonomischen Verhältnisse beigetragen haben.

Wirtsbereich / Reservoir

Das natürliche Wirtsspektrum ist auf den Menschen beschränkt. Waldmurmeltiere (Woodchucks), wenn sie chronische Träger des Woodchuck-Hepatitis-B-Virus (WHBV) sind, und HBsAg-positive Schimpansen lassen sich experimentell mit HDV infizieren. Folgen der Infektion können eine akute, eine chronische Hepatitis sowie die schnelle Entwicklung von Leberzellkarzinomen – speziell bei Waldmurmeltieren – sein. Primäre Hepatozytenkulturen von Waldmurmeltieren eignen sich für die HDV-Vermehrung. Wird das HDV-Genom als cDNA künstlich (Transfektion) in Säugerzellen eingeführt, zeigt seine Replikation keine Spezies-Spezifität.

Risikogruppen

Risikogruppen sind chronische HBsAg-Träger. In Niedrig-Endemiegebieten sind insbesondere Drogenabhängige, Hämodialysepatienten, oder Empfänger von multiplen Blut- oder Blutprodukten einem höheren Risiko für eine HDV-Infektion ausgesetzt.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt auf dem gleichen Weg wie von HBV. Die perkutane Inokulation ist die häufigste Infektionsursache. Seltener als HBV wird HDV durch Intim- und Schleimhautkontakt übertragen. Vertikale Transmissionen sind nur vereinzelt beobachtet worden.

Prävention / Impfstoffe

Bisher existiert weder eine spezifische passive noch eine aktive Impfung. Anti-HBs-Antikörper nach Impfung oder nach durchgemachter Hepatitis-B-Infektion

schützen vor einer HDV-Infektion. Daher ist eine Hepatitis-B-Immunsierung der effektivste Weg einer Prävention. Für HBV-Träger ist eine Expositionsprophylaxe wie für HBV-Infektionen angezeigt.

Ausbruchmanagement

Strategien, die der Kontrolle und Vorbeugung von HBV-Infektionen dienen, beeinflussen gleichermaßen die HDV-Infektionen. Dazu gehören unter anderem die aktive Immunsierung der Bevölkerung mit HBsAg, das Screening von Blut- und Blutprodukten auf Hepatitis-B-Marker und Aufklärung von Risikopersonen.

Das Virus übersteht trockene Hitze (60 °C) über längere Zeiträume (30 h).

Meldepflicht

Gemäß Infektionsschutzgesetz sind der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an akuter Virushepatitis nach § 6 und der Labornachweis (HDV-RNA und anti-HD-Protein-Antikörper) nach § 7 meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Konsiliarlabor:

- Institut für Medizinische Virologie der Universität Gießen, Frankfurter Str. 107, 35392 Gießen, Telefon: 0641 / 994 1200, <http://www.uniklinikum-giessen.de/viro>

Expertenlaboratorien:

- Institut für Virologie der Universität Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Telefon: 0221/7233550
- <http://www.uni-essen.de/virologie>
- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg, Franz-Josef- Strauß-Allee 11, 93042 Regensburg, Telefon 0941 / 944 6401
- <http://www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/Medizin/MMH>

Web-Adressen

- Centers for Disease Control: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/>
- Robert Koch-Institut: www.rki.de (dort siehe Infektionskrankheiten)

Schlüsselliteratur

1. Gerin JL, Casey JL, Purcell RH (2007) Hepatitis D (Delta) Virus. In: Knipe DM, Howley PM (eds): Fields Virology 5th edition. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 3031–3046
2. Taylor, JM (2006) Hepatitis Delta virus. *Virology* 344:71–76
3. Wedemeyer H, Manns MP (2010) Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:31–40

Hepatitis E

- ▶ Hepatitis E Virus (HEV)

Hepatitis E Virus (HEV)

ANGELA RÖSEN-WOLFF

Erreger

Erregerspezies
Hepatitis-E-Virus

Taxonomie

Die taxonomische Klassifizierung des HEV ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abgeschlossen. Provisorisch wurde es wegen seiner strukturellen und physikochemischen Eigenschaften in den Genus *Hepevirus* klassifiziert. Neue Analysen seiner Genomorganisation legen eine enge Verwandtschaft zu Rubellavirus und den pflanzlichen Furoviren nahe.

Historie

Im Jahr 1980 wurde HEV als eigenständiges infektiöses Agens identifiziert, als im Verlauf einer epidemischen durch Wasser induzierten Hepatitisepidemie in Indien durch serologische Methoden festgestellt wurde, dass diese epidemische Hepatitis nicht durch Hepatitis A hervorgerufen wurde. Die Erkrankung wurde als „epidemische Non-A, Non-B-Hepatitis“ bezeichnet. Erst 1990 gelangen die molekulare Klonierung des viralen Genoms und damit die Möglichkeit der genauen Charakterisierung des Virus.

Morphologie

HEV ist ein nicht verhülltes, sphärisches Partikel von 27–30 nm Durchmesser mit wahrscheinlich ikosaedrischer Symmetrie.

Genom

Das Genom des HEV besteht aus einer einzelsträngigen polyadenylierten (+)-Strang RNA mit 7,5 kb Länge. Das Genom des HEV-Prototypstammes besteht aus einer 5' nicht kodierenden Region von 27 Nukleotiden, gefolgt von ORF1, der aus 5.079 Basen besteht. Ein zweiter ORF beginnt im 2. Leserahmen 38 Nukleotide 3' der Termination des ORF1 und besteht aus 1.980 Nukleotiden. Ein dritter ORF3 besteht aus 369 Nukleotiden. ORF1 kodiert für Nicht-Strukturproteine, ORF2 kodiert das Kapsidprotein und ORF3 kodiert ein kleines immunogenes Protein von unbekannter Funktion. Da die Virusvermehrung in Zellkultur limitiert ist, sind die genauen Mechanismen der Replikation nicht bekannt. Wahrscheinlich erfolgt das Attachment an Rezeptoren auf der Oberfläche von Hepatozyten. Nach dem Uncoating wird das RNA-Genom wahrscheinlich durch zelluläre Faktoren translatiert. Prozessierung des translatierten ORF1-Proteins erfolgt durch zelluläre Proteasen. Replikative (-)-Strang-Intermediat-RNA wird wahrscheinlich von der viralen Polymerase synthetisiert. Es sind vier Genotypen bekannt. Die genomische Sequenz des HEV

ist unter der Genebank Accession-Nr. AF 076239 erhältlich.

Vermehrung

Nach Infektion der permissiven Zelle wird die virale genomische RNA im Zytoplast translatiert und somit das im ORF1 kodierte Nichtstrukturprotein nsP exprimiert. Da nsP die virale Replikase beinhaltet, wird postuliert, dass es für die Umschreibung des Positivstrangs in einen Negativstrang verantwortlich ist. Dieses Intermediat fungiert, in Analogie zu Alphaviren, als Template für die weitere Herstellung von genomischen Positivstrang-RNA-Molekülen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Tierversuche an HEV-infizierten Affen legen nahe, dass die Leberschädigung hauptsächlich durch Immunmechanismen hervorgerufen wird, da infiltrierende Lymphozyten einen zytotoxischen Suppressor-Immunphänotyp aufweisen. Die Ursache für die erhöhte Schädigungsrate bei schwangeren Frauen ist unbekannt.

Erkrankung

Virale Hepatitis

Inkubationszeit

30–40 Tage.

Leitsymptome

Hepatomegalie, Ikterus, Anorexie.

Symptome

HEV-Infektionen können klinisch nicht von anderen viralen Hepatitiden unterschieden werden. Hauptsymptome sind Hepatomegalie, Ikterus und Anorexie. Anikterische Verläufe sind möglich. Die meisten Patienten klagen über Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fieber. Wie auch bei HAV-Infektionen werden bei HEV keine chronischen Verläufe beobachtet. Bei Schwangeren treten jedoch fulminante Verläufe auf.

Pathophysiologie

Es wird vermutet, dass das *Hepatitis-E-Virus* nicht zytotoxisch ist und die Erkrankung durch immunologische Reaktionen hervorgerufen wird. Dies ist jedoch nicht bewiesen.

Immunantwort

IgG- und IgM-Antikörper werden gegen antigene Determinanten aller drei ORFs gebildet.

Differenzialdiagnose

Andere virale Hepatitiden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnostik der HEV-Infektion beruht auf dem Nachweis von spezifischen Antikörpern der IgM- und IgG-Klasse. Dieser Test wird routinemäßig von den meisten Labors angeboten. Darüber hinaus steht für bestimmte Fragestellungen auch der Nachweis viraler HEV-RNA mittels Nukleinsäureamplifikationstest zur Verfügung.

Befund / Interpretation

IgM- und IgG-Antikörper gegen HEV können im ELISA untersucht werden. IgM anti-HEV kann 1–4 Wochen nach der Infektion nachgewiesen werden. Etwa 3 Monate nach Beginn der Erkrankung sind die IgM-Antikörper nicht mehr nachweisbar. Auch ein ansteigender IgG-Titer ist beweisend für die floride HEV-Infektion.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Es gibt keine spezifische Therapie der HEV-Infektion.

Epidemiologie**Verbreitung**

Bisherige seroepidemiologische Studien zeigten, dass der Erreger in Südostasien, Indien, dem Nahen Osten, Zentralasien und Mittel- und Südamerika vorkommt.

Wirtsbereich / Reservoir

Aufgrund des Vorkommens des Erregers bei verschiedenen Tierspezies, wie Schweinen, Affen, Ratten sowie Mäusen, geht man davon aus, dass es sich bei der Infektion um eine Zoonose handelt.

Risikogruppen

Bei Schwangeren kann es zu fulminanten Verläufen kommen.

Transmission / Vektoren

HEV wird fäkal-oral übertragen und ist vorwiegend mit kontaminiertem Trinkwasser assoziiert. Ein sexueller Übertragungsweg erscheint ebenso wahrscheinlich, da eine Infektionshäufung im jungen Erwachsenenalter beobachtet wird.

Prävention / Impfstoffe

Ein Impfstoff wurde in einer Phase-II-Studie erprobt [3] und wird wahrscheinlich bald zur Verfügung stehen.

Ausbruchmanagement

Hygienemaßnahmen wie bei anderen viralen Hepatitiden, die fäkal-oral übertragen werden.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) § 6 besteht beim Krankheitsverdacht, der Erkrankung sowie beim Tod an einer akuten Hepatitis auch bei Hepatitis E

eine namentliche Meldepflicht. Darüber hinaus besteht nach IfSG § 7 beim Nachweis einer akuten Infektion mit Hepatitis-E-Virus durch das Labor eine namentliche Meldepflicht.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

Konsiliarlaboratorium für HAV und HEV:

- Erreger: Hepatitis-A-Virus, Hepatitis-E-Virus ; Institution: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg Franz-Josef-Strauß-Allee 11 93053 Regensburg, Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. W. Jilg, Telefon: 09 41.9 44-64 08, Telefax: 09 41.9 44-64 02, E-Mail: wolfgang.jilg@klinik.uni-regensburg.de

Web-Adressen

- All the virology on the WWW: <http://www.virology.net>
- National center of biotechnology information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Schlüsselliteratur

1. Aggarwal R, Krawczynski K (2000) Hepatitis E: An overview and recent advances in clinical and laboratory research. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 15:9–20
2. Emerson SU, Purcell RH (2003) Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 13:145–154
3. Mridendra Prasad Shrestha et al (2007) Safety and Efficacy of a Recombinant Hepatitis E Vaccine. *New England Journal of Medicine* 356: S 895–903
4. Purcell RH (1996) Hepatitis E Virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al. *Fields Virology*, 3rd edn. Lippincott – Raven Publishers, Philadelphia, pp 2831–2843
5. Tsarev et al (1992) Characterization of a prototype strain of hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:559–563

Hepatitis E

- ▶ Hepatitis E Virus (HEV)

Hepatitis G Virus (HGV)

- ▶ GB Virus C (GBV-C)

Herbstgrasmilben

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Heringswurm

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Herpangina (vesikuläre Pharyngitis)

- ▶ Coxsackieviren

Herpes, generalisiert

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

Herpes genitalis

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

Herpes labialis

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

Herpes neonatorum

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

Herpes-simplex-Virus (HSV)

NURITH J. JAKOB, MICHAELA HANDERMANN

Erreger

Synonym(e)

Herpes-simplex-Virus 1, Humanes Herpesvirus 1 (HSV-1)
Herpes-simplex-Virus 2, Humanes Herpesvirus 2 (HSV-2)

Erregerspezies

Herpes-simplex-Virus 1, Herpes-simplex-Virus 2

Taxonomie

Der Genus *Simplexvirus* ist der Familie Herpesviridae und der Unterfamilie der *Alphaherpesvirinae* zugeordnet. Anhand von DNA-Homologien, serologischer Typisierung und klinischer Symptomatik unterscheidet man zwei Serotypen: das *Humane Herpesvirus 1* (Herpes-simplex-Virus 1, HSV-1) und das *Humane Herpesvirus 2* (Herpes-simplex-Virus 2, HSV-2).

Historie

Herpes bedeutet „kriechen, kribbeln, schleichen“ und wurde von Hippokrates für bestimmte Hautkrankheiten verwendet. Morton (1694) gibt eine genaue Beschreibung des Krankheitsbildes „Herpes febrilis“. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts wird die Terminologie Herpesvirus hominis (simplex) eingeführt.

Morphologie

Das Virion besteht aus einem ikosaedrischen Kapsid (110 nm) mit 162 Kapsomeren (150 Hexons und 12 Pentons), das das virale Genom beherbergt, dem Tegument, das das Kapsid umschließt und einer äußeren Membranhülle (envelope) aus Lipiden, die an der Oberfläche mit Proteinen (spikes) gespickt sind. Die Hexons enthalten sechs Moleküle des so genannten

major capsid proteins (155 kD; VP5 oder UL19). Die Pentons bestehen aus VP5 und 80–100 Kopien des so genannten Verpex-Proteins VP26.

Genom

Das virale Genom ist ein lineares, doppelsträngiges DNA-Molekül und enthält 152.262 bp (HSV-1 Stamm 17; Accession-Nummer X14112) bzw. 154.746 bp (HSV-2 Stamm HG52; Accession-Nummer Z86099). Das virale Genom besteht aus zwei kovalent miteinander verbundenen Komponenten (long component: L; short component: S). Beide DNA-Abschnitte werden von repetitiven DNA-Sequenzen flankiert und nochmals in die „unique sequences“ der langen Komponente (UL) und in die „unique sequences“ der kurzen Komponente (US) untergliedert. Beide Komponenten sind auf einer ideellen Achse im Bereich der so genannten a-Sequenzen zu- und voneinander drehbar, womit vier isomere Formen des viralen DNA-Moleküls entstehen. Das virale Genom beinhaltet drei Replikationsursprünge (origin of replication). Die DNA-Transkription erfolgt unter Mitinanspruchnahme der RNA-Polymerase II des Wirtes und unter Beteiligung viraler Faktoren. Das virale Genom weist ca. 70 Translationseinheiten auf, die mit ATG initiiert und mit TAA, TAG oder TGA terminiert werden. Einige der viralen Transkripte werden gespleißt.

HSV exprimiert mehr als 70 individuelle Polypeptide während der lytischen viralen Replikationsphase. Hiervon sind ca. 25 virale Proteine für die Virusvermehrung essenziell. Die viralen Proteine werden entsprechend der drei Kategorien der HSV-Gene (α -, β - und γ -Gene) als α -, β - und γ -Proteine, die entsprechend zwischen 2–4 h, 5–7 h und 15–18 h post infectionem exprimiert werden, bezeichnet. Einige virale Proteine sind phosphoryliert, wie z. B. der α 4-Transkriptionsaktivator und andere Strukturproteine. Das α 4-Protein wird auch durch Uridin-Ribosylierung modifiziert. Die genetische Verwandtschaft zwischen HSV-1 und HSV-2 ist durch starke Homologien der Nukleinsäure (um 50 %) sowie identische transkriptionelle Strategien und analoge Genprodukte dokumentiert.

Vermehrung

Die akute Virusvermehrung findet *in vivo* in den Epithelzellen des Nasen-Rachen-Raumes, der Augen, Genitalien und Nebennieren statt. Im Allgemeinen folgt eine neurotrope Phase, während der das latente Virus in den Nervenzellen der Ganglien lebenslang persistiert. Das latent persistierende Virus ist unter bestimmten Risikofaktoren, wie z. B. UV-Licht, chemische Substanzen, immunsuppressive Therapie und Stress reaktivierbar. Die *In-vitro*-Vermehrung ist auf Zellkulturen verschiedener Organe (Lungen- und Nierenepithelzellen, Fibroblasten) diverser Spezies möglich. Der zytopathische Effekt (CPE) zeigt sich innerhalb einiger Tage post infectionem, abhängig vom

Virustiter des Inokulums. Die Virulenz und Kontagiosität des HSV ist nicht sehr hoch und in erster Linie abhängig vom Virusstamm und vom Wirt bzw. dessen Immunstatus. Das HSV ist bei Temperaturen von -70 °C und darüber stabil. Eine Inaktivierung erfolgt sehr schnell bei Temperaturen über 50 °C (z. B. 56 °C, 30 min) und nach Behandlung mit Detergenzien wie Natriumhypochlorid und Lipidlösungsmitteln, wie z. B. Ether.

Erkrankungen

1. Herpes labialis, Herpes genitalis

Synonym(e)

Gingivostomatitis, Vulvovaginitis herpetica, Balanitis herpetica.

Inkubationszeit

Bei Erstinfektion ca. 2–12 Tage, jedoch handelt es sich meistens um eine Reaktivierung.

Leitsymptome

Juckreiz und ein Spannungsgefühl an der betroffenen Hautstelle, seltener auch Schmerzen. Fieber, Mundausschlag mit stark schmerzenden Bläschen, Lymphknotenschwellung, allgemeines Krankheitsgefühl.

Symptome

Erstinfektion im Kindesalter meistens symptomlos, kann aber auch in Form einer Gingivostomatitis herpetica auftreten mit Mundausschlag mit stark schmerzenden Bläschen, Lymphknotenschwellung, Es dominiert die Bläschenbildung mit einhergehender Entzündung der entsprechenden Schleimhautregionen und einer meist begleitenden Lymphadenopathie. Beim Herpes genitales können neben den brennenden Schmerzen an den Geschlechtsteilen und am After auch Probleme beim Wasserlassen auftreten.

Pathophysiologie

Die mazerierenden und exulzierenden Bläschen sind blutig und überwiegend sekundär infiziert. Bei Immunsuppression kann eine ausgedehnte, auf tiefere Schichten übergreifende Mukositis entstehen.

Immunantwort

Bei Immunkompetenten bleibt die Infektion meistens lokalisiert, da aktivierte Makrophagen und Lymphozyten (INF- γ -Produktion) und natürliche Killerzellen die Dissemination verhindern. Die T-Zell-vermittelte Abwehr scheint wichtiger zu sein als die humorale Abwehr. Die durch eine Herpes-simplex-Virus-Infektion hervorgerufene Immunabwehr schützt nicht gegen eine Reaktivierung des latent persistierenden Virus bzw. vor einer intra- und intertypischen Reinfektion. So wie eine vorhergegangene HSV-1-Infektion nicht vor einer HSV-2-Infektion schützt.

Differenzialdiagnose

Orofazialer Herpes: rezidivierende Aphten, M. Behçet,

Erythma exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Enterovirus-Infektionen (Herpangia, Hand-Mund-Fuß-Krankheit), Schleimhautulzera bei Neutropenie bzw. bestimmten Autoimmunkrankheiten.

HSV-Ösophagitis: Infektionen durch CMV, Candida spp., Arzneimittelnebenwirkungen.

HSV-Hautläsionen: H. zoster, Impetigo, Paronychie, Hautmykosen, Syphilis.

Der ischämische Insult weist wie die HSV-Enzephalitis bei Beginn ein normales CT auf.

2. Herpes neonatorum

Synonym(e)

Generalisierter Herpes des Neugeborenen.

Inkubationszeit

Die Inkubationsperiode beträgt beim Herpes neonatorum 9–11 Tage.

Symptome

Die Manifestation beginnt am 9. bis 11. Lebenstag mit einer lokalen Infektion der Haut, der Mundschleimhaut und der Augen, mukokutanen Bläschen, Keratokonjunktivitis oder Chorioretinitis. Anschließend erfolgt das Stadium des Herpes generalisatus mit dem Befall der inneren Organe und einem sepsisähnlichen Bild.

Pathophysiologie

Die Herpes-Sepsis bei Neugeborenen ist überwiegend die Folge einer Infektion im Geburtskanal. Die Häufigkeit des subklinischen Verlaufs ist unbekannt. Das Herpes neonatorum verläuft mit der Häufigkeit von 1 auf 2.000–5.000 Geburten unbehandelt meistens letal. Die Letalität beträgt ohne Behandlung 80 %. Entwicklung einer Enzephalitis meist am 9./10. Lebenstag bei hämatogener Genese, bei retrogradem axonalem Virustransport am 16./17. Lebenstag mit den Symptomen von fokalen oder generalisierten Krampfanfällen, Tremor, Unruhe oder Lethargie.

Differenzialdiagnose

Andere Infektionen, intrakranielle Blutung.

3. Enzephalitis, Meningoenzephalitis und Meningitis

Synonym(e)

Meningoenzephalitis herpetica.

Inkubationszeit

Stunden bis Tage.

Leitsymptome

Kopfschmerzen, Fieber, Bewusstseinsstörung.

Symptome

Charakteristischer zweiphasiger Verlauf: 1. Gripiales Vorstadium (Kopfschmerz, hohes Fieber), oft mit kurz-

zeitige Besserung. Dann können 2. aphasische Symptome, Hemiparese, kurze psychotische Episoden, Krampfanfälle (komplex-fokal beginnend mit sekundärer Generalisation) sowie quantitative Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma auftreten.

Pathophysiologie

Die Herpesenzephalitis repräsentiert 50 % aller Enzephalitiden in Mitteleuropa. Die Eintrittspforte des Virus in das Gehirn sind die Neuronen des N. olfactorius oder eine Aktivierung von latent im Ganglion gasserii persistierendem HSV. Die Enzephalitis befällt in erster Linie temporale und orbitoparietale Regionen des Gehirns und manifestiert sich meist einseitig als eine hämorrhagisch-nekrotisierende Enzephalitis mit einer Letalität von 70 % (unbehandelt). Nach einer Genesung können neurologische Restschäden zurückbleiben. Die zerebrale HSV-1-Infektion ist häufiger als eine HSV-2-Infektion, die sich meist in einer lymphozytären Meningitis äußert. Primäre Herpesmeningitis oder Herpesmeningitis infolge einer Exazerbation ist ein ernst zu nehmendes Krankheitsbild.

Immunantwort

Oft ist eine Aktivierung von CD3- und CD8-positiven T-Lymphozyten sowie CD68-positiven Makrophagen sichtbar, die auch nach Abklingen der akuten Infektion oft noch nachweisbar sind.

Differenzialdiagnose

Enzephalitis durch andere Viren (z. B. VZV, CMV) bzw. Bakterien (z. B. Tbc, Mykoplasmen), Hirnabszess, Hirntumor, Durchblutungsstörungen, Alkoholentzugssyndrom.

4. Herpetische Keratokonjunktivitis, Choriorenitis und Keratitis

Inkubationszeit

Unbekannt, meist Reaktivierung.

Symptome

Rötung, Fremdkörpergefühl, „Sand im Auge“, Lichtscheu und Sehverschlechterung.

Pathophysiologie

Die HSV-Infektion der Kornea und der Bindehaut führt zu Läsionen vor allem auf dem Epithel der Hornhaut. Erwachsene sind am häufigsten betroffen. Wenn Neugeborene betroffen sind, dann meistens nur an einem Auge. Schwere serös-eitrige Konjunktivitis. Trübung und oberflächliche Ulzerationen der Hornhaut. Eventuelles Auftreten von Herpesbläschen im Bereich der Augenlider. Rasche ophthalmologische Behandlung. Choriorenitis bei Generalisation.

Differenzialdiagnose

Zoster ophthalmicus.

5. Ekzema herpeticum

Synonym(e)

Ecceema herpeticum, Pustulosis acuta varioliformis Juliusberg.

Inkubationszeit

Es kann sich um eine Erstinfektion oder um eine Reaktivierung handeln.

Symptome

Monomorphe vesikuloerosive Eruption auf ekzematöser Haut bei teils schweren Allgemeinsymptomen, Fieber und Lymphknotenschwellung.

Pathophysiologie

Charakterisiert durch eine schwere generalisierte Infektion meistens auf dem Boden einer bestehenden Hauterkrankung (meistens atopisches Ekzem) mit Flüssigkeitsverlust sowie der Gefahr einer bakteriellen Superinfektion und möglicher Sepsis bei Virämien mit nachfolgendem Multiorganversagen. Die Übertragung erfolgt mittels Kontakt- oder Schmierinfektion, die Virusausbreitung im Patienten kann per continuitatem, lymphogen oder hämatogen erfolgen. Es entstehen verdickte Krusten auf der Haut mit Ekzem-Effloreszenzen, die sich diffus und rasch ausdehnen können.

Differenzialdiagnose

Akute Varizelleninfektion des Neurodermitikers, Eccema vaccinatum, varioliforme Pyodermie.

6. Herpetische Hepatitis

Symptome

Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Druckgefühl im rechten Oberbauch, Erbrechen, Fieber, Ikterus.

Pathophysiologie

Ein sehr seltenes Krankheitsbild mit meistens tödlicher Folge.

Differenzialdiagnose

Infektiöse (z. B. Hepatitis A, B, C) und nichtinfektiöse Hepatitiden (z. B. autoimmun, toxisch).

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterial dienen Bläschenflüssigkeit, Liquor, Tränenflüssigkeit, Bronchiallavage, Rachenspülwasser.

Diagnostische Verfahren

Direkter Virus-Nachweis: Elektronenmikroskopie, Immun-Elektronenmikroskopie, Virusisolierung über Zellkulturen, Restriktionsenzymanalyse des viralen Genoms, DNA-Hybridisierungstest und Polymerasekettenreaktion.

Indirekter Virus-Nachweis: Nachweis von virus-spezifischen Antikörpern der Klasse IgM, IgG und IgA durch KBR, Immunfluoreszenztest, ELISA-Anti-HSV und Neutralisationstest, Western-Blot aus dem Serum.

Chemische Laboruntersuchungen: Keine spezifische Testverfahren bekannt; histochemisch können multinukleäre Riesenzellen und intranukleäre Einschlusskörperchen bei Abstrichen (z. B. Zervix-Abstrich) nach Papanicolaou-Färbung nachgewiesen werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Als Chemotherapie für die Herpesenzephalitis kommt in erster Linie Acyclovir (Acycloguanosin), Adenosin-Arabinosid oder die Kombination von beiden in Frage. Weiterhin kann Foscarnet oder Cidofovir gegeben werden. Joddeoxyuridin-Präparate, Dimethylsulfoxid, Acyclovir, Trifluormethylthymidin (TFT) sind bei Keratitis herpetika angezeigt. Zinkoxydpräparate sind bei Hauteffloreszenzen erfolgreich einsetzbar. Bei der Herpesenzephalitis ist die sofortige i.v. Gabe entscheidend für den Verlauf der Erkrankung.

Resistenz

Acyclovir resistente Stämme sind sehr selten (< 1 % der Isolate). Jedoch sind bei immunkomprimierten Patienten während der Therapie ca. 5 % der Isolate resistent.

Epidemiologie

Verbreitung

HSV ist weltweit verbreitet und kommt unter natürlichen Bedingungen nur beim Menschen vor. Es sind zwei Serotypen bekannt: Typ 1 (HSV-1) infiziert hauptsächlich Zellen der Mundregion. Die Durchseuchungsrate bis zur Pubertät beträgt ca. 50 % und erhöht sich im Erwachsenenalter auf über 90 %, abhängig vom sozioökonomischen Status und der regionalen hygienischen Infrastruktur der Population. HSV Typ 2 (HSV-2) ist dagegen überwiegend auf die Genitalregion beschränkt. Die Durchseuchungsrate rangiert hier bei ca. 10–20 % bei den 20- bis 30-Jährigen in Mitteleuropa, wobei eine Beziehung zwischen sexueller Aktivität und niederem sozialen Status besteht.

Wirtsbereich/Reservoir

Das Wirtsspektrum des Virus umfasst außer dem natürlichen Wirt, den Menschen, auch zahlreiche andere Spezies wie Affen und Nager. Auch *in vitro* zeigt das Virus einen sehr breiten Wirtsbereich. Verschiedene Zellkulturen von Primaten sind für das Virus empfänglich.

Risikogruppen

Neugeborene von Müttern mit primärem oder rekurrendem Herpes genitalis, Personen mit Ekzemen, Immunsupprimierte oder immungeschwächte Perso-

nen, z. B. unter zytostatischer Therapie, mit Infekten, mit AIDS.

Transmission/Vektoren

Das Virus wird durch direkten Kontakt über Speichel, Urin, Stuhl und andere Körperflüssigkeiten übertragen. HSV-2 meist über sexuellen Kontakt oder unter der Geburt im Geburtskanal.

Prävention/Impfstoffe

Es besteht ein dringender Bedarf zur Entwicklung einer effizienten Prophylaxe gegen die Herpes-simplex-Virus-Infektion.

Ausbruchmanagement

Prophylaxe des Herpes neonatorum: bei rekurrendem Herpes genitalis der Schwangeren regelmäßiger Versuch des Virusnachweises. Falls negativ, natürliche Geburt; falls in den letzten Wochen der Schwangerschaft positiv, Schnittentbindung erwägen. Bei sichtbaren Erscheinungen stets Sectio innerhalb von 24 h nach Blasensprung. Passive Immunisierung des Kindes wirkungslos: Herpes neonatorum tritt auch dann auf, wenn Antikörper der Mutter passiv übertragen wurden. Aciclovir beim Kind bei den ersten Anzeichen einer Herpesinfektion verabreichen. Pflegepersonal mit rezidivierender Herpes-simplex-Infektion nicht auf Neugeborenenstationen beschäftigen.

Meldepflicht

Enzephalitis ist meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren/Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Herpes-simplex-Virus (HSV) und Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Nordhäuserstr. 78, 99089 Erfurt
Ansprechpartner: Prof. Dr. P. Wutzler, Prof. Dr. A. Sauerbrei, Tel.: 0361/7411-214/ -314, Telefax 0361/7411-114, Email: peter.wutzler@med.uni-jena.de

Web-Adressen

- Introduction to virology: <http://www-micro.msb.le.ac.uk/109/Introduction.html>
- All the virology on the WWW: <http://www.virology.net>
- Virus databases on-line: <http://life.anu.edu.au/viruses/>
- The big picture book of viruses: http://www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html

Schlüsselliteratur

1. Baringer JR (2008) Herpes simplex infections of the nervous system, *Neurol Clin* 26:657–674
2. Becker Y, Darai G (eds) (1994) Pathogenicity of Human Herpesviruses due to Specific Pathogenicity Genes, *Frontiers of Virology* 3. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
3. Corey L, Wald A (2009) Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 361: 1376–1385.
4. Whitney RJ (1990) Herpes-simplex-Virus. In: Fields N, Knipe DM et al (eds) *Virology*, 2nd edn, Raven Press, Ltd. New York, vol 2, pp1843–1888

Herpes zoster

- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Herpesvirus B

- ▶ B-Virus

Herpesvirus simiae

- ▶ B-Virus

Heterophyes heterophyes

- ▶ Darmegel

Heubazillen

- ▶ Bacillus-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)

Highlands-J-Virus

- ▶ Alphaviren

Hightech in der Infektiologie: Diagnose und Therapie

JOACHIM BUGERT

Einleitung

Jeden Tag sterben weltweit etwa 13 Millionen Menschen an den Folgen viraler, bakterieller oder parasitärer Erkrankungen.

Zur Entwicklung neuer und hochwirksamer Impfstoffe und Medikamente ist das Studium der Genome und Proteome dieser Mikroorganismen und ein Verständnis der darin abgebildeten biochemischen Regulationsnetzwerke, unabdingbar. Die Verfolgung dieser Ziele hat sich in den letzten Jahren zu einer Multimilliarden Euro Industrie entwickelt.

Fünf Hauptverfahren stellen zur Zeit die technologische Plattform großer Genomzentren dar: Genomsequenzierungsprojekte (genomics), DNA-Expressions-Chips (expression microarrays), Proteomforschung (proteomics), Dokumentation, Vorhersage und Simulation (bioinformatics / prediction-annotation / simulation of biological processes), und strukturelle Genomforschung (drug design), wobei letztere auch als postgenomische Verfahren (postgenomics) bezeichnet werden.

Die im Folgenden besprochenen Themengebiete *Genomanalyse*, *Mikroarrays* und *Proteomik*, *Medikamentenentwicklung* und *Simulation biologischer Prozesse* spiegeln diese Schwerpunkte wider.

1. Genomanalyse (High throughput genome analysis)

Die Sequenzierung mikrobieller Genome und des humanen Genoms sowie neuerdings einer Reihe so genannter parasitärer 'Vektorgenome', zum Beispiel *Anopheles gambiae*, sind komplementäre Ansätze, die

zusammen zur Entwicklung neuer Strategien zur Prävention und Behandlung mikrobieller Erkrankungen beitragen sollen. Solche Genomprojekte übersteigen die Kapazitäten einzelner Forschungsgruppen und sogar von Universitäten. Genomforschung wird heute weltweit im industriellen Maßstab von Regierungen [L2] großen „Non-Profit“-Organisationen [L6] und international vernetzten Sequenzierzentren durchgeführt.

Europäische und US Sequenzierzentren

Dabei ist in den USA das „Institute for Genomic Research“ (TIGR), 1992 von J. Craig Venter nach Abschluss des humanen Genomprojekts (Celera-HGP) gegründet, führend. TIGR hat schon 1995 die erste vollständige Genomsequenz eines freilebenden Bakteriums (*Haemophilus influenzae*) veröffentlicht.

Seit 2004 gibt es ein Influenza Virus Genome Sequencing Project am TIGR NIAID Microbial Sequencing Centre. Es wurden bis heute (August 2010) 7346 vollständige Influenza A Virusgenome und 261 Influenza-B-Virusgenome sequenziert und katalogisiert.

Craig Venter hat mit seiner „Sorcerer II Global Ocean Sampling expedition“ auch im marinen Ökosystem Neuland betreten. 2007 wurde ein erster Datensatz veröffentlicht [15], der überraschende Einblicke in die marine Biovielfalt gibt. Obwohl vergleichsweise wenige neue taxonomische Organismenspezies entdeckt wurden, ergab sich eine enorme Vielfalt auf der Gen-Proteinebene. „Biodiversity“ ist hier vor allem das Phänomen der Mannigfaltigkeit bei der Expression ähnlicher Funktionen vergleichsweise weniger Organismenspezies.

In Europa ist das französische nationale Genomsequenzierungsnetzwerk „Genopolis“, seit 1999 unter der Führung des Institut Pasteur, umfassend organisiert und logistisch gut aufgestellt. Im Pasteurinstitut wurden die ersten vollständigen Genomsequenzen

von Hepatitis-B-Virus (1979), dem humanen Papillomavirus (1981), von HIV Typ 1 (1985) und entsprechend dem historischen Auftrag des Instituts, vom Tollwutvirus (1988), erstellt. Am Pasteurinstitut ist das „Laboratoire de Génomique des Micro-organismes pathogènes“ (Laboratory of Genomics of Microbial Pathogens) ausgerüstet für große Sequenzierprojekte und kooperiert mit Génoscope, dem französischen Nationalen Sequenzierzentrum in Evry, und weltweit mit einer großen Zahl nationaler, und privater Sequenzierzentren. Zu diesen zählt auch das „Sanger Institute“ Teil des Wellcome Trust/MRC Genome Campus in Hinxton, Cambridge, Großbritannien, welches zu Ehren des Erfinders der Sanger-Sequenzierungsmethode und dem Entschlüssler der ersten Aminosäuresequenz am Beispiel von Insulin, dem zweifachen Nobelpreisträger Frederick Sanger dort etabliert wurde.

Alle Sequenzen kommen über NCBI, die größte öffentliche GenBank der Welt sofort in die „public domain“. Bis heute wurden 1504 bakterielle Genome, darunter humanpathogene Spezies wie *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* und verschiedene *Chlamydia species* vollständig sequenziert. Außerdem wurden [L5]. Letztere stehen im Mittelpunkt des Interesses im Zusammenhang mit bedrohlich zunehmenden Antibiotikaresistenzen besonders bei gramnegativen Prokaryonten (► Medikamentenentwicklung).

Technische Aspekte der Genomsequenzierung

Die Sanger-Sequenzierungsmethode basierend auf der Dideoxynukleotid-Kettenabbruch-Biochemie wurde 1975, von Frederick Sanger entwickelt, erstmals zur Bestimmung der DNA-Nukleotidsequenz des Phagen Φ -X174 eingesetzt und ist die Grundlage für alle heute verwendeten Sequenzierungsverfahren. Für die Erfindung dieses Verfahrens erhielt Sanger 1980 zusammen mit Walter Gilbert seinen zweiten Nobelpreis. Mit der Etablierung großer Sequenzierzentren unter Einsatz leistungsfähiger Datenverarbeitungssoftware hat das so genannte „Random shotgun sequencing“ von BAC-Genfragmentbibliotheken mit großen Inserten mittlerweile traditionelle Methoden wie das „primer-walking“ physikalisch vorkartierter Genome vollständig abgelöst. Automatische Sequenziermaschinen übertragen Rohdaten direkt in Datennetzwerke zur weiteren Auswertung.

Wichtige jüngste Verbesserungen in der Genomsequenzierungstechnologie, schließen die Optimierung der Sequenzierchemie, (Dyeterminator® und Thermofidelase®), basierend auf der Thermopolymerasereaktion, einem weiteren mit dem Nobelpreis belohnten Verfahren, und die Entwicklung leistungsfähiger Genomsequenzierungs-Software ein. Aus der Vielzahl vorhandener Programme sind als jüngste Weiterent-

wicklungen von GENSCAN der GLIMMER Gensucher (alle basierend auf dem interpolierten MARKOV-Modell) und das MUMer Alignmentprogramm (Contig-Alignment ganzer Genomsequenzen mithilfe eines „suffix-trees“) zu nennen. Speziell zur Verarbeitung großer bakterieller Genome, wurden die erweiterten Gensucher ORPHEUS und Glimmer 2 entwickelt. Aminosäuresequenzen vorhergesagter Proteine werden mit vorhandenen Gendatenbankeinträgen (DDBJ/EMBL/NCBI-GenBank) mithilfe der Programme FASTA vom EMBL-EBI am Wellcome Trust Genome Campus in Cambridgeshire und BLAST des Nationalen Zentrums für Biotechnologie-Information (NCBI) in Bethesda, Maryland, USA, verglichen.

Dazu gehören Programme zum Nachweis funktionell relevanter Proteindomänen wie Pfam am Sanger-Zentrum und Prosite am Schweizer Bioinformatikinstitut. Für die Identifizierung von alpha-Helices in Transmembrandomänen gibt es das Programm TMHMM, für subzelluläre Lokalisierungsvorhersagen TargetP, beides am dänischen Zentrum für Biologische Sequenzanalyse (CBS) der technischen Universität Dänemark.

Auch zur Dokumentation (annotation) gibt es Spezialsoftware wie zum Beispiel das Annotierungsprogramm Artemis.

Weiterführende bioinformatische Auswertungen, zum Beispiel mit dem Programm InterProScan (Integrated Resource of Protein Families, Domains and Sites), beschreiben Genorganisation, suchen nach Genfamilien oder Einzelnukleotidpolymorphismen und führen phylogenetische Studien unter Ausnutzung kollaborierender Datenbanken, wie SWISS-PROT, PROSITE, TrEMBL, PRINTS, ProDom, Pfam, Smart und TIGRFAMS durch.

Letztere werden zunehmend in phylogenetischen Vergleichsnetzwerken organisiert, die besser die Beziehungen zwischen verschiedenen Mikroorganismen darstellen als Einzelgenbezogene phylogenetische Studien. Hier wird vor allem bei bakteriellen Genomen nach Beweisen für horizontalen Gentransfer gesucht, ursprünglich zum Nachweis der Mobilität von Antibiotikaresistenzen. Horizontaler Gentransfer spielt aber auch eine Rolle bei Protozoen und vermutlich sogar bei höheren Organismen, hier möglicherweise vermittelt durch retrovirale Vektoren und, nach einer provokativen These von Gogarten, künstlich durch Genterapie. Horizontaler Gentransfer wird als neues Paradigma der Biologie und als eigentlicher Motor der Evolution angesehen [3].

Vieľfach werden Ressourcen-Datenbanken mit automatischer Annotation auf dem WWW veröffentlicht, um die entstehenden großen Datenmengen zu organisieren, multiple Namensgebung und andere Inkonsistenzen aufzudecken oder zu vermeiden und anderen Wissenschaftlern über multiple Anfragemenüs zugänglich zu machen. Beispiele sind die „Comprehensi-

ve Microbial Resource“ des TIGR-Wissenschaftlers Owen White und mikrobenspezifische Datenbanken wie die „Encyclopedia of Escherichia coli K-12 Genes and Metabolism – EcoCyc“ und die allgemein bakterielle Metabolismus-Enzyklopädie MetaCyc der Firma SRI international in Zusammenarbeit mit TIGR oder die Biocatalysis/Biodegradation Database der University of Minnesota. Diese Datensammlungen erlauben die Rekonstruktion mikrobieller Genome nach metabolischen Gesichtspunkten und bieten Zugangsmenüs, die ein unbekanntes Protein mittels multipler Alignments direkt in bekannte Genfamilien oder Stoffwechselwege einordnen.

Alle Gendatenbanken sind öffentlich und frei, obwohl bei der Diskussion von Datenmissbrauch (Bioterrorismus) der öffentliche Zugang schon in Frage gestellt wurde. Die meisten Bioinformatikprogramme sind zudem unter der „General Public Licence“ (GNU) frei herunterladbar.

Das Sequenzieren mikrobieller Genome bleibt weiterhin eine Priorität in der Infektiologie. Die Verfügbarkeit einer großen Zahl sequenzierter Genome ist die Grundlage des Studiums von Genfunktionen mithilfe umfassender Mutagenese Projekte. Mithilfe von Transposon Mutagenese gesteuerter Genreduktion (knock-out) gelang es einer TIGR Forschungsgruppe um Clyde Hutchinson und Scott Peterson 1999 Minimalgenvarianten verschiedener Mycoplasmaspezies herzustellen. *Mycoplasma sp.* benötigen lediglich 265–330 essentielle Gene zum Wachstum in angereichertem Flüssigmedium. Der neueste Höhepunkt auf diesem Gebiet ist die Synthese in 2010 von *Mycoplasma mycoides*, JCVI-syn 1.0, dem ersten vollständig *in vitro* synthetisierten mikrobiellen Genom [2]. Dies hat verunsicherte Biologen zu einem Aufruf für ein Moratorium in der synthetischen Biologie veranlasst, um einem möglichen Missbrauch durch Bioterroristen vorzubeugen. Umstritten ist auch die Rechtslage bei der Patentierung von synthetischen mikrobiellen Genomen. Jeder neue analysierte Mikroorganismus bringt neue Einblicke in das biochemische Potential der Mikroben. Immer mehr Mikroben werden in Sequenzierprogramme aufgenommen, um immer dringenderen Fragestellungen nach Biodiversität und evolutionären Prozessen, insbesondere im Hinblick auf Antibiotikaresistenz und Medikamentenentwicklung, gerecht zu werden.

2. Mikroarrays in der Infektiologie

Bioinformatische Ansätze in der Infektiologie finden ihre Grenze, wenn es um die Frage geht, ob das unbekannte mikrobielle Gen oder das hypothetische Genprodukt in der Realität existiert. Die Frage lässt sich in mindestens 4 Teilen stellen:

1. Wird messenger RNA gemacht?
2. Was ist die Halbwertszeit der mRNA?
3. Wird Protein translatiert?

4. Was ist die Halbwertszeit des Proteins im biologischen System?

Die erste Frage wird von DNA Mikroarrays beantwortet. DNA Mikroarrays erlauben die gleichzeitige Untersuchung der mRNA Expressionsmuster von tausenden von Genen und ihrer temporären Regulation. mRNA isoliert von Mikroorganismen verschiedener Stämme unter verschiedenen Wachstumsbedingungen in verschiedenen Wirtsorganen wird mit fluoreszenzkonjugierten Ribonukleotiden markiert und mit auf „Chipsen“ von der Größe eines Mikroskop-Objektträgers immobilisierten Gensonden hybridisiert. Die Auswertung durch ein Mikroarray-Lesegerät („Microarray reader“), erlaubt die Identifizierung eines spezifischen Pathogens oder ergibt einen quantitativen Überblick der relativen Genexpressionslevel der Mikrobe oder zellulärer Gene des Wirts. Mikroarrays erlauben die systematische Abfragung von Genen ausgesuchter Stoffwechselwege oder bestimmter mikrobieller Gengruppen (z. B. Struktur-, Nonstrukturproteine).

Die so gewonnenen differenziellen Transkriptionsprofile erlauben theoretisch einen Einblick in die physiologischen Unterschiede zwischen mikrobiellen Populationen abhängig von Wachstumsmedien, exponentiellen oder transitionellen Wachstumsphasen, aktiver oder persistierender/beziehungsweise latenter Infektion. Eine Zuordnung der Veränderungen zu bestimmten Stoffwechselwegen ist möglich. Mikroarray-Technologie ist sensitiv genug, um dynamische Prozesse, wie zeitliche Genregulation und mikrobielle Genomreplikation, mit hoher Auflösung zu analysieren. Solche Analysen reduzieren die Notwendigkeit zur Erstellung teurer initialer biochemischer Reaktionsprofile, und bieten gleichzeitig Anhaltspunkte, welche Gene unter welchen Bedingungen Gegenstand von biochemischen Analysen sein sollten.

Mikroarrays sind in der praktischen Infektiologie noch nicht wirklich etabliert, werden aber in der mikrobiellen Diagnostik und beim Screening von Medikamentenresistenzen als Alternativen oder komplementierende Verfahren zu etablierten Methoden getestet.

Diagnostische Mikroarrays in der Infektiologie

Im Wesentlichen gibt es zwei Anwendungsformen für Mikroarrays in der mikrobiologischen Diagnostik:

1. Pathogenspezifische DNA-Mikroarrays für den Nachweis und die Identifizierung von Mikroben auf dem Subspezies-, Spezies-, und höheren phylogenetischen Ebenen im Hochdurchsatzverfahren und
2. Genexpressions-Mikroarrays infizierter Zellen und Gewebe zur Charakterisierung klinisch signifikanter Stoffwechseleränderungen unter den Bedingungen der Infektion.

Praktisch interessiert hierbei vor allem die Definition der Mindestanzahl von Gengruppen mit signifikanten Änderungen des mRNA Expressionslevels im Hinblick auf eine Korrelation mit dem Infektionsstadium und einer eindeutigen Diagnose [9].

Genexpressionsstudien der letzteren Art stehen nicht allein, sondern müssen eigentlich immer im Kontext messbarer Proteinkonzentrationen gesehen werden. Dabei stellt sich oft heraus, dass mRNA- und Proteinkonzentrationen unabhängig voneinander mit dem Krankheitsprozess korreliert sind. Mit anderen Worten, das Genprodukt eines zellulären Gens dessen mRNA-Expression bei Infektion mit einem bestimmten Mikroorganismus signifikant und pathognomonisch hochreguliert ist, muss nicht unbedingt eine signifikante Rolle bei der Pathologie dieser Infektion spielen.

Geeignete Parameter könnten kostengünstig unter den Bedingungen des mikrobiologischen Labors untersucht werden. Solche Arrays werden in der Praxis allerdings noch nicht eingesetzt. Dies liegt vor allem an den hohen Kosten der Mikroarraytechnologie, die einen Einsatz in der praktischen Diagnostik zur Zeit wenig kosteneffizient machen. Obwohl die Herstellung von Mikroarraychips mittlerweile ein hochautomatisierter Prozess ist, liegen die Kosten für einen Genexpressionschip im Durchschnitt mehrerer Anbieter (Nimblegen, Affymetrix) bei umgerechnet etwa 750 € pro Chip.

Im Gegensatz dazu werden pathogenspezifische Mikroarrays bereits mit einigem Erfolg in der mikrobiologischen Diagnostik angewendet. Ein Beispiel ist der so genannte ViroChip®.

Entwickelt von Joe DeRisi an der Universität von Kalifornien in San Francisco in Zusammenarbeit mit NimbleGen, ist der ViroChip® der dritten Generation mit 22.000 Oligonukleotidsequenzen repräsentativ für ALLE publizierten Virusgenomsequenzen in der GenBank bestückt. Im Laufe der Entwicklung dieses Chip-Arrays stellte sich heraus, dass Oligonukleotidchips einfacher herzustellen sind als cDNA-Chips und bei einer Durchschnittslänge von 70 Nukleotiden (70mers) eine vergleichbare Spezifität aufweisen. Die Spezifität ist hierbei weniger von der Länge des Oligonukleotids sondern vielmehr von einer minimalen Kreuzreaktivität abhängig, die in Sequenzvergleichs-(BLAST-)analysen mit bekannten menschlichen Genomsequenzen ständig optimiert wird.

Der ViroChip® der dritten Generation wurde 2003 von den US Centers of Disease Control (CDC, Atlanta, Georgia) zur Identifizierung des SARS-Pathogens eingesetzt und identifizierte ein Virus der Familie Coronavirus innerhalb von 24 Stunden nach Zusendung der Untersuchungsproben vom CDC und damit lange vor den Ergebnissen mit differentieller PCR-Technologie arbeitender Arbeitsgruppen. Hybridisierende virale Gensequenzen konnten vom Mikroarray wie-

dergewonnen und sequenziert werden, was eine genaue phylogenetische Einordnung des neuen Pathogens erlaubte.

Der ViroChip® ist im Gegensatz zum pathogenspezifischen PCR-Nachweis und ähnlich wie der kulturelle Nachweis mikrobieller Erreger ein offenes Untersuchungsverfahren. Der ViroChip® funktioniert direkt mit Patientenmaterial, wobei sich häufig klinisch interessante Mehrfachinfektionen mit verschiedenen viralen (und bakteriellen) Infektionserregern herausstellen. Ein bakterieller und ein mykologischer Mikroarraychip sind in Entwicklung.

Diese Ergebnisse eröffnen das Studium synergistischer Effekte von Infektionen mit mehreren Erregern als neues infektiologisches Arbeitsgebiet. Solche Untersuchungen sind der Gegenstand mehrerer klinischer Studien in den USA.

Genotypische Resistenztestung mit Mikroarrays

Ein Beispiel für den Einsatz von Mikroarraychips bei der Hochdurchsatz-Testung von Medikamentenresistenzen ist der Namensvetter des ViroChip®'s, der Virochip® der Firma Biotherapix. Die Entwicklung von Medikamentenresistenzen ist ein Hauptmerkmal der HIV/AIDS-Therapie. HIV-Patienten beherbergen eine breitgefächerte Population von HI-Viren (Pseudo-Spezies), von denen einige bereits vor dem Einsatz antiviraler Medikamente spezifische Resistenzmutationen aufweisen. Die folgende Behandlung auch mit Kombinationstherapie (Hoch-Aktive Antiretrovirale Therapie: HAART) induziert keine Resistenzmutationen, sondern stellt lediglich einen Selektionsdruck auf die Gesamtpopulation dar, der zur vorwiegenden Vermehrung der „resistenten“ Virustypen führt und den Einsatz einer neuen Medikamentenkombination erfordert. Der Virochip® ist ein mikroarraybasiertes Prognosewerkzeug, das dem Kliniker einen Einblick in die genotypische Resistenzlage seines Patienten gibt. Der Virochip® erlaubt schnelle Probenverarbeitung, Identifizierung und Quantifizierung auch seltener Virussubpopulationen bei hoher Sensitivität und eine akkurate Genotypisierung. Sein Einsatz soll die antiretrovirale Therapie optimieren und Therapiekosten sparen. Das Spektrum nachweisbarer Genotypen ist schnell an veränderte Resistenztypen anpassbar. Der Virochip® v 4.0 wird zurzeit in klinischen Studien ausgewertet.

DNA-Mikroarrays leisten bereits einen wichtigen Beitrag in der Infektiologie. Hauptproblem bei ihrer Implementierung von Mikroarrays in der Infektiologie sind die hohen Kosten. Trotzdem werden mehrere kommerzielle Produkte zurzeit in umfassenden klinischen Studien getestet.

3. Jenseits des Genoms: Funktionelle Proteomanalysen in der Infektiologie (Proteomics)

Wie perfekt auch immer DNA-Mikroarrays und die dazugehörigen analytischen Werkzeuge werden, wichtige Fragestellungen in der Infektiologie deuten über die Sequenzierung von Genen und die Messung von mRNA Konzentrationen hinaus. Posttranslationale Veränderungen an mikrobiellen wie auch Wirtspoteinen, sind wichtige Aspekte vieler Erkrankungsprozesse und können nur mit proteinbiochemischen Methoden untersucht werden [5, 11]. Hier sind vor allem komplexe „Proteinadress/Verkehrssysteme“ (trafficking), selektive Interaktionen mit anderen Biomolekülen, Proteinen, Antikörpern, Medikamenten oder verschiedenen kleinen Liganden zu nennen.

Diese Fragestellungen können in Analogie zu den DNA-Mikroarrays durch parallele Untersuchung einer großen Zahl von Proteinen gleichzeitig in Protein-Mikroarrays bearbeitet werden.

Dabei sind so genannte capture-Moleküle an der Festphase gebunden und extrahieren Liganden aus komplexen Proteingemischen in wässriger Lösung, zum Beispiel biologischen Flüssigkeiten. Letztere sind den vorher besprochenen Methoden der Genomsequenzierung und DNA-Mikroarrays vollständig unzugänglich und daher eine Spezialdomäne der Proteomik.

Das Gebiet möglicher Proteinmikroarrays ist wegen seiner Substratvielfalt besonders unübersichtlich. Als Beispiele seien hier neben rekombinanten Proteinen und vor allem Peptiden, die in großem Umfang direkt auf einem Chip produziert werden können [10], neue capture-Moleküle wie Aptamere, Ribozyme, Teilmoleküle und modifizierte Bindeproteine genannt. Ein kurzer Exkurs in einige technischen Aspekte der Proteomik soll die Vielfalt der Methodik illustrieren.

Technische Aspekte moderner Proteomanalyse

Zwei klassische Verfahren der Proteinbiochemie sind die Standbeine der Proteomik: Die zweidimensionale Proteinelektrophorese und verschiedene Spielarten der Massenspektroskopie. Besonders in Kombination eignen sich beide sich auch für Hochdurchsatz-Untersuchungen. Ergänzt werden diese Standardmethoden durch „Two hybrid-Verfahren“ zur Hochdurchsatz-Evaluation möglicher Protein-Protein-Interaktionen, sowie Laser-gesteuerte Mikrodisektion zur Reduktion der Probenkomplexität. Ein „reverse-phase protein array“-Ansatz erlaubt es, das ganze Repertoire der Proteine eines Gewebes auf einem Proteinmikroarraychip zu immobilisieren. Untersuchungen des Phosphorylierungsstatus von Proteinen verschiedener Signalkaskaden in Subpopulationen menschlicher Gewebezellen werden hierdurch möglich. Phosphorylierung ist eine der möglichen posttranslationalen Proteinmodifikationen, die üblicherweise durch einfache Peptid-

oder Antikörper-capture-Proteinmikroarrays nicht erfasst werden. Zur Hochdurchsatz-Erfassung posttranslationaler Modifikationen sind moderne Proteinfraktionierungsmethoden unabdingbar. Die gelbasieren Methoden, wie 2D-PAGE, zur Fraktionierung nach Molekulargewicht, isoelektrischem Punkt, und eben posttranslationalen Modifikationen, sind trotz vieler Verbesserungen, wie immobilisierte pH-Gradienten (IPGs), differentielle in-gel-Elektrophorese (DIGE) und Präfraktionierung durch ‚zoom gels‘, zu ineffizient und werden zunehmend durch adaptierte Varianten der Flüssigkeitschromatographie/Kapillarelektrophorese und Kombination mit Hochdurchsatz-Massenspektrometrie (LC/MS/MS and capillary electrophoresis-MS/MS) ersetzt. Reduktion der Probenkomplexität vor der Analyse, durch Untersuchung von Proteinen aus spezifischen subzellulären Kompartimenten ist besonders auch zum Nachweis seltener Proteine unabdingbar.

Die Entwicklung von Mikroflüssigkeitssystemen (microfluidics) ist hier wegen der minimalen Proteinmengen notwendig und solche Systeme werden integriert mit Massenspektrometrie zum Proteinverdau und anschließender Identifizierung. In fraktionierungsunabhängigen Ansätzen werden auch Sektionen gefrorener Gewebe direkt auf matrixunterstützte Desorptions/Ionisations-(MALDI-)Platten aufgegeben und Massenspektren so direkt aus der klinischen Probe gewonnen.

Als letzte Methode sei hier das Aktivitäts-gesteuerte-Screening („activity-based screening“: ABS) erwähnt, das mithilfe von „activity based probes“ (ABP) zum Beispiel die Identifizierung von Bindungsstellen für Inhibitoren mehrerer spezifischer Proteasen in einem einzigen Experiment ohne die Notwendigkeit der Herstellung rekombinanter Enzyme erlaubt. ABPs leiten über in das neue Gebiet der chemischen Genetik, die sich mit der Identifizierung kleiner hochselektiver Funktionsinhibitoren in zellbasierten Experimenten befasst. Voraussetzung dafür sind robuste Zellassays und fokussierte Bibliotheken irreversibler Inhibitoren.

ABS Untersuchungsmethoden wurden erfolgreich bei der Charakterisierung der Zysteineproteasenaktivität und Inhibitorentwicklung bei *Plasmodium falciparum* eingesetzt und führten zur Identifizierung des Falcipain-1-spezifischen Inhibitors, YA29-Eps(S,S), eines neuen erfolgversprechenden Kandidaten für die Malaria-therapie. Eine der erfolgversprechendsten Einsatzmöglichkeiten von ABPs ist demzufolge die Suche nach spezifischen Enzyminhibitoren zur Therapie parasitärer Infektionen.

Auf diesem Hintergrund wird klar, dass die infektiologische Proteomik eine wichtige Rolle vor allem bei haploiden Organismen, wie der Protozoen *T. gondii* und *P. falciparum* spielen wird [4]. Die Proteomik erlaubt bei angemessener Empfindlichkeit die Anwen-

derung von Hochdurchsatz-Verfahren. Es wird erwartet, dass Proteomik einige der Begrenzungen konventioneller mikrobiologischer Ansätze, insbesondere bei der Untersuchung der temporären Regulation der Proteinexpression, nicht nur in ganzen Zellen oder Geweben, sondern auch in subzellulären Strukturen, in Proteinkomplexen und insbesondere in biologischen Flüssigkeiten, aufhebt. Die Rolle der Proteomik bei der Untersuchung biologischer Flüssigkeiten mit dem Ziel der Medikamentenentwicklung wird im nächsten Kapitel an einem Beispiel erläutert.

Jede infektiologische Proteomik ist abhängig von den Fortschritten bei der Proteomik des menschlichen Genoms. Ein vollständiger Überblick über Modifikationen und -interaktionen, sowie die subzelluläre Lokalisation menschlicher Proteine ist zurzeit und auch für die nähere Zukunft nicht absehbar. Zur Förderung der Proteomik wurde die „Human Human Proteome Organisation (HUPO, L3)“ gegründet. Die Ziele von HUPO sind global, transnational und international:

1. Konsolidierung nationaler und regionale Proteomorganisationen in eine weltweite Organisation;
2. Ausbildungsinitiativen zur Disseminierung von Proteomtechnologien;
3. Koordinierung öffentlicher Proteominitiativen (Serum/Plasmaproteom-, Leberproteomstudie) zur Charakterisierung spezifischer Gewebe und Zellproteome.

Alle Initiativen haben die Standardisierung der Proteominformation zur Erleichterung translationaler Forschung, das heißt vor allem der Medikamentenentwicklung zum Ziel.

4. Medikamentenentwicklung (Drug design)

Das große Interesse der Pharmaindustrie an der Proteomik zeigt sich in der verstärkten Implementierung von Proteomikprogrammen bei allen größeren Pharmaherstellern. Die Anwendung der Proteomik ist tatsächlich ganz besonders für die industrielle Umgebung mit ihrer logistischen Organisationsform und dem industrietypischen Verfahren des Hochdurchsatz-Screenings geeignet. Da überdies die meisten pharmazeutischen Wirkstoffe Target-Proteine binden, verspricht die Anwendung der Proteomik, zumindest theoretisch, eine überwältigende Flut neuer Target-Proteine und die Möglichkeit, die Wirkmechanismen und mögliche Nebenwirkungen sowohl unter vorklinischen als auch unter klinischen Bedingungen zu untersuchen. Die Proteomik in der Medikamentenentwicklung ist auch Ausdruck eines Trends zur Identifizierung von Faktoren, die die Pathogenese einer mikrobiellen Infektion bestimmen: durch Auswahl eines geeigneten Inhibitors für das pathophysiologische Target einfach die pathologischen Konsequenzen der Infektion zu verhindern. Die Elimination des Mikroorganismus wird vermieden. Dabei ist der Grundge-

danke, dass Therapien, die das Überleben der Mikrobe nicht direkt gefährden, vermutlich weniger häufig zu Medikamentenresistenzen führen.

Die Identifizierung natürlicher antimikrobieller Substanzen aus menschlichen Gewebeflüssigkeiten und marinem Probenmaterial ist schließlich das Spezialgebiet der Proteomik: Flüssigkeiten sind keiner anderen Hochdurchsatz-Methodik zugänglich.

Hier gibt es schon Beispiele erfolgreicher Wirkstoffsuchstrategien. Mehrere HIV-antivirale Peptide, so genannte Defensine, wurden unter Einsatz von Proteinmikrochips und Massenspektrometrie aus CD8-Zellkulturüberständen von HIV-„Longterm-Nonprogressors“ isoliert [16]. Bei der Suche nach körpereigenen antimikrobiellen Substanzen in einer aus dem Filtrat von 10.000 Litern menschlichen Dialyseplasmas gewonnenen Peptidbibliothek wurde vor kurzem VIRIP (Virus-Inhibitory Peptide), ein C-proximales Subpeptid des humanen α 1-Antitrypsin (α 1-AT) von 20-Aminosäureresten Länge mit einer HIV-spezifischen antiviralen Wirkung gefunden [7].

Peptidbibliotheken menschlicher Körperflüssigkeiten enthalten über eine Million verschiedener Peptide und kleiner Proteine und repräsentieren alle zirkulierenden Proteine mit einem Molekulargewicht unter 30 kDal [13]. Dazu zählen Chemokine, Defensine, Peptidhormone, und vermutlich eine große Zahl von anderen Peptiden mit antimikrobieller Aktivität (antimicrobial peptides – AMPs). Zwei marine AMPs, Hyastatin und Strongylocyne konnte man aus dem Blut von kleinen Spinnenkrabben (*Hyas araneus*) und aus der grünen Seegurke (*Strongylocentrotus droebachiensis*) isolieren [14]. Beide AMPs zerstören vor allem die Zellmembranen von gramnegativen und grampositiven Bakterienspezies.

Dadurch, wie auch in Folge von Craig Venters „Global Ocean Sampling (GOS) expedition“, wurden in den letzten Jahren zunehmend marine Organismen aus mikrofiltrierten (0,2–0,8 μ m) Wasserproben als vielversprechende Quelle neuartiger antimikrobieller Substanzen ins Visier genommen.

Die Wirkstoffe des „Goldenen Zeitalters“ der antimikrobiellen Wirkstoffforschung wurden zu über 50 % aus Bodenbakterien (vor allem Genus *Streptomyces*) isoliert und im industriellen Herstellungsprozess durch Fermentierung massenproduziert. Nach dem Erscheinen der ersten Antibiotikaresistenzen wurden beim mikrobiellen Screening viele Wirkstoffe wiederentdeckt, neue Wirkstoffe und Wirkmechanismen waren rar, und Wirkstoffentwicklung wurde vor allem durch chemische Modifikation vorhandener Wirkstoffe betrieben (chemically synthesizes small molecule libraries). Dies führte zur Aufgabe des mikrobiellen Screenings.

Aufgrund des spektakulären Versagens der semisynthetischen Wirkstoffe bei der Eindämmung der Resistenzepidemie hat man sich wieder an das Wirkstoff-

screening von Mikroorganismen erinnert. Aufgrund von Genomstudien weiß man heute auch, dass viele antimikrobielle Wirkstoffe unter Fermentationsbedingungen nicht in Erscheinung treten. So kommen jetzt die neuen Verfahren der Hochdurchsatz-Proteomik zum Einsatz. Hochdurchsatz-Screening von marinem Probematerial hat sich mittlerweile in ein eigenes Fachgebiet „marine bioprospecting“ entwickelt [L4]). Die Herausforderung ist hier, neue antimikrobielle Wirkstoffe mit Raten unter 1 in 10^7 Stämmen in einem Hintergrund von 2000 bekannten Wirkstoffen zu finden. Es wird angenommen, dass aufgrund des starken Verdünnungseffekts von Seewasser marine Wirkstoffe hochpotent sein müssen. Etwa 10 % der Gene mariner Organismen, zweimal mehr als bei entsprechenden Landorganismen, synthetisieren sekundäre Metaboliten, die Klasse zu der die meisten antimikrobiell wirksamen Substanzen gehören. Ein Beispiel hierfür ist Abyssomicin C, isoliert von *Verrucispora*, einer marinen Actinomycetes-Spezies. Abyssomicin C unterbricht die Folsäurebiosynthese durch Inhibition der als Substrat benötigten para-Aminobenzoensäure (pABA). Dies ist ein neues Wirkprinzip, der Stoffwechselweg existiert beim Menschen nicht. Leider wirkt es nur im grampositiven Bereich. Das Wirkprinzip eignet sich jedoch als Plattform zur Entwicklung neuartiger Antibiotika [12].

5. Vorsicht Computersimulation: Simulation biologischer Prozesse

Abschließend soll auch noch ein neues biologisches Fachgebiet erwähnt werden, die *in silico* oder computersimulierte Systembiologie, die möglicherweise bald das vorher besprochene Repertoire der Genomik ergänzen könnte [6]. Hier handelt es sich im Wesentlichen um die Entwicklung von mathematischen und Ingenieur-Modellen biologischer Prozesse. Wesentliche Methoden stammen aus der interdisziplinären Systemtheorie. Modellanalyse und virtuelle Experimente am Computer sollen mit realen Laborexperimenten verglichen werden. Besondere Ziele der Systembiologie sind die Suche nach wirksamen Medikamenten mit geringen Nebenwirkungen, Reduktion von Tierversuchen und eine schnellere und kostengünstigere Therapieentwicklung.

Das europäische Exzellenznetzwerk ENFIN (2005–2010, L1) ist ein Musterbeispiel in diesem Bereich. Dem biologischen Modell-Organismus (*in vivo*) wird ein mathematisches Modell (*in silico*) zur Seite gestellt, welches das Verhalten biologischer Systeme nachbilden und möglicherweise sogar vorhersagen kann.

Zusammenfassung und Ausblick

Im infektiologisch/genetischen Wettkampf „Mensch gegen Mikrobe“ führen die Mikroben durch ständige Veränderung, Vielfalt und „survival of the fittest“. Trotz erheblicher Investitionen in die Hightech-For-

schung, von der Genomanalyse zur Proteomik, werden von der Pharmaindustrie weiterhin nur wenige neue Antibiotika, Antiparasitika, antivirale Substanzen oder Impfstoffe entwickelt. Die neueste Forschungsrichtung, Systembiologie, soll mikrobielle Diagnostik und Medikamentenentwicklung durch Automatisierung revolutionieren. Das Ziel: Biologische Prozesse werden ganzheitlich am Computer simuliert, erstaunliche Datenmengen erzeugt mit dem Ziel, die Medikamentenentwicklung zu revolutionieren. Konkrete Ergebnisse fehlen hier aber noch [1].

Leider wird auch infolge der Schweinegrippe 2009 das reale Bedrohungspotential global sich ausbreitender Infektionserkrankungen heute von vielen wieder als unreal eingeschätzt.

Eine Bedrohung, die bakteriellen Antibiotikaresistenzen, ist aber sehr real. Es gibt bereits vollkommen resistente Bakterienstämme im gramnegativen Bereich [8]. Ein neues Füllhorn hochwirksamer antimikrobieller Substanzen hofft man in marinen Mikroorganismen zu finden. Das Hochdurchsatz-Screening mariner Organismen auf antimikrobielle Wirkstoffe wird zur Zeit industriell organisiert.

Weblinks

1. EU: ENFIN - an Experimental Network for Functional Integration: <http://www.enfin.org/page.php?page=partners#EMBL-BIRNEY>
2. Department of Energy-Genomics: <http://genomics.energy.gov/>
3. Human Human Proteome Organisation (HUPO): <http://www.hupo.org>
4. International Conference on Marine Bioprospecting: <http://www.bioprospect.no/>
5. NCBI genome database: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/genome>
6. TIGR Microbial Database: <http://www.tigr.org/tdb/mdb/>

Weiterführende Literatur

1. Chargaff E (1980) In praise of smallness- can we return to small science? Perspectives in Biology and Medicine 23:37
2. Daniel G, Gibson et al (2010) Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. Science 329:52–56
3. Diruggiero J, et al (2000) Evidence of recent lateral gene transfer among hyperthermophilic archaea. Mol Microbiol 38:684–693
4. Florens L et al (2002) A proteomic view of the Plasmodium falciparum life cycle. Nature 419: 520–526
5. Hanash S (2003) Disease proteomics. Nature 422: 226–232
6. Mauch K, Buziol S, Schmid JW, Reuss M (2002) Computer aided design of metabolic Networks. AIChE Symposium Series 98:82–91
7. Münch J, Ständker L, Adermann K, et al (2007) Discovery and Optimization of a Natural HIV-1 Entry Inhibitor Targeting the gp41 Fusion Peptide. Cell 129:263–275
8. Kumarasamy K, Toleman M, Walsh T et al (2010) Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India,

- Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases*.
9. Opinion (2002) Microarray standards at last. *Nature* 419:323
 10. Pellois JP et al (2002) Individually addressable parallel peptide synthesis on microchips. *Nature Biotechnol* 20: 922–926
 11. Petricoin EF, Zoon KC, Kohn EC, Barrett JC, Liotta LA (2002) Clinical proteomics: translating benchside promise into bedside reality. *Nature Rev Drug Discov* 1:683–695
 12. Riedlinger J, Reicke A, Zähner H, Krismer B, Bull AT, Maldonado LA, Ward AC, Goodfellow M, Bister B, Bischoff D, Süßmuth RD, Fiedler HP (2004). Abyssomicins, inhibitors of the para-aminobenzoic acid pathway produced by the marine *Verrucospora* strain AB-18-032. *J Antibiot (Tokyo)* 57:271–279
 13. Schulz-Knappe P, Schrader M, Standker L et al (1997) Peptide bank generated by large-scale preparation of circulating human peptides. *Journal of Chromatography* 776: 125–132
 14. Sperstada S, Hauga T, et al (2009) Hyastatin, a glycine-rich multi-domain antimicrobial peptide isolated from the spider crab (*Hya araneus*) hemocytes. *Molecular Immunology* 46:2604–2612
 15. Yooseph S, Sutton G, Rusch DB, Halpern AL, Williamson SJ, et al (2007) The Sorcerer II Global Ocean Sampling Expedition: Expanding the Universe of Protein Families. *PLoS Biol* 5: e16
 16. Zhang L et al (2002) Contribution of human-defensin 1, 2 and 3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor. *Science* 298: 995–1000

Hirnabszess

- ▶ Aggregatibacter
- ▶ Bacteroides
- ▶ Bilophila
- ▶ Citrobacter
- ▶ Eikenella
- ▶ Nocardia
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Phaeohyphomycetes
- ▶ Porphyromonas

Histoplasma capsulatum

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Cryptococcus capsulatus, *Posadasia capsulate*, *Torulopsis capsulatus*, *Histoplasma pyriforme*, *Histoplasma farciminosum*, *Histoplasma duboisii*.

Erregerspezies

Zur Gattung *Histoplasma* gehört die Spezies *Histoplasma capsulatum*. *H. capsulatum* hat zwei Varietäten: *H. capsulatum* var. *capsulatum* und *H. capsulatum* var. *duboisii*.

Taxonomie

Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Onygenaceae; Gattung: *Histoplasma*; Art: *H. capsulatum*, Teleomorphe: *Ajellomyces capsulatus* (*Emonsiella capsulata* Kwong-Chung) McGinnis und Katz.

Historie

Erste Fall- und Erregerbeschreibung von S. T. Darling 1905 in Panama, der den intrazellulär lokalisierten Organismus als neues Protozoon beschrieb. Erste Vermutung der Pilznatur 1912 durch H. de Rocha-Lima.

Von W. A. de Monbreun 1933 erstmals aus infiziertem Kind isoliert.

Morphologie

H. capsulatum ist ein dimorpher Pilz, der in Abhängigkeit von Temperatur und Umweltbedingungen entweder als Hyphomyzete oder als Hefe wächst.

Im Wirtsgewebe sind die ovalen, mehrfach knospenden Hefezellen von *H. capsulatum* var. *capsulatum* 2–4 µm, von *H. capsulatum* var. *duboisii* 12–15 µm groß. Die Tochterzellen sitzen mit schmaler Basis der Mutterzelle auf. Bei 24 °C produziert der Pilz septierte Hyphen mit kurzen Konidiophoren, die runde, dickwandige 8–14 µm große Makrokonidien mit fingerartigen Projektionen an der Oberfläche tragen. Daneben finden sich birnenförmige Mikrokonidien von 1–4 × 2–6 µm Durchmesser, die entweder direkt oder an kurzen Stielen der Hyphenzelle aufsitzen.

Genom

H. capsulatum hat ein Genom von ca. 3×10^7 bp und mindestens 7 Chromosomen. Klinische und Umweltisolate sind haploid, partiell diploid. Ein sexueller Vermehrungszyklus ist bekannt, weshalb die Zuordnung zu den Ascomyceten erfolgte.

Vermehrung

Die Vermehrung des Pilzes erfolgt asexuell durch sprossende Hefezellen sowie durch Hyphenzellen mit Mikro- und Makrokonidien. Daneben existiert ein sexueller Vermehrungszyklus.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Fähigkeit des Pilzes einen Wandel vom Saprophyten zum Pathogen zu vollziehen, ist entscheidend für sein Überleben im Wirtsorganismus. Dazu werden von der Pilzzelle verschiedene Faktoren produziert, die eine Anpassung an den jeweiligen Standort ermöglichen. Diese Virulenzfaktoren sind nur partiell identifiziert. Bekannt ist, dass bestimmte Genprodukte

nur während der pathogenen Phase vorhanden sind, beispielsweise das vom YPS3-Gen kodierte Zellwandprotein. Ein weiterer Zellwandbestandteil, das alpha-(1,3)-Glucan und die für dessen Synthese notwendige alpha-(1,4)-Amylase sind ebenfalls nur mit der pathogenen Phase assoziiert und gelten deshalb als Virulenzfaktoren. Die nach Aufnahme in die Luftwege in Hefezellen umgewandelten Mikrokonidien induzieren nun ihre eigene Phagozytose. Ein Überleben im Makrophagen ist möglich, da der Pilz den intrazellulären pH-Wert modulieren und sich vor degradierenden Enzymen und Sauerstoffradikalen schützen kann, z. B. mithilfe melaninähnlicher Substanzen. Für intrazelluläres Wachstum und Vermehrung entwickelt der Pilz Mechanismen, Eisen und Kalzium für die Biosynthese essenzieller Bestandteile zu akquirieren. Das Kalzium bindende Protein (CBP), welches in der Zellwand lokalisiert ist und sezerniert werden kann, ist deshalb ebenfalls ein essenzieller Faktor für Pathogenität.

Erkrankungen

1. Histoplasmose (var. capsulatum)

Histoplasmose nach Infektion mit *H. capsulatum* var. *capsulatum*.

Synonym(e)

Amerikanische Histoplasmose, Kleinzellige Histoplasmose, Klassische Histoplasmose, Darling's Disease.

Inkubationszeit

3–17 Tage, durchschnittlich 10 Tage nach Inhalation von Mikrokonidien.

Leitsymptome

Allgemeines grippeähnliches Krankheitsgefühl, Fieber, Kopfschmerz, trockener Husten, Thoraxschmerz, Muskelschmerzen.

Symptome

Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch oder symptomarm. Bei entsprechend hoher Infektionsdosis kann sich aber auch eine akute Infektion der oberen Luftwege entwickeln.

- Akute primäre Histoplasmose: Manifestiert sich grippeartige mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Halsschmerz, trockenem Husten, Thoraxschmerz, Fieber. Schwellung der mediastinalen und Hiluslymphknoten. Der Verlauf ist meist gutartig und selbstlimitierend.
- Chronisch pulmonale Histoplasmose: Die primäre Histoplasmose verläuft hier chronisch progredient. Über Jahre entwickeln sich Bronchiektasien, Kavernen und Ulzerationen an den Schleimhäuten. Histologisch finden sich Verkalkungen der nekrotischen Herde in Lunge, Lymphknoten und Milz (Coin-Lesions). Symptomatik und Verlauf der

chronisch pulmonalen Histoplasmose sind der Lungentuberkulose ähnlich.

- Disseminierte Histoplasmose: Geht einher mit einer deutlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Panzytopenie, Pneumonie, Hepatitis, Hepatosplenomegalie, generalisierter Lymphknotenschwellung, Endokarditis, Meningitis, Befall der Nieren und Nebennieren, Hautinfiltrationen und Schleimhautulzerationen im Verdauungstrakt. Die disseminierte Histoplasmose verläuft unbehandelt meist letal.

Pathophysiologie

Nach Inhalation keimen die Mikrokonidien oder kleinen Hyphenzellen in den Lungenalveolen zu Hefezellen aus. Sie persistieren in phagozytischen Zellen und können sich darin sogar vermehren, solange bis die zelluläre Abwehr greift. Bei Insuffizienz zellulärer Immunmechanismen, insbesondere bei erniedrigten T-Helferzellzahlen und dadurch beeinträchtigter Makrophagenaktivität, kommt es zur Dissemination der Pilze in andere Organsysteme, wobei stets das RES befallen ist.

Immunantwort

Die zelluläre Abwehr ist entscheidend. Die Sporen werden von Alveolarmakrophagen phagozytiert aber nicht abgetötet. Dazu müssen T-Helferlymphozyten die Makrophagen erst aktivieren. Eine humorale Immunantwort wird induziert, schützt jedoch nicht vor einer Reinfektion.

Differenzialdiagnose

Pulmonale Form: Tuberkulose, Infektion mit anderen dimorphen Pilzen (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides*), Infektionen mit anderen Erregern einer Pneumonie, insbesondere *Pneumocystis carinii*, Sarkoidose.

Disseminierte Form: Tuberkulose, Kryptokokkose, Blastomykose, Leishmaniose.

2. Histoplasmose (var. duboisii)

Histoplasmose nach Infektion mit *H. capsulatum* var. *duboisii*.

Synonym(e)

Großzellige Histoplasmose, Afrikanische Histoplasmose (in Afrika kommt allerdings ebenso var. *capsulatum* vor!).

Inkubationszeit

Bis 17 Tage, durchschnittlich 10 Tage nach Inhalation von Mikrokonidien.

Leitsymptome

Hautläsionen, Osteitis, Osteomyelitis.

Symptome

Nach meist asymptomatischer Lungenpassage bevor-

zugter Befall von Haut und Knochen. In der Haut manifestiert sich diese Form der Histoplasmose zunächst als subkutane Tumoren, die im Verlauf ulzerieren können und meist spontan ausheilen. Absiedelungen im Knochen finden sich bevorzugt in Rippen, Schädelknochen und langen Röhrenknochen: Osteolysen, Osteitis, Osteomyelitis. Diese lokalisierten Formen heilen meist aus. Eine Dissemination in andere Organsysteme ist selten und erfolgt meist im Rahmen einer Reaktivierung bei Immunsuppression.

Pathophysiologie

▶ Histoplasmose (var. capsulatum) (Erkrankung 1).

Immunantwort

Die zelluläre Abwehr ist entscheidend. Die Sporen werden von Alveolarmakrophagen phagozytiert aber nicht abgetötet. Dazu müssen T-Helferlymphozyten die Makrophagen erst aktivieren. Eine humorale Immunantwort wird induziert, schützt jedoch nicht vor einer Reinfektion.

Differenzialdiagnose

▶ Histoplasmose (var. capsulatum) (Erkrankung 1).

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Sputum, Bronchialsekret, BAL, Punktate, Exsudate, Biopsiematerial.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopischer und kultureller Nachweis: Anzucht des Erregers auf Spezialnährmedien (z. B. Hirn-Herz-Agar) über mehrere Wochen. Cave: Kulturen müssen unter L3-Bedingungen gehandhabt werden! PCR aus Direktmaterial führt schneller zum Ergebnis und wird im Konsiliarlabor durchgeführt.

Histologie: Nachweis intrazellulär lokalisierter 2–4 µm, bei *H. capsulatum* var. *duboisii* 12–15 µm großer hefeähnlicher Zellen.

Serologie: Antikörpernachweis mittels Immundiffusion oder Westernblot, im Akutstadium auch KBR.

Befund / Interpretation

Der mikroskopische/histologische Nachweis von intrazellulär lokalisierten Erregern sowie der Nukleinsäurenachweis sind pathognomonisch. Antikörpernachweise sind noch Monate bis Jahre nach Infektion positiv. Der Histoplasmin-Hauttest steht nicht mehr zu Verfügung.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine klinisch symptomatische pulmonale Infektion sollte mit Itraconazol oder Ketokonazol behandelt werden. Bei disseminierter Histoplasmose sollte die Therapie über mehrere Monate erfolgen. Bei schwerem Verlauf, insbesondere bei Immunsuppression, ist

Amphotericin B Mittel der Wahl. Bei AIDS-Patienten in Endemiegebieten wird eine lebenslange Suppressio-
notherapie z. B. mit Itraconazol empfohlen.

Resistenz

Unbekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

USA (mittlerer Westen), Zentral- und Südamerika, Karibik, Afrika, Indonesien, Australien.

Wirtsbereich / Reservoir

Mensch und breites Spektrum an Wirbeltieren. Fledermäuse erkranken, Vögel sind nur besiedelt.

Risikogruppen

Bewohner von und Touristen in Endemiegebieten, Höhlengänger (Fledermausbrutstätten), Landarbeiter, Immunsupprimierte (insbesondere AIDS-Kranke).

Transmission / Vektoren

Inhalation von Konidien. Keine Übertragung von Mensch zu Mensch.

Prävention / Impfstoffe

Eine spezifische Prophylaxe ist nicht möglich. Expositionsprophylaxe und Langzeitsuppressionstherapie für Immunsupprimierte.

Ausbruchsmanagement

Nationale Surveillance-Programme erfassen Infektionen in Endemiegebieten.

Meldepflicht

Keine. Der Pilz gehört jedoch zur Risikogruppe 3.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlabor: Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, FG212, D-13353 Berlin
- National Centers for Disease Control, Mycotic Diseases Branch, Atlanta, GA 30333, USA.

Web-Adressen

- http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/histoplasmosis_g.htm
- <http://hivinsite.ucsf.edu>

Schlüsselliteratur

1. Darling ST (1909) The morphology of the parasite (*Histoplasma capsulatum*) and the lesions of histoplasmosis, a fatal disease of tropical America. *J Exp Med* 11:515–530
2. de Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn, vol 1. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands
3. Li R, Ciblak MA, Nordoff N, Pasarell L, Warnock DW, McGinnis MR (2000) In vitro activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* and *Histoplasma capsulatum*. *Antimicrob. Agents Chemother* 44:1734–1736

4. Lortholary O, Denning DW, Dupont B (1999) Endemic mycoses: a treatment update. *J Antimicrob Chemother* 43:321–331
5. Sebghati TS, Engle JT, Goldman WE (2000) Intracellular parasitism by *Histoplasma capsulatum*: Fungal virulence and calcium dependence. *Science* 290:1368–1372

Histoplasmose

- ▶ *Histoplasma capsulatum*

HIV

- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)

Holzbock

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

HTLV

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

HTLV-1-assoziierte Myelopathie (HAM)

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

Humane ewingii Ehrlichiose (HEE)

- ▶ Ehrlichia

Humane granulozytäre Anaplasmose (HGA)

- ▶ Ehrlichia

Humane granulozytäre Ehrlichiose (HGE)

- ▶ Ehrlichia

Humane Immundefizienzviren (HIV)

FRANK KIRCHHOFF

Erreger

Synonym(e)

Bis 1986 auch als Lymphadenopathie-assoziiertes Virus (LAV) oder – fälschlicherweise – als Humanes T-Zell Leukämievirus Typ III (HTLV-III) bezeichnet.

Erregerspezies

Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1 und Typ 2 (HIV-1, HIV-2)

Taxonomie

HIV-1 und HIV-2 gehören zur Gattung der Lentiviren und der Unterfamilie *Orthoretrovirinae* innerhalb der Familie der *Retroviridae*. Affenimmundefizienzviren (SIV), die mit HIV eng verwandt sind, wurden in etwa 40 afrikanischen Affenarten entdeckt. HIV-1 stammt ursprünglich aus Schimpansen und Gorillas und die Gruppen M, N, O und P sind auf unabhängige Übertragungen zurückzuführen. Im Gegensatz dazu stammt HIV-2 aus der Rauchgrauen Mangabe und wurde mindestens siebenmal auf den Menschen übertragen. Lentiviren findet man in zahlreichen Tierarten, z. B. Rindern (BIV), Pferden (EIAV), Katzen (FIV), Schafen (Maedi-Visna-Virus) und Ziegen (CAEV). In diesen Wirten führen sie zu chronischen, langsam verlaufenden Erkrankungen, die häufig mit Immundefizienz, Arthritis und Enzephalopathien assoziiert sind.

Historie

Die Symptome der Erkrankung wurden erstmals 1981 von amerikanischen Forschern beschrieben und 1982 vom Center of Disease Control unter dem Namen Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) zusammengefasst. HIV-1, der Haupterreger von AIDS, wurde 1983 im Labor von Luc Montagnier in Paris entdeckt, der dafür 2008 zusammen mit seiner Mitarbeiterin Françoise Barré-Sinoussi den Nobelpreis erhielt. Das Virus wurde von seinen französischen Entdeckern zunächst als Lymphadenopathie-assoziiertes Virus (LAV) bezeichnet und erhielt dann 1986 den Namen Humanes Immundefizienzvirus (HIV). Von zwei amerikanischen Arbeitsgruppen wurden 1984 ähnliche Viren isoliert. Die Isolate von Jay Levy (San Francisco) stammten aus AIDS-Patienten, während es sich bei dem von der Arbeitsgruppe um Robert C. Gallo isolierten Virus um das bereits zuvor von den Franzosen beschriebene Isolat LAV-1 handelte. HIV-2 wurde 1986 ebenfalls von einer französischen Arbeitsgruppe aus einem westafrikanischen Patienten isoliert. Phylogenetische Untersuchungen belegen, dass der Haupterreger von AIDS, HIV-1 M (major), in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts vom Schimpansen auf den Menschen übertragen wurde.

Morphologie

Die Viruspartikel haben einen Durchmesser von etwa 100–150 nm und sind von einer Lipoproteinhülle umgeben, die von der Wirtszelle stammt und in die das trimäre virale Transmembranprotein gp41 eingelagert ist. Das äußere Hüllprotein gp120 ist nicht kovalent an das gp41 gebunden und kann leicht freigesetzt werden (shedding). Da die Hülle des Virus aus der Membran der Wirtszelle stammt, enthält sie auch zelluläre Proteine, z. B. Klasse I und II HLA-Moleküle sowie Adhäsionsproteine. Nach innen ist die virale Membran mit

dem p17-Matrixprotein ausgekleidet, das sowohl mit dem gp41 als auch mit dem konischen Kapsid interagiert. Das kegelförmige Kapsid besteht aus dem p24„Core“-Antigen und enthält das diploide virale RNA-Genom, welches mit dem Nukleoprotein assoziiert ist, sowie einige essenzielle Enzyme, die Reverse Transkriptase (RT), die Integrase und die Protease sowie eine spezielle tRNA (tRNA^{Lys3}), die als Primer bei der reversen Transkription dient.

Genom

Das HIV-1-Genom besteht aus zwei +ssRNA Strängen von je etwa 9,4 kb. Nach dem Umschreiben der ssRNA in dsDNA und der Integration in das Wirtszellgenom wird es als „Provirus“ bezeichnet und von den LTRs (Long Terminal Repeats) flankiert. Obwohl beide LTRs weitgehend identische Sequenzen haben, üben sie unterschiedliche Funktionen aus; die 5'LTR dient als viraler Promotor, die 3'LTR enthält das Polyadenylierungssignal. Das HIV-Genom ist, im Vergleich zu anderen Retroviren, ungewöhnlich komplex und umfasst neben den Genen *gag* (*group antigen*: Kapsid [p24], Matrix- [p17] und Nukleokapsidproteine [p9, p6]), *pol* (*polymerase*: Reverse Transkriptase [p55, p63], Protease [p15], Integrase [p11]), *env* (*envelope*: Transmembranprotein [gp41] und äußeres Hüllprotein [gp120]), die bei allen Retroviren vorkommen, noch sechs weitere: *tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* und *nef*. Im Gegensatz zu HIV-1 besitzt HIV-2 kein *vpu*-, sondern ein *vpx*-Gen. Tat bindet zusammen mit zellulären Faktoren, wie z. B. Cyclin T1, an das TAR-Element (Trans-acting Responsive Element) am 5'Ende der viralen mRNA und verstärkt deren Transkription und Elongation. Das Rev-Protein bindet an eine komplexe Schleife im Bereich des *env*-Gens, das Rev Response Element (RRE), und transportiert virale RNAs aus dem Nukleus in das Zytoplasma. Da nur einfach oder ungespleißte virale RNAs, die für Gag, Pol und Env kodieren, nicht jedoch die doppelt gespleißten RNAs, welche für die regulatorischen Proteine kodieren, das RRE enthalten, verschiebt Rev die Expression von der frühen (Nef, Tat, Rev) zur späten (genomische RNAs, Strukturproteine) Phase des viralen Vermehrungszyklus. Vif (viral infectivity factor) blockiert den zellulären Restriktionsfaktor APOBEC-3G/CEM15, eine Cytosindeaminase; Vpr (viral protein R) arretiert den Zellzyklus in der G2/M Phase und erhöht die Infektion sich nicht teilender Zellen; Vpu (viral protein U) erhöht die Freisetzung viraler Partikel durch Ausschalten des zellulären Restriktionsfaktors „Tetherin“ und führt zum Abbau des CD4 Rezeptors. Nef (*negative factor*) inhibiert die MHC-Antigenpräsentation, entfernt CD4 von der Zelloberfläche, moduliert die T-Zellaktivierung und steigert die virale Infektiosität.

Vermehrung

Der Vermehrungszyklus von HIV ist ein komplexer mehrstufiger Prozess. Er beginnt mit der Bindung des

gp120 an den CD4-Rezeptor. Diese Interaktion induziert Konformationsveränderungen, welche die Interaktion des CD4/gp120-Komplexes mit einem Chemokinrezeptor, entweder CCR5 oder CXCR4 (bei etwa 50 % der HI-Viren aus AIDS-Patienten), ermöglichen. Anschließend kann das hydrophobe Fusionspeptid am N-Terminus des gp41 in die Zellmembran inseriert werden. Das trimäre gp41 enthält zwei helikale Bereiche, die miteinander interagieren und so die Fusion zwischen der viralen und zellulären Membran vermitteln können. Nach dem Eintritt in das Zytoplasma der Wirtszelle wird die virale RNA durch die RT in lineare dsDNA umgeschrieben und anschließend durch die Integrase in das zelluläre Genom integriert. Zunächst werden doppelt gespleißte mRNAs gebildet, die für Tat, Rev und Nef kodieren. Später werden einfach oder ungespleißte mRNAs transkribiert, die entweder die Env- oder Gag-Pol-Vorläuferproteine kodieren oder als genomische RNA in die Viruspartikel verpackt werden. Das Env-Vorläuferprotein wird durch zelluläre Enzyme in gp120 und gp41 gespalten und das große Gag-Pol-Vorläuferprotein durch die virale Protease p15 in die funktionellen Strukturproteine und Enzyme prozessiert. In einem komplexen Prozess lagern sich dann die viralen Proteine und RNA an der Zellmembran zusammen, und schließlich werden neue Viruspartikel in einem Prozess, der als „budding“ bezeichnet wird, von der Zelloberfläche freigesetzt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

HIV infiziert CD4⁺-T-Helferzellen und führt zum Verlust dieser Zellen und damit der Immunkompetenz. Ob die CD4⁺-T-Zellen hauptsächlich direkt durch die Virusinfektion oder indirekt durch „By-stander“-Effekte zerstört werden, ist kontrovers und wahrscheinlich sind beide Mechanismen relevant. Aktuelle Untersuchungen belegen, dass bereits während der akuten Phase der Infektion die Mehrzahl der Gedächtnis-T-Zellen zerstört wird und dass eine chronische starke Aktivierung des Immunsystems mit der Progression zu AIDS korreliert. Das Fortschreiten der Erkrankung variiert; etwa 5 % der HIV-1 Infizierten entwickeln AIDS innerhalb von 2 Jahren, etwa 2 % zeigen auch nach 15 Jahren keine Immundefizienz. Eine Vielzahl von Faktoren bestimmt diese unterschiedlichen Infektionsverläufe. So sind einige Langzeit asymptomatische Personen mit abgeschwächten *nef*-defekten Immundefizienzviren infiziert. Andere nicht progredierende HIV-1-Infizierte zeigen genetische Polymorphismen, die die Expression der Korezeptoren beeinflussen oder protektive HLA-(Human Leukocyte Antigen) Allele besitzen. Bemerkenswerterweise scheinen Affenimmundefizienzviren in ihren natürlichen Wirten keine Erkrankung zu verursachen. Dies könnte u. a. daran liegen, dass die *nef*-Gene der meisten Affenviren, im Gegensatz zu denen von HIV-1, die Aktivierung von infizierten Helfer-T-Zellen blockieren und so die schädliche chronische Hyperakti-

vierung des Immunsystems verhindern. Die hohe Variabilität von HIV ist ebenfalls wichtig für die Pathogenese von AIDS. Zum einen verhindert das Auftreten immer neuer Varianten, auch als Quasispezies bezeichnet, die Eliminierung des Virus durch das Immunsystem. Zum anderen kann sich die Viruspopulation optimal an die Bedingungen im jeweiligen Wirt anpassen. So treten in etwa 50 % aller AIDS-Patienten HIV-1-Varianten auf, die zusätzlich zu CCR5 auch CXCR4 benutzen können. Ohne Therapie ist das Auftreten dieser als X4-trope oder SI (Synzytium induzierenden) HIV-1 Isolate mit rascher Progression zu AIDS assoziiert.

Erkrankung

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)

Synonym(e)

Erworbenes Immundefektsyndrom.

Inkubationszeit

Im Rahmen der Primärinfektion können nach ein bis vier Wochen grippeähnliche Symptome auftreten. Die weitgehend symptomfreie Inkubationszeit beträgt bei HIV-1 etwa 8–10 Jahre, bei HIV-2 etwa doppelt so lang. Sie variiert allerdings stark. Einige HIV-1-Infizierte entwickeln AIDS innerhalb von 2 Jahren, andere zeigen auch 15 Jahre nach der Primärinfektion keine Anzeichen einer Immundefizienz.

Symptome

Im Wesentlichen verläuft die HIV-Infektion in vier Phasen:

1. Akute Phase (0–6 Wochen): Das Virus breitet sich innerhalb weniger Tage im lymphatischen Gewebe aus und etwa 10–20 Tage nach der Primärinfektion erreicht die Viruslast im Plasma und in anderen Körperflüssigkeiten ein Maximum. Während dieser Phase der Infektion ist der Patient seronegativ, kann das Virus jedoch sehr effektiv übertragen. Etwa 1–4 Wochen nach der Infektion können grippeähnliche Symptome wie Fieber, Ausschlag, Nachtschweiß, geschwollene Lymphknoten, Durchfall, Schluckbeschwerden, Übelkeit und in seltenen Fällen Symptome einer flüchtigen Meningoenzephalitis auftreten. Bei vielen Patienten sind die Beschwerden schwach oder gar nicht vorhanden, sodass nur etwa 40 % der akut HIV-Infizierten einen Arzt aufsuchen. Trotz des relativ milden klinischen Verlaufs kommt es bereits während dieser frühen Phase zu massiven Veränderungen in den lymphatischen Geweben, in denen etwa 80 % aller Gedächtnis-T-Zellen innerhalb weniger Tage zerstört werden.
2. Latenz- oder asymptomatische Phase: Dieses klinisch weitgehend symptomfreie Stadium dauert meist 6–8 Jahre, wobei die Zeitdauer stark variiert. In einigen Fällen können Lymphknotenschwellungen auftreten. Die HIV-Infektion kann durch Anti-

körpernachweis oder Bestimmung der viralen RNA im Blutplasma nachgewiesen werden. Obwohl dieser Zustand äußerlich stabil erscheint, findet in den meisten Infizierten eine effektive Virusvermehrung statt, die zur Folge hat, dass eine große Anzahl von CD4⁺-T-Helferzellen laufend zerstört wird und ersetzt werden muss.

3. Symptomatische Phase oder ARC-Stadium (AIDS-related complex): Die Zahl der CD4⁺-T-Helferzellen ist etwas abgesunken und es treten ähnliche Beschwerden wie in der akuten Phase auf, die jedoch nicht mehr zurückgehen, z. B. leichtes Fieber, chronische Müdigkeit sowie Schwäche, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Durchfall und kleinere Infektionen. Ferner sind Lymphknotenschwellung vor allem am Hals, Unterkiefer sowie in den Leisten und Achselhöhlen typisch.
4. AIDS: Das Vollbild von AIDS ist durch eine stark herabgesetzte zelluläre Immunität charakterisiert. Die Zahl der T-Helferzellen ist von ursprünglich etwa 1000/μl auf weniger als 200/μl Blut abgesunken. Aufgrund des defekten Immunsystems können sonst harmlose ubiquitäre Erreger zu lebensbedrohlichen, so genannten opportunistischen, Infektionen führen. Charakteristisch sind beispielsweise Pneumonien durch *Pneumocystis jirovecii* (früher *P. carinii*), Ösophagitiden durch *Candida albicans*, durch Toxoplasmen verursachte zerebrale Abszesse, Infektionen durch Herpes-simplex-Viren und Reaktivierungen von Zytomegalievirus-Infektionen mit unterschiedlicher Lokalisation (Auge, Lunge, Darm). Weiterhin kann es zu Krebserkrankungen kommen. Häufig sind Kaposi-Sarkome, die nicht wie die klassische Form nur kutan auftreten, sondern häufig auch den Gastrointestinaltrakt, das lymphoretikuläre System und die Lungen befallen und Tumoren des Lymphsystems (B-Zell-Lymphome). Da der Organismus opportunistischen Erregern relativ hilflos ausgesetzt ist, sind die Krankheitsbilder von enormer Vielfältigkeit.

Klassifikation der Erkrankung: Es gibt mehrere Systeme zur Einstufung der HIV-Infektion. Das gebräuchlichste ist die CDC-Klassifikation. Sie unterscheidet drei klinische Kategorien (A: asymptomatisches Stadium; C: AIDS und B: HIV-Infizierte mit Krankheitssymptomen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind) und drei CD4-Zellzahlbereiche (1: ≥ 500 ; 2: 200–499 und 3: 200 CD4⁺-T-Zellen/μl Blut). Ein Patient mit einem Kaposi-Sarkom und 250 CD4⁺-T-Zellen/μl würde daher unter dem Stadium C2 eingestuft.

Pathophysiologie

HIV vermehrt sich fast ausschließlich in lymphatischen Geweben, z. B. in Lymphknoten, in den Peyer'schen Plaques des Magen-Darmtraktes, Thymus und Milz. Zunächst ist ein großer Teil der Viruspartikel an das

Netzwerk der follikulären dendritischen Zellen in den Keimzentren der Lymphknoten gebunden (Trapping). Im späten Stadium der Infektion ist die Architektur der lymphatischen Gewebe zerstört und durch fibrotisches Gewebe ersetzt. Eine Reihe von direkten und indirekten Mechanismen soll zum Verlust der CD4⁺-T-Zellen und zur Zerstörung des lymphatischen Gewebes beitragen, u. a. die Induktion des programmierten Zelltods durch sekretierte virale Proteine, die Eliminierung infizierter Zellen durch zytotoxische T-Zellen, Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität und natürliche Killerzellen, Autoimmunantworten und der aktivierungsinduzierte Zelltod infizierter Zellen. Auch CD8⁺ zytotoxische T-Zellen werden durch „Bystand“-Effekte eliminiert.

Immunantwort

Die meisten HIV-Infizierten entwickeln starke unspezifische (innate) und adaptive (zelluläre und humorale) Immunantworten, die jedoch nicht in der Lage sind, das Virus zu eliminieren. Während der akuten Phase werden durch Interferon antivirale Faktoren induziert, die HIV jedoch durch seine akzessorischen Vif-, Vpu- und (wahrscheinlich) Vpr-Proteine unwirksam machen kann. Zytotoxische T-Zellen sind etwa 2–3 Wochen nach der Infektion nachweisbar und tragen zur Reduktion der Viruslast nach der akuten Phase der Infektion bei. Antikörper werden nach etwa 1 Monat gebildet, sind jedoch aufgrund der hohen Variabilität der Viren kaum in der Lage, deren Vermehrung wirksam einzudämmen. Nur in Einzelfällen führt eine zelluläre Immunantwort, die gegen hoch konservierte Virusepitope gerichtet ist, zur wirksamen Kontrolle und zum asymptomatischen Infektionsverlauf. Meist hat die chronische Hyperaktivierung des Immunsystems durch die HIV-Infektion und die damit verbundene fortlaufende Zerstörung von T-Helferzellen zur Folge, dass die Regenerationskapazität des Immunsystems nach einigen Jahren erschöpft ist und es zusammenbricht. Mit der HIV-Infektion sind zahlreiche immunologische Störungen verbunden, z. B. verminderte Aktivität von T-Helfer- und NK-Zellen sowie Veränderungen in den Zytokinprofilen.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist abzuklären, ob möglicherweise eine andere Ursache für einen zellulären Immundefekt vorliegt. Immundefekte können angeboren sein (z. B. DiGeorge-, Nezelof-, Louis-Bar- oder Wiskott-Aldrich-Syndrom, SCID) oder durch Medikamente (z. B. Glukokortikoide, Zytostatika), Tumoren (Leukämien, Morbus Hodgkin, NHL) und durch andere Faktoren (z. B. Mangelernährung) verursacht werden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterial dienen EDTA- oder Zitrat-Blut und Serum.

Diagnostische Verfahren

Die derzeit üblichen HIV-Tests beruhen entweder auf dem Nachweis von Antikörpern gegen das Virus oder auf dem direkten Virusnachweis. Um den Verdacht auf eine HIV-Infektion zu überprüfen, wird meist zunächst ein ELISA-Suchtest durchgeführt, der gegen HIV-1 und HIV-2 gerichtete Antikörper nachweist. Allerdings dauert es nach der Primärinfektion etwa 4 Wochen, z. T. auch bis zu 3 Monate, bis der HIV-Infizierte genügend Antikörper für einen positiven Nachweis gebildet hat. Danach sind HIV-spezifische Antikörper lebenslang vorhanden. Diese „diagnostische Lücke“ ist auch deswegen von Bedeutung, weil die Viruslast während der akuten Phase der Infektion sehr hoch ist und der Erreger besonders effektiv übertragen werden kann. Die aktuell verwendeten Suchtests der so genannten „vierten Generation“ weisen deshalb nicht nur HIV-Antikörper, sondern auch das p24-Kapsidantigen nach und werden daher als Kombinationsuchtests bezeichnet. Das p24-Antigen ist bereits etwa 7–14 Tage nach einer HIV-Infektion nachweisbar und erlaubt es, die diagnostische Lücke zu verkürzen. In den USA ist seit 2004 auch ein Schnelltest, der HIV-Antikörper im Speichel mit einer Zuverlässigkeit von etwa 99 % innerhalb von 20 Minuten nachweist, zur Diagnose der HIV-Infektion zugelassen.

Um die Indikation und den Erfolg der antiretroviralen Therapie zu überprüfen, wird die Viruslast, also die Menge an Virus, im Blutplasma meist mittels quantitativer RT-PCR bestimmt. Bei hoher Viruslast unter Therapie sollten Resistenztests durchgeführt und gegebenenfalls die Wirkstoffkombination umgestellt werden. Eine diagnostische Besonderheit liegt bei Neugeborenen von HIV-infizierten Müttern vor. Sie sind aufgrund der diaplazentar übertragenen maternalen Antikörper zunächst immer seropositiv. Deswegen muss die Überprüfung einer möglichen HIV-Transmission durch direkten Virusnachweis (RT-PCR) erfolgen.

Befund / Interpretation

Bei positivem Suchtest wird zur Bestätigung immer ein Westernblot durchgeführt, der Antikörper gegen einzelne virale Proteine nachweist. Fällt der Westernblot negativ aus (d. h. es wurden keine HIV-Antikörper nachgewiesen), ist zusätzlich die Durchführung eines sensitiven p24-Antigentests oder einer HIV-PCR notwendig. Bei positivem Bestätigungstest wird eine zweite unabhängige Probe untersucht, um Verwechslungen auszuschließen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Derzeit sind mehr als 25 Medikamente, die sich in sechs Wirkstoffklassen einteilen lassen, zur Therapie der HIV-Infektion zugelassen. Dabei handelt es sich um Inhibitoren der viralen Reversen Transkriptase (NRTIs oder „Nukes“: Nukleosid- und Nukleotidana-

loga, z. B. AZT, 3TC, DDC, ABC, FTC, Tenofovir und NNRTIs: nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, z. B. Etravirin, Efavirenz und Nevirapin), der Protease (PIs, z. B. Fosamprenavir, Atazanavir, Darunavir, Saquinavir, Lopinavir und Nelfinavir) und des viralen Transmembranproteins gp41 (T20, Enfuvirtide), welches für die Fusion der viralen und zellulären Membran und somit den Eintritt des Virus in die Zelle essentiell ist. Seit Kurzem stehen auch Integrase-Inhibitoren (z. B. Raltegravir), die den Einbau der viralen Erbinformation in die zelluläre DNA verhindern, sowie CCR5-Antagonisten (z. B. Maraviroc), die die Bindung von HIV an diesen Korezeptor verhindern, für die Therapie der HIV-Infektion zur Verfügung. Aufgrund der hohen Variabilität von HIV-1 können sich rasch Resistenzen entwickeln. Um dies zu verhindern, wird die Therapie mit einer Kombination von mindestens drei Virostatika durchgeführt und als „highly active antiretroviral therapy“ (HAART) bezeichnet. HAART hat die Lebensdauer von HIV-Infizierten deutlich verbessert. Trotzdem gibt es auch Nachteile, z. B. kommt es nicht zur Eradikation des Virus und es müssen dauernde hohe Wirkspiegel erreicht werden, um Resistenzen zu verhindern. Die Medikamente müssen somit sehr diszipliniert eingenommen werden, wenn sie wirksam bleiben sollen. Weiterhin haben sie derzeit oft schwere Nebenwirkungen und stehen weltweit nur einer Minderheit der HIV-Infizierten zur Verfügung. Informationen zum sinnvollen Beginn der Behandlung und zur Wahl der Kombinationen finden sich in den „Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion“, die unter Koordination der DAIG laufend aktualisiert werden.

Resistenz

HIV kann sich aufgrund der hohen Fehlerrate der viralen Reversen Transkriptase (etwa 1 Fehler pro 1.000 Nukleotiden), der sehr kurzen Generationszeit des Virus (etwa 2 Tage) und der großen Anzahl an Viruspartikeln (bis zu 10^{11} in manchen AIDS-Patienten) extrem rasch verändern und Resistenzen gegen alle verfügbaren Medikamente entwickeln. Verhindert werden kann dies nur durch die disziplinierte Einnahme eines Medikamentencocktails (HAART). Problematisch ist, dass resistenzvermittelnde Mutationen oft auch die Sensitivität gegenüber anderen Medikamenten der gleichen Wirkstoffgruppe herabsetzen (Kreuzresistenz) und zunehmend Virusvarianten übertragen werden, die bereits gegen verschiedene Medikamente unempfindlich (multiresistent) sind. Veränderungen, die zur Resistenz führen, beeinträchtigen zunächst häufig die virale „Fitness“ und somit wahrscheinlich auch die Pathogenität. Allerdings scheinen später häufig Mutationen in anderen Bereichen diese Abschwächung wieder zu kompensieren. Bei nachweisbarer Viruslast unter HAART kann Resistenz entweder genotypisch durch den Nachweis charakteristischer Mutationen oder phänotypisch durch Messung der Emp-

findlichkeit des Patientenvirus gegenüber verschiedenen Substanzen in Zellkultur bestimmt werden.

Epidemiologie

Verbreitung

Der Haupterreger von AIDS, HIV-1 Gruppe M (engl. für major), hat sich weltweit ausgebreitet und mittlerweile etwa 60 Millionen Menschen infiziert, von denen etwa 20 Millionen an AIDS verstorben sind. Etwa 90 % der derzeit etwa 33 Millionen HIV-1 Infizierten (die Hälfte Frauen) leben in Entwicklungsländern, insbesondere in Schwarzafrika. Ursprünglich ist HIV-1 M wahrscheinlich auf ein einziges Übertragungsereignis von SIVcpz-infizierten Schimpansen auf den Menschen zurückzuführen, das etwa um 1940 in Afrika stattfand. Derzeit wird HIV-1 M in 10 Subtypen (A–J) unterteilt. Weiterhin wurden zahlreiche rekombinante Viren nachgewiesen. Die Subtypen unterscheiden sich nach dem bisherigen Kenntnisstand nicht in ihrer Virulenz, haben sich jedoch geografisch sehr unterschiedlich ausgebreitet. In Schwarzafrika findet man alle Subtypen, in den USA und Europa hauptsächlich den Subtyp B. Die HIV-1-Gruppen O (engl. für outlier), N (non-M, non-O) und P sind auf unabhängige Übertragungsereignisse zurückzuführen, wobei die letzteren wahrscheinlich ursprünglich aus SIVgor-infizierten Gorillas stammen. Alle drei Gruppen haben sich wesentlich ineffektiver ausgebreitet als HIV-1 M. Viren der Gruppe O haben einige zehntausend Menschen, vor allem in Westafrika infiziert, vereinzelte Fälle wurden auch in Europa und den USA identifiziert, HIV-1 N- und P-Infektionen wurden wenigen Fällen nachgewiesen. Von den sieben HIV-2-Subtypen haben sich nur A und B in der menschlichen Population, hauptsächlich in Westafrika, ausgebreitet. Insgesamt ist HIV-2 weit weniger verbreitet als HIV-1. Hinsichtlich der HIV-Prävalenz unterscheidet man Länder mit (i) gleichbleibend niedriger Inzidenz (USA, Westeuropa), (ii) hoher Inzidenz (Zentralafrika) und (iii) derzeit relativ niedriger, aber stark ansteigender Inzidenz (Südostasien; Südamerika). In Deutschland leben derzeit etwa 63.500 Menschen mit einer HIV-Infektion, etwa 3.000 Personen haben sich 2008 neu mit HIV infiziert.

Wirtsbereich / Reservoir

HIV-1 und HIV-2 infizieren neben dem Menschen ihre ursprünglichen Wirte, den Schimpansen bzw. die Rauchgraue Mangabe. Während HIV-1 sehr wirtsspezifisch ist, infizieren HIV-2 und das entsprechende SIVirus auch asiatische Makaken und führen in diesen zu einer AIDS-ähnlichen Erkrankung. Mittlerweile wurden SI-Viren in etwa 40 Affenarten in Schwarzafrika nachgewiesen und es kam anscheinend zu zahlreichen zoonotischen Übertragungen. Aktuelle Ergebnisse zeigen, dass Menschen und andere Säugetiere spezifische Verteidigungsmechanismen gegen Retroviren entwickelt haben. Die Fähigkeit von HIV und

SIV diese so genannten zellulären „Restriktionsfaktoren“ auszuschalten, ist häufig Spezies-spezifisch und ein wichtiger Grund dafür, dass SIVs nur von Schimpansen, Gorillas und Mangabes auf den Menschen übertragen wurden.

Risikogruppen

Besonders gefährdet sind Personen, die häufig ungeschützten Geschlechtsverkehr haben oder kontaminiertem Blut oder Blutprodukten ausgesetzt sind: Homosexuelle, intravenös Drogenabhängige, Prostituierte, Personen mit hoher Promiskuität und Sextouristen. In Industrieländern ist das Risiko sich über kontaminierte Blutprodukte anzustecken, mittlerweile gering.

Transmission / Vektoren

Weltweit wird HIV-1 meist (> 80 %) durch sexuelle Kontakte übertragen. Dabei ist die Übertragungswahrscheinlichkeit pro Kontakt normalerweise überraschend gering (1 %). Bei Vorliegen anderer Geschlechtskrankheiten, bei sexuellen Praktiken, die zu Schleimhautläsionen führen oder bei besonders hoher Viruslast des Überträgers (z. B. während der akuten Phase der Infektion) nimmt sie allerdings drastisch zu. Etwa 1 % der kaukasischen Bevölkerung hat homozygote Deletionen im CCR5-Korezeptor und ein stark reduziertes Risiko, sich auf sexuellem Weg zu infizieren. Weiterhin können Übertragungen parenteral durch Blut und Blutprodukte sowie durch die vertikale Transmission von HIV-infizierten Müttern auf den Fötus (perinatal) oder durch das Stillen erfolgen. Eine parenterale Übertragung kann durch „needle sharing“ bei intravenös Drogenabhängigen, Stichverletzungen mit kontaminiertem Material, Transplantationen oder sehr selten durch Therapie mit Blutprodukten erfolgen. Die Mutter-Kind-Übertragung kann durch antiretrovirale Therapie vor der Geburt von 30–40 % auf etwa 8 % und zusätzliche elektive Sectio (Kaiserschnitt) auf weniger als 2 % reduziert werden. Die Wahrscheinlichkeit der Übertragung hängt von der Virusmenge in den Körpersekreten ab (hoch in Blut, Sperma und Vaginalflüssigkeit; gering in Speichel, Urin oder Stuhl) und ist deswegen während der akuten Phase der Infektion am höchsten. Es gibt keine Hinweise auf Übertragungen durch blutsaugende Insekten.

Prävention / Impfstoffe

Den besten Schutz gegenüber der sexuellen Übertragung bietet das Kondom. Wirksame Impfstoffe oder Mikrobizide sind nicht verfügbar. Eine Reihe von Vakzinen und Mikrobiziden wurde und wird mit bisher enttäuschenden Ergebnissen in klinischen Studien getestet. Insgesamt erscheint es fraglich, ob in absehbarer Zeit ein effektiver Impfstoff zu Verfügung stehen wird. Es wird auch daran gearbeitet, Eintrittsinhibitoren zur Verhinderung der Virusübertragung einzusetzen. Ein weiterer Ansatz zur Eindämmung der AIDS-Pande-

mie ist die Behandlung möglichst vieler HIV-Infizierter, da die Reduzierung der Viruslast durch HAART das Übertragungsrisiko stark vermindert.

Ausbruchmanagement

Strategien zur Vorbeugung beinhalten die Aufklärung der Bevölkerung hinsichtlich der Gefährdung durch ungeschützten Geschlechtsverkehr, die sorgfältige Kontrolle von Blutprodukten, die Abgabe von Einwegspritzen an intravenös Drogenabhängige sowie die leichte Verfügbarkeit von Kondomen. Im Gesundheitsbereich muss auf die mögliche Gefährdung durch Kontakt mit Körperflüssigkeiten von HIV-Infizierten, insbesondere bei chirurgischen Eingriffen und Blutentnahmen (Skalpell- oder Nadelstichverletzungen) hingewiesen werden. Als umhülltes Virus ist HIV sehr empfindlich gegenüber Hitze (z. B. 60 °C, 30 min) oder Detergenzien, wie Hypochlorid und Lipidlösungsmitteln.

Meldepflicht

Der Nachweis der HIV-Infektion ist nach § 7 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) anonymisiert dem Robert-Koch-Institut in Berlin zu melden. Um Mehrfachmeldungen desselben Patienten zu erkennen, wird eine die Anonymität wahrende fallbezogene Verschlüsselung verwendet (§ 10 Abs. 2 IfSG), die aus Elementen des Vor- und Zunamens generiert wird. Diese mit den Datenschutzbeauftragten der Länder und des Bundes abgestimmte Verschlüsselung wird bereits seit 1985 verwendet und zusammengetragen. Diese Daten bilden die Basis für die Beurteilung der aktuellen Entwicklung der HIV/AIDS-Epidemie in Deutschland und sind eine wichtige Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Retroviren, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossgarten 4, 91054 Erlangen, Leitung: Herr Prof. Dr. Fleckenstein, Tel.: 0 91 31 852-27 62, -4010, Fax: 0 91 31 852-64 85, E-Mail: nrzretro@viro.med.uni-erlangen.de, <http://www.viro.med.uni-erlangen.de/>
- Robert Koch-Institut, Abteilung Infektionsepidemiologie/FG 34, Seestraße 10, 13353 Berlin, Tel.: 030 45 47-34 24030, 45 47-34 24, Fax: 030 45 47-35 33, E-Mail: FG34@rki.de, <http://www.rki.de>.
Unter dieser Adresse sind AIDS-Fallberichtsbögen und -Falldefinitionen sowie HIV-Meldebögen kostenlos zu beziehen.

Web-Adressen

- AIDSberatung 4you (<http://www.aidsberatung4you.de>)
- AIDS Infos der Vereinten Nationen (<http://www.unaids.org>)
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (<http://www.bzga.de>)
- Detaillierte Infos der UCSF School of Medicine (<http://hivinsite.ucsf.edu>)

- Deutsche AIDS-Gesellschaft (<http://www.daignet.de/>)
- Deutsche AIDS Hilfe e.V. (<http://www.aidshilfe.de>)
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ) e.V. (<http://www.dagnae.de>)
- HIV-Datenbank (<http://www.hiv.lanl.gov>)
- HIV-Diagnostik (<http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/h/HIV-Diagnostik.htm>)
- Infos der Bundeszentrale für gesundheitl. Aufklärung (<http://www.gib-aids-keine-chance.de>)
- Informationen der EU (<http://www.eurohiv.org>)
- Informationen der World Health Organization (http://www.who.int/topics/hiv_infections/en)
- Infos und Forum für HIV Infizierte (<http://www.lhiving.com>)
- Leitfaden zu HIV & AIDS (<http://www.hivleitfaden.de/cms/index.asp?inst=hivleitfaden>)

Schlüsselliteratur

1. Barre-Sinoussi F et al (1983) Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220:868–871
2. Clavel F et al (1986) Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature* 324:691–695
3. Haase AT (2005) Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nat Rev Immunol* 5:783–792
4. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM (2000) AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 287:607–614
5. Schindler M et al (2006) Nef-Mediated Suppression of T Cell Activation Was Lost in a Lentiviral Lineage that Gave Rise to HIV-1. *Cell* 125:1055–1067
6. Simon V, Ho DD (2003) HIV-1 dynamics in vivo: implications for therapy. *Nat Rev Microbiol* 1:181–190
7. Stevenson M (2003) HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 9:853–860

Humane monozytäre Ehrlichiose (HME)

- Ehrlichia

Humane Nekrobazillose

- Fusobacterium

Humane Papillomviren (HPV)

GERTRUD STEGER, HERBERT PFISTER

Erreger

Erregerpezies

Humanes Papillomvirus 1 (HPV1) bis *Humanes Papillomvirus 124* (HPV124)

Taxonomie

Familie *Papillomaviridae*. Aufgrund von weniger als 90 % DNA-Sequenzhomologie im Bereich des Translationsleserahmens L1 unterscheidet man momentan mehr als 120 Genotypen, die sich auf die Genera Al-

pha, Beta, Gamma, Mu und Nu verteilen. HPVs, die die Schleimhaut infizieren, findet man im Genus Alpha, während die meisten HPVs, die die verhornende Haut infizieren, in die Genera Beta, Gamma, Nu und Mu gehören.

Historie

Warzen auf der Haut und den Genitalien sind seit dem Altertum bekannt. Die virale Genese wurde 1907 von Ciuffo belegt, der vulgäre Warzen durch Injektion zellfreier Filtrate von Warzenextrakten auf Freiwillige übertrug. Der Name der Viren leitet sich ab vom lateinischen Papilla = Brustwarze. Anfang der 80er Jahre konnten zur Hausen und Mitarbeiter die Assoziation spezifischer HPV-Typen mit Genitalkrebs, insbesondere dem Karzinom der Cervix uteri, belegen. Zur Hausen wurde dafür in 2008 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. 1995 wurden die HPV-Typen 16 und 18 und 2005 die HPV-Typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 66 von der WHO als Karzinogene eingestuft.

Morphologie

Das ikosaedrische Kapsid mit einem Durchmesser von 55 nm besteht aus 72 Kapsomeren, die aus je 5 Molekülen des Hauptstrukturproteins L1 und einem Molekül des Strukturproteins L2 im Lumen des Kapsomers aufgebaut sind. Das Kapsid ist nicht von einer Zellmembran umhüllt.

Genom

Das HPV-Genom besteht aus ringförmig geschlossener, doppelsträngiger DNA mit 7.500–8.000 Basenpaaren. Alle Protein-kodierenden Sequenzen liegen auf einem DNA-Strang, Stromabwärts einer 400–1.000 Basenpaare umfassenden, nicht kodierenden Region, die den Ursprungspunkt der Replikation und Transkriptionskontrollelemente enthält, folgen die Leserahmen E1, E2, E4, E5, E6 und E7. Die hier kodierten Proteine sind notwendig für DNA Replikation, Transkription und Zelltransformation. Es folgen zwei Leserahmen für die Strukturproteine L1 und L2. Die viralen Genome werden ausgehend von mehreren Promotoren in zahlreiche, unterschiedlich gespleißte und teilweise überlappende mRNA-Moleküle transkribiert. Die Promotoraktivitäten werden von viralen und zellulären Faktoren kontrolliert und sind z. T. begrenzt auf differenzierende Epithelzellen.

Vermehrung

Über Mikroverletzungen erreichen HPV die Basalmembran der Haut bzw. Schleimhaut und binden dort zunächst an Heparansulfatproteoglykane (HSPG). Es folgen eine Konformationsänderung und Spaltung des L2-Proteins durch zelluläre Proteasen, die die Affinität zu HSPG reduziert. Dies erlaubt die Bindung an einen Rezeptor auf den in die Wunde wandernden Keratinozyten, die dann infiziert werden. Die Expression der

PV-Gene und die Replikation der viralen DNA sind eng an die Differenzierung des Epithels gekoppelt. In den Zellen der Basalschicht können kaum virale Transkripte und Genome nachgewiesen werden. In den Zellen des Stratum spinosum und granulosum nehmen die Expression der viralen regulatorischen Proteine sowie die Replikation der viralen DNA zu. Der späte Promotor ist nur in den differenzierten Keratinozyten aktiv. So sind die viralen Strukturproteine und komplette, reife Virionen oft nur in einigen der obersten Zellen nachweisbar. Da die Produktion infektiöser HPV-Partikel *in vivo* nur in weitgehend differenzierten Epithelzellen stattfindet, ist die Virusvermehrung *in vitro* nur unter größten Anstrengungen in organotypischen Keratinozytenkulturen möglich.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Oberhalb der Basalschicht sind Keratinozyten auf Differenzierung programmiert und produzieren die zur DNA-Replikation notwendigen Faktoren nicht mehr. Die Aktivität der frühen viralen Proteine stimuliert diese Zellen wieder zur Proliferation. Dies führt zur Verzögerung der Differenzierung der Keratinozyten mit der Folge einer Verdickung des Epithels und somit der Warzenbildung. Die Gene E6 und E7 der genitalen HPV sind für diese zellproliferationsstimulierende Aktivität notwendig und hinreichend und begründen auch das onkogene Potenzial von HPV. Die Proteine E6 und E7 bilden Komplexe mit zellulären Proteinen, die an der Kontrolle des Zellzyklus und der Apoptose beteiligt sind. Unter anderem wechselwirkt E6 mit p53 und hemmt so Apoptose. E7 induziert die Synthese der zellulären DNA durch Interaktion mit dem Retinoblastomprotein und dem Inhibitor der „zyklinabhängigen Kinase“ p21. Diese Aktivitäten von E6 und E7 beeinträchtigen die genetische Stabilität der infizierten Zelle und spielen somit eine besondere Rolle im Hinblick auf die maligne Entartung HPV-induzierter Tumoren. Allein weitgehend differenzierte Epithelzellen, die permissiv für HPV-Replikation sind, zeigen zytopathogene Effekte und Viruspartikel im Zellkern. Die Mehrzahl der HPV-Infektionen bleibt allerdings klinisch inapparent. HPV-Typen unterscheiden sich in ihrem onkogenen Potenzial und werden bezüglich ihrer Prävalenz in Karzinomen und deren Vorstufen als Hoch- und Niedrig-Risiko-Typen klassifiziert. HPV-Genotypen entsprechen im Allgemeinen auch Serotypen.

Erkrankungen

1. Benigne Hautwarzen, kutane Krebsvorstufen und kutane Karzinome

Synonym(e)

Verrucae vulgares, Myrmezien, Plantarwarzen, Einschlusswarzen der Fußsohle, Verrucae planae juveniles, *Epidermodysplasia- verruciformis*-(EV-)assoziierte Effloreszenzen, Aktinische Keratosen, Morbus Bowen, Basaliome, kutane Plattenepithelkarzinome (kPEK).

Inkubationszeit

Für Hautwarzen 3–4 Monate (Spannbreite 6 Wochen bis 2 Jahre). Zwischen der Primärinfektion und der Entstehung von Karzinomen können mehrere Jahrzehnte liegen.

Leitsymptome

Gutartige Wucherungen mit begrenztem Wachstum, bei EV: disseminierte flache Warzen und makulöse Veränderungen, verbreitet auf dem ganzen Körper.

Symptome

Warzen sind benigne HPV-Läsionen. Am häufigsten treten Vulgärwarzen (70 %), Plantarwarzen und juvenile flache Warzen auf, Vulgärwarzen bei Schulkindern vorwiegend an den Händen, Plantarwarzen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, flache Warzen bei 10 bis 12-jährigen Kindern im Gesicht, an Armen und Beinen. Verursacht werden sie von Vertretern der Genera Alpha, Gamma und Mu, wie HPV1, 2, 3, 4, 10, 27, 60, 63, 65. Vulgäre Warzen an Händen von Metzgerinnen und Schlachthofarbeitern werden häufig von HPV7 induziert. Die meisten Hautwarzen heilen ohne Therapie innerhalb von 2 Jahren spontan ab, sie können aber auch über Jahre unverändert persistieren. Ein schwerwiegendes Problem können Hautwarzen für Immunsupprimierte wie Transplantatempfänger darstellen, da sie bei diesen Patientengruppen einerseits multipel auftreten und äußerst therapieresistent sind.

Bei der sehr seltenen Erkrankung EV findet man flache, rötliche bis bräunliche Papeln oder Plaques im Gesicht, an Gliedmaßen und am Rumpf. Die Anlage dafür wird meist autosomal rezessiv vererbt. Die Patienten sind empfänglich für Infektionen mit BetaHPV, wie HPV5, 8, 17, 20. In der Normalbevölkerung verläuft eine Infektion mit diesen HPV-Typen inapparent. In 30–50 % der EV-Patienten entwickeln sich Plattenepithelkarzinome, in der Regel auf sonnenexponierten Hautpartien.

Pathophysiologie

Die proliferationssteigernden Eigenschaften und die Replikation der HPVs führen zu Akanthose, Keratohyalin granula im Stratum granulosum und Hyperkeratose, die mehr oder weniger ausgeprägt sein können. Außerdem findet man oft so genannte Koilozyten. Dies sind große, vakuolisierende HPV-infizierte Keratinozyten mit einem pyknotischen Kern, der von hellem, klarem Zytoplasma umgeben ist.

Die Rolle von HPV bei der Entstehung von kPEK und Basaliomen der Haut ist abgesehen von dem Syndrom EV noch unklar. In bis zu 50 % der kPEK immunkompetenter Patienten und in über 90 % der kPEK immunsupprimierter Organempfänger wurde BetaHPV-DNA nachgewiesen. Seroepidemiologische Untersuchungen weisen auf ein erhöhtes Hautkrebsrisiko infolge von BetaHPV-Infektionen hin.

Immunantwort

Antikörper bilden sich langsam, die Titer bleiben in der Regel niedrig und nicht alle Infizierten entwickeln Antikörper.

Differenzialdiagnose

Zum Teil muss an *Mollusca contagiosa* (durch ein Pockenvirus verursacht) und andere Hautveränderungen gedacht werden.

2. Benigne und maligne Kopf- und Halstumoren**Synonym(e)**

Papillome und Karzinome der Mundhöhle, des Oropharynx, des Larynx, der Konjunktiva, Focale epitheliale Hyperplasie Heck.

Inkubationszeit

► Erkrankung 1

Leitsymptome

Anhaltende Heiserkeit bei Larynxpapillomen.

Symptome

Larynxpapillome, induziert durch HPV6 oder HPV11, zeigen eine bimodale Altersverteilung. Bei Kindern bis zu 5 Jahren treten Larynxpapillome gewöhnlich multipel auf und können lebensbedrohlich sein, wenn aufgrund üppigen Wachstums die Atemwege verlegt werden. Häufige Rezidenzen nach chirurgischer Entfernung (rekurrierende respiratorische Papillomatose RRP). Maligne Entartung extrem selten. Solitäre Larynxpapillome, die im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auftreten, stellen im Gegensatz zur RRP eine Präkanzerose dar.

Pathophysiologie

► Erkrankung 1 und 4

Während die Bedeutung von HPV bei der Entstehung maligner Kopf/Halstumoren im Allgemeinen noch unklar ist, gilt die karzinogene Rolle von HPV16 im Oropharynx als gesichert. Insbesondere ist etwa die Hälfte der Tonsillenkarzinome mit HPV16 assoziiert.

Immunantwort

► Erkrankung 3

3. Benigne anogenitale Läsionen**Synonym(e)**

Feigwarzen, spitze Kondylome, Condylomata acuminata, Buschke-Löwenstein-Tumor.

Inkubationszeit

Im Mittel 3 Monate (Spannbreite von 3 Wochen bis zu 8 Monaten).

Leitsymptome

Fleischfarbene bis weißlich-gräuliche, hyperkeratotische, exophytische Genitalwarzen, können einzeln oder multipel und konfluierend auftreten.

Symptome

Exophytische Genitalwarzen treten auf am Penis, an der Vulva, am Introitus vaginae, am Perineum und perianal. Vorwiegend sind jüngere, sexuell aktive Personen betroffen und häufig findet man sie auch bei deren Geschlechtspartnern. Sie sind meist verursacht durch HPV6 oder 11. Kondylome sind in der Regel gutartig. Sie können sehr selten zu so genannten Buschke-Löwenstein-Tumoren entarten, bei denen es sich um sehr große Plattenepithelkarzinome ohne Neigung zur Metastasierung handelt.

Pathophysiologie

► Erkrankung 1

Immunantwort

Der epitheliale Vermehrungsort von PV bedingt einen minimalen Kontakt zum Immunsystem und erleichtert dadurch die Etablierung von chronischen Infektionen. Infizierte bilden in den meisten Fällen Antikörper gegen frühe und späte Proteine des Virus, die über mehrere Jahre persistieren können. Antikörper gegen das Kapsidprotein L1 können das Virus neutralisieren und so vor einer Reinfektion mit dem gleichen HPV-Typ schützen. Bei der Tumorregression spielt wahrscheinlich die zellvermittelte Immunität eine entscheidende Rolle. CD8⁺, zytotoxische T-Zellen, natürliche Killerzellen und Makrophagen infiltrieren HPV-induzierte Tumoren bei Regression.

Differenzialdiagnose

Syphilitische Condylomata lata und physiologische Papillae coronae glandis.

4. Anogenitale Krebsvorstufen und anogenitale Karzinome**Synonym(e)**

Cervikale (CIN), vaginale (VAIN), vulväre (VIN), anale (AIN), penile (PIN) intraepitheliale Neoplasien; Zervixkarzinome, Vagina-, Vulva-, Anal-, Peniskarzinome.

Inkubationszeit

Das Intervall zwischen HPV-Infektion und Karzinomentstehung liegt im Mittel bei 10–20 Jahren, kann aber in Einzelfällen nur wenige Monate betragen.

Leitsymptome

Milde Dysplasien und Vorstufen des Zervixkarzinomes verursachen keine Symptome. AIN stellen sich klinisch als rötliche bis bräunliche, leicht erhabene Papeln, als erythematöse, leicht erosive oder schuppige Maculae, als flache weißliche Läsionen oder als weißlich-graue, exophytische, hyperkeratotische Läsionen dar. Patienten mit AIN können über Juckreiz, Brennen, Missempfindungen, Schmerzen oder Fremdkörpergefühl im Analbereich klagen. AIN können aber auch asymptomatisch verlaufen.

Symptome

Zervixkarzinome sind meist Plattenepithelkarzinome und entstehen in der so genannten Transformationszone, dem Übergangsbereich vom mehrschichtigen Plattenepithel der Exozervix zum einschichtigen Zylinderepithel der Endozervix. Die selteneren Adenokarzinome liegen endozervikal und werden deshalb oft erst spät erkannt.

Die Dysplasien der Gebärmutterhalsschleimhaut (zervikale intraepitheliale Neoplasien CIN) gelten als Vorläufer des Zervixkarzinoms. Milde Dysplasien können transiente, spontan abheilende Veränderungen nach Infektionen mit HPV6, 11 und verwandten Viren sein. Läsionen, die durch Infektionen mit HPV16, HPV18 oder verwandten Viren verursacht wurden, können sich zum Teil rasch zu schweren Dysplasien weiter entwickeln und schließlich maligne entarten. Im Verlauf der Karzinogenese werden normal differenzierende Epithelzellen in zunehmendem Maße durch undifferenzierte Keratinozyten vom Basalzelltyp ersetzt. Je nach Anteil undifferenzierter Zellen im Epithel unterscheidet man milde, mäßige und schwere Dysplasien, CIN1, 2 und 3 oder geringgradige und schwergradige „Squamous intraepithelial lesions“ (SIL). Jedes CIN-Stadium kann sich spontan zurückbilden, jedoch geschieht dies mit zunehmendem Schweregrad immer seltener. HPV-DNA findet man in fast 100 % der Zervixkarzinome. Am häufigsten liegt HPV16 vor, gefolgt von HPV18, HPV45 und HPV31. Dysplastische Vorstufen verschiedenen Schweregrades werden auch durchlaufen ehe Anal-, Vulva-, Vagina- und Peniskarzinome entstehen. Nahezu alle Analkarzinome tragen Hochrisiko-HPV-DNA. Die HPV-DNA-Prävalenz in Vulva-, Vagina- und Peniskarzinomen liegt niedriger und überschreitet in vielen Untersuchungen nicht 50 %. Intraepitheliale Neoplasien der Vagina, der Vulva und des Penis entarten seltener zu Karzinomen.

Pathophysiologie

Die Dysplasien sind Folge einer persistierenden Infektion des Anogenitaltraktes. Eine HPV-Infektion ist notwendig, jedoch nicht ausreichend als Ursache für das Zervixkarzinom. Kofaktoren sind Rauchen, Multiparität, langfristige Einnahme von oralen Kontrazeptiva und bestimmte HLA-Klasse-II-Allele. Die persistierende Expression viraler Onkogene scheint für die Aufrechterhaltung des malignen Phänotyps verantwortlich zu sein.

Immunantwort

► Erkrankung 3

Differenzialdiagnose

Wichtig ist die Differenzierung intraepithelialer Neoplasien von invasiven Karzinomen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Abstriche in PBS/0,05 % Merthiolat tiefgefroren oder Paraffin eingebettete Biopsien.

Diagnostische Verfahren

Warzen und Kondylome werden üblicherweise klinisch diagnostiziert. Anogenitale HPV-Infektionen werden neben klinischer Untersuchung, Essigsäureapplikation und Kolposkopie/Anoskopie auch durch Labormethoden diagnostiziert. Zervixabstriche werden zytologisch nach Papanicolaou (Pap I–V) oder der Bethesda-Klassifikation („Atypical squamous cells of undetermined significance“ (ASCUS), „Low grade“ SIL, „High grade“ SIL und Karzinom) beurteilt. Zervixbiopsien werden histologisch in CIN 1–3, Carcinoma in situ und invasives Zervixkarzinom eingeteilt. Die Diagnose einer HPV-Infektion erfolgt durch den HPV-DNA-Nachweis in Abstrichen durch PCR oder Hybridisierungstests (Hybrid Capture² Test).

Befund/Interpretation

Beim Nachweis von DNA genitaler Hochrisiko-HPV-Typen im Genitalbereich sind kürzere Intervalle zwischen den Kontrolluntersuchungen angezeigt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Bei ausbleibender Spontanregression lassen sich HPV-induzierte Tumoren durch chirurgische Abtragung (Kryotherapie, Kürettage, Skalpell, Schere, Elektrochirurgie, Loop-Exzision, CO₂-Laser, Nd-YAG-Laser) oder durch chemische Zerstörung (z. B. Trichloressigsäure, Podophylloxin, Salizylsäure, Vitamin-A-Säure, Glutaraldehyd u. a.) entfernen. Ferner bringt eine Immuntherapie (Interferone lokal oder systemisch, Imiquimod) sehr gute Therapieerfolge bei anogenitalen Warzen und oberflächlichen Basaliomen. Besonders schwierig gestaltet sich die Therapie der HPV-Läsionen bei Immunsupprimierten (große Ausdehnung, sehr hohe Rezidivrate) und der RRP. Für die RRP wird die intraläsionale Injektion von Interferon alpha oder Cidofovir, die systemische Gabe von Interferon, die chirurgische Entfernung oder eine Kombination aus operativer Entfernung und Interferon-Injektion angewandt, wobei bei allen Therapiemodalitäten Rezidive vorkommen.

Epidemiologie

Verbreitung

Papillomviren treten weltweit auf. Hautwarzen sind bei Kindern und Jugendlichen weit verbreitet. Bei 10–30 % junger Erwachsener lässt sich HPV-DNA im Anogenitalbereich nachweisen. Die zervikale HPV-Prävalenz variiert je nach Alter und sozialer Herkunft der Frauen international zwischen 3 % und über 50 %. Sie liegt in Deutschland bei ca. 7 %. Der Gipfel der

HPV-Prävalenz liegt bei Frauen zwischen 15 und 25 Jahren und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Das Zervixkarzinom ist weltweit gesehen die dritthäufigste Krebserkrankung der Frau. In Deutschland ist nach Einführung des Pap-Abstrich-Screenings die Inzidenz des Zervixkarzinoms stark gesunken und stellt hier 4 % aller Krebserkrankungen bei Frauen dar. Die Infektion mit BetaHPV erfolgt sehr früh im Leben und nahezu alle Menschen tragen BetaHPV-DNA auf ihrer Haut.

Wirtsbereich / Reservoir

Das Wirtsspektrum von Papillomviren *in vivo* und *in vitro* ist sehr eng. HPV befällt nur den Menschen. Neben ihrer Wirtsspezifität weisen HPV auch eine strenge Gewebespezifität auf. So sind Infektionen mit genitalen HPVs in der Regel auf die Schleimhaut begrenzt, während BetaHPV bevorzugt die verhornende Haut infizieren. Als Reservoir für BetaHPV gelten Haarballge.

Risikogruppen

Frühe sexuelle Aktivität und viele Partner erhöhen das Risiko einer HPV-Infektion im Genitalbereich.

Einen wichtigen Risikofaktor stellt eine endogene oder induzierte Immunschwäche dar. Immunsupprimierte Transplantatempfänger entwickeln vermehrt persistierende, HPV-induzierte Tumoren. Papillome entstehen multifokal und rezidivieren häufig nach Therapie. Benigne Tumoren entarten rascher als bei immunkompetenten Patienten. Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben Organtransplantierte ein bis zu 100fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von kPEK. HIV-infizierte Männer und Frauen tragen ein deutlich erhöhtes Risiko, ein Anal- bzw. ein Zervixkarzinom zu entwickeln.

Transmission/Vektoren

Papillomviren können durch direkten Hautkontakt, Autoinokulation, durch Kontakt mit kontaminierten Oberflächen, sexuell oder perinatal übertragen werden. Genitale HPV zählen zu den am häufigsten sexuell übertragbaren Erregern.

Perinatale Infektionen mit HPV6 oder HPV11 während der Entbindung durch einen infizierten Geburtskanal können zu Larynxpapillomen beim Kind führen. Allerdings ist die Krankheit selten.

Prävention / Impfstoffe

Genitale HPV-Infektionen lassen sich durch sexuelle Abstinenz, Monogamie und den Gebrauch von Kondomen vermeiden oder reduzieren. Da CIN und frühe Stadien des Zervixkarzinoms keine Symptome verursachen, ist die regelmäßige Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen von entscheidender Bedeutung für die Früherkennung. Es wurden prophylaktische HPV-Impfstoffe aus so genannten „Virus like particles“ (VLPs) entwickelt. VLPs sind DNA-freie, nicht infekti-

öse Viruskapside (bestehend aus L1-Proteinen), die gentechnologisch in Hefe oder Insektenzellkulturen hergestellt werden. In den Ländern der Europäischen Union sind zwei Impfstoffe zugelassen, die L1-VLPs von HPV16, 18, 6 und 11 bzw. VLPs von HPV16 und 18 enthalten. In den Zulassungsstudien schützten sie immunisierte Frauen bis zu 100 % vor persistierenden Infektionen, Dysplasien und den Krebsvorstufen, die auf die im Impfstoff abgedeckten Typen zurückzuführen sind. In Deutschland wird die Impfung für alle Mädchen von 12 bis 17 Jahren empfohlen. Der Impfschutz ist grundsätzlich typspezifisch, aber eine begrenzte Kreuzprotektion besteht bezüglich der mit HPV16 und HPV18 nahe verwandten Typen HPV31 bzw. 45. Infektionen anderer Hochrisiko-HPV-Typen werden kaum oder nicht verhindert. Deshalb ist die Teilnahme an den regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen trotz Impfung unbedingt notwendig.

Meldepflicht

HPV-Infektionen stellen keine meldepflichtige Erkrankung dar.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Institut für Virologie der Universität zu Köln, Fürst-Pückler-Straße 56, 50935 Köln (Ansprechpartner: Prof. Dr. H. Pfister, Prof. Dr. U. Wieland; Tel.: 0221-478-3900, Fax: 0221-478-3902 E-mail: herbert.pfister@uk-koeln.de; ulrike.wieland@uni-koeln.de) <http://cms.uk-koeln.de/virologie>

Web-Adressen

- Internationale Papillomavirus Society: <http://www.ipvsoc.org/>
- HPV Seite des National Cancer Institute: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV>
- Centers for disease control and prevention: <http://www.cdc.gov/hpv>

Schlüsselliteratur

1. Gross GE, Barasso R (1997) Human Papilloma Virus Infection – A clinical atlas. Ullstein Mosby Verlag, Berlin-Wiesbaden
2. Howley PM, Lowy DR (2007) Papillomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM (Hrsg) Fields Virology, 5th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p 2299–2354
3. Pfister H (2008) HPV und Neoplasien der Haut. Der Hautarzt 59:26–30
4. Schiller JT, Lowy DR (2010) Vaccines to prevent infections by oncoviruses. Annu Rev Microbiol 64:23–41
5. Zur Hausen H (2002) Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2:342–350

Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

NURITH J. JAKOB

Erreger

Humane T-Zell lymphotrope Viren (HTLV)

Synonym(e)

Primate T-Lymphotropic virus 1, Primate T-Lymphotropic virus 2, Primate T-Lymphotropic virus 3, Humanes T-Zell Leukämie Virus Typ 1 (HTLV-1), Humanes T-Zell Leukämie Virus Typ 2 (HTLV-2).

Erregerspezies

Bovine Leukemia Virus (BLV), *Simian T-Cell Leukemia Virus* (STLV)

Taxonomie

HTLV-1 ist in der Subfamilie *Orthoretrovirinae* ein Mitglied des Genus *Deltaretrovirus*, der Familie *Retroviridae* klassifiziert. HTLV-2 ist ein verwandtes Retrovirus mit einer Sequenzhomologie von ca. 65 %.

Historie

HTLV-1 wurde von Poiesz und Mitarbeitern im Jahre 1980 aus einer Zelllinie isoliert (HUT-102), die von einem Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom stammte. HTLV-2 wurde 1982 von R. C. Gallo am NIH in Bethesda in einer T-Zelllinie (Mo-T) aus einem Patienten mit Haarzell-Leukämie identifiziert und aufgrund von serologischer Kreuzreaktivität als eng verwandt mit HTLV-1 eingestuft. HTLV-3 und HTLV-4 wurden 2005 im ländlichen Kamerun entdeckt. Sie wurden vermutlich über Bisse und Kratzer von Affen auf Menschen übertragen. HTLV-3 ähnelt STLV-3 (*Simian T-Lymphotropic virus-3*). HTLV-4 ähnelt keinem bekannten Virus. Bis jetzt ist nicht bekannt, ob weitere Transmissionen erfolgt sind und diese Viren Krankheiten auslösen können.

Morphologie

HTLV bildet sphärische Viruspartikel mit einem Durchmesser von 80–100 nm. Das Nukleokapsid ist konzentrisch und umgeben von einer Virushülle (Phospholipidmembran). Der Viruskern wird vom Nukleokapsidprotein p15, dem Kapsidprotein p24 und dem Matrixprotein p19 gebildet, die wie bei anderen Retroviren 2 Kopien der viralen RNA umgeben. Auf der Virusmembran befinden sich die Hüllproteine gp46 und das membranständige p21. Die Virionen sind sehr stark zellassoziert.

Genom

Das Einzelstrang (+)-RNA-Virusgenom hat eine Länge von 8567 nt (NC_001435) und ist linear mit einem GC-Gehalt von 53 %. Es kodiert wie bei allen Retroviren die *Gag* (Pr55) (Strukturproteine des Viruskerns), *Pol* (Reverse Transkriptase, Protease und Integrase) und *Env* (Hüllproteine) Genprodukte.

HTLV-1 und HTLV-2 haben eine ähnliche Genomstruktur und haben ca. 65 % Homologie in der Nukleotidsequenz.

Charakteristisch für HTLV ist ein Bereich 3' von *Env*. In diesem Bereich kodiert das jeweils zweite Exon der beiden regulatorischen Proteine *Tax* (p40) und *Rex* (p27). *Tax* ist ein multifunktionelles Protein, welches für die Transformation durch HTLV-1 nötig ist. Es interagiert mit einer Reihe von Transkriptionsfaktoren und Molekülen, die in dem „Signal transduction pathway“ involviert sind. So erfolgt die Hochregulierung der Transkription von *Tax* oder die Transaktivierung durch die CREB/ATF, NF- κ B und die SRF/AP-1 Wege. Der LTR von HTLV-1 enthält neben der Bindungsstelle für *Tax* einige weitere Sequenzelemente, die von zellulären Transkriptionsfaktoren, z. B. CREB, SP-1, AP-2 und NF-1 gebunden werden. Weiterhin erfolgt eine potente Aktivierung von Cyclin D und CDKs 4 und 6, die zu einer G1-Progression führen und einen Eintritt in die S-Phase auslösen. *Rex* verstärkt ähnlich wie HIV-1 *Rev* den nukleo-zytoplasmatischen Transport von ungespleißten und einfach gespleißten viralen Transkripten. P12, ein weiteres Protein, spielt wahrscheinlich eine Rolle bei der viralen Pathogenese, da es bei der NFAT-Aktivierung involviert ist.

HTLV-1: NC_001435, AF033817; HTLV-2: NC_001488; STLV: NC_001815,

Vermehrung

HTLV-1 infiziert *in vivo* und *in vitro* verschiedene Zelltypen. *In vivo* sind im Wesentlichen CD4⁺-T-Lymphozyten infiziert, daneben aber auch B-Lymphozyten, Endothelzellen, Gliazellen sowohl humanen als auch nicht-humanen Ursprungs. Auch *in vitro* lassen sich verschiedene Zellen infizieren, allerdings tritt eine immortalisierende Wirkung nur bei T-Zellen auf. Nach der Infektion der Zelle wird das RNA-Genom in DNA umgeschrieben und diese integriert in die chromosomale DNA. Somit besteht eine lebenslange Infektion der Zelle und dies wird auch an die nachfolgenden Generationen weitergegeben. Die mitotische Teilung der infizierten Zellen ist wohl die Haupttroute der Expansion von HTLV-1.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Das trans-aktivierende *tax*-Protein von HTLV beeinflusst nicht nur den eigenen, sondern auch heterologe zelluläre Promotoren und wirkt dadurch transformierend. Ein wichtiges Beispiel hierfür ist die Transaktivierung des Interleukin-2 (IL-2) und des IL-2-Rezeptor-Promoters durch *tax*. Auf diese Weise wird eine autokrine Schleife etabliert, die die infizierten Zellen zur kontinuierlichen Proliferation anregt. Neben IL-2 werden auch noch weitere Zytokine und Wachstumsfaktoren induziert. Darüber hinaus besitzen auch inaktivierte HTLV-Virionen bereits eine mitogene Wirkung auf T-Lymphozyten, ohne dass diese infiziert werden müssten. Im Gegensatz zu HTLV-1 infiziert

HTLV-2 wahrscheinlich vorwiegend CD8⁺-T-Lymphozyten.

Erkrankungen

1. Adulte T-Zell-Leukämie (ATL)

Synonym(e)

Adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL).

Inkubationszeit

Ca 20–40 Jahre.

Leitsymptome

Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme (B-Symptomatik), Hyperkalzämie, Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie.

Symptome

Die ATL kann unterteilt werden in 4 Verlaufsformen: (a) pre-ATL (b) chronische ATL (c) ATL vom Lymphom-Typ und (d) akute ATL. Die pre-ATL ist charakterisiert durch das Auftreten von abnormen Lymphozyten und/oder einer Leukozytose, die chronische ATL als eine weniger aggressive Form der akuten ATL durch Hautläsionen, eine geringe Zahl an leukämischen Zellen im peripheren Blut und das Fehlen einer viszeralen Beteiligung und die akute ATL durch Hautläsionen, eine starke Leukozytose infolge leukämischer Zellen, Eosinophilie, Neutrophilie, Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie. Darüber hinaus können Knochenläsionen, ein erhöhter Kalzium-, LDH- und Bilirubin-Spiegel im Blut sowie Immundefizienz mit opportunistischen Infektionen auftreten.

Pathophysiologie

ATL ist eine aggressive Tumorerkrankung von erwachsenen CD4⁺-T-Zellen. Als Hauptmechanismus in dem leukämischen Prozess wird die Transaktivierung angenommen und nicht die insertionale Aktivierung oder onkogene Transduktion, wie sie bei vielen Tierleukämien, die durch Retroviren ausgelöst werden, vorkommen. Ein wichtiges Beispiel hierfür ist die Transaktivierung des Interleukin-2 (IL-2) und des IL-2-Rezeptor-Promoters durch *tax*. Der Manifestationsindex der mit der Adulten T-Zell Leukämie (ATL) bei HTLV-1 infizierten Personen ist relativ gering (etwa 2–3 % über die gesamte Lebenszeit). In Japan beträgt das Risiko 6,6 % für Männer und 2,1 % für Frauen eine ATL bei einer HTLV-1 Infektion zu entwickeln. Die mittlere Überlebenszeit der akuten Form der ATL beträgt 6 Monate.

Immunantwort

Die Mehrzahl der Infizierten zeigt eine ausgeprägte CTL-Antwort, die überwiegend gegen *Tax* gerichtet ist. Die Antikörperantwort ist vorwiegend gegen Gag und Env gerichtet. In 50 % aller Infizierten treten auch *Tax*-Antikörper auf. Es besteht eine negative Korrelation zwischen HLA-A*02 und der Viruslast.

Differenzialdiagnose

Andere Leukämien (z. B. Akute myeloische Leukämie (AML) M1–7, Akute lymphatische Leukämie (ALL), Chronisch myeloische Leukämie (CML), Osteomyelosklerose sowie entzündliche Prozesse (z. B. Mononukleose, leukämoide Reaktion bei chronischen Eiterungen, Sepsis) müssen differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.

2. HTLV-1-assoziierte Myelopathie (HAM)/Tropisch-Spastische Paraparese (TSP)

Synonym(e)

HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP).

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit scheint kürzer als bei der ATL zu sein. Bei bluttransfusionsassoziiierter TSP kann die Inkubationszeit nur wenige Monate betragen.

Leitsymptome

Myelopathische Symptome wie spastische Paraparese, Blasen-Mastdarmstörungen sowie Sensibilitätsstörungen der unteren Extremität.

Symptom(e)

Hyperreflexie, Spastik der unteren Extremität, Ganganomalie, Schwäche der Beine, Reduktion bis Aufhebung des Vibrationsempfindens, Rückenschmerzen.

Pathophysiologie

Die Hautanzahl infizierter Individuen bleibt lebenslang asymptomatische Überträger. Ca. 0,25–3,8 % entwickeln HAM/TSP. Vor allem ist eine Degeneration der Hinterstränge feststellbar, jedoch können auch weitere Regionen des Rückenmarks befallen sein, wobei der thorakale Anteil hauptsächlich betroffen ist. Inflammatorische Veränderungen wie perivaskuläre und parenchymale lymphozytische Infiltrate (CD4⁺ und CD8⁺-T-Zellen) in der weißen und grauen Substanz sowie aktivierte Mikroglia und Gliose der weißen Substanz.

Darüber hinaus wird ein Zusammenhang zwischen HTLV-1 und einer Reihe weiterer Erkrankungen diskutiert (z. B. B-Zell CLL, HTLV-1-assoziierte Uveitis, Arthritis, Alveolitis, Myositis sowie eine Form der chronischen Polyarthrit).

Immunantwort

Das *Tax*-Gen kodiert für ein Protein, welches die virale Transkription aktiviert sowie eine Anzahl von humanen Genen transaktiviert. Das *Tax*-Protein enthält immundominante Epitope der MCH-Klasse I, daher zeigt die Mehrzahl der Infizierten eine ausgeprägte CTL-Antwort, die überwiegend gegen *Tax* gerichtet ist. Die Antikörperantwort ist vorwiegend gegen Gag und Env gerichtet. In 50 % aller Infizierten treten auch *Tax*-Antikörper auf. Es besteht eine negative Korrelation

tion zwischen HLA-A*02 und der Viruslast. Dies impliziert, dass Tax-Peptide durch HLA-A*02 präsentiert werden und dass eine starke CTL-Antwort gegen TSP/HAM schützt.

Differenzialdiagnose

Andere entzündliche Prozesse wie z. B. Borreliose, Neuroleues, HIV-Myelopathie sowie neurodegenerative Erkrankungen wie die primäre Lateralsklerose, primär progressive Encephalomyelitis disseminata, Hereditäre spastische Paraplegien, Vitamin-B12-Mangel sowie tumorinduzierte (z. B. spinale Tumoren, Metastasen) spinale Prozesse müssen differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.

3. Atypische Haarzell-Leukämie

Leitsymptome

Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme (B-Symptomatik), Splenomegalie, periphere Panzytopenie.

Symptome

Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme (B-Symptomatik).

Pathophysiologie

Obwohl HTLV-2 aus einer Zelllinie von einem Patienten mit atypischer Haarzell-Leukämie (vom T-Zell-Phänotyp) stammt, ist die Assoziation von HTLV-2 mit dieser Erkrankung bisher nicht gesichert. Ähnliches gilt für andere Leukämieformen bzw. Tumoren, sodass eine Krankheitsassoziation für HTLV-2 im Gegensatz zu HTLV-1 bislang nicht mit Sicherheit bewiesen ist.

Immunantwort

Nicht genau bekannt.

Differenzialdiagnose

Andere Leukämien, idiopathische Myelofibrose, aplastische Anämie sowie entzündliche Prozesse müssen differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

EDTA-Blut, Serum, Liquor (bei Haarzell-Leukämie).

Diagnostische Verfahren

Adulte T-Zell-Leukämie: Da eine monoklonale Integration von HTLV-1 in allen ATL-Patienten gefunden wurde, sollte ein Nachweis mittels PCR oder Southernblot erfolgen.

Die Kombination einer Seropositivität für HTLV-1 und histologisch/zytologisch bewiesene periphere T-Zell Malignität (mind. 5 %) spricht für die Diagnose einer ATL.

Histologisch pathognomonisch sind die so genannten „flower-cells“. Sie haben polylobuläre Nuclei, homogenes Chromatin, kleine oder nicht vorhandene Nucleoli und agranuläres und basophiles Zytoplasma.

Tropisch-Spastische Paraparese: Die Diagnose einer HAM/TSP ist bei fehlenden eindeutigen Biomarkern eine Herausforderung. Am wahrscheinlichsten wird eine Krankheitsassoziation sowie eine Korrelation zur Schwere der Erkrankung mit der Viruslast dem „proviral load“ postuliert. Die Viruslast wird mit Hilfe der Real-Time PCR in peripheren mononukleären Zellen (PBMC) bestimmt.

Im Liquor können Antikörper gegen HTLV-1 sowie atypische Lymphozyten nachweisbar sein.

Am ehesten geliegt der Nachweis mittels PCR von HTLV-1 in peripheren mononukleären Zellen (PBMC) – es wird kaum zellfreies Virus im Plasma von Patienten gefunden. Mittels MRT sind periventrikulär im Gehirn sowie im thorakalen Rückenmark Demyelinisierungen diagnostizierbar.

Atypische Haarzell-Leukämie: Zum Screening werden ELISA oder Agglutinations-Tests verwendet, die gegen HTLV-1/2 gerichtete Antikörper nachweisen. Die PCR eignet sich auch für die Differenzierung zwischen HTLV-1 und HTLV-2.

Befund / Interpretation

Die Antikörper-Titer sind im Vergleich zu HIV niedrig, weshalb die Tests eine hohe Sensitivität aufweisen müssen. Kompetitive ELISAs oder RIAs sind in der Lage, zwischen HTLV-1 und HTLV-2 zu unterscheiden, was im Hinblick auf die unterschiedliche Prognose von Bedeutung ist. Als Bestätigungstest finden der Western-Blot und die Polymerasekettenreaktion (PCR) aus Lymphozyten-DNA Anwendung. Zur Bestimmung der Viruslast kommt auch die Real-time-PCR in Frage.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Adulte T-Zell-Leukämie: Eine Therapie wird wegen des niedrigen Manifestationsindex nur bei den subakuten und akuten Formen der ATL durchgeführt.

Es existieren bestimmte Strategien in Abhängigkeit des Tumorstadiums bezüglich der Chemotherapie. Es existieren u. a. Kombinationen von Zidovudin, Interferon-alpha, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednisolon. Weiterhin kann, wenn möglich, an eine Hematopoetische Stammzelltransplantation gedacht werden.

Tropisch-Spastische Paraparese: Bei TSP wurden mit unterschiedlichem klinischen Erfolg Behandlungsversuche mit Kortikosteroiden, alpha- und beta-Interferon, humanem Gammaglobulin, Plasmapherese sowie Daclizumab (humanisiertes anti-Tac) unternommen.

Atypische Haarzell-Leukämie: Bei der Haarzell-Leukämie erfolgt die Therapie erst bei klinischer Symptomatik wie erhöhter Infektanfälligkeit, symptomatische Splenomegalie und klinisch relevanter Panzytopenie.

Resistenz

Da über den Einsatz von Zidovudin erst vor kurzem

berichtet wurde, ist über mögliche Resistenzentwicklung bisher nichts bekannt ist. In Anbetracht der geringen Mutationsrate ist die Resistenzentwicklung aber wahrscheinlich wesentlich niedriger als bei HIV-1.

Epidemiologie

Verbreitung

HTLV-1 ist weltweit verbreitet, tritt jedoch vorwiegend in Südapan (15–30 %), der Karibik (3–6 %), Zentralafrika, Teilen Südamerikas, Mittlerer Osten, Melanesien, Solomon-Inseln und Äquatorialafrika auf. Auch innerhalb dieser Endemiegebiete ist die Verteilung von HTLV-1 regional und lokal sehr unterschiedlich. Die Gesamtzahl der HTLV-1-Infizierten wird auf 20 bis 40 Millionen geschätzt. HTLV-2 ist vorwiegend verbreitet unter Drogenabhängigen sowie nord- und auch südamerikanischen Indianern. Im Vergleich zu HTLV-1 ist die Inzidenz weltweit wahrscheinlich relativ gering.

Wirtsbereich / Reservoir

Der natürliche Wirt von HTLV-1 und HTLV-2 ist der Mensch.

Risikogruppen

In Endemiegebieten sind die Risikogruppen entsprechend dem Infektionsmodus vorwiegend Neugeborene von HTLV-1-infizierten Müttern, ungeschützter Geschlechtsverkehr, Drogenabhängige sowie Personen, die infizierte Bluttransfusionen erhalten. Risikogruppen für HTLV-2 sind Drogenabhängige sowie nord- und südamerikanische Indianer.

Transmission / Vektoren

HTLV-1 wird durch sexuelle Übertragung, vertikale Transmission von der Mutter auf das Kind via Muttermilch und parenteral durch infizierte Blutkonserven oder intravenösem Drogenmissbrauch übertragen.

Prävention / Impfstoffe

Ein Impfstoff ist derzeit nicht erhältlich.

Ausbruchmanagement

Aufklärung der Bevölkerung hinsichtlich der Gefährdung durch ungeschützten Sexualverkehr, sowie Screening stillender Mütter und Testung von Blutprodukten.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach § 7 des Infektionsschutzgesetzes beim direkten oder indirekten Erregernachweis besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Retroviren: Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Schloßgarten 4, 91054 Erlangen, Tel.: 09131/853563; Fax: 09131/852101

Web-Adressen

- www.lymphomainfo.net
- www.retrovirology.com
- www.rki.de

Schlüsselliteratur

1. Feuer G, Green PL, (2005) Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. *Oncogene* 39:5996–6004
2. Saito M (2010) Immunogenetics and the Pathological Mechanisms of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP), *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, Volume 2010, Article ID 478461, 8 pages
3. Tsukasaki K et al (2009) Definition, Prognostic Factors, Treatment and Response Criteria of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Proposal from an International Consensus Meeting, *Journal of Clinical Oncology* 27(3):453–459

Humanes B-lymphotropes Virus (HBLV)

- ▶ Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)

Humanes Herpesvirus 1 (HHV-1)

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

Humanes Herpesvirus 2 (HHV-2)

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

Humanes Herpesvirus 3 (HHV-3)

- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Humanes Herpesvirus 4 (HHV-4)

- ▶ Epstein-Barr-Virus

Humanes Herpesvirus 5 (HHV-5)

- ▶ Cytomegalievirus

Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)

UTA MEYDING-LAMADÉ, FRANCISCO MARTINEZ-TORRES, WOLFRAM LAMADÉ

Erreger

Synonym(e)

Humanes B-lymphotropes Virus (HBLV), Herpesvirus hominis 6.

Erregerspezies

Humanes Herpes Virus 6

Taxonomie

Genus *Roseolovirus* in der Familie der *Herpesviridae* und der Unterfamilie der *Betaherpesvirinae*. Anhand von Zelltropismus, Antigenität, Nukleotidsequenz und Krankheitsassoziationen werden zwei Varianten, A und B, unterschieden. Die genetische Homologie zwischen diesen beiden Typen beträgt 90 %. Die meisten klinischen Isolate sind vom Typ B. Aufgrund deren verschiedener biologischer Merkmale wird zurzeit diskutiert, ob die HHV-6 Typen A und B zwei unterschiedliche Herpesviren sind und reklassifiziert werden sollten.

Historie

HHV-6 wurde erstmals von Salahuddin et al. 1986 bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen, darunter Patienten mit „acquired immunodeficiency syndrome“ (AIDS) isoliert und als humanes B-lymphotropes Virus (HBLV) bezeichnet. Aufgrund seiner Morphologie und der eindeutigen Abgrenzbarkeit gegenüber den bekannten Herpesviren erfolgte die Einteilung als humanes Herpesvirus 6. 1988 wurde HHV-6B als häufigster Erreger des Exanthema subitum identifiziert, HHV-6A konnte bislang nicht sicher einem definierten Krankheitsbild zugeordnet werden.

Morphologie

Das Virion besteht aus einem ikosaedrischen Kapsid (90–110 nm) mit 162 Kapsomeren, das das virale Genom (60 nm) beherbergt. Das Tegument umschließt das Kapsid, das wiederum von einer aus Lipiden bestehenden Membranhülle, dem Envelope umgeben ist. Die Oberfläche des Envelope ist mit Glykoproteinen (spikes) bestückt. Der Durchmesser des Gesamtpartikels beträgt 170–200 nm.

Genom

(Accession-Nr. des Genoms NC_001664).

Das Virusgenom umfasst 160–170 kbp linearer doppelsträngiger DNA und kodiert ca. 100 Gene. Es setzt sich zusammen aus einer „Unique Region“ (143 kbp) und flankierenden terminalen repetitiven Sequenzen (13 kbp). Isoformen wie bei Herpes-simplex-Viren gibt es daher nicht. Der mittlere GC-Gehalt beträgt 43 %. Starke Sequenzhomologien innerhalb der Herpesviridae bestehen für ca. 40 Gene, v. a. CMV und HHV-7. Mehr als 20 HHV-6-spezifische Proteine konnten bislang isoliert werden, 9 davon waren Glykoproteine. Acht Proteine sind an der Zellmembran und 6 am Envelope lokalisiert.

Vermehrung und Inkubationszeit

Wie alle Herpesviren persistiert HHV-6 nach der Primärinfektion vermutlich ebenfalls lebenslang im Wirt („Latenz“). Ein endgültiger Beweis hierzu steht jedoch

noch aus. Als Persistenzort vermutet man Speicheldrüsen, zirkulierende T-Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen und dendritische Zellen.

Pathogenität, Virulenz und Antigenvariabilität

Die Virulenz und Kontagiosität des HHV-6 ist sehr hoch, was aus der frühen und hohen Serokonversionsrate abzuleiten ist. HHV-6 hat einen zytopathischen Effekt auf Lymphozyten in Zellkultur, der von jenem durch HHV-7 nicht unterscheidbar ist.

Erkrankungen**Symptome**

Die Primärinfektion mit HHV-6B erfolgt typischerweise in der frühen Kindheit und manifestiert sich bei 30–60 % der Infizierten als Exanthema subitum (Synonyma: Roseola infantum, kritisches Dreitagefieber). Trotz eines hohen Fiebers (39–41 °C) über 3–5 Tage („Dreitagefieber“) präsentieren sich die Kinder ungewöhnlich symptomarm: milde Pharyngitis, Otitis, zervikale Lymphadenopathie, selten Fieberkrämpfe. Das periphere Blutbild zeigt typischerweise eine Leukopenie mit relativer Lymphozytose. Das Auftreten eines makulopapulösen Hautausschlags mit Betonung des Rumpfes und des Nackens („Roseola infantum“), setzt zeitgleich mit dem Abfiebern ein („Morgenröte der Genesung“) und bildet sich ebenfalls innerhalb von Stunden bis einigen Tagen zurück. HHV-6 wird auch mit mononukleoseähnlichen Erkrankungen sowie mit selbstlimiterenden Hepatitiden, epileptischen Anfällen und Enzephalitiden in Verbindung gebracht, Letzteres mit fatalem Ausgang speziell bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten.

Eine HHV-6(B)-Reaktivierung wird bei ca. 40–50 % aller Patienten nach Knochenmarktransplantation sowie nach Transplantation solider Organe festgestellt. Bronchiolitis obliterans nach Lungentransplantation, Interstitielle Pneumonien, Graft versus Host Disease und Enzephalitis nach Knochenmarkstransplantation sowie CMV-Reaktivierung, Abstoßungskrisen und Enzephalitis nach Nierentransplantation werden in Assoziation mit HHV-6 berichtet.

Eine HHV-6-Reaktivierung wurde bei Patienten mit schwerwiegenden Haut-Manifestationen (Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson Syndrom, Erythema multiforme und Toxische Epidermische Nekrolyse) und Leberbeteiligung, in Assoziation mit beruflicher Trichloroethylen Exposition, beschrieben. Neuere Studien zeigen auch, dass eine häufige Reaktivierung des HHV-6 ebenfalls bei chronisch-entzündlichen Bindegewebskrankungen (ACTD), insbesondere bei der Sklerodermie, nachweisbar ist. Hierbei ist allerdings derzeit unklar, ob HHV-6 als pathogener Faktor zur Entstehung von ACTD oder ACTD zu einer Reaktivierung von HHV-6 bei Patienten führt.

Außerdem wurde vor kurzem berichtet, dass HHV-6-Antigen vermehrt in niedrigmalignen Gliomen bei

Kindern nachzuweisen ist. Die Bedeutung dieses Erregers bei glialen Tumoren ist ebenfalls derzeit Gegenstand der Forschung wie eine Beteiligung von HHV-6 am Chronic Fatigue Syndrom, Multipler Sklerose (MS), Epilepsie, oder an der Entstehung von Malignomen im Allgemeinen.

Immunantwort

Die humorale Antwort auf HHV-6 ist nur schwach ausgeprägt, virus-neutralisierendes IgM ist nach 5–7 Tagen mit einem Maximum nach 2–3 Wochen nachweisbar. Eine Bedeutung der zellulären Immunantwort für die Kontrolle der Infektion ergibt sich aus den häufigen Reaktivierungen bei Patienten mit Defekten der zellulären Immunität (AIDS, Organtransplantation). Häufig sind virale Ko-Infektionen mit EBV, CMV oder HIV.

Differenzialdiagnose

Insbesondere CMV- und EBV-Infektion, weiter Masern, Röteln und Erythema infectiosum.

Diagnostik

Diagnostische Verfahren

Das Dreitagefieber stellt eine harmlose Kinderkrankheit dar und kann klinisch diagnostiziert werden. Bei schwerwiegenden Manifestationen mit vermuteter HHV-6-Ätiologie ist die Bestimmung der Viruslast mittels quantitativer PCR möglich. Als Zeichen einer akuten Infektion gilt der Virusnachweis im Serum, Plasma oder Liquor. Bei anderen Materialien (z. B. bronchoalveoläre Lavage, lymphatisches Gewebe) ist die Abgrenzung von der normalen Viruspersistenz schwierig.

Direkter Virusnachweis: PCR (nested, nonisotropic, quantitative, multiplexed), Zellkultur, Immunhistochemie, Hybridisierung mittels Southern-Blot.

Indirekter Virusnachweis: IFT (Standardtest), EIA, Immunoblot. Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern, allerdings relativ geringe Sensitivität. Eine Serokonversion oder ein positiver IgM-Nachweis sprechen, speziell bei Kleinkindern, für eine frische Infektion. Bei Immunsupprimierten ist die Aussage von HHV-6 Antikörpern sehr gering.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Foscarnet und Ganciclovir werden lediglich für die Behandlung von HHV-6-Enzephalitis empfohlen (HHV-6 Foundation, Herpes Magament Forum). Zurzeit werden klinische Studien durchgeführt, um die Effizienz und Sicherheit der prophylaktischen Therapie mit Ganciclovir bei Transplantationspatienten, darzulegen.

Eine spezifische Therapie für die Primärinfektion im Kindesalter ist nicht indiziert. Da die Diagnose meist erst mit dem Abklingen der Erkrankung gestellt wird,

ist auch der Zeitpunkt einer effektiven antiviralen Therapie meist verpasst. Eine Patientenisolierung ist aufgrund der hohen Durchseuchungsrate in der Bevölkerung nicht notwendig.

Resistenz

Die *In-vitro*-Sensitivität gegenüber Ganciclovir und Foscarnet konnte nachgewiesen werden. *In vivo* und klinische Daten werden zurzeit untersucht. Es besteht jedoch eine relative *In-vivo*-Resistenz gegenüber Aciclovir: Bei HIV-Patienten unter Aciclovir fand sich ein positiver HHV-6 Nachweis.

Epidemiologie

Verbreitung

Bereits bei Dreijährigen wird eine Seroprävalenz von 90 % gefunden, im Gehirn von Erwachsenen gelingt der Virusnachweis in 80 %.

Wirtsbereich / Reservoir

Mensch (DNA-Isolation auch aus Zervikalabstrich, Nabelschnurblut, Epidermis und Gewebe von Spontanaborten) und Lymphozyten von verschiedenen Affenarten.

Risikogruppen

Kleinkinder, immunkomprimierte Patienten.

Transmission / Vektoren

Die HHV-6-Infektion dürfte über die oropharyngeale Route stattfinden, wofür der hohe Virustiternachweis im Speichel spricht. Weiter ist eine Übertragung durch Bluttransfusionen und Organtransplantationen möglich, aber auch der kongenitale und sexuelle Übertragungsweg wurden beschrieben.

Prävention / Impfstoffe

Präventive Maßnahmen sind nicht bekannt. Impfstoffe und spezifische Immunglobuline existieren nicht.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren, Expertenlaboratorien und Web-Adressen

- HHV-6 Foundation <http://www.hhv-6foundation.org>
- International Herpes Management Forum <http://www.ihmf.org>
- Centers for disease control and prevention: <http://www.cdc.gov>
- NKL: Prof. N. Müller-Lantzsch, Inst. für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Abt. Virologie, Universitätskliniken des Saarlandes: <http://www.uniklinik-saarland.de/virologie>
- EL: Dr. F. Neipel, Inst. für Klinische und Molekulare Virologie, Universität Erlangen: <http://www.viro.med.uni-erlangen.de>

Schlüsselliteratur

1. Broccolo F, Drago F, Paolino S, Cassina G, Gatto F, Fusetti L, Matteoli B, Zaccaria E, Parodi A, Lusso P, Ceccherini-Nelli L, Malnati MS (2009) Reactivation of human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in patients with connective tissue diseases. *J Clin Virol* 46(1):43–46
2. Crawford JR, Santi MR, Thorarinsdottir HK, Cornelison R, Rushing EJ, Zhang H, Yao K, Jacobson S, Macdonald TJ (2009) Detection of human herpesvirus-6 variants in pediatric brain tumors: association of viral antigen in low grade gliomas. *J Clin Virol* 46(1):37–42
3. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E (2005). Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev* 18:217–245
4. Pellet PE, Dollard SC (2000) Human Herpesviruses 6, 7 and 8. In: Specter S, Hodinka RL, Young SA *Clinical Virology Manual*, 3rd edn. ASM Press, Washington DC
5. Zerr DM (2006) Human herpesvirus 6: a clinical update. *Herpes* 13:20–24

Humanes Herpesvirus 7 (HHV-7)

UTA MEYDING-LAMADÉ, SANJAY MENON,
WOLFRAM LAMADÉ

Erreger

Synonym(e)

Herpesvirus hominis 7.

Erregerspezies

Humanes Herpes-Virus 7

Taxonomie

Genus *Roseolovirus* in der Familie der *Herpesviridae* und der Unterfamilie der *Betaherpesvirinae*. Die genetische Homologie zwischen HHV-6 und HHV-7 beträgt 50–60 %.

Historie

HHV-7 wurde erstmals 1990 von Frenkel et al. aus CD4-positiven T-Lymphozyten eines gesunden Erwachsenen isoliert, die in Kultur spontan zytopathogene Effekte aufwiesen. Aufgrund seiner Morphologie und der serologischen und genetischen Abgrenzbarkeit gegenüber HHV-6 erfolgte die Klassifikation als HHV-7.

Morphologie

Morphologisch entspricht das HHV-7 dem klassischen Aufbau der humanen Herpesviren. Das Virion (180–200 nm) besteht aus einem ikosaedrischen Kapsid, bestehend aus 162 Kapsomeren und beherbergt das virale Genom. Das Tegument umschließt das Kapsid, das wiederum von einer aus Lipiden bestehenden Membranhülle, dem Envelope umgeben ist. Die Oberfläche ist mit Proteinen, den so genannten „Spikes“, bestückt.

Genom

(Accession-Nr. des Genoms NC_001716).

Das Virusgenom umfasst 140–150 kbp linearer doppelsträngiger DNA. Der Genomaufbau ist identisch mit dem von HHV-6 und setzt sich zusammen aus einer zentralen „Unique Region“ (ca. 133 kbp) und flankierenden terminalen Reiterationen (ca. 6 kbp) in gleicher Orientierung in der Form DR_L-U-DR_R. Diese Genomorganisation ist einzigartig bei Herpesviren und ähnelt denen des „Channel Catfish Virus“. Isoformen wie bei Herpes-simplex-Viren finden sich nicht. Der mittlere GC-Gehalt beträgt 43 %. Die Aminosäuresequenzhomologie zwischen HHV-7- und den HHV-6-Varianten beträgt 22–75 %.

Vermehrung und Inkubationszeit

Bisher konnte nur in den Speicheldrüsen eine Produktion von HHV-7 nachgewiesen werden. Ob die hohe Rate an Virusnachweis bei Gesunden eine persistierende Infektion oder eine reaktivierte latente Infektion darstellt, ist noch unklar.

Pathogenität, Virulenz und Antigenvariabilität

Die Virulenz und Kontagiosität des HHV-7 ist sehr hoch, was aus der hohen und frühen Serokonversionsrate abzuleiten ist. In HHV-7-infizierten Zellkulturen tritt ein Zelltod durch Lyse oder Apoptose ein. Die Antigenvariabilität ist noch Gegenstand der Forschung.

Erkrankungen

Symptome

Die Primärinfektion mit HHV-7 erfolgt typischerweise in der frühen Kindheit, jedoch etwas später als bei HHV-6. Die Mehrzahl der Primärinfektionen geht möglicherweise ohne Krankheitssymptome einher, was aus der serologisch nachgewiesenen hohen Durchseuchung der Bevölkerung abzuleiten ist. Bislang konnte kein Krankheitsbild eindeutig dem HHV-7 zugeordnet werden. HHV-7 wird für knapp 10 % der Exanthema subitum-Fälle verantwortlich gemacht. Bei Immunsupprimierten (z. B. nach Organtransplantation) wird 2–4 Wochen vor Beginn einer CMV-Infektion vermehrt HHV-7 nachgewiesen.

Immunantwort

Wie alle Herpes-Viren persistiert das HHV-7 nach Primärinfektion vermutlich lebenslang im Wirt. Als Persistenzort vermutet man neben T-Lymphozyten die Speicheldrüsen und die Epithelien des Oropharynx. Hierfür spricht der Virusnachweis aus Speichel bei 55 % von gesunden Erwachsenen.

Differenzialdiagnose

Insbesondere HHV-6-Infektionen.

Diagnostik

Diagnostische Verfahren

Virusnachweis: Untersuchungsmaterialien, aus denen HHV-7 isoliert werden konnte, sind T-Lymphozyten, Speichel und Speicheldrüsenbiopsate des Patienten.

Zellkultur: Anzüchtung IL-2 stimulierter T-Lymphozyten oder Ko-Kultivierung mit aktivierten Lymphozyten aus Nabelschnurblut. Virusdetektion mit monoklonalen Antikörpern oder quantitativ mittels PCR möglich.

Serologische Testverfahren: IFT, EIA und Immunoblot. Es bestehen Kreuzreaktivitäten zu HHV-6.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine Therapie ist nicht bekannt. *In vitro* ist HHV-7 sensitiv auf Cidofovir. Eine Patientenisolierung ist nicht notwendig, da ein hoher Durchseuchungsgrad der Bevölkerung vorliegt.

Epidemiologie

Verbreitung

Nachweis von HHV-7 bei gesunden Erwachsenen 75 % in den Speicheldrüsen, 55 % im Speichel. Bei HIV-Patienten steigt die Nachweishäufigkeit im Speichel auf 81 %. Serologische Untersuchungen (Immunfluoreszenz, ELISA) zeigen eine hohe Serokonversionsrate im frühen Kindesalter (2–5 Jahre).

Wirtsbereich / Reservoir

HHV-7 wurde bisher nur bei humanen Proben untersucht.

Risikogruppe

Kleinkinder, immunkomprimierte Patienten.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung geschieht wahrscheinlich über den Speichel.

Prävention / Impfstoffe

Präventive Maßnahmen sind nicht bekannt. Impfstoffe und spezifische Immunglobuline existieren nicht.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren, Expertenlaboratorien und Web-Adressen

- International Herpes Management Forum <http://www.ihmf.org>
- Nationales Konsiliarlaboratorium: Prof. N. Müller-Lantzsch, Inst. für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Abt. Virologie, Universitätskliniken des Saarlandes: <http://www.uniklinik-saarland.de/virologie>
- Expertenlaboratorium: Dr. F. Neipel, Inst. für Klinische und Molekulare Virologie, Universität Erlangen: <http://www.viro.med.uni-erlangen.de>
- Centers for disease control and prevention: <http://www.cdc.gov>

Schlüsselliteratur

1. Lopez C (1993) Human Herpesviruses 6 and 7- molecu-

lar biology and clinical aspects. In: Roizman B, Whitley RJ, Lopez C (eds) The human herpesviruses. Raven Press Ltd, New York

2. Pellet PE, Black JB (1996) Human Herpesvirus 7. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al. (eds) Fields Virology, 3rd edn. Lippincott-Raven Publ, Philadelphia
3. Pellet PE, Dollard SC (2000) Human Herpesviruses 6, 7 and 8. In: Specter S, Hodinka L, Young SA Clinical Virology Manual, 3rd edn. ASM Press, Washington DC

Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

NURITH J. JAKOB

Erreger

Synonym(e)

Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus (KSHV).

Erregerspezies

Human herpesvirus 8 (HHV-8)

Taxonomie

HHV-8 gehört zur Familie der *Herpesviridae* und wird aufgrund von Sequenzhomologien der viralen DNA in das Genus *Rhadinovirus* (gamma-2-Herpesviren) innerhalb der Unterfamilie der *Gammaherpesvirinae* eingeordnet. Im Genus *Rhadinovirus* ist HHV-8 der einzige humanpathogene Vertreter.

Historie

Moritz Kaposi beschrieb 1870 einen aggressiven Hauttumor. Aufgrund der zunehmenden epidemiologischen Ausbreitung des Kaposi-Sarkoms (KS) im Zusammenhang mit der HIV-Infektion und AIDS wurde schon früh die Beteiligung eines infektiösen Agens an der Entstehung des Kaposi-Sarkoms vermutet. Interessanterweise wurden schon 1984 herpesvirusähnliche Strukturen mittels EM in den endemischen KS-Läsionen gesehen, aber erst durch ein neues Verfahren (Representational Difference Analysis, RDA) wurden erstmals 1994 von Chang et al. herpesvirusähnliche DNA-Sequenzen in KS-Gewebe von AIDS-Patienten nachgewiesen.

Die DNA-Sequenzen zeigten signifikante Homologien zur Gruppe der Gammaherpesviren, insbesondere zu Herpesvirus Saimiri und Epstein-Barr-Virus. Anschließend epidemiologische Studien mithilfe der PCR-Technologie (Polymerasekettenreaktion) zeigten eine deutliche Assoziation zwischen allen bekannten Formen des Kaposi-Sarkoms und dem neu entdeckten *Humanen Herpesvirus 8* (HHV-8), das daher auch als Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus (KSHV) bezeichnet wurde. HHV-8 wurde in PBMC (mononukleäre Zellen des peripheren Blutes), in Körperflüssigkeiten wie Speichel, Samenflüssigkeit, Plasma nachgewiesen sowie im Zusammenhang mit AIDS, wie z. B. dem „Primary Effusion“-Lymphom (PEL) und der multizentrischen Form des Castleman-Lymphoms in Zusammenhang gebracht.

Morphologie

Die Morphologie von HHV-8 entspricht dem typischen Aufbau eines Herpesvirus. Die Viruspartikel bestehen aus einem strukturierten ikosaedrischen Kapsid, das die virale lineare doppelsträngige DNA beherbergt. Das Kapsid besteht aus 12 Pentons, 150 Hexons und 320 Triplexen in der herpesvirus-spezifischen icosadeltahedralen Anordnung und hat einen Durchmesser von 125 nm und es ist von einem amorphen Protein-Tegument und einer sphärischen Lipidhülle mit Glykoprotein-Fortsätzen umgeben.

Genom

Das Genom besteht aus einer linearen doppelsträngigen DNA, welches bei der Infektion und dem Verlassen aus der Zelle zirkuliert. Aufgrund der Schwierigkeit zu sequenzierenden GC-reichen terminalen Repeats ist die genaue Längenangabe ungenau. So postulierten Renne et al., 170 kbp. Die Unique Long Region mit ca. 145 kbp beherbergt mindestens 87 offene Leserahmen (ORFs) und wird von zwei GC-reichen terminalen repetitiven Sequenzen von je 801 bp Länge flankiert. Zudem sind fünf interne Repeat-Regionen enthalten. Eine ganze Reihe der ORFs kodiert für Homologe zellulärer Immun- und Wachstumsregulatoren. Ein kausaler Zusammenhang mit der Immunevasion und Tumorinduktion von HHV-8 ist wahrscheinlich.

HHV-8 besitzt ca. 36 Core-Gene, die eine hohe Homologie zu anderen Herpesviren zeigen. Diese beinhalten vor allem Gene zur Genregulation, dem Nukleotidmetabolismus, und der Virusstruktur. HHV-8 besitzt im Gegensatz zu anderen Herpesviren eine große Anzahl an zellulären Genen.

(GenBank Accession-Nummer: AF148805, RefSeq: NC_009333)

Vermehrung

Die Replikation von HHV-8 konnte bislang nur *in vitro* nach Induktion des lytischen Replikationszyklus untersucht werden. Die einzelnen Stadien der Genexpression entsprechen denen der übrigen Gammaherpesviren: α oder Immediate-Early (0–10 h nach Induktion), β oder Early (10–24 h nach Induktion), und γ_2 oder Late (48–72 h nach Induktion). In menschlichem Tumorgewebe liegt das virale Genom in der Regel latent vor. Während der Latenz werden nur wenige virale mRNA-Spezies (z. B. v-FLIP, v-Cyclin, LNA-1) und Proteine (z. B. Latent Nuclear Antigen, LANA) exprimiert. Die Reaktivierung von HHV-8 benötigt mindestens das inflammatorische Zytokin INF- γ .

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Für die onkogene Wirkung von HHV-8 sind eine Reihe von viralen Homologen zellulärer Faktoren wie z. B. Bcl-2, Interleukin 6 (IL-6), Cyclin D, G-Protein-Coupled Receptor (GPCR) und Ribonukleotidreduktase verantwortlich, die den Zellzyklus der Wirtszellen beeinflussen und somit eine abnorme Proliferation bewirken.

Hinzu kommt ein Immunevasionsmechanismus, bei dem HHV-8 die gesteigerte Endozytose und damit die Reduktion von MHC-I-Molekülen (Antigenpräsentation) auf der Oberfläche der infizierten Wirtszellen bewirkt (viraler Faktor: K5 Modulator of Immune Recognition, MIR2). MIR2 bewirkt eine Downregulation von ICAM-1 und B7.2, die für eine adäquate T-Zell-Stimulation nötig sind.

Erkrankungen

1. Kaposi-Sarkom

Synonym(e)

Sarcoma idiopathicum multiplex hemorrhagicum, Pseudosarcomatosis haemorrhagica pigmentosa, Retikuloangiomatose, Morbus Kaposi; Idiopathisches multiples Pigmentsarkom Kaposi.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Hautläsionen, Hauttumore.

Symptome

Die Diagnose der Erstinfektion ist aufgrund der geringen Inzidenz und fehlender Charakteristika schwierig. Es wird postuliert, dass es bei der Erstinfektion zu einer Lymphadenopathie, Diarrhoe bis Fatigue und einem lokalen Ausschlag kommen kann. Aufgrund der unterschiedlichen Genese unterscheidet man vier verschiedene Typen des Kaposi-Sarkoms: (i) das klassische (sporadische) Kaposi-Sarkom, (ii) das Kaposi-Sarkom bei iatrogener Immunsuppression welches vor allem bei Nierentransplantierten unter Cyclosporin-Behandlung beobachtet wurde, (iii) das afrikanische endemische Kaposi-Sarkom, welches in Afrika schon vor der HIV-Epidemie vorhanden war und als einzige Form öfter bei Frauen und Kindern diagnostiziert wird und (iv) das HIV-assoziierte (epidemische) Kaposi-Sarkom. Klassische Kaposi-Sarkome beginnen meist an den unteren Extremitäten und zeigen im typischen Fall eine langsam aufsteigende Progredienz mit später Beteiligung innerer Organe und kommen vor allem bei älteren Männern der Mittelmeerregion vor. Die drei anderen Formen des Kaposi-Sarkoms zeigen dagegen keine eindeutige Prädisposition und können früh Lymphknoten, Schleimhäute und innere Organe (besonders Lunge und Gastrointestinaltrakt) befallen. Initial entwickeln sich bei allen vier Formen asymptomatische, bräunlich-livide, noduläre bis plaqueartige Effloreszenzen, die sich in Richtung der Hautspaltlinien anordnen. KS können die regionalen Lymphbahnen ummauern, was Ödeme bis hin zu elephantiasischen Anschwellungen im betroffenen Abflussgebiet verursacht. Spontanregressionen führen zu hämorrhagischen Hyperpigmentierungen, Einblutungen zu periläsionalen Verfärbungen (ockergelbe Purpura). Aber auch ausgeprägt hyperkeratotische For-

men, die den Gefäßcharakter der Tumoren völlig verbergen, treten betont an den unteren Extremitäten auf. Oral ist besonders die Schleimhaut des harten Gaumens betroffen. Hier entwickeln sich livide Erytheme, Plaques und Knoten mit Neigung zur Ulzeration. Weniger häufig sind auch Gingiva und Zunge befallen.

Pathophysiologie

Bei der Tumorgenese spielen die Signaltransduktionswege von VEGF und IL-6 eine wesentliche Rolle. Die genauen Mechanismen der Pathophysiologie sind nicht bekannt.

Immunantwort

In nahezu allen Kaposi-Sarkom-Patienten sind HHV-8-spezifische Antikörper nachweisbar. Während einer latenten Infektion sind diese hauptsächlich gegen das Latent Nuclear Antigen (LANA) von HHV-8 gerichtet. Durch Immunevasionsmechanismen verhindert HHV-8 die Aktivierung einer zellulären Immunantwort und damit die Remission der Tumoren.

Differenzialdiagnose

Differentialdiagnostisch muss an eine Akroangiodermatitis bei chronischer Veneninsuffizienz, Hämangiome, andere Angiosarkome, Angiokeratome, eine bazilläre (epitheloide) Angiomatose, einen Morbus Gougerot-Blum, Melanometastasen aber auch an ein Erythema elevatum et diutinum gedacht werden. Bei überwiegend spindelzelligem Tumorf infiltrat sind die Kaposi-Sarkome weniger livide und können mit diversen hautfarbenen bis bräunlichen Tumoren verwechselt werden (z. B. Histiozytome, dermale Naevuszellnaevi, Lymphome, Melanome, pigmentierte Basaliome). In Zweifelsfällen sollte eine Exzisionsbiopsie zur histologischen Diagnosesicherung erfolgen. Dabei werden makulöse, plaqueförmige und noduläre Formen mit spindelzelligem und angiomatösen Varianten des Kaposi-Sarkoms unterschieden. Ergänzend ist ein serologischer Nachweis von anti-HHV-8-Antikörpern oder ein direkter Nachweis von HHV-8-DNA mittels PCR in Tumorgewebe oder Vollblut möglich. Beim DNA-Nachweis korreliert die relative Viruslast mit der Schwere der Erkrankung.

2. „Primary Effusion“-Lymphom (PEL)

Synonym(e)

Primäres Ergusslymphom, Body Cavity-Based Lymphoma (BCBL).

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Ergusslymphom.

Symptome

Das „Primary Effusion“-Lymphom ein B-Zell-Lym-

phom ist eine seltene Erkrankung (2 % der NHL), die fast ausschließlich im Zusammenhang mit einer fortgeschrittenen HIV-Infektion auftritt. So ist bei allen Malignitäten bei AIDS das PEL nur in 0,13 % nachweisbar. Es ist charakterisiert durch pleurale, perikardiale oder peritoneale lymphomatöse Ergüsse. In einigen Fällen wurde eine Beteiligung der umliegenden Gewebe wie z. B. Omentum, Lymphknoten, Mediastinum und Lunge beschrieben.

Pathophysiologie

Die genauen Mechanismen der Pathophysiologie sind nicht bekannt. Eine Beteiligung von Epstein-Barr-Virus (EBV) wird diskutiert.

Immunantwort

Durch Immunevasionsmechanismen verhindert HHV-8 die Aktivierung einer zellulären Immunantwort und damit die Remission der Tumoren.

Differenzialdiagnose

Aufgrund des unklaren kausalen Zusammenhangs zwischen HHV-8 und dem „Primary Effusion“-Lymphom steht eine histologische Diagnose im Vordergrund. Ergänzend ist ein serologischer Nachweis der HHV-8-Infektion oder ein direkter Nachweis von HHV-8-DNA in Tumormaterial möglich. Es existiert keine Standardbehandlung und im Allgemeinen ist die Prognose eher schlecht.

3. Multizentrisches Castleman-Lymphom

Synonym(e)

Multicentric Castleman's Disease (MCD), CD.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Angiofollikuläre Hyperplasie.

Symptome

Die Castleman-Krankheit (CD) ist definiert als Hypertrophie der Lymphknoten mit angio-follikulärer Lymph-Hyperplasie. Multiple Lymphknotenschwellungen mit massiver nicht-klonaler Infiltration von Plasmazellen und Entzündungssymptome mit Fieber, Anämie und Kachexie kennzeichnet. Diese Symptome werden in einigen Fällen von einer Hepatosplenomegalie begleitet. In HIV-infizierten Patienten geht die benigne Erkrankung häufig in ein Non-Hodgkin-Lymphom über. Die Prävalenz wird aber auf weniger als 1:100.000 geschätzt.

Pathophysiologie

Die betroffenen Lymphknoten erzeugen einen hohen IL-6-Titer, der durch eine Infektion mit HHV-8 induziert wird. Die Behandlung von Patienten mit humanisiertem Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper zeigte in klinischen Studien vielfach eine kurative Wirkung. Bei

AIDS Patienten ist HHV-8 in 90 % der Fälle nachweisbar, im Unterschied zu 40 % ohne HIV-Infektion.

Immunantwort

Durch Immunevasionsmechanismen verhindert HHV-8 die Aktivierung einer zellulären Immunantwort und damit die Remission der Tumoren.

Differenzialdiagnose

Aufgrund des unklaren kausalen Zusammenhangs zwischen HHV-8 und dem multizentrischen Castleman-Lymphom steht eine histologische Diagnose im Vordergrund.

Differentialdiagnostisch muss an eine rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom und angeborenen Immunschwächen gedacht werden. Weiterhin kann die CD als Reaktion auf Malignome, Blutkrankheiten, Impfungen und Lues auf und bei einigen Hautkrankheiten und bei membranöser Glomerulonephritis auftreten.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Gewebebiopsie, EDTA-Blut, Serum, Speichel, Rachenpflüssigkeit.

Diagnostische Verfahren

HHV-8-spezifische Nukleinsäuren können entweder durch Nested PCR oder In-situ-Hybridisierung in Gewebebiopsien nachgewiesen werden. Auch ein serologischer Nachweis HHV-8-spezifischer Antikörper gegen das „latente Nukleäre Antigen“ (Immunfluoreszenztest, IFT, LANA-IgG) ist möglich. Die Seropositivität in der Bevölkerung variiert zwischen 5 und 35 %, während sie bei HIV-positiven Patienten zwischen 12 und 50 % beträgt.

Befund / Interpretation

Bei der Befundung der verschiedenen HHV-8-assoziierten Tumorerkrankungen steht die klassische Histologie (HE-Färbung) im Vordergrund. Ein Anstieg der Viruslast ist prädiktiv für das Auftreten einer HHV-8-assoziierten Erkrankung in AIDS-Patienten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Je nach Größe kann bei dem Kaposi-Sarkom und der CD eine chirurgische Exzision, Bestrahlung, oder Chemotherapie mit z. B. Vincristin oder Vinblastin intraläsional erfolgen. Insbesondere wurde ein Rückgang der Kaposi-Sarkome unter HAART-Therapie beobachtet. Bei multizentrischer CD werden Polychemotherapien, z. B. nach dem CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) eingesetzt, die aber mit einem hohen Toxizitätsrisiko verbunden sind. IFN-alpha allein oder kombiniert mit Vinblastin oder Etoposid hatte eine günstige Wirkung, der Anti-IL6-Rezeptor-Antikörper und Rituximab bei

HIV- und HHV-8-positiven Patienten sowie spezifische antivirale Medikamente wie Cidofovir oder Ganciclovir sind in Erprobung.

Resistenz

Nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Die klassischen Formen des Kaposi-Sarkoms sind seit geraumer Zeit endemisch in Zentralafrika (assoziiert mit Lymphadenopathie v. a. bei Kindern), Osteuropa und Süditalien (v. a. bei Männern nach dem 50. Lebensjahr). Seit 1981 ist eine epidemische Form der HHV-8-assoziierten Tumorerkrankungen durch die Verbreitung von AIDS hinzugekommen, sodass das Kaposi-Sarkom, als „Primary Effusion“-Lymphom, das multizentrische Castleman-Lymphom und somit auch HHV-8 heute weltweit verbreitet sind.

Wirtsbereich / Reservoir

HHV-8 wurde bisher nur latent in humanen Kaposi-Sarkomen (vaskuläre Endothelzellen und perivaskuläre spindelförmige Zellen) sowie in humanen B-Lymphozyten nachgewiesen.

Risikogruppen

Aus epidemiologischen Studien geht hervor, dass homo- und bisexuelle Männer im Zusammenhang mit AIDS ein um bis zu 100.000fach erhöhtes Infektionsrisiko im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt aufweisen. Allgemein erkrankten Männer drei- bis viermal häufiger als Frauen an einem Kaposi-Sarkom. Das Risiko einer HHV-8-vermittelten Tumorerkrankung ist bei einer gleichzeitigen HIV-Infektion oder iatrogenen Immunsuppression (z. B. im Zusammenhang mit einer Organtransplantation) drastisch erhöht.

Transmission / Vektoren

Die Übertragungswege von HHV-8 sind nicht im Detail bekannt. Das gehäufte Auftreten von Kaposi-Sarkomen bei homosexuellen Männern legt jedoch u. a. einen sexuellen Übertragungsweg nahe. Eine iatrogene Übertragung (z. B. bei der Organtransplantation) oder durch unsterile Injektionsnadeln (bei Drogensüchtigen) wurde beschrieben. Eine mögliche Übertragung durch Stechmückenbisse (v. a. bei den endemischen Formen des Kaposi-Sarkoms) wird diskutiert.

Prävention / Impfstoffe

Nicht bekannt.

Ausbruchmanagement

Nicht bekannt.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Prof. Dr. Nikolaus Müller-Lantzsch, Institut für Virologie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Tel. 06841-16-23931, Fax. 06841/16-23980, E-Mail: vinmue@uniklinikum-saarland.de

Web-Adressen

- www.kshv.pitt.edu
- http://www.hivleitfaden.de

Schlüsselliteratur

1. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS (1994) Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266:1865–1869
2. Edelman DC (2005) Human herpesvirus 8 – A novel human pathogen, *Virology Journal* 2:78
3. Russo JJ, Bohenzky RA, Chien MC, Chen J, Yan M, Maddalena D, Parry JP, Peruzzi D, Edelman IS, Chang Y, Moore PS (1996) Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8). *Proc Natl Acad Sci USA* 93:14862–14867

Humanes Metapneumovirus (hMPV)

CHRISTOPH SPRINGFELD

Erreger

Synonym(e)

Keine.

Erregerspezies

Humanes Metapneumovirus Typ A und Typ B

Taxonomie

Ordnung Mononegavirales, Familie Paramyxoviridae, Unterfamilie Pneumovirinae, Genus Metapneumovirus

Historie

Das humane Metapneumovirus (hMPV) wurde 2001 aus Nasopharyngealsekret von 28 Kindern mit respiratorischen Symptomen in den Niederlanden isoliert. Aufgrund genetischer Verwandtschaft mit dem aviären Metapneumovirus wurde es dem Genus Metapneumovirus zugeordnet.

Morphologie

Das 150–600 nm große Virion ist behüllt und enthält im Inneren ein helikales Ribonukleokapsid. Die virale RNA wird eng vom Kapsidprotein umgeben und ist außerdem mit dem Phosphoprotein sowie der viralen Polymerase assoziiert. Die Lipidhülle enthält zwei Glykoproteine, das Fusionsprotein und das Glykoprotein G sowie das „small-hydrophobic“-Protein. Auf der Innenseite der Membranhülle befindet sich das Matrixprotein, das den Kontakt zwischen den zytoplasmatischen Domänen der Glykoproteine und dem Ribonukleokapsid vermittelt.

Genom

Das virale Genom besteht aus einem 13.335 Nukleotide langen einzelsträngigen RNA-Molekül mit negativer Orientierung (GenBank accession number NC_004148). Es kodiert für acht Gene in der Reihenfolge N (Nukleokapsid), P (Phosphoprotein), M (Matrixprotein), F (Fusionsprotein), M2-1/2, SH („small hydrophobic“), G (Glykoprotein) und L (large protein, Polymerase). Für jedes Gen wird eine mRNA transkribiert, die für ein Protein kodiert. Von der M2-1/2-mRNA werden die beiden Proteine M2-1 und M2-2 (durch Initiierung an alternativen Startkodons) hergestellt.

Vermehrung

Das Virus lässt sich am besten in der Rhesusaffen-Nierenzelllinie LLC-MK2 unter Zugabe von Trypsin vermehren. Ein zytopathischer Effekt lässt sich erst nach 14 Tagen beobachten.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die beiden genetischen Subtypen A und B bilden möglicherweise nur einen Serotyp, die Virulenz der beiden Subtypen scheint ähnlich zu sein.

Erkrankung

hMPV-Infektion

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Ungefähr drei bis fünf Tage.

Leitsymptome

Husten, Fieber, Schnupfen.

Symptome

Die Symptome der hMPV-Infektion ähneln der einer Infektion mit dem „Respiratory Syncytial Virus“. Die hMPV-Infektion kann hauptsächlich die oberen Atemwege betreffen und Husten, Schnupfen, Pharyngitis, Ohrenscherzen, Heiserkeit und Konjunktivitis verursachen. Sie kann sich jedoch auf die unteren Atemwege ausbreiten und dann zu Husten, Atemnot, Stridor, Tachypnoe und einer verminderten Sauerstoffsättigung führen. Die hMPV-Infektion kann wahrscheinlich in seltenen Fällen auch eine Enzephalitis verursachen.

Pathophysiologie

Das Virus infiziert die Epithelzellen im Respirations-trakt. Der Rezeptor auf den Zielzellen ist noch nicht bekannt. Die Infektion bleibt normalerweise auf den Respirationstrakt beschränkt.

Immunantwort

In Erwachsenen-Populationen erreicht die Seroprävalenz gegen hMPV bis zu 100 %. Trotzdem beträgt die

Re-Infektionsrate pro Jahr zwischen 1 und 9 %. Auch in Kindern sind Re-Infektionen möglich. Die Immunität gegen hMPV schützt also allenfalls passager gegen eine Neuinfektion.

Differenzialdiagnose

Erkrankungen durch andere Erreger, vor allem Respiratory-Syncytial-Virus, Influenza-A- und Influenza-B-Virus, Parainfluenzaviren, Coronaviren, Picornaviren, Adenoviren.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Nasopharyngealsekret, bronchoalveoläre Lavage-Flüssigkeit, Serum.

Diagnostische Verfahren

Das virale Erbgut kann mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion nachgewiesen werden und ist die am häufigsten verwandte Untersuchungsmethode. Das Virus kann aus Körperflüssigkeiten in Zellkultur angezüchtet werden. Im Serum können per ELISA Antikörper gegen das Virus nachgewiesen werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Es sind keine Medikamente zur Behandlung der hMPV-Infektion zugelassen. Ribavirin und gepoolte humane Immunglobuline inhibieren die hMPV-Replikation *in vitro*. Es gibt einen Fallbericht, der die erfolgreiche Behandlung eines lungentransplantierten Patienten mit Ribavirin beschreibt.

Epidemiologie

Verbreitung

Das Virus ist auf der ganzen Welt verbreitet.

Wirtsbereich / Reservoir

Der Mensch ist der einzige bekannte natürliche Wirt.

Risikogruppen

Kleinkinder, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.

Transmission / Vektoren

Das Virus wird durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch übertragen.

Prävention / Impfstoffe

Es ist kein zugelassener Impfstoff verfügbar.

Ausbruchmanagement

Risikopatienten sollten kranke Kinder meiden.

Meldepflicht

Nein.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Institut für Virologie und Immunologie, Universität Würzburg, Versbacher Str. 7, 97078 Würzburg. Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. A. Rethwilm.

Schlüsselliteratur

1. Collins PL, Crowe JE (2007) Respiratory Syncytial Virus and Metapneumovirus. In: Knipe DM, Howley PM (Eds.) *Fields Virology*. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1601–1646
2. Hermos CR, Vargas So, McAdam AJ (2010) Human Metapneumovirus. *Clin Lab Med* 30:131–148
3. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J et al (2001) A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract infections. *Nat Med* 7:719–724

Humanes Spumaretrovirus

ROLF M. FLÜGEL

Erreger

Synonym(e)

HSRV, Primaten Foamy Virus (PFV), im englischen Sprachraum „primate foamy virus (PFV)“.

Erregerspezies

Humanes Spumaretrovirus (HSRV, PFV-1), Affen Foamy Virus (SFV1-3), Spider Monkey Virus (SFVspm) Rinder Foamy Virus (BFV), Pferde Foamy Virus (EFV), Katzen Foamy Virus (FFV)

Taxonomie

Das Humane Spumaretrovirus ist als Prototyp der Subfamilie *Spumavirinae* innerhalb der Familie der *Retroviridae* zugeordnet. Aufgrund der Genomorganisation mit den klassischen retroviralen Genen *gag*, *pol* und *env* und den zusätzlichen *bel*-Genen wird es als komplex organisiertes Retrovirus bezeichnet und weist somit eine anderen humanen Retroviren vergleichbare Genomorganisation auf.

Molekularbiologische Untersuchungen zur Replikation und Genexpression des HSRV zeigten, dass die *Spumavirinae* eine distinkte und klar abgegrenzte Subfamilie innerhalb der Retroviren repräsentieren. Sie unterscheiden sich in einigen Aspekten ihrer Replikation deutlich von den anderen Retroviren. So enthalten die Virionen relativ große Mengen an viraler DNA, die relativ früh nach der Infektion entstehen. Aufgrund von Sequenzvergleichen bekannter Retroviren mit den Spumaretroviren sowie durch elektronenmikroskopische Untersuchungen wurde die Stellung der Spumaretroviren als distinkte phylogenetische Gruppe bestätigt.

Historie

Das derzeit einzige für Untersuchungen zur Verfügung stehende HSRV-Isolat wurde aus den lympho-

blastoiden Zellen eines ostafrikanischen Nasopharynx-Karzinom-Patienten isoliert. Es wird angenommen, dass es durch Zoonose transmittiert werden kann, zum Beispiel von Schimpansen auf Menschen, daher wurde kürzlich die Bezeichnung in Primaten Foamy Virus (PFV) geändert. Spumaretroviren induzieren nach Infektion bestimmter permissiver Zellen einen sehr starken zytopathischen Effekt (CPE), der durch Zell-Zell-Fusion (Synzytienbildung) und zytoplasmatische Vakuolisierung („Schaumbildung“) gekennzeichnet ist. Dieser starke CPE führte zur Identifikation der Spumaretroviren und gab der ganzen Subfamilie den Namen (spuma, lat. Schaum; foamy, engl. schaumig).

Morphologie

Die etwa 110–130 nm großen Virionen bestehen aus einem ikosaedrischen Kapsid von ca. 50 nm Durchmesser. In ihm befindet sich das virale Genom, welches mit viralen Proteinen komplexiert ist. Die HSRV-Partikel enthalten unter anderem Reverse-Transkriptase-(RT-)Aktivität. Die Kapside sind gleichmäßig geformte, ringförmige Strukturen, deren Zentrum transparent ist oder elektronendicht sein kann. Das Kapsid ist von einer Lipidhülle umgeben, in die die viralen Oberflächenproteine (Env) eingelassen sind. Elektronenmikroskopisch erscheinen die Env Proteine als 14 nm lange, gleichmäßig angeordnete „Spikes“ (Antennen). Sie bestehen aus einem Transmembranprotein von 48 kDa und dem glykosylierten Oberflächenprotein von ca. 70 kDa, die je Heterodimere zu intakten, elektronenoptisch sichtbaren Env-Trimeren bilden.

Genom

Das provirale Genom ist ein lineares, doppelsträngiges DNA-Molekül von 11.954 Nukleotiden (HSRV, PFV-1; Acc. Nummer. NC_001795). Es ist das derzeit am besten untersuchte Spumaretrovirus. Es wird als Prototyp-Spumaretrovirus eingestuft, da die genetische Organisation anderen bekannten Spumaretroviren insgesamt ähnlich ist. Alle bislang sequenzierten Spumaretroviren weisen neben den klassischen *gag*-, *pol*- und *env*-Genen zusätzliche Leseraster am 3'-Ende des Genoms auf. Sämtliche Expressionsprodukte dieser *bel*-Gene wurden in infizierten Zellen nachgewiesen. Die Präsenz dieser zusätzlichen Gene charakterisiert Spumaretroviren als komplexe Retroviren, analog zum HIV und HTLV. Die Expression der regulatorischen Gene erfolgt von einem am Ende des *env*-Gens gelegenen, internen Promotor und einem klassischen 5'-LTR-Promotor. Dieser interne Promotor ist charakteristisch für Spumaretroviren. Beide Promotoren des HSRV werden durch den viralen Transaktivator der Genexpression, dem Bell/Tas-Protein, transaktiviert. Der Bell/Tas-Transaktivator ist für die Replikation des HSRV absolut essenziell. Als erster Schritt erfolgt die Transaktivierung des internen Promoters. Der

Transkriptionsstartpunkt liegt etwa in der Mitte des proviralen Genoms. Der virale Transaktivator Bell/Tas bindet an die Zielsequenz des internen Promoters und initiiert die Transkription. Erst danach wird der zweite Startpunkt der Transkription, der in der 5' LTR lokalisiert ist, gestartet. Danach erfolgt die Expression der Gag-, Pro-Pol-, Env- und Bet-Proteine. Die identifizierten Zielsequenzen des Bell/Tas weisen untereinander keine deutlichen Sequenzhomologien auf. Das Bell/Tas-Protein bindet direkt an diese unterschiedlichen DNA-Zielsequenzen und interagiert auch mit mehreren zellulären Transkriptionsfaktoren und Koaktivatoren, wie p300/CBP. Das stark exprimierte Bet-Protein inhibiert die antiretrovirale Aktivität des Genprodukts des APOBEC3. Dem Gag-Protein des HSRV fehlt das für Retroviren typische Cys/His-Motiv der Nukleokapsidomäne, stattdessen sind drei Arginin/Glycin-reiche Sequenzen vorhanden sowie ein konserviertes PQQRYG-Motiv, die funktionell analog zu dem HIV-1-Nukleokapsidprotein wahrscheinlich die Genom-Enkapsidierung vermitteln. Mindestens eines dieser basischen Motive fungiert als nukleäres Lokalisationssignal. Während der HSRV-Replikation akkumulieren Gag-Vorläufermoleküle transient im Kern der infizierten Zellen.

Das Pol-Protein des HSRV wird nicht, wie bei allen bisher bekannten Retroviren, als Gag-Pol-Fusionsprotein exprimiert. Stattdessen wird für die Translation des Pro-Pol-Proteins eine gespleißte *pol*-mRNA verwendet; die Pro-Pol-Translation wird an einem Methionin am Anfang des *Pro-Pol*-Gens gestartet; vergleichbare Transkripte sind für andere Retroviren nicht beschrieben worden. Die Integrase wird spezifisch von der PFV-Protease des Pol-Proteins abgespalten. Die Reverse Transkriptase, das virale Enzym, das die genomische HSRV-RNA in das DNA Provirus umschreibt und in Virionen nachweisbar ist, hat eine deutliche Präferenz für Mn^{2+} verglichen zu Mg^{2+} als divalentes Kation und unterscheidet sich so von den RTs der anderen humanen Retroviren.

Vermehrung

Die Zielzellen der PFV *in vivo* sind unbekannt. In Zellkultur können diese Viren in fast allen Zelltypen propagiert werden, dabei werden diese in nur sehr geringen Mengen produziert. Die Virusvermehrung zeigt sich *in vitro* und *in vivo* (im Gehirn der Maus) an einem typischen zytopathischen Effekt, der schaumartig sein kann unter Bildung von vielkernigen Riesenzellen.

Pathogenität/Virulenz/Antigenvariabilität

Keine Daten verfügbar; Spumaviren gelten als apathogen.

Erkrankungen

Bislang wurde keine klare Assoziation des HSRV mit einer definierten Erkrankung des Menschen etabliert.

Befunde, nach denen HSRV-spezifische Antikörper oder HSRV-spezifische DNA in Patienten mit der Basedow'schen Krankheit, dem Chronischen Müdigkeitssyndrom und verschiedenen Thyreoiditiden nachweisbar sind, wurden in nachfolgenden Untersuchungen nicht bestätigt. HSRV-spezifische DNA wurde mittels PCR-Amplifikation aus Lymphozyten von Patienten mit dem fatalen Mittelmeerfieber nachgewiesen, eine Bestätigung dieser Befunde erfolgte nicht. Die Spumaretroviren der Tiere (verschiedene Affenspezies, Katzen, Rinder, Pferde) werden, ähnlich wie das HSRV, als weitgehend apathogen eingestuft. Es ist unbekannt, ob eine Koinfektion mit anderen humanen Retroviren, insbesondere mit HIV-1 zu Erkrankungen führt.

Mäuse, die das gesamte HSRV Genom oder subgenomische Fragmente des HSRV als Transgen tragen, zeigen verschiedene neurologische Symptome und die Expression von HSRV Genen in bestimmten Bereichen des Gehirns, der Muskulatur und anderen Organen. Es wird diskutiert, ob das Env Oberflächenprotein und der virale Transaktivator der Genexpression Bell/Tas für die Hirnläsionen in den HSRV-transgenen Mäusen verantwortlich sind.

Inkubationszeit

Die Serokonversion bei von Affen gebissenen Tierpflegern kann Monate bzw. Jahre dauern; aus solchen Patienten kann infektiöses Virus isoliert werden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterialien kommen praktisch Biopsien, Patientenserum, heparinisiertes Blut und aus infizierten Zellen extrahierte DNA in das Labor.

Diagnostische Verfahren

Die Detektion HSRV-spezifischer DNA erfolgt in der Regel mittels der PCR-Amplifikation. Aufgrund des hohen Risikos falsch-positiver Resultate durch „kontaminierende“ DNA ist bei dieser Technik besondere Vorsicht geboten. Zur Bestätigung von PCR-Resultaten ist es deshalb absolut erforderlich, die Nukleotidsequenz der amplifizierten DNA zu bestimmen. Aufgrund der hohen genetischen Konserviertheit spumaviraler DNA-Sequenzen sollten diagnostische PCRs nicht in Labors durchgeführt werden, in denen auch mit dem etablierten HSRV-Isolat oder klonierter DNA gearbeitet wird, da sonst nicht unterschieden werden kann, ob Amplifikate mit eng verwandten Sequenzen neue HSRV-Isolate repräsentieren oder ob sie durch Kontaminationen mit DNA des etablierten HSRV-Isolats entstanden.

Für die klassische Serologie wurden ELISAs zur Detektion von Antikörpern gegen die HSRV-Strukturproteine etabliert (auch wurden verlässliche ELISA zum Nachweis der Antikörper gegen FFV aufgebaut). Diese ELISAs zeigen z. T. unspezifische Reaktivitäten.

In serologischen Tests, die auf der indirekten Immunfluoreszenz mit Patientenserum basieren, wird nur eine starke nukleäre Färbung gegen die Gag-Strukturproteine als positiv bewertet. Weiterhin werden Reaktivitäten gegen das in Zellkulturen sehr stark exprimierte Bet-Protein als diagnostisch angesehen.

Befund/Interpretation

Der Diagnostik einer HSRV Infektion kommt eine entscheidende Rolle bei der Analyse der Prävalenz des HSRV zu (► Epidemiologie). Im jedem Fall sollten positive Befunde des ELISA durch FV-spezifische PCR der viralen DNA bestätigt werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Keine Daten verfügbar.

Resistenz

Keine Daten verfügbar.

Immunantwort

In experimentell infizierten Katzen wurde eine humorale Immunantwort festgestellt. Das Bet Protein inhibiert die Aktivität des Resistenzfaktors APOBEC3 des angeborenen Immunsystems.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Prävalenz des HSRV ist außerordentlich gering und verschiedene Untersuchungen, nach denen die Präsenz des HSRV mit einer definierten Krankheit des Menschen korreliert ist, konnten in nachfolgenden Analysen nicht bestätigt werden. Die geringe Präsenz des HSRV ist auch ein Grund, weshalb für virologische Untersuchungen derzeit nur ein einziges Isolat zur Verfügung steht, obwohl die Isolierung weiterer humaner Spumaretroviren beschrieben wurde. Andererseits sind Foamy-Viren ubiquitär in Bezug auf Tierart und Zelltypen.

Wirtsbereich/Reservoir

Der Wirtszellbereich des HSRV ist *in vitro* vergleichsweise breit, eine große Anzahl verschiedener humaner und nicht-humaner *in vitro* kultivierter Zellen sind infizierbar und erlauben eine permissive Virusreplikation. Die akzidentiellen Infektionen von Tierpflegern mit Affenspumaretroviren und die permanent hohen Antikörpertiter in diesen Personen zeigen, dass Affenspumaviren auch den Menschen produktiv infizieren können. Versuche, das Affenspumavirus aus den akzidentiell infizierten Patienten zu re-isolieren waren erfolgreich.

Natürliche Vektoren sind nicht bekannt.

Risikogruppen

Es wurde gezeigt, dass Tierpfleger in zoologischen Gärten und Primatenforschungszentren durch PFV

infiziert wurden und daher zu den Risikogruppen gehören.

Transmission/Vektoren

Die Spumaretroviren der Affen werden durch Bissverletzungen übertragen. Durch solche Bissverletzungen wurden auch Affenspumaviren auf Menschen (Tierpfleger) übertragen. Diese Viren werden nicht von Mensch zu Mensch übertragen. Da durch Bissverletzungen Affenspumaviren auf Menschen (Tierpfleger) akzidentell übertragen wurden und da Spumaretroviren aus Schimpansen sehr eng mit dem Humanen Spumaretrovirus verwandt sind, wird angenommen, dass PFV durch seltene Interspezies-Transmissionen vom Schimpansen und anderen Affen auf den Menschen entsteht bzw. entstanden ist (Zoonose). Bei Katzen wurde eine hohe Durchseuchungsrate mit dem Katzen-Spumavirus (FFV) von bis zu 70 % nachgewiesen.

Prävention/Impfstoffe

Keine Daten verfügbar.

Ausbruchmanagement

Keine Daten verfügbar.

Meldepflicht

Keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren/Expertenlaboratorien

- W. Heneine, HIV and Retrovirology Branch, CDC, Atlanta GA 30333, USA, E-Mail: WMH2@cdc.gov

Web-Adressen

- <http://www.ncbi.nih.gov/retroviruses/>

Schlüsselliteratur

1. Achong G, Mansell PWA, Epstein MA, Clifford P (1971) An unusual virus in cultures from a human nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 42:299–307
2. Aguzzi A, Marino S, Tschopp R, Rethwilm A (1996) Regulation of expression and pathogenic potential of human foamy virus in vitro and in transgenic mice. *Current Topics Microbiol Immunol* 206:243–273
3. Banner, H, Muranyi W, Ogryzko VV, Nakatani Y, Flügel RM (2004) Coactivators p300 and PCAF physically and functionally with the foamy viral transactivator. *BioMed Central Mol Biol* 5:16
4. Cullen BR (2006) Role and mechanism of action of the APOBEC3 family of antiretroviral resistance factors. *J Virol* 80:1067–1076
5. Löchelt M, Flügel RM (1995) The molecular biology of human and primate spuma retroviruses. In: Levy JA (ed) *The Retroviridae*, Vol.4. Plenum Press, New York, pp 239–292
6. Rethwilm A (2003) Foamy Viruses. *Current Topics Microbiol Immunol* 277:1–211
7. Wagner A, Doerks A, Aboud M, Alonso A, Tokino T, Flügel RM, Löchelt M (2000) Induction of cellular genes is mediated by the Bel 1 transactivator in foamy-virus infected human cells. *J Virol* 74:4441–4447

Humanes T-Zell-Leukämie-Virus

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

Hundebandwurm

- ▶ Echinokokken

Hundespulwurm

- ▶ Toxocara

Hyalohyphomykose

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

Hyalomma spp.

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Hydatidose

- ▶ Echinokokken

Hydrocele

- ▶ Wuchereria

Hydrops fetalis

- ▶ Parvoviren

Hymenolepis

PETER KERN

Erreger

Synonym(e)

Rodenolepis nana, *Hymenolepis nana*., Zwergbandwurm; *Hymenolepis diminuta*, Rattenbandwurm.

Erregerspezies

Rodenolepis nana, *Hymenolepis diminuta*

Taxonomie

Klasse: Cestoda, Ordnung: Cyclophyllidea, Familie: Hymenolepididae

Historie

Erstnachweis beim Menschen durch Theodor Bilharz

1851 in Ägypten. Aufklärung des Entwicklungszyklus durch Grassi und Rovelli (1887, 1892).

Morphologie

R. nana: Bandwurm von 25–60 mm Länge und nur 1 mm Breite. Skolex mit vier Saugnäpfen und Rostellum mit einfachem Hakenkranz. Strobila aus 100–200 Proglottiden bestehend. Eier rundlich (40–50), dünn-schalig, Embryophore mit äußeren Polfäden und Onkosphäre im Innern.

H. diminuta: Der Bandwurm kann bis zu 60 cm lang werden, weist eine Breite von 4 mm auf und kann bis zu 1000 Proglottiden besitzen. Das Rostellum besitzt keine Haken. Die Eier sind 60–70 µm groß. Im Gegensatz zu *R. nana* haben sie keine Polfäden.

Genom

Bislang nicht entschlüsselt.

Vermehrung

R. nana gehört zu den fakultativ diheteroxenen Parasiten mit zwei bemerkenswerten Entwicklungsmöglichkeiten:

1. ohne Zwischenwirt: Ausscheidung der Eier mit dem Stuhl → orale Aufnahme durch den Menschen → Schlüpfen der Onkosphäre im Darmtrakt → Entwicklung zur Larve (Zystizerkoid) in einer Darmzotte des Duodenums → Verlassen der Darmzotte nach 4–6 Tagen und → Heranwachsen zum Adultwurm im Dünndarmlumen
2. mit Zwischenwirt: Aufnahme der Eier durch Larven von Insekten (Flöhe, Mehlkäfer u. a.) → Entwicklung zur Larve (Zystizerkoid) → Aufnahme von mit infizierten Käfern verschmutzter Nahrung → Entwicklung zum Adultstadium im Dünndarm.

H. diminuta befällt Ratten und Mäuse, in seltenen Fällen auch den Menschen. Die Entwicklung verläuft immer über ein Insekt als Zwischenwirt (Rattenflöhe, Mehlkäfer, gelegentlich auch Schaben).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die exogene und endogene Autoinfektion ist das herausragende Merkmal der Infektion.

Erkrankungen

1. Zwergbandwurm-Infektion

Synonym(e)

Hymenolepiasis.

Inkubationszeit

Die Präpatenzzeit ist abhängig von der Art des Infektionsmodus und kann bis zu 3 Wochen betragen.

Leitsymptome

Abdominelle Schmerzen, Blähungen, Diarrhoen, Anorexie.

Symptome

Leichtere Infektionen sind in der Regel asymptomatisch. Die Erkrankung befällt überwiegend Kleinkinder. Nur bei Massenbefall treten periodische, schlagartig einsetzende Leibschmerzen von 1–2 Stunden Dauer auf; Diarrhoen mit glasig-schleimigen Stühlen; unter Umständen können auch neurologische Symptome auftreten.

Immunantwort

Das Immunsystem des Adoleszenten und Erwachsenen wehrt die Besiedlung ab. Bei starker Immunsuppression (AIDS) kann die invasive Infektion letale Folgen haben.

Differenzialdiagnose

Durchfallerkrankungen durch virale oder bakterielle Erreger oder durch Protozoen.

2. Rattenbandwurm-Infektion

Synonym(e)

Hymenolepiasis.

Inkubationszeit

3 Wochen nach Aufnahme der Eier.

Leitsymptome

Keine.

Symptome

Selten abdominelle Beschwerden.

Differenzialdiagnose

Infektion mit dem Zwergbandwurm *R. nana*.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Mehrere Stuhlproben von verschiedenen Tagen.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopischer Nachweis der charakteristischen Eier nach Anreicherung (MIF- oder SAF-Anreicherung).

Befund / Interpretation

Charakteristische Morphologie der Eier. Bei *R. nana* sind Polfäden vorhanden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Mittel der Wahl ist Praziquantel in einer Einmaldosis von 15–25 mg/kg KG. Hierdurch werden die Bandwürmer und die Larven (Zystizerkoide) in der Submukosa abgetötet. Niclosamid (2 g) ist nur gegen Adulte wirksam und muss daher wiederholt angewendet werden.

Epidemiologie

Verbreitung

R. nana kommt in allen wärmeren Klimazonen vor und führt dort zu Infektionen bei Kindern. Die Zahl der Infizierten wird auf 30 Mio. geschätzt. Es handelt sich um die häufigste Bandwurminfektion in den Vereinigten Staaten.

Wirtsbereich / Reservoir

R. nana gilt als Humanparasit und *H. diminuta* als Parasit von Ratten und anderen Nagetieren.

Risikogruppen

Besonders betroffen sind Kinder, die unter mangelhaften hygienischen Verhältnissen leben.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt einerseits durch fäkal-orale Schmierinfektion von Mensch zu Mensch oder über kontaminierte Nahrungsmittel und Wasser, selten auch durch Verschlucken infizierter Zwischenwirte (Flöhe, Mehlkäfer). Die exogene und endogene Autoinfektion ist der häufigere Infektionsmodus.

Prävention / Impfstoffe

Persönliche hygienische Maßnahmen und die Vermeidung der Umgebungskontamination mit menschlichen Fäkalien sind entscheidend. Bei Gruppeninfek-

tionen in Gemeinschaftseinrichtungen kann die Behandlung aller Gruppenmitglieder erforderlich sein.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Ausgewiesene Referenzzentren gibt es nicht; als fachlich qualifiziert anzusehen sind alle parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/hymenolepis/2004_PDF_Hymenolepis.pdf

Schlüsselliteratur

8. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) Clinical Parasitology. 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
9. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (2010) Tropical Infectious Diseases; Principles, Pathogens, & Practice. Third Edition. Elsevier Churchill Livingstone Inc, Philadelphia
10. Löscher T, Burchard GD (Hrsg) (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
11. Lucius R, Frank-Loos B (2008) Biologie von Parasiten. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg

Illesha-Virus

- ▶ Bunyaviren

Ilheus-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpatogene

Immundefektsyndrom, erworbenes

- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)

Immunoblastisches Lymphom

- ▶ Epstein-Barr-Virus

Impfvaccinia

- ▶ Variola- und Vacciniavirus

Implantat-Infektion

- ▶ Candida
- ▶ Staphylococcus (koagulasenaktiv)

Infektiöse Hepatitis

- ▶ Hepatitis A Virus (HAV)

Infektiöses Amyloid

- ▶ Prione

Infektionskrankheiten weltweit: Epidemiologie, Erfassung, Surveillance

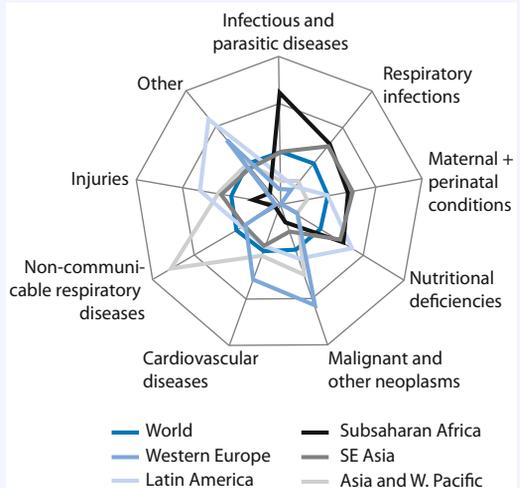
HANS-GÜNTHER SONNTAG

“The Millenium Development Goals, among other things, aim at relieving developing countries from the heavy burden of infectious diseases. But the results achieved so far are sobering.”

(Dr. Anna Holzscheiter, London School of Tropical Hygiene, Centre for Global Change and Health, June 2010)

Aktuelle Situation der Infektionskrankheiten weltweit

Nach aktueller WHO-Statistik (2005) liegen Infektionskrankheiten mit 41 % der Todesfälle weltweit als häufigste Todesursache deutlich vor den Herz-Kreislauf-Erkrankungen (20 %), den Krebserkrankungen (18 %) und den zerebrovaskulären Erkrankungen (13 %). Bezogen auf die regionale Verteilung ergeben sich allerdings hierbei erhebliche Unterschiede, so dass für die Drittländer die Letalität durch Infektionskrankheiten deutlich höher als 60 % rangieren kann (▶ Abb. 1). Bezüglich der Häufigkeitsverteilung der Infektionskrankheiten stehen Pneumonien an erster Stelle vor Tuberkulose, Gastroenteritiden, Malaria, AIDS und Hepatitis B.



■ **Abb. 1.** Woran Menschen sterben (nach <http://uc-atlas.ucsc.edu/cause.php>; eine farbige Version der Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

Durch Bakterien verursachte Erkrankungen

Pneumonien

Bezogen auf die Häufigkeit der weltweit vorkommenden Pneumonien stehen als Erreger Influenzaviren deutlich im Vordergrund (siehe unten). Dabei dürfen nicht die bakteriell bedingten Pneumonien z. B. durch Mykobakterien, Pneumokokken, *Haemophilus influ-*

enzae, Staphylokokken, einschließlich der weltweit vorkommenden nosokomialen Pneumonien vernachlässigt werden. Allerdings liegen im internationalen Vergleich keinerlei Daten vor. Immerhin wird die Todesfallrate durch die WHO mit 11,2 % angegeben. Auch in der BRD sind diese Erkrankungsformen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) in der Regel nicht meldepflichtig. Lediglich aufgrund des Laborsentinelns des Robert Koch Instituts (RKI) gibt es Hinweise für Pneumokokken bedingte Pneumonien. So wurden von 1997–2005 von 349 Laboratorien insgesamt 3.401 Pneumokokken-Erkrankungsfälle entsprechend der Falldefinition – Anzucht von Pneumokokken aus normalerweise sterilem Patientenmaterial – gemeldet. Die für invasive Erkrankungen durch *Haemophilus influenzae* in der BRD gemeldete Zahl lag für 2009 bei 184.

Gastroenteritiden

Bakterielle Gastroenteritiden zählen neben Pneumonien weltweit zu den häufigsten infektionsbedingten Krankheits- und Todesursachen (WHO Angaben 6,9 %). Da es insbesondere für Drittländer außerordentlich schwierig ist, konkrete Erkrankungszahlen zu erhalten, hat die WHO 1997 ein Programm zur globalen Surveillance von Erkrankungen – the „Epidemic Alert and Verification Programme“ – eingerichtet. Im September 2006 wurde ein erster Bericht über die aufgrund dieses Programms gemeldeten Ausbrüche veröffentlicht. Von den im Zeitraum vom 01.01.05 bis 31.12.05 erfassten 310 Ausbrüchen konnten die nachfolgenden 225 verifiziert werden, von denen knapp 50 % in Afrika und der Rest gleichmäßig verteilt in den übrigen Kontinenten auftraten. (► Tab. 1)

Auch in den hoch entwickelten Industriestaaten zählen die Gastroenteritiden immer noch zu den am häufigsten gemeldeten Infektionskrankheiten. Allein in der Bundesrepublik Deutschland wurden für das Jahr 2009 über 31.185 Salmonellosen, 62.269 Campylobacter-Erkrankungen, 3.699 Yersiniosen und 612 Shigellosen gemeldet. Bei den Shigellosen handelt es sich bei der überwiegenden Anzahl der Erkrankungen (ca. 70 %) um Infektionen aufgrund eines Auslandsaufenthaltes, wobei die Länder Ägypten (25 %), Indien (7 %) und Türkei (6 %) im Vordergrund stehen.

Weltweit wird die Zahl der durch *S. typhi* hervorgerufenen Typhus abdominalis-Erkrankungen auf 17 Millionen Fälle pro Jahr mit einer Letalität von 600.000 geschätzt. Der Mensch als alleiniges Reservoir ist für die Weiterverbreitung über verunreinigtes Wasser und kontaminierte Lebensmittel verantwortlich. Regionale Schwerpunkte der Erkrankungshäufigkeit sind Afrika, Südamerika und Südostasien. In der BRD wurden 2009 63 Fälle von Typhus abdominalis gemeldet, wobei über 85 % aus Infektionsländern wie u.a. Indien (36 %), Pakistan (10 %), Bangladesch, Indonesien und Türkei (je 5 %) eingeschleppt wurden.

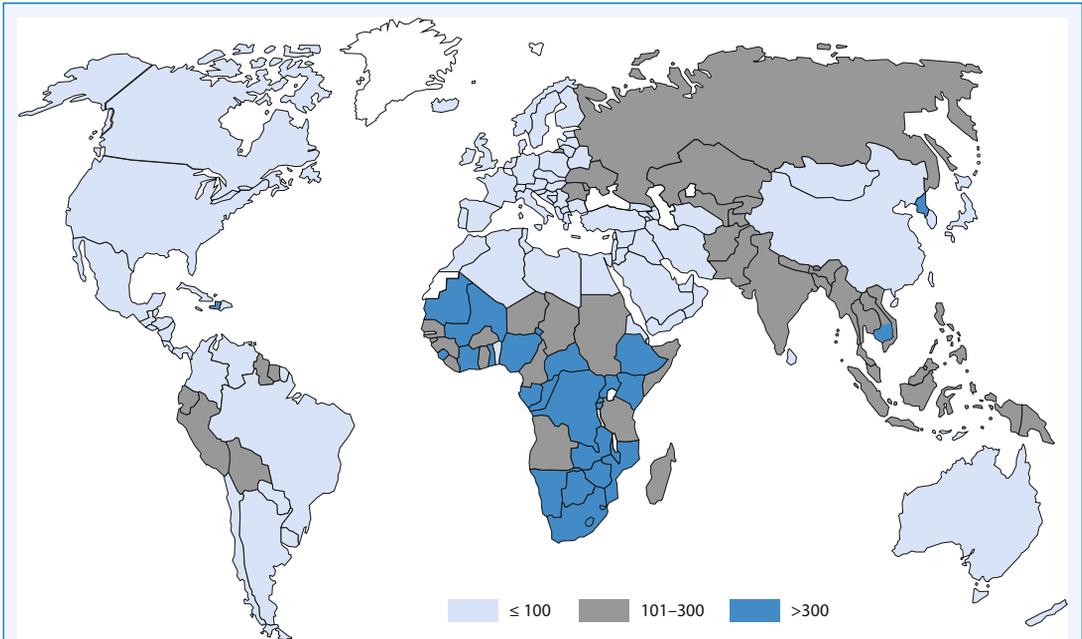
■ **Tab. 1. Bestätigte Fälle von Krankheiten oder Syndromen, 1. Januar–31. Dezember 2005 (Gesamtzahl: 225)**

Krankheiten oder Syndrome	Anzahl der Fälle (in Klammern Angaben in %)
Cholera oder akute wässrige Diarrhoe	54 (24)
Influenza oder akutes respiratorisches Syndrom	23 (10)
Meningokokken-Erkrankung oder akutes neurologisches Syndrom	16 (7)
Akute Diarrhoe	14 (6)
Masern oder akutes Fieber mit Hautausschlag	14 (6)
Salmonellenerkrankung, Ausbruch in mehreren Ländern	12 (5)
Gelbfieber	11 (5)
Dengue-Fieber und Dengue-hämorrhagisches Fieber	8 (4)
Poliomyelitis	8 (4)
Akutes hämorrhagisches Fieber	8 (4)
– Krim-Kongo	– 1 (0,4)
– Ebola	– 1 (0,4)
– Lassa	– 1 (0,4)
– Marburg	– 1 (0,4)
Andere	53 (24)
Gesamt	225

Neben den bakteriell bedingten Gastroenteritiden muss insbesondere für bestimmte Altersgruppen auf die zunehmende Zahl von virusbedingten Gastroenteritiden (Rotaviren/Noroviren siehe unten) hingewiesen werden.

Tuberkulose

Nach Angaben der WHO (2005) ist ein Drittel der Weltbevölkerung latent mit *Mycobacterium tuberculosis* infiziert. Bei einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 8–10 Millionen Fällen wird die Letalität auf 2-3



■ **Abb. 2.** Tuberkulose: geschätzte Zahl der Neuinfektionen je 100.000 Einwohner (Quelle: WHO 2007)

Millionen Fälle pro Jahr geschätzt. Damit rangiert die Tuberkulose bezüglich der Todesursache auf einem der obersten Plätze weltweit. Über 95 % der Tuberkulose-Erkrankungen und der dadurch verursachten Todesfälle lassen sich in so genannten Drittländern nachweisen und stehen damit in direkter Relation zum sozialen Umfeld (Armut, nicht ausreichende Ernährung, Wohnungsnot) der jeweiligen Bevölkerung. Ein besonderes Problem stellen die in den letzten Jahren vermehrt aufgetretenen gegen Tuberkulostatika resistenten Tuberkulosebakterien (XDR-Stamm) dar. Im November 2006 wurde über regelrechte Ausbrüche in Südafrika (Provinz KwaZulu-Natal) mit einer hohen Letalität, insbesondere bei HIV-Infizierten, berichtet. Auch in der BRD wurden 2009 noch 4.390 Neuerkrankungen an Tuberkulose gemeldet (▶ Abb. 2).

Meningokokken-Erkrankungen

Meningokokken-Erkrankungen (Meningokokken-Meningitis) kommen weltweit vor und können auch in den hoch entwickelten Industriestaaten zu lokalen Ausbrüchen mit zum Teil hoher Letalität führen. (BRD 2009: 485 gemeldeter Fälle) Als Erreger stehen dabei in der Regel *Neisseria meningitidis* der Serogruppen B und C im Vordergrund. Trotz intensiver Forschungsaktivitäten steht bisher noch kein Impfstoff zur Prävention der Erkrankung durch die Serogruppe B zur Verfügung. Ausbrüche mit hohen Erkrankungszahlen (2005 über 300.000 Fälle) treten in regelmäßigen zeitlichen Intervallen im so genannten Meningokokken-

Gürtel, der Sahelzone in Afrika, auf und werden vorwiegend durch die Serogruppe A hervorgerufen. Risikoereignisse für Ausbrüche von Meningokokken-Erkrankungen stellen die jährlichen Pilgerfahrten nach Mekka dar, für deren Ursache Massenunterkünfte mit entsprechend schlechten hygienischen Verhältnissen und der damit verbundenen hohen Übertragungsrate verantwortlich gemacht werden. Für die Pilger ist daher die Impfpflicht mit den vorhandenen Impfstoffen gegen die Serogruppen A, C, W 135, Y, Z vorgeschrieben worden.

Rickettsiosen

Rickettsien sind kleine, kokkoide bis stäbchenförmige Bakterien von gramnegativer Struktur und einer Größe von 0,3–1µm. Aufgrund ihrer Größe (diese entspricht den Pockenviren) und der Vermehrung in lebenden Zellen wurden sie früher den Viren zugeordnet, gehören aber entsprechend neuerer molekular-genetischer Charakterisierung zur Gruppe der Bakterien. Als Erreger von Infektionen beim Menschen werden heute aus der Familie der Rickettsiaceae die Gattungen *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma* und *Neorickettsia* zugeordnet. Rickettsien kommen zum Teil weltweit, zum Teil lokal begrenzt, auf allen Kontinenten vor. Sie werden durch Gliederfüßler (Arthropoden) und hier insbesondere durch Zecken einerseits und Flöhe, Läuse und Milben andererseits übertragen. Bei den durch Zecken übertragenen Rickettsiosen entwickelt sich an der Eintrittsstelle meistens ein so ge-

nannter Eschar, ein kleines schmerzloses und nekrotisierendes Ulkus, das den Befall von Endothelien und kleinen Gefäßen der Haut durch Rickettsien charakterisiert und durch den Austritt von Erythrozyten aus den geschädigten Gefäßen der Haut zum typischen Erythem führt.

Das epidemische Fleckfieber wird durch *Rickettsia prowazekii* hervorgerufen und durch die Kleiderlaus übertragen, indem sie von einem infizierten Menschen Blut saugt und beim erneuten Saugakt bei einem neuen Wirt Rickettsien enthaltene Kot auf der Haut absetzt, der dann durch Einkratzen über kleinste Hautverletzungen oder durch Einatmen von erregerehaltigem Aerosol zur Infektion führt. Der Mensch ist alleiniges Reservoir. Historisch spielte das epidemische Fleckfieber unter dem Namen „Kriegs-, Hunger- oder Gefängnistyphus“ eine wichtige Rolle, hat es doch unter der Bevölkerung und den Soldaten zahllose Opfer gefordert und somit den Ausgang eines Krieges oft mitbestimmt. So wurde die napoleonische Armee im Russlandfeldzug 1813 durch Fleckfieber auf etwa ein Fünftel reduziert und während des 1. und 2. Weltkrieges traten in vielen Ländern Europas Fleckfieber-Epidemien mit mehreren 10.000 Toten auf. Trotz weltweiter Verbreitung finden sich heute regionale Schwerpunkte in den Hochlagen Afrikas, Asiens und Südamerikas. Auch die Verschlechterung von Hygienebedingungen z. B. in Flüchtlingslagern oder nach Katastrophen kann Fleckfieberausbrüche zur Folge haben. *Rickettsia conorii* ist der Erreger des Mittelmeer-Fleckfiebers mit einem Verbreitungsgebiet im Mittelmeerraum, Afrika, der Region um das Schwarze Meer und Indien. Hauptreservoir sind Hunde. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch die braune Hundezecke (*Rhipicephalus sanguineus*). Klinisch äußert sich die Erkrankung mit Fieber, einem fleckförmigen Exanthem (mit Eschar), Muskel-, Gelenk- und Kopfschmerzen und allgemeinem Krankheitsgefühl. Die Letalität liegt bei ausbleibender Behandlung bei 2–3 % durch Nierenversagen und Pneumonie.

Das afrikanische Zeckenbissfieber wird durch *Rickettsia africae* hervorgerufen und ist inzwischen in 14 Ländern Afrikas (neben Südafrika, Simbabwe, Tansania, Kenia, Burundi, Sudan, Äthiopien, Zentralafrikanische Republik, Gabun, Mali, Niger, Elfenbeinküste und Gambia) nachgewiesen worden. Reservoir und Infektionsquellen sind Ein- und Paarhufer, die Übertragung erfolgt durch Zecken (*Amblyomma variegatum*, *A. hebraeum*), die auch den Menschen befallen. Die klinische Symptomatik entspricht der des Mittelmeer-Fleckfiebers mit zusätzlicher meningitischer Beteiligung (Nackensteifigkeit), jedoch gutartigem Verlauf.

Das Krankheitsbild TIBOLA (Tick-borne Lymphadenopathy) wird mit der Infektion durch *Rickettsia slovaca* in Verbindung gebracht. Erstmals 1968 in der Slowakei isoliert sind inzwischen auch in Armenien,

Russland, Frankreich Schweiz und Portugal Erkrankungen durch infizierte Zecken (*Dermocentor marginatus*) nachgewiesen worden. Klinisch steht ein Eschar am behaarten Kopf mit geschwollenen Halslymphknoten im Vordergrund. Als Reservoir werden Säugetiere und Vögel angegeben.

Durch Viren verursachte Erkrankungen

Aufgrund ihres enormen Reproduktionspotenzials und der damit verbundenen hohen Mutationsrate stellen Viren insgesamt ein hohes Infektionsrisiko dar. So konnten von 1975–2005 mehr als 25 zum Teil gänzlich neue Viren, aber auch durch Mutation in ihrer Virulenz veränderte bekannte Viren gefunden und charakterisiert werden.

Influenza

Influenzaviren sind verantwortlich für akute respiratorische Erkrankungen beim Menschen. Aufgrund einer kurzen Inkubationszeit, einer hohen Kontagiosität bei der Übertragung von Mensch zu Mensch und der Verbreitung durch Wildvögel können sie weltweit Pandemien auslösen. Zudem führt die hohe Mutationsrate mit der Folge von Antigen-shift bzw. Antigen-drift zu immer neuen Virusvarianten, die damit eine bestehende Immunität beim Menschen unterlaufen. Der „Spanischen Grippe“ fielen 1918 weltweit zwischen 20 und 40 Millionen Menschen zum Opfer. Im Verlauf der „Asiatischen Grippe“, 1957 und der „Hongkong-Grippe“, 1968 erkrankten jeweils über 40 Millionen Menschen mit einer hohen Letalität (1–2 Millionen), insbesondere bei Säuglingen, Kleinkindern und alten Menschen. Der „Schweinegrippe-Pandemie“ 2008/2009 fielen nach WHO Angaben weltweit mehr als 18.000 Menschen zum Opfer, was aufgrund der geringen Letalität von < 1 % bedeutet, dass mehrere Millionen Menschen erkrankten. Zwischen den Pandemien treten regelmäßig Influenza-Epidemien auf. So wurden allein in der BRD im Jahre 2009 auch unter Berücksichtigung der „Schweinegrippe“-Pandemie über 226.000 Influenza-Erkrankungen gemeldet, wobei sicherlich mit einer entsprechenden Dunkelziffer der nicht erfassten Fälle gerechnet werden muss.

Vogelgrippe

Die Entdeckung, Isolierung und Charakterisierung eines außerordentlich kontagiösen, aviären Influenzavirus (H5N1) mit einer hohen Letalität bei Vögeln löste bei den verantwortlichen Epidemiologen der WHO die Sorge aus, dass es zu einer Mutation einer humanpathogenen Variante mit der Folge einer pandemischen Ausbreitung beim Mensch kommen könnte. Diese Entwicklung hat sich zum Glück (bisher) nicht bestätigt. Sicher sind die Voraussetzungen für die Mutation durch eine rigorose Tötung (Keulung) von erkrankten Wildvögeln und von infizierten Geflügelbeständen weltweit enorm reduziert worden. Allerdings

sind aufgrund eines direkten Kontaktes von Menschen mit vor allem infizierten Vögeln weltweit über 300 Erkrankungen beim Menschen und aufgrund einer hohen (über 50 %) Letalität über 160 Todesfälle aufgetreten. Allein Vietnam hatte 93 Erkrankungen bei 42 Todesfällen zu verzeichnen, gefolgt von Indonesien mit 72 Erkrankungen und 55 Todesfällen, Thailand mit 25 Erkrankungen und 17 Todesfällen sowie China mit 21 Erkrankungen und 14 Todesfällen, Ägypten mit 15 Erkrankungen und 7 Todesfällen und der Türkei mit 12 Erkrankungen und 4 Todesfällen (Stand Oktober 2007).

SARS (severe acute respiratory syndrome)

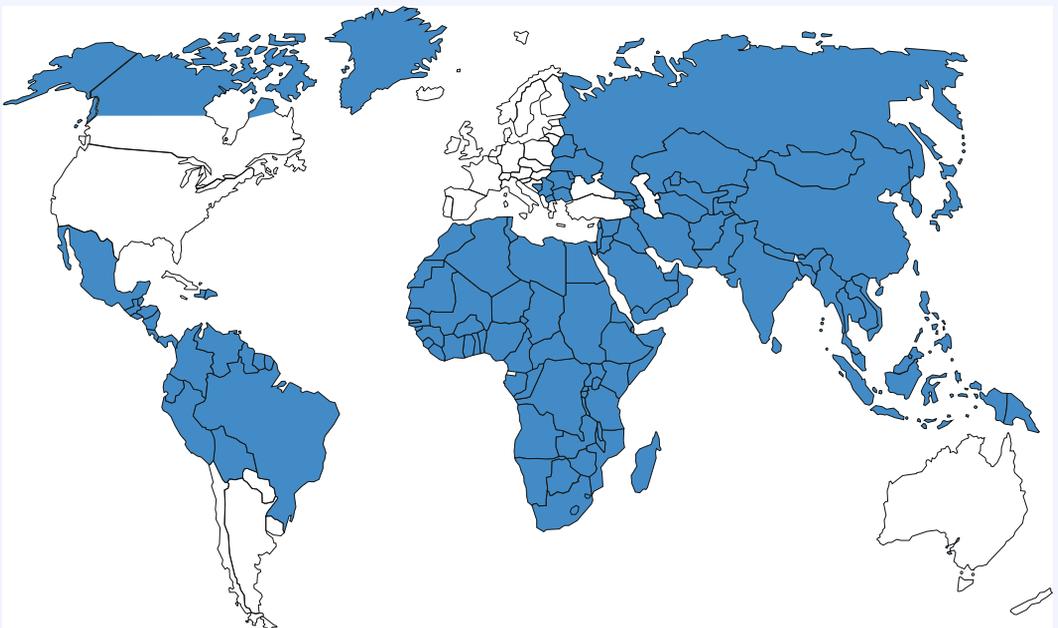
Die Mutation zum humanpathogenen Influenzavirus, die beim Vogelgrippevirus bisher ausgeblieben ist, hat sich allerdings beim tierpathogenen Coronavirus mit einer entsprechenden pandemischen Auswirkung vollzogen. Das möglicherweise dem Reservoir von Fledermäusen oder Kriechkatzen zugehörige Virus, dessen Auslösemechanismus bezüglich der Mutation zur humanpathogenen Variante bisher noch unbekannt ist, löste Anfang 2003, beginnend in China, eine Erkrankungswelle aus, von der über 8.400 Menschen betroffen wurden und in deren Folge über 900 Menschen verstarben. Besonders betroffen waren dabei China einschließlich Hongkong, Vietnam, Singapur und Taiwan, aber auch Kanada und die USA. Obwohl die neue humanpathogene Variante des Coronavirus sehr schnell entdeckt und charakterisiert wurde, konnte aufgrund der hohen Virulenz des Virus, seiner aerogenen und auch faekal-oralen Übertragbarkeit, der

fehlenden kausalen Therapie sowie der Primärinfektion auch von Touristen aus westlichen Ländern, die pandemische Ausbreitung der Erkrankung nur beschränkt beeinflusst werden.

Hepatitis-Infektionen

Die Hepatitis A-Infektion manifestiert sich zunächst im Darm, ehe eine Beteiligung der Leber auftritt. So erfolgen auch die Ausscheidung der Hepatitis-A-Viren und damit die erneute Kontamination über menschliche Fäkalien zeitlich deutlich vor dem klinischen Bild einer möglichen Hepatitis. Die WHO schätzt die Anzahl der Hepatitis-A-Erkrankungen beim Menschen weltweit auf 1,4 Millionen pro Jahr, wobei sie für das Vorkommen eine unterschiedliche regionale Gradeinteilung vornimmt:

- In Entwicklungsländern mit äußerst schlechten hygienischen Bedingungen wird die Infektion meistens während der Kindheit erworben und verläuft in der Regel asymptomatisch.
- In Ländern mit besseren ökonomischen und hygienischen Bedingungen treten die Erkrankungen bei älteren Altersgruppen auf und führen häufiger zu klinisch fassbaren Erkrankungen.
- In Westeuropa, Nordamerika und Australien ist die Inzidenz im Allgemeinen niedrig, es kommt gelegentlich zu Ausbrüchen.
- In Gebieten mit sehr niedriger Endemierate (Nord-europa, Japan) treten Hepatitis A-Infektionen hauptsächlich durch Reisen in Gebiete mit höherer bzw. hoher Endemierate auf (▶ Abb. 3).



■ Abb. 3. Hepatitis B: Risikoländer und -regionen (Quelle: WHO 2008)

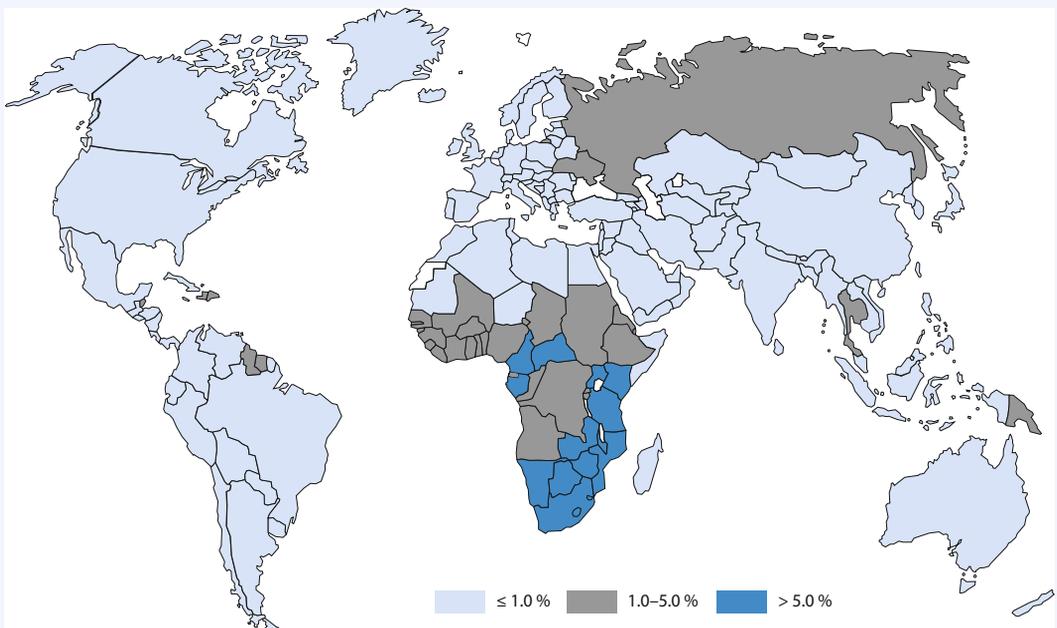
Die Virushepatitiden B und C weisen bezüglich der Übertragung durch Blut und Körperflüssigkeiten sowie einer möglichen chronischen Verlaufsform Gemeinsamkeiten auf. Weltweit sind schätzungsweise 2 Milliarden Menschen mit dem Hepatitis-B-Virus und davon etwa 300–420 Millionen Menschen chronisch mit Hepatitis-B-Virus sowie ca. 200–300 Millionen Menschen mit Hepatitis-C-Virus infiziert. Die WHO geht davon aus, dass jährlich global 20,6 Millionen akute Hepatitis-B-Erkrankungen und 2,0 Millionen akute Hepatitis-C-Erkrankungen auftreten, wobei als Ursache vor allem verunreinigte Kanülen/Spritzen angenommen werden, und etwa 1 Million Todesfälle aufgrund von Hepatitis-B-Erkrankungen resultieren. Bezüglich der regionalen Verteilung beider Erkrankungsformen gibt es insbesondere für Afrika, Mittel- und Südostasien wie auch Südamerika nur Schätzwerte. So geht man davon aus, dass allein in China mit einer Durchseuchungsrate der Bevölkerung von über 45 % gerechnet werden muss. Die Anzahl der chronisch mit Hepatitis-B-Virus infizierten Europäer wird aufgrund regionaler Unterschiede mit 0,1–8 % angegeben, für die mit Hepatitis-C-Virus Infizierten werden für die Bevölkerung der USA 1,6 %, für die von Europa 1,2 %, Südamerika 1,1–2,7 %, Indien 1,5 %, Ägypten 15 %, Kamerun 13 % und Vietnam 10 % vermutet.

Da seit Anfang der 80er Jahre zum Schutz vor Hepatitis B ein Impfstoff mit hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit zur Verfügung steht, ist davon auszu-

gehen, dass in den Ländern, in denen eine Finanzierung gesichert ist, mit einem deutlichen Rückgang der Durchseuchung gerechnet werden kann. In Taiwan, einer für Hepatitis B hyperendemischen Region, konnte durch ein 1984 eingeführtes Impfprogramm die Inzidenz und Prävalenz von Hepatitis B insbesondere bei Kindern drastisch gesenkt und in ihrem Gefolge die Säuglingssterblichkeit aufgrund fulminanter Hepatitiden wie auch die Inzidenz hepatozellulärer Karzinome deutlich verringert werden.

HIV-Infektion

Neben vielen anderen virusbedingten Erkrankungen hat die Infektion und Erkrankung durch das Humane Immundefizienz-Virus (HIV), insbesondere wegen der enormen Ausbreitung und auch der bisher fehlenden kausalen Therapie, einen besonderen Stellenwert eingenommen. Bis Ende 2009 waren weltweit über 40 Millionen Kinder und Erwachsene mit HIV infiziert mit regionalen Schwerpunkten in Afrika, südlich der Sahara (25,4 Mio.), Süd- und Südostasien (7,1 Mio.), Lateinamerika (1,7 Mio.), Osteuropa und Zentralasien (1,4 Mio.), Ostasien (1,1 Mio.) Nordamerika (1,0 Mio.) West- und Zentraleuropa (0,6 Mio.), Nordafrika und mittlerer Osten (0,5 Mio.) und Karibik (0,4 Mio.). Im Vordergrund der Behandlung steht seit 1995 im Gegensatz zur früheren Monotherapie die Kombinationstherapie mit Virostatika, für die heute ca. 25 Präparate verfügbar sind. Die schnelle Entwicklung von Virostatika-resistenten HIV-Varianten bei Monothera-



▣ Abb. 4. HIV: Prävalenz, geschätzt, 2007 (Quelle: WHO)

pie (an jedem Tag entstehen im nicht behandelten Erkrankten 10–100 Milliarden neue HIV = Evolution im Zeitraffer) kann durch die Kombinationstherapie deutlich reduziert werden und ermöglicht heute in der BRD HIV-Infizierten eine normale Lebenserwartung. Trotz großer Anstrengung gibt es bis heute keine Therapie, die zur Heilung führt. Bei Aussetzen der Kombinationstherapie treten die Viren im Körper schnell wieder auf, da sie in so genannten ruhenden Zellen latent im Organismus verweilen und dort nicht therapeutisch zu erreichen sind. Da die heutigen therapeutischen Möglichkeiten in den Drittländern insbesondere aus finanziellen Gründen nicht umsetzbar sind, stellen die Auswirkungen der weltweit nicht kontrollierbaren HIV-Infektionen nicht mehr nur ein infektionsepidemiologisches, sondern insbesondere in Südafrika, aber zunehmend auch in Asien und Lateinamerika ein soziales Problem dar (► Abb. 4).

Pocken

Die Pocken, hervorgerufen durch *Variola major*, werden aufgrund der von 1969–1980 erfolgreich durchgeführten Impfkampagne der WHO seit 1980 weltweit als ausgerottet betrachtet. Entsprechend offizieller Angaben werden nur noch in zwei Laboratorien (CDC, Atlanta USA und VECTOR, Kolcovo, Russland) vermehrungsfähige Pockenviren für wissenschaftliche Zwecke aufbewahrt. Sehr eng verwandt mit *Variola major* sind die Affenpocken, die eine den Pocken entsprechende Krankheit hervorrufen. Das natürliche Reservoir sind Nagerarten des tropischen Regenwaldes in Afrika. Als Wirt fungieren neben Affen auch Menschen. Infektionen treten beim Menschen durch engen Kontakt mit infizierten Affen (Verzehr von Affenfleisch) und Nagetieren auf, eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist bei engem Kontakt ebenfalls möglich. Eine Pockenimpfung bietet ebenfalls Schutz vor einer Affenpockeninfektion. Insbesondere in Afrika (Kongo) treten immer wieder epidemisch Ausbrüche auf. Die im Jahre 2003 in den USA durch Import einer infizierten Gambischen Riesenratte ausgelöste Affenpocken-Epidemie, die sich über mehrere Bundesstaaten ausbreitete, zeigt, dass auch Industriestaaten von solchen Erkrankungen betroffen werden können, insbesondere bedingt durch die fehlende Immunität gegen Pocken bei der jüngeren Population, bei der keine Pockenimpfung mehr durchgeführt worden ist.

Virales hämorrhagisches Fieber

Auch wenn aufgrund von Medienberichten die Aufmerksamkeit auf nur wenige Sonderformen des viralen hämorrhagischen Fiebers (VHF, u. a. Ebola-Fieber, Lassa-Fieber) gelenkt wird, so darf nicht verkannt werden, dass mehr als 15 Virenspezies beim Menschen das Krankheitsbild eines VHF verursachen können. Unter diesen besitzt das Dengue Hämorrhagische Fie-

ber, das durch vier verschiedene Virustypen verursacht wird, die größte Bedeutung. Weltweit wird die Häufigkeit auf 50–100 Millionen Infektionen mit ca. 500.000 bis 1 Million hämorrhagischen Verlaufsformen pro Jahr geschätzt. Schwerpunkte betreffen die südost- und ostasiatische Region (Malaysia, Singapur, Indonesien, Thailand, Philippinen, Vietnam, Brunei, Ost-Timor). 2005 traten erstmals auch Dengue Hämorrhagische Fieber-Erkrankungen größeren Ausmaßes auf der arabischen Halbinsel (Saudi-Arabien, Jemen), am Horn von Afrika sowie im Norden Australiens und in Ozeanien auf.

Gelbfieber

Gelbfieber kommt im so genannten Gelbfieber-Gürtel Afrikas und Südamerikas vor. Obwohl jährlich mehrere 100 bis 1.000 Erkrankungen gemeldet werden, muss wegen der hohen Dunkelziffer dieser Erkrankung – im Verlauf eines epidemischen Ausbruchs wird nur jeder 100. Erkrankungsfall diagnostiziert – mit mehr als 200.000 Erkrankungen pro Jahr gerechnet werden. Gelbfieber-Ausbrüche wurden 2005 in Westafrika (Mali, Ghana, Burkina Faso, Elfenbeinküste, Senegal, und Guinea) wie auch im Süden des Sudans beobachtet.

Obwohl zu den Alphaviren gehörend, kann bezogen auf das klinische Krankheitsbild das durch Stechmücken übertragene Chikungunya-Fieber klinisch nicht vom Gelbfieber oder Dengue-Fieber unterschieden werden. Dies führt somit auch häufig zu Fehldiagnosen, was einerseits eine epidemiologische Erfassung, andererseits aber auch eine effiziente Behandlung erschwert. Ausbrüche größeren Ausmaßes von Chikungunya-Fieber wurden auch bei Einheimischen und Touristen der Seychellen-Inseln beschrieben. Durch die Erderwärmung aufgrund der Klimaveränderungen muss damit gerechnet werden, dass die übertragenden Stechmücken auch in solche Regionen einwandern, in denen sie bisher keine Vermehrungsmöglichkeiten hatten (Südspanien, Süditalien).

Ebola- und Marburg-Fieber

Während die Ebola-Fieber-Aktivität in den letzten Jahren als mäßig eingestuft werden kann – es wurde nur über ein epidemisches Auftreten im Kongo mit wenigen Erkrankungsfällen, die vermutlich durch den Genuss von Affenfleisch verursacht worden waren, berichtet – trat 2005 das Marburg-Fieber erstmals in der angolischen Region Uige in Afrika auf, in der es bisher noch nicht beobachtet wurde. Diese bisher größte Epidemie mit insgesamt 365 Erkrankungsfällen und einer Letalität von 85 % (325 Todesfälle) scheint durch einen besonders virulenten Marburg-Virus-Stamm verursacht worden zu sein. Erschwerend kommt beim Marburg-Fieber hinzu, dass einerseits wie beim Ebola-Fieber häufig eine Verbreitung über nosokomiale Infektionen auftritt und zum anderen, dass das natür-

liche Reservoir und die Übertragung der Marburg-Viren aus dem Reservoir auf weitere Wirte bisher unbekannt sind.

Lassa-Fieber

Lassa Fieber ist in Teilen Westafrikas (Sierra Leone, Guinea, Liberia, Nigeria) endemisch und zählt dort zu den häufigsten Ursachen für fieberhafte Infektionen. Bei einer erhöhten Lassa-Fieber-Aktivität in dieser Region wurden 2005 mehr als 35 Todesfälle gemeldet. Wegen der Übertragung von Mensch zu Mensch muss auch hier das vermehrte Risiko bezüglich nosokomialer Infektionen im Verlauf einer Krankenhausbehandlung beachtet werden.

Krim-Kongo Hämorrhagisches Fieber (CCHF)

CCHF zählt zu den am weitesten verbreiteten VHF. Es kommt in Süd-Südosteuropa, in weiten Teilen Afrikas, in Vorder- und Mittelasien bis nach China vor. Die Letalitätsrate liegt je nach auslösendem Virusstamm bei 10 % bis über 30 %. Neben epidemischen Ausbrüchen kommt es auch hier nicht selten zur nosokomialen Übertragung. Das klinische Krankheitsbild kann dem der durch Hantavirus hervorgerufenen Erkrankung oder einer Leptospirose ähneln, sodass für eine effiziente Therapie die regelrechte Diagnose außerordentlich wichtig ist.

Hämorrhagisches Fieber mit Renalem Syndrom

Diese Erkrankung wird durch eine Reihe verschiedener Hantaviren hervorgerufen und geht mit einem grippeähnlichen Krankheitsbild mit überwiegend renalen Komplikationen, typischerweise mit akuter Niereninsuffizienz, einher. Reservoir für Hantaviren (u. a. Puumala-Virus) sind Wühlmäuse. 2005 konnte eine hohe Aktivität von Puumala-Virus-Infektionen in weiten Teilen Zentraleuropas (Belgien, Frankreich, Luxemburg), im europäischen Teil Russlands (Sverdlowsk, Tatarstan, Wolga-Region), im Fernen Osten (Sibirien) und erstmals auch in Kasachstan beobachtet werden. In der BRD wurden 2007 1688 Erkrankungsfälle gemeldet, 2008 (243 Fälle) und 2009 (164 Fälle) waren diese Erkrankungen aber wieder rückläufig. Durch Langschwanzmäuse übertragene Hantaviren (u. a. Dobrava-Virus, Hantaan-Virus) verursachen häufig einen hämorrhagischen Krankheitsverlauf mit zum Teil hoher Letalität.

Japanische Enzephalitis (JE)

Unter den viralen Enzephalitiden hat die in weiten Regionen Südasiens endemisch vorkommende Japanische Enzephalitis die größte Bedeutung. Mit einer Erkrankungshäufigkeit von bis zu 50.000 Erkrankungen pro Jahr ist sie die häufigste virusbedingte Gehirnhautentzündung weltweit und zählt mit einer Letalität bis zu 30 % und neurologischen Langzeitschäden bei etwa 50 % der Überlebenden zu den schwersten For-

men der Enzephalitis, für die zudem bisher keine kausale Therapie vorhanden ist. Besondere Regionen mit hohen endemischen Aktivitäten sind die südlichen chinesischen Provinzen, Vietnam, Indien und das südliche Nepal.

Nipah-Virus (NV) -Enzephalitis

Das durch Flughunde übertragene NV verursacht eine schwere Enzephalitis mit einer Letalität bis zu 50 %. Regionale Schwerpunkte sind Teile Indonesiens und Malaysias wie auch Bangladesch. Im Ausbreitungsgebiet der Japanischen Enzephalitis muss die Nipah-Virus-bedingte Enzephalitis als wichtiger differenzialdiagnostischer Parameter berücksichtigt werden.

West-Nil-Enzephalitis

Das über Vögel verbreitete West-Nil-Virus (WNV) hat nach erstem epidemischem Auftreten 1999 in den USA Aufmerksamkeit erfahren. Nach anfänglicher Nord-West-Ausbreitung änderte sich das Verbreitungsgebiet in 2005 vorwiegend in Richtung Süden der USA. Beim Menschen verursacht das WNV die schwer verlaufende West-Nil-Enzephalitis. Verbreitungsgebiete für WNV sind auch Süd-Südosteuropa, Südostasien und der gesamte afrikanische Kontinent, sodass insbesondere auch wegen der Antigen bedingten Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren (Dengue-Virus, Gelbfieber-Virus) die Diagnostik außerordentlich erschwert ist, was gerade hinsichtlich der epidemiologischen Erfassung zu unklaren Ergebnissen führt.

Frühsummer-Meningo-Enzephalitis (FSME)

In großen Teilen Mittel-, Ost- und Südosteuropas, so auch im Süden der Bundesrepublik, ist die durch Zecken übertragene FSME endemisch. Allein in der BRD wurden 2005 mehr als 400 Erkrankungsfälle (2009 310 Fälle) registriert und zwar auch in Regionen, in denen bisher keine Erkrankungen aufgetreten waren. Ähnliche Veränderungen werden auch aus der Schweiz, Österreich und Tschechien sowie für das Baltikum und Russland für die östliche Form der FSME gemeldet. Mit ihrer großen regionalen Verbreitung von Skandinavien bis Japan und im Süden bis in die Mongolei stellt die FSME weltweit eine differenzialdiagnostisch wichtige Form der virusbedingten Enzephalitis dar.

Tollwut

Die Tollwut sollte, abhängig von der Region, differenzialdiagnostisch bei enzephalitischen Krankheitsbildern immer mit einbezogen werden. In den letzten Jahren konnte eine erhöhte Aktivität in Nord- und Südamerika (Übertragung durch Fledermäuse), in Russland und einigen Ländern der ehemaligen Sowjetunion (Ukraine, Kasachstan, Kirgisien) sowie in Teilen Indonesiens und in der südlichen chinesischen

Region Guangdong, d. h. in den Regionen, die zu den endemischen Tollwutgebieten zählen, beobachtet werden.

Rotavirus-Infektionen

Neben den bakteriell bedingten Gastroenteritiden werden Rotaviren weltweit für 70 % der schweren Durchfallerkrankungen bei Kindern verantwortlich gemacht und sind damit als häufigste Ursache von Darminfektionen in dieser Altersgruppe anzusehen. Von den sieben bekannten Serogruppen (A–G) besitzt die Serogruppe A weltweit die größte epidemiologische Bedeutung. In westlichen Industrieländern erkranken vorwiegend Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Monaten bis zu 2 Jahren, da sie wegen der fehlenden Immunität eine hohe Empfänglichkeit für diese Infektion besitzen. Im Erwachsenenalter treten Erkrankungen, meist milder verlaufend, vor allem als Reisediarrhoe auf. Hauptreservoir ist der Mensch, allerdings wurden Rotaviren auch bei Haus- und Nutztieren gefunden. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral durch Schmierinfektion wie auch durch kontaminiertes Wasser und Lebensmittel. In der BRD wurden 208 77.500 und 2009 61.890 Erkrankungsfälle gemeldet

Norovirus-Infektionen

Von den Rotavirus-Infektionen sind die durch Norovirus hervorgerufenen Gastroenteritiden abzugrenzen. Auch sie zeitigen eine weltweite Verbreitung und sind für einen Großteil der nicht bakteriell bedingten Gastroenteritiden bei Kindern (ca. 30 %) und Erwachsenen (bis zu 50 %) verantwortlich. Bei Säuglingen und Kleinkindern stellen sie nach den Rotaviren die zweithäufigste Ursache akuter Gastroenteritiden dar. Norovirus-Erkrankungen sind als die überwiegende Ursache von akuten Gastroenteritis-Ausbrüchen in Gemeinschaftseinrichtungen, Krankenhäusern und Altenheimen anzusehen, können allerdings auch für sporadisch auftretende Gastroenteritiden verantwortlich sein. Der Mensch ist das einzige bekannte Reservoir, die Übertragung erfolgt hauptsächlich fäkal-oral, allerdings sind auch Ausbrüche, verursacht durch kontaminierte Speisen und Getränke, beschrieben worden. Im Gegensatz zur Rotavirus-Infektion steht bei der Norovirus-Infektion das heftige Erbrechen vor den anschließenden starken Durchfällen mit erheblichem Flüssigkeitsverlust im Vordergrund. Nach Einführung der Meldepflicht durch das IfSG wurden allein in der BRD 2002: 51.600 Fälle, 2005: 70.000 Fälle, 2008: 212.724 Fälle und 2009: 177.580 Fälle gemeldet.

Erkrankungen durch Parasiten

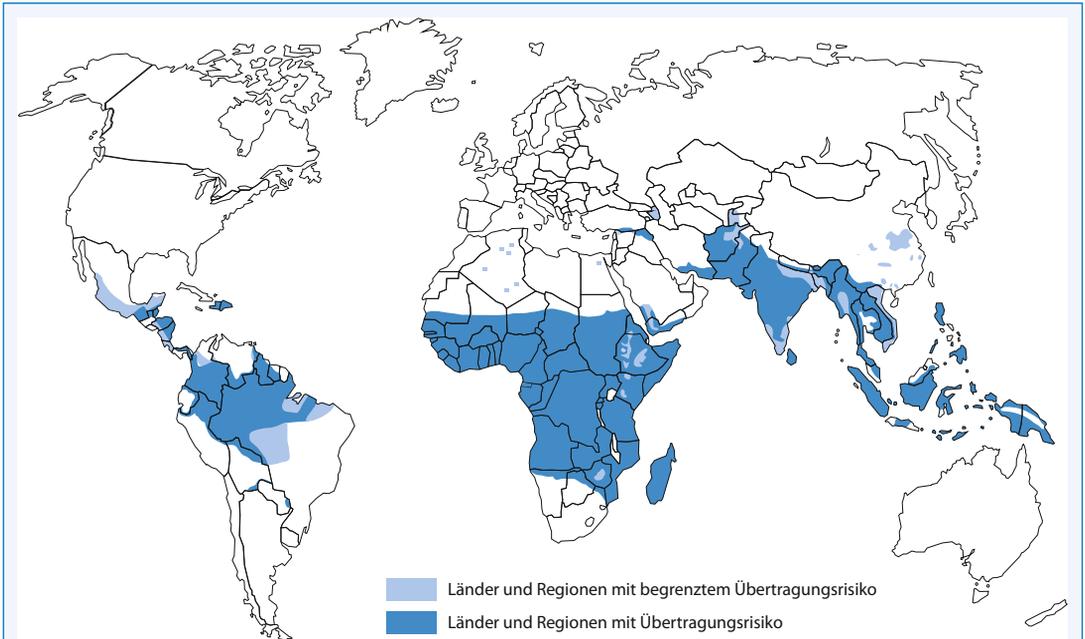
Malaria

Von den durch Parasiten hervorgerufenen Erkrankungen nimmt die Malaria weltweit die größte Bedeutung ein. In mehr als 100 Staaten der Erde ist die Ma-

laria endemisch und ca. 2,5 Milliarden Menschen, d. h. mehr als ein Drittel der Menschheit, sind von ihr betroffen. Die WHO schätzt die Neuerkrankungsrate pro Jahr auf 300–500 Millionen und geht von einer Letalität von 1,7–2,7 Millionen Menschen pro Jahr aus, wobei in etwa 50 % Kinder unter 5 Jahren betroffen sind. Regionale Schwerpunkte sind Afrika, Asien und Südamerika, wobei Afrika mit etwa 90 % der Erkrankungsfälle am meisten betroffen ist. Die Malaria wird durch die Plasmodien: *P. falciparum* (Malaria tropica), *P. ovale*, *P. vivax* (Malaria tertiana) und *P. malariae* (Malaria quartana) hervorgerufen, wobei bezüglich des klinischen Verlaufs die Malaria tropica als die gefährlichste Malaria-Erkrankung bewertet werden muss. Die Übertragung erfolgt durch den Stich einer weiblichen Anopheles-Mücke, bei dem Sporozysten freigesetzt werden, die sich dann über einen Leberkreislauf und einen anschließenden Erythrozytenkreislauf im Menschen zu geschlechtlichen Formen entwickeln, die wieder aufgenommen von der Anopheles-Mücke über die Ausbildung von Oozysten und Sporozysten den Infektionskreislauf schließen. Einziges Reservoir für die humanpathogenen Plasmodien ist der Mensch. Obwohl vereinzelt Übertragungen von Plasmodien durch Bluttransfusionen, kontaminierte Kanülen und Spritzen wie auch eine diaplazentare Übertragung von der Mutter auf das Ungeborene beschrieben worden sind, steht die Weiterverbreitung durch die Anopheles-Mücke deutlich im Vordergrund. Entsprechende Programme der WHO seit den 60er Jahren (Trockenlegung von Sümpfen zur Ausrottung der Anopheles-Mücke, Chemoprophylaxe etc.) haben, wie auch die vielfältigen Versuche zur Etablierung einer Impfung, bisher keine Erfolge gezeitigt. Trotz empfohlener und in der Regel wirksamer Chemoprophylaxe – die für die verschiedenen Regionen bestehenden Resistenzsituationen sollten dabei beachtet werden – werden Malariaerkrankungen immer wieder in die BRD (500–1000 Fälle pro Jahr) eingeschleppt (► Abb. 5).

Leishmaniose

Die Leishmaniose, hervorgerufen durch die zu den Protozoen zählenden Leishmanien, steht bezüglich der Erkrankungshäufigkeit deutlich hinter den Malaria-Erkrankungen zurück; allerdings wird die Erkrankungsrate weltweit auch auf 1,5–2 Millionen bei einer Letalität von 60.000 pro Jahr geschätzt. Die regionalen Schwerpunkte liegen außerhalb Europas, es gibt aber auch einige Herde im Mittelmeerraum (Spanien und Italien). Das Reservoir für diese Erreger sind verschiedene Nagetierspezies und die Übertragung erfolgt durch den Stich von Phlebotomen (Schmetterlingsmücken). Das Krankheitsbild reicht vom Haut- und Schleimhautbefall bis zu potenziell tödlich verlaufendem Organbefall.



▣ **Abb. 5. Malaria: Länder und Regionen mit Übertragungsrisiko, 2009 (Quelle: WHO)**

Schistosomiasis (Bilharziose)

Die Schistosomiasis, die durch Trematoden (Saugwürmer) der Gattung *Schistosoma* verursacht wird, ist in über 70 überwiegend tropischen Ländern (vorwiegend Afrika) endemisch. Es wird geschätzt, dass etwa 200 Millionen Menschen infiziert sind und etwa 120 Millionen unter Krankheitsbeschwerden leiden. Die Letalität liegt bei ca. 15.000 pro Jahr. Die Übertragung erfolgt durch den Kontakt mit einer Süßwasserschnecke, die als Zwischenwirt fungiert. Es gibt eine ausgesprochen wirksame Chemotherapie, die aber wohl aus Kostengründen in den Drittländern bisher nicht zu einer durchschlagenden Reduzierung dieser Erkrankungsform geführt hat.

Literatur

1. Dobler G, Wölfel R, Essbauer S, Pfeffer M, Finke EJ (2006) Globale Infektionsrisiken im Jahre 2005 aus Sicht des Medizinischen B-Schutzes. Wehrmed Mschr 50, Heft 7:178–184
2. Gäßler M, Schleucher R, Knobloch J (2006) Malaria-schutz für Langzeitreisende ImpfDialog 17:31–37
3. Müller T (2006) Ein äußerst virulenter Tuberkulose-Stamm lässt HIV-Infizierten in Südafrika kaum eine Chance. Ärzte Zeitung, Klinik Report, Nov. 2006:1–2
4. Robert Koch Institut (2006) Epidemiologisches Bulletin Nr. 47, 2005, 1–43
5. Robert Koch Institut (2010) Epidemiologisches Bulletin Nr. 3, 2010, 28–30
6. Robert Koch Institut Infektionskrankheiten A bis Z, Malaria, Noroviren, Rotaviren, www.rki.de
7. Sonntag H-G, Harke H-P (2006) Beitrag der Hygiene zur Infektionsprävention. HygMed 31, 7+8:332–339
8. Volkmer KJ (2006) Vogelgrippe – update. Symposium Medical, ISSN 0943-9250 – 30969 – Aug. 4, 2006, 8– 0
9. WHO-Informationen (2006) Weekly epidemiological record. Epidemic alert and verification: summary report 2005, 81, No. 38:357–364, <http://www.who.int/en/>
10. Wölfel R, Pfeffer M, Essbauer S, Dobler G (2006) Rickettsiosen im Einsatzgebiet der Bundeswehr – Aspekte zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. Wehrmed Mschr 50, Heft 7:185–189

Influenzaviren, aviäre

- ▶ Aviäre Influenzaviren

Influenza-Virus

STEPHAN BECKER, HANS-DIETER KLENK

Erreger

Synonym(e)

Influenzaviren, Grippeviren.

Erregerspezies

Influenza-A-Virus, *Influenza-B-Virus*, *Influenza-C-Virus*

Taxonomie

Die Influenzaviren gehören zur Familie *Orthomyxoviridae* und werden in die Genera *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C*, *Thogotovirus* und das ausschließlich tierpathogene *Isavirus* eingeteilt. Das gebräuchliche Nomenklatorsystem gibt Spezies, Wirt, Isolierungsort, Stammnummer, Isolierungsjahr sowie bei Influenza-A-Viren den Serotyp von Hämagglutinin (H1-H16) und Neuraminidase (N1-N9) an (z. B. A/chicken/Germany/1/49 (H10N7)). Bei menschlichen Isolaten wird der Wirt nicht angegeben (A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)). Bei *Thogotovirus* und *Dhorivirus*, die im Genus *Thogotovirus* zusammengefasst sind, handelt es sich um exotische Erreger, die durch Zecken übertragen werden und beim Menschen eine Enzephalitis verursachen.

Historie

Influenza ist als hoch kontagiöse, akute Infektionskrankheit des Menschen seit dem Altertum bekannt. Die Krankheit tritt epidemisch auf, wobei sich die einzelnen Epidemien deutlich in ihrem Schweregrad voneinander unterscheiden. Ausgangspunkt scheint häufig Asien zu sein. Im 20. Jahrhundert kam es 1918 („Spanische Grippe“, 20–40 Millionen Tote weltweit), 1957 („Asiatische Grippe“) und 1968 („Hongkong-Grippe“) zu Pandemien. Im Jahr 2009 kam es zu der ersten Pandemie des 21. Jahrhunderts. Ausgehend von Mexiko verbreitete sich ein H1N1 Virus in extrem kurzer Zeit weltweit. Influenzavirus wurde 1933 entdeckt.

Morphologie

Viruspartikel sind sphärisch oder pleomorph mit einem Durchmesser von 80–120 nm. Filamentöse Formen mit einer Länge von mehreren Mikrometern kommen ebenfalls vor. Viruspartikel bestehen aus einem helikalen, segmentierten Nukleokapsid, das das Virusgenom enthält, und einer Lipidhülle mit Glykoproteinspikes, die eine Länge von 10–14 nm besitzen.

Genom

Das Virusgenom besteht aus 6–8 Segmenten linearer, einzelsträngiger RNS mit negativer Polarität. Es hat eine Gesamtgröße von 10,0–13,6 Kb. Jedes Genomsegment trägt die genetische Information für 1–2 viruspezifische Proteine. Zu den Strukturproteinen gehören drei Polymeraseproteine (PB1, PB2, PA), das gruppenspezifische Nukleokapsidprotein (NP) sowie ein Matrixprotein (M1, M). Influenza-A- und -B-Viren besitzen ein Hämagglutinin-Glykoprotein (HA), das für Rezeptorbindung und Membranfusion verantwortlich ist, und das Neuraminidase-Glykoprotein (NA) als rezeptorzerstörendes Enzym. Influenza-C-Viren besitzen ein einziges Glykoprotein (HEF), dem neben Rezeptorbindung und Fusion auch die Aufgabe des rezeptorzerstörenden Enzyms zufällt. HA und HEF werden durch zelluläre Proteasen aktiviert. Außerdem kommen bei Influenzaviren eine Reihe kleinerer integraler Membranproteine (M2, NB, BM2, oder CM2) vor, von denen einige (M2, BM2) Ionenkanalfunktion haben. Das Protein NS2/NEF dient als Kernexportfaktor für die viralen Ribonukleoprotein-komplexe. Neben den Strukturproteinen existieren zwei Nicht-Strukturproteine (NS1, PB1_{F2}).

Vermehrung

In vivo vermehren sich die Influenzaviren primär in den Epithelzellen der Mund-, Rachen- und Nasenschleimhaut. Es folgt eine Ausbreitung auf die Zellen des unteren Respirationstrakts. *In vitro* können Influenzaviren in der Zellkultur (z. B. MDCK-Zellen) und im embryonierten Hühnerei vermehrt werden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Influenzaviren zeigen große Unterschiede in Organotropismus und Schweregrad der Erkrankung. Während es sich bei den Influenzaviren von Mensch und Säugern um pneumotrope Erreger handelt, führen einige Influenzaviren bei Vögeln zu systemischen Infektionen, die in der Regel letal sind. Zur Pathogenität tragen viele biologische Eigenschaften der Erreger bei, wie z. B. Vermehrungseffizienz, Gewebstropismus, Infektionsausbreitung und Empfindlichkeit gegenüber den Abwehrmechanismen des Wirts. So sind der Immunstatus der menschlichen Bevölkerung und das Ausmaß der Antigenunterschiede zwischen den verschiedenen Erregern wesentliche Ursachen dafür, dass neue pandemische Viren in der Regel zu schwereren Verlaufsformen führen als inter pandemische Erreger. In jeder Phase des Vermehrungszyklus gehen die verschiedenen Virusproteine spezifische Wechselwirkungen mit Wirtsfaktoren ein, z. B. mit Zellrezeptoren, Kernproteinen und Proteasen. Sowohl die Virus- wie auch die Wirtskomponenten können dabei die Rolle von Pathogenitätsfaktoren einnehmen. Besonders deutlich wird dies bei der proteolytischen Aktivierung von HA (▶ oben). Untersuchungen, die zunächst an Influenzaviren von Vögeln, dann aber auch an Säuger-

viren durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass sich die Erreger hinsichtlich der Spaltbarkeit ihrer Hämagglutinine in zwei Gruppen einteilen lassen. Bei der einen Gruppe wird HA aufgrund spezifischer struktureller Eigenschaften durch Furin oder verwandte Proteasen aus der Familie der sog. Proprotein-Konvertasen aktiviert, die in praktisch allen Geweben vorkommen. Diese hoch pathogenen Viren breiten sich deswegen rapide im gesamten Organismus aus und führen zu einem sehr schweren, häufig letalen Krankheitsverlauf. Die andere Gruppe, zu denen die saisonalen Influenzaviren des Menschen zählen, wird dagegen durch Proteasen aktiviert, die nur in ganz speziellen Geweben vorkommen. So konnten in Lungenepithelien vorkommende Proteasen identifiziert werden, die das HA spalten können (Trypsin, TMPRSS2). Diese in ihrer Ausbreitungsfähigkeit eingeschränkten Viren zeigen somit eine geringere Pathogenität. Interessanterweise sezernieren bestimmte Bakterien, z. B. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* HA-aktivierende Proteasen. Bei Koinfektion mit derartigen Bakterien zeigen Influenzavirusinfektionen deswegen eine besonders schwere Verlaufsform.

Erkrankung Influenza

Synonym(e)
Grippe.

Inkubationszeit
1–5 Tage.

Leitsymptome
Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Husten, hohes Fieber, Muskelschmerzen.

Symptome
Die Inkubationszeit liegt zwischen 1 und 5 Tagen. Die ersten Krankheitssymptome sind Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Husten, gefolgt von hohem Fieber, Muskelschmerz und Übelkeit. Nach 2–3 Tagen kommt es in der Regel zum Fieberabfall. Husten und Schwächegefühl dauern jedoch 1–2 Wochen. Im Kindesalter unterscheidet sich der Verlauf vor allem durch höheres Fieber mit Fieberkrämpfen, häufigeres Auftreten von gastrointestinalen Symptomen sowie Krupp und Otitis media. Die häufigste Komplikation ist die Influenzapneumonie, die beim Kind und bei Erwachsenen auftritt. Hierbei kann es sich um eine primäre virale Pneumonie handeln, die kurz nach dem ersten Auftreten der Grippesymptome beginnt und sich innerhalb von 6–24 Stunden zum voll ausgebildeten Krankheitsbild mit hoher Atemfrequenz, Tachykardie, hohem Fieber und Hypotonie entwickelt. Röntgenologisch lassen sich beidseitige interstitielle Infiltrate nachweisen. Innerhalb von 1–4 Tagen kann es zum Tode kommen. Bei nicht letalem Verlauf tritt Besserung nach

5–16 Tagen ein, wobei der Röntgenbefund sich erst nach 4 Monaten normalisieren kann. Weit häufiger als die primäre Influenzapneumonie ist die Influenzapneumonie mit bakterieller Beteiligung, bei der in erster Linie *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae* als Miterreger nachgewiesen werden. Hierbei kommt vermutlich der Aktivierung des Hämagglutinins durch bakterielle Proteasen eine pathogenetische Bedeutung zu. Enzephalitis, Myokarditis und Reyes Syndrom sind seltene Komplikationen der Influenza, bei denen die pathogenetische Rolle des Virus unklar ist. Influenza-B-Viren erzeugen die gleichen Krankheitsbilder wie Influenza-A-Viren, während Influenza-C-Virus-Infektionen häufig einen subklinischen Verlauf haben.

Pathophysiologie

Bei den Influenzaviren handelt es sich in erster Linie um eine Erkrankung des Respirationstrakts. Die Verlaufsformen variieren bei Influenza-A-Viren von asymptomatischer Infektion bis zu primärer viraler Pneumonie mit letalem Ausgang. Typisch ist eine Tracheobronchitis mit Beteiligung der unteren Luftwege.

Immunantwort

Im Verlauf der viralen Infektion werden zytotoxische T-Zellen gebildet, die spezifische Epitope des hoch konservierten, gruppenspezifischen Nukleokapsidproteins im Zusammenhang mit MHC-Klasse-I-Proteinen erkennen. Es kommt zur Bildung von CD8⁺-Gedächtniszellen. Auch das M-, NS- und das Polymeraseprotein weisen T-Zell-Epitope auf. Die Produktion von MHC-Klasse-I-Proteinen wird durch die Sezernierung von Interferon- γ gefördert. Daneben kommt es zur Bildung von IgM-, IgA- und IgG-Antikörpern. Neutralisierende IgA- und IgG-Antikörper sind gegen die HA-Proteine gerichtet. Antikörper gegen die Neuraminidase bremsen die Ausbreitung der Infektion im Organismus.

Differenzialdiagnose

Verschiedene virale Atemwegsinfektionen können ähnliche Symptome wie die Influenza zeigen, dazu gehören die Erkrankungen an RSV, Adenoviren, Parainfluenzaviren, Coronaviren und Enteroviren. Die labor diagnostische Abklärung ist Voraussetzung für eine gezielte Therapie.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Für den Direktnachweis von Influenzaviren eignen sich Rachen- und Nasenabstriche wegen der einfachen Gewinnung sehr gut. Bei der Entnahme von Rachenabstrichen ist besonders auf die Abstrichtechnik zu achten: Der Tupfer wird unter leichtem Druck mit drehender Bewegung über den geröteten Bereich an der hinteren Rachenwand geführt. Nasopharyngealabstriche (NAP) und Bronchoalveolärlavage (BAL) sind

ebenso geeignet. Sie enthalten in der Regel ausreichende Mengen von Epithelzellen. Viren sind schon einen Tag nach Infektion bei beginnender Symptomatik nachzuweisen. Der Abstrich ist also so früh wie möglich abzunehmen. In den ersten vier Krankheitstagen ist die Virusausscheidung am größten, danach sinkt die Viruskonzentration wieder ab. Rachenabstriche dürfen auf keinen Fall austrocknen. Das Probenmaterial wird für den Transport in ein Flüssigmedium gegeben.

Für den serologischen Nachweis werden Vollblut-, Serum- oder Plasmaproben verwendet. Am besten sind Probenpaare, gewonnen im frühen Stadium der Erkrankung und 14 Tage später. Blutproben können ungekühlt versandt werden. Serum wird bei 4 °C aufbewahrt oder besser bei -20 °C eingefroren.

Diagnostische Verfahren

Zu den Direktnachweisen gehören die Polymerasekettenreaktion (PCR), der Antigen-Elisa-Test, der Antigen-Immunfluoreszenztest und die Virusanzucht auf Zellkulturen. Die größte Bedeutung bei der Diagnostik der akuten Influenza kommt der PCR und den Antigen Schnelltests zu. Die Reverse-Transkriptase-PCR ermöglicht nicht nur den Nachweis der Influenzaviren, sondern ist auch, bei entsprechender Auswahl der verwendeten Primer, zur Typisierung und Subtypisierung der Viren geeignet. Der Antigen-Immunfluoreszenztest (IFT) ist wie die PCR zum schnellen Nachweis einer akuten Influenzainfektion innerhalb von ca. 2 Stunden geeignet. In Bezug auf Sensitivität und Spezifität ist die PCR dem IFT überlegen. Enzymimmunoassays (EIA): Virale Antigene werden durch mit monoklonalen Antikörpern beschichtete Mikrotiterplatten gebunden, ein zweiter enzymgekoppelter Antikörper dient zum Nachweis des Antigens, die Sensitivität des Assays liegt bei 50–90 %, Durchführungszeit etwa 2–4 h. In den letzten Jahren setzen sich Schnelltests zum Nachweis der Influenzaviren durch, die eine schnelle Diagnose am Krankenbett oder in der Praxis ermöglichen. Die Tests sind etwas weniger sensitiv als der EIA. Es handelt sich um membrangebundene EIA mit spezifischen monoklonalen AK gegen Influenzaviren allgemein oder gegen die beiden Typen A und B getrennt. Die Virusanzucht ist auch heute noch eine unerlässliche Methode, um verschiedene Influenzavirusvarianten zu erkennen, die zur gleichen Zeit in einer Saison auftreten können. Die Differenzierung gibt über die individuelle Diagnostik hinaus Aussagen zur epidemiologischen Situation und Hinweise für die Impfstoffzusammensetzung in der nächsten Saison. Im Rahmen der Influenza-Surveillance werden weltweit in den nationalen Referenzzentren Virusisolierungen durchgeführt. Eine Virusisolierung gelingt am sichersten in Proben aus den ersten Krankheitstagen. Ein positives Ergebnis ist ab dem dritten Tag nach Ansatz der Proben zu erwarten. Zur Virusisolierung werden Kulturen einer permanenten Hundenierenzelli-

nie MDCK-Zellen (Madin-Darby Canine Kidney) verwendet. Die Isolierung ist aber auch in embryonierten Hühnereiern und in Affenierenzellkulturen möglich (ATCC LLC MK2).

Für eine schnelle Diagnose einer akuten Influenza sind serologische Tests wenig hilfreich, da häufig Reinfektionen auftreten und zwei Seren für eine sichere Aussage nötig sind: eines aus der akuten Phase der Erkrankung und eines aus der Rekonvaleszenzphase nach etwa 14 Tagen. Titeranstiege sichern die Diagnose.

Für spezielle Fragestellungen sind serologische Tests aber trotzdem unentbehrlich, z. B. zur Bestimmung der Populationsimmunität gegen bestimmte Virusvarianten und zum Nachweis protektiver Antikörper. Zur Abwehr einer Influenzainfektion spielen die neutralisierenden Antikörper gegen das Hämagglutinin die wichtigste Rolle. Antikörper gegen NA haben keine virusneutralisierende Wirkung. Sie wirken allerdings abschwächend auf den Krankheitsverlauf.

Als virologische Marker zum Nachweis einer Protektion gegen Influenza kommen somit Tests in Frage, die neutralisierende Antikörper bestimmen. Dazu eignen sich Neutralisationstests (plaque reduction), der Hämagglutinationshemmtest (HHT) und der Single-Radial-Hemolysis-Test (SRH). Da der HHT relativ einfach durchzuführen und preiswert ist, hat sich der HHT zur Bestimmung der protektiven Kapazität eines Einzelserums durchgesetzt. Außerdem wird die Komplexbindungsreaktion angewendet.

Befund / Interpretation

Akute Infektion. Ein positiver Nachweis in der PCR aus Patientenmaterial zeigt eine akute Infektion an. Beweisend ist auch der Nachweis eines Titeranstiegs (2 Titerstufen) von spezifischen Antikörpern mittels KBR, HHT oder EIA in Serumpaaren. Ein einzelner Antikörpertiter reicht nicht aus, um eine akute Infektion zu diagnostizieren.

Immunität. Im Neutralisationstest, im SRH und im HHT lassen sich Immunitätsbestimmungen durchführen. Durchgesetzt hat sich der HHT, um Immunität gegen Virusstämme nachzuweisen. Impftiter können bestimmt werden, wobei ein Titer von 1:40 eine Schutzrate von ca. 50 % gegen den getesteten Virusstamm anzeigt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Zur Therapie der Influenza stehen als antivirale Medikamente Neuraminidase-Inhibitoren und M2-Ionenkanal-Inhibitoren zur Verfügung.

Neuraminidase-Inhibitoren blockieren spezifisch die virale Neuraminidase der Influenza-A- und B-Viren und verhindern damit die Virusvermehrung im Körper, indem sie die Infektion der Zelle und die Freisetzung neu gebildeter Viren aus der infizierten Zelle unterbinden. Die Medikamente sind gut verträglich

und wirken am besten, wenn sie möglichst frühzeitig zu Beginn der Erkrankung eingesetzt werden. Zanamivir (Relenza™) und Oseltamivir (Tamiflu™) werden inhalativ bzw. oral als Tablette gegeben.

Die Therapie der Influenza A ist auch möglich mit M2-Ionenkanal-Inhibitoren, Amantadin und Rimantadin (in Deutschland ist nur Amantadin zugelassen). Wegen der recht erheblichen Nebenwirkungen (ZNS-Toxizität) sollten die Medikamente auch in Hinblick auf Resistenzbildung während einer Therapie nur mit Zurückhaltung angewendet werden. Amantadin wirkt auf das Tunnelprotein M2 der Influenza-A-Viren.

Resistenz

Sowohl gegen Amantadin und Rimantadin wie auch gegen Neuraminidase-Inhibitoren bilden sich resistente Virusstämme aus.

Epidemiologie

Verbreitung

Influenzaviren sind weltweit verbreitet.

Wirtsbereich / Reservoir

Von grundlegender Bedeutung für die Epidemiologie der Grippe ist die hohe genetische Variabilität der Influenzaviren. Besonders auffällig ist diese bei den Influenza-A-Viren, die ein breites Wirtsspektrum besitzen und mit einer Vielzahl von Varianten, die durch 16 Hämagglutinin- und 9 Neuraminidase-Subtypen definiert werden, auftreten. Während bei Mensch, Schwein, Pferd und einer Reihe anderer Säuger bislang nur ein Teil dieser Subtypen beobachtet wurde, findet man bei Vögeln das gesamte Spektrum. In der Tat kann man heute davon ausgehen, dass Wasservögel die natürlichen Wirte der Influenza-A-Viren sind. Influenza-B- und -C-Viren kommen dagegen in der Regel nur beim Menschen vor. Hier kann nicht zwischen verschiedenen Subtypen unterschieden werden.

Da die Speziesbarriere für Influenza-A-Viren kein unüberwindbares Hindernis darstellt, kommt es zur Übertragung von Vögeln auf den Menschen, wobei das Schwein eine besondere Rolle als Zwischenwirt spielen könnte. Durch Mutation oder durch Genaustausch nach Koinfektion mit einem anderen Influenza-Virus erfolgt eine Anpassung an den neuen Wirt. Auf diese Weise entstehen Viren mit neuen Oberflächenproteinen und damit einer stark veränderten Antigenität. Wenn ein Erreger nach einem derartigen Antigenesprung (antigen shift) beim Menschen auftritt, trifft er auf eine praktisch ungeschützte Bevölkerung, in der er sich ungehemmt ausbreiten kann. Es kommt zur Pandemie. Grippepandemien sind relativ seltene Ereignisse. Im vergangenen Jahrhundert führte nach der Spanischen Grippe des Jahres 1918 (H1N1) ein Antigenesprung in Hämagglutinin und Neuraminidase 1957 zur Asiatischen Grippe (H2N2) und ein weiterer Antigenesprung im Hämagglutinin 1968 zum Erreger der Hongkong-Grippe (H3N2); daneben zirkuliert

seit 1977 wieder ein Virus mit der H1N1-Konstellation der Spanischen Grippe. Interessanterweise war der Verursacher der Pandemie im Jahr 2009 ein Influenza-A-Virus vom Subtyp H1N1, obwohl eines der kursierenden saisonalen Influenza A-Viren vom gleichen Subtyp war. Molekularbiologische Untersuchungen ergaben, dass das pandemische H1N1-Virus wahrscheinlich vom Schwein stammte und nur geringe Ähnlichkeit mit dem menschlichen H1N1 aufwies. Deshalb war ein großer Teil der Bevölkerung dem neuen Virus gegenüber immunologisch naiv. Allerdings ergaben weitere Untersuchungen, dass eine gewisse Immunität in der Bevölkerung gegenüber dem neuen Virus bestand, was den insgesamt relativ milden Verlauf der Pandemie erklären könnte.

Vom Antigenesprung muss die Antigenverschiebung (antigen drift) unterschieden werden. Hierbei handelt es sich um schwächere Änderungen in der Antigenität von Hämagglutinin und Neuraminidase, die auf sukzessiv auftretenden Punktmutationen beruhen und für die im Abstand von wenigen Jahren auftretenden Epidemien verantwortlich sind. Im Gegensatz zum Antigenesprung, der nur bei den Influenza-A-Viren vorkommt, ist die Antigenverschiebung eine Eigenschaft aller Influenzaviren.

Seit 1997 werden beim Menschen in zunehmendem Maße Infektionen mit aviären Influenzaviren (Vogelgrippe) beobachtet. Diese Viren, die zu den Subtypen H5N1, H9N2 und H7N7 gehören, haben sich bislang allerdings noch nicht an den Menschen angepasst.

Risikogruppen

Eine erhöhte Pneumoniegefahr besteht bei der Altersgruppe ab dem 65. Lebensjahr, bei Patienten mit kardiopulmonaler Insuffizienz, bei Patienten mit Stoffwechselerkrankungen und bei Kleinkindern.

Transmission / Vektoren

Die natürliche Übertragung der humanpathogenen Influenzaviren erfolgt auf aerogenem Weg. Die Kontagiosität ist hoch.

Prävention / Impfstoffe

Die Impfung ist die wichtigste Prophylaxe gegen eine Influenzaerkrankung. In der Regel werden inaktivierte Vakzine (Totimpfstoffe) verwendet. Es handelt sich um trivalente Impfstoffe gegen die aktuell vorkommenden Viren: A (H3N2), A (H1N1) und B. Es sind 15 µg pro Antigen (Hämagglutinin) im Impfstoff enthalten. Die Impfstoffe müssen wegen der großen Variabilität der Influenzaviren jedes Jahr neu aus den aktuellen Komponenten hergestellt und klinisch getestet werden. Diese Prozedur vom Saatvirus über Kulturen auf Hühnereiern bis zur fertigen Vakzine benötigt etwa 6–8 Monate. Neuere Protokolle zur Herstellung des Impfstoffes verwenden statt der embryonierten Hühnereier Zellkulturzelllinien. Dies hat den Vorteil, dass die teilweise komplizierte Organisation von Mil-

lionen bebrüteter Hühnereier, die jedes Jahr benötigt werden, entfällt.

Als Totimpfstoff werden vornehmlich Splitvakzine und Subunitvakzine angeboten. Eine Liste der aktuellen Impfstoffe wird regelmäßig auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts (www.pei.de) veröffentlicht. Die Empfehlung für die Impfstoffzusammensetzung wird von der WHO zweimal jährlich, im Februar für die nördliche Hemisphäre und im September für die südliche Erdhalbkugel herausgegeben (www.who.int).

Ausbruchsmangement

Zur Krankheitsvorbeugung sollten die allgemeinen hygienischen Regeln (Händehygiene, Vermeiden von Anhusten und Anniesen) eingehalten werden. Besonders gefährdete, nicht geimpfte Personen wie z. B. Säuglinge, Immuninkompetente und chronisch Kranke sollten sich von erkrankten Personen fernhalten.

Meldepflicht

Meldepflichtig gemäß § 7 IfSG nach direktem Virusnachweis namentlich an das Gesundheitsamt.

Influenzavirus A/H1N1/2009 – ein Überblick vom Ausbruch bis zur Vakzination

PAUL SCHNITZLER

Einleitung

Influenzaepidemien und Influenzapandemien treten immer wieder auf, unterscheiden sich aber deutlich im Schweregrad der klinischen Symptome. Ein Beispiel hierfür ist der Ausbruch von Influenza A/H1N1/2009, der im April 2009 in Mexiko und Kalifornien beschrieben wurde und vermutlich schon einige Wochen zuvor aufgetreten war. Dieses Virus ist genetisch nicht näher mit der zirkulierenden saisonalen Influenza aber mit zirkulierenden Schweineviren verwandt. Der neue Virusstamm ist eine Reassortante zwischen zwei verschiedenen Virusstämmen, die bei Schweinen vorkommen, und kann nun auch von Mensch zu Mensch übertragen werden. Entsprechend den Leitlinien der WHO handelt es sich um ein pandemisches Virus, bis Juli 2010 wurden weltweit insgesamt ca. 18.000 Todesfälle gemeldet. Diese Pandemie ist im Vergleich zu den Pandemien im vorigen Jahrhundert vergleichsweise mild. Bei Influenzaviren wurden 16 verschiedene Hämaggglutinine beschrieben, 6 davon wurden beim Menschen isoliert, 3 (H1, H2, H3) waren in den Pandemien im 20. Jahrhundert involviert.

Influenzaviren

Influenzaviren haben ein sehr breites Wirtsspektrum und infizieren neben dem Menschen auch Wasservögel, Hunde, Pferde, Schweine und zahlreiche andere

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Robert-Koch-Institut, FG 12 (Virale Infektionen), Nordufer 20, D-13353 Berlin, Tel.: 030/4547-2456/-2454, Fax: 030/4547-2605, E-Mail: schweigerb@rki.de

Web-Adressen

- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (<http://www.dvv-ev.de>)
- Gesellschaft für Virologie e.V. (<http://www.g-f-v.org>).

Schlüsselliteratur

1. Klenk H-D, Rott R (1988) The molecular biology of influenza virus pathogenicity. *Adv Virus Research* 34:247–281
2. Palese P, Shaw ML. (2006) Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology* 5th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; pp 1647–1689.
3. Tidona CA, Darai G (eds) (2001) *The Springer Index of Viruses*. Springer Berlin, Heidelberg, New York
4. Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. (2007) Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; pp 1691–740.

Tiere. Das Genom ist segmentiert und besteht aus negativsträngiger RNA, die für insgesamt 11 Proteine kodieren, z. B. für die Oberflächenglykoproteine Hämaggglutinin und Neuraminidase. Die Viren werden entsprechend den 16 verschiedenen Hämaggglutinin-Subtypen und 9 Neuraminidase-Subtypen klassifiziert. Die drei Polymeraseuntereinheiten PB1, PB2 und PA sind gemeinsam für die Replikation und Transkription der viralen RNA zuständig. Die Neuraminidase entfernt Sialinsäure von der Zelloberfläche und ermöglicht dadurch das Freisetzen der neu gebildeten Viren, Sialinsäure wiederum ist der Rezeptor für das Influenza-Hämaggglutinin. Die hohe Mutationsrate der viralen RNA ermöglicht eine hohe Diversität, die durch Mutationen und immunologische Selektion vorangetrieben wird. Ähnlich wie bei HCV und HIV findet man durch die hohe Zahl der Mutationen viele Virusquasispezies.

Doppelinfectionen mit zwei verschiedenen Influenza-subtypen im gleichen Wirt kommen sehr selten vor, können aber zu einem Reassortment der Gensegmente und damit zu einer Neukombination des genetischen Materials führen. Diese Reassortanten bilden unter Umständen die Quelle für ein neues pandemisches Virus, und enthalten Typen von Hämaggglutinin oder Neuraminidase, gegen die in der Bevölkerung keine Immunität besteht. Das plötzliche Auftreten eines neuen Hämaggglutinins bei zirkulierenden humanpathogenen Viren nennt man Antigenshift. Schweine sind als Schmelzgefäße für den Genaustausch bei Influenzaviren prädestiniert, da sie für viele verschiedene Influenzaviren empfänglich sind. Unkomplizierte

lionen bebrüteter Hühnereier, die jedes Jahr benötigt werden, entfällt.

Als Totimpfstoff werden vornehmlich Splitvakzine und Subunitvakzine angeboten. Eine Liste der aktuellen Impfstoffe wird regelmäßig auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts (www.pei.de) veröffentlicht. Die Empfehlung für die Impfstoffzusammensetzung wird von der WHO zweimal jährlich, im Februar für die nördliche Hemisphäre und im September für die südliche Erdhalbkugel herausgegeben (www.who.int).

Ausbruchsmangement

Zur Krankheitsvorbeugung sollten die allgemeinen hygienischen Regeln (Händehygiene, Vermeiden von Anhusten und Anniesen) eingehalten werden. Besonders gefährdete, nicht geimpfte Personen wie z. B. Säuglinge, Immuninkompetente und chronisch Kranke sollten sich von erkrankten Personen fernhalten.

Meldepflicht

Meldepflichtig gemäß § 7 IfSG nach direktem Virusnachweis namentlich an das Gesundheitsamt.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Robert-Koch-Institut, FG 12 (Virale Infektionen), Nordufer 20, D-13353 Berlin, Tel.: 030/4547-2456/-2454, Fax: 030/4547-2605, E-Mail: schweigerb@rki.de

Web-Adressen

- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (<http://www.dvv-ev.de>)
- Gesellschaft für Virologie e.V. (<http://www.g-f-v.org>).

Schlüsselliteratur

1. Klenk H-D, Rott R (1988) The molecular biology of influenza virus pathogenicity. *Adv Virus Research* 34:247–281
2. Palese P, Shaw ML. (2006) Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology* 5th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; pp 1647–1689.
3. Tidona CA, Darai G (eds) (2001) *The Springer Index of Viruses*. Springer Berlin, Heidelberg, New York
4. Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. (2007) Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; pp 1691–740.

Influenzavirus A/H1N1/2009 – ein Überblick vom Ausbruch bis zur Vakzination

PAUL SCHNITZLER

Einleitung

Influenzaepidemien und Influenzapandemien treten immer wieder auf, unterscheiden sich aber deutlich im Schweregrad der klinischen Symptome. Ein Beispiel hierfür ist der Ausbruch von Influenza A/H1N1/2009, der im April 2009 in Mexiko und Kalifornien beschrieben wurde und vermutlich schon einige Wochen zuvor aufgetreten war. Dieses Virus ist genetisch nicht näher mit der zirkulierenden saisonalen Influenza aber mit zirkulierenden Schweineviren verwandt. Der neue Virusstamm ist eine Reassortante zwischen zwei verschiedenen Virusstämmen, die bei Schweinen vorkommen, und kann nun auch von Mensch zu Mensch übertragen werden. Entsprechend den Leitlinien der WHO handelt es sich um ein pandemisches Virus, bis Juli 2010 wurden weltweit insgesamt ca. 18.000 Todesfälle gemeldet. Diese Pandemie ist im Vergleich zu den Pandemien im vorigen Jahrhundert vergleichsweise mild. Bei Influenzaviren wurden 16 verschiedene Hämagglutinine beschrieben, 6 davon wurden beim Menschen isoliert, 3 (H1, H2, H3) waren in den Pandemien im 20. Jahrhundert involviert.

Influenzaviren

Influenzaviren haben ein sehr breites Wirtsspektrum und infizieren neben dem Menschen auch Wasservögel, Hunde, Pferde, Schweine und zahlreiche andere

Tiere. Das Genom ist segmentiert und besteht aus negativsträngiger RNA, die für insgesamt 11 Proteine kodieren, z. B. für die Oberflächenglykoproteine Hämagglutinin und Neuraminidase. Die Viren werden entsprechend den 16 verschiedenen Hämagglutinin-Subtypen und 9 Neuraminidase-Subtypen klassifiziert. Die drei Polymeraseuntereinheiten PB1, PB2 und PA sind gemeinsam für die Replikation und Transkription der viralen RNA zuständig. Die Neuraminidase entfernt Sialinsäure von der Zelloberfläche und ermöglicht dadurch das Freisetzen der neu gebildeten Viren, Sialinsäure wiederum ist der Rezeptor für das Influenza-Hämagglutinin. Die hohe Mutationsrate der viralen RNA ermöglicht eine hohe Diversität, die durch Mutationen und immunologische Selektion vorangetrieben wird. Ähnlich wie bei HCV und HIV findet man durch die hohe Zahl der Mutationen viele Virusquasispezies.

Doppelinfectionen mit zwei verschiedenen Influenza-subtypen im gleichen Wirt kommen sehr selten vor, können aber zu einem Reassortment der Gensegmente und damit zu einer Neukombination des genetischen Materials führen. Diese Reassortanten bilden unter Umständen die Quelle für ein neues pandemisches Virus, und enthalten Typen von Hämagglutinin oder Neuraminidase, gegen die in der Bevölkerung keine Immunität besteht. Das plötzliche Auftreten eines neuen Hämagglutinins bei zirkulierenden humanpathogenen Viren nennt man Antigenshift. Schweine sind als Schmelzgefäße für den Genaustausch bei Influenzaviren prädestiniert, da sie für viele verschiedene Influenzaviren empfänglich sind. Unkomplizierte

Verläufe von Infektionen sind durch eine Tracheobronchitis gekennzeichnet, bei einer Infektion der Alveolen finden häufig bakterielle Superinfektionen statt, die sich als Pneumonie präsentieren. Komplikationen in extra-respiratorischen Kompartimenten sind durch Enzephalopathie und Myokarditis gekennzeichnet.

Pandemien

Pandemien entstehen, wenn neue Subtypen von Hämagglutinin oder Neuraminidase von humanen Influenzaviren durch Reassortment aufgenommen werden oder wenn ein aviäres Influenzavirus sich zur effizienten Transmission bei Menschen adaptiert. Schweine dienen hier als Schmelztiegel für Influenzaviren unterschiedlicher Herkunft. Die Mortalitätsrate der A/H1N1/2009 entspricht eher einer saisonalen Influenza. Bisher sind H1, H2, H3, H5, H7 und H9 beim Menschen beschrieben, die restlichen zehn Hämagglutinine könnten jedoch beim Menschen auch auftreten. Jede Pandemie mit einem Hämagglutinin-Serotyp, der im letzten Jahrhundert beim Menschen nicht aufgetreten war, dürfte sehr wahrscheinlich eine Pandemie mit hoher Komplikations- und Mortalitätsrate auslösen.

Die Weltgesundheitsorganisation hat 6 Phasen definiert, die bestimmte Vorbereitungen und Maßnahmen im Falle einer Pandemie enthalten. Die Phasen 1 bis 3 dienen der Vorbereitung auf eine bevorstehende Pandemie, die Phasen 4 und 5 sind Vorstufen einer Pandemie, die Phase 6 wird bei einer Ausbreitung eines neuen Influenzavirus über mehr als 2 Kontinente ausgerufen.

Im 20. Jahrhundert sind drei Pandemien aufgetreten, die Spanische Grippe von 1918/1919, die Asiatische Grippe von 1958 und die Hong Kong Grippe 1968. Bei der Spanischen Grippe sind ca. 50 Millionen Menschen ums Leben gekommen, die Mortalität war bei jungen Menschen ausgeprägt hoch, wobei die meisten Menschen an einer bakteriellen Pneumonie verstarben. Das Protein PB1-F2 hat hier wesentlich zur Pathogenität dieses Virus beigetragen. Bei der Asiatischen Grippe reassortierten ein humanes und ein aviäres Influenzavirus, dieser Pandemie fielen weltweit ca. 1,5 Millionen Menschen zum Opfer. Ebenfalls durch ein Reassortment eines humanen Influenzavirus mit einem aviären Influenzavirus entstand der H2N2-Subtyp bei der Hong Kong Pandemie. Diese Pandemie hatte ca. 1 Million Todesopfer zur Folge.

Influenza Virus A/H1N1/2009

Der Influenza A/H1N1/2009 Ausbruch begann in La Gloria in Mexiko, im Februar 2009. Im April begannen die zuständigen Gesundheitsbehörden, mit einer Untersuchung der stark gehäuften respiratorischen Erkrankungen und meldeten diesen Ausbruch an die WHO. Die Centers for Disease Control identifizierten im April 2009 in zwei unabhängigen Proben in Südka-

lifornien Influenza A/H1N1/2009. Ende April 2009 traten vermehrt Häufungen von Infektionen mit dem neuen Virus auf und eine starke internationale Ausbreitung war feststellbar. Seitens der WHO wurde die Pandemiestufe 4 ausgerufen, kurz später die Stufe 5. Die letztgenannte Stufe bedeutet eine Ausbreitung in mindestens zwei Ländern. In Mexiko und den USA sind große Kampagnen zur Aufklärung der Bevölkerung zu vorbeugenden Hygienemaßnahmen angelaufen. Ende Mai 2009 wurde die Mehrzahl der Fälle außerhalb von Mexiko und den USA durch Reisende aus diesen Ländern verbreitet und übertragen. Jedoch war der klinische Verlauf meistens mild. Am 11.6.2009 erklärte die WHO die Pandemiestufe 6, aufgrund der Ausbreitung auf andere Kontinente. Diese schnelle weltweite Ausbreitung übertraf die Geschwindigkeit der vorhergehenden Pandemien deutlich. Die Schweinegrippe 2009 hat sich innerhalb von 6 Wochen über die ganze Welt ausgebreitet.

Die meisten Fälle der Neuen Influenza waren mild, meistens assoziiert mit Fieber, bei einigen Patienten traten auch Durchfälle auf. Nur ein kleiner Teil der Patienten wurde hospitalisiert. Hospitalisierungen traten meist bei Patienten mit bestehenden Grunderkrankungen auf. Insgesamt betrachtet ist die Mortalitätsrate gering und vergleichbar mit der saisonalen Influenza. Das neue Virus hat die Speziesbarriere durchbrochen und kann sogar vom Mensch wieder auf Schweine übertragen werden. Daher sind weitere mögliche Reassortanten ein Grund zur Sorge.

Das Influenzavirus A/H1N1/2009 ist eine Reassortante zwischen einer Dreifachreassortante eines nordamerikanischen Schweineinfluenzavirus mit einem eurasischen Schweinevirus. Die Ausbreitung im Jahr 2009 ist in ► Abb. 1 dargestellt, beachtenswert ist der zweigipflige Verlauf. Der erste Gipfel liegt im Sommer der Nordhalbkugel und reflektiert das pandemische Geschehen. Die weltweite Ausbreitung mit kumulativen Todesfällen ist in ► Abb. 2 zu finden.

Es besteht allerdings nur eine geringe Kreuzreaktion zwischen den Antigenen der saisonalen Influenzastämme und der Neuen Influenza. Interessanterweise haben Kinder und junge Erwachsene keine oder nur in geringem Maß kreuzreagierende Antikörper gegen A/H1N1/2009, Personen über 60 Jahre besitzen jedoch kreuzreagierende Antikörper durch weit zurückliegende Infektionen mit H1N1-Viren vor 1950. Dadurch sind ältere Menschen teilweise immun gegen die Neue Influenza (► Abb. 3).

Zur Prävention und Therapie der Neuen Influenza stehen Virostatika und verschiedene Impfstoffe zur Verfügung. Jedoch ist der Vorrat an Medikamenten und Impfstoffen begrenzt. Adamantane und Neuraminidaseinhibitoren sind zur antiviralen Therapie gegen Influenza zugelassen. Adamantane blockieren den M2-Ionenkanal, sind aber bei A/H1N1/2009 nicht wirksam. Die Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir

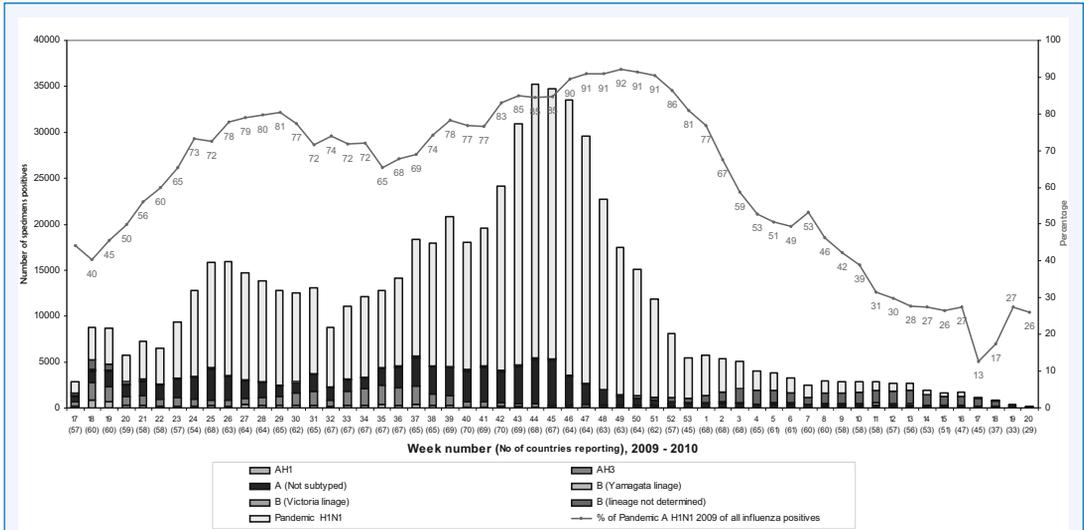


Abb. 1. Globale Ausbreitung von Influenza A/H1N1/2009 im Jahr 2009. (Quelle: FluNet, Global Influenza Surveillance Network; eine farbige Version der Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4).

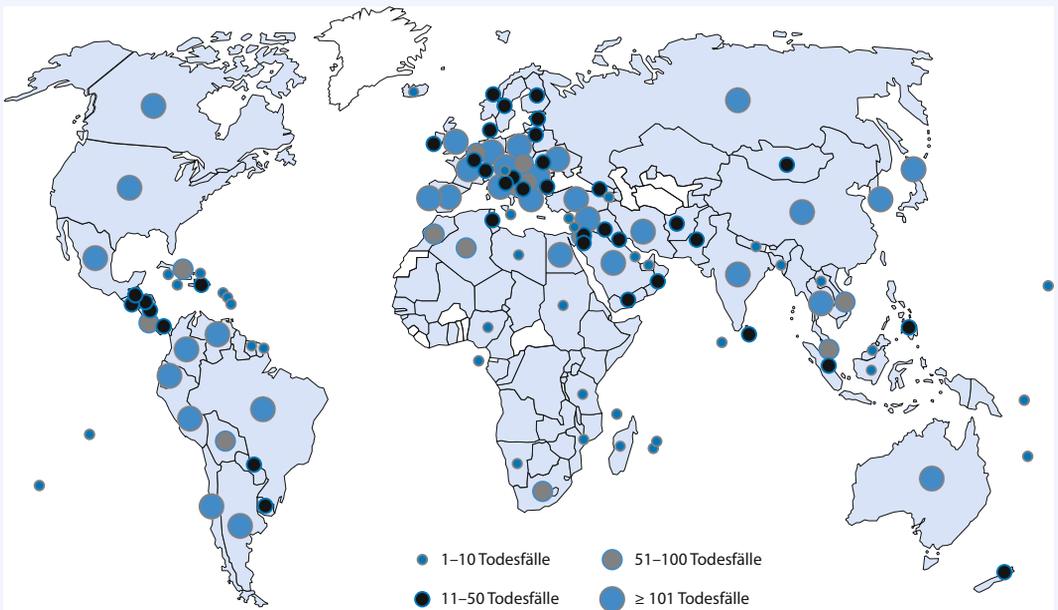


Abb. 2. Laborbestätigte Influenza-A/H1N1/2009-Fälle und Anzahl der Todesfälle (Quelle: WHO; Stand 04.07.2010; eine farbige Version der Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4).

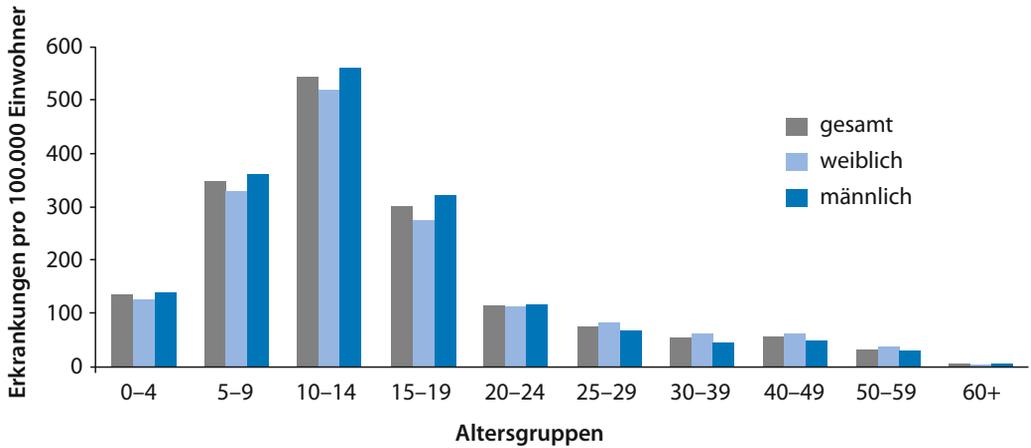


Abb. 3. Kumulierte Inzidenzen pro 100 000 Einwohner der gemeldeten Fälle Neuer Influenza in Deutschland nach Altersgruppen (Quelle: Robert-Koch-Institut, Stand: 23.11.2009)

und Zanamivir interferieren mit der Freisetzung von Viruspartikeln aus infizierten Zellen und hemmen somit die Ausbreitung der Viren im Organismus. Die Mehrzahl der saisonalen Influenzaviren ist gegen Neuraminidase-Inhibitoren resistent, bei A/H1N1/2009 wurden bisher nur sporadische Resistenzen berichtet. Die Mutation 274Y in der Neuraminidase ist maßgeblich an der Resistenz gegen Oseltamivir beteiligt, diese mutierten Stämme sind aber weiterhin empfindlich für Zanamivir.

Impfstoffe gegen Influenza werden jedes Jahr den aktuell zirkulierenden saisonalen Influenzaviren angepasst. Mehrere Firmen haben Vakzine gegen A/H1N1/2009 entwickelt. Die meisten Impfstoffe sind Spaltimpfstoffe, die virales Hämagglutinin enthalten, einige Impfstoffe enthalten auch Adjuvantien. Im Gegensatz hierzu wurde auch ein Ganzvirusimpfstoff eingesetzt, der ohne Zusatzstoffe wirksam ist. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass zwei Wochen nach der ersten Impfung bereits eine hohe Schutzrate bei den Impfungen erreicht wurde, sodass eine Boosterimpfung nicht erforderlich ist.

Da der Impfstoffvorrat im Herbst 2009 nur für einen Teil der Bevölkerung zur Verfügung stand, wurde folgender Stufenplan von den Gesundheitsbehörden ausgearbeitet, der folgende Reihenfolge zur Durchführung der Impfung gegen A/H1N1/2009 empfahl:

1. medizinisches Personal
2. Kinder ab 6 Monaten
3. Schwangere
4. Personen zwischen 6 Monaten bis 24 Jahre
5. Personen zwischen 25 und 59 Jahren
6. Personen ab 60 Jahre

Diese Stufung reflektiert den dringend benötigten Schutz beim medizinischen Personal, um die medizi-

nische Versorgung der Bevölkerung zu gewährleisten. Da Kinder eine deutlich höhere Suszeptibilität als Erwachsene aufweisen, wurde ihnen Vorrang vor älteren Personen gewährt. Schwangere sollten ebenfalls bevorzugt geimpft werden, da bei ihnen eine hohe Rate an Komplikationen durch Infektion mit der Neuen Influenza berichtet wurde.

Am 10.8.2010 hat die WHO offiziell verkündet, dass die Phase 6 der aktuellen Pandemie beendet ist und sich die Welt in der postpandemischen Phase befindet. Das A/H1N1/2009 wird damit nicht automatisch verschwinden, sondern noch weiterhin zirkulieren. Ausbrüche außerhalb der üblichen Influenza-Saison sind mit diesem Virus allerdings nicht mehr zu erwarten. Während der Pandemie war dieses Virus im Vergleich zu anderen saisonalen Influenzaviren sehr stark vertreten, es ist aber zu erwarten, dass in Zukunft wieder verschiedene Influenza Subtypen nebeneinander zirkulieren.

Literatur

1. Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth Net al (2009) Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med* 361:2424–2435
2. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, Griffin J, Baggaley RF, Jenkins HE, Lyons EJ, Jombart T, Hinsley WR, Grassly NC, Balloux F, Ghani AC, Ferguson NM, Rambaut A, Pybus OG, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda CM, Chapela IB, Zavala EP, Guevara DM, Checchi F, Garcia E, Hugonnet S, Roth C (2009) WHO Rapid Pandemic Assessment Collaboration. *Science* 324:1557–1561
3. Gatherer D (2009) The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context. *J Clin Virol* 45:174–178
4. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Blish A, Sessions WM, Xu X, Skepner E, Deyde V, Okomo-

- Adhiambo M, Gubareva L, Barnes J, Smith CB, Emery SL, Hillman MJ, Rivaller P, Smagala J, de Graaf M, Burke DF, Fouchier RA, Pappas C, Alpuche-Aranda CM, López-Gatell H, Olivera H, López I, Myers CA, Faix D, Blair PJ, Yu C, Keene KM, Dotson PD Jr, Boxrud D, Sambol AR, Abid SH, St George K, Bannerman T, Moore AL, Stringer DJ, Blevins P, Demmler-Harrison GJ, Ginsberg M, Kriner P, Waterman S, Smole S, Guevara HF, Belongia EA, Clark PA, Beatrice ST, Donis R, Katz J, Finelli L, Bridges CB, Shaw M, Jernigan DB, Uyeki TM, Smith DJ, Klimov AI, Cox NJ (2009). Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Science* 325(5937):197–201
5. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleman C, Bennet J et al (2009) Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 361: 2405–2413
 6. Hurt AC, Ernest J, Deng YM, Iannello P, Besselaar TG, Birch C, Buchy P, Chittaganpitch M, Chiu SC, Dwyer D, Guigon A, Harrower B, Kei IP, Kok T, Lin C, McPhie K, Mohd A, Olveda R, Panayotou T, Rawlinson W, Scott L, Smith D, D'Souza H, Komadina N, Shaw R, Kelso A, Barr IG (2009). Emergence and spread of oseltamivir-resistant A(H1N1) influenza viruses in Oceania, South East Asia and South Africa. *Antiviral Res* 83: 90–93
 7. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y (2009) Emergency and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 459:931–939
 8. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM, Dawood FS and Team (2009) *N Engl J Med* 360:2605–2615
 9. Peiris JSM, Poon LLM, Guan Y (2009) *J Clin Virol* 45:169–173
 10. Poland GA, Jacobson RM, Ovsyannikova IG (2009). Influenza virus resistance to antiviral agents: a plea for rational use. *Clin Infect Dis* 48:1254–1256
 11. Rambaut A, Pybus OG, Nelson MI, Viboud C, Taubenberger JK, Holmes EC (2008) *Nature* 45:615–620
 12. Smith GJD, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SL, Worobey M, Pybus OG, Ma SK, Cheung CL, Raghwanji J, Bhatt S, Peiris JSM, Guan Y, Rambaut A (2009) Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 459:1122–1126
 13. Wang TT, Palese P (2009). Unraveling the mystery of swine influenza virus. *Cell* 137: 983–985
 14. Webby RG, Swenson SL, Krauss SL, Gerrish PJ, Goyal SM, Webster RG (2000). Evolution of Swine H3N2 Influenza Viruses in the United States. *J Virol* 74:8243–8251
 15. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y (1992) Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56:152–179
 16. Wichmann O, Stocker P, Poggensee G, Altmann D, Walter D, Hellenbrand W et al (2010) Pandemic influenza A(H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009–2010. *Euro Surveill* 2010:15

Inkoo-Virus

- ▶ Bunyaviren

Insektenstich

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Intertrigo

- ▶ Trichosporon

Iodamoeba bütschlii

- ▶ Darmamöben, apathogen

Isospora belli

HORST ZÄHNER

Erreger

Synonym(e)

Isospora hominis, *Lucetina belli*.

Erregerspezies

Isospora belli

Taxonomie

Stamm: Alveolata; Unterstamm: Apicomplexa; Klasse: Coccidea; Ordnung: Eimeriida; Familie: Eimeriidae; Gattung: *Isospora*

Historie

Die erste Beschreibung der Gattung erfolgte durch Virchow (1860). Als Parasit beim Menschen wurde *I. belli* erstmals 1915 gefunden.

Morphologie

Mit dem Stuhl ausgeschiedene Oozysten sind schlank-oval, durchschnittlich 30 x 19 µm groß, erscheinen an einem Pol etwas zugespitzt und enthalten eine kugelige Zygote. Nach Sporulation in der Außenwelt finden sich in der Oozyste 2 Sporozysten mit jeweils 4 Sporozysten.

Vermehrung

Nach oraler Aufnahme der sporulierten Oozysten dringen die Sporozysten in Epithelzellen des Dünndarms ein. Über wahrscheinlich 2 ungeschlechtliche (Merogonien) und eine geschlechtliche intrazelluläre Vermehrungen entstehen die Oozysten, die unter Zerstörung der Wirtszelle frei werden und mit den Fäzes

ausgeschieden werden. Die Präpatenz beträgt 7–9 Tage.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

I. belli ist hochpathogen für Immunsupprimierte, insbesondere HIV-Patienten. Bei Personen mit intaktem Immunsystem ist die Infektion selbstlimitierend und führt i. d. R. nur zu geringen Erscheinungen.

Erkrankung

Kokzidiose

Inkubationszeit

3–14 Tage nach oraler Aufnahme infektiöser Oozysten.

Leitsymptome

Krampfartige Leibschmerzen und profuser, unblutiger, übel riechender Durchfall.

Symptome

Bei Immunkompetenten kommt es in Abhängigkeit von der Infektionsdosis zu meist vorübergehender Erkrankung (Dauer 2–3 Wochen mit voranschreitender Besserung; die Infektion ist selbstlimitierend), gelegentlich auch zu länger anhaltender Diarrhoe und Malabsorption. Bei Immunsupprimierten führt die Infektion zu chronischem, oft periodischem, profusem, extrem übel riechendem Durchfall, Malabsorption, Steatorrhoe und Anorexie. Die Diarrhoe kann lebensbedrohlich sein.

Pathophysiologie

Jeder Entwicklungsschritt ist mit der Zerstörung der Wirtszellen verbunden. Bedingt durch die massive Parasitenvermehrung im Zuge der Merogonien sind mit der Oozystenproduktion (d. h. mit Beginn der Patenz) die ausgedehntesten Schäden verbunden. Gelegentlich kommt es zur Besiedlung der Gallengänge.

Immunantwort

Für *I. belli* liegen nur unzureichend Untersuchungen vor. Aus Studien an Kokzidien-infizierten Tieren ist bekannt, dass die Terminierung einer Erstinfektion in erster Linie über CD4-T-Zellen gesteuert wird, während ein Effekt auf Belastungsinfektionen von zytotoxischen T-Zellen vermittelt wird.

Differenzialdiagnose

Durchfälle anderer Genese, bei HIV-Patienten z. B. Befall mit Kryptosporidien u. a. Protozoen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Stühle.

Diagnostische Verfahren

Nachweis der Oozysten z. B. im Flotationsverfahren

(gesättigte NaCl-, ZnCl₂-Lösung als Flotationsmedium) oder mittels SAFC-Verfahren.

Befund / Interpretation

Im Fall negativer Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass klinische Symptome schon vor dem Ende der Präpatenz auftreten können. Zur Verifizierung sollten die Stuhluntersuchungen während der nächsten 5–7 Tage weitergeführt werden.

Therapie

Therapeutische Verfahren

Als Verfahren der Wahl gilt die kombinierte Verabreichung von Trimethoprim und Sulfamethoxazol (z. B. 800/160 mg, 2 x tägl. über 10 Tage und länger). Bei HIV-Patienten ist eine Besserung über ordnungsgemäße HAART zu erwarten.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit mit höheren Prävalenzen in warmen Klimazonen. Die Infektion ist selten bei Immunkompetenten, wird aber unter die so genannten Reiseerkrankungen gezählt. Bei unzureichenden Hygieneverhältnissen kommt es auch zu gehäuftem Auftreten in Kindertagesstätten und ähnlichen Einrichtungen. Bei HIV-Patienten liegt die Prävalenz weltweit bei 8–40 % mit ausgeprägten geografischen Unterschieden (relativ niedrige Werte in den USA gegenüber hohen Befallsraten in Südamerika).

Wirtsbereich / Reservoir

Ausschließlich der Mensch ist Wirt für *I. belli*.

Risikogruppen

Personen mit Immunsuppression, insbesondere HIV-Patienten; Kinder und ältere Personen in Betreuungseinrichtungen bei mangelhaftem Hygienestandard.

Transmission/Vektoren.

Die Infektion erfolgt direkt über die orale Aufnahme sporulierter Oozysten aus menschlichen Fäzes (Schmierinfektionen). Zur Kontamination von Nahrungsmitteln mit Oozysten können Fliegen, Schaben u. a. beitragen.

Prävention

Allgemeine hygienische Standards müssen eingehalten werden. Die Oozysten sporulieren innerhalb von 1–3 Tagen, wobei Wärme und Feuchtigkeit begünstigend wirken. Sie sind widerstandsfähige Stadien, die bei ausreichender Feuchtigkeit über Monate infektiös bleiben. Chemische Desinfektionsmaßnahmen sind nur erfolgreich bei Verwendung von Phenolderivaten als Wirkstoffe.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Referenzzentren gibt es nicht. Im Bedarfsfall sollten alle parasitologischen Einrichtungen Auskünfte geben können.

Schlüsselliteratur

1. Mehlhorn H (ed) (2007) Encyclopedic References of Parasitology, 3rd edn. Springer Heidelberg
2. Karanis P, Kourenti C, Smith H (2007) Waterborn transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. Water Health 5:1–38

Isfahan-Virus

- ▶ Vesiculovirus

Issk-Kul-Virus

- ▶ Bunyaviren

Itaqui-Virus

- ▶ Bunyaviren

Ixodes ricinus

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Jamestown-Canyon-Enzephalitis

- ▶ Bunyaviren

Jamestown-Canyon-Virus

- ▶ Bunyaviren

Japanische Enzephalitis (JE)

- ▶ Japanisches Enzephalitisvirus

Japanisches Enzephalitis-Virus

GÜNTHER SCHÖNRICH

Erreger

Erregerspezies

Japanisches Enzephalitis-Virus (JE-V)

Taxonomie

Das JE-V gehört zum Genus *Flavivirus* (Familie *Flaviviridae*). Ähnlich wie das serologisch eng verwandte *Murray-Valley-Enzephalitis-Virus*, *St.-Louis-Enzephalitis-Virus* und *West-Nil-Virus* ruft JE-V neurologische Erkrankungen beim Menschen hervor.

Historie

Im Jahre 1870 wurde die Japanische Enzephalitis erstmals beschrieben. Der Erreger konnte schließlich 1935 aus dem Gehirn eines verstorbenen Enzephalitisopfers in Tokio isoliert werden. Danach wurde JE-V in großen Teilen von Südostasien gefunden.

Morphologie

Das JE-V gleicht morphologisch dem *Gelbfiebervirus*.

Genom

Das Genom des JE-V besteht aus einzelsträngiger RNA mit einer Länge von 10.976 Basen (GenBank-Nr. M18370) und gleicht im Aufbau dem *Gelbfiebervirus*. Genetische Analysen lassen vermuten, dass JE-V ein relativ junges Virus darstellt, welches vor ca. 350 Jahren begonnen hat, sich von seinem vermutlich asiatischen Ursprungsvirus abzuspalten.

Vermehrung

Bevor das JE-V neuronales Gewebe befällt, vermehrt es sich zunächst an der Inokulationsstelle und in regi-

onalen Lymphknoten. Danach gelangt es in Leber, Niere, und Muskel. Insbesondere T-Zellen und mononukleäre Zellen des peripheren Bluts werden durch das Virus befallen. Auf welchem Weg der Erreger in das ZNS eindringt, ist größtenteils unklar.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Für die Neurovirulenz des JE-V ist das E-Protein verantwortlich. Bereits der Austausch einer Base im kritischen Bereich dieses viralen Glykoproteins kann zum Verlust der Fähigkeit führen, in das Nervengewebe einzuwandern. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass das Virus unreife Neuronen zerstört und damit die Enzephalitis erzeugt. Ähnlich wie das *St.-Louis-Enzephalitis-Virus* und das *West-Nil-Virus* zeigt JE-V bei älteren Personen (> 60 Jahre) eine größere Neigung zur Neuroinvasivität als bei jüngeren Erwachsenen. Es existieren vier, möglicherweise sogar fünf, Genotypen. Trotz der Nukleotidunterschiede bilden sie nur einen einzigen JE-V-Serotyp. Vermutlich sind sie durch die Anpassung des Virus auf Variationen innerhalb der Vektoren in verschiedenen geografischen Regionen entstanden. Die Relevanz dieser Sequenzunterschiede für die Erkrankung des Menschen ist jedoch unbekannt.

Erkrankung

Japanische Enzephalitis (JE)

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt ungefähr 5–15 Tage.

Symptome

Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch. Unterschiedliche symptomatische Verlaufsformen der JE-Infektion sind möglich: milde ablaufende fiebrige Erkrankung, aseptische Meningitis oder akute Meningomyeloenzephalitis. Die Schätzungen über die Häufigkeit der akuten Meningomyeloenzephalitis schwanken je nach geografischer Region zwischen 1:20 Infektionen und 1:800 Infektionen. Die JE beginnt mit Fieber und Kopfschmerzen. Sehr rasch kommt es zu Bewusstseinsstrübung, Stupor und schließlich Koma. Enzephalitiden sind häufiger und schwerer bei Kindern und älteren Personen (> 60 Jahre). Bei Kindern treten häufig generalisierte Krampfanfälle auf. Etwa 25 % aller Enzephalitis-Patienten erholen sich, ohne dass neurologische Schäden zurückbleiben. Bis zu 25 % sterben relativ rasch. Die restlichen 50 % überleben mit unterschiedlichen Schweregraden von neurologischen und psychiatrischen Schäden.

Pathophysiologie

Mit bildgebenden Verfahren (CT, MRT) können nekrotische Gewebeschäden im Thalamus, den Basalganglien und in den tiefer gelegenen Kernen des ZNS nachgewiesen werden.

Immunantwort

In der akuten Phase der Infektion mit JE-V werden IgM-Antikörper gebildet, die im Serum und der Zerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen werden können. Auch IgG-Antikörper werden später produziert, sind aber für sich betrachtet wegen der erheblichen Kreuzreaktivität mit anderen Flaviviren diagnostisch kaum verwertbar.

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der ZNS-Symptomatik umfasst viele andere virale Erreger. Häufig sind Enteroviren als Ursache anzuschuldigen. In Nordamerika sind das *West-Nil-Virus*, das *St.-Louis-Enzephalitis-Virus* und das *LaCrosse-Virus* wichtige durch Arthropoden übertragene Enzephalitis-Erreger. Auch an die seltene Herpesenzephalitis, die durch das Herpes-simplex-Virus hervorgerufen wird und spezifisch therapiert werden kann, muss gedacht werden. Epidemiologische Hinweise wie Jahreszeit und Wohnort in einem bekannten Endemiegebiet erleichtern die Diagnose einer Flavivirus-Enzephalitis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum, Plasma, Liquor.

Diagnostische Verfahren

Serologische Testverfahren (IF, ELISA, KBR, HHT) stehen zur Verfügung. Der Nachweis von IgM-Antikörpern mittels ELISA-Verfahren in Serum oder Liquor ermöglicht die Diagnose einer akuten JE-V-Infektion. Die Virusisolierung aus dem Blut ist nur in der Frühphase der Infektion möglich. Ebenso kann mit Hilfe von RT-PCR-Verfahren versucht werden, das virale Genom in der frühen Phase der Symptomatik im Blut zu detektieren. Die Virusisolierung aus dem Liquor gelingt fast nie und ist mit einer sehr schlechten Prognose verbunden.

Befund / Interpretation

Die serologischen Testverfahren müssen wegen der erheblichen Kreuzreaktivität mit anderen Flaviviren, insbesondere dem *St.-Louis-Enzephalitis-Virus*, *Murray-Valley-Enzephalitis-Virus* und *West-Nil-Virus*, kritisch betrachtet werden. Gegen JE-V gerichtete IgM-Antikörper können im Liquor jedoch nur bei akuter Enzephalitis nachgewiesen werden. Dieser Befund erlaubt die Abgrenzung gegenüber früher abgelaufenen Infektionen mit anderen Flaviviren.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Wie bei allen anderen flaviviralen Enzephalitiden steht keine spezifische Therapie zur Verfügung. Es kommt nur eine supportive Behandlung in Frage, wie beispielsweise Dekubitusprophylaxe, Gabe von Antikonvulsiva, Prävention von Sekundärinfektionen, Monitoring des kardiorespiratorischen Systems und Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes.

Epidemiologie

Verbreitung

Das JE-V ist in Süd-, Ost- und Südostasien verbreitet. Außerdem tritt es in Papua-Neuguinea, Nordaustralien und der Torres-Straße auf (► Abb. 1). Weltweit ist JE-V mit mehr als 50.000 berichteten Fällen (davon 15.000 mit tödlich) pro Jahr die häufigste arbovirale Ursache der Enzephalitis. Die tatsächliche Anzahl der Fälle ist sicherlich viel höher. JE-V ist verantwortlich für Enzephalitis-Epidemien unter Kindern in Indien, Korea, China, Südostasien und Indonesien. Aufgrund seiner weiten geografischen Verbreitung bedroht es ca. 2–3 Milliarden Menschen. Die Infektionen treten entsprechend der Aktivität ihrer Vektoren saisonal auf: später Sommer bis früher Herbst in gemäßigten Zonen (China, Korea und Japan) bzw. während der Regenzeit in tropischen und subtropischen Gebieten (z. B. Indien). In den letzten 2 Jahrzehnten hat die Inzidenz der Erkrankung in Japan, Korea und Taiwan abgenommen, während in Indien, Nepal, Burma, Vietnam und in den nördlichen Regionen Thailands vermehrt Epidemien aufgetreten sind. Die JE wütet hauptsächlich in ländlichen Gebieten und ist mit der Regenzeit und Bewässerungsmaßnahmen assoziiert. Serologische Studien zeigen, dass in Endemiegebieten fast alle Menschen bis zum frühen Erwachsenenalter mit dem Virus Kontakt gehabt haben. Während der JE-Saison kann der Anteil der virusinfizierten Moskitos in den Endemiegebieten größer als 1 % sein.

Wirtsbereich / Reservoir

JE-V vermehrt sich in Vögeln (hauptsächlich Wasservögel wie z. B. Reiher) und Schweinen, die als Haustiere gehalten werden, ohne dass diese erkranken. Bei ihnen tritt eine signifikante Virämie auf. Moskitos infizieren sich während einer Blutmahlzeit und vermehren das aufgenommene Virus in Speicheldrüse und Darmgewebe. Eine breite Palette anderer Tiere (z. B. Schlangen, Hunde, Fledermäuse) und der Mensch können infiziert werden, ohne eine signifikante Virämie zu entwickeln. Diese Fehlwirte sind deshalb für das Virus eine Sackgasse, da die Infektionskette unterbrochen wird. Auch Pferde können von dem Virus befallen werden und wie der Mensch an Enzephalitis erkranken. Aufgrund dieser Eigenschaften stellt JE-V nicht nur ein humanmedizinisches sondern auch ein veterinärmedizinisches Problem dar.



■ **Abb. 1.** Verbreitung des Japanischen Enzephalitis-Virus. Die Hochrisiko-Länder sind blau markiert.

Risikogruppen

Fälle von JE bei Reisen in Endemiegebiete kommen vor. Das Risiko hängt ab von Ort, Zeitpunkt und Dauer der Reise und kann bei Reisen in ländliche Gebiete Asiens während der JE-Saison bis zu 1:5.000 bei 4 Wochen Exposition betragen.

Transmission / Vektoren

An der Übertragung der Krankheit ist als ornithophiler Vektor *Culex tritaeniorhynchus* beteiligt. Da dieser Moskito in bewässerten Reisfeldern brütet, tritt JE hauptsächlich auf dem Land auf. Der Hauptvektor kann jedoch in Abhängigkeit von der geografischen Region variieren.

Prävention / Impfstoffe

Maßnahmen zur Vermeidung von Moskitostichen (lange Kleidung, Repellentien, Moskitonetze) sollten auf alle Fälle ergriffen werden. Die wichtigste Kontrolle der JE ist jedoch die umfassende Impfung von Menschen und Haustieren (insbesondere Hausschweinen).

In Japan (Biken) wurde eine formalinaktivierete Vakzine für den Menschen hergestellt, die auf der Vermehrung des Virus in Mäusegehirnen beruhte. Dieser Impfstoff verursacht allergische Nebenwirkungen (Urtikaria, angioneurotisches Ödem) bei 0,1–1% der Geimpften. Die WHO sieht deshalb mittlerweile den Gebrauch von Impfstoffen, die in Mäusegehirnen hergestellt werden, sehr kritisch. Seit 2005 wird der Impfstoff in Japan nicht mehr hergestellt. In China wird

eine attenuierte Lebendvakzine verwendet, die auf Zellkultur-Basis produziert wird, aber international wenig Akzeptanz gefunden hat. Kürzlich wurde ein inaktiverter Impfstoff, IC-51 (IXIARO, Novartis) entwickelt, für dessen Herstellung Viren in Vero-Zellen vermehrt werden. IC-51 enthält ein Adjuvans und wurde in den USA und Europa zugelassen. Es werden weitere Anstrengungen unternommen, sicherere und effektivere Impfstoffe herzustellen. Ein aussichtsreicher Kandidat ist derzeit eine rekombinante Lebendvakzine, die auf dem erfolgreichen 17D-Impfstoff gegen Gelbfieber basiert und immunogene Proteine des JE-V-Stamms SA 14-14-12 enthält. Sie wird zurzeit klinisch getestet.

Der Nutzen einer Impfung für Menschen, die in endemischen JE-V Gebieten leben, ist unbestreitbar. Dagegen sind Reisende in die betroffenen Länder im Allgemeinen weniger stark von Enzephalitis bedroht (jährlich nur 1:1.000.000 Asienreisenden), da meistens Städte besucht werden. Bei Reisen in ländliche Gebiete Asiens erhöht sich allerdings das Risiko erheblich. Bei längeren Outdoor-Aktivitäten in ländlichen Gebieten Asiens sollte daher auch bei kürzerer Verweildauer geimpft werden, zumal der jetzt verfügbare Impfstoff weniger Nebenwirkungen aufweist.

Ausbruchmanagement

Die Kontrolle von Ausbrüchen basiert neben Impfungen auf der Beseitigung von Moskito-Brutstätten und dem Vermeiden von Moskito-Expositionen durch gefährdete Personen.

Meldepflicht

Nach § 7 Abs. 2 des neuen Infektionsschutzgesetzes (IfSG) müssen Erreger, die nicht namentlich in § 7 IfSG aufgeführt sind, gemeldet werden, wenn Hinweise auf eine schwere Gefahr für die Allgemeinheit bestehen (bedrohliche örtliche und zeitliche Häufung von Infektionen). Diese Regelung schließt auch Erreger mit ein, die derzeit in Deutschland keine Gefahr darstellen (z. B. JE-V).

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg, Tel.: +49-40-42818-401 bzw. 400, E-Mail: MZD@bni-hamburg.de
- Nationales Referenzlabor für Japanisches Enzephalitis-Virus, Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Südufer 10, 17493 Greifswald-Insel Riems, Tel.: +49 383517-163, E-Mail: Martin.Groschup@fli.bund.de

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut (RKI): <http://www.rki.de/>
- Friedrich-Loeffler-Institut (Nationales Referenzlabor für Japanische Enzephalitis-Virus): <http://www.fli.bund.de/>
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (Hinweise auf Tropen-Viruskrankheiten): <http://www.bni-hamburg.de/>
- Gesellschaft für Virologie: <http://www.g-f-v.org/>
- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.: <http://www.dvv-ev.de/>
- Centers for disease control and prevention (Informationen zu Japanische Enzephalitis-Virus): <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/jencephalitis/>
- Veterinary Public Health (Tierärztliche Hochschule Hannover): http://www.veterinary-public-health.de/home_d/aufgaben/zoosenosen/

- WHO World Health Organization (Aktuelles über Infektionskrankheiten, Empfehlungen und Programme der WHO): <http://www.who.int/>

Schlüsselliteratur

1. Gubler DJ, Kuno G, Markoff L (2007). Flaviviruses. In: Knipe DM, Howly PM (eds) Fields Virology (5th edition), Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, pp 1153–1252
2. Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR (2004) Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. Nat Med 10:S98–S109
3. Schoub BD, Venter M (2009) Flaviviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD, Mortimer P (eds) Principles and practice of clinical virology (6th edition), Chichester: John Wiley, pp 669–698.

Japanisches Fleckfieber

- ▶ Rickettsien

JC-Virus (JCV)

- ▶ Polyomaviren

Jigger

- ▶ Tunga penetrans

Junin-Virus

- ▶ Arenaviren

Kala-Azar

- ▶ Leishmanien

Kalabarschwellung

- ▶ Loa loa

Kälberflechte

- ▶ Trichophyton verrucosum

Kaposi-Sarkom

- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)
- ▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus (KSHV)

- ▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

Karies

- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ Bifidobakterien
- ▶ Prevotella

Kasokero-Virus

- ▶ Bunyaviren

Katayama-Krankheit

- ▶ Schistosomen

Katheterinfektion

- ▶ Burkholderia, Ralstonia
- ▶ Candida
- ▶ Corynebacterium, sonstige Spezies
- ▶ Enterobacter
- ▶ Enterokokken

- ▶ Flavobacterium
- ▶ Fusarium
- ▶ Malassezia
- ▶ Propionibakterien
- ▶ Serratia
- ▶ Staphylococcus (koagulasen negativ)
- ▶ Stenotrophomonas

Katzenkratzkrankheit

- ▶ Bartonella

Katzenspulwurm

- ▶ Toxocara

Kawasaki-Syndrom

- ▶ Coronavirus, humanpathogenes

Keratitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamoeben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Fusarium
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Molluscum Contagiosum Virus (MCV)
- ▶ Mycobacterium leprae
- ▶ Onchocerca volvulus
- ▶ Scedosporium
- ▶ Scopulariopsis brevicaulis
- ▶ Stenotrophomonas
- ▶ Treponemen
- ▶ Trichophyton schoenleinii
- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Keratokonjunktivitis

- ▶ Microsporidien

Keratokonjunktivitis epidemica

- ▶ Adenoviren

Keratokonjunktivitis, herpetische

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

Keratolysis sulcata

- ▶ Micrococcus, Dermacoccus, Kocuria und Kytococcus

Kerion celsi

- ▶ Microsporum canis

Keuchhusten

- ▶ Bordetella

Khabarovsk-Virus

- ▶ Hantaviren

Kinderlähmung

- ▶ Polioviren

Kinderwurm

- ▶ Enterobius vermicularis

Kingella

MARDJAN ARVAND

Erreger

Synonym(e)

Früher *Moraxella kingae* bzw. *Moraxella kingii*.

Erregerspezies

K. kingae, *K. indologenes*, *K. denitrificans*, *K. oralis*

Taxonomie

Familie Neisseriaceae, Gattung *Kingella*. *K. kingae* wird der HACEK-Gruppe zugeordnet.

Historie

Von Henriksen und Bovre 1968 als *Moraxella kingii* beschrieben, 1976 als eigene Gattung abgetrennt und nach der amerikanischen Bakteriologin E. O. King benannt.

Morphologie

Gramnegative, kokkoide Stäbchen, häufig in Paaren

oder kurzen Ketten gelagert. Unbeweglich oder mit gleitender (taumelnder) Beweglichkeit.

Genom

Partielle Sequenz des 16S rRNA-Gens ist in GenBank unter der Accession-Nr. AY551999 verfügbar.

Vermehrung

Anspruchsvoller Erreger, Wachstum auf blut- oder eiweißhaltigen Nährböden unter mikroaerophilen bzw. anaeroben Bedingungen. Kolonien nach 48-stündiger Bebrütung klein, glatt oder mit Schwärmsaum.

Erkrankungen

Septische Arthritis, Osteomyelitis überwiegend bei Kindern unter 4 Jahren, Endokarditis und Sepsis, eitrige Infektionen des ZNS, Auge, etc.

Inkubationszeit

Unterschiedlich.

Leitsymptome

Fieber und Knochen- bzw. Gelenkschmerzen bei Osteomyelitis und septischer Arthritis. Neu aufgetretenes Herzgeräusch und Fieber bei Endokarditis.

Symptome

- ▶ Endokarditis, septische Arthritis, Osteomyelitis.

Pathophysiologie

Kingella ist Bestandteil der physiologischen Flora der Mundschleimhaut, wird i. d. R. hämatogen verbreitet und kann in der Folge Infektionen der Knochen und Gelenke, Herzklappen (Natur- und künstliche Klappen), Meningen und weiterer Organe hervorrufen.

Differenzialdiagnose

- ▶ Endokarditis, septische Arthritis, Osteomyelitis durch andere Erreger.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blutkultur bei Endokarditis, Sepsis, Osteomyelitis und anderen systemischen Infektionen. Liquor cerebrospinalis und Blutkultur bei Meningitis. Gewebeprobe, Punktat bzw. Abstrich bei lokalen Infektionen.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Direkter Nachweis des Erregers im Grampräparat. Kultur stellt das Routineverfahren im mikrobiologischen Labor dar. *K. kingae* wächst auf Blut- oder Kochblut-, nicht aber auf McConkey-Agar und ist i. d. R. Katalase-negativ und Oxidase-positiv. Molekularbiologische Methoden zum Nachweis und zur Identifizierung der bakteriellen DNA (Nukleinsäureamplifikation, Sequenzierung) finden in besonderen Fällen Anwendung.

Befund / Interpretation

Nachweis aus primär sterilen Untersuchungsmaterialien wie Blut, Herzklappe, Abszesspunktat spricht für die kausale Rolle des Erregers, während der Nachweis aus mit Normalflora besiedelten Proben meist eine Kolonisation anzeigt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

I. d. R. gute *In-vitro*-Empfindlichkeit gegen β -Laktamantibiotika, Makrolide, Tetrazykline, Cotrimoxazol und Fluorochinolone. Zur empirischen Therapie einer schweren *Kingella*-Infektion werden Cephalosporine der 3. Generation (Ceftriaxon, Cefotaxim), z. T. in Kombination mit Aminoglykosiden empfohlen.

Resistenz

β -Laktamase produzierende Stämme wurden beschrieben.

Epidemiologie

Verbreitung

Der Erreger kommt vermutlich weltweit vor.

Wirtsbereich / Reservoir

K. kingae und *K. oralis* sind Bestandteil der physiologischen Standortflora des oberen Respirationstrakts des Menschen.

Risikogruppen

Vor allem Säuglinge und Kleinkinder sind prädestiniert für Knochen- und Gelenkinfektionen durch *Kingella*. Ein erhöhtes Risiko für Endokarditis besteht bei Vorschädigung der Herzklappen, Trägern künstlicher und biologischer Herzklappen und Conduits, nach Shuntanlage sowie nach durchgemachter bakterieller Endokarditis.

Transmission / Vektoren

Die Infektionen mit *Kingella* sind i. d. R. endogen, d. h. sie gehen von der körpereigenen Normalflora aus.

Prävention / Impfstoffe

Bei vorgeschädigten Herzklappen wird eine antibiotische Endokarditisprophylaxe bei chirurgischen bzw. zahnärztlichen Eingriffen empfohlen.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Web-Adressen

- <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/peds.2004-2051v1>
- http://www.dgk.org/leitlinien/LL_Endokarditis_S2.pdf
- <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/019-012.htm>

Schlüsselliteratur

1. von Grävenitz A, Zbinden R, Mutters R (2003) Actinoba-

cillus, Capnocytophaga, Eikenella, *Kingella*, *Pasteurella*, and other fastidious or rarely encountered gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover FC, Tenover HY (eds) Manual of Clinical Microbiology, 8th edn. ASM Press, Washington DC

2. Steinberg JP, Del Rio C (2005) Other gram-negative and Gram-variable bacilli. In: Mandell, Douglas and Bennett's (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edn. Churchill Livingstone, New York
3. Yagupsky P (2004) *Kingella kingae*: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. Review. Lancet Infect Dis 4:358–367

Klebsiella

RAINER PODSCHUN

Erreger

Synonym(e)

Klebsiella planticola = *Raoultella planticola*, *Klebsiella terrigena* = *Raoultella terrigena*, *Klebsiella ornithinolytica* = *Raoultella ornithinolytica*.

Erregerspezies

Klebsiella (*K.*) *pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. planticola*, *K. terrigena*, *K. ornithinolytica*

Subspezies: *K. pneumoniae ssp. pneumoniae*, *ssp. ozaenae*, *ssp. rhinoscleromatidis*

Taxonomie

Familie: Enterobacteriaceae; Gattung: *Klebsiella*

Historie

Der Bazillus wurde 1883 erstmalig von dem Berliner Pathologen Karl Friedländer als Erreger einer schweren Pneumonie – der heute seltenen Friedländer-Pneumonie – beschrieben. 1885 wurde das „Friedländer-Bazillus“ von Trevisan nach dem deutschen Bakteriologen und Pathologen Edwin Klebs (1834–1913) benannt.

Morphologie

Gramnegative, kurze, plumpe Stäbchen.

Genom

Das Genom von *Klebsiella pneumoniae* wurde vom Genome Sequencing Center der Washington University (Saint Louis) vollständig sequenziert.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

- Fimbrien: Typ1-Pili (Mannose-sensitive Hämagglutinine) und Typ3-Pili (Mannose-resistente, klebsiellaartige Hämagglutinine) vermitteln die Adhärenz an Wirtszellen und -strukturen.
- Siderophore (Eisenkomplexbildner): Unter Eisenmangelbedingungen werden Enterobaktin und/oder Aerobaktin in das externe Milieu sezerniert und versorgen die Bakterienzelle mit Eisenionen.
- Serumresistenzigenschaften machen die Bakterien unempfindlich gegen die bakterizide Wirkung

von humanem Serum. Serumresistenz wird vermutlich durch Lipopolysaccharide, möglicherweise auch durch Kapselantigene vermittelt.

- Kapseln: Die Polysaccharidkapseln der Klebsiellen bewirken einen Schutz vor der Phagozytose durch polymorphkernige Granulozyten. Die serologisch unterscheidbaren 77 verschiedenen Kapselantigene wirken unterschiedlich stark virulenzfördernd. Besonders virulent sind Klebsiellen-Stämme mit den Kapseltypen K1 und K2.
- O-Antigene. Die O-Seitenketten der Lipopolysaccharide werden für Serumresistenzigenschaften der Bakterien verantwortlich gemacht. Die meisten klinischen Klebsiellen-Isolate gehören dem Serotyp O1 an.

Erkrankungen

Klebsiellen, hauptsächlich die humanmedizinisch bedeutsamste Art *K. pneumoniae*, verursachen vor allem nosokomiale Lokal- und Allgemeininfektionen: Harnwegsinfektionen, Pneumonien, Wundinfektionen, Septikämien, Infektionen bei Intensivpatienten. In der Pädiatrie stellen Klebsiellen-Infektionen insbesondere ein Problem auf Frühgeborenen- und Intensivstationen dar (Neugeborenensepsis, -meningitis). Außerhalb des Krankenhauses sind sie häufige Erreger schwerer Pneumonien bei resistenzgeschwächten Personen, vornehmlich bei Alkoholikern. Zwei äußerst seltene Sonderformen von Klebsiellen-Infektionen sind mit den Subspezies *ozaenae* bzw. *rhinoscleromatis* assoziierte chronisch-entzündliche Erkrankungen der Nasenschleimhaut – die Ozaena („Stinknase“) sowie das Rhinosklerom.

Synonym(e)

Nicht bekannt.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Symptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Pathophysiologie

Nicht bekannt.

Immunantwort

Phagozytose, Antikörperreaktionen.

Differentialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

Diagnostik

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Gramnegative, kurze, plumpe Stäbchen; unbeweglich.

Kultur: Einfach, die Isolierung erfolgt meist auf lakto-sehaltigen Indikatornährböden. Die ausgeprägte Produktion von Polysaccharid-Kapseln führt zur Bildung charakteristischer großer, schleimiger Kolonien.

Biochemische Differenzierung: Klebsiellen bilden in der Regel Lysin-, aber keine Ornithindecaboxylase. Meist sind der Abbau von Citrat sowie die Bildung von Acetoin zu beobachten. Der fermentative Abbau unter Säurebildung erstreckt sich auf ein sehr breites Spektrum von Zuckern.

Serologie: Üblicherweise anhand von 77 bis heute bekannten Kapselantigenen mittels der Kapsel-Quellungsreaktion oder der Counter-Immunelektrophorese (CIE).

Befund / Interpretation

Erregernachweis ausschlaggebend.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Drittgenerations-Cephalosporine, Carbapeneme, Co-Trimoxazol, Aminoglykoside und Chinolone sind meist wirksam. Die Therapie sollte anhand des Antibiogramms erfolgen. Bei schweren systemischen Klebsiellen-Infektionen ist die Kombination eines β -Laktam-Antibiotikums mit einem Aminoglykosid (synergistische Wirkung) sinnvoll.

Resistenz

Klebsiellen zeigen eine natürliche Resistenz gegenüber Aminopenicillinen. Seit 1982 starke Ausbreitung multiresistenter Stämme, die Breitspektrum- β -Laktamasen (extended spectrum beta-lactamases, ESBL) produzieren (sog. ceftazidimresistente Stämme). In Europa ist ein starkes Nord-Süd-Gefälle von ESBL-Bildnern zu beobachten mit dem häufigsten Vorkommen in Mittelmeer-Anrainerstaaten, insbesondere auf Intensivstationen. Die Zunahme von Carbapenem-Resistenzen bei *K. pneumoniae* stellt eine neue, besorgniserregende Entwicklung dar.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

Klebsiellen sind in der Natur weit verbreitet und sind im Wasser, im Boden und auf Pflanzen zu finden. Bei Menschen und Tieren kommen sie als Saprophyten im Nasen-Rachen-Raum, vor allem aber im Darm vor.

Risikogruppen

Hauptrisikogruppe sind immunsupprimierte, vorwiegend hospitalisierte Patienten mit prädisponierenden Grunderkrankungen.

Transmission / Vektoren

Hauptsächliches Erregerreservoir für die Übertragung

von Klebsiellen sind der Gastrointestinaltrakt des Patienten und die Hände des Personals. Eine Übertragung erfolgt meist durch direkten Kontakt. Nach Aufnahme in das Krankenhaus steigt die Kolonisationsrate der Patienten, abhängig von der Dauer des Aufenthaltes, drastisch an. Die erhöhte nosokomiale Trägerrate scheint eher durch den Gebrauch von Antibiotika als durch Wirtsfaktoren bedingt zu sein. Direkte Übertragung und ein starkes Ausbreitungsvermögen von Klebsiellen führen häufig zu nosokomialen Ausbrüchen.

Prävention / Impfstoffe

Einhaltung der krankenhaushygienischen Standardverfahren, insbesondere der hygienischen Händedesinfektion.

Ausbruchmanagement

Bei Krankenhaus-Ausbrüchen ist eine epidemiologische Überwachung zur Eingrenzung des Ausbruchs sinnvoll, insbesondere bei epidemischen Krankenhausinfektionen durch multiresistente, ESBL-produzierende Stämme.

Meldepflicht

Aufzeichnungspflicht nach § 23 Abs. 1 Satz 1 IfSG bei Resistenz gegen Imipenem/Meropenem, Chinolon Gr. II, Amikacin, Cefprozidim, Piperacillin/Tazobactam, Cefotaxim oder analoge Testsubstanz.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- International: The International Escherichia and Klebsiella Reference Centre (WHO), Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark (SSI)
- Deutschland: Konsiliarlaboratorium für Klebsiellen, Institut für Infektionsmedizin, Universitätsklinikum SH, Campus Kiel

Web-Adressen

- Klebsiella-Genomsequenz: <http://genome.wustl.edu/genome.cgi?GENOME=Klebsiella%20pneumoniae&SECTION=assemblies>

Schlüsselliteratur

1. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Stalley JT, Williams ST (1993) *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 9th edn. Williams & Wilkins, Baltimore
2. Janda JM, Abbott SL (2005) *The enterobacteria*, 2nd edn. ASM Press, Washington
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH et al. (2007) *Manual of Clinical Microbiology*, 9th edn. ASM Press, Washington

Kleienflechte

- ▶ Malassezia

Kleiner Fuchsbandwurm

- ▶ Echinokokken

Kleiner Leberegel

- ▶ *Dicrocoelium dendriticum*

Kluyvera, Koserella (Yokenella), Leclercia, Leminorella, Moellerella

RAINER PODSCHUN

Erreger

Synonym(e)

Koserella trabulsii = *Yokenella regensburgi*.

Erregerspezies

Kluyvera ascorbata, *K. cryocrescens*, *K. georgiana*, *Koserella trabulsii* (syn. *Yokenella regensburgi*), *Leclercia adacarboxylata*, *Leminorella grimontii*, *L. richardii*, *L. species 3*, *Moellerella wisconsensis*

Taxonomie

Familie: Enterobacteriaceae; Gattungen: Kluyvera, Koserella (Yokenella), Leclercia, Leminorella, Moellerella

Nach der Regel 24b des International Code of Nomenclature of Bacteria hat die Bezeichnung Yokenella (japanische Beschreibung 1984) Vorrang vor dem Namen Koserella (Beschreibung des CDC, 1985).

Historie

Diese Gattungen wurden zwischen 1981 und 1986 aus einigen der bislang nicht klassifizierten Biogruppen von Enterobacteriaceen, den so genannten „enteric groups“ des Center of Disease Control (CDC) in Atlanta, etabliert.

Morphologie

Gramnegative, 2–4 µm lange Stäbchenbakterien.

Genom

Bei einigen Spezies wurde das Genom sequenziert, siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov.

Vermehrung

Fakultativ anaerobes Wachstum innerhalb von 24 Stunden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Nicht bekannt.

Kleiderlaus

- ▶ Läuse

Erkrankungen

Bakterien dieser Gattungen werden äußerst selten in humanem Untersuchungsmaterial nachgewiesen. Ihre klinische Bedeutung ist unklar; bislang existieren nur wenige Fallbeschreibungen über eine Assoziation mit humanen Erkrankungen. Daher ist die Bedeutung eines Nachweises in Patientenmaterial schwer einzuschätzen. Stämme dieser Gruppe wurden überwiegend aus Stuhl, Urin, Wundabstrichen und Blutkulturen isoliert. Am häufigsten wurden bisher Stämme der Gattung *Kluyvera* aus klinischem Material isoliert. Die Rolle als Erreger von Diarrhoen wird insbesondere bei den Gattungen *Leminorella* und *Moellerella* diskutiert. Unlängst konnten *Leminorellen* mit überraschend großer Häufigkeit als Erreger nosokomialer Infektionen nachgewiesen werden.

Synonym(e)

Nicht bekannt.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Symptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Pathophysiologie

Nicht bekannt.

Immunantwort

Nicht bekannt.

Differentialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

Diagnostik

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Gramnegative, 2–4 µm lange Stäbchenbakterien.

Kultur: Die Bakterien zeigen keine besonderen Wachstumsansprüche und lassen sich auf fast allen üblichen nicht selektiven Nährböden kultivieren. Zur Isolierung eignen sich laktosehaltige Selektivnährböden.

Biochemische Differenzierung: Bakterien dieser Gruppe verhalten sich biochemisch wie atypische Stämme der bekannteren Enterobacteriaceen-Gattungen. Danach könnten *Kluyvera sp.* phänotypisch als zitratpositiver *E. coli*, *Koserella sp.* als zitratpositive *Hafnia alvei*, *Leclercia sp.* als lysinnegativer *E. coli*, *Leminorella sp.* als phenylalanin- und ureasenegativer *Proteus*, und *Moellerella sp.* als phenylalaninnegative, laktosepositive *Providencia* betrachtet werden. Die Identifizierung durch automatisierte Systeme ist häufig nicht möglich.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Bislang wenig klinische Erfahrungen.

Resistenz

Einige Gattungen (*Koserella*, *Leminorella*) sind *in vitro* größtenteils resistent gegen Ampicillin sowie Erst- und Zweitgenerations-Cephalosporine. ESBL-(extended spectrum β -Lactamase-)Produktion wurde vereinzelt beobachtet. Enterobakterielle ESBL vom CTX-M-Typ entstammen wahrscheinlich chromosomalen Genen von *Kluyvera sp.*

Epidemiologie

Verbreitung

Vermutlich weite Verbreitung in der Umwelt. Bakterien dieser Gruppe wurden aus Wasser, Abwasser, Boden, Lebensmitteln und Insekten isoliert.

Wirtsbereich / Reservoir

Bakterien dieser Gruppe wurden aus Wasser, Abwasser, Boden, Lebensmitteln und Insekten isoliert.

Risikogruppen

Immunsupprimierte Patienten.

Transmission / Vektoren

Schmierinfektion, orale Aufnahme.

Prävention / Impfstoffe

Keine.

Ausbruchsmanagement

Nicht erforderlich.

Meldepflicht

Entsprechend IfSG nur bei vermehrtem Auftreten im Rahmen nosokomialer Infektionen.

Weiterführende Informationen

Schlüsselliteratur

1. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Stalley JT, Williams ST (1993) *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 9th edn. Williams & Wilkins, Baltimore
2. Janda JM, Abbott SL (2005) *The enterobacteria*, 2nd edn. ASM Press, Washington
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH et al. (2007) *Manual of Clinical Microbiology*, 9th edn. ASM Press, Washington

Knötchenwurm

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Kobuvirus

- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren

Kokzidioidomykose

- ▶ *Coccidioides immitis*

Kokzidiose

- ▶ *Isospora belli*

Kolitis

- ▶ *Campylobacter*
- ▶ *Chlamydia*
- ▶ Clostridien der Gasbrandgruppe
- ▶ *Clostridium difficile*
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ *Entamoeba histolytica*
- ▶ Yersinien

Kolitis, Antibiotika-assoziierte

- ▶ *Clostridium difficile*

Kolitis, hämorrhagische

- ▶ *Escherichia coli*

Kolitis, pseudomembranöse

- ▶ *Clostridium difficile*

Kolpitis

- ▶ *Candida*
- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Trichomonas vaginalis*

Kondylome, spitze

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Kongenitales CMV-Syndrom

- ▶ Cytomegalievirus

Konjunktivalpapillom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Konjunktivitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ Affenpockenviren, humanpathogene
- ▶ Alphaviren
- ▶ Amöben, frei lebende (*Naeglerien*, *Acanthamoeben*, *Balamuthia*, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)
- ▶ Aviäre Influenzaviren
- ▶ *Campylobacter*
- ▶ *Chlamydia*
- ▶ *Coccidioides immitis*
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren
- ▶ *Francisella tularensis*
- ▶ Haarbalgmilben
- ▶ *Haemophilus aegyptius*
- ▶ Hantaviren
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ *Listeria monocytogenes*
- ▶ Masernvirus
- ▶ Mikrosporidien
- ▶ *Molluscum Contagiosum Virus (MCV)*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ Myiasis-Erreger
- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Neisseria meningitidis*
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ Rickettsien
- ▶ Rötelnvirus
- ▶ *Stenotrophomonas*
- ▶ *Streptococcus pneumoniae*
- ▶ *Trichophyton interdigitale*
- ▶ *Trypanosoma cruzi*

Konjunktivitis, akute hämorrhagische

- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Entroviren

Konjunktivitis, eitrig

- ▶ *Haemophilus aegyptius*

Konjunktivitis, folliculäre

- ▶ Adenoviren
- ▶ *Chlamydia*

Köpfchenschimmel

- ▶ Mucorales

Kopflaus

- ▶ Läuse

Koreanisches Hämorrhagisches Fieber (KHF)

- ▶ Hantaviren

Körperlaus

- ▶ Läuse

Koutango-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Krätze

- ▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

PATRICK SCHEID

Erreger

Synonym(e)

Acarus scabiei, *Sarcoptes scabiei scabiei*, itch mite.

Erregerspezies

Sarcoptes scabiei var. *hominis*

Taxonomie

Klasse: Arachnida; Ordnung: Astigmata; Familie: Sarcoptidae (Räudemilben);

Gattung: *Sarcoptes* (Grabmilben); Art: *Sarcoptes scabiei*

Historie

In der Enzyklopädie des Bischofs Isidor von Sevilla (um 570–636) ist die Krätze beschrieben, nicht aber die Krätzmilbe. Letztere benannte Hildegard von Bingen (1099–1179). Zwei Schüler von Francesco Redi (1626–1697), Bonomo und Cestoni, konnten die Krätzmilbe an Krätzekranken finden. Sie beschrieben und zeichneten den Parasiten in einem Brief an Redi vom 20. Juni 1687. 1758 wurde die Krätzmilbe als *Acarus scabiei* (▶ Synonyme) von Linné beschrieben. 1802 erfolgte die Zuordnung zur Gattung *Sarcoptes* durch Latreille. 1834–1835 folgte in Paris die nächste „Wiederentdeckung“ der Krätzmilbe (Raspail und Renucci). 1834 veröffentlichte Renucci seine Dissertation mit Abbildungen der Krätzmilben.

Morphologie

Krätzmilben besitzen eine halbkugelige Körperform. Die Milbenweibchen sind etwa $350 \times 280 \mu\text{m}$ groß, die Männchen ca. $240 \times 150 \mu\text{m}$. Krätzmilben sind nahezu farblos. Der weißelförmige Kopf ist mit einem Chelicerenpaar ausgerüstet, das eine schneidende Funktion beim Graben der Gänge ausübt. Die Eier sind ca. $0,17 \times 0,9 \text{ mm}$ groß. Aus den Eiern geschlüpfte Larven besitzen drei stummelförmige Beinpaare, alle darauf folgenden Entwicklungsstadien (Protonymphen; Tritonymphen) und die adulten Tiere sind durch vier stummelförmige Beinpaare gekennzeichnet. Beide hinteren Beinpaare überragen den Rand des gedrungenen Körpers nicht. Charakteristisch sind die Haftscheiben an einigen Beinpaaren. Die restlichen Gliedmaßen laufen in Borsten aus.

Vermehrung

Die Milben leben in der Haut von Zellflüssigkeit, Lymphe und Epidermiszellen. Die adulten weiblichen Milben bohren nach der Befruchtung einen feinen, tunnelartigen, bis zu 2,5 cm langen Gang in die Hornschicht der Haut (Stratum corneum) und halten sich am Gangende, dem Milbenhügel, auf. Aus den dort täglich abgesetzten 2–4 Eiern entwickeln sich nach 2–4 Tagen sechsbeinige Larven und aus diesen nach 10–17 Tagen geschlechtsreife, achtbeinige Nymphen sowie die adulten Tiere. Die Männchen befinden sich an der Hautoberfläche und gehen nach der Kopulation zugrunde, die Weibchen werden dagegen ca. 4–8 Wochen alt. Die Befallsrate reicht von 10 Milben bis zu 2 Millionen Milben pro Mensch.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Übertragung eines einzigen befruchteten Milbenweibchens reicht für eine klinische Infektion bereits aus. In der Regel finden sich bei Infizierten am ganzen Körper etwa 10–20 Milben. Bei der Scabies norvegica (*S. crustosa*), einer besonders ansteckenden Ausprägung, können bis zu 200 Milben auf einem Quadratzentimeter Haut auftreten.

Erkrankungen

1. Skabies

Synonym(e)

Krätze; Acarodermatitis; Acariasis; Borkenkrätze; Scabies norvegica, Scabies crustosa, norwegische Krätze, Krustenkrätze.

Inkubationszeit

Das Auftreten erster klinischer Symptome hängt von der Befallsstärke sowie der Wirtsreaktion ab. Zu subjektiven Reaktionen des Befallenen kommt es erst nach ausreichender Vermehrung der Parasiten, meist 3–4 Wochen nach Erstbefall. Infolge der Sensibilisierung setzt dann erst zunehmend Juckreiz ein. Bei einer Reinfektion beginnt die Ausprägung der Symptomatik bereits nach 25 Stunden.

Leitsymptome

Starker Juckreiz (Pruritus), Pyodermien, Ekzeme (juckende flächige Hautentzündungen).

Symptome

Prädilektionsstellen der Skabies sind Hautareale mit verhältnismäßig hoher Temperatur und dünner Hornschicht, z. B. Hände und Füße, Axillarregion. Die Primäreffloreszenzen bestehen aus kommaartigen, oft unregelmäßig gewundenen Milbengängen. Es kommt zu Papulovesikeln, Pusteln, Follikulitiden und zur Ekzemreaktion – verbunden mit einem starken Juckreiz, vor allem in der Bettwärme. Als Folge von Kratzeffekten kommt es zur Impetiginisierung und Krustenbildung. Bei schwerer Skabies wird oft ein flüchtiges ekzematoides Exanthem beobachtet. Bei vernachlässigten Krankheitsfällen bedecken dicke Hornmassen, Borkenauflagerungen und Keratosen ganze Körperpartien (*Scabies norvegica*). Die gesamte Haut kann Rötungen und Schuppungen aufweisen

Pathophysiologie

Die adulten weiblichen Milben graben an bestimmten Stellen des Körpers Gänge von bis zu 5 cm Länge, die durch Kotablagerungen dunkel erscheinen. Bevorzugte Stellen sind z. B. Handgelenke, Ellenbogen, Achseln, Finger, Fußkanten und die Genitalregion.

Immunantwort

Das Eindringen in die Haut führt zu einer immunologischen Auseinandersetzung zwischen Wirt und Parasit. Die Patienten sind auf Milbenkot, abgestorbene Milbenpartikel und Eier als Antigene sensibilisiert. Es kommt zunächst zu einer allergischen Reaktion vom Soforttyp, später zu einer zellvermittelten Spättyp-Reaktion. Das IgE kann bei den betreffenden Patienten erhöht sein. Das intakte Immunsystem dezimiert im Laufe der Zeit die Skabiespopulation maßgeblich (Spontanheilung möglich). Es entwickelt sich eine – zumindest partielle – protektive Immunität.

Differenzialdiagnose

Alle anderen pruriginösen Exantheme, ebenso Krankheiten wie Diabetes, Leukämien, Morbus Hodgkin und Lebererkrankungen mit starkem Juckreiz als dominantem Symptom. Ferner Lausbefall (► Läuse), Erntekrätze (verursacht durch Trombiculiden ► Ektoparasiten, sonstige) sowie Trugräude und Trugkrätze. Zur Abgrenzung der beiden letztgenannten Erkrankungen werden diese in der Folge skizziert (► Erkrankung 2).

2. Trugkrätze und Trugräude**Synonym(e)**

Pseudoskabies, Pseudokrätze.

Inkubationszeit

1–2 Tage, meist schon Stunden nach Kontakt.

Leitsymptome

Juckreiz.

Symptome

Die Symptome ähneln denen der Krätze. Die Sarcop-tes-Milben des Hundes (*Sarcoptes canis*), der Katze (*Notoedres cati*), des Kaninchens (*Cheyletiella sp.*) und die anderer Tiere können bei engem Kontakt durch Überwandern von adulten Milben auf den Menschen übertragen werden und graben sich dort in die Haut ein. Es entstehen meist kleine, juckende, hyperämische papulös-vesikuläre Ausschläge. Infolge des Juckreizes und Kratzens zeigen sich oft erhebliche Exkoriationen. Der Befall mit *Dermanyssus gallinae* (Rote Vogelmilbe) hinterlässt beim Menschen an den Stichstellen Bläschen mit mehr oder weniger starkem Juckreiz. Es entstehen Entzündungen, juckende papulöse Exantheme, die sich bis in tiefe Hautbezirke erstrecken. *Pneumonyssus simcola* (beim Rhesusaffen und beim Menschen) bildet an der Oberfläche der Lungen hirsegroße Knoten mit kleinen Kavernen im Inneren, deren Wandungen in die Alveolen übergehen und zu Reizungen der Luftwege führen.

Differenzialdiagnose

Krätze.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Als Untersuchungsmaterial eignet sich das durch Präparation einer Hautläsion gewonnene Material (herauspräpariertes Material, z. B. mit Rasierklinge) bzw. Geschabsel.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnose wird häufig klinisch gestellt. Die Krätze ist an den typischen Milbengängen makroskopisch oder mit dem Dermatoskop zu erkennen. Auch die Anwendung von Tusche oder Tinte zum Sichtbarmachen der kommaförmigen Gänge ist hilfreich. Gesichert wird die Diagnose durch den Erregernachweis. Hierbei sind Milben nach erfolgreicher Freilegung aus einem Milbengang (mittels Nadel, Kanülenspitze, Skalpell o. ä.) lichtmikroskopisch morphologisch zu determinieren. Der Zusatz von Kalilauge wird empfohlen. Weiterhin sind die Milben unter einem Dermatoskop erkennbar.

Befund / Interpretation

Obwohl die Diagnose häufig klinisch gestellt wird, ist der direkte Nachweis anzustreben. Ein Nachweis impliziert immer auch eine Behandlung sowie eine Mituntersuchung bzw. Mitbehandlung der Kontaktpersonen.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Die Therapie der Skabies zielt auf die Beseitigung des

Ektoparasiten, die Behandlung der sekundären Hauterscheinungen sowie die Unterbrechung der Infektionskette. Auch Familienmitglieder sind mitzuuntersuchen bzw. mitzubehandeln. Zur lokalen Therapie werden v. a. Cremes, Lotionen, Gels, Pudersprays und Emulsionen eingesetzt. Mittel zur Skabies-Bekämpfung (Antiscabiosa) sind Permethrin (Mittel der 1. Wahl), ferner lindanhaltige Präparate (wird jedoch wegen der Toxizität nicht mehr eingesetzt), Crotamiton und Sulfur praecipatum (Mittel 3. Wahl). Auch Allethrin mit dem Synergisten Piperonylbutoxid kommt als Antiskabiosum (z. B. als Spray) zum Einsatz, ist aber wegen zahlreicher Nebenwirkungen und Kontraindikationen keine gute Alternative. Teebaumöl sowie Neemöl wurden als alternative Mittel erfolgreich getestet. In einigen Fällen wurde auch Ivermectin zur systemischen, oralen Therapie der Skabies verwendet (Off-label-Indikation). Skabide (knotige Läsionen, die nach der Therapie verbleiben) können durch intraläsionale Kortikoidinjektionen behandelt werden. Bett- und Unterwäsche sind täglich zu wechseln und mindestens bei 60 °C zu waschen. Nicht waschbare Textilien und Gegenstände sind für zwei Wochen in Plastiksäcken zu lagern oder zu desinfizieren bzw. desinsektieren. Bei der Trugräude ist die Erkrankung ohne erneuten Kontakt selbstlimitierend, da die tier-spezifischen Milben zwar in die Haut eindringen und in die Bohrgänge Eier ablegen können, jedoch gewöhnlich nach wenigen Tagen absterben.

Resistenz

Resistenzen sind für Permethrin, Crotamiton, Ivermectin (und Lindan) beschrieben.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit, v. a. in tropischen Ländern, sind ca. 300 Millionen Menschen an Skabies erkrankt. Säuglinge und jüngere Erwachsene sind häufiger befallen. Unter schlechten hygienischen und sozioökonomischen Verhältnissen kann die Krätze epidemieartig auftreten. Die Einschleppung über den Reiseverkehr ist jahreszeitlich nicht beschränkt. In Europa nördlich der Alpen ist jedoch die Ausbreitungsgefahr im Herbst und im Winter größer als zu anderen Jahreszeiten. Aufgrund des Auftretens in Krankenhäusern findet auch der Begriff „nosokomiale Skabies“ Verwendung.

Wirtsbereich / Reservoir

Sarcoptes scabiei var. *hominis* ist humanspezifisch. Verschiedene andere *Sarcoptes*-Arten der Säugetiere (insbes. Hunde) können auch den Menschen befallen (► Erkrankung 2), wobei der Krankheitsverlauf dann bei weniger ausgeprägter Symptomatik passager ist (Mensch als Fehlwirt). Kleinepidemien in Familien von Hundehaltern sind bekannt.

Risikogruppen

Beengte Wohnverhältnisse (crowding, overcrowding) und mangelhafte (Körper-, Kleider- und Bett-)Hygiene begünstigen die Ausbreitung von Krätzmilben. Kinder sind weltweit am häufigsten betroffen. *Scabies norvegica* wurde besonders in Gemeinschaftseinrichtungen wie z. B. Alten- und Pflegeheimen oder Wohnheimen nachgewiesen. Von der Borkenkrätze sind vor allem Patienten mit Störungen der Immunabwehr betroffen, so z. B. Patienten mit AIDS, Leukämie und bestimmten Tumorformen. Einem hohen Befallsrisiko sind grundsätzlich Betreuer und Pfleger infizierter Personen (insbes. polymorbider älterer Menschen in Pflegeeinrichtungen) ausgesetzt. Die Übertragung von Räude milben des Schweins (*Sarcoptes suis*) wird bei Schlachtern und Schweinezüchtern beobachtet. *S. bovis* wird gelegentlich vom Rind auf Melker übertragen.

Transmission / Vektoren

Krätzmilben werden durch direkten körperlichen (Haut-)Kontakt und sexuellen Kontakt übertragen, seltener über die gemeinsame Nutzung von Bettwäsche oder Kleidung. Die Mobilität der befruchteten Milbenweibchen wird durch Wärme gefördert, sodass z. B. Bettwärme die Übertragung begünstigt. Außerhalb der Haut sind die Krätzmilben nur ca. 2–3 Tage lebensfähig.

Prävention / Impfstoffe

Körperkontakt mit Infizierten ist zu vermeiden, ebenso die Mitbenutzung von Bettwäsche oder Kleidung. Persönliche Hygienemaßnahmen (Körper-, Kleidungs- und Betthygiene, Handschuhe tragen bei Kontakt) und Expositionsvermeidung stellen die Eckpfeiler der Prävention dar. Weitere Grundlagen der Prävention sind Information und Aufklärung gefährdeter Personengruppen.

Ausbruchsmangement

Ausschlaggebend für den Erfolg im Rahmen eines Ausbruchsmangements ist die Zusammenarbeit der betroffenen Einrichtungen mit den Gesundheitsbehörden. Zu Beginn des Ausbruchs ist eine konsequente Surveillance zur Erfassung der spezifischen Situation durchzuführen. Alle manifest Erkrankten sowie alle Kontaktpersonen sind zu untersuchen bzw. mitzubehandeln. Bei festgestelltem oder vermutetem Befall ist das Ermitteln der Infektionsquelle bzw. die Suche nach weiteren unerkannten Fällen ebenso notwendig wie die Isolierung betroffener Personen.

Meldepflicht

Das Gesetz zur Verhütung und Behandlung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz, IfSG) verlangt von Gemeinschaftseinrichtungen nach § 33 IfSG unter anderem bei Skabies besondere Maßnahmen. Nach § 34 (1) IfSG dürfen Beschäf-

tigte von Gemeinschaftseinrichtungen mit Skabies-Befund keine Tätigkeiten ausüben, bei denen sie Kontakt zu den Betreuten haben. Betreute mit Skabies-Befund dürfen die Räume der Gemeinschaftseinrichtung nicht benutzen und an den Veranstaltungen der Gemeinschaftseinrichtung nicht teilnehmen. Beschäftigte und Betreute mit Skabies-Befund bzw. deren Sorgerechtsinhaber haben nach § 34 (5) IfSG die Leitung der Gemeinschaftseinrichtung unverzüglich darüber zu informieren. Die Leitung einer Gemeinschaftseinrichtung hat nach § 34 (6) IfSG dem zuständigen Gesundheitsamt krankheits- und personenbezogene Angaben über den Tatbestand zu machen.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Alle parasitologischen sowie tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut: http://www.rki.de/cln_160/nn_196658/DE/Content/InfAZ/K/Kraetzemilben/Kraetzemilben.html?__nnn=true

Schlüsselliteratur

1. Mehlhorn H (2007) Encyclopedia of Parasitology, 3rd edn. Springer-Verlag, Berlin
2. Mehlhorn H (2010) Ungeziefer im Krankenhaus und Pflegeheim. Krankenhaushygiene up2date 5, S 9–20

Kratzwürmer

- ▶ Acanthocephala

Kretafieber

- ▶ Coxiellen

Krim-Fieber

- ▶ Coxiellen

Krim-Kongo-Virus

- ▶ Bunyaviren

Krupp (Pseudokrupp)

- ▶ Coronavirus, humanpathogenes
- ▶ Influenza-Virus
- ▶ Masernvirus
- ▶ Parainfluenzaviren
- ▶ Respiratory Syncytial Virus

Kryoglobulinämie

- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Kryptokokkose

- ▶ *Cryptococcus neoformans*

Kryptosporidien

PANAGIOTIS KARANIS

Erreger

Synonym(e)

Entfällt.

Erregerspezies

Derzeit sind bis zu 20 Erregerspezies bekannt, von denen vor allem *Cryptosporidium parvum* und *Cryptosporidium hominis* von humanpathogener Bedeutung sind. Die Bezeichnung *Cryptosporidium* leitet sich vom Griechischen *kryptos* („verborgen“) und „*sporos*“ („Saat“ oder „Aussäen“) ab.

Taxonomie

Stamm: Alveolata; Unterstamm: Apicomplexa; Klasse: Coccidea; Ordnung: Eimeriida; Familie: Eimeridae; Gattung: *Cryptosporidium*

Historie

Kryptosporidien wurden zum ersten Mal von Tyzzer im Jahre 1907 beschrieben. Er entdeckte *C. muris* in der Magenschleimhaut und *C. parvum* im Dünndarm von Labormäusen. Die Bedeutung der Kryptosporidien als Krankheitsverursacher beim Menschen wurde erst 1976 erkannt, als erstmals eine *Cryptosporidium*-Enteritis bei einem dreijährigen Kind und *Cryptosporidium*-Durchfälle bei einem immungeschwächten Patienten beschrieben wurden. Kryptosporidien sind weltweit verbreitet und ihre Wirtsspezifität ist gering. Sie sind bisher bei mehr als 40 Säugetierarten nachgewiesen worden. Heute werden nach der Wirtszugehörigkeit, nach der Größe der Oozysten und nach der Lokalisation im Wirtsgewebe mehrere Arten unterschieden. Als wichtigste humanpathogene Arten gelten *C. parvum* und *C. hominis*, obwohl auch über Infektionen mit anderen Spezies berichtet wurde. 1985 wurde erkannt, dass der Wasserweg bei der Übertragung eine bedeutende Rolle in der Epidemiologie spielt. Größere allgemeine Aufmerksamkeit erhielt der Parasit in den frühen 1990er Jahren, als in Milwaukee und Washington DC Ausbrüche der Krankheit Kryptosporidiose beobachtet wurden. Von der Epidemie in Milwaukee waren 400.000 Menschen betroffen.

Morphologie

Das zur Infektion führende Verbreitungsstadium des

Parasiten ist die Oozyste. Dieses sphärische Dauerstadium hat einen Durchmesser von etwa 4 bis 6 μm und ist von einer gegen Umwelteinflüsse widerstandsfähigen, derben Hülle umschlossen. Die Oozysten enthalten vier bogenförmige Sporozoiten.

Genom

Das komplette Genom von *Cryptosporidium* umfasst ca. 9 Millionen Basenpaare, verteilt auf 8 Chromosomen. Kryptosporidien besitzen nur ein degeneriertes Mitochondrium. Der Organismus gewinnt seine Energie durch Glykolyse, aber auch die Katalyse, Lagerung und Synthese von Polysacchariden sind Teil seines Nahrungsmetabolismus. Es wird vermutet, dass die besondere Lage des Parasiten „intrazellulär, aber extrazytoplasmatisch“ diesen effektiven Metabolismus ermöglicht und eine Energieaufnahme durch die Mikrovillimembran der Wirtszelle erfolgt. Phänotypisch ähneln die Arten der Gattung *Cryptosporidium* den Kokzidien, phylogenetisch scheinen sie jedoch eher mit den *Gregarineae* verwandt zu sein.

Immunsupprimierte Menschen scheinen für eine Vielzahl von Spezies und Genotypen von *Cryptosporidium* empfänglich zu sein. Beim Menschen treten neben den beiden *C. parvum*-Genotypen (Genotyp 1 und Genotyp 2) auch *C. felis* und *C. meleagridis* auf. Es wurden bereits zahlreiche Genotypen der Gattung *Cryptosporidium* identifiziert, die auf Sequenzdaten einiger weniger Gene beruhen (z. B. kleine Untereinheiten der rRNA, das Gen für die Bildung von Actin sowie das 70-kDa-Heat-Shock-Protein). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass ein Genotyp nicht mit einem Taxon gleichzusetzen ist.

Vermehrung

Der monoxene Entwicklungszyklus findet nach oraler Aufnahme der Oozysten und Freisetzung der Sporozoiten intrazellulär im Dünndarm statt. Im Duodenum heften sich nach Exzystierung die vier freigesetzten Sporozoiten an den Mikrovillisaum an und dringen in die Enterozyten (intrazellulär, aber extrazytoplasmatisch) ein. In der Zelle, außerhalb des Zytoplasmas, bildet sich eine parasitophore Vakuole (Typ-I-Meront) aus, in der es zu einer ersten Vermehrung des Parasiten kommt. Dieses Vermehrungsstadium wird als Schizogonie bezeichnet. Die aus dem Typ-I-Meronten entlassenen Merozoiten sind wiederum in der Lage, weitere Enterozyten zu befallen. Neben diesem asexuellen Vermehrungszyklus tritt eine sexuelle Vermehrung (Gamogonie) auf. Aus dem Meronten vom Typ II gehen ebenfalls Merozoiten hervor. Merozoiten des Typ-II-Meronten befallen wiederum Zellen des Darmepithels und einige davon differenzieren sich zu sexuellen Entwicklungsstadien, den Mikro- und den Makrogamonten. Aus den Mikrogamonten entwickeln sich je 16 Mikrogameten, aus dem Makrogamonten je ein Makrogamet. Durch Verschmelzung eines Mikrogameten mit einem Makrogameten kommt es zur

Ausbildung der Zygote, mit deren Entstehung schließlich die Sporogonie eingeleitet wird. Im Darm des Wirtes entsteht eine dünnwandige Oozyste, die zur Autoinfektion befähigt ist. Die mit den Fäzes ausgeschiedenen Oozysten sind von einer derberen Wand umhüllt und sie sporulieren erst im Freien.

Pathogenität / Virulenz

Hohe Pathogenität besteht bei immunkompromittierten oder geschwächten Personen. Die Virulenz ist unterschiedlich stark.

Erkrankung

Kryptosporidiose

Synonym(e)

Kryptosporidieninfektion, Kryptosporidien-Gastroenteritis, intestinale Kryptosporidiosis.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1 bis 12 Tage (im Mittel 7 Tage).

Leitsymptome

Malabsorptionssyndrom, Diarrhoen.

Symptome

Die Symptome treten nach einer Inkubationszeit von 2 bis 10 Tagen auf und dauern bis zu zwei Wochen, in seltenen Fällen bis zu mehreren Monaten an. Bei Immunkompetenten kann es zu verschiedenen Verlaufsformen kommen. Die Krankheit kann asymptomatisch oder mit akutem Durchfall bis hin zu einige Wochen andauerndem Durchfall verlaufen. Mehrmals täglich wässrige, schleimige Durchfälle, Nausea (Übelkeit), Anorexie (Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust), Magenkrämpfe, abdominale Schmerzen, Blähungen, Muskelschmerzen, Müdigkeit, Schwäche, Fieber und Schüttelfrost, Elektrolytverlust, Malabsorption. Nach Abklingen der Symptome bleiben die betroffenen Personen noch für einige Wochen infektiös. Patienten mit asymptomatischem Verlauf scheidet ebenfalls infektiöse Stadien aus.

Pathophysiologie

Es handelt sich um eine katarrhalische Enteritis mit Fusion und Atrophie von Darmzotten, Epithelverlust und Infiltration von Entzündungszellen in die Lamina propria. Bei Immunkompromittierten erfolgt häufig auch die Ausbreitung der Parasiten auf andere Organe bzw. Darmteile (z. B. Magen, Gallenblase, Pankreas, Uterus, Trachea, Lunge, Herz, etc.). Es kommt somit zu einer Generalisierung.

Histopathologisch werden mäßige bis massive Erytheme bei Infektionen mit *C. parvum* und *C. hominis* im distalen Duodenum beobachtet. Weiterhin treten reaktive Hyperämie mit vaskulärer Dilatation, Zottenkapillarkongestion, asexuelle und sexuelle Stadien ent-

haltende parasitophore Vakuolen im Darmepithel, Kryptenhyperplasie sowie partielle Villusatrophie auf.

Immunantwort

Eine Neuinfektion ist nach durchlaufener Krankheit bei Immunkompetenten nicht möglich. Während die Diarrhoen bei HIV-Patienten mit mehr als 200 CD4-Zellen/ μ l meist nach wenigen Tagen verschwinden, kann die Kryptosporidiose bei massivem Immundefekt (unter 50 CD4-Zellen/ μ l) durch Wasser- und Elektrolytverluste chronisch werden. Die chronische – nicht die akute – Kryptosporidiose zählt zu den AIDS-assoziierten Erkrankungen.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist die Kryptosporidiosis von anderen Erkrankungen, verursacht durch *Isospora*, Mikrosporidien, *Giardia lamblia* und *Cyclospora cayentanensis*, zu unterscheiden. Enteritiden verursacht durch Bakterien, Viren sind abzugrenzen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Frischer, unfixierter Stuhl; ggf. Dünndarmbiopsie.

Diagnostische Verfahren

Die Oozysten der Kryptosporidien (5–6 μ m) sind deutlich kleiner als die von *Cyclospora cayentanensis* (10–12 μ m) und die von *Isospora belli* (20–33 x 10–19 μ m). Der direkte Parasitennachweis aus dem Kot mittels Flotation und anschließender Hellfeld- oder Phasenkontrastmikroskopie ist mit dem Risiko eines falsch negativen Ergebnisses verbunden. In der modifizierten Ziehl-Neelsen-Technik heben sich die Kryptosporidien rot von dem ansonsten grünen Hintergrund ab. Die Färbung mittels Karbolfuchsin ist hinsichtlich Zeitaufwand und Genauigkeit anderen Färbetechniken überlegen.

Intrazelluläre Stadien in Biopsieschnitten der intestinalen Mukosa können mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung dargestellt werden. Damit lassen sich die 2–5 μ m großen intrazellulären Stadien als Ausstülpungen der Darmepithelzellen lichtmikroskopisch sichtbar machen.

Neben den Färbetechniken konnten noch eine Reihe immunologischer Antigennachweisverfahren (z. B. Enzymimmuntest, Immunfluoreszenz-Test) etabliert werden. Mit der kombinierten Anwendung von monoklonalen Antikörpern, welche mit Hüllantigenen der Oozysten reagieren, und dem Fluorogen 4',6'-Diamidino-2-phenyl-indol (DAPI), welches mit den Kernen von Sporozoiten interagiert, können die Parasiten fluoreszenzmikroskopisch detektiert werden. Die PCR (Polymerasekettenreaktion) ermöglicht den Nachweis von 80–90 Oozysten pro Gramm Kot und ist damit ein sehr sensitives Verfahren. Die molekularbiologischen Nachweisverfahren wie PCR und RT-PCR gelten als zuverlässig und zukunftsweisend, weil die Dar-

stellung von bestimmten DNA-Abschnitten die Genotypisierung der Parasiten definitiv ermöglicht. Bei der Anwendung der Reverse-transcription-PCR zum Nachweis von mRNA wurde das Gen des Hitzeschockproteins hsp 70 amplifiziert und ermöglichte den Nachweis von Einzeloozysten.

Befund / Interpretation

Mehrfache Stuhluntersuchungen sind unerlässlich. Bereits der positive Nachweis von wenigen Oozysten stellt eine Indikation zur Therapie dar.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Derzeit gibt es keine wirkungsvollen Medikamente oder Chemotherapeutika gegen Kryptosporidiose. Die Diarrhoe sollte zur Vermeidung der Dehydration symptomatisch behandelt werden (Elektrolyt- und Flüssigkeitsersatz).

Im Fall der Kryptosporidiose bei AIDS-Patienten hat sich die klinische Situation durch den Einsatz der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) verbessert. Die Anzahl lebensbedrohlicher Kryptosporidiosen ist bei AIDS-Patienten mit Zugang zu HAART gesunken. Besonders die Gabe von Proteaseinhibitoren führte sekundär zu einer Verbesserung der durch *C. parvum* verursachten Symptome.

In klinischen Studien an Menschen konnte eine Reduktion der Oozystenausscheidung und ein Rückgang der Diarrhoe durch Nitazoxanid (Alinia®) erreicht werden. In Kombinationstherapien wurde Paromomycin häufig erfolgreich eingesetzt.

Resistenz

Keine Angaben.

Epidemiologie

C. parvum und *C. hominis* sind unter den Kryptosporidien die wichtigsten humanpathogenen Spezies. Infektionsquellen für den Menschen sind Personen und Tiere (v. a. Kälber), die die Parasiten ausscheiden. Die Übertragung der Oozysten erfolgt fäkal-oral über kontaminierte Lebensmittel oder Trinkwasser (die Oozysten von *C. parvum* sind in kühlem Wasser monatelang lebensfähig und gegen übliche Chlorkonzentrationen resistent).

Bei einer im Jahr 1993 in Milwaukee aufgetretenen Epidemie waren 430.000 Menschen erkrankt, 100 von ihnen verstarben. Die Infektion erfolgte über kontaminiertes Trinkwasser. Das Abwasser enthielt pro Liter bis zu 13.000 Oozysten, im Oberflächenwasser wurden bis zu 112 Oozysten pro Liter ermittelt. Die infektiöse Dosis für einen Menschen beträgt nur 30–100 Oozysten.

Verbreitung

Der Erreger ist weltweit verbreitet. Über Infektionen wurde von allen Kontinenten berichtet, wobei Patien-

ten jeden Alters betroffen waren. Die Kryptosporidiose ist die häufigste Ursache von persistierenden Diarrhoen bei unterernährten Kindern in Entwicklungsländern. Bei einem direkten Erregernachweis in Stuhlproben reichten die Prävalenzraten bis zu 31,8 % der Erkrankten in einer Studie aus Gabun. In Uganda zeigten 25 % von 1779 Kindern mit Diarrhoe eine Kryptosporidiose.

Risikogruppen

Immunsupprimierte Patienten (HIV/AIDS, nach Transplantation, nach Chemotherapie) und Kleinkinder. Die Diagnosestellung ist bei erstgenanntem Personenkreis von besonderer Bedeutung, da mit einem schwereren, verlängerten und möglicherweise extraintestinalen Krankheitsverlauf gerechnet werden kann. Zudem treten häufig Rezidive auf. Bei Immunkompetenten ist die Erkrankung in der Regel selbstlimitierend.

Prävention / Impfstoffe

Ein Impfstoff existiert derzeit nicht.

Meldepflicht

Nach Abschnitt 3 §§ 6 und 7 IfSG gehört die Kryptosporidiose zu den meldepflichtigen Krankheiten. Gemäß Biostoffverordnung und den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA 464) wird der Parasit in die Risikogruppe 2 eingestuft.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren gibt es nicht. Fachlich kompetent sind alle parasitologischen und tropenmedizinischen Einrichtungen.

Web-Adressen

- Centers for Disease Control: <http://www.cdc.gov/crypto/>

Schlüsselliteratur

1. Garcia LS (2001) Diagnostic Medical Parasitology, 4th ed. ASM Press, Washington
2. Janitschke K et al (2001) Qualitätsstandards in der mikrobiologischen Diagnostik: Parasitosen. MiQ 4. Fischer-Verlag, Stuttgart
3. Karanis P, Kourenti C, Smith H (2007) Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. Review. J Wat Health 5:1–38
4. Plutzer J, Karanis P (2009) Genetic polymorphism in Cryptosporidium species: an update. Review. Vet Parasitol 165:187–199

Kryptosporidiose

- ▶ Kryptosporidien

Kuhpocken

- ▶ Pockenviren, zoonotische

Kuhpockenvirus

- ▶ Pockenviren, zoonotische

Kuru

- ▶ Prione

Kyasanur Forest Disease (KFD)

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Kyasanur-Forest-Disease-Virus (KFD-V)

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Labordiagnostik

- ▶ Mikrobiologische Labordiagnostik

LaCrosse-Enzephalitis

- ▶ Bunyaviren

LaCrosse-Virus

- ▶ Bunyaviren

Laguna-Negra-Virus

- ▶ Hantaviren

Lambliia intestinalis

- ▶ Giardia lamblia

Lambliasis

- ▶ Giardia lamblia

Langat-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Lanzettegel

- ▶ Dicrocoelium dendriticum

Larva migrans

- ▶ Cestoden, seltene Arten

Larva migrans cutanae

- ▶ Hakenwürmer

Larva-migrans-Syndrom

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Larva migrans visceralis

- ▶ Toxocara

Larynxpapillom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Lassafieber

- ▶ Lassa-Virus

Lassa-Virus (LAV)

HERBERT SCHMITZ

Erreger

Lassa-Virus

Synonym(e)

Lassa Virus = LAV.

Erregerspezies

Das LAV gehört zur Familie der Arenaviren.

Taxonomie

- ▶ Arenaviren

Historie

1969 wurde über virales hämorrhagisches Fieber bei Ordensschwwestern in dem Ort Lassa im Norden Nigerias berichtet. Der Erreger, das LAV, wurde wenig später in den USA aus Patientenmaterial isoliert. Der Nachweis des Virus im Nager *Mastomys natalensis* gelang 1972.

Morphologie

- ▶ Arenaviren

Genom

Das Genom des LAV unterscheidet sich von anderen Arenaviren um bis zu 20 % auf Nukleinsäureebene. Innerhalb der LAV Isolate bestehen Unterschiede bis zu 10 %. Zum Aufbau des LAV Genoms ▶ Arenaviren.

Vermehrung

- ▶ Arenaviren

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

In vivo können im Verlauf der LAV Infektion sehr

hohe Virustiter bis 10^8 /ml erreicht werden. Arenaviren mit geringen Replikationsraten scheinen weniger pathogen zu sein.

Gegen die verschiedenen LAV-Stämme (Sierra Leone, Elfenbeinküste, Nigeria) werden zum Teil typenspezifische Antikörper gebildet.

Antikörper-Prävalenzstudien sollte man also in Nigeria möglichst mit einem nigerianischen und in Liberia mit einem entsprechenden liberianischen Stamm durchführen.

Erkrankung

Lassafieber

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

1–2 Wochen (da in Afrika häufig von den Patienten das initiale Fieber nicht als Krankheitsbeginn gewertet wird, werden oft längere Inkubationszeiten genannt).

Leitsymptome

Hohes Fieber, Gerinnungsstörungen, erhöhte Leberwerte.

Symptome

Nach Ansteckung am Nager kommt es nach einer Inkubationszeit von ca. 1–2 Wochen es zu einem grippeartigen Krankheitsbild mit zunehmendem Fieber, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Muskelschmerzen, gastrointestinalen Symptomen. Gegen Ende der ersten Krankheitswoche können sich Organmanifestationen (Hirn, Myokard, Niere, Lunge, Pankreas, Nebennieren) entwickeln. Oft bildet sich ein Ödem im Gesicht und in der Halsregion aus; auch kommt es zu Ateminsuffizienz durch eine Lungenbeteiligung. Fast immer besteht eine Hepatitis mit hohen Transaminasenwerten, wobei schon früh die SGOT (AST) die SGPT (ALT) übertrifft. Auch die LDH ist frühzeitig als Ausdruck einer generellen Muskelbeteiligung (auch Myokard) erhöht. Beim Lassafieber oder beim Argentinischen Hämorrhagischen Fieber (AHF) kann eine ZNS-Symptomatik schon im Stadium der Organmanifestationen am 6. bis 10. Krankheitstag auftreten. Eine Enzephalitis kann aber auch noch später im Krankheitsverlauf vorkommen, wenn die anderen Symptome bereits weitgehend abgeklungen und die Viren aus der Blutbahn verschwunden sind. In schweren Fällen kann sich nach der ersten Krankheitswoche ein hämorrhagisches Fieber mit massiver Blutungsneigung (petechiale Blutungen in die Haut, Magen-, Darmblutungen) entwickeln. Diese ist beim AHF stärker ausgeprägt als beim Lassafieber. Durch hypovolämischen Schock und Herz-Kreislaufversagen kommt es bei ca. 10 % der Patienten mit Lassafieber und bei 20 % mit AHF zum Tode, wenn keine spezifische Therapie eingeleitet wird. Beim Lassafieber ist die Mortalität für Schwangere und Frucht besonders hoch. Häufige

Spätfolgen bei Lassa-Erkrankungen sind Innenohrschwerhörigkeit beidseits.

Pathophysiologie

Bei Infektionen des Menschen ist bislang nicht endgültig geklärt, wie es während des Lassafiebers zur hämorrhagischen Diathese kommt. Wir finden kurz vor Auftreten der Blutungen einen starken Anstieg proinflammatorischer Zytokine. Die Gerinnungsfaktoren der Leber und die Thrombozyten sind nur mäßig erniedrigt, auch kommt es zu keiner ausgedehnten intravaskulären Gerinnung. Große Mengen Virus werden in der Leber und im Blut Erkrankter gefunden. Die Viren können über viele Wochen im Urin ausgeschieden werden. Im Gegensatz zu dem verwandten *Mopeia-Virus* führt eine Infektion mit dem LAV durch die Infektion von dendritischen Zellen und Makrophagen zu einer Störung der akuten Zytokinbildung. Dies könnte erklären, warum sich bei schweren Krankheitsverläufen in den ersten 7–10 Krankheitstagen keine spezifische zelluläre und humorale Immunantwort entwickelt.

Immunantwort

Im Verlauf des Lassafiebers kommt es neben der humoralen Immunantwort auch zu einer ausgeprägten T-Zellantwort. Generell spielen für die Kontrolle der Arenavirus-Vermehrung $CD8^+$ -Zellen eine entscheidende Rolle, wie vor allem bei Studien am LCMV gezeigt werden konnte. Ähnlich wie beim LCMV sind auch beim LAV einige $CD4^+$ -Zellepitope stark stammenspezifisch, sodass möglicherweise keine Kreuzimmunität nach durchgemachter Infektion mit einem Stamm besteht.

Die Antikörperbildung ist beim Menschen vorwiegend gegen das Nukleokapsid gerichtet. Antikörper gegen die Hülle, also auch neutralisierende Antikörper, werden sehr zögerlich, ev. erst Monate nach einer frischen Infektion gebildet. Dies wird auf die starke Glykosilierung der Hüllproteine zurückgeführt.

Bei seroepidemiologischen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass Menschen in West-Afrika besonders stark mit dem in ihrer Region vorkommenden Virus-Isolaten reagieren. Bei diesen Untersuchungen wurden ein Sierra-Leone-, ein Ivroy-Coast- und ein Nigeriastamm verwendet. Ohne Reinfektion fallen die Antikörpertiter relativ rasch nach einer Primärinfektion wieder auf nicht nachweisbare Werte ab.

Differenzialdiagnose

Lassa-Virus-Infektionen können in frühen Stadien als schwerer grippaler Infekt eventuell mit Lungenbeteiligung imponieren. Die Differenzialdiagnose hängt stark von der Vorgeschichte (Tropenaufenthalt?) ab. Alle viralen hämorrhagischen Fieber (Ebola, Marburg-, Krim-Kongo-, Rift-Tal-, Dengue-Fieber) können bei Verdacht auf ein Lassafieber mit in die Differenzialdiagnose einbezogen werden. Aber auch eine

fehldiagnostizierte Malaria kann mit Lassafieber verwechselt werden, da die Hämorrhagien zu Beginn der Erkrankung nicht vorhanden sind.

Diagnostik

► Diagnostik der Arenaviren. Meist sind die Aminotransferasen früh erhöht, ebenso die LDH. Frühzeitig besteht auch eine Thrombopenie.

Die genaue Abklärung kann nur im Labor mittels breit gefächerter PCR-Ansätze erfolgen. Hiermit kann meist schon nach wenigen Stunden ein Ergebnis erhalten werden.

Untersuchungsmaterial

Zitrat-Blut eignet sich sowohl für Antikörperbestimmung als auch für die RT-PCR und die Virusanzüchtung.

Diagnostische Verfahren

Lassa-Viren können aus dem Plasma/Serum akut Erkrankter gut in Gewebekultur auf Verozellen vermehrt werden. Die Infektiosität des Virus scheint im Blut sehr stabil zu sein, da häufig auch nach längeren Transportzeiten aus Afrika die Isolierung gelingt. Zur Identifizierung des Lassa-Virus stehen monoklonale Antikörper zur Verfügung. Innerhalb weniger Stunden lässt sich das Virus im Serum vom Patienten mit der RT-PCR nachweisen. Der RNA-Nachweis gelingt schon in den ersten Krankheitstagen. Zusätzlich zur PCR müssen aber auch immer Virusisolierungen angesetzt werden, da sich herausgestellt hat, dass immer wieder Virusvarianten gefunden werden, die nicht mit den bekannten Primern amplifiziert werden können. Die IgG- und IgM Antikörper sind mit der indirekten Immunfluoreszenz ca. 1 Woche nach Krankheitsbeginn nachweisbar. Ein reverser ELISA-Test zur Bestimmung von IgG- und IgM-Antikörpern hat sich als empfindlicher als die Immunfluoreszenz herausgestellt. Die Antikörper sind stark stammspezifisch, sodass mit mehreren Lassa-Virus-Antigenen getestet werden sollte. Dies gilt allerdings nicht für die Bestimmung virusspezifischer IgM- und IgG-Antikörper in akuten Krankheitsstadien.

Befund / Interpretation

Der positive PCR Nachweis beweist eine akute LAV-Infektion. Spezifische IgM-Antikörper sind ebenfalls für eine Woche bis Monate zurückliegende Infektion beweisend. Der Nachweis der IgM-Antikörper ist besonders bei den Spätsymptomen einer LAV-Infektion (Enzephalitis) hilfreich. Der Virusnachweis gelingt dann oft nicht mehr im Blut, sondern eventuell nur noch im Liquor.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Vermehrung des LAV kann beim Patienten mit Ribavirin (Rebetol®, Virazole® initial 30 mg/kg KG/

Tag) reduziert werden. Eine antivirale Therapie sollte möglichst frühzeitig eingeleitet werden; dann liegt die Mortalität nur noch bei 1 %.

Resistenz

► Arenaviren

Epidemiologie

Verbreitung

Das Vorkommen der LAV-Erkrankungen, ebenso die Antikörperprevalenz ist eng an die regionale Verbreitung der latent infizierten Nagetiere (*Mastomys natalensis*) gekoppelt. Die Tiere halten sich häufig in den Wohnungen der lokalen Bevölkerung auf, können aber auch in der freien Natur überleben. In Endemiegebieten weisen bis zu 30 % der untersuchten Menschen Antikörper gegen LAV auf. Wahrscheinlich entwickelt nur 2 % der infizierten lokalen Bevölkerung schwere Symptome. Re-Infektionen sind wohl häufig, gehen aber nicht mit einer klinischen Symptomatik einher.

Kontrolle: Meiden des Nagetierkontaktes. Medizinisches Personal sollte in Endemiegebieten Schutzmaßnahmen ergreifen (Mundschutz, Einmalhandschuhe, Chorbleiche).

Wirtsbereich / Reservoir

► Arenaviren

Risikogruppen

Bei Lassa-Viren besteht ein besonderes Risiko für Menschen, die in engem Kontakt zu den Nagetieren leben. Weiterhin besteht eine starke Exposition bei Krankenhauspersonal in West-Afrika.

Transmission / Vektoren

► Arenaviren. In epidemiologischen Studien konnten wir zeigen, dass beim Lassa-Virus der Kontakt der afrikanischen Bevölkerung mit dem Blut der Nager (Rattenzubereitung als Proteinquelle) ein besonderes Risiko darstellt.

Prävention / Impfstoffe

Ein wirksamer Impfschutz gegen das LAV ist für den Menschen bislang nicht vorhanden. Rekombinante Impfstoffe schützen Affen. Bei Vermeidung eines Kontaktes mit dem Blut und Urin von Nagetieren kann eine Infektion mit LAV weitgehend vermieden werden. Unter den schwierigen Krankenhaus-Bedingungen in Afrika scheint eine konsequente Benutzung von Einmal-Handschuhen und Mundschutz beim Umgang mit infizierten Personen schon einen guten Schutz vor Ansteckung zu bieten.

Ausbruchmanagement

Bei Auftreten von Lassafieber sind besondere Maßnahmen für den Personenschutz zu treffen. In Krankenhäusern sind hierfür Hochsicherheitsbereiche (Sicherheitsstufe 4) notwendig.

Meldepflicht

Der Verdacht auf Lassafieber muss direkt an das Robert-Koch-Institut in Berlin gemeldet werden.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin

Web-Adressen

- www.bni-hamburg.de
- www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lassaf.htm
- www.gesundes-reisen.de/hintergrund/krankheiten/Viren/lassa-fieber.htm

Schlüsselliteratur

- ▶ Arenaviren
- 1. Günther S, Burchard GD, Schmidt-Chanasit J (2010) Virale hämorrhagische Fieber. In: Löscher T, Burchard GD (Hrsg) Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 4. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart, S 277–303
- 2. Schmitz H, Kohler B, et al (2002) Monitoring of clinical and laboratory data in two cases of imported Lassa fever. *Microbes Infect* 4(1):43–50

Late-onset-Sepsis

- ▶ *Streptococcus agalactiae*

Läuse

PATRICK SCHEID

Erreger

Menschenläuse

Synonym(e)

Für Filzlaus: Papillon d'amour; crab louse, Schamlaus; für Kleiderlaus: Körperlaus, *Pediculus humanus humanus* seu vestimentorum.

Erregerspezies

Pediculus humanus capitis (Kopflaus), *Pediculus humanus corporis* (Kleiderlaus), *Phthirus pubis* (Filzlaus); Läuse von anderen Säugetieren sind sehr selten am Menschen zu finden.

Taxonomie

Stamm: Arthropoda; Unterstamm: Tracheata; Klasse: Insecta; Unterklasse: Pterygota; Ordnung: Phthiraptera; Unterordnung: Anoplura; Familie: Pediculidae

Historie

Obwohl Aristoteles (384–322 v. Chr.) auch die Nissen beobachtet hatte, glaubte er, dass die Ektoparasiten aus Schweiß und Schmutz entstehen. Nissen wurden bereits an den Kopfhaaren von Mumien aus Ägypten gefunden. Körperungeziefer, wie z. B. Läuse wurde im Mittelalter als unvermeidbare und unbedeutende Erscheinung des täglichen Lebens angesehen. Im 30-jährigen Krieg starben zahlreiche Menschen an dem durch Läuse übertragenen Fleckfieber. Napoleon verlor auf seinem Rückzug zahlreiche Soldaten durch Infektionskrankheiten, die ebenfalls durch Läuse übertragen wurden. Der letzte große Fleckfieberausbruch war im Dezember 1943 in Neapel. Neuere sind aus Burundi (1996), Ruanda, DRC und Äthiopien gemeldet worden.

Morphologie

Die flügellosen (sekundär apterygoten), dorsoventral abgeflachten Läuse besitzen stechend-saugende Mundwerkzeuge. Charakteristisch sind die Klammerbeine mit ihren Klauen, mit denen sich die Läuse an Haaren bzw. Textilien festhalten können. Das eiförmige Abdomen lässt bis zu 10 Segmente erkennen. Die Männchen sind kleiner als die Weibchen (▶ Tab. 1). Beide Geschlechter saugen Blut. Vollgesogen erscheinen die normalerweise gelblich-bräunlichen Tiere wegen des durchschimmernden aufgenommenen Blutes rötlich gefärbt; ältere Blutreste im Darm scheinen schwarz durch. Die ca. 0,8–1 mm großen Eier (▶ Tab. 1)

▣ **Tab. 1. Morphologie und Biologie der Menschenläuse**

Ektoparasiten	Kleiderlaus	Kopflaus	Filzlaus
Adulte Tiere	Männchen: 2–3,8 mm Weibchen: 3,5–4,8 mm	Männchen: 2,1–3,3 mm Weibchen: 2,5–4 mm	Männchen: 0,8–1,5 mm Weibchen: 1–2 mm
Eier/Nissen	Länge ca. 0,8 mm Anzahl: ca. 300 pro Weibchen	Länge: ca. 0,8 mm Anzahl: 130 pro Weibchen	Länge: 0,6 mm Anzahl: 30 pro Weibchen
Entwicklungsdauer (Ei – Eiablage)	21–26 Tage	17–22 Tage	15–27 Tage
Lebensdauer der adulten Tiere	30–60 Tage	20–40 Tage	25–30 Tage

kleben mit einer wasserunlöslichen Substanz an den Haaren oder an der Kleidung.

Genom

Aufgrund molekulargenetischer Untersuchungen wurde bislang angenommen, dass sich die Kleiderlaus vor 70.000–30.000 Jahren von der Kopflaus differenziert haben könnte, als der Mensch (*Homo sapiens*) sein Fell verloren hat. Meist werden Kopf- und Kleiderlaus als verschiedene Unterarten einer Art geführt. Neuere Untersuchungen, z. B. mithilfe von Mikrosatelliten-DNA, geben Hinweise, dass Kopf- und Kleiderlaus verschiedene Spezies sind. Gut untersucht auf Genomebene sind die Proteinase der Menschenläuse.

Vermehrung

Weibliche Läuse werden ca. 20–40 Tage alt und legen artabhängig (► Tab. 1) bis zu 300 Eier, ca. 5–14 pro Tag. Die Larven schlüpfen nach wenigen Tagen aus den Nissen (Hüllen) und werden nach drei innerhalb von 2–3 Wochen durchlaufenen Nymphenstadien selbst wieder geschlechtsreif. Die Entwicklung ist von der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit abhängig.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die meisten Krankheitssymptome beruhen auf Erregern, die von Läusen übertragen wurden oder infolge einer Sekundärinfektion in die Einstichwunde gelangt sind.

Erkrankung

Pediculosis (*P. capitis*, *P. pubis*), Pedikulose, Phthiriasis (auch *Ph. capitis*; *Ph. palpebrarum*)

Synonym(e)

Lausbefall.

Inkubationszeit

Bis zum Erscheinen der ersten Symptome nach dem Befall dauert es Stunden bis Tage.

Leitsymptome

Dermatitis, Pruritus, nässende Ekzeme.

Symptome

Die Kopflaus besiedelt den Menschen meist im Bereich der Kopfhaut sowie der Augenbrauen und Wimpern, die Filzlaus bevorzugt die Scham- und Achselhaare, die Wimpern und die Augenbrauen, seltener das Kopfhaar. Selbst eine Keratitis ist durch Filzlausbefall beschrieben. Die Kleiderlaus ist an den Nähten der Bekleidung zu finden. Die Stichstellen sind von einem anfangs hellroten, später bläulich verfärbten, ca. 1 mm Durchmesser erreichenden Hof umgeben. Juckreiz und Quaddelbildung sind weitere Symptome. Durch Kratzen (Exkoriationen und Krustenbildung) kommt es zu Ekzemen, Impetigo oder sogar eiternden Geschwüren und Furunkulosen mit Lymphdrüsen-schwellungen. An Stellen mit starkem Befall kann die

Haut blass-bläulich erscheinen („Taches bleues“). Hochgradiger Kopflausbefall kann zu einem Trichom (Weichselzopf) führen, einer Verkittung der Haare durch die Ausscheidungen der Läuse und Sekretionen aus nässenden Ekzemen.

Pathophysiologie

Die Symptome des Läusebefalls entstehen aus der Irritation der Haut sowie aus allergischen Reaktionen. Als Krankheitsüberträger spielen in unseren Breiten lediglich die Kleiderläuse eine Rolle.

Immunantwort

Die Immunreaktion des Menschen richtet sich gegen Speichelenzyme der Laus, die beim Blutsaugen in das Blut abgegeben werden. Diese Reaktion führt zu den Rötungen und zum Juckreiz.

Differenzialdiagnose

Stiche anderer Arthropoden sowie darauf folgende entzündliche, allergische Reaktionen oder Sekundärinfektionen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Bei Verdacht auf Kopflausbefall wird das angefeuchtete Haar mithilfe eines „Nissenkamms“ systematisch nach Nissen, adulten Läusen und den Kotschnüren durchsucht. Bei Verdacht auf Kleiderlausbefall wird die Kleidung nach den gleichen Spuren abgesucht, insbesondere an den Nähten. Analog gilt dies auch für Filzläuse an deren bevorzugten Aufenthaltsorten.

Diagnostische Verfahren

Die makroskopische Untersuchung von Haaren bzw. Kleidungsgegenständen gibt oft bereits Hinweise auf einen Lausbefall. Zur Speziesdifferenzierung erfolgt die lichtmikroskopisch-morphologische Untersuchung mithilfe des Auflicht-Binokulars. Auch anhand der Nissenmorphologie können die verschiedenen Läuse determiniert werden (Anordnung der Öffnungen auf dem Eideckel = Aeropylen).

Befund / Interpretation

Die Artdifferenzierung ist essenziell, da nur die Kleiderlaus in bestimmten Gebieten Überträger gefährlicher Erreger ist. Kontaktpersonen sind ebenfalls zu untersuchen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Tote Tiere und leere Eihüllen (Nissen) müssen mechanisch entfernt werden. Zur Läusebekämpfung eignet sich Permethrin; es wirkt pedikulizid sowie ovizid. Pyrethrum (nicht ovizid, daher oft Zusatzstoffe zugefügt), Allethrin, Bromophos, Cotrimoxazol oder Ivermectin (zur systemischen Behandlung) sind weitere beschriebene Therapeutika. Grundsätzlich ist eine

zweite Behandlung zum sicheren Abtöten aller Nissen notwendig. Shampoo-Präparate, Sprays und Gele mit sekundären Pflanzenstoffen sind auf dem Markt. Diese zeigen i. d. R. kaum Residualaktivität, einige Präparate überzeugen aber beim Einsatz gegen Kopfläuse. NEM-haltige Präparate wurden erfolgreich gegen Kopflausbefall getestet. Präparate mit niedrig viskosen synthetischen Ölen (Dimeticonlösung) ersticken die Entwicklungsstadien der Kopfläuse ohne Insektizideinsatz (entflammbar!). Temperaturen über 50 °C töten Läuse und Nissen innerhalb einer halben Stunde ab. Bei 90–100 °C (Kochen) werden sämtliche Stadien innerhalb einer Minute abgetötet. Bei Kopflausbefall bewirkt auch das (deutliche!) Schneiden der Haare eine Befallsreduktion bzw. Befallstilgung.

Resistenz

Für sämtliche chemischen Pedikulizide sind Resistenzen bekannt (incl. Europa und USA). Oft ist ein Therapieversagen auf Fehler der Behandlung/Anwendung zurückzuführen.

Epidemiologie

Verbreitung

Die humanmedizinisch relevanten, weltweit und ganzjährig auftretenden Lausarten sind sehr wirtsspezifisch, d. h. sie sind ausschließlich am Menschen zu finden. In Europa sind Kopflaus-Prävalenzen von 1 bis über 20 % gemeldet. Kleiderläuse sind mit kühlerem Klima und niedrigem Hygienestandard assoziiert. Oft sind sie Begleiter von innerstaatlichen Zivilkonflikten und ökonomischer Instabilität. Ebenso treten die durch Läuse übertragenen Infektionskrankheiten besonders in Kriegs- und Hungerzeiten auf (Ausbrüche in Flüchtlingslagern). Im Gegensatz zu anderen blut-saugenden Arthropoden bleiben Läuse ständig bei ihrem Wirt, wo sie häufige kleine Blutmahlzeiten zu sich nehmen (stationäre Ektoparasiten).

Wirtsbereich / Reservoir

Einzige Wirtsspezies ist der Mensch.

Risikogruppen

Insbesondere Kinder (gemeinsames Übernachten), Bewohner von Gemeinschaftseinrichtungen, Personen mit niedrigem Hygienestandard, Flüchtlinge etc. gehören zu den Risikogruppen für einen Läusebefall. Mädchen sind öfter von Kopfläusen betroffen als Jungen; es gibt einen Häufigkeitssgipfel für 8- bis 12-Jährige. Kontaktpersonen müssen mituntersucht, jedoch nur bei nachgewiesenem Befall mitbehandelt werden.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung der Läuse erfolgt von Mensch zu Mensch durch „Überwandern“ der Parasiten, z. B. von einem Kopf zum anderen oder auch über gemeinsam benutzte Kopfunterlagen, Decken, Kämme, Haarbürsten, Spielzeuge etc. Die Übertragung der Filzläuse er-

folgt durch engen Kontakt, meistens beim Geschlechtsverkehr.

Die an den von Kleidung bedeckten Körperteilen und in der Kleidung lebende Kleiderlaus kann verschiedene Infektionserreger (z. B. *Rickettsia prowazekii* durch Einkratzen von Läusekot; *Borrelia recurrentis* durch Zerquetschen der infizierten Laus; *Bartonella quintana* beim Stich der infizierten Laus; weiterhin *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*) übertragen. Auch *Acinetobacter baumannii* wird mit Kleiderläusen assoziiert.

Prävention / Impfstoffe

Körperhygiene, Kleiderreinigung und Läusemonitoring sind die Eckpfeiler der Prävention, vor allem in Gemeinschaftseinrichtungen. Die Betreuer und Erzieher sollten über Basiswissen zur Verhütung und Bekämpfung verfügen. Der Kontakt mit verlausten Personen ist zu vermeiden. Repellents bieten auch gegen Läuse Schutz.

Ausbruchmanagement

Die Maßnahmen bei Ausbrüchen (z. B. in Gemeinschaftseinrichtungen) sind prinzipiell die gleichen wie bei einem einzelnen Fall, jedoch sind sie in größerem Umfang und mit besonders zuverlässigen Kontrollmechanismen durchzuführen.

Zur völligen Tilgung von Lausbefall und zur Vorbeugung gegen Neuansteckung sind ergänzende artspezifische Maßnahmen, wie z. B. umfangreiche Reinigungsmaßnahmen notwendig. Bettwäsche ist bei mindestens 60 °C zu waschen. Kämme und Bürsten taucht man für ca. 30 s in heißes Wasser. Quarantäne für Kontaktgegenstände, Kälte- und Hitzeinwirkung können als flankierende Maßnahmen dienen. So kann beispielsweise Bekleidung in einem verschließbaren Plastikbeutel für 4 Wochen (evtl. zusätzlich unter Kälteeinwirkung) belassen werden, um die Läuse und deren Larven auszuhungern. Kopfläuse überleben ohne Blutmahlzeit max. 3 Tage. Das Gesundheitsamt legt ggf. die artabhängigen Maßnahmen fest und unterstützt die betroffene Einrichtung bei deren Durchführung.

Meldepflicht

Wenn in Kindergärten, Schulen, Jugendwohnheimen oder ähnlichen in § 33 IfSG genannten Einrichtungen ein Läusebefall auftritt oder zu vermuten ist, muss dies von der Leitung der Einrichtung an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden (§ 34 Abs. 6 IfSG). Eltern sind gem. § 34 Abs. 5 IfSG verpflichtet, den in Frage kommenden Gemeinschaftseinrichtungen Mitteilung über einen beobachteten Kopflausbefall, auch nach dessen Behandlung, zu machen.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Als fachlich qualifiziert anzusehen sind parasitologische Institutionen; ferner die Gesundheitsämter.

Web-Adressen

- Mittel zur Schädlingsbekämpfung: www.bvl.bund.de
- Identifikation/Diagnose: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>

Schlüsselliteratur

1. Garcia LS (2001) Diagnostic Medical Parasitology, 4th edn. ASM Press, Washington
2. Mehlhorn H (2010) Ungeziefer im Krankenhaus und Pflegeheim; Krankenhaushygiene update 5, S 9–20
3. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen, 2. Aufl. Fischer-Verlag, Stuttgart

Läusefleckfieber, epidemisches

- ▶ Rickettsien

Läuserückfallfieber

- ▶ Borrelien

Lebensmittelintoxikation

- ▶ Bacillus-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
- ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe
- ▶ Clostridium botulinum
- ▶ Listeria monocytogenes
- ▶ Staphylococcus aureus

Leberabszess

- ▶ Bacteroides
- ▶ Balantidium coli
- ▶ Bilophila
- ▶ Edwardsiella
- ▶ Entamoeba histolytica
- ▶ Fusobacterium
- ▶ Legionella
- ▶ Salmonella
- ▶ Yersinien

Leberegel – Opisthorchis, Clonorchis

PANAGIOTIS KARANIS

Synonyme(e)

Chinesischer Darmegel, Clonorchis (Opisthorchis) sinensis.

Erregerspezies

Opisthorchis sinensis, *Opisthorchis viverrini*, *Opisthorchis felineus*

Taxonomie

Stamm: Plathelminthes; Klasse: Trematoda, Digenea;

Ordnung: Opisthorchiida/Opisthorchiformes; Familie: Opisthorchiidae; Gattung: Opisthorchis

Historie

1874 beobachtete McConnell *Opisthorchis sinensis* in der Gallenflüssigkeit eines chinesischen Zimmermanns in Kalkutta nach Autopsie und beschrieb den Wurm zum ersten Mal (1875). Der Wurm wurde von Cobbolt (1875) *Distoma sinense* genannt und von Blanchard in *O. sinensis* umbenannt. Weitere Fakten zum Lebenszyklus wurden von den Japanern Ijima (1887), Kobayashi (1910) und Mutto (1918) zusammengetragen. Der Name *Opisthorchis sinensis*, der auf Loos (1907) zurückgeht, besagt, dass die Hoden des zwitterigen Wurmes hinten liegen (griech. Opisthen = hinten; orchis = Hoden). *Clonorchis sinensis* bedeutet „zweigförmiger Hoden“.

Opisthorchis sinensis gehört zusammen mit *Opisthorchis viverrini* und *Opisthorchis felineus* zu den medizinisch wichtigsten Trematodenspezies aus der Familie der Opisthorchiidae. *O. viverrini* wurde erstmalig bei einer postmortalen Untersuchung zweier Gefangener in Nord-Thailand (Chiang Mai) entdeckt (Leiper 1911). Später berichtete Kerr (1916), dass 17 % der 230 untersuchten männlichen Gefangenen in Chiang Mai mit *O. felineus* infiziert waren. Promas (1927) beschrieb in Thailand *O. felineus* nach Autopsie eines 17-Jährigen und Bedier und Chesneau (1929) berichteten von *O.-viverrini*-Infektionen bei bestimmten Populationen der Provinzen Vientiane und Takhek in Thailand.

Morphologie

Die erwachsenen Egel der Art *Opisthorchis sinensis* sind abgeflacht. Die als Parasiten lebenden Würmer (Helminthen), die zu den Trematoden (Saugwürmern) gehören, sind 10–25 mm lang und 3–5 mm breit. Die Eier des chinesischen Leberegels haben eine Größe von 27–35 x 11–20 µm.

Vermehrung

Die Infektion beim Menschen erfolgt durch Metazerkarien nach Verzehr von nicht gekochtem oder nicht ausreichend aufbereitetem (gesalzenem oder geräuchertem) Fischfleisch. Nach der Aufnahme schlüpfen im Duodenum die Metazerkarien und gelangen durch die Papilla duodeni in den Gallenakt. Die Metazerkarien reifen nach ca. einem Monat zu adulten Würmern heran. Sie sind flach, durchsichtig und Hermaphroditen, etwa 10–25 mm lang und 3–5 mm breit. Sie halten sich in kleinen und mittelkleinen Gallengängen auf. In den Gallengängen scheiden sie embryonierte, gedeckelte Eier ab (Ei mit Operculum), die danach via Darmpassage mit dem Stuhl abgesetzt werden und ins Wasser gelangen. Die Eier werden von geeigneten Schneckenspezies als Zwischenwirt aufgenommen. Aus den Eiern entstehen die Mirazidien, die weitere Entwicklungsstadien in der Schnecke durchmachen

(Sporozyste, Redie und Zerkarien). Die Zerkarien werden von den Schnecken in das Wasser abgesetzt. Nach kurzer Verweilperiode im Wasser – als freischwimmendes Stadium – kommen sie in Kontakt mit dem Fisch und heften sich an die Epidermis, penetrieren das Fischfleisch, entwickeln sich zu Metazerkarien und werden im Gewebe enzystiert. Der Zyklus beginnt von neuem nach oraler Aufnahme der Metazerkarien im rohen oder ungenügend gekochten Fleisch von Süßwasserfischen. Außer dem Menschen dienen auch Karnivoren als Reservoirwirte.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Schwere der aus einer Infektion resultierenden Erkrankung hängt von der Anzahl der parasitierenden Würmer ab. Die Opisthorchiasis gilt als Risikofaktor für die Entstehung eines Cholangiokarzinoms.

Erkrankung

Opisthorchiasis

Synonym(e)

Clonorchiasis.

Inkubationszeit

Die Präpatenzzeit, die Zeit zwischen Infektion mit dem Erreger und dem Nachweis der Vermehrungsprodukte, beträgt 4 Wochen, jedoch erscheinen die Krankheitssymptome erst lange nach der Infektion (oft viele Jahre später).

Leitsymptome

Leber- und Gallengangsfunktionsstörungen.

Symptome

Variablen Fieber, hepato-cholangitische Symptome mit Hepatomegalie, Leukozytose, Schmerzen im Oberbauch und Durchfall treten auf. Während der akuten Phase sind abdominaler Schmerz, Übelkeit, Diarrhoe und Eosinophilie typische Symptome. Bei chronischen Infektionen können Cholangitis, Cholelithiasis und Pankreatitis auftreten. Die Komplikationen können zum tödlichen Ausgang führen.

Pathophysiologie

Zu den histopathologischen Veränderungen in den Gallengängen zählen eine Hyperplasie der Mukosa und eine periduktale Fibrose mit persistierender duktaler Dilatation. Die meisten pathologischen Manifestationen ergeben sich durch die Entzündung und die intermittierende Zerstörung der inneren Wand der Gallengänge.

Immunantwort

Die Immundiagnostik spielt für den parasitologischen Nachweis keine Rolle, Antikörper lassen sich jedoch im Patienten nachweisen. Eine ausreichende Immunantwort gegen Leberegelbefall kann sich offenbar nicht entwickeln.

Differenzialdiagnose

Es muss zwischen akutem und chronischem Stadium unterschieden werden. Im akuten Stadium muss differenzialdiagnostisch an andere fieberhafte Erkrankungen und/oder andere Helminthosen (z. B. Paragonimiasis, Fasziole) gedacht werden. Im chronischen Stadium können die Symptome denen anderer Parasitosen (z. B. Amöbenleberabszess) oder anderer Organerkrankungen (z. B. Cholelithiasis) ähneln.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Unfixierter Stuhl, Gallen- und Duodenalsaft.

Diagnostische Verfahren

Der Nachweis der Eier erfolgt im aufkonzentrierten Stuhl (nach Formalin-Äther-Sedimentation) oder in Gallenflüssigkeit/Duodenalsaft. Auch histopathologisch können Eier und adulte Würmer nachgewiesen werden. Radiologische Befunde im CT, Ultraschall oder Cholangiogramm sind charakteristisch bei Infizierten in endemischen Regionen. Adulte Würmer von *O. sinensis* sind in mittelgroßen oder kleinen intrahepatischen, gelegentlich auch in extrahepatischen Gallengängen zu finden. Eine geringe Anzahl von Eiern kann unentdeckt bleiben. Molekulardiagnostische Verfahren zur Differentialdiagnose und zur Verbesserung der Diagnostik können hilfreich sein.

Befund / Interpretation

Der Nachweis der Wurmeier im Stuhl ist diagnostisch beweisend.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Opisthorchiasis kann medikamentös mit Praziquantel oder Albendazol behandelt werden. Die adulten Würmer können durch chirurgische Eingriffe entfernt werden.

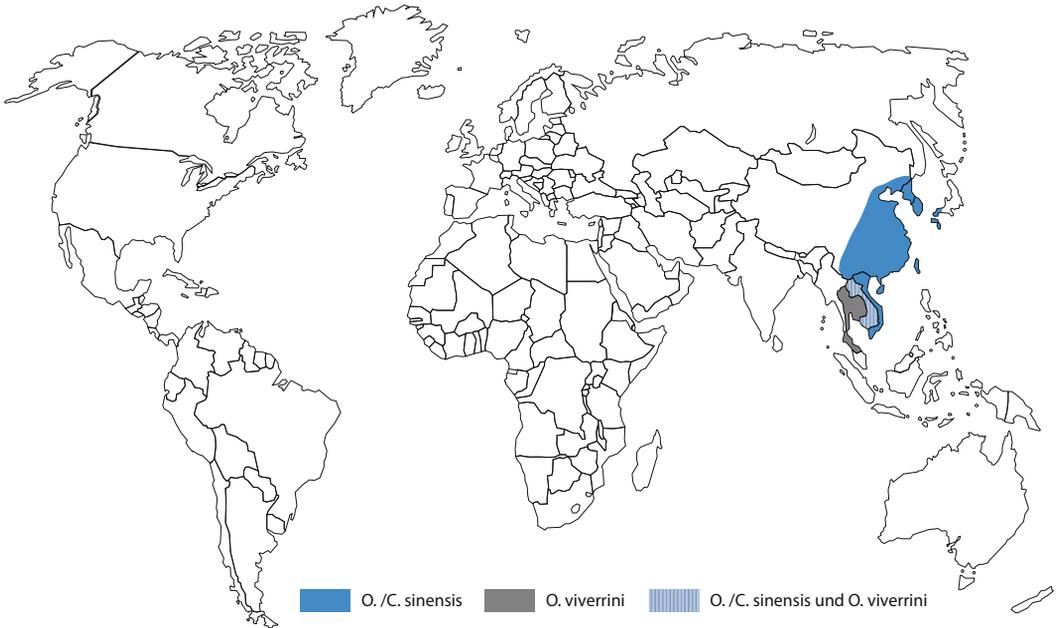
Resistenz

Ist nicht bekannt, wird aber zunehmend diskutiert

Epidemiologie

Verbreitung

Der chinesische Leberegel ist in Fluss- und Binnenseengebieten im asiatischen Raum verbreitet, vorwiegend in Thailand, China, Taiwan, Korea, Vietnam und Japan (► Abb. 1). Die Zahl der mit Opisthorchis spp. infizierten Personen wird mit 17 Millionen (*O. sinensis*: 7 Mio; *O. viverrini*: 9 Mio; *O. felineus*: 1,2 Mio) geschätzt. Etwa 350 Millionen Menschen sind infektionsgefährdet. Die Opisthorchiasis ist trotz ihrer geringen Bekanntheit weltweit die dritthäufigste Wurmerkrankung. Endemische Gebiete gibt es in Asien besonders in Korea, China, Taiwan und in Vietnam. Opisthorchiasis-Fälle wurden auch aus nicht endemischen



■ **Abb. 1.** Verbreitungsgebiet von *Opisthorchis sinensis* und *Opisthorchis viverrini*

Regionen (besonders aus den USA berichtet). Die Infektion betraf asiatische Immigranten und war durch den Import von nicht ausreichend aufbereiteten oder ungekochten Süßwasserfischen, die die Metazerkarien beherbergen, verursacht.

Wirtsbereich / Reservoir

Wasserschnecken und Süßwasserfische dienen als Zwischenwirte. Endwirte sind fischfressende Säugetiere und Menschen.

Risikogruppen

Ein Infektionsrisiko haben Menschen, die sich in den endemischen Gebieten von rohem oder unzureichend gekochtem oder gebratenem Fisch ernähren.

Transmission / Vektoren

Die Spezies *Opisthorchis felineus* und *O. viverrini* infizieren Katzen und Hunde als definitive Wirte. Die Übertragung erfolgt bei allen Opisthorchiasis-Erregern durch orale Aufnahme von Metazerkarien in roh oder in unzureichend vorbereiteten (geräucherten oder gesalzenen) Süßwasserfischen.

Prävention / Impfstoffe

Durch das vollständige Braten oder Kochen von Süßwasserfischen oder die Lagerung von Fischen im Tiefkühlfach für 5 Tage wird die Infektion vermieden.

Ausbruchsmangement

Präventionsmaßnahmen bestehen in der Elimination

bzw. dem Verzicht auf rohen oder nicht ausreichend gekochten Fisch. Bei infizierten Personen sollte die Eiausscheidung durch wiederholte Chemotherapie unterbunden werden. Weiterhin sind Gesundheitserziehung und Aufklärung wichtige Maßnahmen zur Eindämmung der Krankheit. Eine adäquate Entsorgung der Fäkalien muss gewährleistet sein, um die Kontamination der Gewässer und Fischteiche in den Verbreitungsgebieten zu reduzieren bzw. zu vermeiden.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren existieren nicht. Alle parasitologischen und tropenmedizinischen Einrichtungen haben ausreichend Expertise.

Web-Adressen

- <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/clonorchiasis.htm>

Schlüsselliteratur

1. Hong ST (2003) Clonorchis sinensis. International Handbook of Foodborne Pathogens. In: Miliotis DM & Bier JW (eds), pp 581–592
2. Mahmoud AAF (1993) Tropical and Geographical Medicine, 2nd edn. Companion Handbook, McGraw-Hill, INC, Health Professions Division
3. Stitaya S (1998) Opisthorchiasis-Clonorchiasis. Encyclopedia of Immunology (2nd edn.): 1879–1881
4. Sithithaworn P, Haswell-Elkins M (2003) Epidemiology

- of *Opisthorchis viverrini*. Review. Acta Tropica 88:187–194
5. Upatham ES, Viyanant V (2003) *Opisthorchis viverrini* and *Opisthorchiasis*: a historical review and future perspective. Acta Tropica 88:171–176
 6. Wyckoff DE (1958) Studies on *Clonorchis sinensis*. III. The host-parasite relations in the rabbit and observations on the relative susceptibility of certain laboratory hosts. J Parasitol 44:461–466

Leberzellkarzinom

- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)

Legionärskrankheit

- ▶ Legionella

Legionella

JOACHIM J. BUGERT

Erreger

Erregerspezies

Legionella ssp.: 48 *Legionella*-Spezies und 70 Serogruppen wurden bisher beschrieben. Davon gelten *L. bozemanii*, *L. dumoffii* und *L. micdadei* als mäßig humanpathogen und *L. anisa*, *L. ainhelensis*, *L. israelensis*, *L. birminghamensis*, *L. jordanis*, *L. oakridgensis*, *L. maceachernii*, *L. tusconensis*, *L. wadsworthii*, *L. feelei*, *L. gormanii*, *L. longbeachae* und *L. hackeliae* als selten humanpathogen. *L. pneumophila* (Serogruppen 1–14) ist mit einem Anteil von 90 % bei akuten Erkrankungen die wichtigste humanpathogene Spezies, wobei die Serogruppen 1, 4, und 6 am häufigsten nachgewiesen werden.

Taxonomie

Reich: Bacteria; Phylum: Proteobacteria; Klasse: Gamma Proteobacteria; Ordnung: Legionellales; Familie: Legionellaceae; Genus: *Legionella* (Brenner et al. 1979)

Historie

Legionellen wurden erstmals nach einer Epidemie unter Angehörigen der Pennsylvania American Legion während der Zweihundertjahrfeier der Vereinigten Staaten von Amerika 1976 in Philadelphia charakterisiert (221 Fälle, 34 mit letalem Ausgang). Legionellen wurden bei Erkrankten und im Klimakontrollsystem ihres Hotels nachgewiesen. Die Betroffenen entwickelten eine hoch kontagiöse und letale Form der Legionellose mit pneumonischen Infiltraten. Bei retrospektiven Untersuchungen wurde eine 1968 in Pontiac/USA aufgetretene fieberige, apneumonische Infektion bei 144 Personen (keine Todesfälle) nachträglich als

Legionellenerkrankung erkannt und als „Pontiac-Fieber“ bezeichnet. Es stellte sich zudem heraus, dass Legionellen bereits 1943 von Tatlock (1944) bei einem US-Soldaten mit respiratorischen Symptomen isoliert und als „rickettsienartige Organismen“ bezeichnet worden waren.

Morphologie

Legionellen sind schwach gramnegativ färbende, aerobe, fakultativ intrazelluläre, nicht sporenbildende Bakterien mit monopolarer Begeißelung (Expression temperaturabhängig), die bei der primären Isolation L-Cystein und Eisen(III)-Ionen im Nährmedium benötigen. In der Umwelt bevorzugen frei lebende Legionellen deswegen die Gesellschaft autotropher Mikroorganismen, wie Eisen-Mangan-Bakterien oder existieren als intrazelluläre Parasiten frei lebender Amöben. Original-Isolate zeigen im Grampräparat kurze Stäbchen (Kokkobazillen) mit einer Größe von $0,3\text{--}0,9 \times 1,5\text{--}2 \mu\text{m}$. Legionellen ändern in Kultur auf BCYE α -Agar ihre Morphologie: Im Grampräparat finden sich pleomorphe Filamente mit Längen zwischen 2 und 20 μm . Legionellen in Kultur erscheinen als langsam wachsende, Gelatinase-, Urease- und Nitratase-negative, Oxidase- und Katalase-positive Nonfermenter.

Genom

Zirkuläre DNA von 3.397.754 bp Länge. Die komplette Genomsequenz von *Legionella pneumophila* subsp. *pneumophila* str. *Philadelphia 1* ist bei der GenBank unter der Zugangsnummer AE017354 deponiert.

Vermehrung

Legionellen vermehren sich in offenen Gewässern und Leitungswasser bei Temperaturen zwischen 30 und 50 °C. Die Vermehrung unter extremen Bedingungen in chloriertem Leitungswasser und Heißwasser wird vermutlich durch Endosymbiose mit frei lebenden Acantamoeben und Naeglerien (Rowbottom, 1985) und Überleben in deren Dauerformen (Amöbenzysten) ermöglicht. Im infizierten menschlichen Wirt vermehren sich Legionellen fakultativ intrazellulär in nicht aktivierten Makrophagen. Legionellen werden durch Pseudopodien-Phagozytose in die Fressvakuolen von nicht aktivierten Makrophagen internalisiert und überleben in nicht mit Lysosomen fusionierenden Vakuolen. In Kultur wachsen Legionellen aerob bei Raumtemperatur in BCYE α -Agar innerhalb von 2–7 Tagen als glatte graue konvexe Kolonien mit granulärer Feinstruktur (rau).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Legionella-Infektionen werden in vier Krankheitskategorien unterteilt: 1. Subklinische Infektion, 2. Epidemische, nichtpneumonische Erkrankung (Pontiac-Fieber), 3. Pneumonie, 4. Extrapulmonale Entzündung. Legionellenpneumonie geht, besonders bei der

Entwicklung einer nekrotisierenden Alveolitis, mit einer Mortalität bis 80 % einher. Ein letaler Ausgang wird oft bei systemisch Immungeschwächten wie Alkoholikern und HIV-Erkrankten beobachtet. *Legionella pneumophila* benutzt ein Typ-IVB-Sekretionssystem, auch bekannt als Icm/Dot, um Exotoxine/Effektorproteine in die Wirtszelle zu injizieren. Exotoxine, wie beispielsweise Hämolyse und eine 39-kDa-Metalloprotease sind zytotoxisch in Zellkultur. Enzyme, wie legionellenspezifische Proteasen und Lipasen, spalten Surfactant. Zytotoxizität und proinflammatorische Aktivität scheinen bei der Pathogenese eine Rolle zu spielen. Achtzig Prozent der humanpathogenen Legionellenstämme kodieren β -Laktamasen. Die Antigenvariabilität der Legionellen zeigt sich im Vorhandensein multipler Serogruppen.

Erkrankungen

1. Pontiac-Fieber

Synonym(e)

WHO International Statistical Classification of Diseases (ICD): ICD-10
A48 Other bacterial diseases, not elsewhere classified.
A48.2 Nonpneumonic Legionnaires' disease (Pontiac fever).

Inkubationszeit

1–2 Tage.

Leitsymptome

Husten, Schnupfen.

Symptome

Diese Form der Legionelleninfektion ist gekennzeichnet durch Selbstlimitierung und Abwesenheit von pneumonischen Infiltraten in der Lunge. Symptome sind Fieber, Malaise, Myalgien und Husten im Sinne eines nicht spezifischen Erkältungssyndroms. Pontiac-Fieber ist eine Form der Legionellose zwischen subklinischer Manifestation und Pneumonie.

Immunantwort

Humoral, Schutzwirkung unklar. Antikörper erscheinen erst in der zweiten Krankheitswoche postakut und verschwinden schnell. Keine Dauerimmunität.

Differenzialdiagnose

Andere Erkältungserkrankungen.

2. Legionellen-Pneumonie

Synonym(e)

WHO International Statistical Classification of Diseases (ICD): ICD-10
A48 Other bacterial diseases, not elsewhere classified.
A48.1 Legionnaires' disease.

Inkubationszeit

2–14 Tage.

Leitsymptome

Interstitielle Pneumonie mit geringen bis ausgedehnten Verschattungen, meist einseitig, gleichzeitig Diarrhoe und Konfusion.

Symptome

Diese Manifestationsform der Legionellenerkrankung war die beim Originalausbruch in Philadelphia 1976 beobachtete und wurde deswegen als Legionärskrankheit bezeichnet. Die Erkrankung beginnt abrupt mit hohem Fieber, Malaise, Myalgie und Kopfschmerzen und unproduktivem Husten. Sputum zeigt keine spezifischen Erreger. Konfusion und Diarrhoe werden als Begleitsymptome beschrieben. Der unproduktive Husten zeigt eine atypische Pneumonie an, die von anderen atypischen pneumonischen Erkrankungen (Mykoplasmen/Chlamydien-, Virusinfektionen) differenziert werden muss.

Pathophysiologie

Beteiligung von Leber, Niere, Magen, Darm vermutlich durch Exotoxinwirkung. Metastatische Infektion führt zu Pleuraempyem, Perikarditis, Endokarditis, Pankreatitis, Pyelonephritis, Peritonitis, Zellulitis, Leberabszess, gastrointestinalen Abszessen und Infektionen von intravaskulären Prothesen. Nicht infektiöse Komplikationen sind Hautexantheme, Enzephalitis, Arthritis, akutes Nierenversagen und Myoglobinurie. In fatalen Fällen werden oft Lungenabszesse gesehen. Der Krankheitsverlauf ist protrahiert und die Abheilung langwierig.

Immunantwort

Humoral, Schutzwirkung unklar. Antikörper erscheinen erst in der zweiten Krankheitswoche postakut und verschwinden schnell. Keine Dauerimmunität.

Differenzialdiagnose

Atypische Pneumonie: virale Pneumonien, Mykoplasmen-, Chlamydienpneumonie.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Respiratorische Sekrete wie BAL, Bronchialsekret, Trachealsekret, Sputum, Lungenbiopsien, Pleuraflüssigkeit, Urin, Serum, Blutkulturen. Etwa 38 % der Patienten mit schwerer Pneumonie haben Legionella-positive Blutkulturen.

Diagnostische Verfahren

Indikation: Pneumonie, Verdacht auf Legionellose. Kultur (1 Woche), Antigennachweis (4 Stunden) und PCR (1 Tag) von Sputum und anderen respiratorischen Sekreten sowie Urin; Antikörper-Nachweis im Serum (1–5 Tage). Klassischer Nachweis durch Isolierung in Kultur: Buffered-Charcoal-Yeast-Extract-Agar mit Hefeextrakt, L-Cysteine, Eisen und α -Ketoglutaraten (BCYE α -Agar). Zusatz von Aktivkohle reduziert

Superoxidradikale im Medium nach Lichtexposition. Wegen konkurrierender Atemwegskeime werden Kulturen mit Antibiotikazusatz eingesetzt. Alternativ kurzes Erhitzen des Inokulationsmaterials auf 60 °C. Antigen Schnelltest: Der ELISA-Antigennachweis aus dem Urin ist sensitiver als die Kultur. Der ELISA-Schnelltest hat eine Sensitivität von 95 % und eine Spezifität von 95 %. Der BINAX-now-legionella-Urinary-Antigen-Test ist ein Kassetten-Schnelltest zum Nachweis von Legionellen-Antigen aus 5 ml Urin. Die Antigen Schnelltests erkennen nur das Legionellen-Serovar 1 und sind deswegen für Screeninguntersuchungen nicht geeignet. Die Legionellen-PCR aus allen Untersuchungsmaterialien ist die sensitivste und spezifischste Untersuchungsmethode. Dokumentation einer Serokonversion: Die Serologie ist nur moderat sensitiv und spezifisch, Serum ist jedoch leicht zu gewinnen und milde oder asymptomatische Infektionen werden ebenfalls erkannt. IgG und IgM sollten immer als gepaarte Seren getestet werden. Das Konvaleszenzserum soll nicht früher als 6 Wochen nach der Infektion gewonnen werden. Der Antigen-Nachweis im Urin und die PCR aus respiratorischen Sekreten stellen bei Verdacht auf akute Legionelleninfektion die Diagnostik der Wahl dar.

Befund / Interpretation

Ergebnisse sind immer im Zusammenhang mit der Klinik zu beurteilen. Antibiogramm wenig richtungweisend wegen intrazellulärem Wachstum.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Erythromycin. Andere Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Azithromycin), Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Chinolone wurden erfolgreich eingesetzt. Zusatz von Rifampicin in schweren Fällen. Da T-Lymphozyten infizierte Makrophagen zur Abwehr von *Legionella pneumophila* als intrazellulärem Erreger aktivieren, ist Kortison relativ kontraindiziert.

Resistenz

Das Therapieversagen mit β -Laktam-Antibiotika, einschließlich Breitspektrum-Cephalosporinen, und Aminoglykosiden ist ein Hinweis für die Legionellen-diagnose.

Epidemiologie

Verbreitung

Legionellosen treten meist sporadisch, manchmal in kleinen Epidemien und häufiger in den Sommermonaten auf. In Deutschland gibt es seit 2001 (Meldepflicht IfSG) sero-/epidemiologische Daten zu Legionellenerkrankungen: Inzidenz ca. 6 Fälle pro 1 Million Einwohner. Vermutlich werden bis zu 4 % aller Pneumonien von Legionellen verursacht. Da nicht alle Legionellosen erkannt werden, insbesondere bei leichter Symptomatik, ist von einer hohen Untererfassung aus-

zugehen. Das Pontiac-Fieber ist vermutlich 10-mal häufiger als die Legionellenpneumonie.

Wirtsbereich / Reservoir

Umweltkeim, frei lebende Amöben, Mensch, Wasserversorgungsanlagen und Kühlsysteme. Legionellen findet man weltweit in niedriger Keimzahl in Erd- und Gewässerproben. Sie vermehren sich schlecht in kaltem Wasser. Mit Legionellen kontaminiertes Trinkwasser ist daher die Ausnahme. Legionellen leben in Endosymbiose mit frei lebenden Amöben und gelangen von kalten Oberflächengewässern in Warm- und Heißwassersysteme von menschlichen Wohneinrichtungen, die für sie ideale Wachstumstemperaturen zwischen 30 und bis 49 °C bieten und in denen sich bei hohen Keimzahlen symbiotische Gesellschaften und Biofilme ausbilden. Aus solchen Biofilmen ausgeschwemmte Legionellen stellen ein Infektionsrisiko für in kontaminierten Wohneinrichtungen lebende Menschen dar.

Risikogruppen

Bekannte Risikofaktoren sind fortgeschrittenes Alter, Nikotin- und Alkoholabusus, chronische Lungen- oder Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus oder die Therapie mit Immunsuppressiva (z. B. nach Transplantationen).

Transmission / Vektoren

Hauptsächlich aerogen durch Aerosole (bis zu 6 km), die an Wasserhähnen, in Duschen oder durch Luftbefeuchter entstehen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt. Die Übertragung durch frei lebende Amöben als Vektoren wird untersucht.

Prävention / Impfstoffe

Kein Impfstoff. Expositionsprophylaxe: Legionellen-Keimfreiheit im Wasserkreislauf (Klimaanlagen, Wasserversorgung) sensitiver Einrichtungen: Schulen, Unterkünfte, Arbeitsstätten, Krankenhäuser. Es gibt keine Untersuchungspflicht in der Trinkwasserverordnung und keinen Grenzwert für Legionellen. Dies ist vermutlich auf bestehende Unklarheiten über die infektionsrelevante Dosis zurückzuführen (1.000 KBE–1.000.000 KBE/l). Die Keimbelastung pro Liter Wasser wird in den Empfehlungen der DVGW (Regelwerk W 551 der Deutschen Vereinigung des Gas- und Wasserfachs DVGW) als „Kontamination“ bei 1.000–10.000 KBE/l, „hoch kontaminiert“ (10.000–100.000 KBE/l) und „extrem hoch kontaminiert“ (> 100.000 KBE/l) angegeben. Es wird empfohlen, kontaminierte Systeme zu sanieren oder bei geringer Keimbelastung regelmäßig zu untersuchen. Sanierung durch Wassererhitzung auf > 70 °C und ggf. Einsatz von Mikrobiziden.

Ausbruchmanagement

Schnelle Erkennung und Sanierung der Infektionsquelle.

Meldepflicht

Nach § 7 Abs. 1 IfSG ist der direkte oder indirekte Nachweis einer akuten Infektion durch *Legionella* sp. meldepflichtig. Zur Meldung verpflichtet ist der Leiter der Untersuchungsstelle, in der der Nachweis geführt wurde.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums der TU Dresden, Fiedlerstraße 42, 01307 Dresden: http://www.tu-dresden.de/medimmh/konsiliarlabor_legionellen.html

Web-Adressen

- European Working Group for Legionella Infections (EWGLI) <http://www.ewgli.org/>
- Regelwerk W 551 der Deutschen Vereinigung des Gas- und Wasserfachs DVGW: <http://www.dvgw.de/service/>

Schlüsselliteratur

1. Brenner DJ, Steigerwalt AG, Mcdade JE (1979) Classification of the Legionnaires' disease bacterium: *Legionella pneumophila*, genus novum, species nova of the family Legionellaceae, familia nova. *Annals of Internal Medicine* 90:656–658
2. Tatlock H (1944) A Rickettsia-like organism recovered from guinea pigs. *Proc Soc Exp Biol Med* 57:95–99

Leishmaniasis

- ▶ Leishmanien

Leishmanien

MARIJA STOJKOVIC, THOMAS JUNGHANSS

Erreger

Erregerspezies

L. donovani, *L. infantum*, *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica* in der „alten“ Welt
L. chagasi, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. brasiliensis*, *L. panamensis*, *L. peruviana* in der „neuen“ Welt

Taxonomie

Ordnung: Trypanosomatida; Gattung: *Leishmania*

Historie

Kenntnisse von den Leishmaniasen hatten bereits die präkolumbianischen Inkas. Sie ließen für den Koka-Anbau im Tiefland östlich der Anden Gefangene arbeiten, da sie um die Gefahr der mukokutanen Leishmaniasis offensichtlich wussten.

Britische Ärzte im 19. Jahrhundert in Indien kannten die viszerale Leishmaniasis unter dem Namen Kala-Azar und Dumdum-Fieber. W. B. Leishman („Leishman's bodies“) und C. Donovan (*L. donovani*, Verursacher der viszeralen Leishmaniasis) publizierten unab-

hängig voneinander 1903 ihre Entdeckung des Erregers.

Die Leishmaniasis der alten Welt oder „Orientbeule“ war lange regional bekannt unter Namen wie „Delhi boil“, „Aleppo boil“. Der Erreger dieser Leishmaniasis wurde 1898 von dem Russen P. F. Borovsky beschrieben, die Entdeckung wird jedoch meist J. H. Wright (1903) zugesprochen, weil Borovsky's Publikation außerhalb Russlands anscheinend nicht bekannt war.

Die mukokutane Form der Leishmaniasis wurde erstmals 1909 von A. Carini und V. Paranhos in Brasilien beschrieben. Phlebotomen wurden bereits 1911 als Vektoren der Leishmaniasen vermutet, dies wurde jedoch erst 1941 bewiesen.

Morphologie

Die so genannte amastigote Form des Parasiten findet sich in Zellen des retikuloendothelialen Systems des vertebralen Wirtes. Sie ist rund oder oval, misst 2–6 µm im Durchmesser und besitzt kein herausragendes Flagellum. Neben dem Kern enthalten die Amastigoten den Kinetoplasten (mitochondriale DNA enthaltende längliche Struktur), diese färben sich in der Giemsa-Färbung tief an, was dem Organismus seine charakteristische Erscheinung gibt. Die so genannte promastigote Form findet sich in der Sandfliege und im Kulturmedium. Sie besitzt ein anteriores Flagellum.

Genom

Das Genom von *Leishmania major* ist sequenziert und wurde 2005 publiziert.

Vermehrung

Die amastigote Form wird von der weiblichen Sandfliege aus dem Blut oder Gewebe der Säugetierwirte aufgenommen, dort findet die Transformation in die infektiöse promastigote Form statt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Nach der Inokulation durch Sandfliegen binden die promastigoten Formen an Makrophagen der Haut, werden opsoniert, in die Zelle aufgenommen und vermehren sich dort in Vakuolen. Die angeborene Resistenz beruht auf der Fähigkeit der Makrophagen, die intrazellulär gelegenen Leishmanien durch NO-Produktion abzutöten. Der Parasit hat jedoch die Fähigkeit entwickelt, durch spezifische Inhibition diese Gefahr abzuwenden und kann sich so intrazellulär vermehren.

Der Erkrankungsverlauf wird bestimmt durch den Grad der Suppression der zellulären Immunität gegenüber Leishmanien-Antigenen. Erworbene Immunität wird über Makrophagen und dendritische Zellen, die Leishmanien-Antigene an T-Lymphozyten präsentieren, eingeleitet. Es resultiert entweder eine wirksame zelluläre (TH1-Muster) oder eine ineffektive humorale Immunantwort (TH2-Muster). Die effektive TH1-Antwort führt zu einer Aktivierung der Makro-

phagen, während die TH2-Antwort die Makrophagen bzgl. ihrer Fähigkeit, Leishmanien abzutöten, inhibiert. Die zelluläre Immunantwort des Wirtes bestimmt die Ausprägung der Erkrankung (klinisch – subklinisch, viszeral – kutan – mukokutan etc.).

Pathogenität und Virulenz unterscheiden sich vor allem bei den Erregern der kutanen und mukokutanen Leishmaniasen. Hervorzuheben ist unter den altweltlichen Arten *L. major*. Dieser Erreger ist unter den kutanen Leishmaniasen besonders virulent und für die meisten Nekrosen verantwortlich. Unter den neuweltlichen ist *L. brasiliensis* besonders virulent, metastasiert auf dem Blutweg und kann noch nach Jahren Nekrosen und schwere Gewebszerstörungen an von der Inokulationsstelle entfernten Orten (z. B. Nasenknorpel) hervorrufen.

Die viszerale Leishmaniasis ist eine Erkrankung, die in erster Linie das retikuloendotheliale System betrifft. Durch zirkulierende parasitierte Makrophagen disseminiert die Infektion und etabliert sich in erster Linie im Knochenmark, sowie in Milz und Leber.

Erkrankungen

1. Viszerale Leishmaniasis (VL)

Synonym(e)

Kala-Azar.

Inkubationszeit

Wochen bis Monate (mit einer maximalen Streubreite von 10 Tagen bis 2 Jahre).

Leitsymptome

Fieber.

Symptome

Subklinische Verläufe und Spontanheilungen sind bei *Leishmania-infantum*-Infektionen (Mittelmeerraum) und bei *Leishmania-chagasi*-Infektionen (Südamerika) häufiger als klinisch manifeste Erkrankungen. *Leishmania-donovani*-Infektionen verlaufen dagegen meist klinisch und weisen eine hohe Mortalität auf.

Der Erkrankungsbeginn ist schleichend oder abrupt. Die Erkrankungsscheinungen bei Diagnosestellung hängen von der Laufzeit ab. Sie bestehen meist aus Fieber, abdominellen Beschwerden im Zusammenhang mit einer Hepato- und Splenomegalie und Kachexie. Das Fieber kann intermittierend, remittierend mit 2 Fieberspitzen im Tagesverlauf oder kontinuierlich sein. Bei fortgeschrittener viszeraler Leishmaniasis sind sekundäre bakterielle Infektionen häufig. Tödliche Verläufe sind meist durch Pneumonie, Sepsis, Tuberkulose, Dysenterie oder Masern bedingt und können auch aus der schweren Malnutrition, Anämie oder hämorrhagischen Komplikationen resultieren.

Bei krankheitsbedingter (HIV) oder iatrogenen Immunsuppression kann die viszerale Leishmaniasis erst Jahre nach Exposition auftreten. Im Rahmen von

AIDS ist bei sehr niedriger CD4-Zellzahl ein atypischer Krankheitsverlauf häufig.

Laborveränderungen der VL beinhalten Anämie, Leukopenie und/oder Thrombopenie (bzw. Panzytopenie) und Hypergammaglobulinämie.

Nach erfolgreicher Behandlung einer durch *L. donovani* verursachten VL kann es zu einem nodulären oder hypopigmentiert-fleckförmigen Hautausschlag kommen, der so genannten dermalen Post-Kala-Azar-Leishmaniasis.

Differenzialdiagnose

Malaria, Typhus abdominalis, Miliartuberkulose, Leukämien und Lymphome.

2. Kutane Leishmaniasis (CL)

Synonym(e)

Orientbeule, Delhi-Beule, Aleppo-Beule.

Inkubationszeit

Tage bis Monate.

Leitsymptome

Nicht schmerzhaftes, nicht abheilendes, bzw. größer werdendes Hautulkus.

Symptome

Das Ulkus befindet sich aus offensichtlichen Gründen (Stich der Sandfliege) meist an unbedeckten Körperstellen. Die „typischen“ Ulzera sind singulär oder multipel, umschrieben, flachbasig, schmerzlos und besitzen einen Randwall. Sie entwickeln sich innerhalb von Wochen aus Papeln. Die Spontanheilung innerhalb von Monaten ist die Regel.

Differenzialdiagnose

Hautgeschwüre anderer Ursachen (z. B. bakteriell, maligne).

3. Mukokutane Leishmaniasis (MCL)

Synonym(e)

Uta, Espundia.

Inkubationszeit

Tage bis Monate.

Leitsymptome

Nicht schmerzhaftes, nicht abheilendes, bzw. größer werdende Ulzera an Haut und Schleimhäuten.

Symptome

Hier ist die Besonderheit, dass Läsionen entfernt von der Inokulationsstelle auftreten, einschließlich der Schleimhäute im Nasenrachenraum.

Differenzialdiagnose

Sarkoidose, Syphilis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blut, Knochenmark, Milz-, Lebergewebe (VL), Gewebe aus dem Randbereich von Ulzera (CL, MCL).

Diagnostische Verfahren

Viszerale Leishmaniose

Serologie: Enzym-linked Immunosorbent Assays (ELISA), immunchromatographischer „dipstick“-Test auf der Basis des rekombinanten rk39-Antigens, Immunfluoreszenzantikörpertest (IFAT), Direkter Agglutinationstest (DAT). Die Sensitivität der Serologie beträgt > 90 %. Bei HIV-infizierten Personen können bei klinisch manifester VL in Abhängigkeit vom HIV-Stadium keine Antikörper mehr nachweisbar sein. Nur ca. 50 % der HIV-infizierten Patienten mit VL weisen in der serologischen Routine-Diagnostik positive Resultate auf.

Die Problematik der serologischen Diagnostik der VL liegt in der Spezifität der zur Verfügung stehenden Testsysteme und in der Tatsache, dass asymptomatisch Infizierte und Therapierte über lange Zeit positive serologische Resultate aufweisen (serologische Narbe).

Direkter Parasitennachweis: Der direkte Parasitennachweis wird geführt aus:

- Aspirat der Milz, der Leber oder des Knochenmarks: Färbung der Ausstriche mit Giemsa-, Wright- oder Leishman-Farbstoff (Sensitivität: Milz > 95 %, Leber oder Knochenmark 70–85 %),
- venösem Blut: fluoreszenzmikroskopischer Nachweis der Leishmanien in der Buffy-Coat-Schicht (Sensitivität bis 70 %; das Immundefizit von AIDS-Patienten hat zur Folge, dass periphere Monozyten mit höherer Wahrscheinlichkeit als bei Immunkompetenten parasitiert sind. Es sind deshalb besonders hohe Sensitivitäten zu erwarten),
- Inokulation von Biopsat in geeignetes Nährmedium und Kultivierung. Mikroskopisch sichtbare bewegliche Promastigotenzellen sind bei positiven Kulturen innerhalb von 2 Wochen zu erwarten. Durch den Kultivierungsschritt kann die Sensitivität weiter erhöht werden.

PCR-basierte Diagnostik: Die PCR-basierte Diagnostik ist prinzipiell den konventionellen Techniken, Mikroskopie und Kultur, in Geschwindigkeit, Sensitivität und Spezifität überlegen. Abhängig vom Labor, der Herkunft der Proben, der Probenverarbeitung, der Wahl der PCR-Primer variieren Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Protokolle jedoch stark. Bisher ist nur das Protokoll des Walter Reed Army Instituts offiziell zugelassen (durch das College of American Pathology). Insgesamt betrachtet, ist daher bei den heute fast ausschließlich zur Verfügung stehenden „In-house“-Protokollen Vorsicht in der Bewertung der Resultate geboten. Eine Standardisierung und Optimierung der Leishmanien-PCR-Diagnostik ist dringend erforderlich.

Diagnostik zur Erfassung des Erkrankungsmaßes: Blutbild, plasmatische Gerinnung, Leberwerte, Eiwweißelektrophorese, Ultraschall des Abdomens. Bei fortgeschrittenem, kompliziertem Verlauf: Diagnostik sekundärer bakterieller Infekte (Pneumonie, Tuberkulose, Dysenterie).

Der Leishmanin-Hauttest ist bei Patienten mit akuter viszeraler Leishmaniose negativ und spielt keine Rolle in der Diagnostik der VL.

Kutane und mukokutane Leishmaniosen

Serologie: Die Sensitivität ist insbesondere bei der kutanen Leishmaniose gering.

Direkter Parasitennachweis: Entnahme aus dem Wundrand durch Biopsie oder Aspiration. Färbung, Kultur wie oben.

Speziesdifferenzierung: Die Speziesdifferenzierung mithilfe der DNA-Hybridisierung ist bei den amerikanischen Leishmaniosen wichtig, um das Risiko bzgl. einer mukösen Verlaufsform zu beurteilen.

Intrakutantest (Leishmanintest): Der Test beruht auf der verzögerten Hypersensitivitätsreaktion und ist bei der kutanen und mukokutanen Leishmaniose ab dem Krusten- bzw. ulzerativen Stadium bei über 90 % der Patienten positiv. Die Spezifität beträgt um 95 %.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Viszerale Leishmaniose

- Liposomales Amphotericin B (AmBisome®): Gehört zu der Gruppe der lipidassoziierten Amphotericine. Diese werden von Makrophagen aufgenommen, die damit Amphotericin B direkt an den Ort der Infektion bringen. Es werden sehr hohe Spiegel in Leber und Milz erzielt. Ihre Toxizität ist im Vergleich zu Amphotericin B geringer. Legt man Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil als Kriterien zu Grunde, ist das liposomale Amphotericin B derzeit das beste Medikament zur Behandlung der VL. Ein Problem ist der Preis.
- Miltefosin: Mit diesem Medikament, das ursprünglich zur Krebsbehandlung entwickelt wurde, steht die erste oral einnehmbare Substanz zur Behandlung der VL, CL und MCL zur Verfügung.
- Fünfwertige Antimone (Natrium Stibogluconat [Pentostam®] enthält 100 mg SbV/ml, Meglumin Antimoniat [Glucantime®] enthält 85 mg SbV/ml). Die Toxizität ist mit der kumulativen SbV-Dosis assoziiert. Myalgien, Arthralgien, Übelkeit, abdominale Symptomatik (möglicherweise hinweisend auf eine Pankreatitis), Hepatitis, Kopfschmerzen, reversible periphere Neuropathie, Reizleitungsstörungen am Herzen.
- Paromomycin: Diese Substanz wurde zunächst zur lokalen Therapie der CL-kutanen Leishmaniose eingesetzt und steht jetzt für die parenterale Behandlung der VL zur Verfügung, ist bisher jedoch nur in Indien zur VL-Therapie registriert.

- Orales Amphotericin B: die vielversprechende orale Form des Amphotericin B wird derzeit in Phase-I-Studien getestet.

HIV-Patienten: Liposomales Amphotericin B hat eine initial hohe Heilungsrate (100 %) im Vergleich zu Antimonpräparaten (50 %), dennoch kommen auch hier Rezidive vor. Es werden Rezidivprophylaxen verabreicht.

Kutane und mukokutane Leishmaniasen

Befinden sich die Läsionen der altweltlichen kutanen Leishmaniasis an kosmetisch nicht störenden Stellen, wird abgewartet, da die Spontanheilung ohnehin in aller Regel innerhalb von Monaten eintritt. Schwieriger ist die Entscheidung bei den neuweltlichen Haut-Leishmaniasen, da mukös verlaufende Formen in jedem Fall therapiert werden müssen.

Resistenz

Fünfwertige Antimone: In Indien hat die Resistenz gegenüber dieser Medikamentengruppe einen Grad erreicht, der den Einsatz nicht mehr erlaubt. Kombinationstherapien zur Verhinderung des Auftretens von Resistenzen werden derzeit in Phase-III- bzw. -IV-Studien geprüft.

Epidemiologie

Verbreitung

Die jährliche Inzidenz der CL beträgt um 1 Million Fälle, die der VL ca. 500.000 Fälle (davon ca. 50 % in Indien, hiervon wiederum 90 % im Staat Bihar). Die Zahlen sind steigend aufgrund von Waldrodung (Brasilien), Bewässerungsprojekten und Verstädterung (Mittlerer Osten) sowie Zusammenbruch der Infrastruktur (Afghanistan) (► Abb. 1 und Abb. 2).

- Kutane Leishmaniasen (Alte Welt): Asien, vorderer Orient, Ostafrika, Mittelmeerraum, Mittel- und Südamerika;
- Kutane und mukokutane Leishmaniasen (Neue Welt): Mittel- und Südamerika;
- Viszerale Leishmaniasis: indischer Subkontinent, Pakistan, Nepal, Zentral- und SW-Asien, China, Nord- und subsaharisches Afrika, naher und mittlerer Osten, Mittelmeerländer und Mittel- und Südamerika

Wirtsbereich / Reservoir

Leishmaniasen sind gewöhnlich Zoonosen. Reservoirwirte sind wild oder peridomestisch lebende Karnivoren (z. B. Hunde), Nagetiere und auch der Mensch.

Risikogruppen

Als Risikogruppen gelten die Bevölkerung in Endemiegebieten und Reisende nach Aufenthalt in Endemiegebieten, ausländische Mitbürger, Migrationsarbeiter, Asylsuchende, Flüchtlinge aus Endemiegebieten (Migranten) sowie HIV-infizierte Personen (opportunistische Infektion).

Transmission / Vektoren

Die Transmission erfolgt durch Sandfliegen als Zoonose (z. B. Hund, kleine Nager) oder in Indien und Afrika von Mensch zu Mensch, was für die Entwicklung von Resistenzen eine wichtige Rolle spielt. Die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch (z. B. über Blutprodukte) ist selten.

Prävention / Impfstoffe

Es stehen keine Impfstoffe zur Verfügung. Eine Chemoprophylaxe gibt es nicht. Zum Schutz vor tagaktiven Vektoren sind Repellentien und Kleidung nützlich. Vor nachtaktiven Vektoren schützt man sich mit Insektizid-(Permethrin-)imprägnierten Moskitonetzen.

Ausbruchmanagement

Diese Strategien konzentrieren sich auf die Kontrolle der regional bedeutsamen Reservoirwirte (z. B. Hunde) und der Vektoren (Einsatz von Insektiziden, Beseitigung von Brutstätten), sowie die aktive Fallsuche und -behandlung.

Meldepflicht

Nicht meldepflichtig nach dem Infektionsschutzgesetz.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

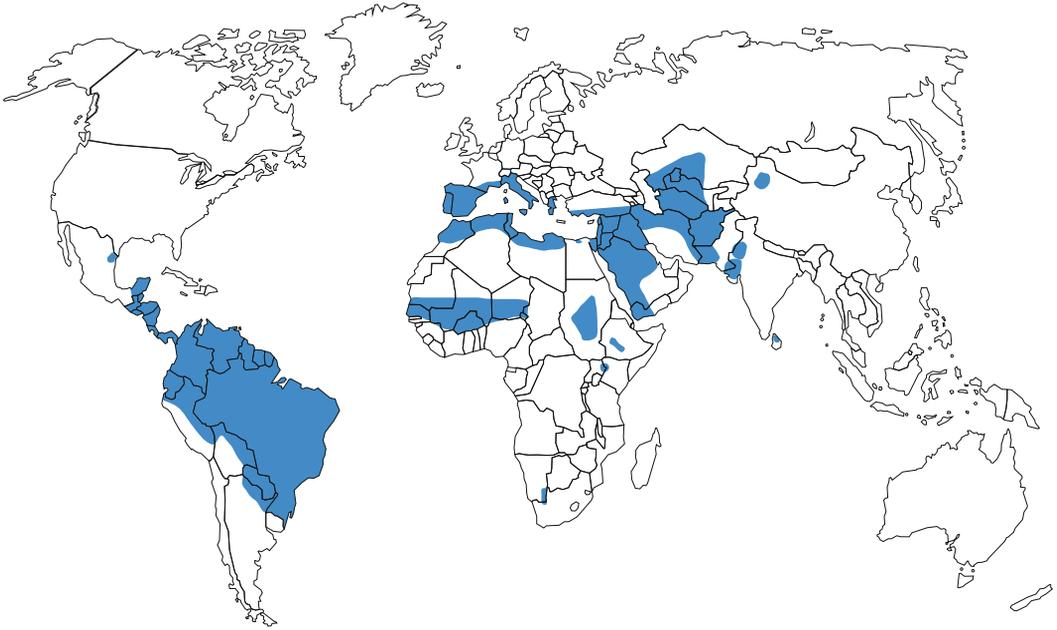
- Melde- und Referenzstelle für Deutschland: Institut für Tropenmedizin Berlin (Frau Prof. G. Harms-Zwingerberger), www.charite/tropenmedizin.de
- Alle tropenmedizinischen Einrichtungen sind Ansprechpartner für die Diagnostik und Therapie (Adressenliste der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, s.u.)

Web-Adressen

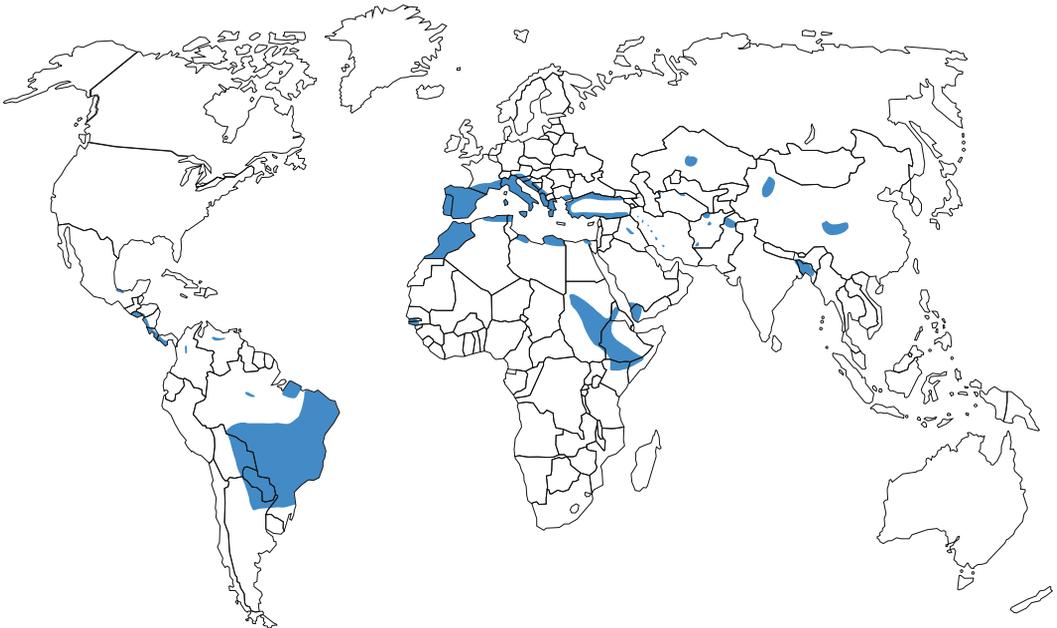
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) e.V.: <http://www.dtg.org/120.html>
- WHO Tropical Disease Research Programme: www.who.int/tdr/

Schlüsselliteratur

1. Alan J Magill (2010) Leishmaniasis In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Hrsg) Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill, Livingstone, Elsevier: Philadelphia: pp 3463–3480
2. AWMF Diagnostik und Therapie der viszeralen Leishmaniasis (Kala-Azar) 2/2006; Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG), www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/042-004.htm
3. den Boer ML, Alvar J, Davidson RN, Ritmeijer K, Balasegaram M (2009) Expert Opin. Emerging Drugs 14 (3):395–410
4. Bryceson ADM (2000) Leishmaniasis. In: Ledingham JGG, Warrell DA (Hrsg) Concise Oxford Textbook of Medicine. Oxford University Press: Oxford, pp 1769–1774
5. Guerin PL, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, Wasunna MK, Bryceson ADM (2002) Visceral



■ **Abb. 1.** Vorkommen der kutanen Leishmaniose in der alten und neuen Welt (Quelle: World Health Organization, 2003)



■ **Abb. 2.** Vorkommen der viszeralen Leishmaniose in der alten und neuen Welt (Quelle: World Health Organization)

- leishmaniasis current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2:494–501
6. Lang WL, Löscher T (Hrsg) (2010) *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
 7. Reithinger R, Dujardin JC (2007) Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. *JCM* 45:21–25

Lepra

- ▶ *Mycobacterium leprae*

Leptocimex boueti

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Leptospiren

LOTHAR ZÖLLER, HOLGER SCHOLZ

Erreger

Erregerspezies

Leptospira icterohaemorrhagiae, *L. canicola*, *L. pomona*, *L. tarassovi*, *L. grippityphosa*, *L. bataviae*, *L. hardjo*, *L. sejroe*, *L. bratislava*, *L. alexanderi*, *L. alstonii*, *L. borgpetersenii*, *L. inadai*, *L. interrogans sensu stricto*, *L. fainei*, *L. kirschneri*, *L. licerasiae*, *L. noguchi*, *L. santarosai*, *L. terpstae*, *L. weilii*, *L. wolffii*, *L. biflexa sensu stricto*, *L. meyeri*, *L. yanagawae*, *L. kmetyi*, *L. vanthielii*, *L. wolbachii*

Taxonomie

Ordnung: Spirochaetales; Familie: Leptospiraceae; Genus: *Leptospira* (weitere Genera: *Leptonema*, *Turneria*).

Gegenwärtig besteht das Genus *Leptospira* aus der Typspezies *Leptospira interrogans sensu stricto* (Stimson 1907, Wenyon 1926, Approved Lists 1980), sowie aus 16 weiteren valide publizierten Arten. Eine taxonomische Übersicht findet sich unter der Internetadresse: <http://www.bacterio.cict.fr/l/leptospira.htm>.

Die Differenzierung von Leptospiren erfolgte bisher hauptsächlich serologisch. Seit der Einführung molekularbiologischer Methoden zur Artdifferenzierung, wie der DNA-DNA-Hybridisierung und der Sequenzierung des 16S-rRNA-Gens, ist die Taxonomie jedoch stark im Wandel begriffen. Aus diesem Grund existieren gegenwärtig nebeneinander zwei Einteilungsschemata (serologisch und molekularbiologisch), die nicht vollständig kongruent, aber jeweils für sich betrachtet, durchaus berechtigt sind. Nach der 1989 eingeführten molekularbiologisch orientierten Nomenklatur kann ein Serovar verschiedenen Arten (Genomospezies) angehören (z. B. Stämme des Serovars *grippityphosa* der Art *L. interrogans* oder *L. kirschneri*) Aus der Bestimmung des Serovars kann demnach nicht sicher die Artzugehörigkeit abgeleitet werden. Innerhalb einer Art können zudem sowohl pathogene als auch apathogene Serovare vertreten sein.

Serologische Einteilung: Vor 1989 wurden aufgrund unterschiedlicher physiologischer Eigenschaften die Spezies *L. interrogans sensu lato* und *L. biflexa sensu lato* unterschieden. Der *L.-interrogans-sensu-lato-*

Komplex umfasst alle pathogenen Arten, während dem *L.-biflexa-sensu-lato*-Komplex alle saprophytär lebenden, apathogenen Arten angehören. Unterschiede in den antigenen Eigenschaften von Oberflächenproteinen führen zu einer weiteren Unterteilung in Serovare. Immunologisch verwandte Serovare werden zu Serogruppen zusammengefasst. Von *L. biflexa* sind mehr als 60, von *L. interrogans* mehr als 260 verschiedene Serovare, zusammengefasst in 24 Serogruppen, bekannt. Eine Auflistung wichtiger Serovare mit epidemiologischer Relevanz in Europa ist in ▶ Tab. 1 dargestellt.

■ **Tab. 1. Leptospira-Serovare mit epidemiologischer Relevanz in Europa.**

Serovar	Haus-/Nutztier-Reservoir	Wildtier-Reservoir
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	Hund, Schwein, Pferd, Rind	Ratte, Maus, Fuchs
<i>L. canicola</i>	Hund, Schwein, Rind, Katze, Pferd	Ratte, Wühlmaus
<i>L. pomona</i> , <i>L. tarassovi</i>	Schwein, Rind, Ziege, Hund, Katze, Pferd, Schaf	Fuchs, Hirsch, Maus, Wühlmaus, Kaninchen
<i>L. grippityphosa</i>	Rind, Ziege, Schaf, Schwein, Hund, Katze	Wühlmaus, Ratte, Fuchs, Bisamratte, Kaninchen
<i>L. bataviae</i>	Hund, Katze, Rind	Maus, Ratte, Wühlmaus
<i>L. hardjo</i>	Rind	
<i>L. sejroe</i>		Maus, Ratte
<i>L. bratislava</i>		Igel

Genotypische Einteilung: Auf der Basis von DNA-DNA-Hybridisierungen, Sequenzanalysen der 16S-rRNA-Gene und der Entschlüsselung der Erbinformation verschiedener Leptospiren-Arten wurden bis dato 16 verschiedene Arten beschrieben.

Im Jahr 2007 entschied das „Subcommittee on the taxonomy of Leptospiraceae“, den früheren Genomospezies 1, 3, 4, und 5 Speziesstatus zu geben. Die Familie Leptospiraceae besteht demnach zur Zeit aus 13 pathogenen Arten: *L. alexanderi*, *L. alstonii* (genomospecies 1), *L. borgpetersenii*, *L. inadai*, *L. interrogans sensu stricto*, *L. fainei*, *L. kirschneri*, *L. licerasiae*, *L. noguchi*, *L. santarosai*, *L. terpstae* (genomospecies 3),

L. weilii, und *L. wolffii* sowie aus den apathogenen Arten: *L. biflexa sensu stricto*, *L. meyeri*, *L. yanagawae* (genomospecies 5), *L. kmetyi*, *L. vanthieli* (genomospecies 4), und *L. wolbachii*.

L. parva wurde als *Turneriella parva* und *L. illini* als *Leptonema illini* reklassifiziert.

Obwohl 1989 die genotypische Klassifizierung die serologische Einteilung abgelöst hat, und letztere streng genommen damit ihre Gültigkeit verlor, hat die Einteilung von Leptospiren in Serogruppen und Serovaren auch weiterhin ihre Berechtigung.

Das eigenständige klinische Bild der Leptospirosen, der Bezug zu typischen Hauptwirten und insbesondere die Spezifität der Immunantwort sind serovarbezogen.

Historie

Die Erkrankung wurde erstmals durch Hofer im Jahr 1852 beim Tier (Hund) beschrieben und erhielt den Namen Hundetyphus. Wegen ihres Auftretens anlässlich einer Hundausstellung in Stuttgart wurde sie als Stuttgarter Hundeseuche bekannt. Erst 34 Jahre später (1886) beschrieb Weil die humane Form der infektiösen Gelbsucht (*Icterus infectiosus*) als nosologische Entität (Morbus Weil). Erst 1914 wurde der Erreger entdeckt, als es Inada und Mitarbeitern gelang, Spirochäten im Blut von Patienten mit infektiöser Gelbsucht nachzuweisen.

Nahezu zeitgleich gelang es deutschen Forschergruppen, den Erreger aus der Leber von Meerschweinchen nach Inokulation mit Blut von Patienten mit Morbus Weil zu isolieren. Im Jahre 1917 wurde der Erreger durch Noguchi dem neuen Genus *Leptospira* zugeordnet.

Morphologie

Alle Spirochaeten besitzen eine einheitliche und einzigartige Zellmorphologie. Es handelt sich um sehr bewegliche, schraubenförmig gewundene Bakterien mit schwach gramnegativem Färbeverhalten, die sich aufgrund ihres geringen Durchmessers und der Zellwandstruktur am besten mittels Dunkelfeldmikroskopie darstellen lassen. Charakteristisch für Spirochäten ist das Vorhandensein von zwei periplasmatischen Flagellen, von denen jeweils eine an jedem Ende verankert ist und frei in der Zellmitte endet.

Leptospiren besitzen einen geringen Durchmesser von 0,1 µm und eine Länge von 6–24 µm. Die Zahl der helikalen Windungen beträgt mehr als 18. Als Besonderheit sind die terminalen Zellenden der meisten *Leptospira*-Arten im fixierten Zustand typischerweise hakenförmig aufgebogen („Kleiderbügel“).

Genom

Das Genom der bisher sequenzierten *Leptospira*-Arten besteht aus 2 Chromosomen mit insgesamt ca. 3,8 bis 4,4 MBp. *L. biflexa* besitzt ein zusätzliches Replikon von ca. 75 Kbp. Die in Genbanken hinterlegten

und veröffentlichten Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von *Leptospira* spp. sind auf folgender Internetseite abrufbar: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Vermehrung

Leptospiren wachsen in Temperaturbereichen zwischen 11 °C und 42 °C (Optimum 28–30 °C). Sie bevorzugen feuchtes alkalisches Milieu bis pH 8,4 und sterben unter sauren Bedingungen (< pH 6,5) sowie bei Austrocknung ab. Es handelt sich um aerobe oder mikroaerophile Organismen, die über Cytochrome Sauerstoff als terminalen Elektronenakzeptor benutzen. Ihr natürliches Habitat sind Oberflächengewässer und feuchtes Erdreich.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Virulente Leptospiren werden durch die unspezifische Immunabwehr nicht erkannt und vermehren sich im Organismus zu einer kritischen Konzentration, bei der es zu Gewebläsionen kommt. Betroffen ist in erster Linie das Gefäßendothel, dessen Schädigung zu Plasmaextravasation und Blutungen führt. Pathogenitätsfaktor ist diesbezüglich das Glykolipoprotein der Leptospiren, dessen Aktivität auf ungewöhnlich langkettigen Fettsäuren beruht. Keine Toxizität besitzt hingegen das LPS.

Erkrankung

Leptospirose

Synonym(e)

Morbus Weil, Schlammfieber, Sumpffieber, Reisfeldfieber, Rohrzuckerfieber, Feldfieber, Canicola-Fieber, Stuttgarter Hundeseuche, Erntefieber.

Inkubationszeit

Die Generationszeit der Leptospiren beträgt im Wirtsorganismus 6–8 Stunden. Vor Einsetzen der Immunantwort findet ein ständiges exponentielles Wachstum statt. Die Inkubationszeit der Erkrankung beträgt gewöhnlich 5–14 Tage.

Leitsymptome

Fieber, Meningitis, Meningoenzephalitis, Hepatitis, Ikterus, Blutungen, Nephritis, Nierenversagen, Myokarditis.

Symptome

Manifestationen und Schweregrad der Leptospirose können stark variieren. Die Bezeichnung M. Weil ist für die schwere Leptospirose gebräuchlich, die durch Ikterus, Azotämie, Hämorrhagien, Anämie und Bewusstseinstörung gekennzeichnet ist. Im Gegensatz zur benignen anikterischen Leptospirose handelt es sich beim M. Weil um eine dramatische, lebensbedrohliche Erkrankung. Die meisten Leptospirose-Fälle verlaufen allerdings als akute, benigne, anikterische und selbstlimitierende Erkrankungen. Gewöhnlich ist der Verlauf biphasisch, mit einer initialen septikämischen

schen Phase und einer zweiten Phase, in der die Organmanifestationen im Vordergrund stehen. Beide Phasen dauern ca. 1 Woche. Das Krankheitsbild beginnt in der Regel plötzlich mit Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber, Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Eine meningeale Reizung kann bereits die frühe Invasion des ZNS durch Leptospiren anzeigen. Sehr charakteristisch ist die Suffusion der Konjunktiven, die man in 80–85 % der Fälle findet. Selten sind Splenomegalie, Hepatomegalie, Lymphadenopathie oder ein Exanthem. In der zweiten Phase der Erkrankung manifestieren ca. 50 % aller Patienten Symptome einer ZNS-Beteiligung, wobei allerdings nur die Hälfte davon das Vollbild einer Meningitis entwickelt. Selten findet man hingegen Symptome einer Enzephalitis, Myelitis, Radikulitis, ein Guillain-Barré-Syndrom oder periphere Nervenläsionen. Auch die Hirnnerven können betroffen sein. Gelegentlich findet man Zeichen einer Myokarditis und Arrhythmien. Die schwere Verlaufsform (M. Weil) ist gekennzeichnet durch ausgeprägteres und länger anhaltendes Fieber in der zweiten Erkrankungsphase. Das klinische Bild wird durch die o. a. Organsymptome dominiert, wobei Todesfälle in der Regel auf das Nierenversagen oder die Hämorrhagien, weniger auf die hepatische Beteiligung zurückzuführen sind. Die Letalität des M. Weil beträgt heute ca. 5 %. Die schwere Verlaufsform der Leptospirose ist vor allem mit den Serovaren der Serogruppe icterohaemorrhagiae (vor allem Serovare copenhageni und icterohaemorrhagiae) sowie den Serovaren australis, autumnalis, bataviae und anderen assoziiert. Nach überstandener Infektion kann es zu Spätfolgen wie chronischer Müdigkeit, Kopfschmerzen, Lähmungserscheinungen, Depressionen oder Augensymptomen kommen.

Pathophysiologie

Die klinischen Manifestationen gehen in erster Linie auf die Schädigung des Gefäßendothels zurück. Alle Organe können betroffen sein. Die stärksten Blutungen treten in Organen auf, in denen die Gefäße stark gedehnt werden (Lunge, Perikard). In der Niere kommt es zur interstitiellen Nephritis. Tubuläre, glomeruläre und vaskuläre Läsionen führen zur Urämie und Oligurie/Anurie. Die vaskuläre Schädigung der hepatischen Kapillaren führt zum Ikterus. Die begleitende Thrombozytopenie verstärkt die Blutungsneigung. Die Mikroorganismen siedeln sich im Lumen der renalen Tubuli an, wo sie sich vermehren und in den Urin ausgeschieden werden. Tiere können Leptospiren intermittierend oder permanent über Monate, Jahre oder sogar lebenslang ausscheiden. Menschen scheiden Leptospiren nur für kurze Zeit aus. In der Regel ist der Urin zum Zeitpunkt der klinischen Ausheilung leptospirenfrei.

Immunantwort

Die Epitope der Seitenketten des LPS sind die prädo-

minanten Antigene bei der Entwicklung einer Immunität. Sie stimulieren die Bildung von IgM-Antikörpern, die serovarspezifische LPS-Antigene erkennen. Die Erreger werden durch IgM opsoniert und anschließend phagozytiert. Eine überstandene Infektion hinterlässt eine homologe, serovarspezifische Immunität. Das Ausmaß der Kreuzimmunität zwischen Stämmen hängt von ihrem serologischen Verwandtschaftsgrad ab. Kreuzimmunität besteht hauptsächlich zwischen Angehörigen der gleichen Serogruppe, unabhängig von der Genospezies-Zugehörigkeit.

Differenzialdiagnose

Die Leptospirose kann diagnostisch leicht übersehen werden, da ihre Symptome relativ unspezifisch sind. Insbesondere in Endemiegebieten ist bei fieberhaften Erkrankungen an die Leptospirose zu denken. Die Differenzialdiagnosen umfassen bei milden Verlaufsformen die Influenza, das Q-Fieber, die virale Meningitis oder die akute Glomerulonephritis, bei schweren Verläufen die akute Hepatitis, das Gelbfieber (in Endemiegebieten), das Dengue-Fieber, die Hantavirus-Infektion, andere virale hämorrhagische Fieber, die bakterielle Sepsis oder die Malaria.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Mikroskopie: EDTA-Blut, Liquor, Urin.

Kultur: Geeignete Untersuchungsmaterialien sind in der ersten Krankheitswoche Heparin-Blut, in der zweiten Liquor, Urin oder Organmaterial.

Serologie: Vollblut ohne Zusätze.

Nukleinsäureamplifikationstests (NAT): Urin, Blut, Liquor.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Blut, Liquor oder Urin können nach Zentrifugation direkt im Dunkelfeldmikroskop oder nach Fluoreszenzanfärbung mithilfe spezifischer Antikörper mikroskopiert werden. Leptospiren lassen sich in diesen Untersuchungsmaterialien aber nur während der ersten 10 Krankheitstage nachweisen. Die Sensitivität des mikroskopischen Direktnachweises ist gering. Wegen der Notwendigkeit einer frühen Diagnosestellung sollte aber nicht darauf verzichtet werden.

Kultur: Leptospiren lassen sich auf halbfesten komplexen Medien mit Serumzusatz anzüchten. Sie haben eine lange Generationszeit, dementsprechend werden sie in der Regel erst nach 1-bis 2-wöchiger Bebrütung in der Kultur nachweisbar. Bisweilen sind sogar Beobachtungszeiten von bis zu 4 Monaten erforderlich. Die Identifizierung der Isolate erfolgt anhand der Morphologie, der Wachstumeigenschaften sowie der Agglutination mit spezifischen Antiseren. Die Speziesidentifizierung kann mittels DNA-Hybridisierung mit artspezifischen Sonden, Pulsfeldgelelektrophorese oder PCR erfolgen.

Serologische Verfahren: Die Mikroagglutinations-Reaktion (MAR) ist das Referenzverfahren für den Antikörpernachweis gegen Leptospiren und gilt als hochsensitiv und spezifisch. Lebende Kulturen verschiedener Serovare werden dabei mit Verdünnungen des Patientenserums inkubiert und die Agglutination mikroskopisch beurteilt. Es sind immer die lokal relevanten Serovare als Testantigene zu berücksichtigen. Wegen der Kreuzreaktion zwischen den Serovaren ist die MAR nur genusspezifisch. Allerdings kann eine prädominante Reaktion mit einem der getesteten Serovare einen Hinweis auf den ätiologisch relevanten Serovar geben. Die mittels Agglutinationstest nachweisbaren Antikörper richten sich hauptsächlich gegen das LPS der Leptospiren. Auch in der Komplementbindungsreaktion (KBR) werden genusspezifische Antikörper gegen Leptospiren nachgewiesen. Die KBR wird früher positiv, und die Titer fallen rascher ab als bei der MAR. Der Enzymimmuntest (ELISA) verwendet ein breit reaktives genusspezifisches Antigen. Er ist sehr sensitiv, doch ist durch Kreuzreaktionen mit falsch-positiven Ergebnissen zu rechnen (Spezifität ca. 98 %). In Gebieten, wo die Leptospirose nur selten auftritt, ist der positive Vorhersagewert des ELISA gering. Positive Befunde sollten daher mittels MAR bestätigt werden. Der auf Objektträgern als Schnelltest durchgeführte Direkte Agglutinationstest mit *L.-biflexa*-Antigen besitzt nur geringe Sensitivität und Spezifität.

Nukleinsäureamplifikationstests: Die PCR erlaubt spezialisierten Laboratorien den raschen und direkten Nachweis von Leptospiren aus Untersuchungsmaterialien. Zum Nachweis von *L. interrogans* und *L. kirschneri* aus humanem Material kann die von der WHO vorgeschlagene konventionelle PCR verwendet werden (Internetadresse: whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf). In den letzten Jahren sind auch eine Reihe von Echtzeit-PCR-Verfahren beschrieben worden, die teilweise als fertige Kits kommerziell erhältlich sind.

Befund / Interpretation

Zwischen dem 6. und 10. Krankheitstag treten im Serum spezifische Antikörper auf. Der Titer erreicht in der 3. bis 5. Woche sein Maximum. Die Antikörpernachweise bleiben nach abgelaufener Infektion für Monate bis Jahre positiv und erlauben auch die retrospektive Diagnose. Eine positive Serologie bedeutet also nicht bereits eine frische Infektion. Beweisend für eine akute Infektion ist aber eine Serokonversion oder ein mindestens vierfacher Titeranstieg im Krankheitsverlauf. Ein positiver IgM-Nachweis im ELISA weist ebenfalls auf eine frische oder kurz zurückliegende Infektion hin. Es sollte aber berücksichtigt werden, dass auch IgM-Antikörper über Monate bis Jahre persistieren können. Der molekularbiologische Nachweis von Leptospiren im Untersuchungsmaterial ist diagnostisch beweisend.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Leptospiren sind *in vitro* gegen zahlreiche Antibiotika sensibel. Die Behandlung der Leptospirose erfolgt mit Penicillin G i.v. in hoher Dosierung. Bei milden Verlaufsformen genügt die intramuskuläre Applikation. Alternativ kommen Amoxycillin oder Doxycyclin in Betracht. Drittgenerations-Cephalosporine und Chinolone sind offenbar ebenfalls wirksam. Die antibiotische Therapie sollte nach Möglichkeit im frühesten Erkrankungsstadium begonnen werden (innerhalb der ersten fünf Krankheitstage), da sie später auf den Ausgang nur noch begrenzten Einfluss hat.

Resistenz

Leptospiren sind *in vitro* gegen alle gängigen Antibiotika mit Ausnahme von Chloramphenicol und Rifampicin sensibel. Resistenzen wurden bisher nicht berichtet.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Leptospirose kommt weltweit sowohl in ländlichen als auch in urbanen Regionen vor. Die Verbreitung der Serovare unterliegt geografischen Unterschieden. Ausbrüche entstehen durch Exposition gegenüber kontaminiertem Fluss-, See- oder Kanalwasser, oft nach Naturkatastrophen (Überflutungen). Ein größerer Ausbruch mit über 250 Erkrankungsfällen ereignete sich 1995 in Nicaragua und wurde zunächst für ein virusbedingtes hämorrhagisches Fieber gehalten. Aufgrund der in Deutschland bestehenden Meldepflicht wurden zwischen 1995 und 2009 jährlich zwischen 25 und 166 Erkrankungsfälle an Leptospirose gemeldet. Damit lag die Inzidenz bundesweit bei bis zu 0,2 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Die Leptospirose ist in Deutschland eine saisonale Erkrankung mit Häufungen im Sommer und Frühherbst. Die Erkrankung kann aber besonders bei Urlaubern, die aus tropischen Regionen zurückkehren, zu jeder Jahreszeit auftreten.

Wirtsbereich / Reservoir

Die Leptospirose ist eine Zoonose. Der natürliche Wirtsbereich humanpathogener Leptospiren umfasst über 160 Arten von Nagetieren sowie anderen freilebenden oder domestizierten Tieren. In Naturherden können bis zu 50 % der Tiere einer Wirtspopulation infiziert sein. In den Reservoirwirten wird eine persistierende, in der Regel asymptomatische, renal-tubuläre Infektion induziert, die in einer lang anhaltenden Leptospiurie (z. B. Ratten lebenslang, Hunde bis zu sechs Monate) resultiert. Bei Haus- und Nutztieren wurden allerdings auch symptomatische Infektionen beschrieben, die in einigen Ländern sogar ein ernst zu nehmendes veterinärmedizinisches Problem darstellen. Die Serovare sind mit bevorzugten Hauptwirten assoziiert (► Tab. 1), wobei aber immer auch eine Reihe

anderer Tiere infiziert werden können, die dann in der Regel einen kürzer dauernden Carrier-Status entwickeln.

Risikogruppen

Als Risikogruppen gelten Personen mit vermehrter beruflicher Exposition gegenüber potenziell kontaminiertem Wasser, z. B. Reisfeldarbeiter, Zuckerrohrplantagenarbeiter, Bauern, Kanalarbeiter, Bergleute, Viehzüchter, Fischzüchter, Schlachthofarbeiter und Soldaten. Ein erhöhtes Infektionsrisiko haben darüber hinaus Camper, Sportler und Badende durch Freizeitaktivitäten an natürlichen Gewässern.

Transmission / Vektoren

Leptospiren werden mit dem Urin ausgeschieden und können im Wasser oder in feuchter Erde bis zu 3 Monate überleben. Die Übertragung erfolgt durch Kontakt verletzter Haut oder der unverletzten Schleimhaut mit infektiösem Urin oder indirekt mit Urin kontaminiertem Wasser oder kontaminierter Erde. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist sehr selten.

Prävention / Impfstoffe

Haus- und Nutztiere können mit einer inaktivierten Ganzkeim-Vakzine immunisiert werden. Im Impfstoff müssen allerdings die lokal endemischen Serovare enthalten sein. Der Impfstoff schützt vor Erkrankung, aber nicht sicher vor renaler Ausscheidung der Erreger. In manchen Ländern wird die Schutzimpfung gegen spezifische Serovare auch bei beruflich exponierten Personen durchgeführt. Die Gabe von Doxycyclin vor oder während einer Exposition kann die Erkrankung verhindern. In bestimmten Situationen, z. B. bei humanitären Einsätzen in tropischen Überschwemmungsgebieten, kann es daher ratsam sein, für eine ggf. erforderliche Malariaprophylaxe Doxycyclin einzusetzen, da damit gleichzeitig eine Leptospiren-Infektion verhütet wird.

Ausbruchmanagement

Im Vordergrund der Infektionsprävention steht die Expositionsvermeidung, z. B. durch Aufklärung von Risikopersonen, Tragen adäquater Schutzkleidung bei beruflicher Exposition (Handschuhe, Gummistiefel), frühzeitiger Erkennung kontaminierter Gewässer, Nagerbekämpfung in menschlichen Behausungen, Isolierung infizierter Haustiere, Kontaktvermeidung mit potenziellen Reservoirwirten usw.

Meldepflicht

Der diagnostische Nachweis von Leptospiren im Zusammenhang mit einer akuten Infektion ist in Deutschland gem. § 7 Infektionsschutzgesetz meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Speziallaboratorium für Leptospirose am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Herr Dr. Karsten Nöckler, Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin; E-Mail: karsten.noeckler@bfr.bund.de

Referenzzentren im europäischen Ausland

- FAO/WHO Collaborating Centre for the Epidemiology of Leptospirosis, Laboratoire des Leptospores, Institute Pasteur, 28 rue du Dr. Roux, 75724 Paris cedex 15, FRANCE. Dr. G. Baranton, Tel.: +33 1 45 68 83 37; Fax: +33 1 40 61 30 01, E-Mail: gbaran@pasteur.fr
- *Leptospira* Reference Unit (LRU), Department of Microbiology and Immunology, County Hospital, Hereford HR1 2ERT, Tel: 01432 277707, Fax: 01432 351396, Email: leptospira.lru@hhr.nhs.uk

Web-Adressen

- The Leptospirosis Information Center: <http://leptospirosis.org>

Schlüsselliteratur

1. Faine S (1998) Leptospirosis. In: Collier L, Balows A, Sussmann M (Hrsg) Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, vol 3, 9th edn. Arnold, London, pp 849–870
2. Faine S (1998) *Leptospira*. In: Collier L, Balows A, Sussmann M (Hrsg) Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, vol 3, 9th edn. Arnold, London, pp 1287–1304
3. World Health Organization (2003) Human Leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control. Als Download-Dokument auf der WHO-Website verfügbar.

Leptospira spp.

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

Leptospirose

- ▶ Leptospiren

Leptotrichia

HEINRICH K. GEISS, ARNE C. RODLOFF

Erreger

Erregerspezies

Leptotrichia buccalis, *L. goodfellowii*, *L. hofstadii*, *L. shahii*, *L. trevisanii*, *L. wadei*

Taxonomie

Phylum: Fusobacteria; Familie: Fusobacteriaceae; Genus: Leptotrichia

Historie

Filamentöse Organismen wurden zum ersten Mal in

mikroskopischen Präparaten von Zahnbelägen von A. van Leeuwenhoek vor über 300 Jahren beschrieben. 1853 nannte Robin solche filamentösen Formen *Leptothrix buccalis*, 1879 wurden sie von Trevisan mit dem Gattungsnamen *Leptotrichia* belegt. Wherry und Oliver kultivierten 1916 erstmals diese Bakterien und nannten sie *Leptothrix innominata*, bis 1939 Thjøtta, Hartmann und Bøe die erste adäquate Beschreibung der Art *Leptotrichia buccalis* publizierten. *Leptotrichia* wurde 1969 als 3. Gattung neben *Bacteroides* spp. und *Fusobacterium* spp. der Familie der *Bacteroidaceae* zugeordnet, unterscheidet sich aber von den beiden anderen (bzw. vier anderen nach Aufteilung von *Bacteroides* spp. in *Bacteroides* spp. sensu stricto, *Porphyromonas* spp. und *Prevotella* spp.) aufgrund seiner Fähigkeit lediglich Laktat als Fermentationsprodukt zu produzieren. Dies führte zum Vorschlag, *Leptotrichia* mit den Gattungen *Fusobacterium* und *Sneathia* der neu zu gründenden Familie der *Fusobacteriaceae* zuzuordnen. Neben *L. buccalis* wurde 1995 mit *L. sanguinegens* eine zweite *Leptotrichia*-Spezies beschrieben, die aber 2001 zur neuen Gattung *Sneathia* umklassifiziert wurde. 2004 wurden vier neue aus dem Gingival- bzw. Periodontalraum isolierte *Leptotrichia*-Arten beschrieben, sodass die Gattung *Leptotrichia* derzeit sechs humanpathogene Arten umfasst. Die aus der Amnionflüssigkeit bei einem septischen Abort isolierte Art *L. amnionii* wird wahrscheinlich ebenfalls der Gattung *Sneathia* zugeordnet werden.

Morphologie

Leptotrichia spp. sind gramnegative, anaerob bis aerotolerante, nicht sporenbildende, unbewegliche Stäbchenbakterien mit einer sehr variablen Größe von 0,8–1,5 × 5–15 µm mit zugespitzten bis leicht abgerundeten Enden. Sie können auch paarweise oder in kurzen Ketten vorkommen. Aufgrund der Morphologie kann *Leptotrichia* leicht mit Fusobakterien verwechselt werden; *Leptotrichia* haben aber meist deutlich dickere, nicht so typisch fusiforme Zellen.

Genom

GenBank/EMBL/DDJB Accession-Nummer der 16S rDNA-Sequenzen für *L. hofstadii* ist AY029823, *L. shahii* AY 029806, *L. wadei* AY 029802, *L. goodfellowii* AY029807, *L. trevisanii* AF206305, *L. buccalis* L37788.

Vermehrung

Eine Vermehrung von *Leptotrichia* spp. findet unter anaeroben Bedingungen statt. Aerotolerante Stämme kommen vor. *In vitro* bietet ein Gasmisch aus 80 % N₂, 15 % CO₂ und 5 % H₂ eine hinreichende Atmosphäre. Aufgrund der begrenzten Energieausbeute der anaeroben Glykolyse ist die Generationszeit z. B. gegenüber *Enterobacteriaceae* verlängert.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Bislang liegen keine systematischen Untersuchungen

zu Pathogenitäts- und Virulenzfaktoren von *Leptotrichia* spp. vor. Außer Zellwandlipopolysacchariden mit Endotoxineigenschaften sind nur bestimmte Outer-membrane-Proteine mit Adhäsineigenschaften beschrieben

Erkrankungen

Leptotrichia spp. werden selten in Zusammenhang mit Infektionen beim Menschen isoliert. Es sind bislang vor allem Septikämien bei neutropenischen Patienten mit Mukositis, aber auch einige Fälle mit Endokarditis in der Literatur beschrieben. *L. buccalis* sowie die vier in den letzten Jahren beschriebenen Arten sind primär von Bedeutung bei der Ausbildung von Zahnplaque und könnten aufgrund ihrer stark saccharolytischen Aktivität auch bei der Kariogenese eine Rolle spielen.

Inkubationszeit

Unspezifisch.

Symptome

Unspezifisch.

Pathophysiologie

Bacteroides spp. sind eiterbildende Erreger.

Immunantwort

Unbekannt.

Differenzialdiagnose

Andere eiterbildende Infektionen.

Diagnostik

Diagnostische Verfahren

Die Anzucht und Isolierung aus menschlichem Material erfolgt unter strikt anaeroben Bedingungen. Feste Kulturmedien sollten für gute Wachstumsergebnisse bluthaltig (Kaninchen, Pferd, Schaf) und mit Hämin und Vitamin K1 supplementiert sein (Brucella-Agar, Columbia-Agar, Schädler-Agar). Je nach Art bilden sich nach 2-bis 6-tägiger Bebrütung unter strikt anaeroben Bedingungen und 37 °C 0,5–3 mm große Kolonien mit einem leicht säuerlichen Geruch. *L. buccalis* kann mit kommerziellen miniaturisierten Testsystemen identifiziert werden, während für die übrigen Arten zur Spezies-Identifizierung bislang ausschließlich molekularbiologische Verfahren beschrieben sind.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von *Leptotrichia* spp. ist bei entsprechenden klinischen Infektzeichen als relevant zu bewerten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Es können β-Laktam-/β-Laktamase-Inhibitor-Kom-

binationen, Carbapeneme oder Metronidazol therapeutisch eingesetzt werden.

Resistenz

Vereinzelt sind β -Laktamasen nachgewiesen worden. Es besteht primäre Resistenz gegenüber Aminoglykosiden und Makroliden.

Epidemiologie

Verbreitung

Ubiquitär?

Wirtsbereich / Reservoir

Der natürliche Standort von *Leptotrichia* spp. ist der menschliche Oropharynx sowie der Urogenitaltrakt gesunder junger Frauen. Der Nachweis gelang ebenfalls aus dem Mund von Hunden und Meerschweinchen. Die primäre Quelle von *L. buccalis* ist die Zahnplaque, wobei mit zunehmendem Alter der Plaque ihr Anteil von 0,1 % in den ersten Tagen auf über 2 % bei 14 Tage alten Zahnbelägen ansteigt

Risikogruppen

Neutropene Patienten?

Transmission / Vektoren

Unbekannt.

Prävention / Impfstoffe

Keine.

Ausbruchmanagement

Nicht relevant.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektions-epidemiologie des Universitätsklinikums Leipzig, Liebigstr. 21, 04103 Leipzig, Tel. 0341 97 15 200

Schlüsselliteratur

1. Eribe ERK, Paster BJ, Caugant DA, Dewhirst FE, Stromberg VK, Lacy GH, Olsen I (2004) Genetic diversity of *Leptotrichia*. *Int J Syst Evol Microbiol* 54:583–592
2. Hofstad T (1991) The genus *Leptotrichia*. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer KH (Hrsg) *The Prokaryotes*, 2. Aufl. Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg
3. Weinberger M, Wu T, Rubin M, Gill VJ, Pizzo PA (1991) *Leptotrichia buccalis* bacteremia in patients with cancer: Report of four cases and review. *Rev Infec Dis* 13:201–206

Leptotrombidium spp.

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Lernierre'sche Erkrankung

- ▶ *Fusobacterium*

Lichen ruber planus

- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Limaxamöben

- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamöben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)

Linguatula

- ▶ Pentastomiden

Listeria monocytogenes

TANIA M. WELZEL, KARL RAAB, HERBERT HOF

Erreger

Erregerspezies

Listeria monocytogenes

Taxonomie

Familie: Lactobacillus-Bacillus-Brochotrix-Gruppe;
Gattung: *Listeria*

Historie

Murray et al. isolierten 1924 Listerien aus dem Blut infizierter Kaninchen, die eine deutliche Monozytenvermehrung im Blutbild aufwiesen. Nyfeldt fand solche Bakterien auch bei Menschen mit Mononukleose. Seinen Namen erhielt die Gattung 1940 zu Ehren von Lord Lister, dem Vater der Antiseptik. Seeliger klärte 1952 die Ätiologie der Granulomatosis infantisepsica, der konnatalen Listeriose, auf.

Morphologie

L. monocytogenes ist ein grampositives, bewegliches, aerobes oder fakultativ anaerobes, nicht sporenbildendes Stäbchen von meist kurzer Länge. Je nach Umgebungstemperatur ist unbegeißelt ($\sim 37^\circ\text{C}$) oder peritrich begeißelt ($20\text{--}25^\circ\text{C}$).

Genom

2001 wurde die erste vollständige Sequenz eines *L. monocytogenes*-Strains vorgestellt. Zugehörige Proteinsequenzen sowie weitere Nukleinsäure-/Proteinsequenzen finden sich unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Vermehrung

Die Vermehrung erfolgt durch binäre Zweiteilung inner- und außerhalb von Wirtszellen. Im menschlichen Organismus vermehren sich Listerien meist extrazellulär. Innerhalb der Wirtszelle dauert die Zellteilung etwa 1 Stunde. Listerien sind sehr widerstandsfähig gegen äußere Einflüsse (Salzgehalt, pH-Wert) und in der Lage, sich in einem Temperaturbereich zwischen 4 und 45 °C zu vermehren (Optimum: 30–37 °C).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Von den Listerienarten gilt, mit Ausnahme der sehr seltenen Art *L. ivanovii*, nur die Art *L. monocytogenes* als menschenpathogen. Die Gene, die für die Virulenz-assoziierten Proteine PI-PLC, LLO, Mpl, ActA und PC-PLC kodieren, befinden sich in einem 9,6 kb Genkluster. Unmittelbar darunter ist das Regulatorgen *prfA* lokalisiert. Außerhalb des Clusters befinden sich die Virulenzgene *inlA*, *inlB* und *iap*. Die Invasionsproteine *InlA* und *InlB* ermöglichen es *L. monocytogenes*, aktiv in die Wirtszellen einzudringen. Das Listerien-Hämolyysin (Listeriolysin O, LLO) löst anschließend die Phagozytenvakuole auf und das Bakterium kann sich im Zytoplasma vermehren. Das Oberflächenprotein ActA bewirkt über Aktinpolymerisation die Beweglichkeit in der Zelle sowie die Invasionsmöglichkeit neuer Zellen, ohne dass das Bakterium das Zytoplasma verlassen muss. Aufgrund dieses fakultativ intrazellulären Vorkommens können sich Listerien erfolgreich der humoralen Abwehr (Antikörper, Komplement, Granulozyten) sowie schlecht zellgängiger Antibiotika entziehen. Allerdings werden an der Oberfläche der infizierten menschlichen Zellen Teile bakterieller Proteine präsentiert, die eine zytotoxische T-Zell-Reaktion hervorrufen. Beteiligt ist dabei u. a. Interleukin-18, welches sogar in Abwesenheit von Interferon-gamma Makrophagen zur Sekretion des Tumornekrosefaktors (TNF) und Stickoxid (NO) stimulieren. Infolge der T-Zell-Aktivierung kommt es zu einer entzündlichen Granulombildung mit kompletter Beseitigung der Bakterien. Die Pathogenität von *L. monocytogenes* gilt bei immunkompetenten Menschen als gering. Bei T-Zell-Defekten und Neutropenie ist die Mortalitätsrate jedoch hoch. Mit 30 % hat die Listeriose die höchste Mortalitätsrate aller lebensmittelbedingten Erkrankungen. 98 % aller dokumentierten Listeriose-Fälle wurden von *L. monocytogenes* des Serogruppen 1/2a, 1/2b und 4b hervorgerufen. Bei Epidemien wurde am häufigsten der Serotyp 4b nachgewiesen.

Erkrankungen

1. Lokale Listeriosen

Inkubationszeit

Je nach Lokalisation und Erregerkonzentration Stunden bis wenige Tage.

Leitsymptome

Zerviko-glanduläre Form: Lymphknotenschwellungen im Hals- und Rachenbereich; okuläre Form: eitrig-eitrige Konjunktivitis; dermale Form: eitrig-eitrige Pusteln, Lymphangitis.

Symptome

Zerviko-glanduläre Form: Engegefühl, Rötung und Schmerzen im Halsbereich; okuläre Form: Rötung, Brennen und Verklebungen im Bereich der Augenbindehaut; dermale Form: eitrig-eitrige Pusteln.

Pathophysiologie

Bei den okulären und dermalen Formen handelt es sich um Schmierinfektionen, z. B. durch Kontakt mit erkrankten Tieren oder kontaminierten Tierprodukten. Bei der zerviko-glandulären Form ist eine Lebensmittelinfektion ursächlich. Die Erreger dringen über kleine Läsionen der Haut oder Schleimhäute ein. Es kommt zu einer lokalen, eitrig granulomatösen Entzündung unter Beteiligung lokaler Lymphknoten.

Immunantwort

Im Gegensatz zu den systemischen Listeriosen liegt meist eine intakte Immunabwehr vor.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch muss insbesondere an lokale Infektionen anderer Eiter bildender Bakterien gedacht werden.

2. Systemische Listeriosen

Inkubationszeit

Nach Aufnahme kontaminierter Nahrungsmittel kann die Inkubationszeit zwischen einem Tag und drei Monaten variieren. Sie liegt im Schnitt bei 3 Wochen.

Leitsymptome

Sehr unterschiedlich je nach Manifestationsform (Sepsis, Meningitis, Enzephalitis, sonstige Fokalinfektionen, Schwangerenlisteriose, Gastroenteritiden).

Symptome

Septische Form: Fieber, Splenomegalie, Hypotonie, Schock. Meningitische Form: Fieber, Kopfschmerzen, Bewusstseinsveränderungen, Nackensteifigkeit. Enzephalitis: Gangstörung, Bewusstseinsstörung, neurologische Ausfälle.

Sonstige fokale Formen: abhängig vom Fokus. Es können praktisch sämtliche inneren Organe betroffen sein. Schwangerenlisteriose: Fieber, Myalgien, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe; Gastroenteritiden: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe.

Pathophysiologie

Listerien können im Magen-Darmtrakt in seltenen Fällen eine Gastroenteritis hervorrufen. Nach Aufnahme in die mesenterialen Lymphknoten können Liste-

rien über die Blutbahn zu den einzelnen Organen gelangen. Hier können Granulome (Listeriome) entstehen, seltener diffuse Eiterungen und Abszesse.

Die Schwangerenlisteriose (meist im dritten Trimenon) verläuft meist mild und uncharakteristisch und wird daher oft nur durch Zufall (positive Blutkultur) diagnostiziert. Auch die Meningitis verläuft meist subakut. Die Letalität schwankt jedoch zwischen 12 % und 43 %. An der Listeriensepsis versterben bis zu 30 % der Betroffenen.

Immunantwort

Patienten mit systemischer Listeriose weisen häufig eine Immunschwäche im Bereich des T-Zellsystems auf. Dabei reicht die Immunität nicht aus, die Infektion auf Eintrittspforte und lokale Lymphknoten zu beschränken.

Differenzialdiagnose

Die Schwangerschaftslisterien werden wohl am häufigsten als grippale Infekte, Harnwegsinfekte oder Gastroenteritiden verkannt. Bei Gastroenteritiden ist vor allem an Salmonellen, *Campylobacter*, Shigellen, ferner an *Cryptosporidium*, enterohämorrhagische *E. coli* (O157), Yersinien, Vibrionen und *Cyclospora* zu denken. Bei der Meningitis kommen differenzialdiagnostisch vor allem *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, ferner *E. coli*, *Klebsiella* spp. sowie *Pseudomonas aeruginosa* in Betracht.

3. Granulomatosis infantiseptica

Synonym(e)

Transplazentare Listerieninfektion.

Inkubationszeit

Die Erkrankung beginnt unmittelbar nach Übertritt der Erreger aus dem mütterlichen ins kindliche Blut.

Leitsymptome

Fehlgeburt, Totgeburt, Frühgeburt.

Symptome

Bei Überleben: Papeln und Ulzerationen im Schlund und Haut, Konjunktivitis, Meningitis, Pneumonie, Hepatitis.

Pathophysiologie

Die Überwindung der Plazentarschranke erfolgt, wie wahrscheinlich bei den anderen Körperschranken (Intestinalschranke, Blut-Hirn-Schranke), durch Interaktion des bakteriellen Internalins mit dem menschlichen Rezeptor E-Cadherin. Über den fetalen Blutweg verteilt sich das Bakterium und ruft in den verschiedenen Organen des Fötus multiple, teils eitrige, teils granulomatöse Infektionsherde hervor. Bei der Geburt können Ulzerationen oder Papeln auf Haut und Schleimhäuten nachgewiesen werden. Häufig

sind auch Konjunktivitis und Meningoenzephalitis. Meist kommt es zu Fehl- oder Totgeburten. Die Letalität ist sehr hoch.

Bei der Kontamination des Geburtskanals mit *L. monocytogenes* kann es unmittelbar nach der Geburt zur Meningitis des Neugeborenen kommen (perinatale Listeriose; Letalität: 22 %). Setzt die Meningitis wenige Tage nach der Geburt ein (postnatale Listeriose), ist eine Infektion aus der Umgebung wahrscheinlicher.

Immunantwort

Föten und Neugeborene haben physiologischerweise noch kein ausgereiftes Immunsystem und ein mangelhaftes Phagozytosesystem und sind dadurch anfällig.

Differenzialdiagnose

Bei Frühsepsis oder Meningitis im Neugeborenenalter sind differenzialdiagnostisch vor allem Infektionen mit B-Streptokokken, *E. coli*, Enterokokken, *Staphylococcus aureus* oder *Candida albicans*, später auch zusätzlich *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* oder *Proteus* spp. auszuschließen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Je nach Lokalisation des Krankheitsprozesses sind als Untersuchungsmaterial geeignet: Liquor, Blut, Fruchtwasser, Mekonium, Eiter, Plazenta, Lochien, Menstrualblut, Stuhl, Urin oder Gewebeproben (Lymphknoten, Knochenmark).

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Im Präparat finden sich typischerweise kurze, grampositive Stäbchen, die sehr kurz (kokkoid), aber auch sehr lang (filamentös) sein können. Verwechslungsgefahr besteht u. a. mit B-Streptokokken, Pneumokokken, und Corynebakterien, bei Gramvariabilität auch mit *Haemophilus* spp.

Anreicherung: Zur Selektion aus einer Mischflora kann eine Kälteanreicherung bei ca. 4 °C durchgeführt werden, die allerdings ca. 6 Wochen dauern kann.

Kultur und Biochemie: Die Listerienanzucht erfolgt (ca. 36 h) bei 37 °C aerob u. a. auf Blutagar. Dort bilden Listerien weißliche Kolonien, die (meist) von kleinen β -Hämolysehöfen umgeben sind. Neben Blutagar werden auch spezielle Listerienagars verwendet. Die Bestimmung der Gattung und Art erfolgt biochemisch mit der „Bunten Reihe“. Bakterien der Gattung *Listeria* sind üblicherweise Katalase-positiv, Oxidase- und indolnegativ und können Äskulin, nicht aber Harnstoff hydrolysieren.

Die Listerienarten unterscheiden sich u. a. in der Säurebildung aus L-Rhamnose, D-Xylose und alpha-methyl-D-Mannosid.

Beweglichkeit: bei 20–25 °C.

Hämolyisin: Im CAMP-Test kann die Hämolyysinbildung von *L. monocytogenes* verifiziert und eine Diffe-

renzung zu anderen Listerienarten vorgenommen werden.

Antigenbestimmung: Aufgrund von zellulären (O-) und Geißel (H-)Antigenen werden Listerien in mindestens 12 (bis 15) Serotypen eingeteilt. Die meisten menschlichen Erkrankungen durch *L. monocytogenes* werden durch die Serotypen 1/2a, 1/2b und 4b hervorgerufen. Deren Nachweis allein sichert aber aufgrund der Antigengemeinschaft mit anderen Listerienarten nicht die Diagnose *L. monocytogenes*.

Antikörperbestimmung (Serologie): Obwohl Antikörper im Verlauf von Listerieninfektionen auftreten, werden diese in der Routine selten bestimmt. Gründe sind zum einen die Antigengemeinschaft mit Epitopen anderer Bakterien sowie der Umstand, dass viele der Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung keine Immunantwort aufbauen können.

Weitere Typisierungsmethoden: Von den phänotypischen Typisierungs- und Subtypisierungsmethoden werden bei Listerien auch die Phagentypisierung, die Multilocus Enzyme Electrophoresis (MLEE) und die Esterase-Typisierung verwendet.

Eine höhere Diskriminationsschärfe haben genetische Subtypisierungsmethoden wie Gensonden, PCR, PFGE, Ribotyping, RAPD, AFLP, PCR-RFLP, REP-PCR und MLST.

Befund / Interpretation

Da Listerien bei 5–30 % aller Menschen kommensalisch vorkommen, ist der Nachweis aus nichtsterilem Material wenig aussagekräftig. Aufgrund des morphologischen Bildes kann es zu Verwechslungen mit B-Streptokokken, Pneumokokken, Corynebakterien, *Erysipelothrix rhusiopathiae* und Enterokokken kommen. Die Antigenbestimmung führt nur in 60 % der Fälle zur korrekten Typisierung.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Wahl ist Amoxicillin (in Kombination mit einem Aminoglykosid). In zweiter Linie (z. B. bei Penicillinallergie) wird Cotrimoxazol empfohlen, ferner ist eine Therapie mit Makroliden oder Vancomycin möglich. Die Ausheilung kann durch die zusätzliche Gabe von Rifampicin gefördert werden.

Resistenz

Listerien sind *in vitro* gegen fast alle üblichen Antibiotika empfindlich, mit Ausnahme von Fosfomycin, Drittgenerations-Cephalosporinen, Aztreonam, Mecillinam und älteren Quinolonen. Einer Resistenzbestimmung kann lediglich entnommen werden, ob bei den empfohlenen Antibiotika wider Erwarten eine Resistenz auftritt.

Epidemiologie

Verbreitung

L. monocytogenes kommt kommensalisch u. a. im

Darm bei ca. 5–30 % aller Menschen vor. Trotz dieser häufigen Exposition ist die Listeriose selten. In Deutschland liegt die Prävalenz bei etwa 2,5 Fällen pro 1 Million Einwohner. Die meldepflichtige konnatale Listeriose tritt pro Jahr 10- bis 20-mal auf. In den USA erkranken pro Jahr ca. 2.500 Menschen schwer an einer Listeriose, etwa 500 von ihnen sterben daran.

Wirtsbereich / Reservoir

Die Listeriose ist in seltenen Fällen eine Anthrozoose. Reservoir sind dabei zum Beispiel Haustiere und Wildtiere. Aber auch bis zu 30 % aller Menschen weisen eine Besiedlung mit pathogenen *L. monocytogenes*-Stämmen auf. Primär findet man Listerien als ubiquitäre Keime auch im Boden (geophil), von dort wird es Übertragen auf Salat, Salami und geräucherten Lachs.

Risikogruppen

Besonders gefährdet sind aufgrund von Störungen in der zellulären Immunität, Krebskranke, Transplantierte sowie Patienten mit Leberzirrhose und Patienten unter Kortisontherapie oder Therapie mit anderen immunsuppressiven Medikamenten. Auch Föten und Neugeborene gehören zu den Risikogruppen, da ihr Immunsystem noch nicht ausgereift ist. Bei älteren Patienten (über 50 Jahren) ist *L. monocytogenes* nach *Streptococcus pneumoniae* die häufigste Meningitissursache. Als Risikofaktor gilt ferner das Vorliegen einer anaziden Gastritis, bei der der Erreger nicht durch die Magensäure abgetötet werden. Zu den Risikogruppen gehören auch alle Berufsgruppen, die mit Tieren zu tun haben, z. B. Tierärzte, Landwirte und Metzger.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung der Listerien erfolgt vor allem durch Aufnahme kontaminierter Tierprodukte (Milch, Käse, Wurst, Meeresfrüchte) und durch Umgang mit infizierten Tieren. Darüber hinaus ist auch eine Übertragung durch Staub, kontaminierte Erde und pflanzliche Nahrungsmittel (Salate, Pilze) möglich. Bis zu 80 % der genannten Lebensmittel sind kontaminiert, meist jedoch nur im geringen Maße, sodass es bei immunologisch Gesunden nicht zu einer Erkrankung kommt. In der Lebensmittelindustrie vieler europäischer Länder gelten 100 CFU von *L. monocytogenes* pro Gramm Lebensmittel als Grenzwert; ab > 1000 CFU muss mit dem Auftreten einer Listeriose gerechnet werden. Bei infizierten Schwangeren kann der Fötus intrauterin über den Blutweg und über das Fruchtwasser, perinatal über den Geburtskanal infiziert werden.

Eine Übertragung über infizierte Tiere betrifft v. a. beruflich exponierte Personen (Veterinäre, Landwirte und Metzger).

Prävention / Impfstoffe

Lebensmittel sollten nach Möglichkeit vor dem Verzehr erhitzt, Milch zumindest pasteurisiert werden.

Eine Kreuzkontamination von Lebensmitteln im Kühlschrank ist möglich. Berufliche exponierte Personen sollten Handschuhe verwenden. Hochrisikopatienten (Organtransplantierte, AIDS-Patienten) sind durch die *Pneumocystis jirovecii*- (früher: *P. carinii*) Prophylaxe mit Sulfamethoxol-Trimethoprim geschützt. Listerienimpfstoffe gibt es bisher nicht.

Ausbruchmanagement

Kleinere Listerien-Epidemien, die ihren Ausgang von Lebensmitteln nahmen (Milch, Milchprodukte, Salami, geräucherter Lachs), wurden beschrieben. Das Management richtet sich dabei nach den Bestimmungen des Infektionsschutzgesetzes: Mikrobiell bedingte Lebensmittelvergiftungen, die bei zwei oder mehr Personen auftreten und bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang vermutet wird, sind dem Gesundheitsamt zu melden. Ebenso jeder Fall, bei dem eine im Lebensmittelbereich beschäftigte Person betroffen ist. Das Gesundheitsamt trifft die weiteren Maßnahmen.

Meldepflicht

Für den Erreger *L. monocytogenes* besteht nach § 7 (1) IfSG eine Meldepflicht nur für den direkten Nachweis aus Blut, Liquor oder anderen normalerweise sterilen Substraten sowie aus Abstrichen von Neugeborenen.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Prof. F. Allerberger, AGIS Wien, Spargelfeldstrasse 191, Wien

Web-Adressen

- Centers for Disease Control and Prevention: http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/listeriosis_g.htm
- Robert-Koch-Institut, Berlin: http://www.rki.de/nn_225576/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Mbl__Listeriose.html

Schlüsselliteratur

1. Dongyou Liu (2006) Identification, subtyping and virulence determination of *Listeria monocytogenes*. J Med Microb 55:645–659
2. Hof H (2004) An update on the medical management of listeriosis. Expert Opin Pharmacother 5:1728–1735
3. Posfay-Barbe KM, Wald ER (2004) Listeriosis. Ped Rev 25:151–156

Listeriose

- ▶ *Listeria monocytogenes*

Liver-Fluke-disease

- ▶ Leberegel - Opisthorchis, Clonorchis

Loa loa

ACHIM HÖRAUF

Erreger

Synonym(e)

Wanderfilarie, *Filaria oculi*, *Microfilaria diurna*, „West African eye worm“.

Erregerspezies

Loa loa

Taxonomie

Klasse: Nematoda; Ordnung: Spirurida; Familie: Onchocercidae

Historie

Der erste Nachweis wurde 1770 durch Mongin geführt, der in St. Domingo einen Wurm aus dem Auge einer Sklavin afrikanischen Ursprungs extrahierte. In Afrika erfolgte der erste Fund nur wenig später durch Guyon (1777) in Angola. Die wichtigsten Erkenntnisse über die Biologie der Wanderfilarie und ihrer Überträger stammen jedoch erst aus der Zeit von 1953 bis 1963, als britische Forscher die Ergebnisse ihrer Untersuchungen aus Nigeria und Westkamerun publizierten.

Morphologie

Fadenförmige, weißliche Rundwürmer. Körperlänge und Durchmesser: Weibchen 50–70 mm und 0,5 mm, Männchen 28–35 mm und 0,4 mm. Die Weibchen gebären pro Tag 10.000–20.000 so genannte Mikrofilarien, die von einer Scheide (ursprüngliche Eihülle) umgeben sind. Diese sind 285 (280–330) µm lang und haben einen Durchmesser von 6–8 µm.

Genom

Derzeit ist keine Genomanalyse in Planung, daher gibt es keine genauen Größenangaben. Es ist aber anzunehmen, dass sich das Genom von *L. loa* nicht wesentlich in der Größe von dem von *Brugia malayi* unterscheidet.

Vermehrung

L. loa weist wie alle Filarien einen zweiwirtigen Entwicklungszyklus auf: Aufnahme der im Blut zirkulierenden Mikrofilarien durch die tagaktiven Bremsen (Tabaniden) der Gattung Chrysops (*C. dimidiata*, *C. silacea*) → Heranwachsen der Mikrofilarien unter zwei Häutungen zu Infektionslarven im Insekt → Auswanderung über die Mundwerkzeuge beim Stechakt der Mangrovenfliege → Eindringen in die von der Fliege hervorgerufene Verletzung in die Haut des Menschen → Entwicklung zu adulten Wanderfilarien innerhalb von ca. 5 Monaten → Gebären von Mikrofilarien durch die weiblichen Würmer. Die Entwicklung zum geschlechtsreifen Wurm dauert mindestens 6 Monate bis

4 Jahre (Präpatenz!), die Lebensdauer der Weibchen wird mit bis zu 17 Jahren – mit abnehmender Mikrofilarienproduktion – angegeben.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität wird hauptsächlich durch das adulte Stadium hervorgerufen. Die adulten Würmer wandern v. a. subkutan und können Entzündungen hervorrufen, insbesondere bei Wanderungen im Augenbereich (► unten).

Im Gegensatz zu anderen humanpathogenen Filarien (*Wuchereria bancrofti*, *B. malayi* und *B. timori*, *Onchocerca volvulus*) beherbergt *L. loa* keine Wolbachia-Endobakterien. Die Entzündungsantworten sind somit nicht durch bakterielle Moleküle mit verursacht. Die Infektion ist nicht notwendigerweise mit Krankheitserscheinungen verbunden. Ähnlich wie bei lymphatischen Filariosen und Onchozerkose (s. dort) können hohe Wurmlasten mit niedrigen Antikörpertitern bzw. Immunsuppression durch regulatorische T-Zellen einhergehen.

Erkrankungen

1. Kalabarschwellung

Synonym(e)

Kamerunschwellung (veraltet).

Inkubationszeit

Bis zum Auftreten adulter Würmer, d. h. mehrere Monate.

Leitsymptome

Ödeme.

Symptome

Typische Symptome sind bis zu 10 cm große Ödeme, die stets mit Juckreiz, Rötung, Hitze- und Spannungsgefühl und gelegentlich auch mit Schmerzen verbunden sind. Die Schwellungen sitzen meist an den Unterarmen, am Rumpf oder im Gesicht. Weitere Beschwerden sind prickelnde und juckende Hautreizungen, die sich durch unter der Haut wandernde Filarien erklären lassen. Für den Patienten besonders irritierend ist es, wenn der Wurm, verbunden mit Brennen, Juckreiz und Tränenfluss durch die Konjunktiva des Auges wandert.

Pathophysiologie/ Immunantwort

Es scheint sich um eine allergische Reaktion auf Ausscheidungen und Körperstoffe der adulten Filarien zu handeln.

Differenzialdiagnose

Orbitalphlegmone, periorbitales Ödem aufgrund von Insektenstichen. Gewöhnlich reichen klinische Zeichen wie rezidivierende Kalabarschwellungen bei Patienten aus Endemiegebieten zur Erkennung eines Befalls mit *L. loa* aus. Eine gesicherte Diagnose ist aber

nur durch den Parasitennachweis wie z. B. der wandernden Makrofilarie im Auge oder der Mikrofilarien im peripheren Blut möglich.

2. Enzephalitis

Inkubationszeit

Jahre (nur bei hohen Mikrofilarienlasten).

Leitsymptome

Enzephalitis.

Symptome

Die Enzephalitis-Syndrome sind unspezifisch (Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Depression).

Pathophysiologie

Bei hoher Mikrofilarienlast (> 8000 MF/ml Blut) treten Mikrofilarien auch im Liquor cerebrospinalis auf. Dabei kann es durch den normalen Turnover (Absterben) in seltenen Fällen zu einer Enzephalitis kommen. Häufiger und epidemiologisch problematisch ist aber die medikamenteninduzierte Enzephalitis durch Behandlung ko-endemischer Onchozerkose v. a. im Rahmen der Massentherapie mit Ivermectin.

Immunantwort

Starke Eosinophilenantwort im Liquor mit Freisetzung pro-inflammatorischer Mediatoren durch das plötzliche Auftreten von großen Antigenmengen nach Ivermectintherapie.

Differenzialdiagnose

Enzephalitiden anderer Genese. Hinweisgebend ist die Herkunft aus einem Endemiegebiet, vorangegangene Filarietherapie sowie laborchemisch eine starke Eosinophilie im Liquor neben dem Nachweis von Mikrofilarien.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Eine gesicherte Diagnose ist nur durch den Parasitennachweis wie z. B. die wandernde Makrofilarie im Auge oder Mikrofilarien im peripheren Blut möglich. Abgesehen von den seltenen Ereignissen, dass eine wandernde Makrofilarie rechtzeitig extirpiert werden kann (Verweildauer im Auge oft weniger als eine Stunde), ist daher der Nachweis der Mikrofilarien im Blut mittels Mikroskopie oder neuerdings auch PCR für die Diagnose entscheidend. Anti-koaguliertes Blut (bei PCR nicht heparinisiert, sondern EDTA-Blut!) ist deshalb auch das Material der Wahl. Da die Mikrofilarien an den Stechrhythmus der Überträger angepasst sind, ist die Mikrofilarienlast im Blut um die Mittagszeit am höchsten. Insbesondere bei niedrigeren Parasitenlasten (< 100 MF/ml) kann der Nachweis bei Blutentnahme außerhalb dieser Zeit falsch negativ sein.

Zur Anreicherung der Mikrofilarien eignen sich 3 Verfahren (genaue Beschreibung ► Brugia):

- Mikrohämatokritverfahren,
- Anreicherung durch Lyse von Erythrozyten,
- Anreicherung durch Filter.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Diagnostik:

- Nativpräparat mit Zitratblut: eine einfache Nachweismöglichkeit. Mikrofilarien sind durch ihre Beweglichkeit schon bei schwacher Vergrößerung als ca. 170–250 µm lange Rundwürmer zu erkennen; keine Speziesdiagnostik möglich.
- Dicker Tropfen; Methode ► Malaria.

Die Delafield'sche Färbung anstelle der Giemsa-Färbung erlaubt oft eine bessere Visualisierung der Kerne im Schwanzbereich der Mikrofilarien, was für die Differenzialdiagnose wichtig ist. Die Mikrofilarien sind 280–330 µm lang, 6–8,5 µm breit, gescheidet, mit einer bis zum Schwanzende reichenden Kernreihe. Abzugrenzen sind Mikrofilarien von *W. bancrofti* sowie *Mansonella perstans* (letztere sind kleiner). Eine Differenzierung zu Mikrofilarien von *Brugia* ssp. ist wegen der nicht überlappenden Endemiegebiete i. d. R. nicht nötig.

PCR: Eine nested PCR ist beschrieben, die bei 68 % der amikrofilariämischen Patienten noch ein positives Signal ergibt und somit eine verbesserte Diagnose erlaubt. Ob dies evtl. präpatente Patienten sind, bei denen schon klinische Zeichen bestehen können, wurde nicht untersucht.

Serologische Diagnostik: Mittels Immunfluoreszenztest (IFT; Gefrierschnitte von adulten Filarien als Antigen, es können auch tierische Filarien verwendet werden) oder ELISA.

Befund / Interpretation

Das klinische Bild in Zusammenhang mit der Herkunft des Patienten lässt eine Verdachtsdiagnose zu. Beweisend für die Infektion ist der Nachweis von Mikrofilarien im peripheren Blut bzw. eine PCR, welche die Speziesdifferenzierung leistet.

Die Resultate beider serologischer Verfahren sind filarien-, jedoch nicht artspezifisch und somit nicht geeignet zur Abgrenzung von Infektionen mit anderen Filarien. Sie sind jedoch v. a. bei Tropenrückkehrern mit entsprechendem Verdacht zum Screening geeignet.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Zur Behandlung der Loiasis war für lange Zeit Diäthylcarbamazin (DEC) das Mittel der Wahl. DEC tötet Mikrofilarien zuverlässig, zu 40–80 % auch adulte Würmer. Es darf aber nicht gegeben werden, wenn eine Onchozerkose, die in den Endemiegebieten häufig ko-endemisch ist, vorliegt (irreversible Augenschä-

den!). Außerdem kann es sowohl bei DEC wie auch bei dem nur mikrofilarienzid wirkenden Ivermectin zu einer Enzephalopathie mit Aphasie, Inkontinenz und extrapyramidalen Symptomen bis hin zum Tod kommen, insbesondere ab Mikrofilariendichten von mehr als 8000 MF/ml Blut. Durch vorherige Gabe von Albendazol (2 × 200 mg für 3 Wochen) können die MF-Lasten ohne Enzephalopathie gesenkt werden.

Es existieren unterschiedliche Dosierungsschemata, folgendes Schema ist empfohlen:

Bei Werten unter 1000 MF/ml: DEC; 1 mg/kg an Tag 1, 3 mg/kg an Tag 2, 6 mg/kg an Tag 3, und 9 mg/kg an den Tagen 4–21. Eine einschleichende Therapie wird unbedingt empfohlen! Ferner ist häufig eine begleitende Behandlung mit Kortikosteroiden angezeigt, um die Nebenwirkungen wie Fieber, Pruritus und Exanthem zu dämpfen.

Bei Werten zwischen 1000 und 8000 MF/ml werden 150 µg/kg Ivermectin als Einzeldosis vor dem DEC gegeben, ab Werten > 8000 MF/ml vorher zusätzlich Albendazol für 3 Wochen.

Da *L. loa* keine *Wolbachia*-Endobakterien besitzt, ist hier das bei anderen humanen Filariosen hoch wirksame Doxycyclin nicht anwendbar.

Wandernde Adultwürmer unter der Bindehaut des Auges können operativ entfernt werden.

Epidemiologie

Verbreitung

Vorkommen ausschließlich in Zentralafrika und dort vorwiegend in zentralen Waldgebieten (Benin bis Angola, im Bereich der großen Flüsse Kongo, Niger u. a.). Die Zahl der Wurmträger wird auf 25 Millionen Menschen geschätzt (► Abb. 1).

Wirtsbereich / Reservoir

Außer beim Menschen kommt *L. loa* bei verschiedenen Affenarten vor, unter denen besonders der Mandrill häufig (bis zu 90 %) infiziert gefunden wird. Die bei Affen parasitierende Wanderfilarie weist jedoch eine nocturne Periodizität auf und wird von nachtaktiven zoophilen Chrysops-Arten übertragen, was eine Übertragung auf den Menschen eher unwahrscheinlich macht.

Risikogruppen

Aufgrund der epidemiologischen Besonderheiten sind vor allem die in den Endemiegebieten Zentral-Afrikas wohnenden und arbeitenden Menschen dem Risiko einer Loa-Infektion ausgesetzt. Für Tropenreisende scheint das Infektionsrisiko für eine Loa-Infektion etwas höher zu sein als für Onchozerkose oder Wuchereria-Infektionen (s. dort).

Transmission / Vektoren

Eine Übertragung auf den Menschen ist nur durch den Stich einer tagaktiven anthropophilen Mangrovenfliege (z. B. *C. dimidiata*, *C. silacea*) möglich.



■ **Abb. 1.** Verbreitungsgebiet der Loiasis

Prävention / Impfstoffe

Obwohl eine Chemoprophylaxe durch DEC wirksam zu sein scheint, ist die Anwendung über einen länger andauernden Zeitraum problematisch und wird daher kaum praktiziert. Da außerdem eine effiziente Bekämpfung des Überträgers bisher nicht realisierbar ist, muss sich die individuelle Prophylaxe auf die Anwendung von Repellentien und das Tragen schützender heller Kleidung beschränken.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg ist Nationales Referenzzentrum für alle tropischen Erreger; als fachlich qualifiziert anzusehen sind aber sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Filariasis.htm>
- WHO-World Health Organization: <http://www.who.int/topics/filariasis/en/>

Schlüsselliteratur

1. Löscher T, Burchard G (Hrsg) (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
2. Lucius R, Loos-Frank B (2008) Biologie von Parasiten. 552 pages. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.

3. Thomson MC, Obsomer V, Kamgno J, Gardon J, Wanji S, Takougang I, Enyong P, Remme JH, Molyneux DH, Bousinesq M (2004) Mapping the distribution of *Loa loa* in Cameroon in support of the African Programme for Onchocerciasis Control. *Filaria J* 3:7
4. Toure FS, Mavoungou E, Deloron P and Egwang TG (1999) Comparative analysis of 2 diagnostic methods of human loiasis: IgG4 serology and nested PCR. *Bull Soc Pathol Exot* 92:167–170
5. WHO Model Prescribing Information (1995) Drugs used in parasitic diseases. 2nd Ed. World Health Organization, Geneva; kann unter der Website <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2922e/> kostenlos heruntergeladen werden!

Lobärpneumonie

- ▶ *Streptococcus pneumoniae*

Louping-ill-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Lucilia spp.

- ▶ Myiasis-Erreger

Lues

- ▶ Treponemen

Lungenabszess

- ▶ Bacteroides
- ▶ Legionella
- ▶ Nocardia
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Prevotella
- ▶ Selenomonas

Lungenegel

- ▶ Paragonimus

Lungenempyem

- ▶ Bacteroides

Lungenmilzbrand

- ▶ Bacillus anthracis

Lungenpest

- ▶ Yersinien

Lungenwurm

- ▶ Paragonimus

Lyme-Borreliose

- ▶ Borrelien

Lymphadenitis, granulomatöse

- ▶ Corynebacterium, sonstige Spezies

Lymphadenitis, inguinale

- ▶ Haemophilus ducreyi

Lymphadenitis, Lymphknotenschwellung

- ▶ Adenoviren
- ▶ Bartonella
- ▶ Blastomyces dermatitidis
- ▶ Brugia
- ▶ Burkholderia, Ralstonia
- ▶ Corynebacterium, sonstige Spezies

- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)
- ▶ Epstein-Barr-Virus
- ▶ Francisella tularensis
- ▶ Haemophilus ducreyi
- ▶ Histoplasma capsulatum
- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)
- ▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)
- ▶ Listeria monocytogenes
- ▶ Mycobacterium leprae
- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)
- ▶ Onchocerca volvulus
- ▶ Paragonimus
- ▶ Parvoviren
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Pockenviren, zoonotische
- ▶ Rickettsien
- ▶ Rötelnvirus
- ▶ Sarcocystis
- ▶ Toxoplasma gondii
- ▶ Treponemen
- ▶ Trichophyton equinum
- ▶ Trichophyton erinacei
- ▶ Trichophyton megninii
- ▶ Trichophyton tonsurans
- ▶ Trichophyton verrucosum
- ▶ Trichophyton violaceum
- ▶ Wuchereria
- ▶ Yersinien

Lymphadenitis, mykobakterielle

- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)

Lymphadenopathie

- ▶ Chlamydia
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)
- ▶ Penicillium marneffeii
- ▶ Pockenviren, zoonotische
- ▶ Rickettsien
- ▶ Schistosomen
- ▶ Trypanosoma cruzi

Lymphadenopathie, zervikale

- ▶ Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)

Lymphangitis

- ▶ Brugia
- ▶ Burkholderia, Ralstonia

- ▶ *Listeria monocytogenes*
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ Pockenviren, zoonotische
- ▶ *Sporothrix schenckii*
- ▶ *Tunga penetrans*
- ▶ *Wuchereria*

Lymphangitis, noduläre

- ▶ *Sporothrix schenckii*

Lymphödem

- ▶ *Brugia*
- ▶ *Wuchereria*

Lymphogranuloma venereum (LGV)

- ▶ *Chlamydia*

Lymphozytäres Choriomeningitis-Virus (LCMV)

- ▶ Arenaviren

Lyssavirus

CHRISTOPH SPRINGFELD

Erreger

Synonym(e)

Tollwutvirus, Rabiesvirus.

Erregerspezies

Innerhalb des Genus *Lyssavirus* werden sieben Genotypen unterschieden.

Das klassische Rabiesvirus (Genotyp 1) ist fast weltweit verbreitet. Das Lagos-Bat-Virus (Genotyp 2) und das Duvenhage-Virus (Genotyp 4) wurden aus Fledermäusen in Afrika isoliert, das Mokola-Virus (Genotyp 3) vor allem aus kleinen Säugetieren in Afrika. In europäischen Fledermäusen kommen das European-Bat-Lyssavirus 1 und 2 vor (Genotyp 5 und 6), in australischen Fledermäusen das Australian-Bat-Lyssavirus (Genotyp 7).

In den letzten Jahren wurden noch aus Fledermäusen in verschiedenen asiatischen Regionen das Aravan-Virus, Khujand-Virus, Irkut-Virus und West-Caucasian-Bat-Virus isoliert, die noch nicht den Genotypen zugeordnet worden sind. Auch das Shimoni-Bat-Virus, das aus einer Fledermaus in Kenia isoliert wurde, ist noch nicht näher klassifiziert.

Taxonomie

Ordnung Mononegavirales, Familie Rhabdoviridae, Genus *Lyssavirus*

Historie

Berichte über Tollwuterkrankungen finden sich schon in den ältesten menschlichen Schriften, z. B. in Mesopotamien, Ägypten, China und Griechenland. Celsus beschrieb bereits im ersten Jahrhundert nach Christus die Übertragung auf den Menschen durch Tierbisse und das Symptom der Hydrophobie. Louis Pasteur entwickelte den ersten Tollwut-Impfstoff, den er 1885 erstmals einem Menschen, dem neunjährigen Joseph Meister, der von einem tollwütigen Hund gebissen worden war, verabreichte.

Obwohl es mittlerweile Impfstoffe gegen das Tollwutvirus gibt, stellt die Tollwut in vielen Ländern, vor allem in Afrika und Asien, immer noch ein großes Problem dar. Nach Angaben der WHO sterben pro Jahr mehr als 55.000 Menschen an Tollwut, vor allem in Asien und Afrika. Viele der Opfer sind jünger als 15 Jahre.

Morphologie

Das Virion ist behüllt und weist die für Rhabdoviren typische Form einer Pistolenkugel auf. Das helikale Ribonukleokapsid besteht aus der viralen RNA, die vom Nukleokapsidprotein umhüllt wird, und ist mit dem Phosphoprotein sowie der viralen Polymerase assoziiert. Die Lipidmembran enthält das Glykoprotein, das elektronenmikroskopisch sichtbare Vorwölbungen auf der Virushülle bildet. Das Matrixprotein ist auf der Innenseite der Membran angeordnet.

Genom

Das Rabiesvirus-Genom besteht aus einem 11932 Nukleotide langen einzelsträngigen RNA-Molekül mit negativer Orientierung (GenBank accession number NC_001542). Es kodiert für fünf Gene in der Reihenfolge N (Nukleokapsid), P (Phosphoprotein), M (Matrixprotein), G (Glykoprotein) und L (large protein, RNA-abhängige RNA-Polymerase).

Vermehrung

Das Rabiesvirus kann in vielen verschiedenen Zelltypen vermehrt werden, unter anderem in murinen Neuroblastomzellen oder in „Baby-Hamster-Kidney“- (BHK-21-)Zellen. Das Virus bindet zunächst an Rezeptoren auf den Zielzellen und wird dann per Endozytose in die Endosomen aufgenommen. Als ein Rezeptorkandidat auf Zellen neuronalen Ursprungs gilt der nikotinische Acetylcholinrezeptor; da das Virus jedoch auch andere Zelltypen infiziert, muss es zusätzliche alternative Rezeptoren geben. Durch Fusion der viralen Membran mit der Membran des Endosoms gelangt das Nukleokapsid in das Zytoplasma. Dort werden für jedes Gen eine mRNA transkribiert und die viralen Proteine translatiert. Die virale negativ-Strang-

RNA wird über ein positiv-Strang-Intermediat repliziert und enkapsidiert. Schließlich werden die Virionen zusammengesetzt („assembly“) und über die Zellmembran freigesetzt („budding“).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die überwiegende Mehrheit der humanen Tollwutfälle wird vom klassischen Rabiesvirus verursacht. Für das Mokola-Virus, Duvenhage-Virus, European-Bat-Lyssavirus 1 und 2 und das Australian-Bat-Lyssavirus sind Einzelfälle tödlicher humaner Infektionen beschrieben.

Zwischen den Mitgliedern des Genus Lyssavirus besteht eine serologische Kreuzreaktivität, auf deren Basis auch ursprünglich die Zuordnung zu diesem Genus erfolgte. Es gibt jedoch Hinweise, dass die aktuellen Tollwutimpfstoffe nicht vollständig gegen alle Lyssaviren, insbesondere das Mokola-Virus und das West-Caucasian-Bat-Virus, schützen.

Erkrankung

Tollwut

Synonym(e)

Rabies.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt meistens ein bis zwei Monate. Es sind jedoch auch Fälle mit einer Inkubationszeit von weniger als einer Woche und bis hin zu mehreren Jahren beschrieben worden.

Leitsymptome

Hydrophobie, Krämpfe, Lähmungen.

Symptome

Die Tollwuterkrankung kann in die drei Phasen, Prodromalstadium, akute neurologische Phase und Koma unterteilt werden. Im zwei bis zehn Tage dauernden Prodromalstadium treten unspezifische Symptome wie Unwohlsein, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und Erbrechen auf. Typisch für die Tollwut sind Gefühlsstörungen um die Bisswunde herum, z. B. Juckreiz, Taubheitsgefühl oder Parästhesien. In der akuten neurologischen Phase treten vermehrte Ängstlichkeit und delirante Phasen auf. Es kann zu Verhaltensstörungen wie vermehrter Aggressivität, aber auch zu starker Depression kommen. Weitere mögliche Symptome sind Krampfanfälle, Halluzinationen und Hyperventilation. In dieser Phase tritt auch das seit Jahrtausenden beschriebene, für die Tollwut typische Symptom der Hydrophobie auf. Die Patienten reagieren auf Wasser mit starker Angst und Krämpfen. Möglicherweise ist die Hydrophobie durch eine pathologische Verstärkung der Atemwegs-Schutzreflexe bedingt. Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes, bis der Patient schließlich ins Koma fällt und nach einigen Tagen verstirbt.

Dieser typische Verlauf wird als „enzephalitische Form“ oder „rasende Wut“ (englisch „furious rabies“) bezeichnet. Bei etwa 20 % der Patienten tritt jedoch die paralytische Form oder „stille Wut“ auf, die sich hauptsächlich in fortschreitenden Lähmungen äußert, die oft an der gebissenen Extremität beginnen. Auch diese Form der Erkrankung führt schließlich zu Koma und Tod.

Pathophysiologie

Das Tollwutvirus wird meistens durch den Biss eines infizierten Tieres übertragen. Das Virus kann zunächst lokal in Muskelzellen replizieren und von dort aus in periphere Nervenzellen gelangen oder im verletzten Gewebe direkt Neurone infizieren. In den Neuronen wird es durch retrograden Transport mit einer Geschwindigkeit von 50–100 mm pro Tag in Richtung des Zentralnervensystems transportiert, wo es schließlich zu einer Enzephalitis führt. Das Virus breitet sich anschließend vom ZNS aus zentrifugal über Nervenfasern wieder in andere Organe aus. Wichtig für die Weiterverbreitung des Virus sind die Speicheldrüsen, in denen oft hohe Virustiter nachgewiesen werden können. Das Virus kann im Endstadium der Krankheit aber auch z. B. in Hautbiopsien nachgewiesen werden.

Immunantwort

Die Infektion mit Lyssaviren führt zur Ausbildung einer humoralen und zellulären Immunantwort, die aber nicht in der Lage ist, das Virus zu eliminieren, so dass die Infektion tödlich verläuft. Durch eine Impfung können neutralisierende Antikörper induziert werden, die sich gegen das virale Glykoprotein richten.

Differenzialdiagnose

Andere virale Enzephalitiden, unter anderem Herpesenzephalitis. Der Verlauf der paralytischen Form kann dem Guillain-Barré-Syndrom ähneln.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Speichel, Tränenflüssigkeit, Liquor, Nackenhautbiopsien, Serum, ZNS-Gewebe (*post mortem*).

Diagnostische Verfahren

Die RT-PCR kann zum Nachweis viraler RNA in den o. g. Untersuchungsmaterialien verwendet werden. Das Virus kann außerdem in Zellkultur angezüchtet werden. Virales Antigen kann per Immunfluoreszenztest nachgewiesen werden. *Post mortem* können histologisch im ZNS-Gewebe die typischen als „Negri-Körperchen“ bekannten zytoplasmatischen Einschlüsse gefunden werden. Die Serologie ist normalerweise nicht zur Diagnose der Erkrankung geeignet, kann jedoch zum Nachweis eines Impftiters verwendet werden.

Befund / Interpretation

Der Nachweis einer Tollwutinfektion beim Menschen kann schwierig sein, sodass negative Testergebnisse die Erkrankung nicht sicher ausschließen. Bei manchen Patienten gelingt die Diagnose erst *post mortem* durch die histologische oder immunhistochemische Untersuchung von Gehirnmateriale.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Erkrankung an Tollwut verläuft fast immer letal, wenn die Erkrankung ausgebrochen ist. Daher ist die Postexpositionsprophylaxe, die, wenn sie vor Symptombeginn verabreicht wird, mit großer Zuverlässigkeit die Krankheit und den Tod an Tollwut verhindern kann, von allergrößter Bedeutung (s. u.).

Bis 2005 wurden nur fünf Patienten beschrieben, die Symptome einer Tollwuterkrankung entwickelten und überlebten. Alle waren vor Symptombeginn immunisiert worden. Für großes Aufsehen sorgte daher ein Bericht 2005, in dem der Fall eines 15-jährigen Mädchens beschrieben wurde, das einen Monat nach einer kleinen Fingerverletzung durch eine Fledermaus an Tollwut erkrankte und überlebte. Bei der Patientin wurden schon bei Diagnosestellung Antikörper gegen Rabies in Serum und Liquor nachgewiesen, sodass kein Impfstoff mehr verabreicht wurde. Die Patientin wurde mit einem experimentellen Behandlungsschema mit Midazolam, Ribavirin, Ketamin, Amantadin und Barbituraten behandelt („Milwaukee-Protokoll“). Bei der Patientin blieben neurologische Schäden zurück, die sich aber im Verlauf noch deutlich besserten. Seitdem sind mehr als zwanzig Patienten nach diesem Protokoll behandelt worden, ohne dass der tödliche Ausgang der Erkrankung verhindert werden konnte. Es ist nicht klar, ob die oben genannte Patientin aufgrund des Milwaukee-Protokolls überlebt hat oder ob andere Faktoren, z. B. eine geringere Virulenz des Tollwutstammes (das Virus konnte nicht isoliert werden) oder eine sehr geringe Menge an inokuliertem Virus für das Überleben der Patientin verantwortlich waren. Mittlerweile wird von einigen Experten von der Anwendung des Milwaukee-Protokolls abgeraten. Im Falle einer Tollwuterkrankung muss in Absprache mit dem Gesundheitsamt und den Experten der unten genannten Referenzzentren entschieden werden, ob ein über eine rein symptomatische Therapie hinausgehender Therapieversuch in Anlehnung an das Milwaukee-Protokoll durchgeführt werden soll.

Epidemiologie

Verbreitung

Das klassische Tollwutvirus ist oder war, bis auf einige Ausnahmen wie Australien, Neuseeland und Japan, in fast allen Ländern der Welt verbreitet. Epidemiologisch unterscheidet man zwischen sylvatischer und urbaner Tollwut sowie der Fledermaustollwut.

Bei der sylvatischen Tollwut sind Wildtiere betroffen, wobei in den unterschiedlichen Ländern verschiedene Tiere als Hauptüberträger gelten. In Europa kommt zum Beispiel dem Fuchs eine besondere Bedeutung zu, während in den USA auch Waschbären und Stinktiere von Bedeutung sind. Die urbane Tollwut betrifft Haustiere, vor allem Hunde und Katzen, die jedoch oft durch Wildtiere infiziert werden.

Das klassische Tollwutvirus konnte in vielen Ländern durch verschiedene Maßnahmen einschließlich der Impfung von Haustieren und der Impfung von Wildtieren durch die Auslegung von Impfködern erfolgreich ausgerottet werden. So gilt Deutschland seit 2008 als frei von terrestrischer (klassischer) Tollwut nach den Kriterien der Weltorganisation für Tiergesundheit.

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass fast weltweit auch Fledermäuse Lyssaviren übertragen können. Es ist schon lange bekannt, dass in Nord- und Südamerika das klassische Tollwutvirus durch Fledermäuse übertragen werden kann. Nach Zurückdrängung der sylvatischen und urbanen Tollwut sind in den USA mittlerweile Fledermäuse die wichtigsten Überträger geworden, wobei die Anzahl der Tollwutfälle beim Menschen insgesamt deutlich zurückgegangen ist. Das klassische Tollwutvirus wird nach heutigem Kenntnisstand nur in Amerika durch Fledermäuse übertragen. In anderen Kontinenten übertragen Fledermäuse verwandte Lyssaviren, die jedoch auch beim Menschen Tollwut auslösen können. In Europa, auch in Deutschland, kommen die Europäischen Fledermaustollwutviren Typ 1 und 2 (European Bat Lyssavirus 1 2, EBLV-1/2) vor. In den letzten 50 Jahren wurden in Europa nur fünf menschliche Infektionen mit diesen Viren beschrieben, die jedoch alle tödlich verliefen. In Australien kommt das Australian-Bat-Lyssavirus vor, in Afrika das Duvenhage-Virus. Auch in Asien sind einige Lyssaviren aus Fledermäusen isoliert worden (s. o.), ohne dass bis jetzt humane Infektionen bekannt geworden sind. Es kann vermutet werden, dass durch genauere Überwachung der Fledermauspopulationen in den nächsten Jahren noch weitere Lyssaviren identifiziert werden können.

Wirtsbereich / Reservoir

Das Rabiesvirus hat einen sehr großen Wirtsbereich und kann fast alle Säugetiere infizieren. Die wichtigsten Überträger gehören zur Ordnung *Carnivora* (Raubtiere), Nagetiere werden nur selten infiziert. Viele Fledermausarten können durch Lyssaviren infiziert werden und sie übertragen.

Risikogruppen

Reisende in Gebiete mit hoher Tollwutgefährdung, Personal in Laboren, in denen mit Tollwut gearbeitet wird, Personen mit Kontakt zu Fledermäusen, Tierärzte, Jäger und Forstpersonal in Gebieten mit Wildtiertollwut.

Transmission / Vektoren

Fast alle menschlichen Tollwutinfektionen werden durch Bisse eines infizierten Hundes ausgelöst. Bisse oder Kratzer durch infizierte Fledermäuse können ebenfalls zur Tollwut führen. In Einzelfällen war die Verletzung durch die Fledermaus so klein, dass sie nicht bemerkt wurde. Eine Übertragung durch intakte Haut scheint nicht möglich zu sein.

In einigen wenigen Fällen ist die Tollwut durch die Transplantation von soliden Organen oder der Hornhaut von unbemerkt mit Tollwut infizierten Organ Spendern auf die Organempfänger übertragen worden. Da in manchen Körperflüssigkeiten von Patienten Tollwutviren nachgewiesen werden können, wäre eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung theoretisch vorstellbar. Trotz der vielen Rabies-Fälle weltweit ist eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung aber noch nie nachgewiesen worden. Lediglich in einem einzigen Fallbericht aus Äthiopien wurde eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung in zwei Fällen diskutiert.

Prävention / Impfstoffe

Bei der Tollwut unterscheidet man die präexpositionelle Impfung von der Postexpositionsprophylaxe, die nach dem Kontakt mit einem verdächtigen Tier in der Inkubationszeit der Erkrankung durchgeführt wird.

Präexpositionelle Impfung: Die präexpositionelle Impfung erfolgt mit inaktivierten Viren, die in Zellkultur vermehrt worden sind. In Deutschland sind aktuell die beiden Impfstoffe „Rabipur“[®] (Firma Novartis) und „Tollwut-Impfstoff“ (Firma Sanofi Pasteur MSD) verfügbar.

Nach den aktuellen Empfehlungen der ständigen Impfkommision wird für folgende Personen eine präexpositionelle Impfung gegen Tollwut empfohlen: „Tierärzte, Jäger, Forstpersonal u. a. Personen bei Umgang mit Tieren in Gebieten mit Wildtiertollwut sowie ähnliche Risikogruppen (z. B. Personen mit beruflichem oder sonstigem engen Kontakt zu Fledermäusen) sowie Personal in Laboratorien mit Tollwutrisiko und Reisende in Regionen mit hoher Tollwutgefährdung“. Besonders bei Reisen nach Asien, vor allem Indien, Afrika und Südamerika sollte in einer reisemedizinischen Beratung geklärt werden, ob eine Impfung sinnvoll wäre.

Bei den Impfungen müssen die Herstellerangaben berücksichtigt werden. Bei der Grundimmunisierung wird der Impfstoff an den Tagen 0, 7 und 21 oder 28 verabreicht, eine Auffrischimpfung kann nach einem Jahr durchgeführt werden. Der Impfschutz hält 2–5 Jahre an. Der Impftiter kann überprüft werden, bei Tieren unter 0,5 I.E./ml sollte eine Auffrischung erfolgen. Bei besonders gefährdeten Personen, z. B. Labormitarbeitern, die mit dem Tollwutvirus arbeiten, werden halbjährliche Titerkontrollen empfohlen.

Postexpositionsprophylaxe: Der Kontakt mit tollwutverdächtigen Wild- oder Haustieren (einschließlich Fledermäusen) wird in drei Expositionsgrade eingeteilt.

Nach Berühren oder Füttern von Tieren einschließlich des Beleckens der intakten Haut (Expositionsgrad I) wird keine Impfung empfohlen. Nach Knabbern an der unbedeckten Haut, oberflächlichen, nicht blutenden Kratzern durch ein Tier oder Belegen der nicht intakten Haut (Expositionsgrad II) wird eine Impfung empfohlen. Nach jeglicher Bissverletzung oder Kratzwunden oder Kontamination von Schleimhäuten mit Speichel (Expositionsgrad III) wird die Impfung mit simultaner Gabe von Tollwut-Immunglobulin empfohlen.

Da Verletzungen durch Fledermäuse oft nicht bemerkt werden, wird zum Teil in den USA selbst die Anwesenheit einer Fledermaus in einem Raum, in dem Menschen geschlafen haben, zum Anlass genommen, die entsprechenden Personen zu immunisieren. Auch nach Kontakt zu Impfködern wird unter Umständen eine Impfung empfohlen.

Bei jeglichem Kontakt zu einem potentiell infizierten Tier sollte Kontakt zum zuständigen Gesundheitsamt aufgenommen werden. Aufgrund der geringen Nebenwirkungen der Postexpositionsprophylaxe und der infausten Prognose der Tollwuterkrankung sollte im Zweifel eine Immunisierung durchgeführt werden.

Die Postexpositionsprophylaxe sollte streng nach Angaben des Herstellers erfolgen. Das gängigste Schema sieht die Verabreichung einer intramuskulären Impfdosis an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 28 vor. Das humane Tollwut-Immunglobulin (20 I.E./kg Körpergewicht) soll einmalig mit der ersten Impfung verabreicht werden. Mit dem Tollwut-Immunglobulin soll die Umgehung des Bisses oder Verletzung infiltriert werden, der Rest wird intramuskulär verabreicht.

Ausbruchmanagement

Im Falle eines Krankheitsverdachtes oder bei Kontakt eines Menschen mit einem Tollwutverdächtigen Tier sollte sofort Kontakt zum zuständigen Gesundheitsamt aufgenommen werden. Es sollte versucht werden, das betroffene Tier durch Tierärzte untersuchen zu lassen. Obwohl eine Übertragung von Patienten auf das versorgende Krankenhaus-Personal bislang nicht beschrieben wurde, sollten die Körperflüssigkeiten des Patienten als infektiös gelten und entsprechende Schutzmaßnahmen durchgeführt werden. In Absprache mit dem Gesundheitsamt und Betriebsarzt muss auch die Impfung des versorgenden Krankenhauspersonals erwogen werden. Außerdem muss geklärt werden, ob weitere Personen mit dem verdächtigen Tier Kontakt hatten und ggf. geimpft werden müssen.

Meldepflicht

Der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an Tollwut und der direkte oder indirekte Nachweis von Rabiesvirus, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, sind meldepflichtig. Auch die Verletzung eines Menschen durch ein Tollwut-krankes, -verdächtiges oder -ansteckungsverdächtiges Tier sowie die

Berührung eines solchen Tieres oder Tierkörpers sollten dem Gesundheitsamt gemeldet werden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Tollwut: Universitätsklinikum Essen, Institut für Virologie, Hufelandstraße 55, 45122 Essen, Telefon: 0201/723-3550 oder 3551
- Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Institut für Epidemiologie, Nationales und O.I.E. Referenzlabor für Tollwut. WHO Collaborating Centre for Rabies Surveillance and Research, Seestraße 55, 16868 Wusterhausen, Telefon: 0339/7980186

Web-Adressen

- <http://www.rki.de>, Suchbegriff "Tollwut"
- <http://www.rbe.fli.bund.de/>

Schlüsselliteratur

1. Anonymus (2009) RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte. Tollwut. Epidemiologisches Bulletin 15/2009:135-138 (Aktualisierte Fassung jeweils unter www.rki.de)
2. Lyles DS, Rupprecht CE (2007) Rhabdoviridae. In: Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields Virology*. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1363–1408
3. Jackson AC (2009) Update on Rabies Diagnosis and Treatment. *Current Infectious Disease Reports* 11:296–301
4. Johnson N, Vos A, Freuling C, Tordo N, Fooks AR, Müller T (2010) Human rabies due to lyssavirus infection of bat origin. *Veterinary Microbiology* 142:151–159
5. Warrell MJ, Warrell DA (2004) Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 363:959–69

Madenwurm

- ▶ *Enterobius vermicularis*

Madrid-Virus

- ▶ Bunyaviren

Madurafuß

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

Maduramykose

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

Madurella grisea

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

Madurella mycetomatis

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

Magenkarzinom

- ▶ *Helicobacter pylori*

Magenlymphom

- ▶ *Helicobacter pylori*

Malaria quartana

- ▶ Plasmodien

Malaria tertiana

- ▶ Plasmodien

Malaria tropica

- ▶ Plasmodien

Malassezia

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Diverse Synonyme sind heute obsolet: *Pityrosporum orbiculare* Gordon 1951, *Pityrosporum ovale* (Bizzozzer) Castellani und Chalmers 1913, *Pityrosporum canis* und weitere.

Erregerspezies

M. furfur (Robin) Baillon 1889, *M. pachydermatis* (Weidman) Dodge 1935, *M. sympodialis* 1990, weitere Spezies seit 1996: *M. globosa* usw. Molekulargenetisch können derzeit 11 Spezies abgegrenzt werden.

Taxonomie

Abteilung: Basidiomycota; Klasse: Blastomycetes; Familie: Cryptococcaceae; Gattung: *Malassezia*, Teleomorph: nicht bekannt.

Historie

Erste Beschreibungen des Pilzes und Zuordnung zur Pityriasis versicolor von Eichstedt 1846 und Robin 1853. Malassez beschrieb 1874 das Vorkommen von rund-ovalen Sprosszellen in menschlichen Hautschuppen. Von Marcon und Powell 1992 als ätiologisches Agens einer opportunistischen systemischen Infektion beschrieben.

Morphologie

Auf menschlicher Haut dimorph: ovale, ellipsoide oder kurz-zylindrische Zellen mit unipolarer Sprossung $1,5\text{--}4,5 \times 2,0\text{--}6,5 \mu\text{m}$; daneben echte, wenig septierte, hyaline Hyphen. Mikroskopisch: runde, ovale, ellipsoide oder kurz-zylindrische Zellen $1,5\text{--}4,5 \times 2,0\text{--}6,5 \mu\text{m}$ mit unipolarer Sprossung, Collarette. *M. globosa*: runde Zellen mit Sprossung an schmaler Basis. *M. obtusa*: große, elongierte Zellen mit Sprossung an breiter Basis. Kultur: cremefarbene Hefekolonien mit meist glatter Oberfläche und unregelmäßiger Begrenzung.

Genom

Von *M. pachydermatis* sind sechs Chromosomen mit einer molekularen Größe von 820–1800 kb beschrieben, von *M. furfur* sieben Chromosomen. Die Sequenzierung des Genoms von *M. globosa* und *M. restricta* erfolgt im Rahmen des NCBI Genome Project (Project ID 18723 bzw. 18725).

Vermehrung

Vermehrung auf der Haut erfolgt durch Sprossung der Zellen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. furfur ist ein Opportunist, d. h. der Pilz kann sowohl Kommensale als auch unter bestimmten Bedingungen Krankheitserreger sein. Ausgeprägte Fähigkeit der Hyphenzellen zur Adhärenz an das Stratum corneum der Haut. Dimorphismus ist virulenzassoziiert, da in Läsionen bei Pityriasis versicolor vorwiegend Myzelien ausgebildet werden; auf gesunder Haut vorwiegend Sprosszellen. Weitere Virulenzfaktoren: Lipasen, Hydrolasen und Fähigkeit zur Produktion reaktiver Sauerstoffverbindungen. Zellwandlipide sind möglicherweise immunmodulatorisch wirksam.

Erkrankungen**1. Hautkrankheiten**

Pityriasis versicolor, Follikulitis, Seborrhische Dermatitis, Atopische Dermatitis.

Synonym(e)

Weißer Piedra, Kleinflechte, Atopisches Exanthem.

Inkubationszeit

Ist aufgrund des Kommensalismus nicht sicher bestimmbar.

Leitsymptome

Hyper- oder Depigmentierungen und Schuppung der Haut sowie Hyperkeratosen.

Symptome

- Pityriasis versicolor: Kleinfleckige, rötlichgelbe oder braune Herde können zu größeren Herden konfluieren. Kleieförmige Schuppung (Kleinflechte); dunkle Flecken auf heller Haut; bei dunkler Haut Depigmentierung. Häufig rezidivierend.
- Follikulitis: Entzündliche, bräunlich-rote, follikelgebundene Papeln diffus auf der Haut des Thoraxbereiches und der Oberarme. Ausgeprägter Juckreiz. Oft chronischer Verlauf. Seborrhische Dermatitis: Rötung und verstärkte Schuppung im behaarten Kopfbereich, im Gesicht und am Stamm, einhergehend mit Juckreiz.
- Atopisches Exanthem: Auftreten in der Kopf- und Nackenregion.

Pathophysiologie

Auf das Stratum corneum beschränkte Mykose mit geringer entzündlicher Reaktion, oft verbunden mit überschießender Vermehrung der Pilze und Übergang des Pilzes zur Myzelform.

Immunantwort

Auf normaler Haut ist die Immunreaktion herunterreguliert. Zellwandlipide könnten für den immunmodulatorischen Effekt bei Besiedelung der Haut verant-

wortlich sein. Die Immunreaktion bei Hauterkrankungen wie seborrhischer Dermatitis ist durch NK- und CD16-positive Zellen in Kombination mit Komplementaktivierung und Zytokinfreisetzung, also durch eine unspezifische Aktivierung des Immunsystems, gekennzeichnet.

Differenzialdiagnose

Pityriasis versicolor: Erythrasma, erworbene Depigmentierung der Haut (Vitiligo). Follikulitis: Akne.

2. Opportunistische Infektionen

Opportunistische systemisch disseminierende Mykose, insbesondere durch die Spezies *M. pachydermatis*.

Synonym(e)

Pilzsepsis, Kathetersepsis, Neugeborenensepsis.

Inkubationszeit

Nicht bestimmbar.

Leitsymptome

Fieber bei Neutropenie u. a. immunsupprimierten Zuständen.

Symptome

Fieber, pulmonale Infiltrate und diverse uncharakteristische Organmanifestationen der disseminierten Pilze.

Pathophysiologie

Bei immunsupprimierten Risikopatienten und Neugeborenen systemische Ausbreitung mit möglichem lebensbedrohlichem Verlauf. Beeinflussung der Blutgerinnung. Kathetersepsis bei Lipidinfusionen (lipophile Pilze).

Immunantwort

Nicht oder kaum vorhanden, vor allem keine effektive Abwehr durch Neutrophile.

Differenzialdiagnose

Systemische Candida-Infektionen.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Hautschuppen, mit KOH behandelt, oder Klebebandabstrich von verdächtigen Hautstellen. Blut, Katheterspitzen bei systemisch disseminierter Form.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Ungefärbt im Phasenkontrast oder gefärbt (Lactophenol-Baumwollblau, Calcofluor White) Nester aus rundlichen Pilzzellen erkennbar. Im Woodlicht rötlichgelbe bis orangefarbene Fluoreszenz der Herde.

Kultur: Wird nicht routinemäßig durchgeführt. Auf Spezialmedium. Lipophil (außer: *M. pachydermatis*): Wachstum auf 1 % mit Olivenöl überschichtetem

Nährböden bzw. Medium nach Leeming und Notman nach 3 Tagen bis 2 Wochen bei 32–35 °C und hoher Luftfeuchtigkeit. Artbestimmung kultivierter Pilze erfolgt mikromorphologisch, biochemisch (Assimilation von Tween, Katalasereaktion, Äskulinspaltung) und durch Bestimmung der Wachstumstemperatur.

Befund / Interpretation

Mikroskopischer Nachweis von Nestern sprossender Pilzzellen und von kurzen Hyphenzellen aus relevantem Untersuchungsmaterial gibt Hinweis auf eine Infektion der Haut. Bei bloßer Besiedelung weniger Hyphenzellen erkennbar.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

- Pityriasis versicolor und seborrhoische Dermatitis: Extern 3 %iger Salizylsäurespiritus (wahlweise mit 0,5 % Hexachlorophen) 1-mal täglich, Haare waschen mit azolhaltigem Shampoo. Bei Therapiere-sistenz 1 %ige Clotrimazol-Salbe, Econazol-lösung oder andere azolhaltige Externa; bei hoher Rezi-divrate Itraconazol (200 mg/d per os, 7 Tage).
- Chronische Follikulitis: Extern Clotrimazolsalbe, zusätzlich Itraconazol (200 mg/d per os, 7–14 Tage).
- Opportunistische systemische Infektion: Ent-fernung von Kathetern, antimykotische Therapie mit Itraconazol.

Resistenz

Antimykotikaresistenz unbekannt

Epidemiologie

Verbreitung

Kommensalismus auf menschlicher, talgdrüsenreicher Haut, äußerem Gehörgang, auch Kopfhaut; beginnend in der Pubertätsphase. Vorkommen weltweit, aber gehäuft in den Tropen. Inzidenz der Pityriasis versicolor in tropischen Gebieten ca. 40 %, in gemäßigten Klima-zonen 1–4 %. Besiedelte oder auch erkrankte Tiere (Otitis bei Hund, Katze etc.) sind ein weiteres Reser-voir.

Wirtsbereich / Reservoir

M. pachydermatis: Wild- und Haustiere, Vögel, Prima-ten. Die anderen lipophilen Arten leben als Kommen-salen in talgdrüsenreichen Hautarealen des Menschen, aber auch auf der Haut von Fledermäusen, Vögeln, Katzen, Hunden, Pferden und Schweinen.

Risikogruppen

Hautaffektionen: Hyperhidrosis oleosa, Seborrhoe, be-hinderte Hautabdrüstung, weitere individuelle be-günstigende Faktoren noch wenig bekannt. Chroni-sche Follikulitis bei Erwachsenen unter Glukokortiko-id-, Antibiotika- und/ oder immunsuppressiver The-rapie und bei Diabetes mellitus auftretend. Opportu-

nistische, systemische Infektion: Patienten mit zentra-lem Venenkatheter, CAPD-Patienten, Neugeborene (bes. unter Intensivtherapie und bei geringem Ge-burtsgewicht).

Transmission / Vektoren

Infektion aus patienteneigener Hautflora; Übertra-gung vom Tier (Hund, Katze) auf den Menschen; Übertragung von Mensch zu Mensch (Hände).

Prävention / Impfstoffe

Meidung von Kontakten mit erkrankten Menschen und Tieren. Konsequente Therapie. Händehygiene.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Kein Referenzzentrum in Deutschland.

Web-Adressen

- Literaturüberblick: <http://www.ohsu.edu/clinweb/B5/B5.354.930.html>
- Informationen zu Erreger, Pathogenese und Therapie:
- <http://link.springer-ny.com/link/service/journals/00105/bibs/1052001/10520073.htm>
- http://www.dermatologie.de/frames/_artikel/der_deutsche_dermatologie/2001/05/334.html

Schlüsselliteratur

1. Faergemann J (2002) Atopic dermatitis and fungi. Clin Microbiol Rev 15:545–563
2. Gueho E et al (1998) The role of Malassezia species in the ecology of human skin and as pathogen. J Med Vet Mycol 36: 220–229
3. Leeming JP, Notman FH (1987) Improved methods for isolation and enumeration of Malassezia furfur from hu-man skin. J Clin Microb 25:2017–2019
4. Morishita N, Sei Y (2006) Microreview of Pityriasis versi-color and Malassezia species. Mycopathologia 162:373–376
5. Schwartz RA (2004) Superficial fungal infections. Lancet 364(9440):1173–1182

Malta-Fieber

- ▶ Brucella

Mansonella ozzardi

ACHIM HÖRAUF

Erreger

Synonym(e)

Filaria demarquayi, *Filaria ozzardi*

Erregerspezies

Mansonella ozzardi

Taxonomie

Klasse: Nematoda; Ordnung: Spirurida; Familie: Onchocercidae

Historie

M. ozzardi wurde durch Ozzard bei Indianern Guyanas entdeckt, 1897 durch Manson als neue Art beschrieben und 1929 durch E. C. Faust als einzige Spezies einem neuen Genus zugeordnet.

Morphologie

Fadenförmige, haardünne Rundwürmer (Filarien). Die Männchen werden 25–30 mm lang und 70–80 µm dick, während die Weibchen eine Länge von 30–60 mm erreichen bei einer Dicke von 130–160 µm. Die Weibchen gebären Mikrofilarien, deren mittlere Länge 183 µm (160–200 µm) und deren Durchmesser 3–4 µm beträgt; damit sind sie kleiner als Mikrofilarien von *W. bancrofti* und *O. volvulus* (teilweise überlappende Endemiegebiete!). Die Mikrofilarien sind ungeschleidet und besitzen eine zugespitzte kernfreie Schwanzspitze.

Genom

Es ist nichts über die Genomgröße bekannt. Das Genom dürfte aber ähnlich groß sein wie bei *Brugia malayi*.

Vermehrung

M. ozzardi ist ein zweiwirtiger Parasit mit filarienspezifischer Entwicklung: Gebären von Mikrofilarien durch die adulten Weibchen und Übertreten ins periphere Blut → Aufnahme durch Überträgerinsekten → Entwicklung zu Infektionslarven in der Thoraxmuskulatur des Insekts innerhalb von 6–10 Tagen → Austritt der Larve aus den Mundwerkzeugen des Insekts während einer erneuten Blutmahlzeit und Eindringen in die Haut des Menschen → Heranwachsen zu Adultwürmern und Ansiedlung im subkutanen und peritonealen Bindegewebe. Die Präpatenz beträgt ca. 5–6 Monate.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität ist anscheinend gering, was die geringe Beschäftigung mit dem Parasiten seitens der Forschung erklärt. Wenn überhaupt, dann wird sie durch das adulte Stadium hervorgerufen, z. B. als Folge der Wanderung im Gewebe oder beim Absterben von adulten Würmern, wenn es zu einer Freisetzung von größeren Mengen von Antigen kommt.

Neben den Wurmantigenen, die eine klassische Eosinophilen- mit nachfolgender Makrophagenantwort hervorrufen, könnten auch die mit den Filarien in Symbiose lebenden Wolbachia-Endobakterien eine pathogenetische Rolle spielen; letztere induzieren die Freisetzung u. a. von TNF aus Makrophagen.

Erkrankung

Die adulten Würmer siedeln sich im subkutanen und retroperitonealen Fett- und Bindegewebe sowie in der Peritonealhöhle an. Außer einer Eosinophilie treten ausgeprägte Krankheitserscheinungen meist nicht auf. Vereinzelt wurden juckende Hautreaktionen und Gelenkschmerzen der Infestation mit *M. ozzardi* zugeschrieben.

Leitsymptome

Eosinophilie, Pruritus, z. T. mit Bauchschmerzen.

Symptome

Die Symptome ähneln denen von Infektionen mit *Mansonella perstans*: Pruritus, Prurigo, Urtikaria, selten subkutane Ödeme; abdominelle Beschwerden (Wanderung der adulten Würmer!), Hepatomegalie, Arthralgien, manchmal auch inguinale Lymphadenopathie. Eine Besonderheit sind Parästhesien und Kältegefühl in den Extremitäten, insbesondere unterhalb der Knie.

Pathophysiologie

Die Eosinophilie ist bedingt durch das Auftreten von Würmern im Gewebe. Durch Wanderungen im Subkutangewebe kann es zu Mitreaktionen der Haut im Sinne eines Pruritus kommen.

Immunantwort

Das Immunsystem reagiert wie bei anderen Helminthen, sofern sie sich im Gewebe aufhalten, mit einer typischen Th2-Antwort, charakterisiert durch die Zytokine IL-4 (induziert u. a. IgE-Produktion in B-Zellen), IL-5 (induziert die Produktion von Eosinophilen aus dem Knochenmark), IL-13. Da es i. d. R nicht zu klinischen Symptomen kommt und Zytokinantworten nicht im Routinelabor erfasst werden, sind die persistierende Eosinophilie sowie eine Erhöhung der filarienspezifischen Antikörper, insbesondere IgE, die fassbaren Zeichen.

Differenzialdiagnose

Erkrankungen mit Eosinophilie, z. B. andere Wurmerkrankungen, Neoplasien. Infektiöse und nicht infektiöse Erkrankungen der Haut müssen beim Vorliegen von Pruritus abgegrenzt werden. Die Differenzialdiagnose erfolgt durch die Untersuchung auf Mikrofilarien im Blut.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Eine sichere Diagnose der Infektion mit *M. ozzardi* ist nur durch den Direktnachweis der Mikrofilarien im Blut mittels Mikroskopie oder PCR möglich. Antikoaguliertes Blut (bei PCR nicht heparinisiert, sondern EDTA-Blut!) ist deshalb auch das Material der Wahl. Die Mikrofilarien leben in den Blutgefäßen und wei-

sen keine Periodizität auf, sodass sie sowohl tagsüber als auch nachts im peripheren Blut anzutreffen sind. Zur Anreicherung für Mikrofilarien eignen sich 3 Verfahren (genaue Beschreibung ► Brugia):

- Mikrohämatokritverfahren,
- Anreicherung durch Lyse von Erythrozyten,
- Anreicherung durch Filter.

Für den Nachweis des zirkulierenden Filarienantigens (CFA), welches für *W. bancrofti* spezifisch ist und sich damit zur Abgrenzung einer Wuchereriasis eignet, sowie für serologische Nachweise, genügt die Entnahme von Serum.

Diagnostische Verfahren

Für den Nachweis von Mikrofilarien bieten sich folgende Verfahren an:

- Nativpräparat mit Zitratblut: eine einfache Nachweismöglichkeit. Mikrofilarien sind durch ihre Beweglichkeit schon bei schwacher Vergrößerung als ca. 250–300 µm lange Rundwürmer zu erkennen; keine Speziesdiagnostik möglich.
- Dicker Tropfen; Methode ► Malaria.
- Die Delafeld'sche Färbung anstelle der Giemsa-Färbung erlaubt oft eine bessere Visualisierung der Kerne im Schwanzbereich der Mikrofilarien, was für die Differenzialdiagnose wichtig ist. Die im peripheren Blut anzutreffenden MF sind mit 160–200 µm kleiner als die von *W. bancrofti* (240–320 µm) und im Gegensatz zu letzteren ungescheidet. Außerdem reichen anders als bei *W. bancrofti* (und auch anders als bei *Brugia* spp., die aber mit Südostasien ein anderes Verbreitungsgebiet haben und damit i. d. R. differenzialdiagnostisch nicht in Frage kommen) die Kerne nicht bis in die Schwanzspitze.

PCR: Bei Verwendung Spezies-spezifischer Primer erlaubt die PCR prinzipiell eine Speziesdifferenzierung für den in der Mikroskopie nicht geübten Untersucher. „In-house-Tests“ sind beschrieben. Die PCR ist aber nicht unbedingt sensitiver als die Mikroskopie; ► *Wuchereria bancrofti*.

Serologische Diagnostik: Mittels Immunfluoreszenztest (IFT; Gefrierschnitte von adulten Filarien als Antigen, es können auch tierische Filarien verwendet werden) oder ELISA.

Bestimmung von CFA zum Ausschluss einer Wuchereriasis ► *W. bancrofti*.

Befund / Interpretation

Die Infektion mit *M. ozzardi* ist hauptsächlich als Differenzialdiagnose beim Vorliegen von Mikrofilarien im Blut bedeutsam. Die Unterscheidung der Filarienspezies anhand der Mikrofilarien ist wichtig, um Fehldiagnosen, z. B. bei einer Lymphatischen Filariose mit *Wuchereria bancrofti*, welche auch in Südamerika vorkommt, zu vermeiden. Eine Diagnosestellung auf-

grund klinischer Symptome ist selten möglich. Die Serologie dient wie bei allen Filariosen zum Screening, kann aber keine Speziesdiagnose liefern.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Diäthylcarbamazin (DEC) ist nicht wirksam. Möglicherweise kommt Ivermectin ($1 \times 140 \mu\text{g/kg KG}$) als Chemotherapeutikum in Frage, welches die Mikrofilarienlasten reduziert. Da *M. ozzardi* wie auch *W. bancrofti* und *B. malayi* Endosymbionten der Gattung Wolbachia enthält, dürfte auch Doxycyclin eine sterilisierende und abtötende Wirkung auf die adulten Würmer haben; dies ist aber bisher nicht untersucht.

Resistenz

Keine.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Gesamtzahl der mit *M. ozzardi* infizierten Menschen wird auf 12–15 Mio. geschätzt. Das Verbreitungsgebiet ist auf Mittel- und Südamerika sowie die Westindischen Inseln beschränkt. Kürzlich ergaben sich aber Anhaltspunkte für eine weitere Verbreitung (im Amazonasbecken) als bisher angenommen (► Abb. 1).

Wirtsbereich / Reservoir

M. ozzardi wurde bisher nur beim Menschen nachgewiesen. Andere natürliche Wirte sind nicht bekannt.

Risikogruppen

Einige Autoren nehmen an, dass *M. ozzardi* besonders gut an einige Indianerstämme Süd- und Mittelamerikas adaptiert ist, bei denen nicht selten hohe Prävalenzraten gefunden werden.

Transmission / Vektoren

Eine Übertragung auf den Menschen ist nur durch bestimmte Insekten, und zwar Gnitzen (*Ceratopogonidae*) der Gattung *Culicoides* und auch Kriebelmücken (*Simuliidae*) der Gattung *Simulium* möglich.

Prävention / Impfstoffe

Mögliche Maßnahmen sind Schutz durch Repellentien und Moskitonetze.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Es gibt keine speziellen Referenzzentren; alle tropenmedizinischen und parasitologischen Institutionen besitzen ausreichend fachliche Kompetenz.



▣ **Abb. 1.** Verbreitungsgebiet von *Mansonella ozzardi*

Schlüsselliteratur

1. Fernandes Medeiros J, Py-Daniel V, Carvalho Barbosa U, Junqueira Izzo T (2009) *Mansonella ozzardi* in Brazil: prevalence of infection in riverine communities in the Purus region, in the state of Amazonas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 104(1):74–80
2. Gonzalez AA, Chadee DD, Rawlins SC (1999) Ivermectin treatment of mansonellosis in Trinidad. *West Indian Med J* 48(4):231–4
3. Löscher T, Burchard G (Hrsg) (2010) *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Mansonella perstans

ACHIM HÖRAUF

Erreger

Synonym(e)

Früher *Acanthocheilonema perstans*, *Dipetalonema perstans*.

Erregerspezies

Mansonella perstans

Taxonomie

Klasse: Nematoda; Ordnung: Spirurida; Familie: Onchocercidae

Historie

Der erstmals 1888 durch Daniels in Guyana nachge-

wiesene und von Manson 1891 beschriebene Parasit wurde unterschiedlichen Gattungen zugeordnet. Die heutige Zuordnung zur Gattung *Mansonella* erfolgte 1982 durch Orihel und Eberhard.

Morphologie

Fadenförmige, haardünne Rundwürmer (Filarien). Die Männchen werden ca. 45 mm lang bei einem Durchmesser von 60 µm, während die Weibchen eine Länge von 70–80 mm und einen Durchmesser von 120 µm erreichen. Die Weibchen gebären Mikrofilarien, deren Länge 190–200 µm und deren Durchmesser 4 µm beträgt. Die Mikrofilarien sind ungescheidet und besitzen ein stumpfes Schwanzende, wobei die unmittelbare Schwanzspitze mit einem Kern ausgefüllt ist.

Genom

Es ist nichts über die Genomgröße bekannt. Das Genom dürfte aber ähnlich groß sein wie bei *Brugia malayi*.

Vermehrung

Die Entwicklung von *M. perstans* entspricht derjenigen von *M. ozzardi* (► dort). Überträger sind allerdings ausschließlich Gnitzen der Gattung *Culicoides*. Die Präpatenz von *M. perstans* beträgt 3–5 Monate. Die adulten *M. perstans* bewohnen die Körperhöhlen, Mesenterien und das perirenale sowie retroperitoneale und perikardiale Gewebe.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität ist gering. Wenn überhaupt, dann wird sie durch das adulte Stadium hervorgerufen, z. B. als Folge der Wanderung im Gewebe oder beim Absterben von adulten Würmern, wenn es zu einer Freisetzung von größeren Mengen von Antigen kommt. Bei einigen Infizierten sind Pruritus und passagere Hautschwellungen aufgetreten.

Erkrankung**Passagere Hautschwellungen, Eosinophilie****Inkubationszeit**

Monate bis Jahre.

Leitsymptome

Hautschwellungen ähnlich der Calabar-Schwellung bei Loiasis, Eosinophilie.

Symptome

Subkutane Ödeme, Pruritus, Urtikaria, Eosinophilie; Abdominalschmerzen; selten Pleuritis, Perikarditis.

Pathophysiologie

Die Eosinophilie ist bedingt durch das Auftreten von Würmern im Gewebe. Durch Wanderungen im Subkutangewebe kann es zu Mitreaktionen der Haut und entsprechend zu Schwellungen und Pruritus kommen. Abdominalschmerzen sind durch die Wanderungen der adulten Würmer bedingt und nicht selten.

Immunantwort

► *Mansonella ozzardi*

Differenzialdiagnose

Erkrankungen mit Eosinophilie, z. B. andere Wurmerkrankungen, Neoplasien. Infektiöse und nicht infektiöse Erkrankungen der Haut müssen beim Vorliegen von Pruritus abgegrenzt werden. Die Differenzialdiagnose erfolgt durch die Untersuchung auf Mikrofilarien im Blut. Die Eosinophilenzahl ist immer erhöht und weist den Weg zur klinischen Verdachtsdiagnose, im Zusammenspiel mit der Herkunft des Patienten (Afrika oder Südamerika).

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Eine sichere Diagnose der Infektion mit *M. perstans* ist nur durch den Direktnachweis der Mikrofilarien im Blut mittels Mikroskopie oder PCR möglich. Anti-koguliertes Blut (bei PCR nicht heparinisiert, sondern EDTA-Blut!) ist deshalb auch das Material der Wahl. Die Mikrofilarien leben in den Blutgefäßen und weisen keine Periodizität auf, sodass sie sowohl tagsüber als auch nachts im peripheren Blut anzutreffen sind. Zur Anreicherung der Mikrofilarien eignen sich 3 Verfahren (genaue Beschreibung ► Brugia):

- Mikrohämatokritverfahren,

- Anreicherung durch Lyse von Erythrozyten,
- Anreicherung durch Filter.

Für den Nachweis des zirkulierenden Filarienantigens (CFA), welches für *W. bancrofti* spezifisch ist und sich damit zur Abgrenzung einer Wuchereriasis eignet, sowie für serologische Nachweise, genügt die Entnahme von Serum.

Diagnostische Verfahren

Für den Nachweis von Mikrofilarien bieten sich folgende Verfahren an:

- Nativpräparat mit Zitratblut: eine einfache Nachweismöglichkeit. Mikrofilarien sind durch ihre Beweglichkeit schon bei schwacher Vergrößerung als ca. 250–300 µm lange Rundwürmer zu erkennen; keine Speziesdiagnostik möglich.
- Dicker Tropfen; Methode ► Malaria.
- Die Delafield'sche Färbung anstelle der Giemsa-Färbung erlaubt oft eine bessere Visualisierung der Kerne im Schwanzbereich der Mikrofilarien, was für die Differenzialdiagnose wichtig ist. Die im peripheren Blut anzutreffenden MF sind mit 190–200 µm kleiner als die von *W. bancrofti* (240–320 µm) bzw. *Loa loa* (230–320 µm) und im Gegensatz zu diesen ungescheidet.

PCR: Wenn speziesspezifische Primer verwendet werden, erlaubt dies eine Speziesdifferenzierung auch für den in der Mikroskopie nicht geübten Untersucher. „In-house-Tests“ sind beschrieben (Einsendung an Speziallabore). Die PCR ist aber nicht unbedingt sensitiver als die Mikroskopie; Details ► *Wuchereria bancrofti*.

Serologische Diagnostik: Mittels Immunfluoreszenztest (Gefrierschnitte von adulten Filarien als Antigen, es können auch tierische Filarien verwendet werden) oder ELISA.

Bestimmung von CFA zum Ausschluss einer Wuchereriasis ► *W. bancrofti*.

Befund / Interpretation

Die Infektion mit *M. perstans* ist hauptsächlich als Differenzialdiagnose beim Vorliegen von Mikrofilarien im Blut bedeutsam. Die Unterscheidung der Filarienspezies anhand der Mikrofilarien ist wichtig, um Fehldiagnosen, z. B. bei einer Lymphatischen Filariose mit *W. bancrofti* oder auch mit *L. loa*, zu vermeiden. Diese Filariosen haben in Afrika zum Teil überlappende Endemiegebiete, z. B. in Kamerun oder Mali u. a. Die Serologie dient wie bei allen Filariosen zum Screening, kann aber keine Speziesdiagnose liefern.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Eine Therapie mit Diäthylcarbamazin (DEC) reduziert die Mikrofilarienlast deutlich; evtl. muss die Therapie wiederholt werden. Ähnlich gut wirkt oral appli-

ziertes Mebendazol ($2 \times 100\text{--}250$ mg/d über 30 Tage). Zu Ivermectin gibt es keine kontrollierte Studie, jedoch zeigen Überwachungsstudien, bei denen Ivermectin zur Massentherapie der Lymphatischen Filariose oder der Onchozerkose eingesetzt wurde, dass auch die Parasitenlasten einer gleichzeitigen Mansonelleninfektion gesunken waren.

M. perstans-Stämme in Westafrika (Mali), möglicherweise aber nicht in Zentral- und Ostafrika, enthalten Endosymbionten der Gattung *Wolbachia* (wie auch bei *W. bancrofti*, *B. malayi*, und *M. ozzardi*) und sprechen deshalb gut auf Doxycyclin (6 Wochen 200 mg/d) an.

Resistenz

Keine.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Schätzungen über die Zahl infizierter Menschen variieren stark zwischen 12 und 60 Mio. Die Verbreitung erstreckt sich auf das tropische Afrika südlich des 20. Breitengrades (außerdem mit Nachweisen in Algerien und Tunesien), auf die Ostküste von Südamerika (von Panama bis Argentinien) und auf einige Karibische Inseln z. B. Trinidad. In Guyana ist *M. perstans* häufig mit *M. ozzardi* vergesellschaftet, in Afrika nicht selten mit *W. bancrofti*, *Onchocerca volvulus* oder *L. loa*.

Wirtsbereich / Reservoir

Neben dem Menschen werden auch andere Primaten (Gorilla und Schimpanse) von *M. perstans* befallen.

Risikogruppen

Besondere Risikogruppen sind nicht bekannt.

Transmission / Vektoren

Eine Übertragung auf den Menschen ist nur durch bestimmte Insekten, und zwar Gnitzen (Ceratopogonidae) der Gattung *Culicoides* und auch Kriebelmücken (Simuliidae) der Gattung *Simulium* möglich.

Prävention / Impfstoffe

Mögliche Maßnahmen sind Schutz durch Repellentien und Moskitonetze.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Es existieren keine speziellen Referenzzentren; alle tropenmedizinischen und parasitologischen Institutionen besitzen ausreichend Expertise.

Web-Adressen

- WHO-World Health Organization: <http://www.who.int/topics/filariasis/en/>

Schlüsselliteratur

1. Bregani ER, Rovellini A, Mbaidoum N, Magnini MG (2006) Comparison of different anthelmintic drug regimens against *Mansonella perstans* filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100(5):458–463
2. Coulibaly YI, Dembele B, Diallo AA, Lipner EM, Doumbia SS, Coulibaly SY, Konate S, Diallo DA, Yalcouye D, Kubofcik J, Doumbo OK, Traore AK, Keita AD, Fay MP, Traore SF, Nutman TB and Klion AD (2009) A randomized trial of doxycycline for *Mansonella perstans* infection. *N Engl J Med* 361:1448–1458
3. Gardon J, Kamgno J, Gardon-Wendel N, Demanga N, Duke BO, Boussinesq M (2002) Efficacy of repeated doses of ivermectin against *Mansonella perstans*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 96(3):325–326
4. Kyelem D, Sanou S, Boatin B, Medlock J, Coulibaly S, Molyneux DH (2003) Impact of long-term ivermectin (Mectizan) on *Wuchereria bancrofti* and *Mansonella perstans* infections in Burkina Faso: strategic and policy implications. *Ann Trop Med Parasitol* 97(8):827–838

Mansonella streptocerca

ACHIM HÖRAUF

Erreger

Synonym(e)

Früher *Acanthocheilonema streptocerca*, *Dipetalonema streptocerca*.

Erregerspezies

Mansonella streptocerca

Taxonomie

Klasse: Nematoda; Ordnung: Spirurida; Familie: Onchocercidae

Historie

Der zunächst anhand seiner Mikrofilarien 1922 durch Macfie und Corson als *Microfilaria streptocerca* beschriebene Parasit wurde später wechselnden Gattungen zugeordnet, ehe ihn Orihel und Eberhard 1982 in die Gattung *Mansonella* einreichten.

Morphologie

Fadenförmige, haardünne Rundwürmer (Filarien). Die Männchen werden ca. 15–20 mm lang bei einem Durchmesser von 50 µm, während die Weibchen eine Länge von 20–25 mm und einen Durchmesser von 76 µm erreichen. Die Weibchen gebären Mikrofilarien, deren Länge 210 µm (160–240) µm und deren Durchmesser 5–6 µm beträgt. Die Mikrofilarien sind ungeschleitet und besitzen ein wie ein Spazierstockgriff gebogenes Schwanzende, das mit Zellkernen angefüllt ist.

Genom

Das Genom dürfte ähnlich groß sein wie bei *Brugia malayi*.

Vermehrung

Die Entwicklung von *M. streptocerca* entspricht derjenigen von *M. ozzardi* (► dort). Überträger sind allerdings ausschließlich Gnitzen der Gattung Culicoides. Die Präpatenz von *M. streptocerca* beträgt wenige Monate. Die adulten *M. streptocerca* halten sich in der Haut und im Korium auf, ebenso die Mikrofilarien.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität ist geringer als bei der Onchozerkose. Die Antigene absterbender Mikrofilarien in der Haut führen zu inflammatorischen Reaktionen mit Eosinophilen- und Makrophageneinwanderung.

Erkrankung

Dermatitis

Inkubationszeit

Monate bis Jahre.

Leitsymptome

Hautsymptome wie bei einer milde verlaufenden Onchozerkose.

Symptome

Pruritus, papulöse bis pustulöse Effloreszenzen, hypopigmentierte Flecken; Verdickung der Haut mit histologisch nachweisbarer Fibrose. Die Hautveränderungen bestehen vor allem im oberen Thoraxbereich und an den Armen.

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie kommt durch den Antigen- Reiz in der Haut zustande (► unten). Durch die chronische Stimulation im Sinne einer Th2-Reaktion kommt es zum fibrotischen Umbau der Haut mit Elastizitätsverlust.

Immunantwort

Die Immunantwort wird durch in der Haut befindliche Mikrofilarien bzw. auch Würmer hervorgerufen. Vor allem durch turnusmäßig absterbende Mikrofilarien, deren Lebenszeit Monate bis zu über einem Jahr beträgt, kommt es zu einer Anlagerung von Eosinophilen und Makrophagen. Das Immunsystem wird im Sinne einer Th2-Antwort stimuliert. Auch wenn dies für die Mansonellose nicht unmittelbar gezeigt wurde, so weiß man doch, dass Makrophagen, die in einer Th2-Umgebung stimuliert werden, sich zu so genannten „alternativ aktivierten Makrophagen“ entwickeln, deren wichtiges Kennzeichen die Induktion von Fibrose ist.

Differenzialdiagnose

Die Hautsymptome sind denen einer milden Onchozerkose ähnlich, treten aber bei der Mansonellose eher im Bereich des Thorax und der Arme auf, während die Hautveränderungen bei Onchozerkose vor allem am Gesäß, dem unteren Rückenbereich sowie den Beinen

zu finden sind. Bei Mansonellose fehlt im Gegensatz zur Onchozerkose die Augenbeteiligung.

Die hypopigmentierten Flecken können manchmal mit einer Lepra verwechselt werden. Sie sind aber anders als bei der Lepra kleinflächig und nicht hypoästhetisch. Weitere Differenzialdiagnosen können sich – insbesondere wenn fast keine Hauterscheinungen vorliegen – auf die Erkrankungen mit Eosinophilie erstrecken.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Eine sichere Diagnose der Infektion mit *M. streptocerca* gelingt, wie bei der Onchozerkose, durch den Direktnachweis der Mikrofilarien im Korium der Haut mittels einer Hautstanze (skin snip). Hierzu werden wie bei der Onchozerkose kleine Stanzen (nach Holth und Walser), verwendet.

Eine Periodizität wie bei Filariosen des Blutes gibt es nicht, die Untersuchung kann unabhängig von der Tageszeit erfolgen.

Blut wird für die serologische Untersuchung entnommen.

Diagnostische Verfahren

Hautstanzen (skin snips), ► Onchozerkose. Die Mikrofilarien müssen von denen von *Onchocerca volvulus* (Ov) unterschieden werden. Die Mikrofilarien von *M. streptocerca* haben ein kürzeres Vorderende (nur 3–5 µm im Vergleich zu 8–12 µm bei Ov, beide ohne Kerne), das Hinterende ist nicht spitz zulaufend (ohne Kerne) wie bei Ov, sondern stumpf und gebogen wie ein Spazierstockgriff. Die Mikrofilarien von *M. streptocerca* sind mit 260 µm etwas kürzer als die von Ov (270–310 µm), durch die unterschiedliche Krümmung ist das aber nicht einfach zu sehen. Die im peripheren Blut anzutreffenden MF sind mit 190–200 µm kleiner als die von *W. bancrofti* (240–320 µm) bzw. *Loa loa* (230–320 µm) und im Gegensatz zu letzteren ungescheidet.

PCR: Die PCR kann ebenfalls verwendet werden.

► Onchozerkose.

Mazzotti-Test: Durch Verabreichung von Diäthylcarbamazin (DEC) sterben Mikrofilarien (und bei Mansonellose im Gegensatz zur Onchozerkose auch einige adulte Würmer): dadurch kommt es innerhalb von 24–48 Stunden zu einer akuten inflammatorischen Reaktion und zum Aufschießen von kleinen Pusteln und Papeln. Früher wurde die DEC-Provokation oral durchgeführt. Da es bei gleichzeitigem Vorliegen einer Onchozerkose jedoch zum Abtöten von Mikrofilarien in den Augen kommen kann, ist diese Verabreichungsform ohne den Ausschluss der Onchozerkose (die aber meistens zum Zeitpunkt der Untersuchung noch gar nicht ausgeschlossen ist!) obsolet! Stattdessen hat sich eine 10 % DEC-Nivea-Lotion bewährt, die topisch verabreicht wird. Nach 24–48 Stunden wird der Bereich, auf dem die Auftragung erfolgt ist, untersucht.

Serologische Diagnostik: Mittels Immunfluoreszenztest (IFT; Gefrierschnitte von adulten Filarien als Antigen, es können auch tierische Filarien verwendet werden) oder ELISA.

Befund / Interpretation

Die Infektion mit *M. streptocerca* ist hauptsächlich als Differenzialdiagnose beim Vorliegen von Mikrofilarien in der Haut bedeutsam. Die Unterscheidung der Filarienspezies anhand der Mikrofilarien ist wichtig, um Fehldiagnosen, z. B. bei einer Onchozerkose, zu vermeiden. Diese Filariosen haben in Afrika oft überlappende Endemiegebiete, z. B. in Ghana, Nigeria oder Uganda.

Die PCR ist nicht unbedingt sensitiver als die Mikroskopie (auch wenn die Nachweisgrenze des Labors bei < 1 MF/skin snip liegen sollte), da auch bei der Amplifikation von Genen, die in mehreren Kopien vorkommen (multi copy genes), zumindest eine Mikrofilarie in der Probe vorhanden sein muss.

Der Mazzotti-Test ist ein Screening-Test auf das Vorliegen von Mikrofilarien in der Haut; dies ist manchmal (insbesondere bei Reihenuntersuchungen in Endemiegebieten) für die Patienten angenehmer als die Hautstanze. Die Effloreszenzen können durch die Beteiligung der adulten Würmer größer sein als bei der Onchozerkose, jedoch kann es auch bei dieser bei hohem Mikrofilarienbefall zu ausgedehnten Hauterscheinungen kommen, sodass der Mazzotti-Test die beiden Erkrankungen nicht sicher voneinander unterscheiden kann.

Die Serologie dient wie bei allen Filariosen zum Screening, kann aber keine Speziesdiagnose liefern.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Diäthylcarbamin (DEC) wirkt gegen Mikrofilarien und adulte Würmer und ist bei Ausschluss einer Onchozerkose (dort obsolet wegen Augenschäden!) das Mittel der Wahl (Dosierung: 6 mg/kg für 23 Tage, Gesamtdosis 126 mg/kg).

Wenn das gleichzeitige Vorkommen einer Onchozerkose nicht ausgeschlossen ist (z. B. im Endemiegebiet), dann empfiehlt sich Ivermectin als Einmaldosis mit 150 µg/kg. Da diese Therapie die adulten Würmer nicht abtötet, sollte Ivermectin im Abstand von ca. 6 Monaten wiederholt werden, bis die adulten Würmer keine Mikrofilarien mehr produzieren (mehrere Jahre unter Kontrolle der Mikrofilarienlasten und der klinischen Hauterscheinungen). Eine Studie in Uganda hat gezeigt, dass ein Jahr nach einer Einmalgabe von Ivermectin immer noch 46 % der Behandelten frei von Hautmikrofilarien waren.

Resistenz

Hierzu gibt es keine Untersuchungen.

Epidemiologie

Verbreitung

Das Vorkommen von *M. streptocerca* beschränkt sich, ähnlich der Onchozerkose (► *Onchocera volvulus*; ► Verbreitungskarten der WHO), auf West- (Elfenbeinküste, Ghana etc.) und Zentralafrika (Nigeria, Kamerun, Kongo etc.) sowie Teile Ostafrikas (z. B. Uganda).

Wirtsbereich / Reservoir

Neben dem Menschen werden auch andere Primaten (Gorilla und Schimpanse) von *M. streptocerca* befallen, spielen aber als Reservoir wohl keine Rolle.

Risikogruppen

Besondere Risikogruppen sind nicht bekannt.

Transmission / Vektoren

Eine Übertragung auf den Menschen ist nur durch Gnitzen der Gattung *Culicoides* möglich.

Prävention / Impfstoffe

Mögliche Maßnahmen sind Schutz durch Repellentien und Moskitonetze.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Es existieren keine speziellen Referenzzentren; alle tropenmedizinischen und parasitologischen Institutionen besitzen ausreichend Expertise.

Schlüsselliteratur

1. Fischer P, Tukesiga E, Büttner DW (1999) Long-term suppression of *Mansonia streptocerca* microfilariae after treatment with ivermectin. *J Infect Dis* 180(4):1403–1405

Mansonia spp.

- Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Maraba-Virus

- Vesiculovirus

Marburgvirus

- Filoviren

Marituba-Virus

- Bunyaviren

Marrara-Syndrom

- ▶ Pentastomiden

Masern

- ▶ Masernvirus

Masernvirus

HARTMUT HENGEL

Erreger

Synonym(e)

Morbillivirus, Measles virus

Erregerspezies

Masernvirus

Taxonomie

Das *Masernvirus* gehört zum Genus *Morbillivirus* der *Paramyxoviridae*.

Historie

Vermutlich stellen die Masern eine relativ neue Erkrankung des Menschen dar. Die enge Sequenzverwandtschaft zum Rinderpestvirus führte zu der Vermutung, dass das Masernvirus aus einem ursprünglich tierpathogenen Virus bei einer engen Lebensgemeinschaft von Rind und Mensch entstehen konnte. Die frühesten Berichte von Masernfällen stammen aus dem 2. nachchristlichen Jahrhundert. Möglicherweise war in vorzivilisatorischer Zeit eine ausreichend große und dicht besiedelte menschliche Population für die Zirkulation des Virus nicht gegeben. Da die Immunität gegen Masern lange anhält und das Virus in der Regel keine latente Infektion etablieren kann, braucht das Virus einen ausreichenden Anteil seronegativer Personen für seine Fortpflanzung, zumal kein tierisches Reservoir besteht. In die neue Welt gelangte das Masernvirus erst im 17. Jahrhundert durch die spanischen Eroberer und löste dort zahlreiche Epidemien aus, denen große Teile der indianischen Bevölkerung Süd- und Nordamerikas zum Opfer fielen. Seit der Einführung der Regel-Schutzimpfung (USA 1963, BRD 1973) wurden die Masern in Nordamerika und Westeuropa massiv zurückgedrängt, haben ihre fatale Bedeutung für die Dritte Welt jedoch bis heute behalten.

Morphologie

Das Virion hat eine Größe von 110–250 nm und besitzt eine Hülle, die das helikale Nukleokapsid einschließt. Die virale genomische RNA kodiert für sechs Strukturproteine, wobei drei Proteine (N – Nukleoprotein, P – Phosphoprotein, L – large Protein/RNA-Polymerase mit der viralen RNA assoziiert vorliegen

und drei Proteine (M – Matrix, H – Hämagglutinin, F – Fusionsfaktor) an der Ausbildung der Virushülle beteiligt sind.

Genom

Die virale genomische RNA besteht aus einem Negativstrang von etwa 15.900 Nukleotiden und kodiert für sechs Strukturproteine sowie die Nicht-Strukturproteine C und V. Zwischen den Genen für das M- und F-Protein befindet sich eine Region von ca. 1.000 Nukleotiden, die offenbar nicht translatiert wird.

Vermehrung

Das *Masernvirus* besitzt einen Tropismus für verschiedene Epithelzellen, Lymphozyten, Endothelien und neuronale Zellen. Nach der Infektion der Schleimhäute des Nasopharynx kommt es zu einer Ausbreitung in den regionalen Lymphknoten und einer ersten Virämie. Fünf bis sieben Tage nach der Infektion kommt es zu einer stärker ausgeprägten Virämie, über die das Virus den Respirationstrakt, den Darm und die Haut erreicht. Die Virusausscheidung beginnt mehrere Tage vor dem Auftreten des Exanthems.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Masernvirusinfektion ist zytopathogen. Die Expression des fusionsaktiven F-Proteins führt *in vitro* zu Bildung ausgeprägter Synzytien. Bei der Mehrzahl der Maserninfizierten wird während der akuten Phase eine charakteristische Leuko- und Lymphopenie beobachtet. Dies führt zu einer erheblichen Schwächung des zellulären Immunsystems, welche die klinisch häufig beobachtete Anergie gegen Recall-Antigene und die Prädisposition für bakterielle Superinfektionen nach sich zieht. Bei bestehenden Infektionen wie z. B. einer Tuberkulose sind häufig Exazerbationen zu verzeichnen. Für die Lymphopenie wird ein anhaltender Wachstumsarrest lymphoider Zellen nach Kontakt mit den viralen Glykoproteinen F und H verantwortlich gemacht. Das Nicht-Strukturprotein V blockiert die Interferonwirksamkeit und wirkt anti-apoptotisch. Trotz unterscheidbarer Genotypen existiert nur ein weltweit verbreiteter Serotyp, dessen Antigenität bemerkenswert stabil ist. Als Rezeptoren für die Infektion der Zelle mit *Masernvirus* werden die Oberflächenmoleküle CD46 und CD150 benützt. Im Gegensatz zu anderen Paramyxoviren hat das Virus keine Neuraminidaseaktivität.

Erkrankungen

1. Akute Masern

Synonym(e)

Morbilli, 1. Infektionskrankheit.

Inkubationszeit

10–12 Tage.

Leitsymptome

Koplik'sche Flecken, Exanthem, Fieber.

Symptome

Katarrh, Konjunktivitis, Lymphopenie, Diarrhoe.

Pathophysiologie

Das makulo-papulöse Masernexanthem ist die Folge von Entzündung und Immunreaktionen zwischen aktivierten Lymphozyten und infizierten Endothelzellen sowie Zellen der Haut und Schleimhaut. Bei Patienten mit T-Zell-Defekten kann das Exanthem schwach ausgeprägt sein oder fehlen. Die Masern-induzierte Immunschwäche hält Wochen bis Monate an und begünstigt Superinfektionen (z. B. bakterielle Otitis media, Laryngotracheobronchitis, „Masern-Krupp“, Pneumonie). Das hohe Fieber begünstigt das Auftreten von Fieberkrämpfen. Andere Komplikationen sind die postinfektiöse Enzephalitis nach Abklingen der akuten Symptome mit Kopfschmerzen, Erbrechen, Meningismus und Krampfanfällen sowie Fieber.

Immunantwort

Die Immunantwort schließt die Bildung von Interferon, die Induktion zytotoxischer T-Lymphozyten und Antikörper gegen die Oberflächenglykoproteine H und F ein. Die zelluläre Immunantwort ist Voraussetzung für die Kontrolle der Virusvermehrung und die Beendigung der Erkrankung: Da Personen mit Defekten der zellulären Immunität die Masernvirusinfektion nicht kontrollieren können, kommt der durch Lymphozyten vermittelten Immunabwehr offensichtlich die entscheidende Funktion zu. Bei T-Zell-Defekten treten Riesenzellpneumonie und eine Enzephalitis (measles inclusion body encephalitis, MIBE) mit relativ schlechter Prognose auf. Masern bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie haben dagegen in der Regel folgenlose Verläufe. Gleichzeitig mit der Aktivierung der Immunzellen stellt sich die *Masernvirus*-bedingte Immunsuppression ein. Das immunologische Gedächtnis nach der Masernvirusinfektion oder erfolgreicher Impfung hält Jahrzehnte an und schützt vor Reinfektionen.

Differenzialdiagnose

Als Differenzialdiagnose der exanthematischen MV-Infektion kommen insbesondere fieberhafte exanthematische Infektionskrankheiten in Betracht wie Röteln, Parvovirus B19, Enterovirusinfektionen, EBV, Scharlach sowie Arzneimittel-exantheme.

2. Subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)**Inkubationszeit**

Mehrere Jahre nach der akuten Maserninfektion, durchschnittlich 7 Jahre.

Leitsymptome

Verhaltensauffälligkeiten, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle.

Symptome

Alle Zeichen chronisch degenerativer Erkrankungen des Gehirns. Fortschreitende neurologische Ausfälle und Demenz.

Pathophysiologie

Es handelt sich um eine chronisch degenerative Entzündung des Gehirns durch intrazerebral persistierendes *Masernvirus*. Der Krankheitsverlauf der SSPE ist in allen Fällen tödlich. Die Pathogenese der SSPE ist noch wenig verstanden. Es handelt sich um eine persistierende Infektion der weißen und grauen Substanz des ZNS mit einem offenbar einheitlichen MV-Klon. Wann es zur Einwanderung des Virus in das ZNS kommt, ist unklar. Im Liquor werden extrem erhöhte Spiegel masernspezifischer IgG-Antikörper gefunden, welche die Infektion offenbar nicht kontrollieren. Charakteristischerweise fehlen IgG mit Spezifität gegen das M-Protein. Es wurden Masernviren mit Mutationen im F- und M-Gen von SSPE-Patienten isoliert, wobei aber meist kein replikationsfähiges MV bei SSPE-Patienten isoliert wird. Elektronenmikroskopische Aufnahmen von infizierten Zellen aus Gehirnen SSPE-Erkrankter zeigen Nukleokapside des Virus, jedoch keine kompletten Virionen oder Viruspartikel bei der Freisetzung. Möglicherweise führt die Akkumulation defekter Viruspartikel im neuronalen Gewebe zu dessen Dysfunktion und Untergang.

Immunantwort

Es besteht eine intrathekale IgG-Synthese MV-spezifischer Antikörper. Bei SSPE sind extrem hohe IgG-Titer im Liquor und im Serum gegen alle Strukturproteine mit Ausnahme des M-Proteins nachweisbar.

Differenzialdiagnose

Rötelnvirus-Panenzephalitis.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Blut, Rachenspülwasser, Urin, Liquor.

Diagnostische Verfahren

Direkte Nachweisverfahren: Die Virusisolierung aus Urin, Blut oder Nasopharynxaspirat kann mittels humaner lymphoider Zellen oder CD150 Verozell-Transfektanten erfolgen. Der Nukleinsäurenachweis wird durch RT-PCR Verfahren durchgeführt.

Indirekte Virusnachweise: Nachweis von MV-spezifischen Antikörpern der Klasse IgM bzw. IgG, in der Regel mittels ELISA, gegebenenfalls auch durch HHT und Komplementbindungsreaktion.

Befund / Interpretation

Bei immunen oder geimpften Personen lassen sich langfristig masernspezifische IgG-Antikörper nachweisen. Die akute Infektion führt zur Serokonversion. Drei bis fünf Tage nach Exanthemausbruch sind masernspezifische IgM-Antikörper nachweisbar. Eine zu

früh durchgeführte Untersuchung kann daher zu einem negativen Ergebnis führen. Bei Enzephalitiden und bei Fällen von SSPE findet sich eine – allerdings unterschiedlich starke – intrathekale IgG-Synthese MV-spezifischer Antikörper. Bei SSPE sind extrem hohe IgG-Titer im Liquor und im Serum gegen alle Strukturproteine mit Ausnahme des M-Proteins nachweisbar. Durch isoelektrische Fokussierung der Liquorproteine lassen sich typische Muster oligoklonaler IgG-Banden zeigen, die masernspezifischen IgG-Antikörpermolekülen entsprechen. Der Liquor von SSPE-Patienten ist azellulär, der Gesamtproteingehalt ist nicht oder nur geringfügig erhöht.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine spezifische antivirale Therapie der Maserninfektion ist nicht verfügbar. Einzelfallberichte legen nahe, dass eine gewisse Wirksamkeit von intravenös appliziertem Ribavirin bei immunkompromittierten Patienten besteht. Die symptomatische Therapie orientiert sich an den im Vordergrund stehenden Organmanifestationen und schließt bei bakteriellen Superinfektionen (Otitis media, Pneumonie) eine antibiotische Therapie mit ein. In Ländern mit hoher Masernsterblichkeit empfiehlt die WHO die hochdosierte Gabe von Vitamin A.

Epidemiologie

Verbreitung

Die WHO strebt eine Eradikation des *Masernvirus* an. Dies ist in vielen Ländern Afrikas und Asiens noch nicht erreicht worden. Die Masernzirkulation führt dort immer noch zu mehr als 300.000 Todesfällen pro Jahr, insbesondere bei vorbestehender HIV-Infektion, Tuberkulose und Mangelernährung. In Deutschland ist die endemische Zirkulation zwar unterbrochen, doch traten in den letzten Jahren noch ausgedehnte Masernausbrüche auf dem Gebiet der alten Bundesländer auf sowie in der Schweiz und Österreich. Masernausbrüche sind insbesondere im Frühjahr und Frühsommer zu verzeichnen. SSPE-Fälle treten mit einer Häufigkeit von 1:10.000–1:100.000 Masernfällen auf.

Wirtsbereich / Reservoir

Das *Masernvirus* ist auf den Menschen beschränkt.

Risikogruppen

Immundefiziente Personen, insbesondere bei einer Beeinträchtigung der zellulären Immunität, besitzen ein stark erhöhtes Risiko für eine komplizierte oder fatale Maserninfektion. Das Risiko einer schweren Infektion ist im Erwachsenenalter ebenfalls deutlich erhöht. Ein Risikofaktor für das Auftreten einer SSPE ist die Masernwildvirusinfektion im Säuglings- oder Kleinkindalter.

Transmission / Vektoren

Das *Masernvirus* ist hoch kontagiös, die Übertragung erfolgt über Hautkontakte oder aerogen über Tröpfchen. Seronegative Personen aller Altersklassen erkranken in annähernd 100 %. Die Übertragung von MV beginnt bereits 6 Tage vor Ausbruch des Exanthems und endet einige Tage nach Exanthembeginn. Neugeborene seropositiver Mütter sind in aller Regel über mehr als ein halbes Jahr vor der Masernerkrankung geschützt (Nestschutz).

Prävention / Impfstoffe

Primäres Mittel für die Prävention und die weltweite Eradikation ist die konsequente Masernimpfung mit attenuiertem Lebendvirus (z. B. More attenuated Enders, in der Regel als Kombinationsimpfung Masern-Mumps-Röteln-Varizellen) mit reduzierten pathogenen Eigenschaften und guter Immunogenität. Diese erfolgt nach Abklingen der maternalen Antikörper im 12. Lebensmonat. Die Serokonversionsrate nach Impfung beträgt > 90 %. Die zweite Impfung soll innerhalb des zweiten Lebensjahres durchgeführt werden. Bei Immunsupprimierten muss die Indikation zur Masernimpfung sorgfältig geprüft und individuell gestellt werden. Nach einer Masernvirusexposition kann durch eine Postexpositionsimpfung oder die Gabe von Masern-IgG eine Abschwächung des Verlaufs und eine Unterbrechung von Infektketten erreicht werden.

Ausbruchmanagement

Im Expositionsfall ist die Inkubationsimpfung bei exponierten Personen möglichst früh, spätestens aber innerhalb von 72 Stunden durchzuführen. Sie ist aber nicht in allen Fällen sicher. In diesem Falle kann Immunglobulin bis max. 6 Tage nach Exposition verabreicht werden. In Krankenhäusern, Kinderarztpraxen und Einrichtungen mit immunkompromittierten Patienten dürfen generell nur maserngeimpfte Personen arbeiten.

Meldepflicht

Nach § 7 IfSG ist das *Masernvirus* ein meldepflichtiger Infektionserreger, Masernerkrankte sind nach § 6 namentlich zu melden. Nach § 34 IfSG besteht ein Verbot bezüglich Tätigkeiten und Aufenthalt von infizierten Personen in Gemeinschaftseinrichtungen wie Kindergärten und Schulen.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Masern, Mumps und Röteln: PD Dr. Annette Mankertz, Robert Koch-Institut, Fachgebiet Virale Infektionen, Nordufer 20, 13353 Berlin; Tel.: 01888 754-5216; Fax: 01888 754-2598. E-mail: MankertzA@rki.de

Web-Adressen

- Introduction to virology: <http://www-micro.msb.le.ac.uk/109/Introduction.html>

- All the virology on the WWW: <http://www.virology.net>
- Virus databases on-line: <http://life.anu.edu.au/viruses/>
- The big picture book of viruses: http://www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html
- National center of biotechnology information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Links to further information on viruses: <http://www2.rki.de/INFEKT/ENIVD/RS1.HTM>
- The International Committee on Taxonomy of Viruses: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTV/>
- Centers for disease control and prevention: <http://www.cdc.gov>
- Robert Koch-Institut Berlin: <http://www.rki.de/INFEKT/RATGEBER/RAT.HTM>
- Arbeitsgemeinschaft Masern und Varizellen: <http://www.agmv.de>

Schlüsselliteratur

1. Griffin DE (2007) Measles Virus. In: Knipe DM, Holey PM (eds) Fields Virology, 5th edn. Lippincott Williams & Williams, Philadelphia, pp 1551–1585
2. Schneider-Schaulies S, ter Meulen V (1999) Pathogenic aspects of measles virus infections. Arch Virol Suppl 15:139–58

Maul- und Klauenseuche-(MKS)-Virus

- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren

Mayaro-Fieber

- ▶ Alphaviren

Mayaro-Virus

- ▶ Alphaviren

Medinawurm

- ▶ *Dracunculus medinensis*

Melioidose

- ▶ *Burkholderia*, *Ralstonia*

Melkerknoten

- ▶ *Bacillus anthracis*
- ▶ Pockenviren, zoonotische

Meningitis

- ▶ *Aggregatibacter*
- ▶ Alphaviren

- ▶ Arenaviren
- ▶ *Bacillus*-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
- ▶ *Bartonella*
- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte
- ▶ Borrelien
- ▶ Bunyaviren
- ▶ *Burkholderia*, *Ralstonia*
- ▶ B-Virus
- ▶ *Campylobacter*
- ▶ *Capnocytophaga*
- ▶ *Cardiobacterium*
- ▶ *Cardioviren*
- ▶ *Chlamydia*
- ▶ *Citrobacter*
- ▶ *Coccidioides immitis*
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ *Cryptococcus neoformans*
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ *Edwardsiella*
- ▶ *Eikenella*
- ▶ *Enterobacter*
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren
- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
- ▶ *Flavobacterium*
- ▶ Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus
- ▶ *Fusobacterium*
- ▶ Gelbfieberevirus
- ▶ *Haemophilus influenzae*
- ▶ Hendra-Virus
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ *Histoplasma capsulatum*
- ▶ Japanisches Enzephalitis-Virus
- ▶ *Kingella*
- ▶ *Klebsiella*
- ▶ Leptospiren
- ▶ *Listeria monocytogenes*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ Mumpsvirus
- ▶ *Mycoplasma hominis*
- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Neisseria meningitidis*
- ▶ Parvoviren
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ Polioviren
- ▶ Propionibakterien
- ▶ *Prototheca wickerhamii*
- ▶ *Prototheca zopfii*
- ▶ *Salmonella*
- ▶ Schistosomen
- ▶ *Sporothrix schenckii*
- ▶ *Staphylococcus aureus*
- ▶ *Stenotrophomonas*
- ▶ *Streptobacillus*
- ▶ *Streptococcus agalactiae*
- ▶ *Streptococcus pneumoniae*

- ▶ Treponemen
- ▶ Tuberkulosebakterien
- ▶ Vibrio
- ▶ West-Nil-Virus
- ▶ Yersinien

Meningitis/Enzephalitis

CHRISTIAN JACOBI, SANJAY MENON,
UTA MEYDING-LAMADÉ

Definition

Die *Meningitis* ist eine eitrige Entzündung der Hirnhäute (Pia mater, Arachnoidea). Kommt es zu einer zusätzlichen entzündlichen Beteiligung des Hirngewebes besteht eine *Meningoenzephalitis*. Die entzündliche Erkrankung des Hirngewebes wird als *Enzephalitis* bezeichnet.

Erregerspektrum

Bakterielle Meningitis/Meningoenzephalitis (entsprechend empirischer Häufigkeit)

Neugeborene: Gruppe-B-Streptokokken (*Streptococcus agalacticae*), gramnegative Enterobakterien. Kinder: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Hämophilus influenzae*.

Erwachsene: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, Staphylokokken, gramnegative Enterobakterien, *Hämophilus influenzae*
Posttraumatisch/Postoperativ: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, gramnegative Stäbchen.

Virale Meningoenzephalitis (ME)

Aseptische Meningitis: Coxsackievirus, HSV-2, VZV, FSME, Mumps, EBV, Rubella, HIV, HHV-6.

Meningoenzephalitis: HSV, VZV, FSME, CMV, Enterovirus 71, HIV. Emerging Viruses: WNV, JE-V, Hantavirus, Nipah-Virus.

Epidemiologie

Die Inzidenz der bakteriellen Meningoenzephalitis beträgt 5–10/100.000. Das Erregerspektrum unterscheidet sich bei Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen (s. o.). Alkoholabusus und chronische Erkrankungen sind insbesondere Risikofaktoren für die bakterielle Meningitis durch *Listeria monocytogenes*. Auch können bakterielle Meningitiden posttraumatisch und postoperativ auftreten. Die Häufigkeit der meldepflichtigen Meningokokkenmeningitis wird mit 1/100.000 angegeben. Im so genannten Meningitisgürtel (Region nördlich des Äquators, südlich der Sahara von der Ost- bis zur Westküste Afrikas), Asien und Südamerika treten Meningokokkenmeningitiden epidemisch auf. Bei der Pneumokokken- und Listerienmeningitis wird die Letalität mit 20 % bis 40 % angegeben. Die Letalität der Meningokokkenmeningitis beträgt ca. 5–10 %. Residualsymptome wie epilepti-

sche Anfälle, neuropsychologische Auffälligkeiten und auch Hörstörungen bleiben bei 20–40 % der Patienten bestehen.

Virale ZNS-Infektionen zeigen in Nordamerika eine Inzidenz von 10–20/100000. Hierbei stellen Enteroviren (Coxsackie A, B und Echoviren), Arboviren (Flavi, Bunyaviren), Herpesviren, HIV und das lymphozytäre Choriomeningitisvirus (LCMV) die häufigsten Erreger dar. Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen als das weibliche. Die Inzidenz viraler Enzephalitiden ist bei wechselndem Erregerspektrum regional unterschiedlich, wobei die HSV-Enzephalitis (HSVE) die häufigste sporadische Enzephalitis darstellt. Durch Impfung konnte ein Rückgang der Mumps-Enzephalitis erreicht werden.

Beschreibung des Krankheitsbildes

Die bakterielle Meningitis führt meist zu einem rasch verlaufenden Erkrankungsbild mit den Leitsymptomen Fieber, Kopfschmerzen und Meningismus. Als Meningismus wird eine ausgeprägte Nackensteifigkeit bezeichnet, die bei passivem Vornüberbeugen des Kopfes auffällt. Die Extremform des Meningismus ist der Ophistotonus bei dem der Patient steif und überstreckt im Bett liegt. Des Weiteren kommt es bei Erkrankungsbeginn häufig zu Übelkeit, Erbrechen und Lichtscheu. Liegt eine inflammatorische Beteiligung des Hirngewebes vor (Meningoenzephalitis) können neben qualitativen und quantitativen Bewusstseinsstörungen Herdsymptome (wie zum Beispiel Paresen, Aphasie, epileptische Anfälle) auftreten. Auch kann es zu Hirnnervenausfällen (häufige Beteiligung des N. VII mit daraus resultierender Hörstörung bei der Pneumokokkenmeningitis) kommen.

Die virale Enzephalitis ist im Gegensatz zur bakteriellen Meningitis meist durch ein vorhergehendes katarhalisches Prodromalstadium gekennzeichnet. Eine quantitative und qualitative Bewusstseinsstörung ist häufig assoziiert mit neurologischen Herdsymptomen (fokale/generalisierte Krampfanfälle, Paresen, aphasische Sprachstörung). Fieber kann ein Begleitsymptom sein. Häufig sind die Patienten so stark betroffen, dass eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich wird.

Zielorgan(e), Pathophysiologie, Molekulare Basis der Organschäden

Die bakterielle Meningitis kann per continuitatem (Nasennebenhöhlen, Mittelohr), hämatogen (Pneumonie, Endokarditis), direkt (offenes Schädelhirntrauma) oder iatrogen (Eingriffe, Operationen) verursacht werden. Hörstörungen kommen bei etwa einem Achtel der Patienten in Folge einer eitrigen Labyrinthitis vor. Die Meningokokkensepsis führt in bis zu 15 % der Fälle zu einem Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom mit petechialen Hautveränderungen und Nebennierenversagen.

Bei der HSVE kommt es meistens zu einer akuten ne-

krotisierenden Enzephalitis insbesondere des frontotemporalen Hirnlappens, wobei ein axonaler Transport des Virus über den Nervus und Tractus olfactorius diskutiert wird.

Diagnostische Maßnahmen

Bei der bakteriellen Meningitis zeigt sich im Labor meist eine Leukozytose, eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und ein erhöhtes Procalcitonin, wobei immun-supprimierte Patienten eine Ausnahme darstellen können. Wichtig ist die sofortige Abnahme von aeroben und anaeroben Blutkulturen vor Therapiebeginn, da bereits durch diese Untersuchung in bis zu 80 % der Fälle ein Erregernachweis gelingt. Wichtigste Untersuchung zum Nachweis der bakteriellen Meningitis ist die Liquordiagnostik, die schon anhand der Basisparameter diagnostisch wegweisend ist. So findet sich meist eine deutliche granulozytäre Pleozytose (> 1000 Zellen/ μl), eine Proteinerhöhung, eine Laktaterhöhung (meist $> 3,5$ mmol/l) sowie eine verminderte Liquorglukosekonzentration. Der Erregernachweis gelingt häufig mittels Latexagglutinationstest, Gramfärbung, Liquorkulturen und/oder PCR. Vor der Liquorpunktion muss bei Vorhandensein von Bewusstseinsstörungen oder Herdsymptomen eine Bildgebung des Gehirns erfolgen, da bei bereits vorhandenem Hirnödem die Gefahr einer Einklemmung besteht. Eine Fokussuche, insbesondere auf Hals-Nasen-Ohrenärztlichem Gebiet (Nasennebenhöhle, Mastoid) muss erfolgen. Auch muss nach einer möglichen Pneumonie (Röntgen-Thorax) und Endokarditis gesucht werden (Echokardiographie). Des Weiteren sollte eine Sonographie des Abdomen erfolgen. Bei fehlender Besserung der Symptomatik innerhalb von zwei Tagen nach Therapiebeginn muss an das Auftreten von Komplikationen gedacht werden. Hier sind insbesondere Hydrozephalus malresorptivus, Hirnödeme, Gefäßkomplikationen (z. B. Vaskulitis) mit daraus resultierenden Hirninfarkten, intrazerebrale Blutungen bei Verbrauchskoagulopathie, Hirnabzesse und subdurale Empyeme zu nennen. Zur Diagnosestellung werden zerebrale bildgebende Untersuchungen (CCT, CT-Angiographie und MRT) sowie die Ultraschalluntersuchung intrakranieller Gefäße verwendet.

Bei der viralen Enzephalitis zeigt sich im Labor eine relative Lymphozytose. Procalcitonin ist im Gegensatz zur bakteriellen Meningitis nicht erhöht. Die Liquoruntersuchung weist eine lymphozytäre Pleozytose (Zellzahl meist $< 1000/\mu\text{l}$) auf. Das Laktat ist normal oder nur geringgradig erhöht, gleiches gilt für das Gesamtprotein. Eine intrathekale Immunglobulinsynthese ist initial nicht nachweisbar. Insbesondere bei der HSVE kann in den ersten 7–14 Tagen keine intrathekale spezifische Antikörpersynthese nachgewiesen werden (erhöhter Antikörperindex, AI). Der direkte Nachweis von viraler DNA oder RNA (HSV, VZV,

CMV, EBV, JCV, Enteroviren) mittels PCR aus dem Liquor ist die wichtigste diagnostische Methode.

Die unverzügliche neuroradiologische Bildgebung (CCT, cMRT) dient vorrangig der Differenzialdiagnose (entzündliche Prozesse, Raumforderung, Abszess) und der Einschätzung der Läsionsgröße und -lokalisation. Das EEG hat eine wesentliche diagnostische Bedeutung für die SSPE und die HSVE.

Therapie und Prävention

Bereits bei Erkrankungsverdacht auf eine bakterielle Meningitis sollte die Behandlung schnellstmöglich nach empirischen Gesichtspunkten erfolgen. Eine aktuelle Studie zeigt, dass bei verzögertem Behandlungsbeginn (> 3 Stunden nach Einlieferung in das Krankenhaus) die Letalität signifikant ansteigt. Neugeborene werden mit Cefotaxim plus Ampicillin behandelt. Kinder erhalten eine Therapie mit Cephalosporinen der 3. Generation. Im Erwachsenenalter erfolgt die initiale Behandlung mit einem Cephalosporin der 3. Generation plus Ampicillin, wenn die Infektion ambulant erworben ist („community aquired“). Im Falle des Verdachts auf eine nosokomiale Infektion (nach vorangegangener Operation bzw. nach einem Schädelhirntrauma) sollte Vancomycin plus Meropenem oder Vancomycin plus Cefazidim (plus Metronidazol bei operativem Zugang durch die Schleimhäute) verabreicht werden. Zusätzlich zu der antibiotischen Behandlung wird die initiale Verabreichung von 10 mg Dexamethason empfohlen (Erstgabe 10–20 min vor der ersten Antibiotikagabe, Gesamtdosis: 4 Tage jeweils 4-mal täglich (alle 6 Stunden)). Die Untersuchungsergebnisse einer großen Metanalyse konnten zeigen, dass die Letalität und die Häufigkeit residueller neurologischer Symptome durch die Verabreichung von Dexamethason signifikant gesenkt werden. Im Falle einer Meningokokkenmeningitis muss der Patient für 24 h isoliert werden und Kontaktpersonen sollen eine Chemoprophylaxe erhalten. Rifampicin ist in diesem Fall die erste Wahl, aber auch Ceftriaxon und Ciprofloxacin sind mögliche Alternativen.

Die HSVE wird bereits bei Verdacht mit intravenösem Aciclovir behandelt. Bei rechtzeitigem Beginn kann die Letalität auf 20 % gesenkt werden. Aciclovir kann auch bei anderen Enzephalitiden wie VZV-Enzephalitis oder EBV verabreicht werden. Bei einer CMV-Enzephalitis wird bevorzugt Ganciclovir eingesetzt. Bei den meisten anderen Enzephalitiden erfolgt meist nur eine symptomatische Therapie.

Weiterführende Informationen

Web-Adressen

- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). www.dgn.org
- Robert-Koch-Institut. www.rki.de
- AWMF www.awmf.org
- CDC www.cdc.gov

Schlüsselliteratur

1. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, et al. (2006) Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis. The PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 34:2758–2765
2. Meyding-Lamadé U, Krone B, Prange H, Pfausler B, Schmutzhardt E, Schranz C, Schuchardt V (2008) Virale Meningoencephalitis. In: Diener HC, Putzki N (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4 Auflage, Thieme Stuttgart
3. Pfister HW, Eiffert H, Nau R, Schmutzhardt E, Täuber M (2008) Bakterielle (eitrig) Meningoencephalitis. In: Diener HC, Putzki N (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4 Auflage, Thieme Stuttgart
4. Scheld W, Witley R, Mara C (2004) Infections of the central nervous system. 3. Auflage. Lippincott Williams & Wilkens
5. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroid for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004405

Meningitis epidemica

- ▶ *Neisseria meningitidis*

Meningitis, lymphozytäre

- ▶ Arenaviren
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Parvoviren

Meningoenzephalitis

- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamoeben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)
- ▶ Brucella
- ▶ Bunyaviren
- ▶ Cardioviren
- ▶ Chlamydia
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ *Cryptococcus neoformans*
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Ehrlichia
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Entroviren
- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
- ▶ Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus
- ▶ *Fusarium*
- ▶ Gelbfiebertvirus
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)
- ▶ Leptospiren
- ▶ *Listeria monocytogenes*
- ▶ Mumpsvirus

- ▶ *Mycoplasma pneumoniae*
- ▶ Nematoden, seltene Arten
- ▶ Polioviren
- ▶ Reoviren
- ▶ Rickettsien
- ▶ Rötelnvirus
- ▶ *Trypanosoma brucei*

Meningokokken

- ▶ *Neisseria meningitidis*

Menschenlaus

- ▶ Läuse

Merkelzell-Karzinom

- ▶ Polyomaviren

Merkelzell-Polyomavirus

- ▶ Polyomaviren

Metagonimus yokogawai

- ▶ Darmegel

Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)

- ▶ *Staphylococcus aureus*

Micrococcus, Dermacoccus, Kocuria und Kytococcus

KARSTEN BECKER, GEORG PETERS

Erreger

Synonym(e)

Mikrokokken (triv.).

Erregerspezies

Aus Humanproben isoliert: *Dermacoccus nishinomiyaensis*, *Kocuria kristinae*, *Kocuria marina*, *Kocuria rhizophila*, *Kocuria rosea*, *Kocuria varians*, *Kytococcus schroeteri*, *Kytococcus sedentarius*, *Micrococcus luteus*, *Micrococcus lylae*

Taxonomie

Basierend auf modernen phylogenetischen Untersu-

chungen ist die ehemalige Familie der Micrococcaceae mit den vormalig zugeordneten Gattungen Micrococcus, Planococcus, Staphylococcus (► dort) sowie Stomatococcus völlig neu klassifiziert worden. Weiterhin sind aus der Gattung Micrococcus mehrere Arten herausgelöst und neu etablierten Gattungen (Kocuria, Nesterenkonkia, Dermacoccus und Kytococcus) zugeordnet worden. Somit umfasst die Familie Micrococcaceae heute die Gattungen Acaricomies (bei Raubmilben vorkommend), Arthrobacter (überwiegend tierassoziiert), Citricoccus (Umwelt), Kocuria, Micrococcus, Nesterenkonkia (Umwelt), Renibacterium (fischassoziiert), Rothia, Sinomonas (Umwelt) und Zhihengliuella (Umwelt). Der Familie Dermacoccaceae wurden die Gattungen Demetria (Umwelt), Dermacoccus, Kytococcus, Luteipulveratus (Umwelt) und Yimella (Umwelt) zugeordnet. Zusammen mit einigen weiteren Familien (zumeist der Umweltflora zugehörig) sind die Familien Micrococcaceae und Dermacoccaceae in die Unterordnung Micrococcineae, Ordnung Actinomycetales, Klasse Actinobacteria eingeordnet worden. *R. mucilaginosa* (► dort), früher *Stomatococcus mucilaginosus* wurde der Gattung Rothia zugeordnet.

Historie

„Mikrokokken“ fanden wahrscheinlich erstmals in der letzten Hälfte des 19. Jahrhunderts in Berichten von J. Schroeter und F. Cohn über bakterielle Pigmentbildung (*Bacteridium luteum*) Erwähnung. Letzterer beschrieb mit *Micrococcus luteus* die erste „Mikrokokken“-Spezies. In den folgenden Jahrzehnten wurde eine Reihe weiterer Spezies beschrieben und es erfolgten mehrere Reklassifizierungen, die ihren vorläufigen Abschluss mit den molekularbiologischen Arbeiten von E. Stackebrandt et al. zur taxonomischen Aufspaltung des Micrococcus-Genus und zur Reklassifizierung der Micrococcaceae fanden.

Morphologie

Die meisten Vertreter der Micrococcaceae und Dermacoccaceae imponieren als grampositive, überwiegend in Tetraden gelagerte Kokken von 0,5–1,8 µm Durchmesser. *Renibacterium salmoninarum* ist ein unbewegliches, oft paarig angeordnetes grampositives Kurzstäbchen. *Demetria terrigena* weist grampositive, irreguläre, kokkoide bis kurzstäbchenförmige Zellen auf. *Acaricomies phytoseiuli* erscheint als grampositives, kurzes Stäbchen. Die gramvariablen Arthrobacter-Spezies sind durch einen Stäbchen-Kokken-Zyklus charakterisiert.

Genom

Hoher Guanin-Cytosin-Gehalt: Acaricomies, 58 %; Arthrobacter, 59–70 %; Citricoccus, 68 %; Demetria, 66 %; Dermacoccus, 66–71 %; Kocuria, 60–75 %; Kytococcus, 68–69 %; Luteipulveratus, 68%; Micrococcus, 69–76 %; Nesterenkonkia, 70–72 %; Renibacterium, 52–55 %; Rothia, 49–60 %; Sinomonas, 71%; Yimella,

66% und Zhihengliuella, 66-70%. Abgeschlossene Genomsequenzierungen existieren für *M. luteus* (2.5 Mbp, 2403 ORFs), *K. rhizophila* (2.7 Mbp, 2357 ORFs) und *R. salmoninarum* (3.1 Mbp, 3507 ORFs). Für die Micrococcus-Spezies ist der Besitz von Plasmiden von 1–100 MDa Größe bekannt.

Vermehrung

Mikrokokken vermehren sich strikt aerob.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Das pathogene Potenzial der Mikrokokken ist gering. Somit treten sie nur selten und dann überwiegend bei immunsupprimierten Patienten und/oder im Zusammenhang mit Fremdkörpern als Krankheitserreger in Erscheinung. Insgesamt existieren nur sehr wenige Daten zu evtl. Virulenzfaktoren von Mikrokokken.

Erkrankung

„Mikrokokken“ werden ätiopathogenetisch gesichert nur selten als Erreger von Infektionen angetroffen. Überwiegend bei immunsupprimierten Patienten finden sie sich als Erreger von Endokarditis, Pneumonie, Peritonitis, ZNS-Abszessen und septischer Arthritis sowie von Fremdkörper-assoziierten Infektionen. Insbesondere die Kytococcus-Arten verursachen Prothesenendokarditiden.

K. sedentarius wird (neben Corynebakterien und *Dermatophilus congolensis*) auch mit dem Krankheitsbild der Keratolysis sulcata assoziiert, das insbesondere in warmen Klimazonen und im Zusammenhang mit erhöhter Druck- und Scherbelastung an den Füßen (z. B. bei Soldaten, Leistungssportlern) auftritt.

Synonym(e)

Pitted keratolysis (Keratolysis sulcata).

Leitsymptome

Die Leitsymptome entsprechen denen der jeweiligen systemischen Infektion. Bei der Keratolysis sulcata sind es Hornhautdefekte der Fußsohlen.

Symptome

Die Symptome von „Mikrokokken“-Infektionen variieren je nach Infektionslokalisierung und -verlauf. Bei der Keratolysis sulcata treten punktförmige Substanzverluste der Hornhaut der Fußsohlen, seltener auch der Handflächen auf, die sich zu großflächigen Defekten entwickeln können. Eine lokale Hyperhidrosis sowie Malodor können auftreten. Bei sehr ausgeprägtem Krankheitsbild kommen Schmerzen hinzu.

Differenzialdiagnose

Klinisch ist keine Abgrenzung von Infektionen mit anderen opportunistischen Erregern möglich, Aufschluss erbringt nur die mikrobiologische Diagnostik.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Je nach Infektionsort kommen alle primär sterilen Untersuchungsmaterialien in Frage. Das ubiquitäre Vorkommen der Micrococcaceae und Dermacoccaceae auf der Haut und den Schleimhäuten sowie in der unbelebten Umgebung (z. B. kontaminierte Instrumente und Oberflächen) erfordert eine sorgfältige und kontaminationsfreie Probengewinnung vom vermuteten Fokus der Infektion.

Diagnostische Verfahren

Micrococcaceae und Dermacoccaceae wachsen auf festen Nährmedien mit charakteristisch pigmentierten Kolonien: *D. nishinomiyaensis*: leuchtend orange, *K. kristinae*: hell cremeweiß-orange, *K. rosea*: rosa-rot, *K. varians*: mattgelb, *K. schroeteri*: schmutziggelb, *K. sedentarius*: cremeweiß oder buttergelb, *M. luteus*: gelb oder orange, *M. lylae*: nicht pigmentiert oder cremeweiß, *N. halobia*: nicht pigmentiert. Neben dem mikroskopischen Bild und der Koloniemorphologie führen in der Routinediagnostik physiologische Parameter zur Speziesdiagnose. Ein Wachstum auf festen Nährböden findet sich nach 1- bis 2-tägiger, obligat aerober Bebrütung bei 32–37 °C. Kytococcus- und Dermacoccus-Spezies wachsen langsamer und brauchen ca. 2–3 Tage zur Ausbildung vergleichbar großer Kolonien. „Mikrokokken“ sind Katalase-positiv und überwiegend Oxidase-positiv (Ausnahme: Kytococcus). Sie sind durch eine fehlende Kapselbildung und Wachstum bei 5 % NaCl gegenüber *Rothia mucilaginosa* („Stomatokokken“) und durch eine Empfindlichkeit gegen Bacitracin und die Resistenz gegen Lysostaphin gegenüber Staphylokokken abgrenzbar. Eine sichere Speziesdifferenzierung ist durch die alleinige Testung biochemischer Eigenschaften auch mittels konfektionierter Testsysteme unzuverlässig. Im Bedarfsfall kann die taxonomische Einordnung mittels Sequenzierung ribosomaler Gene oder chemotaxonomischer Methoden erfolgen.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von „Mikrokokken“ aus nicht primär sterilen Materialien (u. a. Haut, Schleimhäute, respiratorische Sekrete) ist in der Regel Ausdruck von Kontamination oder Kolonisation. Auch beim Nachweis aus primär sterilen Untersuchungsmaterialien ist eine sorgfältige Abklärung der ätiopathogenetischen Relevanz notwendig. Im Zweifelsfall kann der mehrfache Nachweis identischer Isolate die Signifikanz des Nachweises untermauern.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Insgesamt sind nur wenige, größtenteils anekdotische Daten zur Therapie von „Mikrokokken“-Infektionen verfügbar. Therapie der Wahl bei Endokarditis und

systemischen Infektionen ist Penicillin G, eventuell in Kombination mit Gentamicin und Rifampicin. Für die Therapie von Kytococcus-Infektionen sind anstelle von β -Laktamantibiotika Glykopeptide einzusetzen.

Resistenz

Die Micrococcaceae sind in der Regel empfindlich gegenüber den meisten therapeutisch eingesetzten Antibiotika. Kytococcus-Isolate sind resistent gegenüber Penicillin G und Oxacillin (nicht *mecA*-basierend).

Epidemiologie

Verbreitung

Vertreter der Micrococcaceae und Dermacoccaceae sind ubiquitär in der Umwelt sowie auf den Häuten und Schleimhäuten von Mensch und Tier verbreitet.

Wirtsbereich / Reservoir

„Mikrokokken“ gehören zur residenten Normalflora der Haut und Schleimhäute von Mensch und Tier, finden sich aber auch im Staub, Wasser und auf unbelebten Oberflächen. Sie können Bedeutung als Kontaminanten medizinischer Untersuchungsmaterialien sowie als Verunreiniger von Nährmedien erlangen. Einige Micrococcaceae-Spezies finden sich auf bzw. in Lebensmitteln, da sie als Geschmacks- und Geruchsverstärker an der Herstellung von Lebensmitteln (Käse, Fleischwaren, fermentierte Produkte) beteiligt sind.

Risikogruppen

Insbesondere Patienten in Aplasie sowie Patienten mit künstlichen Herzklappen sind gefährdet.

Transmission / Vektoren

Endogene und exogene Infektionen sind möglich. Eine exogene Übertragung erfolgt durch direkten (Hände!) oder indirekten (Gegenstände, Lebensmittel, Tiere) Kontakt.

Prävention / Impfstoffe

Übliche Hygiene zur Prävention nosokomialer Infektionen.

Ausbruchsmanagement

Ausbrüche sind nicht beschrieben.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Web-Adressen

- Mikrokokken-Taxonomie: <http://www.bacterio.cict.fr/ml/micrococcus.html>

Schlüsselliteratur

1. Bannerman TL, Peacock SJ (2007) Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase-positive cocci. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds)

- Manual of Clinical Microbiology. 9th edn. ASM Press, Washington, DC
- Becker K, Peters G (2009) Staphylococcaceae, Micrococcaceae und Dermacoccaceae. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik. 2. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York
 - Becker K, Willenweber J, Odenthal H-J, Moeller M, Schumann P, Peters G, von Eiff C (2003) Prosthetic valve endocarditis due to *Kytococcus schroeteri*. *Emerg Infect Dis* 9:1493–1495
 - von Eiff C, Herrmann M, Peters G (1995) Antimicrobial susceptibilities of *Stomatococcus mucilaginosus* and of *Micrococcus* spp. *Antimicrob. Agents Chemother* 39:268–270
 - Stackebrandt E, Koch C, Gvozdiak O, Schumann (1995) Taxonomic dissection of the genus *Micrococcus*: *Kocuria* gen. nov., *Nesterenkonia* gen. nov., *Kytococcus* gen. nov., *Dermacoccus* gen. nov., and *Micrococcus* Cohn 1872 gen. emend. *Int J Syst Bacteriol* 45:682–692

Microsporum audouinii

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Sporotrichum audouinii (Gruby) Saccardo-Syll 1886; *Microsporum velveticum* Sabouraud, 1907; *Sabouraudites audouinii* (Gruby) Ota et Langeron, 1923; *Vero-naia audouinii* (Gruby) Benedek 1961.

Erregerspezies

M. audouinii Gruby, 1843 (Fadenpilz, anthropophiler Dermatophyt). Hinzu kommen die Varietäten *M. audouinii* Gruby var. *langeronii* (Vanbreuseghem) Kane, Summerbell, Sigler, Krajden und Land, 1997 und *M. audouinii* var. *rivalieri* (Vanbreuseghem) Whittle und Gresham, 1970.

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *Microsporum audouinii*, Teleomorph: unbekannt

Historie

Erstbeschreibung von *M. audouinii* durch Gruby 1843. Die von Vanbreuseghem 1950 als *M. langeronii* und 1963 als *M. rivalieri* beschriebenen Spezies gelten heute als Varietäten von *M. audouinii*.

Morphologie

Wachstum etwas langsamer als bei *M. canis*. Kolonie: Oberseite kurzes Luftmyzel, grauweiß. Die beiden Varietäten weisen eine stärkere radiale Faltenbildung auf als *M. audouinii*. Unterseite: Zentrum bräunlich, Rand farblos (besonders deutlich auf Kartoffel-Glukose-Agar). Die Varietät *langeronii* entwickelt eine rotbrau-

ne Unterseite mit weißem Randsaum. Mikromorphologie der Kulturform. Mikrokonidien werden spärlich gebildet. Sie entstehen lateral an den Hyphen. Ebenso Makrokonidien in geringer Anzahl oder fehlend. Ihre deformierte Gestalt mit Einschnürungen und sichel-förmigen Krümmungen ist typisch und für die Differenzierung wichtig. Die meist dicke Zellwand ist glatt, am Pol rau. Chlamydosporen häufiger terminal als interkalar. Die Varietät *langeronii* bildet außergewöhnlich große, stets terminale Chlamydosporen. Bei der Varietät *rivalieri* fallen kammzinkenförmige Hyphen auf, die im Gegensatz zu *M. audouinii* bogenförmig gekrümmt sind.

Genom

Nicht sequenziert.

Vermehrung

Die Vermehrung erfolgt *in vivo* außen am Haar unter Bildung von Arthrosporen; *in vitro* auf Nährmedien entwickelt sich in 2–3 Wochen bei 22–30 °C Myzel. Mikro- und Makrokonidien werden häufig nicht gebildet.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. audouinii ist ein hoch kontagiöser Dermatophyt für den Menschen und zeichnet sich durch eine Tendenz zum Haarbefall aus. Die Sporen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinase und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt.

Erkrankung

Tinea capitis microsporiga, Tinea corporis

Synonym(e)

Mikrosporie.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 10–14 Tage.

Leitsymptome

Abgebrochenes, stumpfes Kopfhair, schuppige Kopfhaut.

Symptome

Tinea capitis microsporiga: Rundliche, unterschiedlich große Areale mit abgebrochenen stumpfen Haaren, mehlstaubartige Schuppung der Kopfhaut und an den Haaren.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit Sporen. Typisch ist der ektotriche Haarbefall mit kleinzelligen Arthrosporen in Manschettenform außen am Haar.

Die Haare brechen kurz über der Kopfhaut ab. Die Infektion der Haut bleibt auf das Stratum corneum beschränkt und führt zu einer gesteigerten Desquamation.

Immunantwort

Es wird eine spezifische zelluläre Immunantwort beim Patienten ausgelöst. Die Pilzantigene triggern, Th1- und Th2-Zellantworten, wodurch weitere Abwehrmechanismen in Gang gesetzt werden. Der Pilz wird häufig nicht ausreichend eliminiert, woraus chronische rezidivierende Infektionen resultieren. Spezifische humorale Antikörper der Klasse IgG treten bei chronischen Verlaufsformen auf. Sie haben keinen protektiven und diagnostischen Wert. Bei entzündlichen Tinea-Formen wird eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV durch Bildung von spezifischem IgE induziert.

Differenzialdiagnose

Die Krankheitsherde durch *M. audouinii* sind weniger entzündlich und häufiger chronisch im Vergleich zu den durch *M. canis* bedingten. Ausschluss weiterer Dermatophyten als Erreger der Tinea capitis bzw. Tinea corporis. Weitere Differenzialdiagnosen: Psoriasis, ekzematöse Erkrankungen, Seborrhoea capitis, Alopecia areata, Pyodermien, Karbunkel, Lupus erythematoses.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Herausgezapfte Haarstümpfe, Hautschuppen.

Diagnostische Verfahren

Infizierte Haare fluoreszieren grüngelb im UV-Licht bei 365 nm (Woodlicht), was zur Diagnostik und Suche nach Infizierten eingesetzt wird. Die Fluoreszenz tritt nach der zweiten Woche einer bestehenden Infektion bei der Mehrzahl der Patienten auf.

Die mykologische Diagnostik basiert auf dem mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis.

Mikroskopische Untersuchung: von Haarstümpfen und Hautschuppen im KOH-Deckglaspräparat. Die Haarstümpfe sind außen von dicht gelagerten Arthrosporen umgeben (ektotricher Haarbefall), die Hautschuppen von Myzel durchwachsen, das bei der Varietät *rivalieri* in rechteckige Arthrosporen zerfällt. *M. audouinii* löst keine Haarperforation *in vitro* aus, wie es *M. canis* vermag. Kulturelle Anzüchtung: Auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 2–3 Wochen bei 22–30 °C. Differenzierung von *M. audouinii* anhand der Koloniform und der Mikromorphologie. Mikrobiologische Abgrenzung von *M. canis*: Auf ausgequollenen Reiskörnern wächst *M. audouinii* nicht, *M. canis* dagegen mit gelbem Myzel.

Befund / Interpretation

Nachweis von Pilzelementen im mikroskopischen

Präparat aus relevantem Untersuchungsmaterial sowie typische Kultur sind beweisend für eine Infektion mit *M. audouinii*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Tinea capitis durch systemische Therapie mit Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin. Zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selendisulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung erforderlich. Zurückschneiden bzw. Rasur der Haare erleichtert die Behandlung.

Bei Kindern ist für die Therapie der Tinea capitis nur Griseofulvin mikrofein zugelassen, im Rahmen eines individuellen Behandlungsversuches jedoch auch Therapie mit Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin möglich.

Therapie der Tinea corporis lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfine). Bei Versagen topischer Therapie Kombination lokaler mit systemischer Therapie: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin.

Resistenz

Resistent gegen Polye- Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

M. audouinii ist weltweit verbreitet. Epidemisches Auftreten von Tinea capitis microsporica bei Kindern in Schulen größerer Städte. In Deutschland ist *M. audouinii* seit den 1950er Jahren kaum mehr beobachtet worden. Bis Anfang der 1960er Jahre war es der häufigste Erreger der Tinea capitis in den USA. Für die beiden Varietäten von *M. audouinii* ist der afrikanische Kontinent das ursprüngliche Verbreitungsgebiet: Die Varietät *rivalieri* wurde bisher nur von dunkelhäutigen Kindern isoliert. Vermutlich ist ein endemischer Herd in Zentralafrika Ausgangspunkt der beschriebenen Fälle in Afrika, Florida und England. Für die Varietät *langeronii* ist bisher nur eine endemische Verbreitung in Zentralafrika (Kongogebiet) bekannt. *M. audouinii* löste 1997 und 1999 in Frankreich Epidemien aus.

Wirtsbereich / Reservoir

M. audouinii ist ein anthropophiler Dermatophyt. Hauptwirt ist der Mensch. Im Tierreich werden äußerst selten Infektionen beobachtet.

Risikogruppen

Schulkinder erkranken am häufigsten, Erwachsene selten.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Übertragung direkt von Mensch zu Mensch, weitaus häufiger indirekt über Haarpflegetensilien, Kleidung und Polstermöbel. Die mit zahlreichen Sporen besetzten Haarstümpfe sind eine Infektionsgefahr für die Umgebung der Patienten.

Prävention / Impfstoffe

Benutzung personengebundener Haarpflegetensilien, Behandlung der Erkrankten. Regelmäßige Desinfektions- und Reinigungsmaßnahmen in gemeinschaftlichen Wohn-, Bade- und Sporteinrichtungen.

Ausbruchmanagement

Einsatz des Woodlights bei der Fahndung nach Infizierten in der Umgebung von Patienten mit *Tinea capitis microsporic*.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland
- Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig

Web-Adressen

- Niederlande: Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Utrecht: <http://www.cbs.knaw.nl>
- Deutschland: <http://www.ridom.hygiene.uniwuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universität Rovira I Virgili, Reus, Spain
2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, Chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161

lanosum Sabouraud, 1907; *Microsporium obesum* Conant, 1937.

Erregerspezies

M. canis (Bodin) Bodin, 1902 (Fadenpilz, zoophiler Dermatophyt). *M. distortum* di Menna et Marples, 1954 wird nach De Hoog et al. als dysgonische Variante von *M. canis* anerkannt.

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *M. canis*, Teleomorph: *Arthroderma otae* (Hasegawa u. Usui, 1974, McGinnis et al., 1986)

Historie

Erstbeschreibung durch Bodin 1902.

Morphologie

M. canis bildet ausgedehnte Kolonien auf festen Pilznährböden. Kolonie: Oberseite lockeres, wolliges Luftmyzel; Kolonierand mit strahlenförmig auslaufenden Hyphenbündeln, Radiärfaltung angedeutet oder fehlend; anfangs weiß, später gelb. Unterseite: junge Kolonien zitronengelb, goldgelb, später kräftig orange bis bräunlich. Die löslichen Pigmente diffundieren weit in den Agar. Gelegentlich treten farblose Stämme auf, die schwierig zu differenzieren sind. *M. canis* wächst auf Reiskörnern mit gelbem Myzel. Mikromorphologie der Kulturform. Das diagnostisch wichtigste Merkmal sind die großen spindelförmigen, dick- und rauwandigen Makrokonidien mit 3–15 Kammern, die zahlreich, mitunter auch vereinzelt gebildet werden. Birnenförmige Mikrokonidien sind nur in geringer Anzahl vorhanden. Varietät *distortum*: Charakteristisches Merkmal zur Unterscheidung sind die deformierten Makrokonidien von bizarrer Gestalt mit unregelmäßiger Kammerung.

Genom

Ein Projekt zur Sequenzierung des Genoms liegt vor: <http://www.genome.gov/10002154>.

Vermehrung

Vermehrung erfolgt in einem asexuellen Zyklus durch Mikro- und Makrokonidien. Eine sexuelle Vermehrungsform mit Ascosporen ist bekannt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. canis zeichnet sich durch eine hohe Infektiosität und Tendenz zum Haarbefall aus. Die Infektion mit *M. canis* induziert eine meist heftige Entzündungsreaktion.

Die Sporen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinasen und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum

Microsporium canis

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger**Synonym(e)**

Microsporium felinum Mewborn, 1902; *Microsporium*

corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt.

Erkrankung

Tinea capitis, Kerion celsi, Tinea corporis, Tinea barbae, Tinea pedis, Tinea unguium, Onychomykose

Synonym(e)

Mikrosporie.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit bei Infektion beträgt 4–10 Tage.

Leitsymptome

Abgebrochenes, stumpfes Kopfhhaar, hoch entzündliche Hautareale.

Symptome

Tinea corporis: scheibenförmige, erythrosquamöse, besonders am Rand stärkere schuppende, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Herde, bevorzugt im Gesicht und Nackenbereich, Juckreiz.

Tinea capitis (Erkrankung der Kopfhaut und -haare, vor allem bei Kindern): rundliche, unterschiedlich große Areale mit abgebrochenen stumpfen Haaren.

Kerion celsi (Form der Tinea capitis): hochentzündliches Areal mit aufgelagerten Krusten.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit den Pilzsporen. Die Pilzzellen umgeben das Haar kurz oberhalb der Kopfhaut, ähnlich einer Manschette, was zum Abbrechen des Haars führt. Die aus den Sporen keimenden Hyphen dringen in die Epidermis oder Haare ein. Haupteintrittspforte sind die Haarfollikel. Dabei muss die mechanische Barriere, die natürliche Hautflora oder das Immunsystem der Haut gestört sein. Dermatophyten kommen daher häufig durch kleinste Hautverletzungen zum Ausbruch. Stress, Allgemeinerkrankungen und ein feucht-warmes Klima sind begünstigende Faktoren. Die Infektion bleibt auf das Stratum corneum der Haut und auf die Hautanhangsgebilde beschränkt. Der wesentliche Teil der Schädigung durch den Pilz ist durch die akute Entzündungsreaktion geprägt. Die Infektion führt zu einer gesteigerten Desquamation der Haut und zu einer Hyperkeratose.

Immunantwort

Es wird eine spezifische zelluläre Immunantwort beim Patienten ausgelöst. Spezifische humorale Antikörper von Isotyp IgG treten bei chronischen Verlaufsformen auf. Sie haben keinen protektiven und diagnostischen Wert. Als zoophiler Dermatophyt kann *M. canis* starke Entzündungsreaktionen als typisches Zeichen der Wirtsabwehr hervorrufen. Dabei wird eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV durch Bildung von spezifischem IgE induziert.

Differenzialdiagnose

Ausschluss weiterer Dermatophyten als Erreger der Tinea capitis bzw. Tinea corporis. Weitere Differenzialdiagnosen: Psoriasis, ekzematöse Erkrankungen, Seborrhoea capitis, Alopecia areata, Pyodermien, Karbunkel, Lupus erythematodes.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Herausgezupfter Haarstumpf, Hautschuppen.

Diagnostische Verfahren

Die Kopfhhaare fluoreszieren grün im Woodlicht von 365 nm. Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis.

Mikroskopische Untersuchung: von Haaren und Hautschuppen im KOH-Deckglaspräparat. Infizierte Haare sind außen dicht mit kleinen Pilzzellen besetzt. Die Haare werden ektotrich befallen. In Hautschuppen findet man septierte Hyphen und Arthrosporen.

Kulturelle Anzüchtung: *M. canis* ist ein raschwüchsiger Dermatophyt. Deutliche Kolonien auf Pilznährböden nach 5–10 Tagen bei 22–30 °C. Auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 2 Wochen bei 22–30 °C.

Differenzierung: von *M. canis* und ihrer Varietät anhand der Kolonieform und der Mikromorphologie.

Befund / Interpretation

Der mikroskopische Nachweis von Pilzelementen in relevanten Untersuchungsmaterialien sowie die typische Kultur sind ein eindeutiger Hinweis für eine Infektion mit *M. canis*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Tinea capitis durch systemische Therapie mit: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin. Zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selendisulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung erforderlich. Zurückschneiden bzw. Rasur der Haare erleichtert die Behandlung.

Bei Kindern ist für die Therapie der Tinea capitis nur Griseofulvin mikrofein zugelassen, im Rahmen eines individuellen Behandlungsversuches jedoch auch Therapie mit Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin möglich.

Therapie der Tinea corporis lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxyppyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorfin). Bei Versagen topischer Therapie Kombination lokaler mit systemischer Therapie: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin.

Resistenz

Resistent gegen Polye-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

M. canis kommt auf allen Kontinenten verbreitet vor. Es ist der häufigste zoophile Dermatophyt, der Infektionen beim Menschen auslöst. In der Umgebung infizierter Haustiere entstehen leicht kleinere oder größere Epidemien. Die Varietät *distortum* ist in Australien und Neuseeland heimisch, wo 1954 der erste Erkrankungsfall eines Menschen beobachtet wurde. Danach wurden Einzelfälle auch in Deutschland und den USA beschrieben.

Wirtsbereich / Reservoir

M. canis ist primär ein zoophiler Dermatophyt fellaugender Wild- und Haustiere. *M. canis* kommt vor allem bei Katzen und Hunden, bei Meerschweinchen, Rindern und Pferden sowie bei Affen vor; die Varietät *distortum* bei Katzen, Hunden und Eseln.

Risikogruppen

Besonders gefährdet sind Kinder, die einen engen Kontakt zu Haustieren pflegen.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. *M. canis* weist eine hohe Kontagiosität auf. Direkte und indirekte Übertragung von infizierten Tieren auf den Menschen, selten von Mensch zu Mensch.

Prävention / Impfstoffe

Frühzeitig Herde, die für eine *Tinea capitis* oder *Tinea corporis* verdächtig sind, beachten und antimykotisch behandeln. Familiären Gruppenerkrankungen vorbeugen. Katze oder Hund als mögliche Infektionsquelle aufspüren. Prophylaktische Maßnahmen können kaum getroffen werden, weil bei Tieren oft keine oder nur schwer erkennbare Symptome einer Infektion vorhanden sind. Der Einsatz von Woodlicht kann die Fahndung nach infizierten Tieren unterstützen. Hunde und Katzen gegebenenfalls mykologisch überwachen.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München

- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig

Web-Adressen

- Finnland: Diagnosis of Fungal Infections (dermatomycosis, systemic mycosis): <http://www.clinical-mycology.com/>
- Australien: Mycology Online: Fungi / taxonomic classification: <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- Niederlande: Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Utrecht: <http://www.cbs.knaw.nl>
- Deutschland: <http://www.ridom.hygien.uni-wuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>

Schlüsselliteratur

1. Borman AM, Campbell CK, Fraser M, Johnson EM (2007) Analysis of the dermatophyte species isolated in the British Isles between 1980 and 2005 and review of worldwide dermatophyte trends over the last three decades. *Med Mycol* 45:131–141
2. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
3. Gräser Y, Kuijpers AFA, El Fari M, Presber W, De Hoog GS (2000) Molecular and conventional taxonomy of the *Microsporium canis* complex. *Med Mycol* 38:143–153
4. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) *Medical Mycology*, 2nd edn, Chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161

Microsporium ferrugineum

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Trichophyton ferrugineum (Ota) Langeron und Milochévitch, 1930. *Microsporium orientale* Carol, 1928.

Erregerspezies

M. ferrugineum Ota, 1922 (Fadenpilz, anthropophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Eucaryotes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *Microsporium ferrugineum*, Teleomorph: unbekannt

Historie

M. ferrugineum wurde von Georg et al. (1963) sowie von Vaesavsky und Ajello (1964) aus der Gattung *Trichophyton* in die Gattung *Microsporium* überstellt.

Morphologie

M. ferrugineum ist ein langsam wachsender Dermatophyt mit polymorphem Koloniehäbitus. Kolonie: Oberseite glabrös, verrucös, rostfarben oder flach, samtig, farblos. Die Kolonien sind radiär gefaltet und von submers wachsenden Hyphenbündeln umgeben.

Unterseite: kräftig orangefarben, blutrot, gelb oder farblos. Mikromorphologie der Kulturform. Hyphen mit spitzwinkligen Verzweigungen, die mitunter strangförmig parallel nebeneinander verlaufen. Unter gewöhnlichen Kultivierungsbedingungen werden Mikro- und Makrokonidien nicht gebildet. Zahlreiche Chlamydosporen vorhanden. *M. ferrugineum* ist möglicherweise eine sporenlose Variante von *M. canis*.

Genom

Nicht sequenziert.

Vermehrung

Vermehrung *in vitro* vor allem vegetativ durch Hyphenbildung.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. ferrugineum ist ein kontagiöser Dermatophyt für den Menschen und zeichnet sich durch eine Tendenz zum Haarbefall aus. Die Sporen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinasen und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt.

Erkrankung

Tinea capitis, Tinea corporis, Tinea barbae, Tinea unguium

Synonym(e)

Mikrosporie.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Wochen.

Leitsymptome

Abgebrochenes, stumpfes Kopfhaar.

Symptome

Tinea capitis (häufigstes Krankheitsbild bei Kindern): rundliche, unterschiedlich große Areale mit abgebrochenen stumpfen Haaren. Kaum entzündliche Reaktion. In seltenen Fällen tritt eine Tinea corporis, Tinea barbae oder Tinea unguium auf.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit Sporen. Typisch ist der ektotriche Haarbefall mit kleinzelligen Arthrosporen in Manschettenform außen am Haar. Die Haare brechen kurz über der Kopfhaut ab. Die Infektion der Haut bleibt auf das Stratum corneum beschränkt und führt zu einer gesteigerten Desquamation.

Immunantwort

Keine messbare Immunantwort bei Tinea capitis ohne Entzündungserscheinungen.

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Dermatophyten als Erreger, z. B. *M. audouinii*. Weitere Differenzialdiagnosen: Psoriasis, ekzematöse Erkrankungen, Seborrhoea capitis, Alopezia areata, Pyodermien, Karbunkel, Lupus erythematoses.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Ausgezapfte Haare.

Diagnostische Verfahren

Infizierte Haare zeigen eine starke gelbe Fluoreszenz im Woodlicht bei 365 nm. Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis. Mikroskopische Untersuchung: von Haaren im KOH-Deckglaspräparat. Der Haarschaft ist von einer Manschette aus kleinzelligen Arthrosporen umgeben. Kulturelle Anzucht in 2–3 Wochen bei 22–30 °C auf speziellen festen Nährböden. Im mikroskopischen Kulturpräparat selten Mikro- und Makrokonidien, wenn vorhanden, dann ähnlich denen von *M. canis*. Auffallend sind die dicken Quersepten zwischen den Hyphenzellen. Mikrobiologische Abgrenzung von *M. audouinii*, von *Trichophyton soudanense*, ferner von *M. canis* und *Trichophyton verrucosum* var. *ochraceum*.

Befund / Interpretation

Nachweis von kleinen kettenförmig gelagerten Pilzzellen am Haarschaft sowie die typische Kultur sind ein deutlicher Hinweis auf eine Infektion mit *M. ferrugineum*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Systemische Therapie mit: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin. Zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selendisulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung erforderlich. Zurückschneiden bzw. Rasur der Haare erleichtert die Behandlung.

Bei Kindern ist für die Therapie der Tinea capitis nur Griseofulvin mikrofein zugelassen, im Rahmen eines individuellen Behandlungsversuches jedoch auch Therapie mit Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin möglich.

Resistenz

Resistent gegen Polyen-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

Verbreitung im afroasiatischen Raum mit Endemiegebieten in Japan und im westlichen Afrika, ferner in Osteuropa mit sporadischen Fällen vor allem auf dem Balkan. Vorkommen von *M. ferrugineum* bei Tieren

wurde bisher nicht beobachtet. Ein saprophytäres Stadium im Erdboden ist nicht bekannt.

Wirtsbereich / Reservoir

M. ferrugineum ist stark an den Menschen adaptiert. Bisher kein Nachweis bei Tieren und im Erdboden.

Risikogruppen

Kinder erkranken am häufigsten.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Direkte und indirekte Übertragung von Mensch zu Mensch.

Prävention / Impfstoffe

Benutzung personengebundener Haarpflegeutensilien. Effektives Therapie- und Hygieneregime bei Personen mit *Tinea capitis*.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9-11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- Finnland: Diagnosis of Fungal Infections (dermatomycosis, systemic mycosis): <http://www.clinical-mycology.com/>
- Australien: Mycology Online: Fungi/taxonomic classification: <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- Niederlande: Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Utrecht: <http://www.cbs.knaw.nl>
- Deutschland: Selected sequences-uniforms resource locator (URL): <http://www.ridom.hygiene.uniwuerzburg.de>
- Persistent uniforms resource locator (PURL): <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universität Rovira I Virgili, Reus, Spain
2. Kaszubiak A, Klein S, de Hoog GS, Gräser Y (2004) Population structure and evolutionary origins of *Microsporium canis*, *M. ferrugineum* and *M. audouinii*. *Infect Genet Evol* 4:179–186

3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) *Medical Mycology*, 2nd edn, Chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161

Microsporium gypseum

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Trichophyton gypseum Bodin, 1902; *Achorion gypseum* (Bodin), 1907; *Microsporium xanthodes* Fischer, 1918; *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* (Bodin) Kamyszek, 1945.

Erregerspezies

M. gypseum (Bodin) Guiart und Grigorakis, 1928 (Fadenpilz, geophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *Microsporium gypseum*, Teleomorph: *Arthroderma incurvatum* (Stockdale) Weitzmann et al., 1986 und *Arthroderma gypseum* (Nannizzi) Weitzmann et al. 1986

Historie

Microsporium fulvum Uriburu, 1909 gehörte bis 1963 zur Spezies *Microsporium gypseum*. Durch die Entdeckung der perfekten Form *Arthroderma fulva* (Stockdale) Weitzmann et al. 1986 wurde *M. fulvum* als selbstständige Spezies anerkannt.

Morphologie

Kolonie: Oberseite flach, feinkörnig gipsig, ockerfarben, reh- bis zimtbraun. Unterseite: farblos, mitunter dunkelgelb bis braun. Pigment wird an den Nährboden nicht abgegeben. Mikromorphologie der Kulturform. Charakteristisch sind die zahlreichen spindelförmigen, dünn- und zart rauwandigen Makrokonidien mit 5–6 Kammern. Birnenförmige Mikrokonidien werden in geringer Anzahl gebildet.

Genom

Ein Projekt zur Sequenzierung des Genoms liegt vor: <http://www.genome.gov/10002154>.

Vermehrung

Die Vermehrung erfolgt durch die zahlreich gebildeten Makrokonidien. Die in einem sexuellen Vermehrungszyklus gebildeten Ascosporen finden sich nicht in der Erde, sondern bei Tieren und Mensch.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. gypseum zeichnet sich durch eine geringe Infektiosität aus. Die Sporen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen

aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinasen und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt. Die Infektion induziert eine meist heftige Entzündungsreaktion.

Erkrankung

Tinea corporis, Tinea capitis, Tinea capitis profunda (Kerion celsi), Tinea barbae, Tinea pedis, Tinea unguium, Tinea circinata

Synonym(e)

Mikrosporie.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–2 Wochen.

Leitsymptome

Entzündliche Erscheinungen an Haut und Kopfhaut, stumpfes abgebrochenes Kopfhaar.

Symptome

Fast immer handelt es sich um Solitärherde an nicht bekleideten Körperstellen, die auf unmittelbaren Kontakt mit Erde zurückzuführen sind. Tinea corporis: scheibenförmige, erythrosquamöse, besonders am Rand stärkere schuppige, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Herde, Juckreiz.

Tinea capitis: rundliche, unterschiedlich große Areale mit abgebrochenen stumpfen Haaren. Favusähnliches Erscheinungsbild: schüsselförmige Krusten. Rötung mit schildchenförmiger, eitriggelblicher Schuppung. Selten Onychomykose. Sehr selten tritt eine Tinea barbae, Tinea pedis, Tinea unguium oder Tinea circinata auf.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch direkten Kontakt mit Sporen. Die Pilzsporen sind resistent gegen Umwelteinflüsse und bleiben in der Erde monatelang infektiös. Die Sporen dringen durch Mikrotraumata oder an den Haarbalgen in die Epidermis ein (Tinea corporis) oder werden z. B. durch mit Erde kontaminierten Fingern in die Kopfhaut eingerieben (Tinea capitis). Die Sporen wachsen intradermal zu Hyphenzellen aus, was zu einer heftigen entzündlichen Reaktion mit Schwellung der lokalen Lymphknoten führen kann (Kerion celsi). An der Oberfläche des Haarschaftes bilden die Pilzzellen Manschetten um das Haar (exotriche Infektion).

Immunantwort

Es wird eine spezifische zelluläre Immunantwort beim Patienten ausgelöst. Spezifische humorale Antikörper von Isotyp IgG treten bei chronischen Verlaufsformen auf. Sie haben keinen protektiven und diagnostischen Wert. Bei entzündlichen Tinea-Formen wird eine ver-

zögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV durch Bildung von spezifischem IgE induziert.

Differenzialdiagnose

Ausschluss einer Tinea corporis und Tinea capitis durch andere Dermatophyten oder Hefepilze (Candida, Malassezia). Seborrhoisches Ekzem, chronisch dis-toider Lupus erythematoses, Psoriasis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Haare, Hautschuppen, Deckhaut von Bläschen.

Diagnostische Verfahren

Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis. Mikroskopische Untersuchung: von Haut und Haaren im KOH-Deckglaspräparat. In beiden Materialien treten septierte Hyphen auf, die in großzellige Arthrosporen zerfallen. Kulturelle Anzucht: *M. gypseum* ist ein anspruchsloser Dermatophyt. Auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 2 Wochen bei 22–30 °C. Differenzierung von *M. gypseum* anhand der Kolonieförmigkeit und der Mikromorphologie. Abgrenzung von *M. fulvum*, der als geophiler Dermatophyt *M. gypseum* ähnelt. Merkmale von *M. fulvum*: Kolonien sind wolliger ausgeprägt. Die Oberseite ist ockerfarben, die Unterseite kann dunkelrot gefärbt sein. Makrokonidien werden reichlich gebildet. Sie sind zylindrischer geformt als jene von *M. gypseum*.

Befund / Interpretation

Mikroskopischer Nachweis von Hyphenzellen und Arthrokonidien im relevanten Untersuchungsmaterial sowie die typische Kultur sind bei entsprechendem Krankheitsbild beweisend für eine Infektion mit *M. gypseum*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Tinea corporis lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfine). Bei Versagen topischer Therapie Kombination lokaler mit systemischer Therapie: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin.

Bei Therapie der Tinea capitis neben lokaler und systemischer Therapie zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selendisulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung. Zurückschneiden bzw. Rasur der Haare erleichtert die Behandlung.

Resistenz

Resistent gegen Polye-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

M. gypseum kommt weltweit in Erdböden vor, am häufigsten in Komposterde. *M. gypseum* spielt als Bestandteil der keratinabbauenden Mikroflora des Erdbodens eine Rolle im Stoffkreislauf der Natur. Infektionen des Menschen stehen oft im Zusammenhang mit beruflicher Exposition. Die Erkrankungen treten sporadisch ohne Gefahr einer hohen Kontagiosität auf. Gruppenerkrankungen wurden bei Beschäftigten in Gewächshäusern beobachtet, jedoch keine Epidemien.

Wirtsbereich / Reservoir

M. gypseum ist ein geophiler Dermatophyt mit geringer Adaptation an den Menschen. Bei wild lebenden Tieren und Haustieren (Katze, Hund, Pferd und Wildnager) kommt *M. gypseum* vor, meist ohne klinische Symptome auszulösen.

Risikogruppen

Beschäftigte in Gewächshäusern, Blumenbinderinnen, Gärtner, Landarbeiter.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion durch unmittelbaren Kontakt mit erregerehaltigem Erdboden. Infektionen von Mensch zu Mensch sind selten. Geringe Kontagiosität.

Prävention / Impfstoffe

Sorgsamer Umgang beim Arbeiten mit Kompost- und Gartenerde. Schutzhandschuhe tragen. Prophylaktische Maßnahmen sind schwer realisierbar und im Allgemeinen nicht erforderlich.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9-11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- AWMF Leitlinien Tinea corporis: www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-002.htm

- Niederlande: Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Utrecht: <http://www.cbs.knaw.nl>
- Deutschland: Selected sequences-uniforms resource locator (URL): <http://www.ridom.hygiene.uni-wuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universität Rovira I Virgili, Reus, Spain
2. Demange C, Contet-Audonnet N, Kombila M et al. (1992) *Microsporium gypseum* complex in man and animals. *J Med Vet Mycol* 30:301–308
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) *Medical Mycology*, 2nd edn, Chapter 6: Dermatophyten. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161
4. Li W, Metin B, White TC, Heitman J (2010) Organization and evolutionary trajectory of the mating type (MAT) locus in dermatophyte and dimorphic fungal pathogens. *Eukaryot Cell* 9:46–58

Microsporium persicolor

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Trichophyton persicolor Sabouraud, 1910.

Erregerspezies

Microsporium persicolor (Sabouraud) Guiart et Grigorakis, 1928 (Fadenpilz, zoophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *Microsporium persicolor*, Teleomorph: *Arthroderma persicolor* (Stockdale) Weitzmann et al., 1986

Historie

M. persicolor wurde 1910 von Sabouraud als *Trichophyton persicolor* beschrieben und 1967 von Stockdale aufgrund genetischer Untersuchungsergebnisse in die Gattung *Microsporium* eingeordnet.

Morphologie

Kolonie: Oberseite flacher Thallus mit cerebriformem Zentrum, gipsig, zunächst beige, später typisch pfirsichrot. Unterseite: rotbraun, dunkler als die Oberseite.

Mikromorphologie der Kulturform: im mikroskopischen Bild tritt der Unterschied zu *Trichophyton mentagrophytes* besonders hervor: viele Makrokonidien, spindelförmig von unterschiedlicher Breite mit 5–7 Kammern, dünnwandig und zart rauwandig, besonders am Pol mit kleinen Protuberanzen versehen. Viele kugelförmige Mikrokonidien, die lang gestielt sein

können. Nach 3 Wochen werden massenhaft Spirallyphen gebildet.

Genom

Nur wenige Teilsequenzen bekannt.

Vermehrung

Vermehrung im Stratum corneum durch Hyphenzellen und Arthrokonidien. Ein sexueller Vermehrungszyklus mit Bildung von Ascosporen ist bekannt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. persicolor zeichnet sich durch eine Tendenz zum Befall der unbehaarten Haut aus. Die Sporen adhären mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinasen und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt.

Erkrankung

Tinea corporis, Tinea capitis

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Wochen.

Leitsymptome

Entzündliche, schuppige Hauterscheinungen.

Symptome

Tinea corporis: scheibenförmige, erythrosquamöse, besonders am Rand stärkere schuppige, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Rundherde, vorwiegend an nicht bedeckten Körperstellen, Juckreiz.

Tinea capitis: seltener, schuppige Herde ohne Befall der Haare.

Pathophysiologie

Die Infektion erfolgt durch Kontakt mit Sporen. Begünstigend für das Angehen der Infektion ist eine Störung der mechanischen Barriere oder natürlichen Hautflora. Die Infektion bleibt auf das Stratum corneum der Haut beschränkt. Der wesentliche Teil der Schädigung durch den zoophilen Pilz ist durch die akute Entzündungsreaktion geprägt. Die Infektion führt zu einer gesteigerten Desquamation der Haut, insbesondere am Herdrand.

Immunantwort

Als zoophiler Dermatophyt kann *M. persicolor* beim Menschen eine starke Entzündungsreaktion auf glatter Haut als typisches Zeichen der Wirtsabwehr auslösen. Zellwandantigene des Pilzes werden von Langerhans-Zellen der Haut prozessiert und nach Auswanderung in die drainierenden Lymphknoten T-Zellen präsentiert. Die aktivierten T-Zellen wandern zurück in die Haut. Die dort entstehenden entzündlichen In-

filtrate bestehen hauptsächlich aus CD4⁺-T-Zellen. Die Immunreaktion in Form einer TH1-Antwort löst eine starke Entzündungsreaktion aus und eine Allergie vom verzögerten Typ (Typ IV: DTH).

Differenzialdiagnose

Andere Dermatophyten als Erreger einer Tinea corporis sowie Infektionen mit Hefepilzen oder Bakterien. Seborrhoisches Ekzem, Psoriasis, Pityriasis rosea, Pityriasis versicolor, chronisch distoider Lupus erythematoses.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Hautschuppen, Deckhäutchen von Bläschen.

Diagnostische Verfahren

Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis. Mikroskopische Untersuchung: von Hautschuppen im KOH-Deckglaspräparat. Diese sind stark von reich verzweigten, septierten Hyphen durchwachsen. Haare sind pilzfrei. Kulturelle Anzüchtung: auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 2 Wochen bei 22–30 °C. *M. persicolor* ist phänotypisch leicht mit *T. mentagrophytes* zu verwechseln. Abgrenzung von *T. mentagrophytes*: Auf zuckerfreien Nährmedien entwickelt *M. persicolor* eine weinrote Färbung, nicht jedoch *T. mentagrophytes*. Differenzierung von *M. persicolor* anhand der Kolonief orm und der Mikromorphologie.

Befund / Interpretation

Mikroskopischer Nachweis von Pilzelementen im relevanten Untersuchungsmaterial und typische Kultur sind beweisend für eine Infektion mit *M. persicolor*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Tinea corporis lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfine). Bei Versagen topischer Therapie Kombination lokaler mit systemischer Therapie: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin.

Resistenz

Resistent gegen Polyen-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

Verbreitungsgebiete für *M. persicolor* sind Europa (England, Frankreich, Deutschland), Afrika, Asien (Japan), Australien, Südamerika, USA und Kanada. Die Erkrankungen des Menschen treten sporadisch auf.

Wirtsbereich / Reservoir

Frei lebende kleine Nagetiere in aller Welt stellen wichtigstes Reservoir dar. Die Tiere haben keine oder nur geringfügige Hautveränderungen. Das Haarkleid wird nicht befallen. Hunde und Katzen können auch Wirte sein, ebenso Pferde.

Risikogruppen

Die Landbevölkerung ist besonders exponiert.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Eine direkte und indirekte Übertragung von *M. persicolor* von Nagetiere auf Hunde und Katzen und von diesen auf den Menschen wird als wahrscheinlich angenommen.

Prävention / Impfstoffe

Kontakt mit wild lebenden Kleinsäugetern vermeiden. Prophylaktische Maßnahmen sind schwer realisierbar und im Allgemeinen nicht erforderlich.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykolo-

gisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster

- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- <http://www.clinical-mycology.com/>
- <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.ridom.hygiene.uniwuerzburg.de>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn., Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
2. Hahn H et al. (2000) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 3. Aufl, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp 719–725
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, Chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161
4. Schönborn C (1978) *Microsporium persicolor*, ein seltener Dermatophyt im Einzugsbereich der Leipziger Hautklinik. Dermatol Monatschr 164:786–795
5. Stockdale PM (1967) *Nannizzia* (later *Arthroderma*) *persicolor* sp. nov., the perfect state of *Trichophyton* (later *Microsporium*) *persicolor*. Sabouraudia 5:355–359

Mikrobiologische Labordiagnostik – Verlässlichkeit und Grenzen

PAUL SCHNITZLER

Klinik

Fieber ist ein wichtiges Leitsymptom für viele Infektionskrankheiten, das einen ersten Hinweis auf eine bestehende Infektion geben kann. Hierbei spielen sowohl die Höhe der Temperatur als auch der Verlauf der Fieberkurve eine Rolle, wie z. B. bei der Malaria mit zyklisch auftretenden Fieberanfällen. Bei Infektionen mit Exanthem, wie z. B. Varizellen, ist das klinische Bild des Sternenhimmelphänomens mit Erythem, Papeln und Pusteln richtungweisend und bedarf nur in Ausnahmefällen einer weiteren labordiagnostischen Abklärung. Eine Schwellung der peripheren Lymphknoten und der Milz kann jedoch bei vielen Infektionskrankheiten auftreten und sollte labordiagnostisch näher untersucht werden. Ein Ikterus ist ein starker Hinweis für eine Hepatitis, deren Ursache aber auch durch verschiedene Laborparameter analysiert wer-

den muss, um die genaue Ursache bzw. den Erreger zu identifizieren.

Klinisch chemische Parameter

Das Differenzialblutbild spielt für die Analyse eines infektiösen Geschehens eine große Rolle. Nach einer bakteriellen Infektion tritt eine Leukozytose auf, die aus polymorphkernigen Granulozyten besteht. Eine Leukopenie kann z. B. beim Typhus auftreten. Eine Lymphozytose tritt typischerweise bei vielen viralen Infektionen auf, wobei die mononukleären Lymphozyten stark vermehrt sind. Bei einer HIV-Infektion verschiebt sich das Verhältnis der CD4+ T-Lymphozyten zu den CD8+ T-Lymphozyten. Ein weiterer Hinweis auf eine Infektion ist die Erniedrigung des Eisenspiegels im Serum, da Eisen von den Gewebsmakrophagen aufgenommen wird. Ein wichtiges Akute Phase Protein stellt das C-reaktive Protein (CRP) dar, das mit dem C-Polysaccharid der Pneumokokkenkapsel reagiert. Bei bakteriellen Infektionen schütten Makrophagen vermehrt Interleukine aus, was wiederum die Synthese von CRP in Leberzellen erhöht. Der CRP-Spiegel korreliert mit den auftretenden Gewebsschä-

Wirtsbereich / Reservoir

Frei lebende kleine Nagetiere in aller Welt stellen wichtigstes Reservoir dar. Die Tiere haben keine oder nur geringfügige Hautveränderungen. Das Haarkleid wird nicht befallen. Hunde und Katzen können auch Wirte sein, ebenso Pferde.

Risikogruppen

Die Landbevölkerung ist besonders exponiert.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Eine direkte und indirekte Übertragung von *M. persicolor* von Nagetiere auf Hunde und Katzen und von diesen auf den Menschen wird als wahrscheinlich angenommen.

Prävention / Impfstoffe

Kontakt mit wild lebenden Kleinsäugetern vermeiden. Prophylaktische Maßnahmen sind schwer realisierbar und im Allgemeinen nicht erforderlich.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykolo-

gisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster

- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- <http://www.clinical-mycology.com/>
- <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.ridom.hygiene.uniwuerzburg.de>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn., Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
2. Hahn H et al. (2000) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 3. Aufl, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp 719–725
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, Chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161
4. Schönborn C (1978) *Microsporium persicolor*, ein seltener Dermatophyt im Einzugsbereich der Leipziger Hautklinik. Dermatol Monatschr 164:786–795
5. Stockdale PM (1967) *Nannizzia* (later *Arthroderma*) *persicolor* sp. nov., the perfect state of *Trichophyton* (later *Microsporium*) *persicolor*. Sabouraudia 5:355–359

Mikrobiologische Labordiagnostik – Verlässlichkeit und Grenzen

PAUL SCHNITZLER

Klinik

Fieber ist ein wichtiges Leitsymptom für viele Infektionskrankheiten, das einen ersten Hinweis auf eine bestehende Infektion geben kann. Hierbei spielen sowohl die Höhe der Temperatur als auch der Verlauf der Fieberkurve eine Rolle, wie z. B. bei der Malaria mit zyklisch auftretenden Fieberanfällen. Bei Infektionen mit Exanthem, wie z. B. Varizellen, ist das klinische Bild des Sternenhimmelphänomens mit Erythem, Papeln und Pusteln richtungweisend und bedarf nur in Ausnahmefällen einer weiteren labordiagnostischen Abklärung. Eine Schwellung der peripheren Lymphknoten und der Milz kann jedoch bei vielen Infektionskrankheiten auftreten und sollte labordiagnostisch näher untersucht werden. Ein Ikterus ist ein starker Hinweis für eine Hepatitis, deren Ursache aber auch durch verschiedene Laborparameter analysiert wer-

den muss, um die genaue Ursache bzw. den Erreger zu identifizieren.

Klinisch chemische Parameter

Das Differenzialblutbild spielt für die Analyse eines infektiösen Geschehens eine große Rolle. Nach einer bakteriellen Infektion tritt eine Leukozytose auf, die aus polymorphkernigen Granulozyten besteht. Eine Leukopenie kann z. B. beim Typhus auftreten. Eine Lymphozytose tritt typischerweise bei vielen viralen Infektionen auf, wobei die mononukleären Lymphozyten stark vermehrt sind. Bei einer HIV-Infektion verschiebt sich das Verhältnis der CD4+ T-Lymphozyten zu den CD8+ T-Lymphozyten. Ein weiterer Hinweis auf eine Infektion ist die Erniedrigung des Eisenspiegels im Serum, da Eisen von den Gewebsmakrophagen aufgenommen wird. Ein wichtiges Akute Phase Protein stellt das C-reaktive Protein (CRP) dar, das mit dem C-Polysaccharid der Pneumokokkenkapself reagiert. Bei bakteriellen Infektionen schütten Makrophagen vermehrt Interleukine aus, was wiederum die Synthese von CRP in Leberzellen erhöht. Der CRP-Spiegel korreliert mit den auftretenden Gewebsschä-

den und sollte als Therapiemonitoring im Verlauf kontrolliert werden. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass das CRP auch bei Arthritis und nach operativen Eingriffen erhöht sein kann.

Mikrobiologische Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik hat primär die Aufgabe, einen klinischen Verdacht labordiagnostisch abzuklären und nach Möglichkeit das kausale Agens einer Infektionskrankheit zu identifizieren. Dies ist vor allem in Hinblick auf eine gezielte Chemotherapie gegen den Erreger von großer Bedeutung.

Präanalytik

Die Qualität einer Untersuchung hängt auch entscheidend von der Präanalytik ab. Unter Präanalytik versteht man die Probenentnahme, die Wahl des richtigen Probenmaterials, den Probentransport und den Untersuchungsauftrag an das Labor. Als wichtigste Untersuchungsmaterialien in der mikrobiologischen Diagnostik kommen Abstriche, Urin, Blut, Stuhl, Sekrete der Atemwege, Eiter, Wundsekret, Punktate, Liquor und Gewebe in Frage. Diese Materialien dienen meist dem direkten Erregernachweis; im Serum vorhandene Antikörper gegen einen Erreger sind zum indirekten Nachweis einer Infektion geeignet. Bei vielen Untersuchungen ist ein rascher Transport der Probe ins Labor ausschlaggebend. Häufig sind spezielle Transportmedien nötig, um die Stabilität der Erreger bis zur Laboruntersuchung zu gewährleisten. Bei Tupferabstrichen sind dies Universaltransportmedien, bei empfindlichen Keimen oder speziellen Keimen wie z. B. Gonokokken können auch Spezialtransportmedien eingesetzt werden. In den Transportmedien ist das Überleben des Keimes für eine gewisse Zeit gewährleistet, eine Vermehrung findet in der Regel nicht statt. Spezielle Untersuchungsgefäße stehen in Form von Blutkulturflaschen und Uricultröhrchen zur Verfügung, bei denen das Probenmaterial direkt in bzw. auf das optimale Medium beimpft wird. An dieser Stelle soll auch kurz auf die neuen Transportregelungen für mikrobiologisches Untersuchungsmaterial hingewiesen werden. Die bisherigen, auch in der Biostoffverordnung verankerten vier WHO-Risikogruppen (► Tab. 1) wurden durch die beiden neuen Transportkategorien A und B ersetzt. Außerdem bestehen neue Vorschriften bei der Klassifizierung, Kennzeichnung und Verpackung dieser Proben. Diagnostische Proben (Blut, Urin, Stuhl usw.) mit Verdacht auf Erreger der Risikogruppe 4 gehören zur neuen Kategorie A, müssen die Aufschrift „Ansteckungsgefährlicher Stoff, gefährlich für Menschen“ tragen und sind in einer Gefahrgutverpackung der Norm P620 zu verpacken. Diagnostische Proben mit Verdacht auf Erreger der Risikogruppe 2 und Risikogruppe 3 gehören zur Kategorie B, werden als „Diagnostische Proben“ bezeichnet und sind nach der Norm P650 zu verpacken. Kulturen für diagnosti-

sche und klinische Zwecke sind insbesondere Abimpfungen (Subkulturen) aus diagnostischen Proben isolierter Mikroorganismen, die in geringen Mengen zum Zwecke weiterer Diagnostik in geeigneter Form befördert werden. Diese Kulturen für diagnostische Zwecke, die Erreger der Risikogruppen 2 und 3 enthalten, fallen nun auch in Kategorie B und müssen nach der Norm P650 sicher verpackt werden.

Eine Untersuchungsprobe ist immer eindeutig zu kennzeichnen, ansonsten kann sie nach den Regeln der „Good Laboratory Practices“ (GLP) nicht weiter verarbeitet werden. Der Untersuchungsauftrag sollte neben den Personalien des Patienten und Angaben zum Einsender weitere wichtige Informationen an das Labor enthalten:

- Art der Probe,
- Zeitpunkt der Probenentnahme,
- Verdachtsdiagnose/Zielauftrag,
- Anamnese,
- Angaben zur Klinik des Patienten,
- Medikation (insbesondere Antibiotika und Chemotherapeutika).

Bei Unklarheiten seitens des Auftraggebers zur Proben- und Untersuchungsauswahl sollte immer Kon-

■ Tab. 1. Risikogruppen der Mikroorganismen.

Risikogruppe 1: keine oder nur geringe Gefahr für Beschäftigte und Bevölkerung	Penicillium <i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Escherichia coli</i> K12 Lactobacillus <i>Bacillus subtilis</i> attenuierte Lebendimpfstoffe, z. B. Mumps, Masern, Röteln, Varizellen
Risikogruppe 2: mäßiges Risiko für Beschäftigte und Bevölkerung	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Salmonella</i> Hepatitis B-Virus Herpes simplex-Virus
Risikogruppe 3: hohes Risiko für Beschäftigte und geringes Risiko für die Bevölkerung	<i>Bacillus anthracis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> Gelbfieberevirus Hepatitis-C-Virus Humanes Immundefizienzvirus
Risikogruppe 4: hohes Risiko für Beschäftigte und die Bevölkerung	Ebolavirus Marburgvirus Variola-major-Virus (Pocken)

takt zum Labor aufgenommen werden. Das Labor seinerseits muss evtl. auftretende Unklarheiten vor der Laboruntersuchung mit dem Einsender besprechen. Viele Laboratorien stellen ihren Kunden einen Leistungskatalog zur Verfügung, der über Art und Spektrum der angebotenen Untersuchungen informiert sowie Hinweise enthält, bei welcher Verdachtsdiagnose bzw. klinischen Fragestellung welches Material untersucht werden soll, welche Menge des Probenmaterials hierfür erforderlich ist und wie lange die entsprechende Untersuchung voraussichtlich dauern wird. Diese Faktoren sind entscheidend für die Verlässlichkeit der mikrobiologischen Untersuchungen und zeigen gleichzeitig ihre Grenzen auf.

Direkter Erregernachweis

In der mikrobiologischen Diagnostik gilt der kulturelle Erregernachweis für Bakterien, Pilze Parasiten und Viren als Goldstandard. Für viele Bakterien ist dieses Verfahren aufgrund des schnellen Wachstums auf einfachen Agarnährböden leicht durchzuführen und eine wichtige Voraussetzung für die sich anschließende Resistenztestung gegen Antibiotika. Beim kulturellen Nachweis von Viren ist der Aufwand an Reagenzien, Personal und Zeit deutlich höher und gelingt bei einem Teil der Viren nicht. Daher ist der kulturelle Nachweis bei Virusinfektionen eher als Spezialuntersuchung zu betrachten. Der Nachweis von Antigenen und Nukleinsäuren wird weiter unten besprochen.

Indirekter Erregernachweis

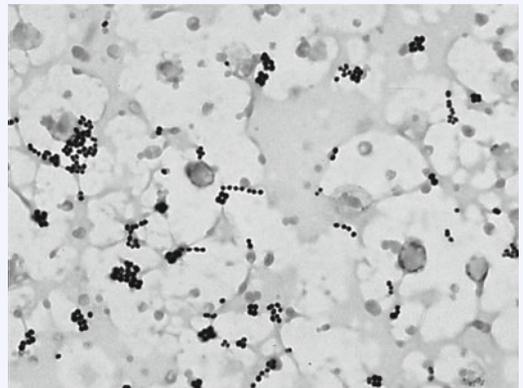
Im Rahmen der humoralen Immunantwort bei Infektionen werden erregerspezifische Antikörper gebildet, die zum indirekten Erregernachweis herangezogen werden können. Hierbei ist zu beachten, dass die Antikörperbildung zeitlich verzögert zum Infektionszeitpunkt auftritt. Die serologischen Verfahren können auch zum Nachweis der Immunität, z. B. nach Hepatitis-B-Impfung, eingesetzt werden. Zu beachten wäre hier auch der Nachweis von Leihantikörpern, z. B. maternale Antikörper bei Neugeborenen, nach passiver Immunisierung oder nach Bluttransfusion. Bei allen serologischen Methoden sollte ein hohes Maß an Spezifität und Sensitivität durch das angewandte Verfahren gewährleistet sein. Eine hohe Spezifität geht allerdings immer auf Kosten einer hohen Sensitivität. Bei therapielevanten Fragestellungen ist ein direkter Erregernachweis zu empfehlen.

Untersuchungsverfahren

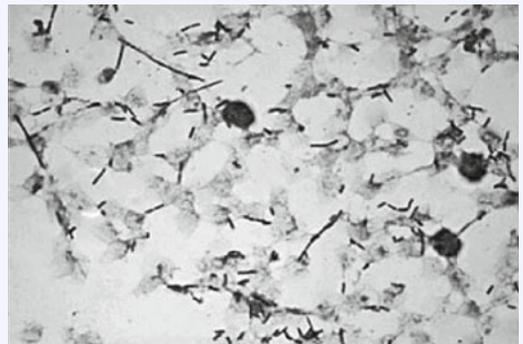
Mikroskopische Untersuchungen

Bakterien, Pilze und Parasiten können lichtmikroskopisch als lebendes Nativpräparat oder als fixiertes gefärbtes Präparat dargestellt werden. Bewegliche Bakterien wie, z. B. *Treponema pallidum* und verschiedene Pilze werden mit technischen Zusatzmitteln als leben-

des Präparat dargestellt. Die überwiegende Anzahl der Präparate wird jedoch nach Fixierung des Untersuchungsmaterials nach unterschiedlichen Vorschriften gefärbt. Die Giemsa-Färbung wird beim Nachweis verschiedener Parasiten, wie z. B. Plasmodium und Trypanosomen eingesetzt. Zum Nachweis von Mykobakterien wurde die Ziehl-Neelsen-Färbung entwickelt. Die lipidreiche Zellwand der Mykobakterien verhindert die Entfärbung des Karbolfuchsin mit Salzsäure, daher werden Mykobakterien auch säurefeste Stäbchen genannt. Die bekannteste Färbetechnik zur Differenzierung von Bakterien ist die Gramfärbung, je nach Zellwandstruktur erfolgt eine Unterscheidung in blaue, grampositive (► Abb. 1) und rote, gramnegative Bakterien (► Abb. 2). Bei schwer kultivierbaren Erregern kann mittels spezifischer, mit Fluoreszenzfarbstoff markierter Antikörper der entsprechende Erreger in der Immunfluoreszenz dargestellt



■ **Abb. 1.** Staphylokokken und Streptokokken in der Blutkultur. (Eine farbige Version dieser Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)



■ **Abb. 2.** *Escherichia coli*, gramnegative Stäbchen. (Eine farbige Version dieser Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

werden, was aber eine hohe Erfahrung des Untersuchenden für eine kritische Bewertung voraussetzt. Zuletzt sei hier noch die Elektronenmikroskopie zum Nachweis von Viren genannt, die aber routinemäßig kaum zum Einsatz kommt und vor allem bei neu auftretenden Viren eine wichtige Rolle spielt.

- Anwendungsmöglichkeiten: Direktnachweis von Bakterien, Parasiten Pilzen
- Vorteil: einfache Durchführung, schnelles Verfahren
- Nachteil: bei Viren nicht geeignet; geringe Sensitivität

Kulturelle Verfahren

Die kulturellen Verfahren zur Anzucht und Vermehrung von Infektionserregern sind heute in hohem Maße standardisiert und gelten als Goldstandard in der mikrobiologischen Diagnostik. Die Isolierung und Anzucht des Erregers aus einem Patientenmaterial erfüllt somit auch ein wichtiges Koch'sches Postulat, mit dem der Zusammenhang zwischen Nachweis des Erregers und Erkrankung des Patienten erbracht werden kann. Bei sterilen Proben, wie z. B. Blut oder Liquor ist der Nachweis eines Krankheitserregers in kausalem Zusammenhang mit dem Krankheitsbild des Patienten zu sehen, es sei denn, es handelt sich um eine Kontamination mit Keimen der Hautflora. Bei unsterilen Proben, z. B. Abstrich von Schleimhäuten, besteht die Aufgabe des Mikrobiologen darin, die physiologische Flora von pathogenen Keimen zu unterscheiden. Nach der Isolierung des Krankheitserregers schließt sich meistens eine weitere Differenzierung und gegebenenfalls eine Testung hinsichtlich der Empfindlichkeit gegen verschiedene Antibiotika und Chemotherapeutika an.

- Anwendungsmöglichkeiten: Bakterien, Pilze
- Vorteil: Goldstandard in der Mikrobiologie
- Nachteil: hoher Aufwand bei Parasiten und Viren

Immunologische Verfahren

Antigennachweis

Erregerspezifische Antigene können mit markierten monoklonalen oder polyklonalen Antikörpern direkt im Untersuchungsmaterial nachgewiesen werden. Der Nachweis von Antigen dient vor allem einer frühen und schnellen Diagnosefindung bei Infektionskrankheiten, wie z. B. der Nachweis von Legionellenantigenen im Urin oder Influenzaantigenen im Rachenabstrich.

- Anwendungsmöglichkeiten: alle Bereiche der Mikrobiologie
- Vorteil: schneller Direktnachweis, Hinweis auf Infektion und evtl. Infektiosität
- Nachteil: geringe Sensitivität

Serologische Verfahren

Ähnlich wie beim Antigennachweis basiert auch der

Nachweis von erregerspezifischen Antikörpern im Serum auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Letztendlich basieren alle serologischen Untersuchungsverfahren auf diesem Prinzip, nur die Sichtbarmachung dieser Reaktion erfolgt über unterschiedliche Techniken. Idealerweise sollten Antikörperbestimmungen an zwei im Abstand von 10–14 Tagen entnommenen Proben durchgeführt werden, damit der Verlauf der Antikörpermenge beurteilt werden kann. Eine Änderung des Antikörpertiters um mindestens zwei Titerstufen bei geometrischen Verdünnungsreihen, d. h. eine mindestens vierfache Zunahme oder Abnahme des Titers gilt als signifikant. Bei einem Antikörpernachweis mittels ELISA gilt eine Veränderung des quantitativen Wertes um mindestens Faktor 2 oder 3 als signifikant. Erfolgt nach einer negativen Probe eine Serokonversion in einer darauffolgenden Probe, ist dies ebenfalls beweisend für eine Infektion. Da die Untersuchung von zwei im zeitlichen Abstand entnommenen Proben in der Praxis natürlich nicht einfach durchzuführen ist, werden Befunde meistens mit einer einzigen Serumprobe erhoben, in der häufig die wichtigsten Immunglobulinklassen IgG, IgM und IgA differenziert werden. Nach einer Infektion werden zunächst IgM-Antikörper gebildet, die einige Wochen nachweisbar sind und von IgG-Antikörpern abgelöst werden. Im Laufe der Zeit kommt es zu einer Zunahme der Avidität der Antikörper, womit der Infektionszeitpunkt noch näher eingegrenzt werden kann. Dies spielt insbesondere bei fraglichen Infektionen während der Schwangerschaft eine Rolle, wenn die Infektion das Ungeborene evtl. schädigen kann. Mithilfe des Aviditätstests kann man den Infektionszeitpunkt z. B. auf den Zeitraum vor Beginn der Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft bestimmen und damit ein Risiko für das Ungeborene abschätzen. Der Nachweis von erregerspezifischen Antikörpern der Klasse IgM (IgA bei Infektionen der Schleimhaut) ist ein Hinweis auf eine akute oder kurz zurückliegende Infektion. Als primäre Immunantwort werden IgM-Antikörper gebildet, die nach wenigen Wochen einen maximalen Wert erreichen und innerhalb weniger Monate nicht mehr nachweisbar sind. Bei manchen Infektionen, wie z. B. bei Borrelien, Epstein-Barr-Virus oder Rötelnvirus können IgM-Antikörper auch für viele Monate persistieren. IgG-Antikörper sind normalerweise für viele Jahre oder sogar lebenslang nachweisbar. Die Menge an IgG-Antikörpern ist entscheidend für die Immunitätslage nach durchgemachter Infektion oder nach Impfung, wie z. B. ein ausreichender anti-HBs-Wert gegen eine Infektion mit Hepatitis-B-Virus schützt.

Serologische Untersuchungen in der Infektionsdiagnostik sollten idealerweise als Stufendiagnostik durchgeführt werden, die durch andere Untersuchungen ergänzt werden. Hierbei eignen sich besonders hoch sensitive Suchtests, die durch hoch spezifische Bestäti-

gungstests abgesichert werden, dieses Prinzip wird z. B. bei der Borrelienserologie und beim HIV-Test angewendet.

Agglutination

Binden erregerspezifische Antikörper an Antigendeterminanten, die wiederum mit einem größeren Partikel, z. B. Erythrozyten oder Latexpartikeln verbunden sind, kommt es zu einer Agglutination. Beim *Treponema pallidum* Partikelagglutinationstest (TPPA, früher TPHA) sind Antigene von *Treponema pallidum* an Latexpartikel gebunden, die in Anwesenheit von Antikörpern gegen *Treponema pallidum* im Serum verklumpen. Die Agglutinationsreaktion wird mit einer Verdünnungsreihe des zu untersuchenden Serums durchgeführt und kann direkt mit dem Auge abgelesen werden. Zum Nachweis der Immunität gegen Röteln gilt der Röteln Hämagglutinationshemmtest (HHT) als Standard.

- Anwendungsmöglichkeiten: *Treponema pallidum*, Röteln
- Vorteil: einfache Durchführung
- Nachteil: keine Differenzierung zwischen IgG- und IgM-Antikörpern

Komplementbindungsreaktion (KBR)

Ist im Serum ein erregerspezifischer Antikörper vorhanden, wird sich der Fc-Teil nach der Bindung an das entsprechende Antigen umlagern und dadurch eine Komplementbindungsstelle freisetzen. Komplement vom Meerschweinchen, das man der Reaktion zusetzt, wird verbraucht (gebunden) und ist somit nicht mehr für die nachfolgende Indikatorreaktion verfügbar. Als Indikator dient die Lyse von Antikörper beladenen Hammelerythrozyten. Bei Komplementverbrauch kann keine Lyse der Erythrozyten mehr erfolgen. Auch dieses Verfahren wird mit unterschiedlichen Verdünnungsstufen des Patientenserums durchgeführt und anschließend das Ergebnis makroskopisch abgelesen. Die KBR kann bei vielen Infektionserregern eingesetzt werden und erfasst sowohl IgG- als auch IgM-Antikörper, ohne diese näher zu differenzieren. Nach wie vor wird dieses Verfahren in der Luesdiagnostik als Cardiolipin-KBR eingesetzt.

- Anwendungsmöglichkeiten: Bakterien, Cardiolipin (Lues)
- Vorteil: einfache Durchführung
- Nachteil: keine Differenzierung zwischen IgG- und IgM-Antikörpern

Immunfluoreszenztest (IFT)

Beim indirekten Immunfluoreszenztest werden Antigene auf einem Objektträger fixiert und mit Patientenserum inkubiert. Im Patientenserum vorhandene Antikörper binden an das fixierte Antigen, die Antigen-Antikörperreaktion kann wiederum mit einem fluoreszenzmarkierten Zweitantikörper (anti-human

Antikörper) detektiert werden. Eine Titerbestimmung (höchster reziproker Titer mit deutlicher Fluoreszenz) sowie Immunglobulin klassenspezifische Zweitantikörper erlauben Aussagen darüber, ob es sich um eine akute oder länger zurückliegende Infektion handelt.

- Anwendungsmöglichkeiten: alle Bereiche der Mikrobiologie
- Vorteil: Differenzierung zwischen Antikörperklassen
- Nachteil: manuelle Durchführung, subjektive Interpretation

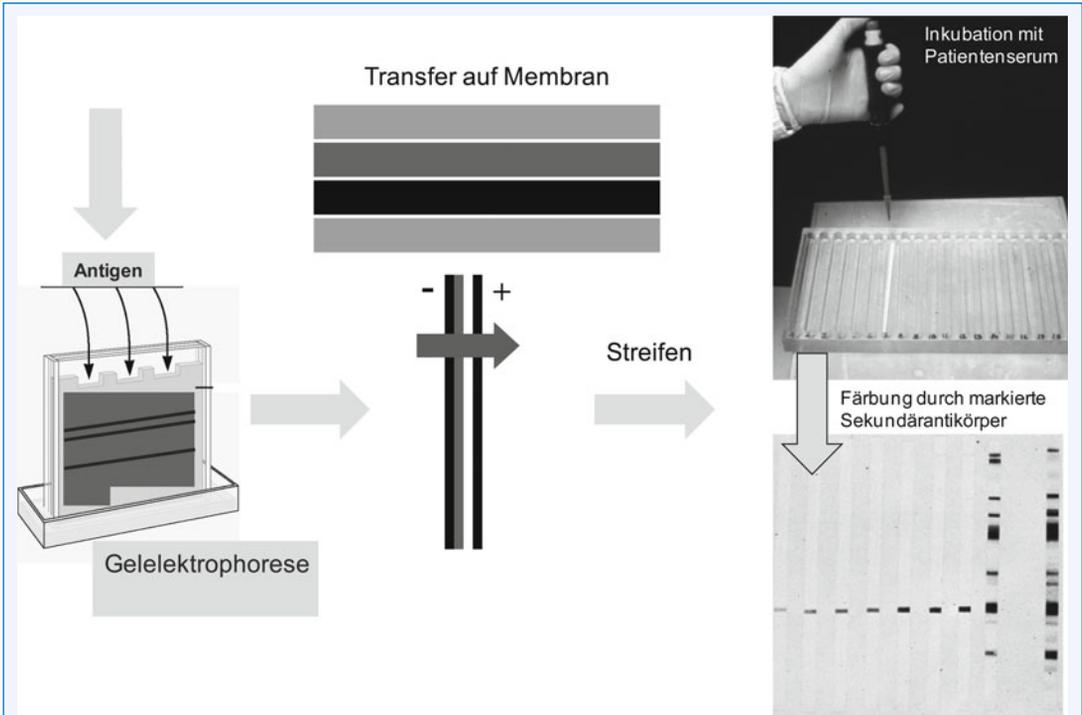
Enzymimmunoassay

Der Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ist der am häufigsten verwendete Enzymimmunoassay und wird normalerweise in einer Mikrotiterplatte als Handtest oder in einem vollautomatischen Verfahren mit Patientenserum durchgeführt. Als Antigenpräparation werden Präparationen aus ganzen Bakterien, angereicherte Extrakte, virusinfizierte Zellkulturen oder immundominante rekombinante Antigene verwendet. Im Patientenserum evtl. vorhandene spezifische Antikörper binden an das auf der festen Phase gebundene Antigen und werden mit einem enzymmarkierten anti-human Zweitantikörper detektiert. Mithilfe des Zweitantikörpers kann zwischen den verschiedenen Immunglobulinklassen differenziert werden. Als Enzyme werden üblicherweise Alkalische Phosphatase oder Meerrettichperoxidase eingesetzt, die ein zugegebenes farbloses Substrat in ein farbiges Produkt umwandeln. Die Farbänderung kann als Änderung der optischen Dichte photometrisch gemessen und quantifiziert werden und korreliert mit der Menge an gebundenen Antikörpern.

- Anwendungsmöglichkeiten: alle Bereiche der Mikrobiologie
- Vorteil: Differenzierung zwischen Antikörperklassen
- Nachteil: Möglichkeit der automatischen Durchführung, hoher Standardisierungsgrad

Immunoblot (Western Blot)

In der Infektionserologie wird der Immunoblot (Western Blot) meist zur Bestätigung von Antikörpern eingesetzt, die in einem vorausgegangenen Suchtest nachgewiesen wurden. Auch hier besteht prinzipiell die Möglichkeit des klassenspezifischen Antikörpernachweises. Der Immunoblot gilt als sehr spezifisches Verfahren. Er soll die Reaktivität des Suchtests überprüfen und kann darüber hinaus noch Aussagen zum Vorhandensein von Antikörpern gegen einzelne Epitope des Erregers machen. Antigene der Infektionserreger werden elektrophoretisch nach ihrer Größe mit einem Agarose- oder Polyacrylamidgel aufgetrennt und auf eine Nitrozellulose- oder Nylonmembran überführt. Ein abgewandeltes Verfahren stellt der LINE-Blot dar, bei dem meist rekombinante Antigene direkt, d. h.



■ **Abb. 3.** Immunoblot. (Eine farbige Version dieser Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

ohne elektrophoretische Auftrennung auf eine Membran aufgebracht werden. Die Proteine werden auf der Membran fixiert und können dann mit entsprechenden Antikörpern im Patientenserum eine Bindung eingehen (► Abb. 3). Der große Vorteil dieser Methode besteht in der Detektion von antigenspezifischen Antikörpern über einen enzymmarkierten Zweitantikörper, was zu gefärbten Banden auf den Blutstreifen führt. Bei der Interpretation dienen die detektierten Proteinbanden zur Bewertung des Testergebnisses.

- Anwendungsmöglichkeiten: vor allem zur Abklärung und Bestätigung auffälliger Antikörpertiter gegen Viren und Bakterien (EBV, HIV, Borrelien)
- Vorteil: hohe Spezifität, Differenzierung zwischen Antikörperklassen
- Nachteil: hoher Aufwand, geringe Sensitivität, Standardisierungsgrad

Molekularbiologische Verfahren

Molekularbiologische Untersuchungen werden bei einem breiten Spektrum von Infektionserregern angewendet. Besondere Relevanz haben sie bei der Untersuchung von Blutproben zum Nachweis von Cytomegalievirus, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, HIV und beim Nachweis von Erregern in schwierig zu gewinnendem Material, z. B. Liquor, Fruchtwasser, bei

sehr kleinen Materialmengen oder geringer Erregermenge (HSV-Enzephalitis) und bei schwer oder nicht anzüchtbaren Erregern (*Chlamydia trachomatis*, *Tropheryma whippelii*). Weiterhin werden molekularbiologische Methoden zur Speziesdifferenzierung, bei molekularepidemiologischen Fragestellungen zur Aufklärung von Infektketten und zum Therapiemonitoring durch Messung der Viruslast bei antiviraler Chemotherapie eingesetzt. Auch zum Nachweis von Resistenzgenen bei MRSA, VRE und zur genotypischen Resistenzbestimmung z. B. bei HIV vor und unter antiretroviraler Therapie finden sie Anwendung.

Hybridisierung

Durch den Einsatz von Gensonden ist es möglich, direkt im Untersuchungsmaterial, in Anreicherungskulturen oder nach Amplifikation erregerspezifischer Nukleinsäuren mit Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT) die gesuchten Erreger nachzuweisen. Gensonden sind kurze DNA-Stücke mit komplementärer Sequenz zur Zielsequenz des Erregers, die mit fluoreszierenden, chemolumineszenten, radioaktiven oder enzymatischen Markern gekoppelt sind. In einer Hybridisierungsreaktion bindet die Sonde nach Aufschmelzen der Zielsequenz an die antikomplementäre Sequenz. Beim Southern- bzw. Northern Blot

erfolgt die Hybridisierung nach gelelektrophoretischer Auftrennung von DNA bzw. RNA. Die branched DNA-Technik (bdDNA) benutzt verzweigte Gensonden zur exponentiellen Signalamplifikation.

- Anwendungsmöglichkeiten: alle Bereiche der Mikrobiologie
- Vorteil: hohe Spezifität
- Nachteil: geringe Sensitivität ohne vorherige Amplifikation

Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT)

Mehrere verschiedene Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT) werden heute angewendet, am weitesten verbreitet ist die Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR). NAT-Verfahren sind hoch sensitiv und können mittels automatisierter Verfahren auch einzelne Moleküle DNA oder RNA im Untersuchungsmaterial durch eine enorme, exponentiell verlaufende Amplifikation nachweisen. Die Ligationsekettenreaktion (LCR) verbindet ein angelagertes Primer-Paar miteinander, was zur Emission eines messbaren Lichtsignals führt. Auch die LCR wird in einem zyklischen Amplifikationsverfahren durchgeführt. Weitere transkriptionsbasierte Amplifikationstechniken wie TMA oder NASBA werden zum Nachweis von RNA eingesetzt.

Zur Durchführung der PCR müssen mehrere Voraussetzungen erfüllt sein:

- Zielsequenz muss bekannt sein,
- antikomplementäre Primer,
- hitzestabile DNA-Polymerase (*Taq*-Polymerase),
- Thermocycler.

Bei Bakterien kann auch das Gen der 16S rRNA amplifiziert, anschließend sequenziert und somit durch Abgleich mit vorhandenen Sequenzen in der Datenbank die Gattung, evtl. auch die Spezies des Erregers bestimmt werden. Bei Viren stößt man hier allerdings an Grenzen, da es keine konservierten Sequenzen gibt, die bei allen Viren vorkommen, wie dies bei der 16S rRNA der Bakterien der Fall ist. Nach Extraktion der Nukleinsäure aus dem Probenmaterial und Denaturierung der doppelsträngigen Zielsequenz bei einer Temperatur von ca. 95 °C bindet das Primerpaar bei einer Temperatur zwischen ca. 50 °C und ca. 60 °C an die komplementäre Sequenz. Im Reaktionsgemisch vorhandene Nucleotide werden von der *Taq*-Polymerase bei 72 °C zur Synthese neuer DNA eingesetzt. Durch eine Wiederholung dieses Reaktionszyklus in einem Thermocycler kann nach 30 Zyklen die Zielsequenz um den Faktor 10^6 vermehrt werden, was die Detektion enorm erleichtert. Da die *Taq*-Polymerase nur an DNA binden kann, muss bei der Untersuchung von RNA in Patientenproben zunächst eine reverse Transkription dieser RNA in DNA mittels Reverser Transkriptase erfolgen (RT-PCR). Bei der nested PCR wird zur Steigerung der Sensitivität und Spezifität des

Verfahrens ein weiteres Primer-Paar verwendet, das in Relation zum ersten Primerpaar weiter innen bindet (► Abb. 4). Die Detektion der amplifizierten Produkte kann mithilfe der Gelelektrophorese und anschließender Spezifitätskontrolle erfolgen. Zum Nachweis der Spezifität kann entweder eine Gensonde zur spezifischen Hybridisierung, eine Analyse der Amplifikate mit Restriktionsenzymen oder eine Sequenzierung durchgeführt werden. Durch Verwendung definierter Mengen an internen Standards, die im Reaktionsgemisch mitamplifiziert werden, kann die ungefähre Kopienzahl der gesuchten Sequenz im Probenmaterial abgeschätzt werden.

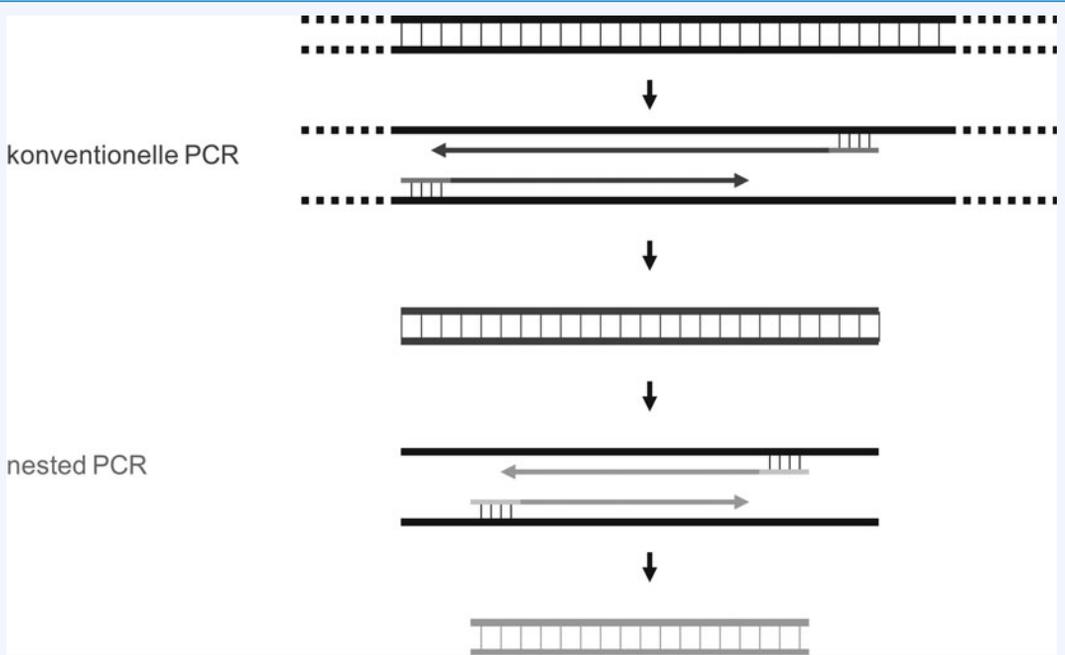
- Anwendungsmöglichkeiten: alle Bereiche der Mikrobiologie, zunehmende Bedeutung zur Bestimmung der Viruslast bei HBV, HCV und HIV
- Vorteil: schnelles und hoch sensitives Verfahren
- Nachteil: hohe Kosten

Bei der real-time-PCR (Echtzeit-PCR) kann die Menge der Amplifikate bereits während der PCR gemessen werden. Bei der LightCycler-Technik der Fa. Roche verläuft die Amplifikation in Glaskapillaren mit geringen Volumina und sehr kurzen Inkubationszeiten, was den ganzen Prozess zeitlich sehr beschleunigt. Der Fluoreszenzfarbstoff SYBR-Green bindet während der real time PCR an die entstehenden doppelsträngigen Produkte und erlaubt eine Messung der synthetisierten Produktmenge. Ein weiterer Vorteil liegt in der Möglichkeit der Schmelzpunktanalyse, was wiederum Rückschlüsse auf die Spezifität der PCR erlaubt und auch Punktmutationen erkennen lässt.

Mit dem Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer (FRET) Verfahren ist es möglich, die Genauigkeit der real time PCR zu verbessern. Auf einen Fluoreszenzfarbstoff (FITC) einfallendes Licht mit einer Wellenlänge von 494 nm wird mit einer Wellenlänge von 518 nm emittiert und kann ein weiteres Fluorophor (LC Red 640, Cy5) in unmittelbarer räumlicher Nähe anregen und dieses Fluorophor wiederum zur Emission von Licht bei 640 nm induzieren, was vom Gerät gemessen wird. Bei Verwendung von zwei verschiedenen, aber unmittelbar benachbarten Hybridisierungssonden, eine davon am 3'-Ende mit FITC markiert und die andere am 5'-Ende mit LC Red 640 oder Cy5 markiert, kann somit die Spezifität der real time PCR noch verbessert werden. Ein weiterer Vorteil dieser Technologie besteht in der Verwendung eines geschlossenen Systems, was vor allem die Gefahr der Kontamination deutlich reduzieren hilft.

Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung umfasst die Präanalytik, Analytik und Postanalytik und richtet sich nach den Anforderungen der Good Laboratory Practices (GLP). Durch Implementierung eines zertifizierten bzw. akkreditierten Qualitätsmanagementsystems mit um-



■ **Abb. 4.** PCR. (Eine farbige Version dieser Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

fangreicher Dokumentation und der regelmäßigen Durchführung von internen und externen Kontrollen kann ein hoher Qualitätsstandard erreicht werden. In verschiedenen DIN sind die Qualitätsstandards ausführlich beschrieben. Um bei den durchgeführten Analysen ein hohes Maß an Standardisierung zu erreichen, sollen nur CE-markierte Reagenzien bzw. Kits oder bei in-house-Tests nur validierte Untersuchungsverfahren verwendet werden. Verschiedene Anbieter stellen regelmäßig Proben für Ringversuche zur Verfügung. Diese unabhängigen externen Kontrollen sollen ein Höchstmaß an Zuverlässigkeit der Testergebnisse gewährleisten und müssen durch Zertifikate belegt werden. Sie dienen natürlich auch zur Aufdeckung von systematischen Fehlern und erlauben eine externe Evaluation des mikrobiologischen Labors. Die Tauglichkeit von kommerziellen Tests und in-house-Tests wird durch die Untersuchung der genau charakterisierten Proben überprüft. Hierzu zählt ebenso die richtige Bewertung und Ergebnisinterpretation, der in der Mikrobiologie ein hoher Stellenwert eingeräumt wird. In Deutschland bietet INSTAND mehrmals im Jahr ein breites Spektrum an Ringversuchen an. Jede diagnostische Untersuchung soll der internen Qualitätssicherung unterliegen, die zugehörigen Verfahren und Standardarbeitsanweisungen sollen im Qualitätsmanagementhandbuch festgehalten werden. Nur der sachgerechte Transport und eine optimale Lagerung der Untersuchungsproben garantieren optimale Er-

gebnisse. Ungeeignete Materialien dürfen nicht verwendet werden.

Im Bereich der molekularbiologischen Verfahren sind interne Qualitätskontrollen besonders wichtig, um falsch-positive Ergebnisse durch die extrem hohe Sensitivität des Untersuchungsverfahrens zu vermeiden. Um Kontaminationen zu vermeiden, sollten die Arbeitsbereiche Reagenzienvorbereitung, Probenaufarbeitung und Amplifikation räumlich strikt getrennt sein, das Personal soll diese Räume nur im Sinne einer Einbahnstraße nutzen. Weiterhin empfiehlt es sich, in den Aufarbeitungsschritten immer Negativkontrollen mitzuführen, um somit etwaige Kontaminationen schnell aufdecken zu können. Die Positivkontrollen sollten im Bereich der Nachweisgrenze des Verfahrens eingestellt sein, um eine gleichmäßig hohe Sensitivität zu garantieren. Durch parallele Amplifikation eines „housekeeping gene“ in der Probe können Inhibitionen beim Verfahren detektiert werden. Molekularbiologische Untersuchungen können durch folgende Substanzen inhibiert werden: Formalin, Detergenzien, Harnstoff, Phenol, Proteinasen und Heparin. Nach Beendigung der NAT können Amplifikate durch Verwendung von dUTP statt dTTP durch das Enzym Uracyl-N-Glykosylase inaktiviert werden, um eine Kontamination der zu amplifizierenden Proben zu verhindern. Die Spezifität des erhaltenen Amplifikats muss durch weitere Verfahren abgeklärt werden. Eine Größenbestimmung des Amplifikats alleine oder eine

Schmelzkurvenanalyse mit SYBR-Green ohne weitere Untersuchungen ist nicht ausreichend.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) sind bestimmte Infektionskrankheiten meldepflichtig, hierbei wird zwischen namentlichen und nicht namentlichen Meldungen unterschieden. Zur Meldung verpflichtet sind sowohl das diagnostische Labor, das entsprechende Nachweise nach den Falldefinitionen erbringt, als auch der behandelnde Arzt. Zur Verbesserung des Infektionsschutzes, zur Steuerung von Präventionsmaßnahmen und zur Durchführung der erforderlichen Hygienemaßnahmen sind diese Meldungen an das zuständige Gesundheitsamt bzw. an das Robert-Koch-Institut in Berlin unabdingbar. Je nach Infektionserkrankung sind der Verdacht, ein Ausbruch, der direkte bzw. indirekte Erregernachweis oder der Tod eines Menschen meldepflichtig. Die Erstdiagnose einer HIV-Infektion wird nicht namentlich an das RKI gemeldet. Die nachfolgende Liste führt Infektionen auf, die nach dem Infektionsschutzgesetz meldepflichtig sind.

Meldepflichtige Infektionskrankheiten

- Adenoviren (Adenovirus-Konjunktivitis)
- *Bacillus anthracis* (Milzbrand)
- *Borrelia recurrentis* (Läuserückfallfieber)
- *Brucella* spp. (Brucellose)
- *Campylobacter* spp. (Campylobacter-Enteritis)
- *Chlamydia psittaci* (Ornithose, Papageienkrankheit)
- *Clostridium botulinum* (Botulismus)
- *Corynebacterium diphtheriae* (Diphtherie)
- *Coxiella burnetii* (Q-Fieber)
- *Cryptosporidium parvum* (Cryptosporidiose)
- Denguevirus
- Ebolavirus (virales hämorrhagisches Fieber)
- *Echinococcus* spp.
- *Escherichia coli*: enterohämorrhagische Stämme (EHEC), darmpathogene Stämme
- *Francisella tularensis* (Tularämie)
- FSME-Virus (Frühsommermeningoenzephalitis)
- Gelbfiebervirus (Gelbfieber)
- *Giardia lamblia* (Giardiasis)
- *Haemophilus influenzae*
- Hantaviren
- Hepatitis-A-Virus
- Hepatitis-B-Virus
- Hepatitis-C-Virus
- Hepatitis-D-Virus
- Hepatitis-E-Virus
- HIV (nicht namentliche Meldung an das Robert-Koch-Institut)
- Humane Spongiforme Enzephalopathie (Creutzfeld-Jakob-Krankheit, neue Variante Creutzfeld-Jakob-Krankheit)
- Influenzaviren

- Lassavirus (Lassa Fieber)
- *Legionella* spp. (Legionellose)
- *Leptospira interrogans* (Leptospirose)
- *Listeria monocytogenes* (Listeriose)
- Marburgvirus (virales hämorrhagisches Fieber)
- Masernvirus (Masern)
- *Mycobacterium leprae* (Lepra)
- *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex (Tuberkulose)
- *Neisseria meningitidis* (Meningokokken Meningitis)
- Noroviren
- Plasmodium spp.
- Poliovirus (Polio myelitis)
- Rabiesvirus (Tollwut)
- *Rickettsia prowazekii* (Fleckfieber)
- Rotavirus
- Rubella (Röteln, nur konnatale Infektionen)
- Salmonella
- *Salmonella paratyphi*
- *Salmonella typhi*
- *Shigella* spp. (Shigellose)
- *Toxoplasma gondii* (nicht namentliche Meldung an das Robert-Koch-Institut)
- *Treponema pallidum* (Lues, nicht namentliche Meldung an das Robert-Koch-Institut)
- *Trichinella spiralis* (Trichinellose)
- *Vibrio cholerae* (Cholera)
- *Yersinia enterocolitica* (Yersiniose)
- *Yersinia pestis* (Pest)

Literatur

1. Deutsches Institut für Normung (DIN) (2000) Medizinische Mikrobiologie und Immunologie: Diagnostische Verfahren. Berlin, Beuth Verlag
2. Doerr HW (1996) Prinzipien der virologischen Laboratoriumsdiagnostik. In: Porstmann T (Hrsg) Virusdiagnostik. Blackwell Verlag, Berlin, S 1–30
3. Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (2001) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
4. Haller OA, Mertens T (2005) Diagnostik und Therapie von Viruskrankheiten. Leitlinien der Gesellschaft für Virologie und Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten. München. Urban und Fischer Verlag, Jena
5. Hof H, Müller RL, Dörries R (2000) Mikrobiologie. Thieme Verlag
6. Hunfeld K-P, Wichelhaus TA, Brade V (2005) Methoden und Prinzipien serologischer und molekularbiologischer Diagnostik bakterieller Infektionen. In: Thomas L. Labor und Diagnose, TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main, S 1585–1591
7. Mahon CR, Manuselis (1995) Diagnostic microbiology. Saunders company
8. Reischl U, Wittwer C, Cockerill F (2001) Rapid cycle real time PCR. Methods and Applications, Microbiology and food analysis. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
9. Wildemann B, Oschmann P, Reiber H (2006) Neurologische Labordiagnostik. Thieme Verlag

Mikrokokken

► *Micrococcus*, *Dermacoccus*, *Kocuria* und *Kytococcus*

Mikrosporidien

MARKUS M. HEIMESAAT

Erreger

Synonym(e)

Septata intestinalis (für *Encephalitozoon intestinalis*);
Nosema corneum (für *Vittaforma corneae*).

Erregerspezies

Enterocytozoon bieneusi, *Encephalitozoon hellem*, *Encephalitozoon cuniculi*, *Encephalitozoon intestinalis*, *Microsporidium ceylonensis*, *M. africanum*, *Nosema connori*, *N. ocularium*, *Pleistophora sp.*, *Trachipleistophora hominis*, *Vittaforma corneae*

Taxonomie

Stamm: Microspora; Klasse: Microsporidia
Verschiedene Autoren gruppieren Mikrosporidien aufgrund phylogenetischer Befunde als Pilze ein. Es gibt mehr als 1200 Spezies von Mikrosporidien, die in 143 Genera eingeteilt werden. Von diesen können mindestens 14 Spezies in 8 Genera den Menschen infizieren.

Historie

1857 wurden Mikrosporidien als Parasiten der Seidenraupe entdeckt. Die Erstbeschreibung beim Menschen erfolgte 1959 durch Matsubayashi.

Morphologie

Es handelt sich um 1–3 µm große rundliche, mitochondrienlose, obligat intrazelluläre Mikroorganismen, die als Sporoplasma, mehrkerniger Meront (Schizont), einkernige Merozoiten und Sporen auftreten können. Die Sporen (1,5–5,0 µm lang) verfügen über einen komplizierten Aufbau mit folgenden Strukturen: zweischichtige Wand (Exo- und Endospore), im Innern kernhaltiges Sporoplasma, aufgerollter Polfadens und Expulsionsapparat. Als Dauerformen der Parasiten besitzen die Sporen eine ausgesprochene Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen.

Genom

Die Genome von Mikrosporidien sind relativ klein (2–20 Mb). Das Genom von *Encephalitozoon cuniculi* umfasst 11 Chromosomen mit einer Größe von ca. 2,9 Megabasen, davon 1997 potenzielle Protein-kodierende Gene.

Vermehrung

Mikrosporidien sind einwirtige Parasiten. Näher bekannt ist die Entwicklung von *E. bieneusi*: Sporen wer-

den mit Stuhl oder Urin ausgeschieden und durch den Wirt oral aufgenommen. Es folgt die Ausstülpung des Polfadens und Penetration einer Darmzelle mit Einwanderung des Sporoplasmas durch den Polfadens in die Darmzelle, sodann die Entwicklung zum mehrkernigen Meronten, die Teilung in Merozoiten und die Sporenbildung. Vom Darmepithel aus kann eine hämatogene Streuung erfolgen.

Pathogenität/Virulenz/Antigenvariabilität

Zur Pathogenität ist nur wenig bekannt. Die infektiöse Spore wird in die Zielzelle injiziert, es kommt zur Vermehrung der obligat intrazellulären Mikrosporidien. Nach Ausreifen der Sporen kommt es zur Ruptur der Wirtszelle; freigesetzte Sporen werden an die Umwelt abgegeben oder disseminieren im Körper.

Erkrankung

Mikrosporidiose

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Die Leitsymptome variieren je nach Erregerspezies und Organbefall (► Tab. 1).

■ Tab. 1. Erkrankungen durch Mikrosporidien

Spezies	Krankheitssymptome
<i>Enterocytozoon bieneusi</i>	Diarrhoe, Cholezystitis
<i>Encephalitozoon intestinalis</i> (syn. <i>Septata intestinalis</i>)	Diarrhoe, Dissemination ins Auge, Urogenitaltrakt oder Atemwege
<i>Encephalitozoon hellem</i> , <i>Encephalitozoon cuniculi</i>	Keratokonjunktivitis, Infektionen des Urogenitaltrakts oder der Atemwege, disseminierende Infektionen
<i>Vittaforma corneae</i> (syn. <i>Nosema corneum</i>) <i>Nosema</i> spp. (<i>N. connori</i> , <i>N. ocularium</i>)	Augeninfektionen, Harnwegsinfektionen
<i>Trachipleistophora hominis</i> , <i>Pleistophora</i> sp.	Muskelfektionen
<i>Microsporidium</i> sp. (<i>M. ceylonensis</i> , <i>M. africanum</i>)	Infektionen der Kornea

Symptome

Bei Personen mit Immundefizienz (v. a. AIDS) treten Symptome je nach Erregerspezies auf (► Tab. 1). Ins-

besondere Darm, Auge und Urogenitaltrakt können betroffen sein.

Immunantwort

Das Auftreten von opportunistischen Infektionen insbesondere bei AIDS-Patienten weist auf die Bedeutung der zellulären Abwehr, insbesondere von CD4-positiven T-Zellen hin.

Differenzialdiagnose

Kryptosporidiose, Cholangitis und Cholecystitis, Augeninfektionen, Sinusitis und Pneumonie bakterieller oder viraler Genese bei Immunsuppression.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Je nach Erreger (► Tab. 1) Stuhl, Duodenalaspilat, Dünndarmbiopsie, Urinsediment, Konjunktivalabstrich, Keratokonjunktival-Biopsie, Cornea-Abkratzpräparat.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Diagnostik: Nachweis durch Chromotrop-Färbung (Trichrom), alternativ Fluorochrom-Färbungen. Färbungen von Dünndarmbiopsien nach Giemsa, Whartin-Starry u. a. Differenzierung der Mikrosporidien durch Elektronenmikroskopie, immunologische, biochemische oder molekularbiologische (PCR) Verfahren sind Speziallaboratorien vorbehalten.

Befund/Interpretation

Der Nachweis von Mikrosporidien bei immunsupprimierten Patienten mit charakteristischem klinischem Bild erlaubt die Diagnose.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Da nur gegen wenige Spezies eine gezielte Behandlung möglich ist, steht die Verbesserung des Immunstatus des Patienten (z. B. antiretrovirale Therapie bei AIDS) im Vordergrund, bei Darmbefall die symptomatische antidiarrhoische Behandlung (Somatostatin-Analoga Octreotid bei großen Flüssigkeitsverlusten). Albendazol wirkt gegen Infektionen durch *Encephalitozoon* spp. (auch bei disseminiertem Befall), weniger gut gegen Infektionen mit *Enterocytozoon bieneusii*. Fumagillin (aus *Aspergillus fumigatus* gewonnen) ist gegen *Encephalitozoon* spp. und *E. bieneusi* aktiv, aber toxisch bei systemischer Anwendung.

Epidemiologie

Verbreitung

Mikrosporidien kommen weltweit vor.

Wirtsbereich/Reservoir

Bis auf *E. cuniculi* scheinen die angeführten humanpa-

thogenen Spezies nur beim Menschen vorzukommen. Mehr als 1.100 andere Arten befallen unterschiedlichste Wirte wie Insekten, Fische oder Säugetiere.

Risikogruppen

Personen mit Immundefizienzen, vor allem AIDS-Patienten mit einer CD4-Zellzahl von < 100/ μ l.

Transmission/Vektoren

Die Übertragung erfolgt vermutlich durch Schmierinfektion, die orale Aufnahme oder Inhalation der mit Körperflüssigkeiten (v. a. Stuhl und Urin) ausgeschiedenen Sporen.

Prävention/Impfstoffe

Der Vermeidung der Infektion dienen alle Maßnahmen, die Kontakt mit kontaminierten Körperflüssigkeiten ausschließen (ordnungsgemäße Fäkalienbeseitigung, persönliche Hygiene).

Ausbruchmanagement

Einige Ausbrüche durch kontaminiertes Trinkwasser wurden beschrieben. Betroffen waren in erster Linie HIV-Infizierte, sporadisch auch Immungesunde. Im Ausbruchfall ist die Infektkettenunterbrechung nach Lokalisation der wahrscheinlichen Infektionsquelle mithilfe epidemiologischer Methoden anzustreben.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz besteht nicht. Im Ausbruchfall kann sich jedoch eine Meldepflicht nach § 6, Abs. 1, Satz 5 IfSG ergeben.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Universitätsspital Zürich, Department Innere Medizin, Rämistr. 199, CH-8091 Zürich

Schlüsselliteratur

1. Canning EU (1998) Microsporidiosis. In: Palmer SR, Lord Soulsby, Simpson DIH (eds) Zoonoses. Oxford University Press, Oxford, pp 609–623
2. Didier ES, Weiss LM (2006) Microsporidiosis: current status. *Curr Opin Infect Dis* 5:485–492
3. Petry F (ed) (2000) Cryptosporidiosis and microsporidiosis. Contributions to Microbiology 6. Karger, Basel
4. Weber R, Bryan RT, Schwartz DA, Owen RL (1994) Human microsporidial infections. *Clin Microb Rev* 7:426–461
5. Smith JE (2009) The ecology and evolution of microsporidian parasites. *Parasitology* 136:1901–1914

Mikrosporidiose

- Mikrosporidien

Mikrosporie

- ▶ *Microsporum audouinii*
- ▶ *Microsporum canis*
- ▶ *Microsporum ferrugineum*
- ▶ *Microsporum gypseum*

Milbenstich

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Milzbrand

- ▶ *Bacillus anthracis*

Milzbranderreger

- ▶ *Bacillus anthracis*

Mittelmeerfieber

- ▶ *Brucella*

Mittelmeerfleckfieber

- ▶ Rickettsien

Mobiluncus

HEINRICH K. GEISS, ARNE C. RODLOFF

Erreger

Erregerspezies

M. curtisii, *M. mulieris*

Taxonomie

Familie: Actinomycetaceae; Genus: Mobiluncus

Historie

Krönig beschrieb 1895 erstmals gekrümmte Stäbchenbakterien im Vaginalsekret und Curtis gelang 1913 die Reinkultur dieser Bakterien aus uterinem und vaginalem Material einer Patientin mit postpartaler Endometritis. 1954 charakterisierte Moore zwei unterschiedliche Morphotypen im Grampräparat, die allerdings erst 1980 auch biochemisch differenziert werden konnten. 1984 wurden die beiden Arten von Spiegel und Roberts als *Mobiluncus curtisii* und *M. mulieris* charakterisiert. Mobiluncus wurde ursprünglich der Familie Bacteroidaceae zugeordnet, 1988 aber aufgrund der morphologischen und biochemischen Cha-

rakterisierung der Zellwand als grampositiv in die Familie der Actinomycetaceae klassifiziert. 2004 wurde die Arten *Falcivibrio vaginalis* und *F. grandis* der Gattung Mobiluncus zugeordnet.

Morphologie

Gekrümmte, sehr bewegliche Stäbchen, im Grampräparat meist gramnegativ bis gramlabil, selten grampositiv mit spitz zulaufenden Enden. *M. curtisii* ist kleiner und 0,8–3 µm lang, *M. mulieris* ist eher halbmondförmig und 2–6 µm lang. Beide Arten haben 1–8 Geißeln, die subterminal oder auf der Konkavseite zentral inserieren.

Genom

GenBank Accession-Nummer: *M. curtisii* AY123706; *M. mulieris* AJ427625.

Vermehrung

Eine Vermehrung von Mobiluncus spp. findet ausschließlich unter anaeroben Bedingungen statt. Entsprechende Bedingungen finden sich in der Vagina. *In vitro* bietet ein Gasmisch aus 80 % N₂, 15 % CO₂ und 5 % H₂ eine hinreichende Atmosphäre. Aufgrund der begrenzten Energieausbeute der anaeroben Glykolyse ist die Generationszeit z. B. gegenüber Enterobacteriaceae verlängert.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Rolle von Mobiluncus bei der bakteriellen Vaginose ist nicht geklärt. Während bei gesunden Frauen Mobiluncus nur selten aus vaginalen Abstrichen isolierbar ist, kann das Bakterium regelmäßig im Rahmen der Vaginosediagnostik (zusammen mit *Gardnerella vaginalis*) nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang mit der Krankheitsschwere konnte jedoch nicht hergestellt werden. Ebenso wenig hat der Nachweis von *M. curtisii* einen Einfluss auf den Heilungserfolg unter der Therapie mit Metronidazol, obwohl *M. curtisii* resistent gegen dieses Antibiotikum ist. Mobiluncus wurde bei extravaginalem Infektionen (nonpuerperale Brustabszesse, postoperative Wundinfektionen, Sepsis) verschiedentlich isoliert, aber meist in Mischkulturen mit weiteren Anaerobiern. Im Tierversuch gelang es nicht, mit intravenöser, intraperitonealer oder intramuskulärer Gabe von Mobiluncus-Reinkulturen Krankheitszeichen hervorzurufen.

Erkrankung

Bakterielle Vaginose

Synonym(e)

Aminkolpitis.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Symptome

Übelriechender Ausfluss, Juckreiz.

Pathophysiologie

Unbekannt.

Immunantwort

Unbekannt.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Vaginalabstrich, Abszessmaterial.

Diagnostische Verfahren

Die Anzucht und Isolierung aus menschlichem Material erfolgt unter strikt anaeroben Bedingungen. Feste Kulturmedien sollten für gute Wachstumsergebnisse bluthaltig (Kaninchen, Pferd, Schaf) und mit Hämin und Vitamin K₁ supplementiert sein (Brucella-Agar, Columbia-Agar, Schädler-Agar). Koloniebildung nach frühestens 3 Tagen. Wachstum in Flüssigkultur wird durch Zugabe von Pferdeserum gefördert.

Biochemische Differenzierung: Oxidase-, Katalase-, Indol-, H₂S-, Urease-negativ. Saccharolytische Aktivität nicht gesichert. Metabolische Endprodukte sind Succinat, Azetat und Laktat. Unterscheidung der beiden Arten durch den Nachweis von β -Galaktosidase (*M. curtisii* ist positiv).

Befund / Interpretation

Unklar.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Nicht Mobiluncus-spezifisch, sondern entsprechend der Diagnose.

Resistenz

Beide Arten sind *in vitro* sensibel gegen Penicillin, Cephalosporine, Erythromycin, Clindamycin, Aminoglykoside (!). Die Aminoglykosid-Empfindlichkeit wird allerdings von einigen Autoren bezweifelt.

Epidemiologie**Verbreitung**

Unbekannt, ubiquitär?

Wirtsbereich / Reservoir

Außerhalb des Menschen bislang nicht nachgewiesen.

Risikogruppen

Unbekannt.

Transmission / Vektoren

Unbekannt.

Prävention / Impfstoffe

Keine.

Ausbruchmanagement

Nicht relevant.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektions-epidemiologie des Universitätsklinikums Leipzig, Liebigstr. 21, 04103 Leipzig, Tel. 0341 97 15 200

Schlüsselliteratur

1. Hoyles L, Collins MD, Falsen E, Nikolaitchouk N, McCarty AL (2004) Transfer of members of the genus *Falcivibrio* to the genus *Mobiluncus*. *System Appl Microbiol* 27:72–83
2. Schwabke JR, Lawing LF (2001) Prevalence of *Mobiluncus* spp. among women with and without bacterial vaginosis as detected by polymerase chain reaction. *Sex Transm Dis* 28:195–199
3. Spiegel CA (1991) The Genus *Mobiluncus*. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer KH (Hrsg) *The Prokaryotes*, 2. Aufl. Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg

Modoc-Virus

- Flaviviren, seltene humanpathogene

Molluscum contagiosum (MC)

- Molluscum Contagiosum Virus (MCV)

Molluscum Contagiosum Virus (MCV)

JOACHIM J. BUGERT

Erreger**Synonym(e)**

Molluscipockenvirus, *Molluscum Contagiosum Virus* (MCV).

Erregerspezies

MCV Typen 1–4

Taxonomie

Gruppe (Baltimore Klassifikation): Gruppe I (dsDNA); Familie: *Poxviridae*; Unterfamilie: *Chordopoxvirinae* (Wirbeltierpocken); Genus: *Molluscipoxvirus*; Spezies: *Molluscum Contagiosum Virus*

Historie

Dr. Thomas Bateman (1778–1821) verwendete 1814 erstmals den Begriff „Molluscum contagiosum“ für eine selbstständige und übertragbare Erkrankung der menschlichen Haut. W. Henderson fand 1841 „globuläre Körperchen“ in den Mollusculmläsionen. Die intrazytoplasmatischen Einschlüsse in der Epidermis der MC-Knötchen wurden als Henderson-Patersonsche Körperchen oder Molluscumkörper bekannt.

■ **Tab. 1. MCV-Genomanalyse**

Virus (Eintragsdatum)	Genomgröße	Referenznummer / GenBank-Eintrag	Sequenzierzentrum
<i>Chordopoxvirinae Orthopoxvirus</i>			
Molluscum contagiosum virus, Type 1 (15.08.1996)	190,289 bp	NC_001731 U60315	Laboratory of Viral Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892-0455, USA

Morphologie

Backsteinförmige Partikel in der Elektronenmikroskopie: 360 × 210 nm. Molluscumtypische tubuläre Struktur des Cores.

Genom

Das MCV-Genkomplement (mc001 bis mc164, ▶ Tab. 1) schließt neben den Genen der Transkriptions- und Replikationsmaschinerie, die im Zentrum des Genoms mit hoher Aminosäurehomologie zu anderen Pockenviren konserviert sind, auch eine Reihe von originalen Genen mit potenziell immunsuppressiver Wirkung ein. Dazu gehören ein Mitglied der Familie der CC-Chemokine (mc148), ein Homolog der schweren Kette von MHC Typ 1 (mc080), drei Proteine mit Homologie zum humanen SLAM (mc002, mc161 und mc162), eine Glutathionperoxidase (mc066) und ein IL18 bindendes Protein (mc054).

Vermehrung

Effizient ausschließlich in der menschlichen Epidermis. Ein brauchbares *in vitro*-Kultursystem fehlt bisher. MCV induziert zytopathogenetische Effekte in verschiedenen humanen Fibroblastenzellkulturen (MRC5, HFFF, BJ1), die allerdings nicht zu einer Vermehrung des Virus führen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Das MCV verursacht benigne Tumoren der menschlichen Haut. Wegen der Begrenzung auf die Epidermis werden diese Tumoren auch als Acanthome bezeichnet. MCV-Läsionen ähneln Haarfollikeln der menschlichen Haut. MCV ist wenig pathogen und seine Virulenz ist gering. Die Infektion erfordert eine hohe Inokulationsdosis und geht am ehesten in immunsupprimierten Wirten an. Auf MC treffen die Kriterien einer Lokalinfektion zu (Massenwirkung, Selbstlimitierung). Die Antigen/Genomvariabilität ist begrenzt (es wurden molekulargenetisch vier Haupttypen beschrieben).

Erkrankung

Molluscum contagiosum (MC), Epithelioma molluscum, Epithelioma contagiosum (Neisser), Dellwarze

Synonym(e)

WHO International Statistical Classification of Diseases (ICD): ICD-10

B08 Other viral infections characterized by skin and mucous membrane lesions, not elsewhere classified.

B08.1 Molluscum contagiosum.

Inkubationszeit

Bis zu 50 Tage.

Leitsymptome

Typische knotige Hautveränderungen ohne Symptome einer Entzündung oder einer systemischen Infektion. Bakterielle Sekundärinfektionen, besonders an Augen und Schleimhäuten können mit lokalen Entzündungsreaktionen, Fieber und Allgemeinsymptomen einhergehen.

Symptome

Die MCV-typischen epidermalen Tumoren werden als perlenartige, fleischfarbene, erhabene, feste, genabelte Hautknötchen von 2–3 mm Durchmesser beschrieben. Typischerweise weisen sie eine kraterförmige Eindellung in ihrer Mitte auf, aus der weißes, kreiðiges Material entleert werden kann. Die Knötchen können jahrelang persistieren, ohne Beschwerden zu bereiten. Die Molluscumknötchen finden sich bevorzugt im Gesicht, am Hals, den Armen und Genitalien. Lippen, Zunge und Mundschleimhaut werden seltener befallen. Bei Lokalisation an den Lidrändern sieht man Konjunktivitis und Keratitis. Bei gleichzeitigem Vorliegen eines Autoimmunkzems (atopisches Ekzem) oder anderen immunologischen Defekten kann MCV exazerbiert auftreten. Molluscum giganteum, Läsionen von 10 mm Durchmesser und akute, floride Hauteruptionen mit bis zu 700 Läsionen werden vor allem bei immunsupprimierten Patienten beobachtet. Dies wird als Ekzema molluscum bezeichnet.

Pathophysiologie

Von besonderem Interesse sind die Induktion hyper-

proliferativer Hautveränderungen in der Abwesenheit eines viruskodierten Wachstumsfaktors (vorhanden bei anderen Pockenviren) und die völlige Abwesenheit einer zellulären Immunreaktion in der ungestörten MCV-Läsion. MCV kodiert verschiedene Immunmodulatoren.

Immunantwort

Nicht neutralisierende Antikörper kommen regional unterschiedlich bei 6–10 % der Bevölkerung vor. Bei der histologischen Untersuchung von MCV-Biopsien wurde ein Fehlen von T-Lymphozyten/NK-Zell-Unterklassen in der den viralen Läsionen unterliegenden Dermis festgestellt.

Differenzialdiagnose

Variola (Hauterscheinungen an Tag 1–3) und andere Orthopockeninfektionen. Herpes simplex und zoster, kutane Kryptokokkose, Histoplasmose.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Hautbiopsie.

Diagnostische Verfahren

Die klinische Diagnose des MC ist in den meisten Fällen lichtmikroskopisch aus Schnittpräparaten von Hautbiopsien zweifelsfrei möglich und ausreichend. Der elektronenmikroskopische Nachweis aus ultradünnen Gewebeschnitten ist möglich. PCR aus Läsionsmaterial dient im Zweifelsfall zur Abgrenzung von klinisch anfänglich identisch erscheinenden Variolaläsionen und herpetischen Läsionen.

Befund / Interpretation

Ergebnisse sind immer im Zusammenhang mit der Klinik zu beurteilen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Kürettage, Anstechen oder Lasern der Primärläsionen. Topische Behandlung mit DNA-Polymerasehemmstoffen (z. B. Cidofovir™) oder Immunmodulatoren (Imiquimod™). Die Molluscum-Infektion ist meist selbstlimitierend ohne Narbenbildung.

Resistenz

Resistenzen sind nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Molluscum contagiosum ist eine über die ganze Welt verbreitete Erkrankung vorwiegend von Kindern und Jugendlichen und tritt sporadisch, aber auch in kleinen Epidemien auf. Die Inzidenz liegt zwischen 0,14 und 1,2 %, höher bei HIV-Infizierten und Personen mit anderen nicht erworbenen zellulären Immundefekten.

Wirtsbereich / Reservoir

Die MCV-Infektion ist vermutlich ausschließlich auf den menschlichen Wirt begrenzt. Eine Übertragung auf Versuchstiere ist bisher nicht gelungen.

Risikogruppen

Molluscum contagiosum tritt oft im Zusammenhang mit Erkrankungen des Immunsystems auf, insbesondere bei Defekten der zellulären Immunität, und präsentiert sich dann mit schweren Verläufen. Beim progressiven Immunschwächesyndrom (AIDS) im Rahmen der HIV-Infektion dient die opportunistische MCV-Infektion als Markererkrankung im Stadium IV des AIDS-assoziierten Komplexes (AIDS Related Complex: ARC).

Transmission / Vektoren

Die MCV-Infektion wird direkt von Mensch zu Mensch durch Schmierinfektion, aber auch indirekt über Hygieneartikel übertragen. Die MCV-Infektion ist eine sexuell übertragbare Krankheit.

Prävention / Impfstoffe

Expositionsprophylaxe.

Ausbruchmanagement

Hygienemaßnahmen.

Meldepflicht

Keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Expertenlabor: Laboratory for Virus Research, Department of Medical Microbiology, Cardiff University School of Medicine, Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff CF14 4XN, UK Tel.: +44-29-2074-3583 (office), Tel.: +44-29-2074-2673, 2172 (labs); Fax: +44-29-2074-2161, E-Mail: bugertjj@cf.ac.uk; http://www.cardiff.ac.uk/medicine/medical_microbiology/staff/jjbugert/bugertlab

Web-Adressen

- Poxvirus Bioinformatics Resource Center: <http://www.poxvirus.org>

Schlüsselliteratur

1. Bugert JJ (2007) Genus Molluscipoxvirus. In: Poxviruses: Schmidt A, Mercer A, Weber O (eds) Birkhäuser Verlag AG, Basel, Boston, Berlin, S 89–112 (im Druck)
2. Fenner F (1996) Pockenviren. In: Fields N et al. (eds) Virology, 3rd edn. Raven Press Ltd New York, vol 2, pp 2673–2702

Molluscum giganteum

- Molluscum Contagiosum Virus (MCV)

Mononukleose

- ▶ Cytomegalievirus

Mononukleose, CMV-

- ▶ Cytomegalievirus

Mononukleose, infektiöse

- ▶ Epstein-Barr-Virus

Moraxella catarrhalis

INGRID EHRHARD

Erreger

Synonym(e)

Früher: *Branhamella catarrhalis*.

Erregerspezies

M. catarrhalis

Taxonomie

Familie: Moraxellaceae; Gattung (Genus): Moraxella

Historie

Der Erreger war seit 1896 (Frosch und Kolle) als *Micrococcus catarrhalis* bekannt. Er wurde später wegen seiner morphologischen Ähnlichkeit mit Keimen der Gattung Neisseria als *Neisseria catarrhalis* bezeichnet. Eine Umbenennung in *Branhamella catarrhalis* erfolgte zu Ehren der Mikrobiologin Sarah Branham (Catlin, 1970). Bei der Nomenklatur und taxonomischen Einordnung des Bakteriums gab es auch in der Folge noch mehrere Änderungen.

Früher wurde *M. catarrhalis* als Kommensale im oberen Respirationstrakt angesehen. Seit Ende der 1970er Jahre wurde die Bedeutung von *M. catarrhalis* als wichtiges Pathogen im oberen und unteren Respirationstrakt zunehmend deutlich.

Morphologie

M. catarrhalis gehört zu den gramnegativen Diplokokken, deren einander zugekehrte Seiten oft abgeplattet sind.

Genom

M. catarrhalis besitzt ein zirkuläres Chromosom. Das Genom des *M.-catarrhalis*-Stammes RH4 besteht aus 1,86 Mb und enthält 1.886 Protein-kodierende Gene.

Vermehrung

M. catarrhalis kann auf Blut- und Kochblutagar in atmosphärischer Luft in einem Temperaturbereich zwischen 22 °C und 42 °C angezüchtet werden. Optimales

Wachstum wird in einer 3–10 % CO₂-Atmosphäre bei 35–37 °C erreicht. Einige Stämme können auch auf Neisserien-Selektiv-Medien wachsen.

Der Erreger besiedelt oberflächlich Schleimhautzellen der oberen Atemwege, hat aber auch die Fähigkeit in verschiedene Zelltypen des menschlichen Respirationsepithels und in lymphatisches Gewebe des Pharynx einzudringen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Spezies *M. catarrhalis* besteht aus 2 verschiedenen genetischen Linien. Die serosensitive Linie ist nur mäßig virulent, während die seroresistente Subpopulation durch das häufige Vorkommen der Virulenzeigenschaften Serum-Resistenz und Fähigkeit zur Anheftung an menschliche Epithelzellen charakterisiert ist. Zur Adhärenz von *M. catarrhalis* tragen mehrere Adhäsion-Makromoleküle bei. Typ-IV-Pili können die Anheftung des Erregers an Schleimhautoberflächen initiieren, die äußeren Membranproteine UspA1, UspA2, UspA2H, Hag/MID, McaP und OMP CD können den engen Kontakt mit Wirtszellen oder extrazellulärer Matrix (ECM, bei geschädigten Epithelzell-Oberflächen) vermitteln. UspA1 bindet an den CEACAM1-Rezeptor menschlicher Epithelzellen, UspA2 an ECM-Proteine wie Vitronektin. Die Expression der Virulenzfaktoren UspA1, UspA2, UspA2H und Hag/MID unterliegt der Phasen-Variation. *M. catarrhalis* besitzt die Fähigkeit, Biofilme zu bilden. Die durch verschiedene Mechanismen von *M. catarrhalis* bewirkte Komplement-Inaktivierung führt zur Serum-Resistenz klinisch signifikanter Isolate. Die Bindung verschiedener Komplement-Regulatoren wie C4bp, C3 und Vitronektin an das Oberflächenprotein UspA2 führt zur Inhibition des klassischen sowie alternativen Komplement-Pfades, wodurch die Erreger resistent gegenüber der bakteriziden Aktivität menschlichen Serums werden. Auch die Lipooligosaccharide (LOS) der äußeren Membran scheinen ein Virulenzfaktor von *M. catarrhalis* und u. a. in die Invasion von Epithelzellen involviert zu sein. Eisenregulierte Proteine wie Transferrin- (TbpA und TbpB) und Laktoferrin- (LbpA und LbpB) Bindeproteine ermöglichen die Eisenaufnahme vom Wirt. Mittels der Häm- (HumA) und Hämoglobin- (MhuA) Nutzungsproteine kann *M. catarrhalis* auch Häm bzw. Hämoglobin als Eisenquelle verwenden.

Erkrankung

M.-catarrhalis-Erkrankung

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit ist nicht bekannt, da es sich bei *M.-catarrhalis*-Erkrankungen überwiegend um endogene Infektionen handelt (▶ Transmission).

Leitsymptome

Akute Exazerbation chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen (COPD), Otitis media.

Symptome

M. catarrhalis verursacht im Allgemeinen bei Kindern Infektionen des oberen und bei Erwachsenen Infektionen des unteren Respirationstraktes. Laryngitis, Pneumonie und insbesondere akute Exazerbationen chronisch-obstruktiver Bronchitiden/Lungenerkrankungen (COPD) können durch den Erreger bedingt sein. Die Symptomatik der *M.-catarrhalis*-Infektionen reicht von leichten, selbstlimitierenden Erkrankungen bis hin zu schweren Pneumonien, wobei als typisches klinisches Bild die eitrig-tracheobronchitische gilt. Als Symptome der akuten tiefen Atemwegsinfektion sind Husten, eitriges Auswurf, Dyspnoe, Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl zu nennen. Die *M.-catarrhalis*-Infektionen im Bereich der Schleimhäute des Kopfes können sich als Otitis media, Sinusitis und Konjunktivitis manifestieren. Bei der Otitis media treten Fieber, Ohrschmerzen, evtl. Ohrgeräusche, Schwerhörigkeit, druckschmerzhafter Processus mastoideus, Otorrhoe nach Trommelfellperforation und bei Kindern u. U. auch unspezifische Symptome wie Dyspepsie mit Erbrechen, Gedeihstörungen und evtl. Zeichen eines meningealen Syndroms auf. Eine Sinusitis manifestiert sich meist in einseitiger Sekretion aus der Nase, Eiterung, u. U. Empyembildung, allgemeiner Abgeschlagenheit, Gesichts- und Kopfschmerzen, Zunahme der Schmerzen bei Druckerhöhung (z. B. Husten), Druckempfindlichkeit von Trigeminasästen, evtl. Fieber sowie häufig einseitiger Behinderung der Nasenatmung. Bei Konjunktivitis treten Rötung und Schwellung der Bindehaut, Sekretion, Lichtscheu und Blepharospasmus auf. Systemische Infektionen finden sich vorwiegend bei Immunsupprimierten sowie bei Patienten mit Lungenvorerkrankungen. Seltene Fälle von Wundinfektionen, Zellulitis, Osteomyelitis, Infektionen des Urogenitaltraktes, Endophthalmitis, Arthritis, Peritonitis, postoperative Mediastinitis, Endokarditis und Meningitis sind beschrieben.

Pathophysiologie

Der Verschluss der Tuba auditiva Eustachii durch Schleimhautschwellung (z. B. aufgrund viraler Infektionen) führt zur Ansammlung von Schleimhautsekreten im Mittelohr-Raum, in denen sich aus dem Respirationstrakt eingewanderte Erreger vermehren und zu einer akuten Otitis media führen können.

M. catarrhalis induziert in Bronchialepithelzellen eine Entzündungsantwort, die durch die Freisetzung inflammatorischer Mediatoren wie u. a. IL-8 und GM-CSF charakterisiert ist. Die von den eingewanderten Neutrophilen stammenden Proteasen wie z. B. Elastase fördern die Schädigung des Gewebes. Während akuter Exazerbationen von COPD und – in geringerem Ausmaß – bei Besiedlung mit einem neuen *M.-catarrhalis*-Stamm (► Wirtsbereich / Reservoir) ist das Gleichgewicht zwischen den freigesetzten Proteasen und den in den Luftwegen vorkommenden Anti-

Proteasen (z. B. SLPI) in Richtung proteolytischer Aktivität verschoben.

Immunantwort

Nach Infektionen mit *M. catarrhalis* konnten sowohl systemische (v. a. IgG) als auch Schleimhaut-Antikörper-Antworten (v. a. IgA) nachgewiesen werden. Es entwickelt sich eine stammspezifische Immunität.

Differenzialdiagnose

Es sind entsprechende Infektionen/Erkrankungen, verursacht durch andere bakterielle und virale Erreger, in Betracht zu ziehen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Abhängig vom Infektionsort sind Sputum, Bronchialsekret, Trachealsekret, bronchoalveoläre Lavage, geschützte Bürste, transtracheale Aspiration, Nasopharyngealabstrich, Nebenhöhlenpunktat, Mittelohrpunktat, Parazentese-Material, Bindehautabstrich, Blut etc. geeignete Untersuchungsmaterialien.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Im Grampräparat imponiert *M. catarrhalis* als gramnegative Diplokokken mit abgeflachten einander zugekehrten Seiten. Eine mikroskopische Unterscheidung hinsichtlich der Gattung *Neisseria* ist nicht möglich.

Kulturelle Anzüchtung: Die entstehenden Kolonien sind weißlich mit matter Oberfläche. Sie bleiben kohärent, wenn sie mit der Öse über die Agaroberfläche geschoben werden.

Identifizierung: *M. catarrhalis* produziert u. a. die Enzyme Cytochromoxidase, Katalase, DNase, Buttersäure-Esterase (z. B. Tributyrin-Hydrolyse). Der Keim ist asaccharolytisch und fermentiert keine Kohlenhydrate. Die Reduktion von Nitrit und bei den meisten Stämmen auch von Nitrat erfolgt ohne Gasbildung.

Resistenztestung: Die Prüfung auf β -Laktamase-Bildung kann mittels des chromogenen Cephalosporins Nitrocefin in einem Schnelltest erfolgen. Die weiterführende Resistenztestung sollte mittels standardisierten Verfahrens nach CLSI/EUCAST erfolgen.

Befund / Interpretation

Bei bis zur Hälfte der respiratorischen Infekte können neben *M. catarrhalis* als weitere fakultativ pathogene Keime meist *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae* sowie Viren nachgewiesen werden. Die Isolierung von *M. catarrhalis* aus Rachen oder Nase von Kindern mit Otitis media oder Sinusitis ist kein Beleg dafür, dass die Infektion durch diesen Erreger verursacht wird. Dagegen gilt der Nachweis von *M. catarrhalis* in primär sterilen Körperkompartimenten (z. B. aus Parazentese-Mittelohrflüssigkeit, Nebenhöhlenpunktat) als Beweis für seine ätiologische Relevanz.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Fast alle der klinisch signifikanten Isolate sind β -Laktamase-Produzenten. Mittel der 1. Wahl sind daher Kombinationen aus Penicillinen wie Ampicillin/moxicillin mit einem β -Laktamase-Inhibitor wie Sulbactam/Clavulansäure sowie Cephalosporine der 2. (z. B. Cefuroxim-Axetil) und 3. Generation (z. B. Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Ceftriaxon, Cefotaxim). Gegenüber Makroliden wie Azithromycin, Clarithromycin und Erythromycin sowie Tetrazyklinen wie Doxycyclin sind die meisten *M. catarrhalis*-Stämme ebenfalls empfindlich. Hoch aktiv gegen den Erreger sind auch Fluorchinolone wie Levofloxacin und Moxifloxacin.

Resistenz

Über den ersten β -Laktamase-produzierenden *M. catarrhalis*-Stamm wurde 1977 berichtet. Seither ist es zu einer beispiellosen Zunahme der β -Laktamase-Positivität gekommen. Der Anteil der β -Laktamase-bildenden (Penicillin- und Aminopenicillin-resistenten) *M. catarrhalis*-Isolate liegt weltweit nun bei > 90 %. In einer Multicenter-Studie in Deutschland im Jahr 2002 zeigten 99,4 % der *M. catarrhalis*-Isolate β -Laktamase-Produktion. Die β -Laktamase von *M. catarrhalis* wird durch chromosomale Gene kodiert. *M. catarrhalis*-Stämme bilden 2 Typen von β -Laktamasen, BRO-1 und BRO-2. Das BRO-1-Enzym wird bei der Mehrheit der β -Laktamase-positiven Isolate gefunden. Es ist mit höheren minimalen Hemmkonzentrationen vergesellschaftet als BRO-2. Dies wird durch eine 2–3fach höhere Expression der BRO-1- gegenüber der BRO-2- β -Laktamase bedingt. Es wird davon ausgegangen, dass auch für die Therapie von Begleitkeimen wie z. B. *S. pneumoniae* in gemischten Infektionen eingesetztes Penicillin durch die *M. catarrhalis*- β -Laktamase inaktiviert werden kann.

Epidemiologie

Verbreitung

Neben *H. influenzae* und *S. pneumoniae* wird *M. catarrhalis* als einer der häufigsten bakteriellen Erreger von Atemwegsinfektionen angesehen. *M. catarrhalis* ist der zweithäufigste Erreger bakteriell bedingter akuter Exazerbationen chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen und gemäß Schätzungen für ca. 10 % dieser Erkrankungen verantwortlich. Insbesondere bei Kindern löst *M. catarrhalis* Otitis media, Sinusitis und Konjunktivitis aus. *M. catarrhalis* gilt als jeweils dritthäufigster bakterieller Erreger dieser Erkrankungen. Er verursacht ca. 15–20 % aller bakteriell bedingten Episoden von akuter Otitis media bei Kindern. Die akute Otitis media ist bei Kindern die am häufigsten diagnostizierte bakterielle Infektion. Im Alter von 3 Jahren haben ca. 80 % der Kinder mindestens eine akute Otitis-media-Episode durchgemacht.

Wirtsbereich / Reservoir

M. catarrhalis kommt ausschließlich beim Menschen vor, wo der Keim den oberen Respirationstrakt kolonisiert. Bei Kindern finden sich sehr viel höhere Keimträgerraten als bei Erwachsenen. So waren – abhängig u. a. von der geografischen Lage – 28 bis 100 % der untersuchten Säuglinge mit *M. catarrhalis* im Verlauf des 1. Lebensjahres besiedelt. Bei gesunden Erwachsenen betrug die Kolonisierungsrate dagegen 1–5 %. Bei Erwachsenen mit chronischen Lungenerkrankungen sowie bei Kindern, die anfällig gegenüber Otitis waren, fand sich im Vergleich zu gesunden Personen eine höhere Besiedlungsrate. Bei bis zu 10 % der Erwachsenen mit stabiler COPD ohne aktuelle Exazerbationen siedelt *M. catarrhalis* auch im unteren Respirationstrakt. Die Kolonisierung scheint ein fortwährender dynamischer Prozess zu sein, bei dem der Eliminierung eines Stammes die Besiedlung durch einen anderen folgt.

Risikogruppen

Nasopharyngeale Besiedlung mit *M. catarrhalis* ist als Risikofaktor anzusehen. Bei immunsupprimierten Patienten können v. a. Septikämien und Atemwegserkrankungen auftreten. Auch bei Patienten mit kardiopulmonalen Vorerkrankungen, insbesondere chronischen Lungenerkrankungen, wie z. B. COPD, chronischer Bronchitis und mit Lungentumor findet sich ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. So zeigen etwa drei Viertel der Patienten mit *M. catarrhalis*-Atemwegsinfektionen eine bronchopulmonale Grunderkrankung. Wahrscheinlich prädisponieren geschädigte bronchoalveoläre Zellen zu einer entsprechenden Infektion. Als weitere begünstigende Faktoren für bronchopulmonale Infektionen mit *M. catarrhalis* gelten höheres Lebensalter (über 60 Jahre), männliches Geschlecht (bis 85 % der Erkrankten) und Rauchen. Als wichtigste Risikofaktoren der akuten Otitis media wurden u. a. junges Alter (zwischen 6 und 24 Monaten) und der Besuch von Kindertageseinrichtungen beschrieben.

Transmission / Vektoren

Es wird davon ausgegangen, dass die Transmission der Keime durch direkten Kontakt mit den kontaminierten Sekreten eines Infizierten über Tröpfchen erfolgt. Die durch *M. catarrhalis* verursachten Krankheitsbilder entstehen meist als endogene Infektionen nach Einwanderung von Erregern aus dem Oro- und Nasopharynx. Über nosokomiale Infektionen, die v. a. den Respirationstrakt betrafen und insbesondere in Abteilungen mit Lungenerkrankungen auftraten, wurde ebenfalls mehrfach berichtet. Hierbei konnte der Keim auch aus Umgebungsproben nachgewiesen werden.

Prävention / Impfstoffe

Passive oder aktive Impfstoffe gegen *M. catarrhalis* stehen zurzeit nicht zur Verfügung.

Ausbruchmanagement

Für die Prävention nosokomialer Ausbrüche mit *M. catarrhalis* eignen sich alle Maßnahmen, die allgemein zur Verhinderung nosokomialer Infektionen eingesetzt werden, wie z. B. regelmäßige Hände- und Flächendesinfektion etc.

Meldepflicht

Dem Gesundheitsamt ist gemäß § 6 Infektionsschutzgesetz unverzüglich ein gehäuftes Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich oder vermutet wird, als Ausbruch nichtnamentlich zu melden.

Weiterführende Informationen

Web-Adressen

- MLST database: <http://mlst.ucc.ie/mlst/dbs/Mcatarrhalis>
- <http://www.cdc.gov/std/Gonorrhea/lab/Mcat.htm>

Schlüsselliteratur

1. De Vries SPW, Bootsma HJ, Hays JP, Hermans PWM (2009) Molecular aspects of *Moraxella catarrhalis* pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 73 (3):389-406
2. Hays JP (2009) *Moraxella catarrhalis*: a mini review. *J Pediatr Infect Dis* 4:211-220
3. Karalus R, Campagnari A (2000) *Moraxella catarrhalis*: a review of an important human mucosal pathogen. *Microbe Infect* 2:547-559
4. Murphy TF, Parameswaran GI (2009) *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis* 49:124-131
5. Verduin CM, Hol C, Fleer A, van Dijk H, van Belkum A (2002) *Moraxella catarrhalis*: from emerging to established pathogen. *Clin Microbiol Rev* 15 (1):125-144

Morbillivirus

- ▶ Masernvirus

Morbus Bowen

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Morbus Carrion

- ▶ Bartonella

Morbus Hodgkin

- ▶ Epstein-Barr-Virus

Morbus Ritter von Rittershain

- ▶ *Staphylococcus aureus*

Morbus Weil

- ▶ Leptospiren

Moskitos

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

MRSA

- ▶ *Staphylococcus aureus*

Mucambo-Virus

- ▶ Alphaviren

Mucorales

REINHARD KAPPE, DAGMAR RIMEK

Erreger

Synonym(e)

Köpfchenschimmel.

Erregerspezies

Rhizopus oryzae, *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis*, *Rhizomucor pusillus*, *Mycocladius (Absidia) corymbifera*, *Apophysomyces elegans*, *Mucor circinelloides*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Saksenaia vasiformis*

Taxonomie

Abteilung: Zygomycota; Klasse: Zygomycetes; Ordnung: Mucorales; Familie: Mucoraceae; Gattungen: *Absidia*, *Apophysomyces*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*

Historie

Eine menschliche Mucormykose wurde erstmals 1876 durch Fürbringer beschrieben.

Morphologie

Wirtsgewebe: dünnwandige, unseptierte, teilweise rechtwinklig verzweigte Hyphen unterschiedlich starken Kalibers (10–20 µm) mit Affinität zu Gefäßwänden.

Kultur: allgemeine Kennzeichen der Mucorales: Kolonien mit sehr raschem (15–48 h) watteartigem Wachstum bei 37 °C, *R. pusillus* auch bei 56 °C, auf Sabouraud-Glukose(2 %)-Agar und anderen gängigen festen Nährmedien.

Mikroskopisch: Traghyphen (Sporangiophoren) mit Sporangien, die nach Reifung mehr als hundert runde oder ovale 3–5 µm durchmessende Sporangiosporen

freisetzen. Artdiagnose anhand der Architektur der Traghypen sowie der Mikromorphologie der Sporangien (s. u.). Ausbildung von dunklen, dickwandigen, oft ornamentierten Zygosporien bei den zumeist heterothallischen Mucorales nur bei Ko-Kultivierung artgleicher Plus- und Minus-Stämme.

Spezifische Morphologie der wichtigen humanpathogenen Arten

Rhizopus oryzae (arrhizus)

- Kolonie: Rasch expandierend, bis zu 1 cm hoch, weißlich bis graubraun; Temperaturmaximum 40 °C.
- Mikroskopisch: Sporangioophoren einzeln oder in Büscheln, braun, 1–2 mm hoch, 18 µm breit, zumeist unverzweigt, gelegentlich mit bis zu 50 µm breiten, braunen Anschwellungen. Rhizoide geringgradig verzweigt, bis zu 250 µm lang, bräunlich. Sporangien sphärisch, 50–250 µm, bräunlich-grau bis schwarz. Columella erfüllt 50–70 % des Sporangiums, sphärisch. Apophyse kurz, 3–12 µm hoch. Sporangiosporen graugrün, eckig, subsphärisch bis oval, längsgestreift, 6–8 × 4,5–5 µm. Chlamydosporen einzeln oder in Ketten, sphärisch bis oval, 10–35 µm, hyalin, glattwandig. Zygosporien rot bis braun, sphärisch oder lateral abgeflacht, 60–140 µm. Suspensoren ungleich, sphärisch und konisch. Heterothallisch.

Rhizopus microsporus var. *rhizopodiformis*

- Kolonie: Sehr rasch expandierende Kolonie bis zu 1 cm hoch, dunkelgrau-braun.
- Mikroskopisch: 1–4 Sporangioophoren entspringen einem gemeinsamen Wurzelbüschel (Rhizoid). Sporangioophoren bräunlich, bis 500 µm hoch, 8 µm breit. Gewöhnlich können Matten von Makro- und Mikrosporangioophoren unterschieden werden. Sporangien sphärisch, bis zu 100 µm, bläulich oder grauschwarz. Columella birnenförmig, erfüllt 80 % des Sporangiums. Sporen (sub)sphärisch, bis zu 6 µm, Oberfläche mit winzigen Nadeln versehen. Zygosporien rötlich-braun, bis 100 µm, mit sternartigen Auswüchsen, zwischen ungleichen Suspensoren getragen. Heterothallisch.

Rhizomucor pusillus

- Kolonie: Mausfellartiges, bräunliches Wachstum innerhalb von 1–2 Tagen, flacher als die meisten übrigen Mucorales. Herausragende Thermophilie (56 °C).
- Mikroskopisch: Sporangioophoren entspringen von Lufthyphen oder Stolonen mit verzweigten, dünnwandigen Rhizoiden, bräunlich, 11–15 µm stark. Verzweigungen an der Spitze enden mit jeweils einem Sporangium. Sporangien sphärisch, bis zu 100 µm. Sporangienmembran platzt in Wasser. Columella (sub)sphärisch bis birnenförmig, 40 µm breit, ohne Apophyse. Sporangiosporen hyalin,

glattwandig, (sub)sphärisch, 3–4 µm. Zygosporien sphärisch bis leicht komprimiert, bis zu 70 µm breit, dunkelbraun bis schwarzbraun, mit sternförmigen Warzen. Suspensoren gleichartig. Homo- oder heterothallisch.

Mycocladius (*Absidia*) *corymbifera*

- Kolonie: Raumgreifend, weiß bis grau-braun. Myzel stark verzweigt mit Stolonen und Rhizoiden.
- Mikroskopisch: Sporangiosporen einzeln oder in Gruppen, von Lufthyphen entspringend, (sub)hyalin. Sporangien sphärisch bis birnenförmig, 100–120 µm. Columella erfüllt 40–60 % des Sporangiums, mit deutlicher, konischer Apophyse, halbkugelförmig, mit einem oder mehreren apikalen Fortsätzen. Sporen glattwandig, sphärisch, 3–4 µm, oder lang-elliptisch, 4–5 × 2,5 µm.

Apophysomyces elegans

- Kolonie: Rasch wachsend, bräunlich-grau.
- Mikroskopisch: Sporangioophoren gewöhnlich einzeln, von Lufthyphen entspringend, gerade oder gebogen, unverzweigt, sich leicht zur Spitze hin verjüngend, blass grünlich-braun, bis zu 540 µm lang, 3,4–5,7 µm stark. Sporangien endständig und einzeln, birnenförmig, mit deutlich hervorgehobener Apophyse und Columella, 20–58 µm. Apophyse vasen- oder glockenförmig, 10–46 × 11–40 µm. Columella halbkugelförmig, 18–28 µm. Sporangiosporen subsphärisch bis zylindrisch, subhyalin, glattwandig, 5,4–8 × 4–5,7 µm.

Mucor circinelloides

- Kolonie: Rasch wachsend, watteartig, blass grünlich-braun. Temperaturmaximum 37 °C.
- Mikroskopisch: Sporangioophoren hyalin, bis zu 6 mm hoch, 17 µm stark, wiederholt verzweigt, zwei Schichten unterschiedlicher Höhe bildend: längere Äste aufrecht, kürzere oft zurückgebogen. Sporangien 20–80 µm, Membran größerer Sporangien in Wasser leicht platzend, kleinere Sporangien bleiben erhalten. Columella sphärisch bis ellipsenförmig, ca. 50 µm breit. Sporangiosporen glattwandig, elliptisch, 4,5–7 × 3,5–5 µm. Chlamydosporen fehlend oder sehr selten. Zygosporien sphärisch bis leicht komprimiert, bis zu 100 µm, mit sternförmigen Stacheln, rötlich-braun bis dunkelbraun. Suspensoren gleichartig bis leicht ungleich. Heterothallisch.

Cunninghamella bertholletiae

- Kolonie: Raumgreifendes Wachstum bis 45 °C, reichlich watteartiges Myzel, gelblich-braun bis grau.
- Mikroskopisch: Sporangioophoren aufrecht, an der Spitze mit einem Wirtel kurzer, lateraler Zweige. Jeder Zweig endet mit einem Vesikel, bis zu 40 µm, das auf seiner gesamten Oberfläche 1-sporige Sporangien trägt. Sporangioophoren sphärisch bis

oval, 7–11 µm, glattwandig, gelegentlich fein stachelig. Zygosporien sphärisch, 25–55 µm, bräunlich, mit stumpfen Vorsprüngen. Heterothallisch.

Saksenaea vasiformis

- Kolonie: Rasch wachsend, grau. Temperaturmaximum 44 °C.
- Mikroskopisch: Sporangiothoren einzeln, unverzweigt, 25–60 × 6–9 µm, mit dichotom verzweigten, dunkel pigmentierten Rhizoiden. Sporangien einzeln, endständig, flaschenförmig, bis zu 50 µm lang, Basis bis zu 20 µm breit, viele Sporen enthaltend. Columella halbkugelförmig, 11–15 µm. Sporangiosporien glattwandig, elliptisch bis zylindrisch, 3–4 × 1,5–2 µm.

Genom

Für die humanpathogenen Zygomyceten sind die Sequenzen der ribosomalen Gene bekannt. Auf deren Basis kann eine molekulare Identifizierung erfolgen. Bei einer ganzen Reihe von Zygomyceten sind zudem Proteinsequenzen für diverse Enzyme bekannt.

Vermehrung

In vitro zeichnen sich alle Mucorales durch extrem rasches Wachstum aus (Thallusgröße > 1 cm in 24 h).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Aufgrund ihrer weiten Verbreitung in der Natur und ihrer fehlenden Pathogenität für gesunde Menschen wurden sämtliche Zygomyceten von der Berufsgenossenschaft Chemie in die Risikoklasse 1 eingestuft. De Hoog stellte auf der Basis einer anderen Definition der Biosafety Levels alle Zygomyceten, von denen gesicherte humane Fälle publiziert wurden, in die Klasse 2. Sezernierte alkalische Phosphatasen wurden nachgewiesen. Deren Bedeutung als Pathogenitätsfaktoren ist unklar.

Erkrankung

Zygomycose

Synonym(e)

Mucormycose.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeiten der humanen Zygomycosen sind unbekannt.

Leitsymptome

Nekrosenbildungen, Gefäßaffinität, chronischer, therapieresistenter Verlauf.

Symptome

Humane Erkrankungen durch Zygomyceten der Ordnung Mucorales: Rhinocerebrale, pulmonale, gastrointestinale, kutane und disseminierte Zygomycosen. Rhinocerebrale Zygomycose: Häufigste Form der Er-

krankung bei schlecht eingestellten Diabetikern mit *Rhizopus oryzae* (*arrhizus*) als häufigstem Erreger.

Pulmonale Zygomycose: Klinisches Bild sehr variabel. Grundleiden zumeist Leukosen.

Gastrointestinale Zygomycose: Bei Menschen sehr selten, Symptome variabel.

Kutane Zygomycose: Läsionen unspezifisch, zentrale Nekrosen. Bei Verbrennungspatienten.

Pathophysiologie

► Pathogenität.

Immunantwort

Es werden spezifische Antikörper gebildet, deren IgG-Anteil nach ausgeheilten Zygomycosen lange persistiert.

Differenzialdiagnose

Invasive pulmonale Aspergillose, Fusariose, Pseudallescheriose.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Abstrich, Gewebe.

Diagnostische Verfahren

Rhinocerebraler Befall bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus legt die Verdachtsdiagnose einer Zygomycose nahe. Das histologische Bild erlaubt zumeist die Diagnose Zygomycose (siehe Morphologie). Die Anzucht mit Art diagnose gelingt in ca. 10 % der Fälle. Es gibt keine kommerziellen serologischen Tests.

Befund / Interpretation

Aufgrund des mikroskopischen/histologischen Befundes.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Chirurgische Therapie und/oder Amphotericin B in höchstmöglicher Dosierung über mindestens 6 Wochen. Die Heilungsrate liegt bei 10 %. Bei pulmonalen und viszeralen Zygomycosen wurden in Einzelfällen Therapieerfolge mit Itraconazol und Posaconazol beschrieben.

Resistenz

Alle Mucorales sind gegen alle bekannten Antimykotika, ausgenommen Amphotericin B, resistent.

Epidemiologie

Verbreitung

Insgesamt sind die Zygomycosen die seltensten in Mitteleuropa einheimischen Mykosen. Am häufigsten ist die rhinocerebrale Form, zunehmend häufiger werden die pulmonalen und anderen Formen bei granulopenischen Patienten beobachtet.

Wirtsbereich / Reservoir

Schimmelpilze der Ordnung Mucorales sind in der Natur weit verbreitet und leben von abgestorbenem, organischem Material.

Risikogruppen

Rhinozerebrale Zygomycose: Schlecht eingestellte Diabetiker.

Pulmonale, gastrointestinale und disseminierte Zygomycosen: Leukämiker, Patienten mit Eisen-Überladung (oft unter Desferoxamin-Therapie).

Primär kutane Zygomycosen: Verbrennungspatienten.

Transmission / Vektoren

Inhalation konidienhaltiger Luft.

Prävention / Impfstoffe

Hochrisikopatienten wie Knochenmarkstransplantations-Patienten sollten sporangiosporenfreie Luft atmen (Raumluft-Filter) und sich mit sporenfreien Nahrungsmitteln ernähren.

Vermeidung diabetischer Ketoazidosen.

Vermeidung von Eisen-Überladung.

Ausbruchmanagement

Die Erkrankung ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für die Zygomycose in Deutschland keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Centraalbureau voor Schimmelcultures, PO Box 85167, NL-3508 AD Utrecht, The Netherlands. Phone: +31-30-2122600, fax +31-30-2512097, E-Mail: info@cbs.knaw.nl

Web-Adressen

- DoctorFungus Corporation: <http://www.doctorfungus.org>
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, Niederlande: <http://www.cbs.knaw.nl>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, Zygomycota, pp 58–124
2. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ (2000) Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev 13:236–301
3. Richardson MD, Koukila-Kähkölä P (2007) Rhizopus, Rhizomucor, Absidia, and other agents of systemic and subcutaneous zygomycoses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology, vol 2, 9th edn. ASM Press, Washington DC, Chapter 122
4. Rüchel R (2009) Zygomyceten. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 696–704
5. Spellberg B, Edwards Jr. J, Ibrahim A (2005) Novel per-

spectives on mucormycosis: Pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev 18:556–569

Mucormycose

- ▶ Mucorales

Multizentrisches Castleman-Lymphom

- ▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

Mumps

- ▶ Mumpsvirus

Mumpsvirus

STEPHAN BECKER, HANS-DIETER KLENK

Erreger**Erregerspezies**

Mumpsvirus

Taxonomie

Mumpsvirus gehört zur Familie *Paramyxoviridae*, Subfamilie *Paramyxovirinae*, Genus *Rubulavirus*. Es ist nur ein Serotyp bekannt. Jedoch gibt es unterschiedliche Genotypen (A–L), die sich in verschiedenen Eigenschaften, z. B. in der Neurovirulenz, voneinander unterscheiden. In Europa kommen vorwiegend die Genotypen C–E, G und H vor.

Historie

Mumps (Ziegenpeter) ist seit dem Altertum als Krankheit bekannt. Die Virusgenese wurde zum ersten Mal in den 1930er Jahren klar nachgewiesen.

Morphologie

Die Viruspartikel sind pleomorph mit einem Durchmesser von 100–600 nm. Sie besitzen eine Hülle mit Glykoproteinspikes, die während der Virusknospung an der Plasmamembran der Wirtszelle gebildet wird, und ein helikales Nukleokapsid. Die Länge des Nukleokapsids kann 1.000 nm erreichen.

Genom

Das Virusgenom besteht aus unsegmentierter, linearer, einzelsträngiger RNA mit negativer Polarität. Es hat eine Länge von etwa 15.000 Nukleotiden und kodiert in der Reihenfolge der einzelnen Gene für das Nukleokapsidprotein NP, das Nukleokapsid-assoziierte Phosphoprotein P, das Membran-assoziierte M-Protein, das für Viruspenetration und Riesenzellbildung verantwortliche Fusionsglykoprotein F, welches durch zelluläre Proteasen proteolytisch aktiviert wird, das

Transmembranprotein SH, das für Rezeptorbindung und Rezeptorzerstörung verantwortliche Hämagglutinin-Neuraminidase-Glykoprotein HN sowie das Polymeraseprotein L. Innerhalb des P-Gens wird zusätzlich das V-Protein kodiert, welches Interferon-antagonistische Funktionen besitzt.

Erkrankung

Mumps

Synonym(e)

Ziegenpeter.

Inkubationszeit

18 Tage (Varianz 2–4 Wochen).

Leitsymptome

Parotisschwellung, Fieber, Kopfschmerz, Bauchschmerzen.

Symptome

Das klassische Bild einer Mumpsinfektion manifestiert sich in einer fieberhaften Parotitis, die einseitig oder beidseitig auftreten kann. Ein Drittel aller Mumpsinfektionen verläuft subklinisch. Das Spektrum der Komplikationen ist breit. Hierzu gehört beim männlichen Geschlecht die Orchitis, die nach der Pubertät ein- oder beidseitig auftritt und zur Sterilität führen kann. Bei weiblichen Patienten kommt es in ca. 15 % der Fälle zu einer Mastitis. Relativ häufig ist eine seröse Meningitis, seltener eine Meningoenzephalitis. Eine weitere wichtige Komplikation ist die Pankreatitis. Andere Organe, die befallen werden können, sind Nebenhoden, Prostata, Ovarien, Leber, Milz, Schilddrüse, Nieren, Labyrinth, Augen, Thymus, Herz, Brustdrüsen, Lunge, Knochenmark und Gelenke. Bemerkenswert ist, dass alle Komplikationen auch ohne manifeste Parotitis auftreten können.

Pathophysiologie

Die Mumpsvirusinfektion führt in den Zielzellen von Speicheldrüse, Pankreas, Testes, Ovarien und anderen Drüsen zur Zerstörung der Wirtszellen. Die induzierte Immunreaktion löst eine Entzündungsreaktion aus, begleitet von einer Schwellung der Organe und Zelldegeneration.

Immunantwort

Im Infektionsverlauf werden IgM-, IgA- und IgG-Antikörper gebildet. IgM-Antikörper sind 2–4 Tage nach Symptomanifestation nachweisbar. Die Mumpsinfektion hinterlässt eine lebenslange Immunität, während die maternalen Antikörper einen Immunschutz von 6–8 Monaten verleihen.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind andere Parotitiden im Zusammenhang mit Leukämien, Tumoren oder der infektiösen Mononukleose abzugrenzen.

Diagnostik

Beim klassischen Verlauf mit Parotitis wird die Diagnose klinisch gestellt.

Untersuchungsmaterial

Die Virusisolierung gelingt während der akuten Infektionsphase aus Rachenabstrich (4–5 Tage), Liquor oder Urin (bis 2 Wochen).

Diagnostische Verfahren

Zur Virusanzucht werden Gewebekulturzellen (Verozellen) oder Hühnerembryonen verwendet. Routinemäßig wird zum Nachweis des Erregers die PCR eingesetzt. Während der Erkrankung kommt es zur Bildung von komplementbindenden, hämagglutinationshemmenden und neutralisierenden Antikörpern, die mit den entsprechenden Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden können. Außerdem lassen sich mumpsspezifische IgM- und IgG-Antikörper mit dem ELISA-Test nachweisen.

Befund / Interpretation

Die Infektion ist in der Regel wegen des charakteristischen Krankheitsbildes nicht zu übersehen. Besondere Aufmerksamkeit ist jedoch bei Pankreatitis und anderen Komplikationen angezeigt, die ohne Parotitis auftreten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine spezifische Therapie existiert nicht. Die Gabe von Hyperimmunseren, die früher z. B. bei Orchitiden verabreicht wurden, sollte wegen fehlender nachgewiesener spezifischer Wirkung vermieden werden. Im Allgemeinen wird sich die Behandlung bei Komplikationen auf symptomatische Maßnahmen beschränken.

Epidemiologie

Verbreitung

Mumps ist eine klassische Kinderkrankheit, die zu lebenslanger Immunität führt. Reinfektionen sind äußerst selten. Zu beachten ist jedoch, dass das Mumpsvirus weniger kontagiös als andere Paramyxoviren ist. Es kommt deswegen im Kindesalter nur zu einer unvollständigen Durchseuchung, sodass späte Erstinfektionen nicht selten sind. Mumpsinfektionen treten während des ganzen Jahres, jedoch gehäuft im Winter und Frühjahr auf.

Wirtsbereich / Reservoir

Als natürlicher Wirt ist nur der Mensch bekannt.

Risikogruppen

Die Risikogruppen umfassen in ungeimpften Populationen hauptsächlich Kinder und Jugendliche bis 15 Jahre sowie geimpfte Personen mit geringer Immunität.

Transmission / Vektoren

Das Virus wird durch Personenkontakt und Tröpfchen

cheninfektion übertragen. Infektiöses Virus ist bereits 5 Tage vor Beginn der klassischen Symptome und noch eine Woche nach Krankheitsbeginn im Speichel nachweisbar.

Prävention / Impfstoffe

Zur Immunisierung stehen eine Lebendvakzine und eine Totvakzine zur Verfügung. Am gebräuchlichsten ist die Lebendvakzine, die bei 90–95 % der Impflinge zum Schutz gegen eine Infektion führt.

Ausbruchsmangement

Eine Isolierung Erkrankter von Gemeinschaftseinrichtungen bis zum Abklingen der klinischen Symptomatik, frühestens jedoch 9 Tage nach Krankheitsmanifestation ist anzuraten. Eine postexpositionelle Impfung im Sinne einer Riegelungsimpfung ist möglich.

Meldepflicht

Nach dem IfSG besteht keine Meldepflicht. Eine länderspezifische Meldepflicht liegt für Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen vor.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Masern, Mumps, Röteln am Robert-Koch-Institut, Frau PD Dr. A. Mankertz, Nordufer 20, 13353 Berlin, Tel.: 030/18754-2516; -2308, Fax: 030/18754-2598, E-mail: mankertza@rki.de

Web-Adressen

- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (<http://www.dvv-ev.de>)
- Gesellschaft für Virologie e.V. (<http://www.g-f-v.org>)

Schlüsselliteratur

1. Carbone KM, Rubin S (2007) Mumps virus. *Fields Virology*, 5th edn. Lippincott-Raven, New York, pp 1409–1448
2. Tidona CA, Darai G (eds) (2011) *The Springer Index of Viruses*. Springer Berlin, Heidelberg, New York

Murray-Valley-Enzephalitis-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Murutucu-Virus

- ▶ Bunyaviren

Mycobacterium leprae

MICHAELA HANDERMANN

Erreger

Synonym(e)

Leprabakterium, Leprabazillus, Hansen-Bazillus.

Erregerspezies

Mycobacterium leprae

Taxonomie

M. leprae zählt zum Genus *Mycobacterium* in der Familie *Mycobacteriaceae* und der Ordnung *Actinomycetales*.

Historie

Die Lepra zählt zu den ältesten menschlichen Erkrankungen. Hinweise mit entsprechenden Verhaltensmaßnahmen finden sich bereits in frühesten chinesischen, indischen und ägyptischen Schriften sowie im Alten Testament. Den Ursprung der Lepra vermutet man in Indien oder Afrika, von wo aus die Erkrankung mit der Armee Alexanders des Großen nach Europa eingeschleppt worden sein könnte.

1873 gelang Gerhard H. Armauer Hansen die Erstbeschreibung des Erregers *Mycobacterium leprae*. Über Jahrhunderte bestand die Therapie der Lepra in der Isolation und symptomatischen Behandlung bis Faget 1941 erstmals Sulfonamide zur Behandlung einsetzte. 1947 standardisierte Dapson die Therapie mit 4,4'-Sulfonyldianilin (Dapson). Schließlich wurden 1962 Clofazimin und 1971 Rifampicin als grundlegende Chemotherapeutika etabliert. Die Kombinationstherapie dieser drei Antibiotika wird seit 1981 von der WHO als Standardtherapie empfohlen.

Morphologie

Unbewegliche, säurefeste, grampositive Stäbchen.

Genom

Das DNA-Genom umfasst 3.268.203 bp (Genom-Accession-Nummer AL450380) mit 1.604 Protein-kodierenden Genen und 1.116 Pseudogenen. 1.400 der kodierenden Gene sind identisch mit entsprechenden Genen des Tuberkuloseerregers *Mycobacterium tuberculosis*, der jedoch insgesamt ca. 4.000 Gene besitzt. Das *M. leprae* Genom hat demnach im Laufe der Evolution eine dramatische Genreduktion erfahren, die in diesem Ausmaß für keinen anderen Organismus beschrieben ist.

Vermehrung

Die Vermehrung erfolgt obligat intrazellulär bei Temperaturen unter 36 °C und einer Generationszeit von 12–14 Tagen. Außerhalb des menschlichen Körpers kann der Erreger bis zu 10 Tage überleben. Tierexperimentell ist die Vermehrung in Mäusepfoten und im Neunbindengürteltier (Armadillo) (Körpertemperatur von 32 °C) etabliert. Die *In-vitro* Vermehrung ist bis heute nicht möglich.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität wird durch die zelluläre Immunkompetenz des Wirtes determiniert. Sie übt die Kontrolle über den Erreger aus und bestimmt das Krank-

heitsbild, das zwischen latenten und apparenten sowie nicht kontagiösen und kontagiösen Infektionen variiert.

Erkrankung

Lepra

Synonym(e)

Hansen-Krankheit, Morbus Hansen, Hansenosis, Aussatz.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt bis zu 30 Jahre.

Leitsymptome

Hautläsionen, Nervenläsionen.

Symptome

Die meisten Leprainfektionen verlaufen klinisch inapparent und sind selbstlimitierend. Die Lepra imponiert als chronische Infektion der Haut und der peripheren Nerven. Nach WHO-Richtlinien unterscheidet man zwischen paucibazillärer Lepra, einem erregerarmen Stadium und multibazillärer Lepra, einem erregerreichen Stadium.

Nach Ridley und Jopling werden nach der morphologischen Manifestation 5 Leprastadien unterschieden. Die tuberkuloide Lepra (TT) entwickelt sich bei starker zellulärer Immunabwehr. Sie ist gekennzeichnet durch wenige, scharf abgegrenzte, asymmetrisch verteilte, hypopigmentierte, oft am Rand papulös erhabene, sensibilitätsgestörte Hautläsionen. Die peripheren Nerven sind tastbar verdickt. Die TT ist oft selbstlimitierend, spontane Remissionen sind häufig, die Prognose ist günstig.

Die lepromatöse Lepra (LL) manifestiert sich bei schwacher Immunkompetenz und erlaubt die nahezu ungebremste Bakterienvermehrung. Die Kontagiosität ist von allen Lepraformen am höchsten. Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch multiple, beidseitig, symmetrisch disseminierte makulo-papulöse Läsionen der Haut und scharf begrenzte, millimeter- bis zentimetergroße knotig-flächige Hautinfiltrationen (Leprome), insbesondere im Gesichtsbereich. Typisch ist die „Facies leonina“. Die Nervenbeteiligung ist oft gering. Daneben gibt es Übergangsformen. Man unterscheidet zwischen der Borderline-tuberkuloiden Lepra (BT), der Borderline-Lepra (BB) und der Borderline-lepromatösen Lepra (BL). Eine Sonderform ist die Lepra indeterminata, eine Frühform mit nur einer bzw. einzelnen hypopigmentierten makulösen Hautläsionen und fehlender Nervenbeteiligung. Spontanremissionen sind möglich, auch die Weiterentwicklung zur LL, seltener zur TT.

Aufgrund der niedrigen Vermehrungstemperatur von *M. leprae* ist der Befall der Akren und der peripheren Nerven charakteristisch. Außer zu Sensibilitätsstörungen im Bereich des vegetativen und sensiblen Nervensystems kann es durch das Anschwellen der Nerven

zur Kompression der versorgenden Gefäße sowie an anatomischen Engstellen kommen. Die resultierenden Sensibilitätsstörungen betreffen den Tastsinn, das Schmerz- und Temperaturempfinden, auch die Schweiß- und Talgabscheidung und können im kompletten Verlust sensorischer und motorischer Funktionen enden. Typisch sind Facialisparesie mit Lagophthalmus, Ulnarisparesie mit Krallenhand, Medianusparesie mit Schwurhand, Radialisparese mit Fallhand und Peronäusparesie mit Fußheberschwäche. Mit Sensibilitätsstörungen und Anästhesien einher geht ein erhöhtes Verletzungsrisiko. Die Wunden infizieren sich leicht, es entwickeln sich Abszesse und Nekrosen, welche aufgrund des fehlenden Schmerzempfindens progredient fortschreiten und mit Gliedmaßenverlust und Verstümmelungen enden.

Darüber hinaus sind schwerwiegende ophthalmologische Komplikationen wie interstitielle Keratitis und Uveitis bis hin zur völligen Erblindung von herausragender klinischer Bedeutung. Charakteristisch sind der Befall des knöchernen Nasenskeletts und anderer Skeletteile (z. B. Hände und Füße), oft mit der Folge spontaner Amputationen. Alopezie von Wimpern, Augenbrauen und Kopfhaut ist häufig. Auch eine Larynxbeteiligung, Nierenschäden sowie Hodenatrophie stellen Komplikationen dar.

Im Verlaufe der Infektion stellt sich ein spezifisches immunologisches Gleichgewicht zwischen Wirt und Erreger ein. Jede Verschiebung dieses immunologischen Gleichgewichts, etwa unter Chemotherapie oder bei einer Schwangerschaft, induziert so genannte Lepra-Reaktionen. Die Typ-1-Reaktionen („reversal reaction“) werden durch eine Verstärkung der zellvermittelten Immunität ausgelöst, häufig 2–12 Monate nach Beginn der Chemotherapie. Sie beginnen plötzlich ohne Prodromalstadium meistens bei Borderline-Lepra. Sie stellen sich mit deutlicher Rötung und Schwellung der Hautläsionen und mit schmerzhaften peripheren Neuritiden dar. Die Typ-2 Reaktionen (Erythema nodosum leprosum) treten insbesondere bei Patienten der lepromatösen Lepra und auch der Borderline-Lepra infolge einer übermäßigen Antigen-Antikörper Komplexbildung auf, gehäuft im zweiten bis sechsten Halbjahr nach Beginn der Chemotherapie. Bei allgemeinem Krankheitsgefühl und klassischem leprösen Fieber kommt es zur Ausbildung von schmerzhaften Hautknoten, Polyneuritiden, Arthritis, Myositis, Pannikulitis, Lymphadenitis, Episkleritis, Uveitis oder Orchitis.

Pathophysiologie

M. leprae zeigt einen Tropismus für Makrophagen und Schwann'sche Zellen. Aufgrund der Vermehrungstemperatur von unter 36 °C sind hauptsächlich die Haut, die peripheren Nerven sowie Skelettanteile rumpferner Körperregionen betroffen. Das Ausmaß der Gewebeschädigung geht einher mit der Immunkompetenz des Wirtes und der Bakterienlast der Zelle.

Immunantwort

Im Verlauf der Infektion entwickelt sich unter Granulombildung eine spezifische T-Zellvermittelte Immunantwort.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommen unklare Hautläsionen, Kollagenosen, Vaskulitiden, Sarkoidose, Hauttuberkulose oder Infektionen durch andere Mykobakterien in Betracht. Bezüglich der Nervenbeteiligung müssen andere Neuritiden, Alkoholneuritis, Diabetes mellitus, Lues sowie Nervenkompressionen durch Traumata oder Tumore ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus sind ätiologisch unklare Augenerkrankungen wie Keratitis, Uveitis und Episkleritis sowie parainfektöse Veränderungen bei HIV, Herpes zoster, Toxoplasmose, kutanes T-Zelllymphom und Immundefekte mit granulomatöser Entzündung differenzialdiagnostisch von der Lepra abzugrenzen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Hautskarifizierungen, Hautbiopsien, Nervenbiopsien.

Diagnostische Verfahren

Die Lepradiagnose wird vorwiegend anhand der klinischen Symptomatik und der Anamnese (Herkunftsland, Aufenthalt in Endemiegebieten) erhoben. Labor-diagnostisch ist der direkte mikroskopische Erregernachweis aus Hautskarifizierungen, Haut- und Nervenbiopsien unter Färbung nach Ziehl-Neelsen möglich. Der Lepromintest misst die zellvermittelte Immunabwehr nach intradermaler Injektion einer standardisierten Lösung hitzegetöteter Lepraerreger (Lepromin). Serologisch werden spezifische Antikörper gegen das PGL-I-Antigen der bakteriellen Zellwand im ELISA (PGL-I-Test) nachgewiesen. Die Polymerasekettenreaktion (PCR) erlaubt den bakteriellen DNA Nachweis.

Befund / Interpretation

Bei der histopathologische Gewebeuntersuchung sind bei LL Aggregate säurefester Stäbchen darstellbar. Die TT zeigt sich mit verkäsenden Granulomen, die aus epithelialen Zellen, Lymphozyten und Langhans-Riesenzellen bestehen. Bei BL sind Merkmale sowohl der LL als auch der TT vorhanden, während die Lepra indeterminata durch diffuse histiozytäre und mäßige lymphozytäre Infiltrationen auffällt. Ein positiver Lepromintest zeigt sich nach Wochen durch die Entwicklung eines Erythems von über 3 mm Durchmesser (Mitsuda-Reaktion). Sowohl bei LL und Borderline-Lepra als auch nach durchlaufener Infektion fällt der Test aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität oft negativ aus. Gleiches gilt für den PGL-I-Test bei TT bzw. paucibazillärer Lepra. Die PCR ist die sensitivste diagnostische Methode, da auch klinisch inapparente Infektionen detektiert werden können.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Das von der WHO empfohlene Therapiekonzept sieht eine Kombinations-Chemotherapie (Multidrugtherapy, MDT) mit Rifampicin, Clofazimin und Dapson vor. Die Prognose für eine vollständige Heilung ist bei rechtzeitiger Diagnose und stadiengerechter, konsequenter Therapie sehr günstig.

Bei der paucibazillären Lepra wird eine Medikation mit monatlicher Gabe von 600 mg Rifampicin und täglicher Verabreichung von 100 mg Dapson jeweils über 6 Monate empfohlen. Das Therapieschema bei multibazillärer Lepra sieht eine monatliche Gabe von 600 mg Rifampicin, täglich 100 mg Dapson und 50 mg Clofazimin sowie zusätzlich monatlich 300 mg Clofazimin bei einer Therapiedauer von 12 Monaten vor. Bei der Single Skin Lesion wird einmalig 600 mg Rifampicin, 400 mg Ofloxacin und 50 mg Minocyclin verabreicht.

Lepra-Reaktionen werden mit Prednisolon behandelt. In Abhängigkeit vom Körpergewicht beträgt die Maximaldosis Prednisolon 60 mg täglich. Die Clofazimin-Gabe kann zusätzlich auf täglich 200–300 mg erhöht werden. Bei Typ-2-Reaktionen ist die Gabe von 300 mg Thalidomid täglich sehr effektiv, wegen der Nebenwirkungen jedoch durchaus umstritten. Nach Abschluss der Therapie müssen die Patienten regelmäßig über einen längeren Zeitraum nachkontrolliert werden, um das Auftreten von Rezidiven und Lepraereaktionen frühzeitig abfangen zu können.

Darüber hinaus ist die fachärztliche Behandlung der Begleiterkrankungen wie Neuritiden und Augenerkrankungen indiziert. Zur Prävention von Lähmungen ist eine Physiotherapie paretischer oder kontrakter Gliedmaßen einschließlich der Augenmuskulatur angeraten. Eine wichtige Rolle spielt die plastische Chirurgie. Durch rechtzeitige chirurgische Dekompression bei progredienter Affektion der Nerven können Spätfolgen verhindert bzw. Langzeitschäden rekonstruiert werden. Generell haben Maßnahmen und Schulungen zur Vermeidung von Gefahrenquellen für Bagatellverletzungen im täglichen Leben einen hohen Stellenwert. Auch sind eine intensive psychologische Betreuung und entsprechende Unterstützungsprojekte für eine sozio-ökonomische Reintegration der Patienten enorm wichtig.

Resistenz

Seit 1960 sind Resistenzen gegen Dapson bekannt, was die Einführung einer Kombinations-Chemotherapie notwendig machte. Multiresistenzen kommen bisher nur selten vor.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Lepra ist vor allem in tropischen und subtropischen Ländern West- und Zentralafrikas, Südasiens

und Lateinamerikas verbreitet. Die höchsten Endemieraten weisen Angola, Brasilien, die Zentralafrikanische Republik, Kongo, Indien, Madagaskar, Mosambik, Nepal und Tansania auf. Laut WHO lag die globale Prävalenz zu Beginn des Jahres 2009 bei 213.036 Fällen. Die jährliche Inzidenz beträgt ca. 250.000 Fälle (► Abb. 1).

Wirtsbereich / Reservoir

Als Erregerreservoir gilt nach wie vor der Mensch. Mittlerweile konnte *M. leprae* auch in wild lebenden Gürteltieren (*Dasyus novemcinctus*) nachgewiesen werden. Untersuchungen konnten darüber hinaus belegen, dass der Erreger auch außerhalb des Körpers mehrere Stunden bis Tage überlebensfähig ist, so dass auch ein Umweltreservoir, etwa kontaminierte Kleidung, als Erregerreservoir diskutiert wird.

Risikogruppen

Menschen, die über einen längeren Zeitraum engen Kontakt zu akut Erkrankten haben. Betroffen sind alle Altersgruppen, Männer erkranken häufiger als Frauen.

Transmission / Vektoren

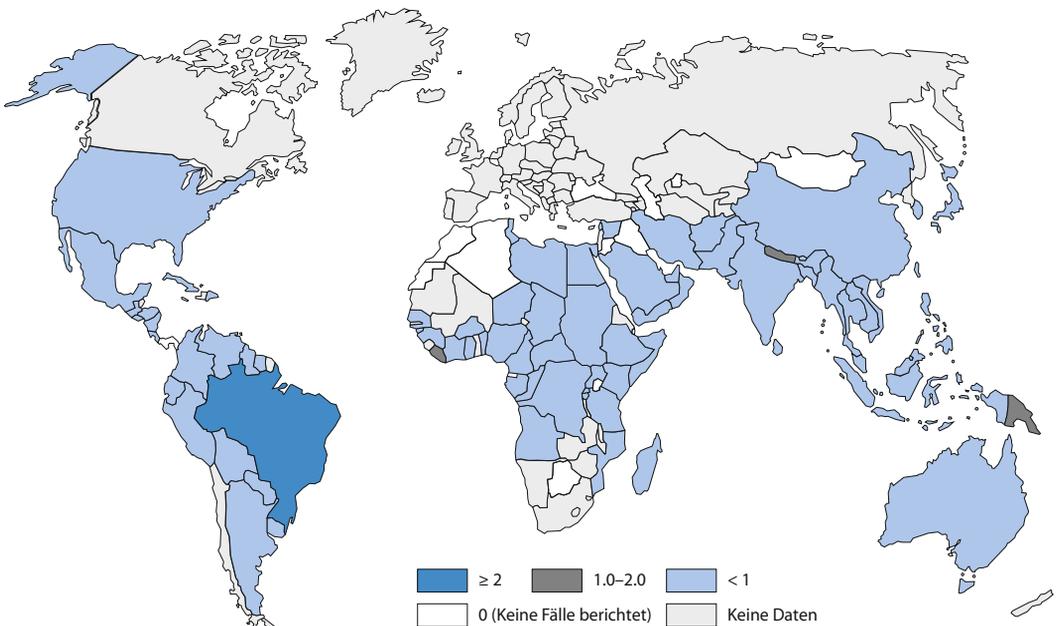
Eine Übertragung durch Tröpfcheninfektion aus Nasensekret und Wundsekret ist wahrscheinlich. Die Eintrittspforte in den Körper ist unbekannt. Studien sprechen für den respiratorischen Trakt, Infektionen über Hautverletzungen können nicht ausgeschlossen werden. Die Kontagiosität der Lepra ist gering. Eine hohe Erregerdichte beim Leprakranken sowie der

enge Kontakt mit infizierten Personen über einen längeren Zeitraum begünstigen eine Transmission. Ob die Transmission schließlich zur Infektion führt, wird von der individuellen Immunkompetenz beeinflusst, die außer von genetischen Faktoren auch von Umweltfaktoren, z. B. dem Ernährungszustand und der sozioökonomischen Situation geprägt ist.

Prävention / Impfstoffe

Die frühzeitige Diagnose und die umgehende sachgerechte Therapie stellen die wesentlichsten präventiven Maßnahmen dar. Hierzu sind Massen- und Reihenuntersuchungen in Endemiegebieten ebenso wichtig wie systematische Vorsorgeuntersuchungen bei Kontaktpersonen, vor allem von Neuinfizierten. Grundsätzlich sollte der enge Kontakt mit Infizierten über einen längeren Zeitraum vermieden werden. Auch sind eine Verbesserung des allgemeinen Lebensstandards und gezielte Gesundheitsaufklärung von Patienten und Allgemeinbevölkerung, eine adäquate medizinische Infrastruktur, gut ausgebildetes medizinisches Personal entscheidende präventive Maßnahmen. WHO und Leprahilfswerke haben auf internationaler Ebene entsprechende Programme entwickelt, die langfristig die Eradikation der Lepra zum Ziel haben.

Eine Schutzimpfung gegen Lepra existiert nicht. Regional variierend scheint die Impfung mit dem BCG-Impfstoff gegen Tuberkulose auch die Entstehung einer manifesten Lepraerkrankung zu reduzieren bzw. eine Verschiebung zu mehr paucibazillären Verläufen zu erzielen.



■ Abb. 1. Lepra-Prävalenzdaten (WHO-Bericht Januar 2009; Angaben in Fällen je 10.000 Einwohner)

Ausbruchmanagement

Bei lepromatöser Lepra mit offenen Hautläsionen wird im Krankenhaus die Isolierung in Einzelzimmern empfohlen. Das Tragen entsprechender Schutzkleidung sollte selbstverständlich sein. Mundschutz oder spezifische Desinfektionsmaßnahmen sind nicht erforderlich. Grundsätzlich sollte unverzüglich mit der medikamentösen Therapie begonnen werden.

Meldepflicht

Nach § 7 Abs. 1 des Infektionsschutzgesetzes namentliche Meldepflicht des direkten oder indirekten Nachweises von *M. leprae* soweit dieser auf eine akute Infektion hinweist.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg, Tel: 040/42818-401, Fax: 040/428-400, Email: Labordiagnostik@bni-hamburg.de

Web-Adressen

- WHO: <http://www.who.int/lep/>
- Deutsche Lepra- und Tuberkulosehilfe e.V.: <http://www.dahw.de/lepra-tuberkulose-buruli>

Schlüsselliteratur

1. Britton WJ, Lockwood DN (2004) Leprosy. Lancet 363:1209–1219

Mycoplasma fermentans

- ▶ *Mycoplasma genitalium*

Mycoplasma genitalium

ENNO JACOBS

Erreger

Erregerspezies

M. genitalium

Taxonomie

Klasse: Mollicutes/Tenericutes (Prokaryonten ohne feste Zellwand);
Familie: Mycoplasmataceae; Gattung (Genus): Mycoplasma

Historie

M. genitalium wurde erstmals 1981 aus Material einer nicht-gonorrhoeischen Urethritis angezüchtet und 1983 benannt.

Morphologie

M. genitalium ist in seiner filamentösen Zellform von *M. pneumoniae* (▶ dort) nicht zu unterscheiden und

weist ebenso ein Gleiten nach Kontakt mit festen Oberflächen auf.

Genom

Das Genom von *M. genitalium* wurde von Fraser und Mitarbeiter bereits 1995 kurz nach der ersten vollständigen Genomanalyse von *Hämophilus influenzae* als zweites vollständiges Genom sequenziert und veröffentlicht. Das *M.-genitalium*-Genom hat 580.073 bp und ist damit das kleinste bekannte Genom eines auf unbelebten Nährböden wachsenden Bakteriums (Accession-Nr. NC 000908). Alle 467 *M.-genitalium*-Gene finden sich auch in dem größeren Genom von *M. pneumoniae* (▶ dort), davon werden ca. 250–300 als essenziell angesehen.

Vermehrung

M. genitalium vermehrt sich im Urogenitaltrakt des Menschen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. genitalium wurde sowohl bei Patienten mit nicht-gonorrhoeischer Urethritis als auch bei beschwerdefreien Probanden nachgewiesen, sodass die Bakterien zu den Opportunisten zu zählen sind, die unter bisher noch ungeklärten Umständen (Immunsuppression oder Ersterkrankung) sich verstärkt vermehren können und dann Entzündungen im Urogenitaltrakt auslösen oder unterhalten können. Von möglichen Pathogenitätsfaktoren ist bisher nur ein Adhäsion von 140 kDa bekannt (MgPa). Abzugrenzen von *M. genitalium* sind zwei weitere sehr selten isolierte Mykoplasmaspezies aus dem Urogenitaltrakt. *M. penetrans* wird in Zusammenhang mit Nephropathien bei Immunsupprimierten bzw. AIDS-Patienten gebracht, *M. fermentans* wird im Zusammenhang mit dem „Chronic fatigue syndrome“ diskutiert. Möglicherweise haben alle drei Mykoplasmaspezies nur bei immunsupprimierten Patienten eine Chance den Urogenitaltrakt zu besiedeln und zu sich zu vermehren.

Erkrankung

Eine Beteiligung von *M. genitalium* an der Pathogenese von Genitalinfekten (nicht-gonorrhoeische Urethritis, Salpingitis usw.) wird aufgrund mehrfacher Isolierungen und von PCR-Ergebnissen diskutiert.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Erststrahlurin, Abstriche aus dem Urogenitaltrakt.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnostik ist derzeit mit kulturellen Verfahren in flüssigem Medium oder auf Zellkulturen aufgrund der über Wochen benötigten Anzucht unsicher. Wenn *M. genitalium* nachgewiesen werden soll, ist die PCR am besten geeignet. Serologisch bestehen Kreuzreaktionen mit *M. pneumoniae*-Antigengemeinschaften;

kommerzielle Tests mit spezifischen Antigenen sind nicht erhältlich.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Tetrazykline, Makrolide und Fluorochinolone sind wirksam.

Resistenz

Bisher nicht bekannt.

Epidemiologie

Wirtsbereich / Reservoir

Bisher ist ausschließlich der menschliche Urogenitaltrakt als Reservoir identifiziert worden.

Risikogruppen

Vermehrtes Vorkommen bei Hetero-, Homosexuellen und HIV-Patienten wird berichtet.

Transmission / Vektoren

M. genitalium wird durch Sexualkontakt übertragen.

Prävention / Impfstoffe

Kondome.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Mykoplasmen, Prof. Dr. med. Enno Jacobs, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Medizinische Fakultät der TU-Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Enno.Jacobs@tu-dresden.de

Web-Adressen

- www.rki.de

Schlüsselliteratur

1. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller UA, Lendry UL (2007) Manuel of clinical microbiology Vol.1, ASM Press Washington DC
2. Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (2009) Mikrobiologische Diagnostik. 2. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart

Mycoplasma hominis

ENNO JACOBS

Erreger

Erregerspezies

M. hominis

Taxonomie

Klasse: Mollicutes/Tenericutes (Prokaryonten ohne feste Zellwand);

Familie: Mycoplasmataceae; Gattung (Genus): Mycoplasma

Historie

M. hominis ist vermutlich die erste vom Menschen isolierte Mycoplasma-Art (Dienes und Edsall 1937), angezüchtet aus Abzessmaterial einer Bartholinitis. Endgültige Namensgebung erst 1955.

Morphologie

M. hominis wächst in flüssigem Medium pleomorph in kokkoiden Formen, Ringen, Sternformen sowie Filamenten unterschiedlicher Länge, die zu kokkoiden Formen fragmentieren können. Die Zellen können sich aufgrund einer fehlenden glykopeptidhaltigen Zellwand reversibel verformen und der Umgebung anpassen.

Genom

Das Genom ist noch nicht vollständig sequenziert; näher untersucht sind nur einzelne Gene z. B. variabler Proteine.

Vermehrung

M. hominis vermehrt sich hauptsächlich im Urogenitaltrakt des Menschen. *M. hominis* vermehrt sich durch Zweiteilung. Das Wachstum erfolgt auf serumhaltigen Nährböden unter reduziertem Sauerstoffgehalt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Virulenzfaktoren sind nur unzureichend bekannt. Beschrieben wird ein 100-kDa-Protein (P100) sowie ein variables Adhärenz-assoziiertes Antigen (Vaa) mit Größenvariation und Phasenvariation.

Erkrankung

Urogenitaltrakt: Der untere Urogenitaltrakt ist häufig symptomlos besiedelt. *M. hominis* wird vermehrt bei der bakteriellen Vaginose gefunden. Bekannt sind klinische Infektionen des oberen Harntraktes, besonders bei Obstruktion oder instrumentellen Eingriffen. Ausgehend von der Besiedlung des unteren Genitaltraktes bei der Frau mögliche Beteiligung an der Salpingitis. Gesichert sind Chorioamnionitis, Bakteriämien nach Aborten und Geburten, Wundinfektionen im gynäkologischen Bereich, Assoziation mit Frühgeburtlichkeit. **Perinatale Infektionen:** Beim Neugeborenen treten gelegentlich Pneumonien, Meningitis und Fieber durch perinatale Infektion auf.

Extragenital werden auch beim Erwachsenen Wundinfektionen und vereinzelte Isolierungen aus dem Respirationstrakt berichtet. Meist liegen Grundleiden (Tumoren, Polyarthrit, ausgedehnte chirurgische Eingriffe) vor. Mehrfach beschrieben sind Infekte nach Nierentransplantation.

Immunantwort

Über die spezifische Immunantwort ist wenig bekannt.

Differenzialdiagnose

Besonders bei „sterilen“ Wundinfekten sollte auch an *M. hominis* gedacht werden.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Genitalabstriche, Blasenpunktat, Wundabstriche, Punktate, Blut, Liquor (Transportmedium erforderlich), respiratorisches Material von Neugeborenen.

Diagnostische Verfahren

Kultur: *M. hominis* wächst relativ schnell, schon nach ca. 2–3 Tagen (mikroaerophil oder anaerob) entstehen typische spiegelartige Kolonien auf Spezialmedien (► *M. pneumoniae*). Möglichst quantitative/semi-quantitative Kulturen anlegen. Wachstum nach 2–4 Tagen auch auf anaeroben Blutplatten (Plattenmikroskop benutzen). In der biochemischen Analyse ist die Argininspaltung positiv, Identifizierung mit spezifischem Antiserum. In Blutkulturflaschen mit Polyantiholthionat erfolgt kein Wachstum. Kommerzielle Systeme mit flüssigem Medium zeigen das Wachstum über Farbumschlag an (Argininspaltung). PCR und sonstige molekulargenetische Verfahren sind beschrieben, meist jedoch aufgrund der einfachen Kultivierung weder sinnvoll noch notwendig. Blasenpunktat, Wundabstriche, Punktate, Genitalabstriche, Blut, Liquor (ggf. Transportmedium erforderlich).

Befund / Interpretation

Da die Besiedlung des Urogenitaltraktes durch *M. hominis* weit verbreitet und auch bezüglich der Keimzahl unterschiedlich hoch ist, ist die Interpretation eines Nachweises der Bakterien aus Abstrichen des Vaginaltraktes schwierig zu interpretieren. Bei gezielten Zervixabstrichen mit Anzucht von hohen Keimzahlen oder Punktaten aus sterilen Körperkompartimenten bzw. Untersuchungsmaterial aus dem tieferen Respirationstrakt sind Nachweise klinisch von Bedeutung.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen/Resistenz**

Tetrazykline sind prinzipiell wirksam, resistente Stämme werden jedoch zunehmend isoliert, Clindamycin-Empfindlichkeit, jedoch Resistenz gegen Erythromycin und fast alle übrigen Makrolide außer Josamycin! Neure Fluorochinolone sind wirksam.

Epidemiologie**Verbreitung**

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

M. hominis ist weltweit verbreitet. Es besteht antigene Heterogenität, eine Beziehung besonderer Gruppen zur Pathogenität oder zur Geografie ist jedoch nicht bekannt. Die Besiedlung des unteren Geni-

taltraktes ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern in der Regel ohne klinische Symptome (Frauen 30–70 %, Männer 1–5 %).

Risikogruppen

Neugeborene infizierter Mütter; Immunsuppression.

Transmission / Vektoren

M. hominis wird vorwiegend sexuell übertragen, Reservoir ist der untere Genitaltrakt. Von dort aus können aufsteigende Infektionen resultieren. Übertragung auf das Neugeborene während der Geburt. Streuung in den Blutstrom, Infektion von OP-Wunden.

Prävention / Impfstoffe

Nicht erforderlich.

Ausbruchmanagement

Nicht erforderlich.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Konsiliarlaboratorium für Mykoplasmen, Prof. Dr. med. Enno Jacobs, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Medizinische Fakultät der TU-Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Enno.Jacobs@tu-dresden.de

Web-Adressen

- www.rki.de

Schlüsselliteratur

1. Adam D, Doerr HW, Link H, Lode H (2004) Die Infektiologie. Springer Verlag Berlin
2. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller UA, Lendry UL (2007) Manuel of clinical microbiology Vol.1, ASM Press Washington DC
3. Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (2009) Mikrobiologische Diagnostik. 2. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart

Mycoplasma orale

- *Mycoplasma pneumoniae*

Mycoplasma penetrans

- *Mycoplasma genitalium*

Mycoplasma pneumoniae

ENNO JACOBS

Erreger

Synonym(e)
Eaton-Agent.

Erregerspezies*M. pneumoniae***Taxonomie**

Reich: Prokaryotae; Abteilung: Tenericutes (Bakterien ohne feste Zellwand); Klasse: Mollicutes; Ordnung: Mycoplasmatales; Familie: Mycoplasmataceae; Gattung: Mycoplasma; Spezies: *Mycoplasma pneumoniae*

Historie

Bekannt als Erreger der so genannte primär atypischen Pneumonie (Eaton agent). Seit 1944 Erhaltung in Tierpassagen, 1962 Anzüchtung auf unbelebtem Nährboden durch Chanock, Hayflick und Barile, 1963 endgültige Benennung.

Morphologie

M. pneumoniae hat wie alle Mykoplasmen nur eine cholesterinhaltige Zellmembran, keine glykopeptidhaltige Zellwand, damit sind die Mykoplasmen nicht mit der Gramfärbung für die Mikroskopie sichtbar zu machen. Die Einzelzelle besteht aus einer schmalen polaren so genannten Spitzenstruktur („Tip“) mit einer Art Achsenstab, der Rest des Zellkörpers ist etwas breiter (ca. 0,3 mm) und kann je nach Lagerung der Zelle länglich oder eher rund sein. Auf festen Flächen (z. B. Glas) gleitet das Bakterium mit dem Tip voraus mit bis zu ca. 1 µm/s. Die Zellform wird durch ein Zytoskelett gehalten, der Mechanismus der Beweglichkeit ist noch unbekannt. Bei dichten Kulturen klumpen die Zellen zu Mikrokolonien („clusters“) zusammen.

Genom

Das Genom von *M. pneumoniae* besteht aus 816.394 bp (Accession-Nr. NC 000912) entsprechend 677ORF's, es enthält sämtliche Gene von *M. genitalium*. Im *M. pneumoniae*-Genom (und auch bei *M. genitalium*) fehlen die Gene für die Synthese von für Bakterien charakteristischen Zellwandbestandteilen sowie für Aminosäuren, Cholesterin, Nukleinsäurebasen, sodass die Mykoplasmen von den Nährstoffen des Wirtes abhängig sind.

Vermehrung

M. pneumoniae teilt sich, wobei jeweils die Spitzenstrukturen die Pole einer neuen Zelle markieren; die Teilungszeit liegt bei ca. 3 Stunden. Die Inkubationszeit ist mit bis zu 21 Tagen sehr lang, daher sind Infektionsketten nur schwierig zu verfolgen.

Für das Wachstum sind am besten Nährböden mit Serum (20 %, meist Pferdeserum) und Hefeextrakt geeignet, da *M. pneumoniae* nicht in der Lage ist, Aminosäuren, Cholesterin oder Nukleinsäurebasen selbst zu synthetisieren.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. pneumoniae heftet sich mithilfe von Adhärenzpro-

teinen, vor allem P1 (168 kDa) sowie von Cytadhärenz-assoziierten Proteinen (30/40/90 kDa) an die Flimmerepithelzellen im Respirationstrakt an. Direkte Schädigung u. a. durch Bildung von H₂O₂ führt zur Hemmung des reinigenden Flimmerschlags und Epithelverlust; pulmonale Infiltrate und Komplikationen entstehen vorwiegend durch immunologische Reaktionen, vor allem durch zelluläre Reaktion. Das P1-Adhärenzprotein kommt in verschiedenen Varianten vor, die für die alle 3–5 Jahre vorkommenden Epidemien verantwortlich gemacht werden. Die Varianten können aber auch der Grund für die Mehrfachinfektionen während des Lebens mit der Spezies *M. pneumoniae* sein. Im Gegensatz zu *M. pneumoniae*, dessen Pathogenität als infektiöses Agens von respiratorischen Infektionen gesichert ist, findet man im Oropharynx weitere Mykoplasmenpezies, die zu den Kommensalen der Mund- und Rachenflora zählen. So sind *M. orale*, *M. salivarium*, *M. buccale*, *M. faucium*, *M. lipophilum* und viele andere Mykoplasmenpezies ohne Krankheitswert und von der pathogenen Spezies *M. pneumoniae* in der Diagnostik sicher abzugrenzen.

Erkrankung

Die *M.-pneumoniae*-Infektion manifestiert sich am häufigsten als Erkrankung des oberen Respirationstraktes in einer Tracheobronchitis. Bei älteren Kindern und Jugendlichen entwickelt sich vermehrt eine „primär atypische“ Pneumonie mit trockenem Husten, Kopfschmerzen, mäßigem Fieber und meist langwierigem Verlauf. Im Röntgenbild finden sich oft ausgedehnte, häufig peribronchiale Infiltrate, die Zeichen einer interstitiellen Pneumonie. In der Akutphase kann sich selten eine klinisch manifeste, hämolytische Anämie mit Nachweis von Kälteagglutininen entwickeln. Postinfektiöse Komplikationen sind selten und wie das Erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnson-Syndrom), Guillain-Barré-Syndrom, Querschnittsmyelitis, Meningoenzephalitis, fokale Enzephalitis und Perikarditis klinische Bilder, die nicht spezifisch für eine vorangegangene *M.-pneumoniae*-Infektion sind, und heute eher als autoimmunologische Reaktionen des Wirtes eingestuft werden.

Immunantwort

Bei einer Infektion werden spezifische Antikörper der Klassen IgM, IgA und IgG gebildet. Das histologische Bild der atypischen Pneumonie weist eine starke zelluläre Komponente auf. Reinfektionen sind aufgrund von verschiedenen Varianten der Spezies *M. pneumoniae* anzunehmen, da sich wahrscheinlich nur eine partielle Immunität aufbaut. Bei *M.-pneumoniae*-Infektionen werden Anstiege heterologer Antikörper vermutlich durch polyklonale Stimulierung gesehen. Zusätzliche Autoantikörper entstehen wahrscheinlich durch antigene Kreuzreaktionen. *M. pneumoniae* aktiviert Komplement sowohl über den klassischen als auch den alternativen Weg. Daher findet man die Bak-

terien auf der Oberfläche der Atemwege, die Verbreitung oder Vermehrung im Blutkreislaufsystem oder ein Übertritt durch die Blut-Hirn-Schranke ist durch das Abtöten der Bakterien durch Komplementfaktoren eher unwahrscheinlich.

Differenzialdiagnose

Die DD umfasst vor allem andere klinisch gleichartige „atypische“ Pneumonien z. B. durch *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Legionella* spp. oder verschiedene Virusarten.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Die Gewinnung von erregerehaltigen Untersuchungsmaterialien aus dem Respirationstrakt erweist sich häufig aufgrund eines fehlenden produktiven Sputums der Patienten (Symptom: trockener Husten!) als schwierig. Zäh-klebrige Sputumfraktionen sind erst sinnvoll ab jugendlichem Alter zu gewinnen. Klein- und Schulkinder sind nicht in der Lage erregerehaltiges Sputum zu produzieren; in diesen Altersklassen ist nur die Gewinnung von Nasopharyngealsekret über einen kleinen Absaugkatheter mit angeschlossener Sputumfalle sinnvoll. Der Direktnachweis ist anzustreben, wenn dies nicht möglich ist, kann der Nachweis über Serumpaare erfolgen (Achtung in der ersten klinischen Woche häufig noch keine messbaren spezifischen Antikörper nachweisbar).

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Die Gram-Färbung ist nicht brauchbar, da Mykoplasmen keine Zellwand besitzen. In der Phasenkontrastmikroskopie (10 × 100fach) lassen sich die Mykoplasmen in mit Flüssigmedium befüllten Inkubationskammern als filamentöse, adhärente und motile Bakterien darstellen.

Kultur: Anzucht in komplexen Flüssig- oder Festnährmedien (mit Serum und Hefeextrakt) aerob bei 37 °C dauert 8–14 Tage, biochemische Abgrenzung zu kommensalen Mykoplasmenspezies des Oropharynx (► *M. salivarium*): Glukose wird verstoffwechselt, Arginin nicht. Identifizierung durch spezifische Antisera oder molekularbiologische Methoden.

Direkt-Antigennachweis aus Nasopharyngealsekret: Im Enzymimmunoassay möglich, der das für *M. pneumoniae* spezifische P1-Adhärenzprotein erfasst.

Nukleinsäure-Nachweis: Verschiedene Amplifikationsverfahren (PCR, RLT-PCR) sind publiziert und haben die kulturellen Verfahren in vielen Laboratorien abgelöst.

Serologie:

- Komplementbindungsreaktion: Bei akuter Infektion Titeranstieg oder Einzeltiter > 32 gelten als Hinweis. Das Antigen (Glykolipid) führt jedoch durch zahlreiche Kreuzreaktionen mit Bakterien (z. B. Streptokokken) und körpereigenen Antigenen auch zu falsch-positiven Ergebnissen.

- Mikropartikelagglutination mit Gesamtantigen.
- ELISA: mit Gesamtantigen kommerziell von mehreren Firmen verfügbar, mit weitgehend gereinigtem *M.-pneumoniae*-Adhärenz-Protein bzw. rekombinant hergestelltem Antigen. Getrennter Nachweis von spezifischen IgM- (Kinder und Jugendliche) und IgA-Titern (insbesondere Erwachsene mit möglichen Zweitinfektionen).
- Immunblot: Antikörper gegen das P1-Antigen zur Bestätigung unklarer Befunde bzw. Ausschluss von Kreuzreaktionen.

Befund / Interpretation

Der kulturelle Nachweis oder der indirekte Nachweis von *M. pneumoniae* über Direktantigentest oder PCR-Verfahren ist bei zugrunde liegender respiratorischer Symptomatik als Nachweis zu werten. Hier spielen Keimzahlen im Gegensatz zu den Mykoplasmen nachweisen aus dem Urogenitaltrakt keine Rolle. Die bisherigen Testverfahren sind aufgrund ihrer geringen Sensitivität nicht in der Lage auch die asymptomatischen Träger zu erfassen. Der Nachweis von spezifischen Antikörpern ist erst nach der 1 Woche mit klinischer Symptomatik zu erwarten, daher schließt ein negativer Titer in Ersteren eine *M. pneumoniae* nicht aus. Da *M.-pneumoniae*-Infektionen wiederholt aufgrund fehlender oder nur partieller Immunität mehrfach im Leben auftreten, können spezifische IgM-Titer fehlen, daher ist ein IgA-Nachweis im Erwachsenenalter mit anzustreben. Die erhöhten Titer sind über Monate auch nach erfolgreicher spezifischer Therapie nachzuweisen, sodass eine Therapiekontrolle sich serologisch ausschließt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Tetrazykline (vor allem Doxycyclin) und Makrolide sind wirksam. Für die neueren Fluorochinolone liegen positive Berichte vor. Die Therapiedauer ist bei der Verschreibung von Tetrazyklinen und Makroliden nicht unter 10 Tagen anzusetzen.

Resistenz

Nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

M. pneumoniae ist weltweit endemisch verbreitet, seine Seroprävalenz erreicht mit 12 Jahren 80–90 %. Es wird vor allem bei langdauerndem engem Zusammenleben (Familien, Militär u. a.) übertragen. Etwa alle 3–5 Jahre treten epidemische Häufungen auf. Kinder unter 5 Jahren erkranken seltener symptomatisch, die Erkrankungshäufigkeit hat ihren Gipfel bei Schulkindern und Jugendlichen (ca. 30 % davon Pneumonien), in höherem Alter werden seltener Pneumonien gesehen (ca. 5 %), die dann aber schwerer verlaufen

können. Häufigkeit: ca. 5–10 % aller ambulant erworbenen Pneumonien.

Wirtsbereich / Reservoir

Der Mensch ist der einzige natürliche Wirt.

Risikogruppen

Familie, Einrichtungen mit engem Kontakt (Schulen, Heime, Militär).

Transmission / Vektoren

Aerosol.

Prävention / Impfstoffe

Bisher kein Impfstoff vorhanden.

Ausbruchmanagement

Erkrankte Personen in einer Kontaktgruppe mit respiratorischen Symptomen wird eine sofortige Antibiotikatherapie empfohlen, um die Infektionskette zu durchbrechen. Bereits nach 48 Stunden ist unter Therapie der Erreger nicht mehr mit den heutigen Labormethoden nachweisbar, sodass der Patient als wenig oder nicht mehr infektiös zu betrachten ist. Aufgrund der langen Inkubationszeit sind jedoch weitere Erkrankungen aus der betroffenen Gruppe zu erwarten.

Meldepflicht

Bundesländer-abhängige Erweiterung der Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Mykoplasmen, Prof. Dr. med. Enno Jacobs, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Medizinische Fakultät der TU-Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Enno.Jacobs@tu-dresden.de

Web-Adressen

- International Organization for Mycoplasma (IOM) <http://mycoplasmas.vmiastate.edu>

Schlüsselliteratur

1. Adam D, Doerr HW, Link H, Lode H (2004) Die Infektiologie. Springer Verlag Berlin
2. Dumke R, Jacobs E (2009) Comparison of commercial and in-house Real-Time PCR assays used for detection of *Mycoplasma pneumoniae*. Journal of Clinical Microbiology 47:441–444
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller UA, Lendry UL (2007) Manuel of clinical microbiology Vol.1, ASM Press Washington DC
4. Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (2009) Mikrobiologische Diagnostik. 2. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart

Mycoplasma salivarium

- ▶ *Mycoplasma pneumoniae*

Myiasis

- ▶ Myiasis-Erreger

Myiasis-Erreger

GÜNTER A. SCHAUB

Erreger

Synonym(e)

Fliegenmaden.

Erregerspezies

Verschiedene Arten der folgenden Fliegen-Gattungen rufen Myiasis hervor: Calliphora, Chrysomya, Cochliomyia, Cordylobia (z. B. *Cordylobia anthropophaga* = Tumbufliege), Dermatobia (z. B. *Dermatobia hominis* = Dasselfliege), Gasterophilus, Lucilia, Phormia, Sarcophaga, Wohlfahrtia.

Taxonomie

Die als Myiasis-Erreger des Menschen in Frage kommenden Maden gehören der Insektenordnung Diptera an, die o. g. Gattungen zu den Familien Muscidae, Calliphoridae, Gastrophilidae, Oestridae, Phoridae, Piophilidae und Syrphidae.

Historie

Der Begriff „Myiasis“ wurde bereits 1840 von Hope für den Befall des Menschen mit Dipteren-Larven eingeführt. Zumpt (1965) definierte Myiasis als Befall lebender Wirbeltiere mit Dipteren-Larven, die sich zumindest für eine bestimmte Zeit von den Körperflüssigkeiten, dem lebenden oder abgestorbenen Gewebe oder auch der aufgenommenen Nahrung des Wirtes ernähren. Bis zum Ende des 2. Weltkriegs wurden Maden von *Lucilia sericata* v. a. bei Kriegsverletzungen zur Wundbehandlung eingesetzt, inzwischen wieder zur Entfernung von nekrotischem, mit multiresistenten Keimen infiziertem Gewebe, z. B. bei der diabetischen Gangrän.

Morphologie

Maden sind beinlose Insektenlarven. Die Fliegenmaden besitzen gegenüber Maden anderer Insekten, z. B. von Bienen, keine Kopfkapsel, und die Mundwerkzeuge sind zu ventralen Haken reduziert. Der Madenkörper ist keil- oder spindelförmig, außen segmentiert und von einer widerstandsfähigen, mit Chitinborsten oder -dornen besetzten Kutikula umgeben. Das Körperhinterende trägt gattungstypische Stigmenplatten. Die Größe der Larven variiert je nach Larvenstadium und Fliegenspezies zwischen wenigen mm und 3 cm Körperlänge, wobei die großen Maden einen Durchmesser von 5–8 mm erreichen.

Vermehrung

Die Eier werden von den Fliegen je nach Art auf Wä-

sche, die Haut oder in Gewebe abgelegt oder bei der Intestinalmyiasis oral aufgenommen, und die Larven dringen aktiv ins Gewebe ein. Dort erfolgt die Entwicklung über zwei weitere Larvenstadien, bis die Made nach z. T. mehreren Wochen kurz vor der Verpuppung den Körper wieder verlässt.

Erkrankung

Myiasis

Synonym(e)

Fliegenmadenkrankheit.

Symptome

Je nach Lokalisation des Parasiten wird der Befall z. B. als Urogenital-, Anal-, Intestinal-, Dermal-, und Ophthalmomyiasis bezeichnet. Probleme resultieren v.a. aus der extraintestinalen Verdauung der Larven, bei der sie ihre Verdauungsenzyme regurgitieren, damit die Nahrung in der Umgebung lysieren und die Flüssigkeit aufnehmen.

Urogenital- und Analmyiasis: Der Befall des Urogenitalbereichs oder der Analregion erfolgt in Mitteleuropa meist während der Sommerzeit, in wärmeren Gebieten auch ganzjährig. Gewöhnlich sind es die Weibchen der Stubenfliege (*Musca domestica*) und der mit ihr verwandten Arten (*Muscina stabulans*, *Fannia canicularis*), die ihre Eier in der Genital- oder Anaregion ablegen. Die geschlüpften Larven dringen dann in das Rektum oder die Vagina und die Urethra bis zur Blase vor. Exkrete und Darminhalt dienen als Nahrung. Innerhalb weniger Tage wachsen die Maden zu einer Größe von 7–11 mm heran und lassen sich dann mit dem Eintreten der Verpuppungsreife mit dem Urin oder Stuhl ausscheiden. Bei der Urogenitalmyiasis sind eine leichte Zystitis und brennende Schmerzen beim Harnlassen sowie Abgeschlagenheit im Allgemeinbefinden die vorherrschenden Symptome. Bei analer (rektaler) Myiasis treten außer leichtem Juckreiz im Analbereich und vereinzelt auch Diarrhoen gewöhnlich keine speziellen Symptome auf.

Intestinalmyiasis: Die meisten der als Intestinalmyiasis beschriebenen Fälle sind eher als Analmyiasis einzustufen. Vereinzelt werden aber auch Fliegenlarven mit verdorbener Nahrung aufgenommen und überleben die Magen-Darm-Passage unbeschadet. Sofern es zu keiner Weiterentwicklung der Larven im Darmtrakt gekommen ist, handelt es sich um eine Pseudomyiasis. Sie ist von der echten Myiasis zu unterscheiden, die eine Weiterentwicklung der Fliegen beinhaltet.

Dermal- oder Beulenmyiasis: Furunkuloide Form der Myiasis, bei der sich eine junge Made in die Haut des Wirtes einbohrt und eine furunkelähnliche Hautbeule induziert. Solche mit seröser Flüssigkeit gefüllte Beulen weisen stets eine zentrale Öffnung auf, die der Larve die für ihre Entwicklung erforderliche Sauerstoffzufuhr garantiert. Die Larven wachsen je nach

Spezies auf eine Länge von bis zu 2,5 cm heran, und die Hautbeulen erreichen Walnussgröße. Lokal stechende Schmerzen und Juckreiz veranlassen den Patienten zu heftigem Kratzen. Komplikationen sind Sekundärinfektionen. Typische Erreger der Dermalmyiasis sind *Cordylobia anthropophaga* (Tumbuffliege) in Afrika und *Dermatobia hominis* in Süd- und Mittelamerika.

Nasalmyiasis: Der Befall des Nasen-Rachen-Raums wird meist durch die obligatorisch parasitisch lebenden Larven der Nasenfliegen von Wild- und Haustieren verursacht, z. B. *Oestrus ovis* beim Schaf. Die Weibchen dieser Arten spritzen ihre Larven während des Fluges in die Nüstern der Wild- oder Haustiere, gelegentlich aber auch in die Nähe der Nasenlöcher oder Augenhöhlen des Menschen. Die Larven rufen schmerzhaft Entzündungen und katarrhähnliche Krankheitsbilder hervor. Infestationen des Nasen-Rachen-Raums mit Maden sind in Mitteleuropa selten, treten in Südeuropa und in wärmeren Ländern aber häufiger auf. Die Dauer des Befalls beschränkt sich auf wenige Tage bis 2 Wochen.

Oral- und Dentalmyiasis: Der Befall der Mundhöhle bzw. der Wurzelhaut des Zahnes mit Fliegenmaden tritt bei Menschen mit fehlender Mundhygiene, mit Abszessen in der Mundhöhle oder mit faulenden Zähnen auf. Durch den üblen Mundgeruch angelockt, setzen die Fliegenweibchen je nach Spezies die Eier oder Larven direkt am Mundwinkel ab. Die schnell schlüpfenden jungen Maden wandern in die Mundhöhle und penetrieren das eitrige oder faulige Substrat, wobei sie bis zur Zahnwurzel vordringen können. Die Patienten klagen über stechende Schmerzen und Jucken sowie einen verstärkten Mundgeruch.

Ophthalmomyiasis externa: Auf den Augapfel gelangende Maden mancher Fliegenarten halten sich vorwiegend auf der Oberfläche der Augenschleimhäute auf, wo sie eine recht schmerzhaft Konjunktivitis hervorrufen können. Die Reizwirkung geht auf die Sekretabsonderung und auf die mechanische Reizung durch die Mundhaken und Hautdornen der Maden zurück. Gelegentlich können Maden in die Tränenröhre eindringen und dort eine Dakryozystitis hervorrufen.

Ophthalmomyiasis interna: Wird z. B. durch Larven von Dassel-fliegen (*Hypoderma*) verursacht. Normalerweise entwickeln sich diese Maden subkutan und im Rückenmarkskanal. Der Mensch ist ein Fehlwirt, bei dem sich die Maden, sofern sie in die Augenhöhle gelangen, durch Bindehaut, Sklera oder Kornea hindurchbohren. Subretinale gangförmige Depigmentierungen oder klumpige Pigmentveränderungen mit toxischen oder mechanischen Schädigungen der Netzhaut und Uveitis sind typische Merkmale.

Otomyiasis: Ursache dieser selten zu beobachtenden Myiasisform ist meist eine eitrige Ohrentzündung, die bei fehlender Hygiene Fliegenweibchen zur Eiablage am äußeren Gehörgang anlockt, in dem sich die Lar-

ven entwickeln. In seltenen Fällen penetrieren sie in den inneren Gehörgang.

Wundmyiasis: Angelockt durch spezifischen Wundgeruch setzen Fliegenweibchen auf und/oder in unmittelbarer Nähe der Wunde je nach Art entweder Eier oder bereits kleine Larven ab. Die Maden dringen dann in die Wunde oder das Geschwür ein. Aufgrund günstiger Brutbedingungen (hohe Temperaturen bei ausreichendem Nahrungsangebot) wachsen sie innerhalb weniger Tage zu 8–15 mm großen Tieren heran. Je nach Spezies begnügen sich die Maden mit dem Wundsubstrat, oder aber sie verdauen auch gesundes Gewebe und können dann schwere Zerstörungen bis zum Funktionsverlust des betroffenen Organs hervorrufen. Außer Wunden werden auch Gangrän und Ulzera befallen. Länger anhaltende und deshalb gefährliche Wundmyiasis setzt eine Indolenz oder Immobilisation des Patienten und fehlende Wundversorgung voraus. Die Maden einiger Fliegenarten, so z. B. von *Wohlfahrtia magnifica*, sind in der Lage, auch intakte Haut zu durchbohren und selbst Wunden zu erzeugen. Diese messen meist nur knapp 1 cm im Durchmesser, sind aber bis zu 5 cm tief und im Umkreis von 10 cm unterminiert. Der Befall ruft sehr starke Schmerzen hervor und kann zum Verlust des befallenen Organs führen.

Differenzialdiagnose

Furunkel, bakterielle Wundinfektion.

Diagnostik

Diagnostische Verfahren

Bei Anal-, Intestinal- und Urogenitalmyiasis ist nur in seltenen Fällen mit einer gezielten Diagnose die Myiasis zu identifizieren. Meistens handelt es sich um Zufallsbefunde, wenn verpuppungsreife Maden mit dem Stuhl oder Urin ausgeschieden wurden. Verwechslungen mit Helminthen (z. B. Bandwurmsegmenten) sind bei oberflächlicher Betrachtung möglich, wenn die Parasiten mit dem Stuhl abgesetzt werden. Bei der Haut- und Beulenmyiasis wird die Hautbeule nicht selten mit einem Furunkel verwechselt und zunächst antibiotisch behandelt. Die zentrale Öffnung in der Beule, die seröse Füllung und das darin erkennbare Hinterende der sich bewegenden Made ermöglichen eine einfache Diagnosestellung. Die Nasalmyiasis wird aufgrund ihrer unspezifischen Beschwerden meist nur zufällig als solche erkannt, insbesondere wenn die Maden beim Husten oder Niesen ausgeschieden und vom Patienten entdeckt werden. Oral- und Dentalmyiasis werden ebenfalls meist nur als Zufallsbefunde diagnostiziert. Extrem fauliger Mundgeruch bei bestehendem Abszess sollte vor allem in warmen Regionen mit hoher Fliegendichte auch an eine Myiasis denken lassen. Ein Auswaschen der Abszesshöhle mit einem Antiseptikum treibt die Larven aus ihrem Versteck. Bei der Ophthalmomyiasis interna weisen die Pigmentveränderungen (s. o.) auf den Befall mit einer Hypo-

derma-Larve hin, auch wenn die Made nicht sofort im Auge zu erkennen ist. Im Wundbereich sind größere Maden aufgrund ihrer lebhaften Bewegungen leicht identifizierbar. Dringen sie aber tief in ein Ulkus ein, weisen nur noch gelegentlich schwache Bewegungen im Eiter auf einen Parasitenbefall hin. Sofern der Patient aus warmen Regionen mit hoher Fliegendichte stammt oder sich dort aufgehalten hat, sollen schwer heilende Ulzera, die keine ausreichende Wundversorgung erhalten haben, auch auf einen Befall mit Fliegenmaden überprüft werden.

Anhand der morphologischen Merkmale der entfernten Larven kann durch den Parasitologen die entsprechende Fliegenart bestimmt werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Fliegenmaden können mechanisch mit einer Pinzette entfernt werden. In den meisten Fällen ist der Befall ohnehin zeitlich begrenzt, da die Larven innerhalb weniger Tage/Wochen den Wirt verlassen, um sich zu verpuppen. Eine Ausnahme stellt die Ophthalmomyiasis interna dar; die Entfernung der gelegentlich sehr mobilen Larve kann Probleme bereiten. Hält die Made sich in der Vorderkammer des Auges auf, ist sie nach einer Inzision zu entfernen; wandert sie jedoch am Fundus oder am Glaskörper, ist möglicherweise eine Lichtkoagulation angeraten, sofern ein Visusverlust bereits eingetreten ist. Besteht dagegen Symptombfreiheit, kann zunächst auch abgewartet werden, da gelegentlich der Parasit das Auge auch spontan verlässt. Die topische Anwendung von Ivermectin (1 %) immobilisiert die Larven und tötet sie ab. Es kommt zur spontanen Protrusion der Larven, wodurch sie leicht extrahiert werden können. In schweren Fällen ist auch die systemische Anwendung von Ivermectin bei der Myiasis erfolgreich.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Myiasis kann überall dort auftreten, wo ein enger Kontakt zwischen den aufgeführten Fliegen-Arten und dem Menschen gegeben ist.

Wirtsbereich / Reservoir

Die Myiasis tritt nicht nur beim Menschen, sondern auch bei verschiedenen Wirbeltieren einschließlich einheimischer Haus- und Wildtiere auf.

Risikogruppen

Besondere Risikogruppen sind nicht bekannt.

Transmission / Vektoren

Bei der Anal- und Urogenitalmyiasis setzen die Fliegenweibchen Eier oder Larven direkt in der Nähe des Befalls ab. Die Ursache der intestinalen Myiasis kann auf mit Fliegenmaden verunreinigte Nahrung (verdorbener Käse, faulige Früchte etc., die z. B. von klei-

nen Kindern gegessen werden) und eine unbeschadete Magen-Darm-Passage der Fliegenlarve zurückzuführen sein. Bei Wund-, Nasal-, Ophthalmo- und Otomyiasis werden die Eier oder Maden in unmittelbarer Nähe des späteren Befalls von den Fliegenweibchen abgesetzt. Bei der Beulenmyiasis legt die afrikanische Tumbufliege die Eier auf mit Schweiß oder Urin verunreinigtes Substrat, z. B. auf Wäsche. Die darauf geschlüpften Larven bohren sich dann beim nächsten Körperkontakt beim Menschen ein. Die neotropische Dasselfliege (*Dermatobia hominis*) klebt ihre Eier an Stechinsekten, die diese zum Wirt tragen, bei dem die Fliegenmaden dann in dessen Haut eindringen.

Prävention / Impfstoffe

Zu den Maßnahmen der individuellen Prophylaxe zählen Körper-, Wund- und Kleidungshygiene.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach dem IfSG besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren existieren nicht; als fachlich qualifiziert anzusehen sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Myiasis.htm>

Schlüsselliteratur

1. Hall MJR, Smith KGV (1993) Diptera causing myiasis in man. In: Lane RP, Crosskey RW (eds) Medical insects and arachnids. Chapman & Hall, London, pp 429–469
2. Hall M, Wall R (1995) Myiasis of humans and domestic animals. Adv Parasitol 35:257–334
3. Zumpt E (1965) Myiasis in man and animals in the Old World. Butterworths, London

Mykobakterien , nichttuberkulöse (NTM)

SABINE RÜSCH-GERDES, DORIS HILLEMANN

Erreger

Synonym(e)

Atypische, ubiquitäre, Umwelt-Mykobakterien, „Mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*“ MOTT.

Erregerspezies

Mehr als 150 verschiedene Mykobakterienspezies beschrieben, darunter: *M. avium-intracellulare*-Komplex, *M. haemophilum*, *M. malmoense*, *M. ulcerans*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*, *M. gordonae*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. xenopi*, *M. genavense*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, u. a.

Taxonomie

Familie: Mycobacteriaceae, einzige Gattung (Genus) *Mycobacterium*, über 150 beschriebene Arten

Historie

Die ersten NTM fand man schon am Ende des 19. Jahrhunderts, zunächst in der Umwelt und kurze Zeit später in menschlichen Sekreten. Die humanpathogene Relevanz wurde jedoch erst 1935 von Pinner beschrieben. 1954 gelang es Runyon, NTM aus pulmonalen Proben zu kultivieren und die humanpathogene Relevanz einzelner Spezies zu bestätigen. Außerdem stellte Runyon eine erste Einteilung der NTM in vier Gruppen in Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit und der Pigmentbildung unter Lichteinfluss auf. Eine umfassende Taxonomie der Mykobakterien entwickelte die International Working Group on Mycobacteria (IWGMT) 1967. Das Spektrum der durch NTM verursachten Erkrankungen wurde 1979 erstmals umfassend von Wolinsky beschrieben. Neben pulmonalen Erkrankungen fanden auch Lymphadenitiden, granulomatöse Hautveränderungen, Abszesse, Osteomyelitiden, Synovitiden sowie Infektionen des Urogenitaltraktes Eingang in diese Arbeit. Im Laufe der 1980er Jahre wuchs die klinische Bedeutung der NTM mit einer hohen Prävalenz von Mykobakteriosen als opportunistische Infektionen bei AIDS-Patienten.

Morphologie

Mykobakterien sind aerobe, gerade bis leicht gekrümmte, unbewegliche Stäbchen von 0,2–0,6 × 1,0–10 µm Größe. Charakteristisch ist ihre „Säurefestigkeit“, d. h. Färbung mit Karbolfuchsinlösung nach Ziehl-Neelsen, die durch Behandlung mit einer 3 %igen Salzsäure-Alkohol-Lösung nicht wieder abgegeben wird. Diese Eigenschaft wird dem hohen Gehalt an Mykolsäuren, langkettigen verzweigten Fettsäuren und anderen Lipiden in der Zellwand zugeschrieben. Es können langsam wachsende und schnell wachsende Mykobakterien unterschieden werden. Kriterium für das Wachstum, ist die Fähigkeit in weniger oder mehr als 7 Tagen zu sichtbaren Kolonien auf festen Kulturmedien zu wachsen. Die Koloniemorphologie variiert unter den verschiedenen Spezies von rauen bis glatten, pigmentierten und nicht pigmentierten Kolonien.

Genom

Die Genome von *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. avium subsp. paratuberculosis*, *M. abscessus*, *M. gilvum*, *M. marinum*, *M. smegmatis*, *M. ulcerans*, und *M. vanbaalenii* sind vollständig sequenziert. Informationen über die Genome der anderen NTM sind unvollständig. Die Größe der Genome variiert zwischen ca. 3,3 Mb (*M. leprae*) und 6,6 Mb (*M. marinum*) mit einem relativ hohen G/C-Gehalt von 61–70 %.

▣ **Tab. 1.** Ausgewählte NTM-Spezies, klinische Bedeutung und natürliches Vorkommen.

Spezies	Klinisches Bild	Vorkommen
<i>M.-avium</i> -Komplex	pulmonale Erkrankungen; disseminierte Erkrankungen bei immunsupprimierten Patienten (v. a. AIDS-Patienten); bei Kindern: Lymphadenitiden	<i>M. avium</i> und <i>M. intracellulare</i> ; in der Umwelt (Wasser, Boden) weit verbreitet
<i>M. haemophilum</i>	Hautinfektionen; v. a. bei immunsupprimierten Patienten (Transplantations-, AIDS-Patienten); bei Kindern: Lymphadenitiden	natürliches Habitat ist unklar; weltweit verbreitet
<i>M. kansasii</i>	pulmonale Infektionen; v. a. bei prädisponierenden Lungenerkrankungen	mehrfach in Brauchwasser nachgewiesen
<i>M. malmoense</i>	vorwiegend pulmonale Erkrankungen	vor allem in Nordeuropa nachgewiesen
<i>M. marinum</i>	„Schwimmbadgranulom“ der Extremitäten	nachgewiesen in Aquarien; Wachstum bei 31 °C
<i>M. scrofulaceum</i>	selten, pulmonale Infektionen	isoliert aus Seen und Flüssen
<i>M. simiae</i> kann zwischen Tieren übertragen werden (Affen)	pulmonale Infektionen; selten	Leitungswasser
<i>M. ulcerans</i>	„Buruli-Ulkus“; nekrotische Haut- und Weichteilinfektionen	in gewässernahen Regionen der Tropen und Australiens
<i>M. xenopi</i>	häufig ohne klinische Bedeutung; selten pulmonale Infektionen	häufig in Leitungswasser
<i>M. gordonae</i>	nicht pathogen	häufig in Leitungswasser
Schnell wachsende Mykobakterien wie <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i>	selten pathogen: pulmonale Infektionen, Hautinfektionen; pulmonale Infektionen bei cystischer Fibrose	weitverbreitet und in großen Keimzahlen in der Umwelt

Im Gegensatz zu anderen Bakterien haben Mykobakterien nur wenige rRNA-Gene. Viele schnell wachsende Mykobakterien (mit Ausnahme von *M. abscessus* und *M. chelonae*) haben nur zwei Kopien, langsam wachsende Spezies (z. B. *M. avium*, *M. simiae*, *M. marinum*) haben sogar nur eine Kopie. Da es vermutlich einen Zusammenhang zwischen der Kopienzahl der rRNA-Gene und der Proteinsynthese gibt, kann die geringe Zahl der rRNA-Gene der Mykobakterien die Proteinsynthese limitieren und könnte damit für das langsame Wachstum dieser Spezies verantwortlich sein.

Vermehrung

NTM kommen weit verbreitet im Wasser (sowohl Oberflächenwasser wie auch Leitungswasser) und Böden vor; viele NTM-Spezies sind frei lebende Sapro-

phyten. Unter den NTM führt *M.-avium*-Komplex beim Menschen am häufigsten zu Erkrankungen. *M.-avium*-Komplex wird vorwiegend in Gewässern gefunden, aber auch im Trinkwasser und im Boden. *M. kansasii*, *M. fortuitum* und *M. abscessus* hingegen werden eher aus Leitungswasser isoliert, *M. xenopi* aus Heißwasserreservoirien, *M. marinum* aus Aquarien. Die Fähigkeit zum Überleben in Biofilmen und die Unempfindlichkeit gegenüber Chlor- oder Ozonbehandlung sind wichtige Faktoren für das Überleben von Mykobakterien in wässrigen Systemen. Es ist wahrscheinlich, dass durch die Wasseraufbereitung eine Selektion in Richtung der Mykobakterien erfolgt. Beispielsweise sind *M. avium* und *M. intracellulare* um ein Vielfaches resistenter gegenüber Chlor und Ozon als andere wasserlebende Mikroorganismen. In Abwesenheit von Konkurrenten können sich daher sogar

langsam wachsende Mykobakterien im Trinkwassernetz vermehren.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die ubiquitär in der Umwelt vorhandenen NTM sind für einen immunkompetenten Menschen in der Regel wenig infektiös. Die primär intrazelluläre Vermehrung der NTM erfolgt insbesondere dann, wenn ein Defekt der T-Zell-abhängigen Makrophagenaktivierung vorliegt. Alternativ kann auch eine lokale Gewebsschädigung zur NTM-Infektion führen. Auch wenn die direkten Wege nicht immer geklärt sind, beruhen die meisten Infektionen vermutlich auf Kontakten mit kontaminiertem Material aus der Umwelt.

Erkrankungen

1. Mykobakteriose (pulmonale Manifestation)

Synonym(e)

Tuberkuloseähnliche Erkrankung.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit für NTM-Infektionen der Lunge ist nicht bekannt.

Leitsymptome

Husten, subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust und Leistungsminderung.

Symptome

Bei immunsupprimierten, v. a. AIDS-Patienten, findet sich ein tuberkuloseähnliches Bild, jedoch ist die klinische Ausprägung schwächer. Es können lang andauernder Husten, Auswurf und weniger spezifische Symptome wie Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Fieber, Hämoptysen und Gewichtsverlust beobachtet werden. Bei AIDS-Patienten folgt oft ein disseminierter Verlauf, der durch einen körperlichen Verfall im Sinne eines Wasting-Syndroms, eine Hepatosplenomegalie und mögliche Anämie gekennzeichnet ist.

Das klinische Bild einer pulmonalen Infektion mit *M. kansasii* ähnelt dem einer Tuberkulose. Bei CF-Patienten kann manchmal *M. abscessus* oder *M. avium* isoliert werden bei zum Teil symptomlosem Verlauf.

Pathophysiologie

Das auffälligste histopathologische Korrelat einer Mykobakterien-Infektion ist wie bei der Tuberkulose das Granulom. Die Morphologie des Granuloms ist vom Immunstatus des Patienten abhängig. Bei NTM-Infektionen lassen sich beispielsweise zwei grundsätzlich verschiedene granulomatöse Morphologien beschreiben: Bei *M. avium*- und *M. kansasii*-Infektion von immunkompetenten Personen zeigen sich Granulome vom „klassischen“ Typ mit einer Akkumulation von Makrophagen und Epitheloidzellen. Die Granulome bei AIDS-Patienten mit einer *M. avium*-Infektion unterscheiden sich morphologisch im Wesentlichen

durch Ausbildung von schlecht abgrenzbaren unorganisierten Histiozytenformationen.

Immunantwort

Das klinische Erscheinungsbild der pulmonalen NTM-Infektion ähnelt dem der Tuberkulose in abgeschwächter Form. Aus diesem Grund kann man auch Ähnlichkeiten in der Immunantwort erwarten. Gesicherte Daten gibt es hierzu allerdings nicht. Auch adäquate Tiermodelle stehen nicht zur Verfügung.

Bei AIDS-Patienten korreliert das Absinken der CD4-T-Lymphozyten unter 100 Zellen/ml mit einem hohen Risiko, eine disseminierte *M. avium*-Infektion zu entwickeln. Da CD4-T-Lymphozyten für ihre Produktion von IFN- γ und andere Zytokine bekannt sind, kann angenommen werden, dass IFN- γ in der Immunabwehr gegen NTM eine entscheidende Rolle spielt. Auch genetische Faktoren, deren Identifikation über Untersuchungen bei Ausbrüchen innerhalb von Familien gelang, und die mit einer Prädisposition für eine disseminierte NTM-Infektion assoziiert werden, haben die zentrale Rolle von IFN- γ als Faktor in der Immunabwehr bestätigt.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch müssen die Tuberkulose, die Sarkoidose (Morbus Boeck), Tumoren der Lunge oder andere granulomatösen Erkrankungen abgegrenzt werden. Auch andere bakterielle Erkrankungen kommen bei Bronchialsymptomen und fieberhaftem Verlauf in Frage.

2. Mykobakterielle Lymphadenitis

Vorwiegend bei Kindern.

Synonym(e)

Lymphknotentuberkulose.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit für NTM-Infektionen der Lymphknoten ist nicht bekannt.

Leitsymptome

Vergrößerte, nicht schmerzhaft Lymphknoten ohne Allgemeinsymptome.

Symptome

Die häufigste Form der extrapulmonalen NTM-Infektion ist die Lymphadenitis, die im Kleinkindalter auftritt. Einen Häufigkeitsgipfel findet man im Alter von 1–5 Jahren. Immunkompetente Jugendliche und Erwachsene sind selten betroffen. Die Infektion betrifft, meist unilateral, die zervikalen, submandibulären, submaxillären oder präaurikulären Lymphknoten und verläuft charakteristischerweise langsam und schmerzlos. Gelegentlich präsentiert sich das klinische Bild auch als Schwellung der Parotis durch Beteiligung der innerhalb der Parotis liegenden Lymphknoten. Die Lymphknoten können sich rapide vergrößern, wobei

die Gefahr der Einschmelzung mit anschließender Fistelbildung und lang anhaltender Sekretion besteht. Dabei werden andere Körperregionen als Kopf, Hals und gelegentlich Axilla in der Regel nicht befallen.

Die lokalen Beschwerden durch Lymphknotenschwellungen können über Wochen hinweg andauern und stehen bei der Mehrzahl der Patienten im Vordergrund. Bei einem immunkompetenten Kind werden keine systemischen Manifestationen und nur selten ernsthafte Komplikationen beobachtet.

Pathophysiologie

Die histopathologische Gewebsreaktion einer NTM-Lymphadenitis ist ebenfalls eine granulomatöse Entzündung.

Immunantwort

Über die spezifische Immunantwort einer NTM-Infektion der Lymphadenitiden sind keine validen Daten bekannt. Bekannt ist eine Kreuzreaktivität bei NTM-Infektionen mit dem Tuberkulinhauttest (THT).

Differenzialdiagnose

Die Abgrenzung von Lymphadenitiden anderer Genese, insbesondere einer tuberkulösen Form, ist klinisch kaum möglich. Eine definitive Diagnose ist nur durch Erregernachweis im Punktat oder Biopstat zu stellen. Differenzialdiagnostisch kommen bei lokalisierter Lymphadenitis prinzipiell auch andere bakterielle oder parasitäre Infekte in Frage (Katzenkratzkrankheit, Toxoplasmose). Auch virale Infekte sind mit generalisierten Lymphknotenschwellungen vergesellschaftet (EBV-Infektionen).

Im Rahmen der Differenzialdiagnose der nicht infektiösen Ursachen kommen Neoplasmen des lymphoretikulären Systems bzw. metastatische Absiedelungen (Pharynx-, Larynx- oder Thyreoidea-Karzinom) oder Kollagenosen in Frage.

3. Schwimmbadgranulom

Synonym(e)

Aquariengranulom, *M.-marinum*-Infektion, Schwimmerulkus.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit wird auf mindestens 2–4 Wochen eingeschätzt.

Leitsymptome

Geschwulstähnliche blaurote entzündliche Gewebsneubildungen (Granulome), vor allem an Händen und Armen; es können aber auch die unteren Extremitäten betroffen sein.

Symptome

Die Infektion mit NTM tritt häufig auf, wenn mit Verletzungen an den Händen oder Armen ungeschützt in Aquarien (früher auch in Schwimmbädern) gearbeitet

wird. Sie zeichnet sich durch die Bildung nicht schmerzhafter Granulome an Händen, Ellenbogen oder Knien aus. Gelegentlich treten am Arm in einer Reihe mehrere dieser Knoten auf als Folge einer Ausbreitung der Erreger über die Lymphbahnen (sporotrichoide Form).

Pathophysiologie

Das Bakterium dringt über Verletzungen in die Haut ein. An der Eintrittspforte und entlang der Lymphbahnen entstehen nicht organisierte Granulome. *M. marinum* vermehrt sich innerhalb von Fibroblasten, Epithelzellen und Makrophagen.

Immunantwort

Über die spezifische Immunantwort einer *M.-marinum*-Infektion der Haut sind keine Daten bekannt. Eine Kreuzreaktivität bei IFN- γ -basierten Tests zum Nachweis der latenten und aktiven Tuberkulose wird bei *M.-marinum*-Infektionen beschrieben.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch müssen Lupus vulgaris, *Veruca vulgaris*, *Tuberculosis cutis verrucosa*, Sporotrichosen und Hauttumoren abgegrenzt werden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Die Probe für den Nachweis von Mykobakterien muss direkt vom Ort der Lokalisation stammen. Es können sowohl respiratorische Proben wie Sputum, Bronchialsekret, bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit als auch andere Proben untersucht werden, wie beispielsweise Magennüchternsekret, Biopsiematerial (z. B. von Lymphknoten, transbronchiale Biopsien), Punktate (z. B. Pleurapunktate, Liquor, Perikardpunktat), Urin, Blut und Knochenmark. Die mykobakteriologische Diagnostik aus Blut und Knochenmark ist nur bei immunsupprimierten Patienten sinnvoll.

Wenn das entnommene Material nicht innerhalb von 24 h in das Untersuchungslabor geschickt werden kann, sollten die Proben bei 2–8 °C aufbewahrt werden. Zum Transport der Proben eignen sich 30 ml oder 50 ml Schraubdeckelgefäße.

Da es sich bei Mykobakterien um aus der Umwelt isolierbare Bakterien handelt und eine Kolonisation von einer Infektion unterschieden werden muss, ist beim Verdacht auf eine Erkrankung der wiederholte Nachweis des Erregers zu erbringen. Damit ist auch eine mehrfache Probenahme erforderlich, sofern dies möglich ist. Der einmalige Erregernachweis aus Probenmaterial von üblicherweise sterilen Regionen (Organpunktate, Pleura oder Perikarderguss, Aszites) macht eine Infektion plausibel.

Diagnostische Verfahren

Klinik: Zur Diagnose pulmonaler Erkrankungen muss eine Thoraxröntgenaufnahme angefertigt werden, um

pathologische Befunde wie Infiltrate, Kavernen oder Rundherde zu erkennen. Die hoch auflösende Computertomografie (CT) ermöglicht die Verdachtsdiagnose einer durch NTM vermittelten Erkrankung im Falle des Nachweises von nodulären und/oder kleinnodulären Strukturen in Verbindung mit Bronchiektasen in den mittleren und unteren Lungenarealen. Die flexible Bronchoskopie stellt ein wichtiges Verfahren zur Gewinnung von Untersuchungsmaterial dar (Bronchiallavage, Bronchialsekret, Lungengewebsproben).

Bakteriologische Diagnostik: Die mikroskopische Untersuchung erlaubt zunächst nur den Nachweis säurefester Stäbchen im Untersuchungsmaterial. Der „Goldstandard“ zum Nachweis von Mykobakterien ist die kulturelle Isolierung der Keime mittels Flüssig- und Festmedien und deren anschließende Identifizierung. Für Festmedien werden Anzuchtzeiten von i. d. Regel 4 Wochen benötigt, für Flüssigmedien 2–3 Wochen. Einige Organismen benötigen allerdings spezielle Zusätze wie *M. haemophilum* (Hämin oder Eisenammoniumcitrat) oder *M. avium* ssp. *paratuberculosis* (Mycobactin J) oder andere von 37 °C abweichende Inkubationstemperaturen wie *M. ulcerans*, *M. marinum* (31 °C) oder *M. xenopi* (45 °C).

Die Differenzierung der Spezies erfolgt heute mithilfe von schnellen molekularbiologischen Methoden. Mit Gensonden lassen sich einzelne Spezies wie z. B. *M. avium*-Komplex, *M. kansasii* und *M. gordonae* identifizieren. Mit DNA-Streifentests wie dem INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2 werden 16 Spezies bestimmt, mit dem kombinierten GenoType® Mycobacterium CM/AS-Test insgesamt 30 Spezies. Die Tests basieren auf einer Multiplex-PCR in Kombination mit einer reversen Hybridisierung auf einem Membranstreifen.

Die genaueste Methode zur Identifizierung aller bekannten und auch noch nicht validen Mykobakterienspezies ist die DNA-Sequenzierung (z. B. des 5'-Bereichs des Gens der ribosomalen 16S rRNA).

Befund / Interpretation

Bewertung mikroskopischer Präparate: Unabhängig von der angewandten Methode sollten je Präparat abhängig von der Keimzahl mindestens 20 bis zu 100 Gesichtsfelder (bei negativen Präparaten) untersucht werden. Extrapulmonale Proben erweisen sich häufig als negativ. Bei Nachweis von säurefesten Stäbchen wird in der Befundmitteilung ebenfalls die Anzahl gefundener säurefester Stäbchen dokumentiert.

Bewertung von Kulturen: Kulturen, die nach der Bebrütungszeit kein Wachstum von Mykobakterien zeigen, werden als negativ beurteilt. Wird ein kulturelles Wachstum in den Flüssig- oder auf den Festmedien festgestellt, muss nach Anfertigung eines mikroskopischen Präparates sichergestellt werden, dass es sich um säurefeste Stäbchen handelt. Von Flüssigmedien, die Wachstum von Bakterien zeigen, sollte außerdem eine Abimpfung auf ein Festmedium erfolgen, da eine

morphologische Beurteilung der Kolonien nur hier möglich ist. Vor Befunderstellung muss eine Differenzierung der NTM vorgenommen werden.

Bewertung von NAT-Ergebnissen: Mittels molekularbiologischer Methoden werden NTM i. d. Regel bis zur Speziesebene differenziert. Die klinische Relevanz des Nachweises von NTM muss in Abhängigkeit vom Krankheitsbild, dem verwendeten Untersuchungsmaterial und der isolierten Spezies eingeschätzt werden. Eine klinische Bedeutung ist wahrscheinlich, wenn der Keim aus einem primär sterilen Material (z. B. Gewebsprobe, Punktat) oder eine identische NTM-Spezies mehrfach aus an verschiedenen Tagen gewonnenen Proben isoliert wurde.

Die Diagnose kann jedoch ausschließlich zusammen mit klinischen und/oder radiologischen Befunden erstellt werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Entwicklung der Therapie der Mykobakteriosen basiert auf den Erfahrungen, die bei der Tuberkulose gewonnen wurden. Allerdings ist die Behandlung der NTM aufgrund der Multiresistenz einiger Erreger deutlich erschwert. Grundsätzlich wird bei disseminierten oder pulmonalen Infektionen mit Mykobakterien eine langfristige Kombinationstherapie durchgeführt. Die chirurgische Resektion stellt insbesondere bei Lymphadenitiden im Kindesalter eine in der Regel kurative Therapie dar, muss aber auch bei lokalisierten pulmonalen Erkrankungen ergänzend zur medikamentösen Kombinationstherapie mit in Betracht gezogen werden.

Es gibt keine Standardtherapie für NTM. Für *M. kansasii*-Infektionen wird beispielsweise eine Kombinationstherapie mit Rifampicin, Ethambutol und Clarithromycin empfohlen, für *M. avium*-Infektionen Rifabutin, Ethambutol und Clarithromycin. Für schwer behandelbare NTM-Infektionen wie beispielsweise *M. chelonae* und *M. simiae* stehen u. a. mit Amikacin, Moxifloxacin und Imipenem weitere Antibiotika zur Verfügung.

Resistenz

Von vielen Mykobakterienspezies ist eine Multiresistenz bekannt. Besonders problematisch ist die Tatsache, dass das Ergebnis der *In-vitro* Resistenztestung keine sichere Vorhersage für die klinische Wirksamkeit der Therapie mit Einzelsubstanzen oder Medikamentenkombinationen gestattet.

Eine Resistenzbestimmung für schnell wachsende Mykobakterien ist noch nicht sicher etabliert.

Epidemiologie

Verbreitung

Da Transmission von Mensch zu Mensch praktisch nicht vorhanden ist, fallen NTM-Infektionen nicht

unter die staatliche Meldepflicht (Infektionsschutzgesetz). Damit sind gesicherte Zahlen zur Häufigkeit von Infektionen nicht vorhanden. Schätzungen zufolge waren Mykobakterien vor der Verbreitung des HI-Virus sehr selten und betrug im Vergleich zur Tuberkuloseinzidenz in Deutschland nur 1–3 %. Verbesserte kulturelle Verfahren zur Isolierung von Mykobakterien und eine zunehmende Berücksichtigung mykobakterieller Infektionen in der Differenzialdiagnostik infektiöser Erkrankungen haben sicherlich in den letzten 20 Jahren zu einer vermehrten Isolierung dieser Spezies geführt. Weiterhin muss aufgrund von erworbener Immunschwäche mit einer erheblichen Zunahme der Prävalenz gerechnet werden.

Wirtsbereich / Reservoir

NTM kommen weltweit und ubiquitär vor, hauptsächlich jedoch in Wasserreservoirs, Trinkwasser und in Böden. Der Wirtsbereich der NTM kann für einzelne Stämme durchaus unterschiedlich sein, allerdings sind Tiere als Reservoir für menschliche Infektionen weniger relevant. *M. avium* ist der Verursacher der Geflügeltuberkulose, aber auch für Schweine, Rinder und Wildtiere pathogen. *M. fortuitum* und *M. genavense* verursachen Krankheiten bei Vögeln. *M. marinum* und *M. chelonae*-Isolate wurden bei Fischen und Fröschen beschrieben.

Risikogruppen

NTM verursachen Infektionen bei Personen mit verminderter lokaler oder systemischer Immunität. Die generalisierte Immundefizienz bei AIDS oder die Einnahme von Immunsuppressiva zur Therapie immunologisch vermittelter Erkrankungen oder zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen bei Transplantationspatienten sind bekannte Risikofaktoren. COPD, Staublunge, Bronchiektasie, Cystische Fibrose, Aspiration aufgrund ösophagealer Erkrankungen und chronischer Alkoholismus sind einige der Prädispositionen, die mit NTM-Erkrankungen assoziiert sind. Umweltbedingte Risikofaktoren sind weitgehend unbekannt. Statistische Analysen haben allerdings gezeigt, dass lange Exposition mit Böden ein Risikopotenzial bei *M. avium*-Komplex-Infektionen darstellen kann.

Transmission / Vektoren

Obwohl einzelne Übertragungswege noch ungeklärt sind, ist die Infektion mit Mykobakterien aus Wasserreservoirs, Leitungswasser und Böden möglich. Die pulmonale NTM-Erkrankung erfolgt mit hoher Wahrscheinlichkeit aerogen durch Einatmung von Erreger enthaltenden Aerosolen.

Prävention / Impfstoffe

Es gibt keine Schutzimpfungen gegen NTM.

Ausbruchsmanagement

Aufgrund fehlender Transmissibilität wird kein Ausbruchsmanagement benötigt.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht für Infektionen durch NTM nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Forschungszentrum Borstel, 23845 Borstel, Parkallee 18, Tel.: 04537/188-211, Fax: 0049/(0)4537/188-311, E-Mail: srueschg@fz-borstel.de.

Web-Adressen

- <http://www.rki.de/>
- <http://www.hiv.net/>
- <http://www.ridom-rdna.de/>
- <http://www.sanger.ac.uk/>
- www.iuatld.org/

Schlüsselliteratur

1. Falkinham JO 3rd (1996) Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Rev 9:177–215
2. Falkinham JO 3rd (2002) Nontuberculous mycobacteria in the environment. Clin Chest Med 23:529–551
3. Griffith DE (2007) An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 175:367–416
4. Heifets L (2004) Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria. Semin Respir Crit Care Med 25:283–295
5. Wagner D, Young LS (2004) Nontuberculous mycobacterial infections: a clinical review. Infection 32:257–270
6. Wolinsky E (1979) Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. Am Rev Respir Dis 119:107–159

Mykobakteriose (pulmonale)

- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)

Myokarditis

- ▶ Cardioviren
- ▶ Chlamydia
- ▶ Coronavirus, humanpathogenes
- ▶ Corynebacterium diphtheriae
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Dengueviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Ehrlichia
- ▶ Fusarium
- ▶ Hantaviren
- ▶ Influenza-Virus
- ▶ Leptospiren
- ▶ Parvoviren
- ▶ Reoviren
- ▶ Rötelnvirus

- ▶ Streptobacillus
- ▶ Trichinella spiralis
- ▶ Trypanosoma cruzi

Myositis

- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Fusarium
- ▶ Fusobacterium
- ▶ Mycobacterium leprae
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Streptococcus pyogenes
- ▶ Trichinella spiralis

Myroides odoratus/odoratimimus

- ▶ Flavobacteriaceae

Myzetom

- ▶ Basidiobolus ranarum
- ▶ Eumyzetom (Madurella mycetomatis u.v.a.)
- ▶ Fusarium
- ▶ Nocardia
- ▶ Phaeohyphomycetes
- ▶ Scedosporium

Naegleria

► Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamöben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)

Nairobi-Schafkrankheit

► Bunyaviren

Nairobi-Schafkrankheit-Virus

► Bunyaviren

Nanobakterien

ANDREI P. SOMMER

Erreger

Synonym(e)

Living nanovesicles, calcifying nanoparticles, nanons.

Erregerspezies

Nanobacterium sanguineum

Taxonomie

Nanobakterien können zurzeit taxonomisch nicht eingeordnet werden.

Historie

Der Name „Nanobacteria“ tauchte zuerst in einer Patentschrift auf (Kajander 1992), in der von der Isolation der neuen „Bakterien“ in Zellkulturflüssigkeiten berichtet wird. Gemäß Patentschrift enthalten sie DNS. Etwa zeitgleich begann R. Folk nanoskalige mineralisierte Objekte, die er in geologischen Formationen entdeckte, als Nannobacteria zu bezeichnen. Laut Folk tauchte der Name Nannobacteria in der geologischen Literatur erstmalig in 1988 auf. NASA-Wissenschaftler hörten von ihnen, und die Suche nach Leben auf dem Mars begann. Nanobakterien wurden 1998 weltweit bekannt durch ihre Publikation in der PNAS, 2 Jahre nachdem NASA-Wissenschaftler von der Identifikation nanoskaliger Strukturen auf dem Meteoriten ALH84001 in Science berichteten. Da Nanobakterien klein sind und von einer mineralischen Schale (Apatit) geschützt sind, stellte sich bald die konkrete Frage nach dem DNS-Inhalt. 2000 veröffentlichte PNAS eine negative Studie zum DNS-Inhalt von Apa-

tit-Nanopartikeln (Cisar et al.). 2004 erschien eine mehrheitlich von der Mayo-Klinik, Rochester durchgeführte Studie – mit elektronenmikroskopischen Aufnahmen und einer Bekräftigung der DNS-Hypothese. Diese konnte existierende Zweifel nicht zerstreuen (New Scientist, 19. Mai 2004). Die Einmaligkeit der verifizierbaren Merkmale und zunehmende Evidenz für die Implikation von Nanobakterien in Krankheiten, begründete eine vorsichtig-offene Position – d. h. es sollte nur über Observable berichtet werden (Sommer et al. 2006).

Morphologie

Die Größe von Nanobakterien liegt vorwiegend im Bereich 60–300 nm. Ihre prädominante Form ist kokkoid bis stäbchenförmig. Sie besitzen weder Flagella noch Fimbriae. Sie bilden sowohl *in vitro* als auch *in vivo* poröse Apatit-Kapseln (im Wesentlichen Kalziumphosphat), welche in HCl aufgelöst werden können. Bei günstigen Bedingungen bilden sie progressiv mineralisierende Biofilme (elektronenmikroskopisch sichtbar). Biofilme können sich schnell bilden – konsistent mit Simulationen. Identifikation von Nanobakterien in Perfusionszonen von Niere und Herz indizieren eine ungewöhnliche Bioadhäsivität. Offensichtlich wird diese über einen Schleim (vermutlich ein Glykoprotein) reguliert: *In-vitro*-Versuche zeigten, dass Nanobakterien auf schnelle biomechanische und/oder physiologische Milieuviationen mit spontaner Schleimsynthese reagierten. Bioadhäsivität ist ein Biomarker für Nanobakterien.

Genom

Nanobakterien könnten Nukleinsäure enthalten, möglicherweise DNS, vielleicht nur RNS. Ein rigoroser (nachvollziehbarer) Beweis der Nukleinsäure-Hypothese steht aus. Gemäß neuerer Hinweise könnten Nanobakterien mineralische Fetuin Komplexe sein (Raoult et al. 2008; Wu et al. 2009).

Vermehrung

Verdoppelung in etwa 3 Tagen. Nach Bestrahlung mit Gammastrahlen (Dosis ~ 30 kGy) wurde die Aktivität von kultivierten Nanobakterien irreversibel gestoppt. Lichtbestrahlung fördert die Proliferation und hemmt die Schleimsynthese.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Ihre Dualität (Biosystem/Nanopartikel) kennzeichnet Nanobakterien als unkonventionelle Erreger der vierten Art. Zwei Zellschädigungsmodalitäten gelten als gesichert: induzierte Apoptose nach Zellinvasion und

Biomineralisation nach Adhäsion an Geweben. Letztere kann einzeln und kooperativ erfolgen. Die Bioadhäsivität von Einzelnanobakterien wird als sehr hoch eingeschätzt. Bei Clustern sollten Schleimverbindungen, im Zusammenspiel mit nanoskaliger Dimension und Größenverteilung, zunächst stabilisierend wirken, bzw. nach Immobilisation, deren Abtransport durch strömendes Blut verhindern, zumindest temporär. Vermutlich unterbricht eine flächendeckende und dauerhafte Adhäsion an Geweben deren Stoffwechsel, falls existent. Aus einem systembiologischen Modell (Sommer und Pavláth 2005; Sommer 2005) folgt, dass mineralisierende Nanobakterien mittels Kalzium und Phosphat (blutextrahierte, im Schleim gespeicherte Komponenten des Apatit) Transfektionsprozesse induzieren: In CD4-Zellen verstärken sie vermutlich die Rekombinationsrate des HIV-Virus und damit genetische Diversität und Virulenz. Dabei werden mittels Schleim wirksame Synergien realisiert: Bindung an Zellen mit Funktionalisierung von Membranen (mit Protein) und Verfügungsstellung von Kalzium und Phosphat. Transfektionsprozesse sind möglich: Invasion von Lymphozyten mit Nanobakterien (*in vitro*) ist in der Literatur beschrieben und Protein-Kalzium-abhängige Verstärkung der Infektion von CD4-Zellen mit HIV wurde 2006 von Anzinger et al. beschrieben. Organspezifische Pathogenitäten folgen aus Modell und Befund: z. B. Nierensteinbildung (durch einzelne größere), kardiovaskuläre Kalzifizierungen (durch viele kleinere) Nanobakterien. Möglicherweise wird die Virulenz von Nanobakterien durch Antibiotika verstärkt: *In-vitro*-Versuche zeigten, dass einige Antibiotika diese zur Produktion von Schleim stimulierten. Aufgrund chemischer Affinität zum Knochen könnten (schleimlose) Nanobakterien von der Immunabwehr übersehen werden. Gemäß Wu et al. (2009) handelt es sich bei Nanobakterien um Produkte einer natürlichen Kalzium-Homöostase. Interessant ist diese Hypothese im Lichte von *In-vitro*-Ergebnissen, die zeigten, dass Kalziumphosphat Nanopartikel in humanen glatten Gefäßmuskelzellen (VSMC) Zelltod induzierten (Ewence et al. 2008; Sommer 2010). Die Unsicherheit zur Pathogenität von Nanobakterien reflektiert die Frage die 2008 von Bratos-Pérez et al. im Rahmen einer klinische Studie aufgeworfen wurde: „contribute to the pathogenesis of the disease or whether they are only innocent bystanders.“ Hinweise zu einer potentiellen Pathogenität kamen zuletzt von Schwartz et al. (2009, 2010) und Candemir et al. (2010).

Erkrankung

Arteriosklerose

Nach neuen Untersuchungen sollten Nanobakterien eine Initialfunktion bei der Kalzifikation der Koronararterien haben.

Synonym(e)

Atherosklerose, Gefäßverkalkung.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Keine bekannt, die eindeutig auf eine Infektion mit Nanobakterien schließen lassen.

Symptome

Aufgrund ihrer Größe und potenziellen Verteilung im Körper per Blutkreislauf kann zurzeit bei einer lokal nachgewiesenen Infektion mit Nanobakterien kein Organ von einer Infektion mit ihnen ausgeschlossen werden. Folglich könnten gleichzeitig in verschiedenen Organen auftretende Kalzifizierungen als erste Hinweise auf eine Infektion mit Nanobakterien gelten. Anbetracht des außerordentlich weiten Spektrums der Pathogenitätspotenziale:

- Adhäsion an Geweben (z. B. mineralisierte arterielle Plaques),
- Invasion von Zellen (z. B. Apoptose),
- proteinvermittelte Prädisposition für Adhäsionsprozesse und lokalisierte Kalzium- und Phosphatgradienten (z. B. verstärkte HIV-Infektivität und wahrscheinlich Beteiligung in weiteren natürlichen Transfektionsprozessen)

sind klinische Manifestationen komplex und mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit systemisch.

Ein Katalog der nachgewiesenen und vermuteten Präsenz von Nanobakterien in Organen Geweben und Körperflüssigkeiten (Herz, Nieren, Galle, Ovarien, Leber, Prostata, Arterien, Perineurium, Blut, Urin und Synovia) könnte die Orientierung vereinfachen. Da Nanobakterien zum Aufbau ihrer Apatit-Schale dem Blut Kalzium und Phosphat entziehen, könnten auch reduzierte Knochenmineraldichten entsprechend interpretiert werden.

Pathophysiologie

Die Verankerung von Nanobakterien in Arterien lässt sich aus dem Zusammenwirken von vier sich gegenseitig verstärkenden Effekten verstehen: hohe unspezifische Bioadhäsivität von Apatit (im Simulationsmodell nachgewiesen), spontane Schleimsynthese als Antwort auf Milieuvariationen (► Morphologie und ► Pathogenität), Clusterbildung (bei höherer Konzentration) und progressive Kalzifizierung dank Versorgung mit Mineralien durch Blut. Kalzifizierungen, nach von Kossa-Färbung im Lichtmikroskop sichtbar, haben häufig eine diskrete Natur. Mineralisierte Nanobakterien werden erst elektronenmikroskopisch sichtbar.

Immunantwort

Nicht bekannt.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommen alle bekannten Ursachen für Arteriosklerose in Betracht.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterial dienen Körperflüssigkeiten und Gewebe.

Diagnostische Verfahren

Kultureller Nachweis in Körperflüssigkeiten – Blut, Urin und Synovia – kann und sollte nur in hochspezialisierten Labors erfolgen und erfordert hoch auflösende Raster-Elektronenmikroskope und/oder Transmissions-Elektronenmikroskope. Einige Autoren führen einen positiven Nachweis (nebst Übereinstimmung mit der typischen Verdoppelungsrate) auf die Ergebnisse immunologischer Verfahren sowie einer DNS-Färbung (► Historie) zurück. Dank hoher Bioadhäsivität können Nanobakterien in Suspensionen (Körperflüssigkeiten) mittels physiko-chemischer Separationstechniken (kontrolliertes Verdampfen von 10–15 µl Tropfen auf nanoskopisch glatten Substraten) lokalisiert und dann mittels hoch auflösender Methoden abgebildet werden. Das 2006 von Sommer et al. beschriebene Verfahren wurde bereits erfolgreich diagnostisch eingesetzt: 2007 gelang es erstmalig, Nanobakterien in der Synovia eines Patienten mit Osteoarthritis direkt nachzuweisen (Tsurumoto et al. 2008). Aufgrund ihrer mineralischen Schale zeigten Nanobakterien auch im Vakuum Formstabilität. Radiologische Verfahren (Elektronenstrahl-Tomografie) können komplementäre Hinweise auf Kalzifizierungen geben. In einigen Fällen erfolgte die Diagnose ex juvantibus.

Befund / Interpretation

Unsicherheiten bezüglich DNS- (RNS-) oder Protein-Inhalte lassen den Grad der Übereinstimmung von Observablen (Form, Größe, Größenverteilung, Clusterbildung, Chemie und Schleim) mit Literaturdaten zum bestimmenden Merkmal avancieren. Damit können Nanobakterien und konkurrierende Strukturen (z. B. Nanopartikel aus der Umwelt oder synoviale Mikropartikel) auseinandergelassen werden. Anzustreben ist eine Validierung von klinischer Symptomatik und hoch auflösender Techniken via kulturellen Nachweis, immunologischer Verfahren und DNS- (RNS-) Färbung (für den Fall einer positiver Evaluation eines DNS- (RNS-)Inhalts).

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Erfolg versprechend sind Strategien, die unter Beachtung der Verteilung der Nanobakterien im Körper (Blut) und Ausscheidung (Urin) zum Ziel haben, Infektionen möglichst frühzeitig zu bekämpfen. Ein

wichtiges Element im Pathogenitätspotenzial der Nanobakterien (► Pathogenität) ist die schleimvermittelte Adhäsivität. Ohne diese ist die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von nur schwer abbaubaren mineralisierten Biofilmstrukturen geringer. Suppression der Schleimsynthese ist daher ein Ansatz. Lösungen hierzu werden aus dem Bereich Proteomics erwartet. Ein anderer Ansatz kommt aus der Photobiologie. *In-vitro*-Versuche zeigten, dass Licht (linear polarisiertes Licht und NASA-LEDs) suppressiv auf die Schleimsynthese von Nanobakterien wirkte. Bestrahlungsparameter (Intensität und Dosis) lagen in Bereichen, die in der Wundheilung (Photobiostimulation) als etablierte Standards gelten. Laser- (LEDs-) induzierte Biofilm-Destabilisierung könnte therapeutische Bedeutung erlangen und erscheint vor allem bei perkutanen Bestrahlungen von Blutgefäßen sinnvoll. Eine Methode der Eradikation von Nanobakterien unter Verwendung von Antibiotika wurde von Kajander und Ciftcioglu patentiert. Zuvor berichteten dieselben Autoren, dass *in vitro* Antibiotika, z. B. Gentamicin, Nanobakterien zur Produktion von Schleim stimulierten (► Pathogenität). Infektionen mit hohen Blut-Nanobakterien-Konzentrationen könnten deshalb eine Kontraindikation für bestimmte Antibiotika darstellen. Der Nachweis von Nanobakterien im Zusammenhang mit Osteoarthritis (► Diagnostische Verfahren) verdient Beachtung.

Resistenz

Gamma-Sterilisation (► Vermehrung). Toleriert werden Mikrowellen, Austrocknung bei Raumtemperatur, chemische Desinfektionsmittel, verschiedene Antibiotika.

Epidemiologie

Verbreitung

Nanobakterien infizierte Menschen wurden bis jetzt aus vier Kontinenten gemeldet (Afrika, Asien, Europa, Nord-Amerika). Modelle lassen höchste Infektionsraten in geografischen Gebieten mit höchsten Konzentrationen in der Umgebung (Luft, Regen, Wasser, Nahrung) erwarten. Da sie per Urin ausgeschieden werden und mehrheitlich in einer HIV-infizierten Gruppe (Südafrika) detektiert wurden, erscheint eine Koinzidenz der Gebiete mit höchsten Nanobakterien Belastungen aus der Umgebung (hot spots) und denen mit höchsten HIV-Infektionsraten plausibel. Besonders südlich der Sahara sind diese Gebiete von extremen Dürren geplagt. Desertifikation verlangt nach Gegenmaßnahmen – z. B. landwirtschaftliche Bewässerung mit Wasser, das menschliche Ausscheidungen enthält. Insbesondere eine landwirtschaftliche Sprühbewässerung (mit Rohren, die das Wasser aus Höhen von 3 m versprühen) könnte zu der globalen Verbreitung der Nanobakterien beitragen. Trockenheit, hohe Lufttemperaturen und Wind führen dazu, dass Nanoaerosole (z. B. Nanobakterien) als Inhalt der an der Luft ver-

dunstenden Tröpfchen in die Atmosphäre gelangen. Entsprechend ihrer Polarität (Apatit ist hydrophil) und Größe, können Nanobakterien durch Niederschlag global verteilt werden. Ihre Präsenz in der Atmosphäre der Erde wurde bereits berichtet.

Wirtsbereich / Reservoir

Nanobakterien wurden hauptsächlich im Menschen und einigen Säugetieren identifiziert. Nach einer koreanischen Untersuchung könnten sie im Abwasser existieren. Modellstudien mit Anspruch den Wirtsbereich der Nanobakterien zu lokalisieren, führen zu der Prämisse, dass die Hauptwirte Säuger sind. Als potenzielle Hauptreservoirs gelten die Millionen HIV-infizierten Personen in Risikogebieten (► Verbreitung).

Risikogruppen

Die Ausscheidung der Nanobakterien aus dem Körper erfolgt per Urin. Ferner gelten sie als Extremophile (überleben außerhalb des Körpers). Gemäß einer Studie aus Südafrika, kommen sie in HIV-infizierten Personen vor. Insbesondere in Dürreregionen mit hoher HIV-Population und landwirtschaftlicher Bewässerung mit Wasser, das mit menschlichem Urin (bzw. Fäkalien) angereichert ist, könnten Personen Nanobakterien in hoher Konzentration exponiert sein.

Transmission / Vektoren

Transplazentale Transmission gilt als wahrscheinlich (eine Pilotstudie). Da Nanobakterien in Ausscheidungen infizierter Menschen und Tiere vorhanden sind (Nachweis im Urin) und an der Luft überleben können (► Resistenz), ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sie in hot spots (► Verbreitung) in Wasserläufen, Bewässerungsteichen und Grundwasser vorhanden sind. Aasfresser und Tiere, deren Biotop Kanalisationssysteme mit einschließt, könnten für regionale Verbreitung sorgen. 2001 wurde die Kontamination einiger Impfstoffe mit Nanobakterien berichtet.

Prävention / Impfstoffe

Extrapolation existierender Studien lässt erwarten, dass in Dürregebieten mit hohen HIV-Populationen eine Kontrolle und Behandlung (z. B. mit Gammastrahlen) von menschlichen Ausscheidungen, mit denen Wasser für landwirtschaftliche Bewässerung angereichert ist, die globale Verbreitung von Nanobakterien reduzieren könnte. Ein Impfstoff ist nicht bekannt.

Ausbruchmanagement

Keine Maßnahmen bekannt.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Offizielle Referenzzentren existieren nicht.

Schlüsselliteratur

1. Bratos-Pérez MA, Sánchez PL, García de Cruz S, Villacorta E, Palacios IF, Fernández-Fernández JM, Di Stefano S, Orduña-Domingo A, Carrascal Y, Mota P, Martín-Luengo C, Bermejo J, San Roman JA, Rodríguez-Torres A, Fernández-Avilés F (2008) Grupo AORTICA (Grupo de Estudio de la Estenosis Aórtica). Association between self-replicating calcifying nanoparticles and aortic stenosis: a possible link to valve calcification. *Eur Heart J* 29:371–376
2. Candemir B, Ertas FS, Ozdol C, Ozdemir AO, Hasan T, Akan OA, Sahin M, Tulunay C, Dincer I, Atmaca Y, Erol C (2010) Association between antibodies against calcifying nanoparticles and mitral annular calcification (im Druck)
3. Ewence AE, Bootman M, Roderick HL, Skepper JN, McCarthy G, Epple M, Neumann M, Shanahan CM, Proudfoot D (2008) Calcium phosphate crystals induce cell death in human vascular smooth muscle cells: a potential mechanism in atherosclerotic plaque destabilization. *Circ Res* 103:e28–e34
4. Jelic TM, Chang HH, Roque R, Malas AM, Warren SG, Sommer AP (2007) Nanobacteria-associated calcific aortic valve stenosis. *J Heart Valve Dis* 16:101–105
5. Jelic TM, Malas AM, Groves SS, Jin B, Mellen PF, Osborne G, Roque R, Rosencrance JG, Chang HH (2004) Nanobacteria-caused mitral valve calciphylaxis in a man with diabetic renal failure. *South Med J* 97:194–198
6. Kajander EO, Ciftcioglu N (1998) Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:8274–8279
7. Miller VM, Rodgers G, Charlesworth JA, Kirkland B, Severson SR, Rasmussen TE, Yagubyan M, Rodgers JC, Cockerill FR 3rd, Folk RL, Rzewuska-Lech E, Kumar V, Farrell-Baril G, Lieske JC (2004) Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287:H1115–1124
8. Raoult D, Drancourt M, Azza S, Nappéz C, Guieu R, Rolain JM, Fourquet P, Campagna B, La Scola B, Mege JL, Mansuelle P, Lechevalier E, Berland Y, Gorvel JP, Renesto P (2008) Nanobacteria are mineralo fetuin complexes. *PLoS Pathog* 4:e41
9. Schwartz MK, Lieske JC, Miller VM. (2010) Contribution of biologically derived nanoparticles to disease. *Surgery* 147:181–184
10. Schwartz MK, Lieske JC, Hunter LW, Miller VM (2009) Systemic injection of planktonic forms of mammalian-derived nanoparticles alters arterial response to injury in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296:H1434–H1441
11. Sommer AP (2010) Cytotoxicity of calcium phosphate crystals and human-derived nanoparticles: an overlooked link. *Circ Res* 106:e10
12. Sommer AP, Pavlath AE (2005) Primordial proteins and HIV. *J Proteome Res* 4:633–636
13. Sommer AP, Milankovits M, Mester AR (2006) Nanobacteria, HIV and magic bullets—update of perspectives 2005. *Chemotherapy* 52:95–97
14. Wu CY, Martel J, Young D, Young JD (2009) Fetuin-A/albumin-mineral complexes resembling serum calcium granules and putative nanobacteria: demonstration of a dual inhibition-seeding concept. *PLoS One* 4:e8058

Nasalpapillom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Nasopharyngeales Karzinom

- ▶ Epstein-Barr-Virus

Natrassia mangiferae

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Tradiertes Name: *Hendersonula toruloidea*; synanamorphen Spezies: *Hendersonula toruloides* Natrass, 1933; *Scytalidium dimidiatum* (Penzig) Sutton und Dyko, 1989; *Scytalidium hyalinum* Campbell und Mulder, 1977 und viele andere. *Fusicoccus arbuti* (Farr et al. 2005).

Erregerspezies

Natrassia mangiferae

Taxonomie

Natrassia mangiferae (H. Syd. und Syd.) Sutton und Dyko, 1989 (opportunistisch pathogener Fadenpilz, Schwärzepilz).

N. mangiferae ist ein imperfekter Pilz, der den Coelomycetes angehört. Sie weist Affinitäten zu Ascomyceten auf und wird ihnen deshalb von De Hoog et al. zugeordnet: Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Dothideales; Familie: Dothioraceaceae; Gattung: *Natrassia*; Spezies: Anamorph: *Natrassia mangiferae*, Synanamorph: *Hendersonula toruloidea*, Teleomorph: unbekannt

Historie

1989 Revision der Gattung *Hendersonula* durch Sutton und Dyko. Danach wird *H. toruloidea* Natrass, 1933 als Synonym von *N. mangiferae* betrachtet.

Morphologie

N. mangiferae gehört zu den langsam wachsenden Pilzen. Kolonieoberseite: braun oder schwarz, glatte und flaumige Kolonien. Unterseite: braun bis schwarz. Mikromorphologie der Kulturform: kurze hyaline Hyphen mit unseptierten terminalen Erweiterungen und pigmentierte, septierte Hyphen, die in lange Ketten von Arthrosporen zerfallen. In alten Kulturen werden schwarze Pyknidien (kugelige Fruchtkörper mit dünnwandigen Konidien) gebildet. Häufig vorkommende farblose Mutanten werden als *Scytalidium hyalinum* spezifiziert.

Genom

Nicht sequenziert.

Vermehrung

Vermehrung durch Arthrosporen und Konidien innerhalb von 3 Wochen auf Nährmedien.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Bildung von Proteasen, Abbau von Nagelkeratin, pflanzenpathogen, holzzerstörend.

Erkrankungen

1. Onychomykosen und Hauterkrankungen der Füße

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Onychomykose.

Symptome

Braun-schwarze Verfärbung sowie Verdickung der Nagelplatte.

Pathophysiologie

Unbekannt.

Immunantwort

Eine spezifische Immunantwort ist unbekannt.

Differenzialdiagnose

Nagelmykosen durch andere Dermatophyten und Hefepilze.

2. Phaeohyphomykose, Verletzungsmykose

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Variabel je nach Lokalisation, Schwarzfärbung des betroffenen Gewebes.

Symptome

Noduläre subkutane Mykose im Anschluss an ein Trauma, verruköse Dermatitis des Gesichts bei Immundefekt, Beteiligung der regionalen Lymphknoten.

Pathophysiologie

Immunsuppression oder Traumen sind disponierend.

Immunantwort

Unbekannt. Eine spezifische Immunantwort bei subkutaner und disseminierter Manifestation ist anzunehmen.

Differenzialdiagnose

Verletzungsmykosen durch andere Hyphomyzeten.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Nagelspäne, Biopsiematerial, Eiter.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Untersuchung von Haut- und Nagelmaterial im KOH-Deckglaspräparat bzw. Gewebeprobe und Eiter (bei letzteren Anwendung der PAS- und Gomori-Grocott-Färbung): hyaline hefeartige Zellen und hyaline oder braune Pilzfäden. Spezifisches Merkmal: Bildung von Pyknidien.

Kulturelle Anzucht: auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 10–20 Tagen bei 30–37 °C.

Befund / Interpretation

Differenzierung und sorgfältige Abklärung der ätiologischen Bedeutung nachgewiesener Schwärzepilze für den einzelnen Erkrankungsfall notwendig.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Vorgehen bei der nodulären subkutanen Phaeohyphomycose:

1. chirurgische Behandlung,
2. medikamentöse Behandlung mit 5-Flucytosin, Amphotericin B und Itraconazol.

Resistenz

Sensibel gegen 5-Flucytosin, Amphotericin B und Itraconazol.

Epidemiologie

Verbreitung

Umweltpilze. Vorkommen auf faulendem Holz in tropischen Regionen. Aufnahme der Pilzelemente aus der Umwelt des Menschen über traumatisierte Körperoberfläche. In weiten Gebieten tropischer Waldregionen verursacht *N. mangiferae* Haut- und Nagelmykosen.

Wirtsbereich / Reservoir

Standort von *N. mangiferae*: faulendes Holz in tropischen Wäldern.

Risikogruppen

Häufig erkranken barfußige Bewohner tropischer Regionen. Gelegentlich kommt es zu subkutanen Infektionen nach Verletzungen bei Personen mit Grundkrankheiten. Disseminierte Mykosen treten sehr selten bei Patienten mit Immundefekten auf.

Transmission / Vektoren

Direkte Übertragung.

Prävention / Impfstoffe

Schutz vor Verletzungen der Haut.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig

Web-Adressen

- Finnland: Diagnosis of Fungal Infections (dermatomycosis, systemic mycosis): <http://www.clinical-mycology.com/>
- Australien: Mycology Online: Fungi / taxonomic classification: <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- Niederlande: Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Utrecht: <http://www.cbs.knaw.nl>
- Deutschland: Selected sequences-uniforms resource locator (URL): <http://www.ridom.hygiene.uniwuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>

Schlüsselliteratur

1. Campbell CK et al. (1973) Fungal infection of skin and nails by *Hendersonula toruloidea*. *Br J Derm* 89:45–50
2. Geramishoar M, Zomorodian K, Zaini F, Saadat F, Tarazooie B, Norouzi M, Rezaie S (2004). First case of cerebral phaeohyphomycosis caused by *Nattractia mangiferae* in Iran. *Jpn J Infect Dis* 57:285–286
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) *Medical Mycology*, 2nd edn, chapter 23: Phaeohyphomycosis. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 669
4. Sadeghi Tari A, Mardani M, Rahnavardi M, Asadi Amoli F, Abedinifar Z (2005) Post-traumatic fatal *Nattractia mangiferae* orbital infection. *Int Ophthalmol* 26:247–50
5. Willinger B, Kopetzky G, Harm F, Apfalter P, Makristathis A, Berer A, Bankier A, Winkler S (2004) Disseminated infection with *Nattractia mangiferae* in an immunosuppressed patient. *J Clin Microbiol* 42:478–480

Necator americanus

- ▶ Hakenwürmer

Neisseria gonorrhoeae

INGRID EHRHARD

Erreger

Synonym(e)

Gonokokken.

Erregerspezies

N. gonorrhoeae

Taxonomie

Familie: *Neisseriaceae*; Gattung: (Genus) *Neisseria*

Historie

Das Krankheitsbild der Gonorrhoe war bereits im Altertum bekannt. In der Thora der Israeliten ist eine entsprechende Symptomatik aus dem 12. Jahrhundert v. Chr. beschrieben. Die sexuelle Übertragbarkeit der Gonorrhoe wurde im 13. Jahrhundert erkannt, die Erkrankung jedoch bis zum 19. Jahrhundert nicht von der Syphilis abgegrenzt. 1879 entdeckte A. Neisser *N. gonorrhoeae* in eitrigen Urethral- und Konjunktival-Exsudaten. Die Anzucht der Gonokokken auf Nährmedien gelang erstmals 1882.

Morphologie

Gonokokken sind gramnegative Diplokokken, deren einander zugekehrte Seiten abgeplattet sind, sodass eine „Kaffeebohnen“--, „Semmel“- oder „Nieren“-form entsteht. Sie sind kapsellos, unbeweglich und bilden keine Sporen. Die Gonokokkenzelle stößt Bläschen (blebs) der äußeren Membran ab, die äußere Membranproteine (outer membrane proteins, OMPs) und Lipopolysaccharide (LPS) sowie DNA und RNA enthalten. *N. gonorrhoeae* kann Biofilme bilden.

Genom

N. gonorrhoeae besitzt ein zirkuläres Chromosom. Das Genom des ersten Gonokokken-Stammes FA1090, dessen Sequenz vollständig bestimmt wurde, besteht aus 2,15 Mb. Der GC-Gehalt liegt bei 52 %. Das *N. gonorrhoeae*-Genom enthält Hunderte nicht-kodierender repetitiver Sequenzen wie z. B. DNA-Aufnahme-Sequenzen (DUS). Transformation, horizontaler Gentransfer, Rekombination und Spontanmutationen sowie das Vorkommen zahlreicher Gene, die Phasen- und Antigen-Variation bedingen, sind Mechanismen und Eigenschaften von *N. gonorrhoeae*, welche eine wichtige Rolle für die phänotypische Variabilität spielen (► Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität).

Vermehrung

Gonokokken infizieren primär Zylinder- und kubische Epithelzellen. Sie können die Schleimhautoberflächen des Urogenitaltraktes (Zervix, Urethra), des Rektums, des Oro- und Nasopharynx und der Konjunktiva befallen. Der primäre Infektionsort ist bei Frauen am häufigsten der Zervixkanal, nach Hysterektomie die Urethra.

Der Kulturansatz zum Nachweis des Erregers sollte möglichst unmittelbar nach der Materialabnahme erfolgen, da er insbesondere gegenüber Austrocknung äußerst empfindlich ist. Die Verwendung von Kochblutagar ist obligat, da viele Gonokokken-Stämme nicht auf Blutagar wachsen. Erhöhte CO₂-Spannung (3–7 %) ist bei der Bebrütung notwendig. Die Feuchtigkeit sollte ca. 70 %, die Bebrütungstemperatur 36 ± 1 °C betragen. Bei mischinfizierten Materialien z. B. aus dem Oropharynx, dem Urogenitaltrakt oder dem Analkanal ist die Verwendung Antibiotika/Antimykotika enthaltender Neisserien-Selektivmedien

(Typen Thayer-Martin TM, Martin Lewis ML, New York City NYC) erforderlich.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

An-Aus-Phasen-Variation und Antigen-Variation durch Expression veränderter Oberflächenantigene (► Genom) ist bei vielen Virulenzfaktoren von *N. gonorrhoeae* zu finden. Sie tragen dazu bei, dass Gonokokken der Abwehr durch das menschliche Immunsystem entgehen können. Pili und die Opa-Proteine (opacity-associated proteins) der äußeren Membran spielen eine Rolle bei der Anheftung von *N. gonorrhoeae* an Schleimhautzellen. Die Pilus-Expression korreliert zudem mit dem Level der natürlichen Kompetenz für DNA-Transformation, wobei in nicht-pilierten Mutanten die Transformationshäufigkeit um das 1000fache reduziert ist. Das *N. gonorrhoeae*-Genom enthält 11–12 *opa*-Gene. Bestimmte Opa-Varianten scheinen – ebenso wie das Porin PorB_{IA} (► Diagnostik) der äußeren Gonokokken-Membran – zusätzlich die Invasion in Epithelzellen zu fördern. Durch Bindung von *N. gonorrhoeae*-Porinen an die Komplement-Inhibitoren C4BP und Faktor H des klassischen/Lektin- und alternativen Komplementpfades kann der Erreger der Abtötung durch menschliches Komplement entgehen. Die Sialylierung des Lipooligosaccharids (LOS) der äußeren Gonokokken-Membran mit vom Wirt stammender CMP-N-Acetylneuraminsäure (CMP-NANA) verstärkt die Bindung mit Faktor H und erhöht die Serumresistenz. Gonokokken können Transferrin-gebundenes, manche Stämme auch Lactoferrin- und Hämoglobin-gebundenes Eisen für ihr Wachstum nutzen. So werden bei Eisenmangel verstärkt Transferrin- (TbpA, TbpB) sowie ggf. Lactoferrin- und Hämoglobin-Bindeproteine gebildet. IgA1-Proteasen, die von Gonokokken sezerniert werden, inaktivieren die sekretorischen IgA1-Antikörper der Schleimhautoberflächen und des Serums.

Erkrankung

Gonorrhoe

Synonym(e)

Tripper.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 2–5 (1–10) Tage.

Leitsymptome

Urethritis, Zervizitis, Proktitis, Pharyngitis, Epididymitis, Salpingitis, Arthritis, Konjunktivitis bei Neugeborenen.

Symptome

Beim Mann: Als Hauptmanifestation tritt eine akute Urethritis mit Dysurie und eitrigem urethralem Ausfluss auf. Circa 10 % der Infizierten sind jedoch symptomfrei. Bei bis zu 40 % der Männer mit Gonorrhoe,

die Sex mit Männern haben, ist die Rektumschleimhaut infiziert. Dies kann eine akute Proktitis (Juckreiz und Schmerzen im Analbereich, Tenesmen, eitrigere Sekretion) zur Folge haben, bleibt häufig aber symptomlos. Bei bis zu 25 % dieser Gruppe liegt eine oropharyngeale Gonokokken-Infektion vor, die meist asymptomatisch verläuft, in seltenen Fällen sich jedoch als Pharyngitis manifestieren kann. Entzündungen im Bereich der urethralen Drüsen (Litttritis, Cowperitis), evtl. mit Abszessbildung sowie Urethralstrikturen können als lokale Komplikationen auftreten. Bei Chronifizierung und Aszension der Erreger kann es zu Prostatitis, Vesikulitis, Funikulitis, Orchitis und als häufigste Komplikation zu Epididymitis mit Sterilität als Spätfolge kommen.

Bei der Frau: Als Hauptmanifestation tritt eine Endozervizitis (mit eitrigem Fluor genitalis, evtl. Zwischenblutungen), meist mit Urethritis (Symptom: Dysurie), auf. Bei 50–80 % der Frauen mit urogenitaler Gonorrhoe verläuft die Erkrankung jedoch ohne Symptome, bei 10–20 % liegt gleichzeitig eine meist asymptomatische pharyngeale Infektion vor. Bei bis zu 40 % der Infizierten findet sich ein gleichzeitiger Befall der Rektumschleimhaut, in den meisten Fällen durch Autoinokulation eitrigen Ausflusses. Entzündung der Skene-Gänge und der Bartholin-Drüsen (evtl. Bartholin-Abszess) sind als lokale Komplikationen möglich. Endometritis, Salpingitis, Adnexitis, Tuboovarialabszess, Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom), Peritonitis und Douglas-Abszess können als Folgen einer Keimassension auftreten. Hierbei sind häufig Koinfektionen von *N. gonorrhoeae* mit *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Enterobacteriaceae* und Anaerobiern nachweisbar. Chronische Salpingitis, Infertilität, Extrauterin gravidität sowie chronische Abdominalschmerzen aufgrund von Adhäsionen können sich unter Umständen als Spätkomplikationen nach aufsteigender Infektion entwickeln. Eine Gonokokken-Infektion während der Schwangerschaft kann u. a. zu Abort oder Frühgeburt führen.

Bei beiden Geschlechtern können als Folge einer Bakteriämie (bei 0,3–5 % der Infizierten, überwiegend Frauen; meist bei asymptomatischen Schleimhaut-Infektionen, nach Menstruation, Schwangerschaft oder Entbindung) disseminierte Gonokokken-Infektionen (DGI) auftreten. Symptome können Fieber, Polyarthralgien (asymmetrische Lokalisationen), Tenosynovitis, septische Arthritis (z. B. des Kniegelenks) sowie schmerzhafte Exantheme der Haut (Papeln, Pusteln, Pectechien, die später nekrotisch werden, hämorrhagische Bullae), insbesondere distal (Hände, Fußsohlen), sein. Seltene Manifestationen nach Bakteriämie sind Meningitis, Endokarditis, Osteomyelitis und ARDS. Komplementdefekte (z. B. C6-, C7-, C8-Defizienzen) prädisponieren ebenfalls für DGI.

Bei Neugeborenen: Diese können den Erreger vorwiegend intrapartal von ihrer infizierten Mutter erwerben und eine akute eitrigere Konjunktivitis (Lid-

Bindehautödeme; eitrigere Exsudation) entwickeln (Gonoblennorrhoe, Blennorrhoea gonorrhoeica, Ophthalmia neonatorum). Bei Nichtbehandlung besteht Gefahr einer Hornhauttrübung und Erblindung. Auch bei Erwachsenen kann in seltenen Fällen eine Gonokokken-Konjunktivitis nach Anogenitalsekret-Exposition oder einer Laborkontamination auftreten.

Bei präpubertären Mädchen kann sich eine Vulvovaginitis (mit eitrigem Fluor) entwickeln, das Plattenepithel der Vaginalschleimhaut geschlechtsreifer Frauen wird dagegen nicht von *N. gonorrhoeae* infiziert.

Bei Patienten mit urogenitaler Gonorrhoe besteht häufig gleichzeitig eine nicht-gonorrhoeische Urethritis (NGU) mit *C. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* und/oder anderen Erregern bzw. eine Doppelinfection mit *Treponema pallidum*.

Pathophysiologie

Die Interaktion des Lipooligosaccharids der äußeren Gonokokken-Membran mit dem Asialoglykoprotein-Rezeptor der Urethralepithelzellen vermittelt die Invasion und resultiert in einer Freisetzung proinflammatorischer Zytokine. Diese Zytokinfreisetzung, die beim männlichen Geschlecht dazu beiträgt, dass die Infektion symptomatisch verläuft, fördert die Einwanderung polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten und führt zu einer Entzündungsreaktion. Auch die Infektion des oberen weiblichen Genitaltraktes führt zu einer Entzündungs-Antwort. Hier dringt *N. gonorrhoeae* in nicht-zilierte Zellen des Eileiter-Epithels ein. Die zilierten Epithelzellen werden durch die zytotoxischen Effekte des Tumor-Nekrose-Faktors-alpha (TNF- α) geschädigt, der durch Peptidoglykan und Lipooligosaccharide der Gonokokken induziert wird. Dagegen bleibt die Infektion des unteren weiblichen Genitaltraktes häufig asymptomatisch. Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass *N. gonorrhoeae* den regelrechten Ablauf des alternativen Komplementweges im unteren weiblichen Genitaltrakt verhindern kann.

Immunantwort

Reinfektionen mit *N. gonorrhoeae*, auch mit demselben Stamm, sind nach durchgemachten Infektionen des unteren Urogenitaltraktes möglich. Nach Keimassension und bei DGI scheinen jedoch humorale Antikörperantworten induziert zu werden.

Differenzialdiagnose

DD der „unteren Gonorrhoe“ im Bereich der Urethra und des Zervikalkanals:

- nicht-gonorrhoeische, unspezifische Urethritis durch weitere gramnegative sowie grampositive Bakterien, Chlamydien, Mykoplasmen, Trichomonaden und Hefen bei Mann und Frau,
- Kolpitis, Zervizitis durch *Gardnerella vaginalis*/ Anaerobier, weitere gramnegative sowie grampositive Bakterien, Chlamydien, Trichomonaden und Hefen bei der Frau.

DD der „oberen Gonorrhoe“ im Bereich der Adnexe:

- Hodentorsion, Hydrozele, Hodentumor beim Mann,
- Tubargravidität, nicht-gonorrhoeische Adnexitis, septischer Abort, Stieldrehung eines Ovarialtumors, Appendizitis bei der Frau.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Geeignete Materialien für die kulturelle Anzucht sind beim Mann Urethralabstriche (Entnahme frühestens 1 h nach der letzten Miktion), bei Frauen Zervixabstriche (Vaginalabstriche in der Präpubertät), Anorektal- und Urethralabstriche. Bei orogenitalen oder anogenitalen Sexualkontakten sollten Pharynx- und Rektumabstriche (Entnahme 2–4 cm innerhalb des Analkanals) entnommen werden. Je nach klinischer Symptomatik können z. B. auch Entnahme von Blut, Gelenkpunktat, Abstriche der Konjunktiva sowie Aspirate aus Hauteffloreszenzen angezeigt sein. Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT) können mit Endozervikal-, Urethralabstrichen, Urinen (bei Männern und Frauen, Erststrahlurin) und ggf. Vaginalabstrichen durchgeführt werden. Für die Materialentnahme zur Kultur sind Dacron- oder Rayontupfer zu bevorzugen.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Neben dem Gram-Primärpräparat sollte bei V. a. Gonorrhoe auch ein Methylenblau-Primärpräparat als Suchpräparat angefertigt werden. Bei akuter Gonorrhoe des Mannes lagern die Erreger im Zytoplasma polymorphkerniger Leukozyten. Bei symptomatischen Männern mit Urethritis beträgt die Sensitivität des mikroskopischen Nachweises gramnegativer Diplokokken 98 % und die Spezifität 100 %, verglichen mit der Kultur. Primärpräparate sind wegen der Begleitflora bei genitalen Infektionen der Frau und bei rektalen Infektionen nur eingeschränkt, bei pharyngealen Infektionen überhaupt nicht aussagekräftig.

Transport: Bei Versendung sollte nutritiven Transportmedien (z. B. Typ Transgrow) gegenüber nicht-nutritiven (z. B. Typen Stuart oder Amies) der Vorzug gegeben werden.

Kultur: (► Vermehrung) Bei optimalen Transport- und Laborbedingungen gilt die Kultur als Goldstandard der Gonokokken-Diagnostik, da sie eine hohe Sensitivität und Spezifität besitzt und darüber hinaus Material für die Empfindlichkeitstestung liefert. Bei Verdacht auf sexuellen Missbrauch ist immer der kulturelle Nachweis angezeigt. Zu beachten ist, dass manche Gonokokken-Stämme Vancomycin- und/oder Trimethoprim-empfindlich sein können und dann auf Neisserien-Selektivmedien nicht wachsen. Je nach Ausprägung der Pili lassen sich verschiedene Kolonietypen (P+, P++, P-) unterscheiden.

Identifizierung: Sie erfolgt auf der Basis des Nachweises folgender Eigenschaften von *N. gonorrhoeae*:

- Produktion der Enzyme Cytochromoxidase, Katalase, Hydroxypropylaminopeptidase (H.-negative Stämme kommen vor),
- Säureproduktion aus Glukose; nicht aus Maltose, Saccharose, Fruktose, Laktose (Glukose-negative Stämme können in seltenen Fällen vorkommen),
- Unterscheidung von Maltose-negativen *N.-meningitidis*-Stämmen durch Gamma-Glutamylaminopeptidase (*N. gonorrhoeae* negativ, *N. meningitidis* i. d. R. positiv).

Eine Kulturbestätigung ist mittels kommerziell verfügbarer biochemischer/enzymatischer Testsysteme und serologischer Verfahren wie monoklonaler Fluoreszenz-Antikörper-Tests und Coagglutination sowie DNA-Hybridisierungstests möglich.

Nukleinsäurenachweis: Er kann aus Patientenmaterialien mittels Hybridisierungstests (im Vergleich zur Kultur bei Urethral- und Zervikalabstrichen Sensitivität 91–100 %, Spezifität 98–100 %) und Nukleinsäure-Amplifikationstests wie PCR (polymerase chain reaction), TMA (transcription mediated amplification), SDA (strand displacement amplification) und NASBA (nucleic acid sequence based amplification) erbracht werden. Falsch-positive Ergebnisse können durch horizontalen Genaustausch innerhalb der Gattung *Neisseria* bedingt sein, wodurch kommensalische Neisserien-Gene von *N. gonorrhoeae* erwerben. Die Bestätigung positiver NAAT-Ergebnisse mit anderen Zielsequenzen oder durch Kultur wird daher empfohlen. Falsch-negative Amplifikationsergebnisse können u. a. auf das Fehlen oder auf Sequenzvariationen von Genen in Gonokokken-Populationen zurückgeführt werden.

Resistenztestung: Sie kann mittels Agardiffusions-, Agardilutions- und E-Test durchgeführt werden. Als Referenzmethode gilt der Agardilutionstest. Über die Penicillinempfindlichkeit kann der β -Laktamase-Nachweis mittels des chromogenen Cephalosporins Nitrocefin als Schnelltest Auskunft geben.

Der Nachweis von Antikörpern im Patientenserum (Komplementbindungsreaktion) ist unzuverlässig (außer bei DGI).

Typisierung: Die Auxotypisierung untersucht die Nährstoffbedürfnisse von Gonokokken-Stämmen. Die Serotypisierung erfolgt mittels monoklonaler Antikörper gegen das Porin-Protein I (PI, Por) der äußeren Gonokokkenmembran. Zwei Haupt-Serogruppen PIA (PorBIA) und PIB (PorBIB) werden unterschieden. Sie können anhand des Reaktionsmusters mit je 6 PIA- und PIB-spezifischen Antikörpern mittels Coagglutination in verschiedene Serovare unterteilt werden. Bei der molekularbiologischen Typisierung von Gonokokken-Stämmen spielt die Multi-Antigen-Sequenz-Typisierung (MAST) eine bedeutende Rolle. Sie beruht auf der Sequenzierung interner Regionen der Gene, die die beiden variablen äußeren Membranproteine Por und TpbP kodieren (Speziallaboratorien) (► Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität).

Befund / Interpretation

N. gonorrhoeae zählt zu den obligat pathogenen Organismen, sodass jeder Direktnachweis – unabhängig vom Infektionsort – klinisch von Bedeutung ist. Gonokokken sind keinesfalls als Bestandteil der Normalflora anzusehen.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Für die Therapie der Gonorrhoe sind β -Laktamase-stabile Cephalosporine (z. B. Ceftriaxon, Cefixim, Cefotaxim) die Mittel der Wahl. Gegen den ungezielten Einsatz von Fluorochinolonen (Gyrase-Hemmer) sprechen die mittlerweile auch in Deutschland hohen Resistenzraten von *N. gonorrhoeae* gegenüber dieser Antibiotika-Gruppe (► Resistenz). Azithromycin, bei dem ebenfalls eine zunehmende Resistenzentwicklung beobachtet werden kann, ist in Deutschland für die alleinige Behandlung der Gonorrhoe nicht zugelassen (Off-label-Use). Spectinomycin ist seit 2007 in Deutschland nicht mehr im Handel.

Unkomplizierte Gonorrhoe: Die einmalige i.m.-Injektion von Ceftriaxon (0,25 g) ist zur Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe der Urethra, der Zervix oder des Rektums bei Erwachsenen oder Adoleszenten sehr gut geeignet. Für die orale Einzeltherapie entsprechender Manifestationen kann Cefixim (0,4 g) eingesetzt werden. Cefotaxim (einmalig 0,5 g oder 1,0 g i.m.) kann als Alternativ-Medikament bei urogenitaler und anorektaler Gonorrhoe angewandt werden. Nur wenn vor der Therapie bekannt ist, dass der zu behandelnde Gonokokken-Stamm gegenüber Gyrasehemmern empfindlich ist, ist auch der Einsatz von Ciprofloxacin (orale Einmal-Dosis von 0,5 g) oder Ofloxacin (orale Einmal-Dosis von 0,4 g) möglich. Bei Gonokokken-Infektionen des Pharynx wird die Anwendung von Ceftriaxon (einmalig 0,25 g i.m.) oder alternativ – bei Ausschluss entsprechender Resistenzen – Ciprofloxacin (einmalig 0,5 g p.o.) oder Azithromycin (einmalig 2 g p.o.) empfohlen.

Komplizierte Gonorrhoe (Keimaszension): Eine Kombinationstherapie mit mehreren Antibiotika ist indiziert, da häufig Mischinfektionen (mit Chlamydien, Mykoplasmen, Anaerobiern, Enterobacteriaceae) vorliegen.

Disseminierte Gonokokken-Infektion: Eine 1-wöchige Therapie, zunächst mit Ceftriaxon (1 g i.m. oder i.v. täglich) oder Cefotaxim (1 g i.v. alle 8 Stunden), ist angezeigt. 1–2 Tage nach Eintreten einer klinischen Besserung kann mit oral applizierbaren Medikamenten (z. B. Cefixim, 2-mal täglich 0,4 g) weiterbehandelt werden.

Da bis zu 50 % der Patienten mit Gonorrhoe gleichzeitig mit *C. trachomatis* infiziert sind, soll sich an die Behandlung der Gonorrhoe routinemäßig eine effektive Therapie von Chlamydien-Infektionen anschließen, wenn eine Koinfektion nicht durch einen sensitiven Test ausgeschlossen wurde. Den Sexualpartnern

des Patienten sollen Untersuchungen und die Behandlung von Gonokokken- und Chlamydien-Infektionen angeboten werden. (Therapie-Empfehlungen der 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults).

Resistenz

Seit 1976 kam es, ausgehend von Südostasien und Westafrika, weltweit zu einer Zunahme Penicillin-resistenter Gonokokken. Neben der plasmid-vermittelten Resistenz, die sich durch Penicillinase-Produktion (PPNG) manifestiert, tritt bei *N. gonorrhoeae* auch eine chromosomal-vermittelte Penicillin-Resistenz (CMRNG) auf. Die – häufig gleichzeitig zu beobachtende – Tetracyclin-Resistenz kann ebenfalls plasmid- (TRNG, high level-Resistenz) oder chromosomal-bedingt (tetR) sein. Auch die Resistenz gegenüber Fluorochinolonen (QRNG), die auf Mutationen im *gyrA*- (DNA-Gyrase) und *parC*- (Topoisomerase IV)-Gen beruht und früher ebenfalls vorwiegend in Afrika und Südostasien vorkam, hat sich inzwischen auf allen Kontinenten verbreitet. Daneben sind in verschiedenen Ländern auch gegenüber Azithromycin, Erythromycin, Spectinomycin, Streptomycin, Chloramphenicol und Trimethoprim-Sulfamethoxazol resistente Stämme aufgetreten. Ebenso wurden bereits Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen mit erweitertem Spektrum wie Ceftriaxon und Cefixim nachgewiesen. In den letzten Jahren kam es auch in Europa, hauptsächlich aufgrund importierter Stämme, zu einer Resistenz-Zunahme. Daten des europäischen Surveillance-Programms zur Gonokokken-Empfindlichkeit zeigten für Westeuropa im Jahr 2004 eine durchschnittliche high level-Multiresistenz bei *N. gonorrhoeae* von ca. 22 %. Die durchschnittlichen Resistenzraten gegenüber gegenüber Ciprofloxacin, Penicillin, Tetracyclin und Azithromycin betragen 2004 in Westeuropa ca. 31 %, 21 %, 60 % und 8 %. Diese waren bis zum Jahr 2008 auf 51 % für Ciprofloxacin und auf 39 % für Penicillin angestiegen. Von 81 Gonokokken-Stämmen, die im Jahr 2008 im Rhein-Main-Gebiet (Hessen, Rheinland-Pfalz) isoliert wurden, waren 64 % gegenüber Ciprofloxacin, 25 % gegenüber Penicillin, 16 % gegenüber Doxycyclin und 20 % gegenüber Azithromycin resistent.

Epidemiologie**Verbreitung**

Nach Schätzungen der WHO treten jährlich weltweit ca. 60 Mio. Gonorrhoe-Fälle auf, insbesondere in den Entwicklungsländern ist mit hohen Inzidenzen zu rechnen. In Deutschland fand seit 1972 zunächst ein kontinuierlicher Rückgang der Erkrankungszahlen statt. In der zweiten Hälfte der Neunzigerjahre wurden ca. 2.000–4.000 Gonorrhoe-Fälle pro Jahr gemeldet, was Gesamtinzidenzen von 2,4 bis 4,9 pro 100.000 Einwohner entsprach. Allerdings ist hierbei von einer sehr hohen Dunkelziffer auszugehen. Seit ca. dem Jahr

2000 ist in vielen europäischen Ländern eine Zunahme sexuell übertragbarer Krankheiten (STD) festzustellen, insbesondere unter Männern, die Sex mit Männern haben (MSM). In der EU betrug im Jahr 2007 die Gonorrhoe-Inzidenz durchschnittlich 9,5 Fälle pro 100.000 Einwohner. Fast drei Viertel der Gonokokken-Erkrankungen fielen hierbei auf das männliche Geschlecht. Die altersspezifischen Inzidenzen waren für beide Geschlechter in der Altersgruppe 15–24 Jahre am höchsten. Durchschnittlich ca. 70 % der Frauen mit Gonorrhoe waren jünger als 25 Jahre. In den europäischen Ländern, die kontinuierlich Daten an ECDC lieferten, hat die Anzahl der Gonokokken-Infektionen, die durch homosexuelle Kontakte erworben wurden, seit 1997 stetig leicht zugenommen. 2007 traf dieser Übertragungsweg für über ein Drittel der männlichen Gonokokken-Fälle zu.

Wirtsbereich / Reservoir

Einzigiger Wirt von *N. gonorrhoeae* ist der Mensch.

Risikogruppen

Zu den Risikogruppen zählen in erster Linie Personen mit promiskuitiver hetero- und homosexueller Aktivität und deren Sexualpartner, junge Erwachsene (Alter 25 Jahre), Konsumenten illegaler Drogen und Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status. Bei Frauen prädisponiert auch die bakterielle Vaginose für eine *N. gonorrhoeae*-Infektion. Eine hohe Gonorrhoe-Prävalenz findet sich bei Personen, die bereits früher eine Gonokokken-Infektion hatten sowie deren Sexualpartnern. So konnten bei 10–15 % der Frauen und heterosexuellen Männer, die innerhalb von 1–4 Monaten nach einer Gonorrhoe-Behandlung erneut untersucht wurden, Reinfektionen mit *N. gonorrhoeae* nachgewiesen werden. Zur Zunahme von STD während der vergangenen Jahre, insbesondere in der Gruppe der MSM ► Verbreitung. Ein erhöhtes Risiko für DGI ist bei Personen mit asymptomatischen lokalen Infektionen, bei Vorliegen von Komplementdefekten (z. B. C6, C7, C8) sowie bei Frauen insbesondere während der Schwangerschaft, nach Menstruation und Entbindung gegeben. Auch Neugeborene von Müttern mit unbehandelter Gonorrhoe haben ein hohes Infektionsrisiko.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung von *N. gonorrhoeae* erfolgt durch genital-genitale, genital-anorektale, oro-genitale und oro-anale sexuelle Kontakte. Auch pharyngeale und rektale Infektionen stellen somit mögliche Weiterverbreitungsquellen dar. Hochrisiko-Personen mit hohen Infektionsraten und häufigem Wechsel der Sexualpartner tragen wahrscheinlich zur Verbreitung der STD-Erreger innerhalb dieser „Core-Gruppen“ und in die allgemeine Bevölkerung bei. Insbesondere die asymptomatisch Infizierten bzw. Patienten mit geringer Symptomatik, die keine Behandlung suchen, för-

dern die Aufrechterhaltung der Gonorrhoe in einer Population. Die Übertragung erfolgt in der Regel durch direkten Schleimhautkontakt. Zufällige Infektionsübertragung unter beengten Wohnverhältnissen und mittelbare Übertragung durch kontaminierte Gegenstände stellen eine Ausnahme dar. Von einer infizierten Mutter werden die Erreger i. d. R. unter der Geburt an das Kind weitergegeben.

Prävention / Impfstoffe

Eine aktive oder passive Impfung, die einen Schutz gegen die Vielzahl der vorkommenden verschiedenen Gonokokken-Stämme gewährleisten könnte, steht nicht zur Verfügung (► Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität). Die Expositionsprophylaxe durch Erkennung und Sanierung der Infizierten zur Reduktion des infektiösen Reservoirs ist als wichtigste Präventionsmaßnahme anzusehen. Die Untersuchung und Mitbehandlung der Sexualpartner des Erkrankten ist unabdingbar, um Reinfektionen des Sanierten und die weitere Ausbreitung zu unterbinden. Sexuelle Abstinenz ist bis zur Beendigung der Therapie und bis zum Verschwinden der Symptome bei Patient und Sexualpartner einzuhalten. Um eine effektive antibiotische Behandlung gewährleisten zu können, ist ein Monitoring der Antibiotika-Resistenzen von *N. gonorrhoeae* unerlässlich.

Im Rahmen der Gesundheitserziehung ist v. a. auch die zielgruppenspezifische Präventionsarbeit wie z. B. die Aufklärung insbesondere von Jugendlichen und Risikopersonen über Kondomgebrauch, Vermeidung von Sexualkontakten mit Personen mit häufigem Partnerwechsel etc. von Bedeutung. Die regelmäßige Durchführung eines Laborscreenings auf sexuell übertragbare Krankheiten (einschließlich Untersuchung auf pharyngeale und rektale Infektionen) bei Populationen mit erhöhtem Risiko wie z. B. sexuell aktiven MSM wird empfohlen. So führen bestehende STD u. a. auch zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos für HIV-Infektionen. Patienten mit einer akuten Gonorrhoe sollte immer auch eine Untersuchung auf andere STD angeboten werden.

Mit der Credéschen Prophylaxe (Einträufelung einer 1 %igen wässrigen Silbernitrat- oder -acetatlösung in beide Augen unmittelbar nach der Geburt) kann die Gonoblennorrhoe bei Neugeborenen verhindert werden.

Ausbruchmanagement

► Prävention

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht keine Meldepflicht mehr.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

– Konsiliarlaboratorium für Gonokokken: Vivantes Netz-

werk für Gesundheit GmbH, Klinikum Neukölln, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Rudowerstr. 48, 12351 Berlin

Web-Adressen

- CDC, Division of Sexually Transmitted Diseases: <http://www.cdc.gov/std>
- ECDC: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Gonorrhoea.aspx>
- International Union against Sexually Transmitted Infections: <http://www.iusti.org/>
- Multi-Antigen-Sequenz-Typisierung, Department of Infectious Disease Epidemiology, Imperial College London: <http://www.ng-mast.net/>
- Neisseria Research Community, University of Oxford: <http://www.neisseria.org/ng/>

Schlüsselliteratur

1. Edwards JL, Apicella MA (2004) The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiate infection differ between men and women. *Clinical Microbiology Reviews* 17 (4): 965–981
2. Genco CA, Wetzler L (eds) (2010) *Neisseria – molecular mechanisms and pathogenesis*. Caister Academic Press
3. Handsfield HH, Sparling PF (2005) *Neisseria gonorrhoeae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th edn. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, vol 2, pp 2514–2529
4. Janda WM, Gaydos CA (2007) *Neisseria*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) *Manual of Clinical Microbiology*, 9th edn. ASM Press, Washington, DC, pp 601–620
5. Tonjum T (2005) Order IV. *Neisseriales* ord. nov. In: Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, Garrity GM (eds) *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2nd edn. Springer Verlag, New York, vol 2, pp 774–798

Neisseria meningitidis

INGRID EHRHARD

Erreger

Synonym(e)

Meningokokken.

Erregerspezies

N. meningitidis

Taxonomie

Familie: Neisseriaceae; Gattung: (Genus) *Neisseria*

Historie

Der erste Bericht eines Ausbruchs von Meningokokken-Meningitis in Genf 1805 geht auf Vieusseux zurück. 1884 erfolgte der mikroskopische Erregernachweis in meningealen Exsudaten (Marchifava und Celli). Die erstmalige Anzucht von „*Diplococcus intracellularis meningitidis*“ gelang 1887 durch A. Weichselbaum in Wien aus meningealen Exsudaten von sechs Meningitispatienten *post mortem*. Meningokokken-

Keimträgertum bei gesunden Personen wurde erstmals 1896 durch Kiefer nachgewiesen.

Morphologie

Meningokokken sind gramnegative Diplokokken, deren einander zugekehrte Seiten abgeplattet sind, sodass eine „Kaffeebohnen“- , „Semmel“- oder „Nieren“-Form entsteht. Im lichtmikroskopischen Präparat zeigt *N. meningitidis* häufig Pleomorphie. Meningokokken sind unbeweglich und bilden keine Sporen. Sie besitzen in der Regel eine Kapsel aus Polysacchariden. Im Elektronenmikroskop wird das Phänomen des „Blebbing“ deutlich. Die Bakterienzelle stößt Bläschen (blebs) der äußeren Membran ab, die äußere Membranproteine (outer membrane proteins, OMPs) und Lipopolysaccharide (LPS) enthalten. Sie besitzen eine besondere Bedeutung bei der Pathogenese der Meningokokken-Erkrankung.

Genom

N. meningitidis besitzt ein zirkuläres Chromosom. Von Stämmen der *N.-meningitidis*-Serogruppen A, B und C liegen komplette Gensequenzen vor. Die Größe des Genoms des *N.-meningitidis*-Serogruppe-B-Stammes MC58 (GenBank AE002098) beträgt 2,27 Mb, der GC-Gehalt 51,5 %. Das Meningokokken-Genom enthält viele Hundert repetitive DNA-Sequenzen wie z. B. DNA-Aufnahme-Sequenzen (DUS). Meningokokken zeigen eine natürliche Kompetenz für die Transformation und ihr Genom ist durch häufige Rekombinationsereignisse charakterisiert. Des Weiteren finden sich Wiederholungen einfacher DNA-Sequenzen, die die Genexpression durch Phasenvariation (häufiges, reversibles An- und Abschalten der Genexpression) beeinflussen können. Dies spielt eine wichtige Rolle für die phänotypische Variation. *N. meningitidis* besitzt mehr Gene, die der Phasenvariation unterliegen, als jede andere bisher untersuchte Bakterienspezies. Bei der Co-Kolonisierung mit anderen Bakterien im Nasopharynx, wie sie bei Keimträgern von *N. meningitidis* die Regel ist, kann ein Austausch genetischen Materials durch horizontalen Gentransfer stattfinden. Dies trägt zur Entstehung neuer *N.-meningitidis*-Klone bei. Charakteristisch für Meningokokken-Keimträgerisolate ist ihre große genetische Heterogenität. Patientenstämme gehören dagegen in der Regel weltweit einer begrenzten Anzahl klonaler Komplexe an, die hyperinvasiven Linien zuzuordnen sind.

Vermehrung

Meningokokken wachsen *in vitro* auf Blut- oder Kochblutagar unter aeroben Bedingungen und erhöhter CO₂-Spannung (3–10 %) bei 35–37 °C. Bei mischinfizierten Materialien, z. B. aus dem Oro- und Nasopharyngealraum oder Urogenitaltrakt, ist zur Unterdrückung der Begleitflora die zusätzliche Beimpfung von Antibiotika enthaltenden Neisserien-Selektivmedien (Typen Thayer-Martin TM, Martin-Lewis

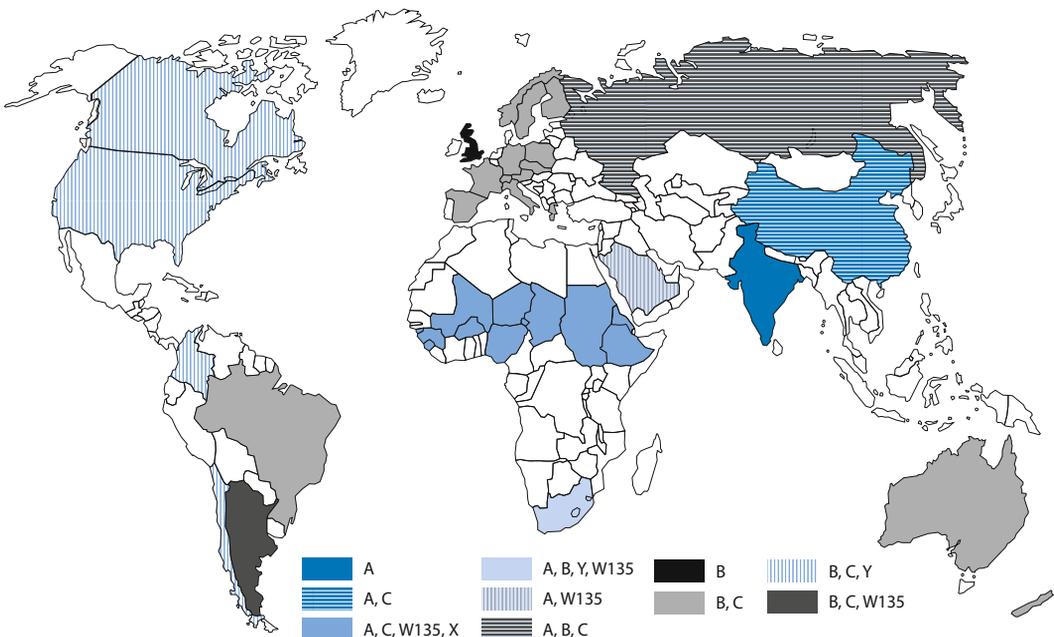
ML, modifiziertes New York City NYC) notwendig. Vor allem bei Vorschädigung der Keime sollten auch Flüssigmedien, z. B. supplementierte Hirn-Herz-Bouillon, eingesetzt werden.

Meningokokken besitzen die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, um in den Liquorraum, in dem sie sich vermehren können, einzudringen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Ein Charakteristikum von *N. meningitidis* ist das Vorkommen phasenvariabler Gene bei den meisten der bislang bekannten Virulenzfaktoren (► Genom). Sowohl diese Phasen-Variation als auch die Antigen-Variation durch Expression veränderter Oberflächenantigene tragen dazu bei, dass Meningokokken sich dem Immunsystem des Wirtes entziehen können. Die Polysaccharidkapsel ist ein Hauptvirulenzfaktor von *N. meningitidis*, da sie Serum-Resistenz vermittelt und Phagozytose und komplement-vermittelte Bakteriolyse verhindert. Aufgrund der Zusammensetzung der Kapselpolysaccharide lassen sich 13 Serogruppen unterscheiden (A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y, Z). Mehr als 90 % der invasiven Meningokokken-Infektionen weltweit werden durch Stämme der Serogruppen A, B, C, W135 und Y verursacht (► Abb. 1), die (mit Ausnahme von Serogruppe A) Sialinsäure in ihrer Kapsel enthalten. Die Phasenvariation der Polysaccharidkapsel fördert die Kolonisation und Infektion: ein kapselnegativer Phänotyp unterstützt die Adhäsion und Invasion von *N. meningitidis* in Schleimhautepithelzellen, dagegen ist für das Überleben der Bakte-

rien im Blutstrom die Kapsel essenziell. Des Weiteren können Meningokokken durch genetische Transformation den Phänotyp ihrer Kapsel und somit ihre Serogruppenzugehörigkeit ändern (Kapsel-Switch). Die Bindung von *N. meningitidis* an Faktor H (vermittelt über Faktor-H-Bindeproteine), einem negativen Regulator des alternativen Komplement-Pfades, erhöht ebenfalls die Resistenz des Erregers gegenüber der komplement-vermittelten Lyse. Die Anheftung der Meningokokken an die Epithelzelloberflächen im Nasopharynx des Wirtes wird durch Pili, filamentöse Lektine, vermittelt. Hierbei wird der initiale Kontakt durch Typ-IV-Pili hergestellt. Äußere Membranproteine wie die Klasse-5-Proteine (Opa und Opc) sowie das oberflächen-exprimierte Protein NadA scheinen ebenfalls von Bedeutung für die Anheftung und Invasion der Wirtszellen zu sein. Ein weiterer Hauptvirulenzfaktor von *N. meningitidis* sind die Lipopolysaccharide der äußeren Membran, die u. a. als Endotoxine für viele der Symptome bei Meningokokken-Erkrankung verantwortlich sind. Die 12 Immunotypen unterscheiden sich in der Struktur der Oligosaccharid-Region des LPS-Moleküls, wobei auch hier ein Wechsel (Switching) zwischen verschiedenen Immunotypen stattfinden kann. Oligosaccharid-Epitope des LPS, wie sie bei pathogenen Meningokokken gefunden werden können, sind auch bei verschiedenen menschlichen Zellen vorhanden (molekulare Mimikry). Eine von *N. meningitidis* produzierte extrazelluläre IgA1-Protease inaktiviert menschliches IgA1, das für die spezifi-



■ Abb. 1. In verschiedenen Regionen vorherrschende *Neisseria-meningitidis*-Serogruppen

sche, lokale Immunantwort der Schleimhaut des Nasopharynx von Bedeutung ist.

Erkrankung

Meningokokken-Erkrankung, Meningokokken-Meningitis, Meningokokken-Sepsis, Waterhouse-Friderichsen-Syndrom

Synonym(e)

Meningitis epidemica.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 2–5 (selten 10) Tage.

Leitsymptome

Fieber; in den meisten Fällen Hautblutungen; bei Meningitis: Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, ggf. Bewusstseinsstörungen; bei Kindern: gespannte Fontanelle

Symptome

Die häufigsten durch *N. meningitidis* bedingten Erkrankungen sind die purulente Meningitis und die Sepsis. Bei der Sepsis können sich verschiedene Schweregrade entwickeln. Sie kann u. U. auch perakut als Waterhouse-Friderichsen-Syndrom mit hoher Letalität verlaufen. Mischformen mit sowohl meningitischer als auch septikämischer Symptomatik kommen vor. Bei einem Teil der Patienten finden sich zunächst Prodromalerscheinungen im Bereich des oberen Respirationstraktes. Die eitrige Meningitis beginnt in der Regel schlagartig. Sie manifestiert sich mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Kopfschmerzen, schwerem Krankheitsgefühl, Nackensteifigkeit, u. U. Opisthotonus, positiven Kernig- und Brudzinski-Zeichen, Bewusstseinsstörungen, Lichtempfindlichkeit, fokalen neurologischen Ausfällen, Krampfanfällen. Als Symptome der Meningokokken-Sepsis können hohes Fieber, Schüttelfrost, stark beeinträchtigtes Allgemeinbefinden, grau-blasses Hautkolorit, Tachypnoe, Tachykardie, Hypotension, Hypoperfusion und Zeichen von Organdysfunktionen bis zum Multiorganversagen auftreten. Die meisten Meningokokken-Patienten zeigen Hauterscheinungen wie makulo-papulöse Exantheme und Hautblutungen. Petechien oder eine Purpura, u. U. auch eine Purpura fulminans, treten bei ca. drei Viertel der Fälle auf. Die verschiedenen Hautveränderungen können gleichzeitig vorliegen und die hämorrhagische Komponente kann im Verlauf zunehmen. Auch Blutungen in die Schleimhäute und innere Organe (u. a. Nebennieren) können auftreten. Bei Säuglingen und Kleinkindern kann die Symptomatik der invasiven Meningokokken-Erkrankung weniger charakteristisch sein und sich u. a. als Fieber, Erbrechen, gespannte Fontanelle, kühle und blasse Haut, Nahrungsverweigerung, Unruhe, Schläfrigkeit, Wimmern sowie schrilles Schreien äußern. Die Symptome müssen nicht alle gleichzeitig vorhanden sein. Als weitere Symptome einer akuten Meningokokken-Erkrankung

können auch Myalgien, Herpes simplex-Reaktivierungen, Arthritis, Diarrhoe, Endophthalmitis und Perikarditis auftreten. Die seltene chronische Meningokokkämie (1–2 % aller Meningokokken-Erkrankungen) verläuft, bei in der Regel wenig beeinträchtigtem Allgemeinbefinden, mit intermittierendem Fieber, Arthralgien und einem meist makulo-papulösen Exanthem. Meningokokken können auch lokale Infektionen wie z. B. Arthritis, Sinusitis, Otitis media, Konjunktivitis, Urethritis, Zervizitis sowie eine Pneumonie hervorrufen. Die Letalität der Meningokokken-Erkrankung beträgt durchschnittlich insgesamt ca. 10 %. Bei der septikämischen Form liegt sie bedeutend höher als bei der Meningitis. Als Risikofaktoren für einen tödlichen Ausgang gelten u. a. das Vorliegen von Hypotension, Thrombopenie und Leukopenie im peripheren Blut, Fehlen eines Meningismus, komatöse Bewusstseinslage des Patienten sowie ausgedehnte Hautblutungen. Als Folgezustände nach Meningokokken-Erkrankungen können zentralnervöse sowie Innenohr-Schädigungen mit resultierender Taubheit vorkommen. Hautnekrosen können die Amputation von Gliedmaßen erforderlich machen.

Pathophysiologie

Bei dem durch Meningokokken bedingten septischen Schock kommt es zur Überschwemmung des Organismus mit Endotoxinen, bedingt durch die massive Vermehrung der Bakterien in der Zirkulation. Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Höhe der Lipopolysaccharid-Plasmaspiegel und der klinischen Präsentation und somit der Prognose der Erkrankung. Die Letalität nimmt mit ansteigenden LPS-Plasmaspiegeln stark zu. LPS stimuliert die Produktion von Zytokinen, z. B. proinflammatorischer Zytokine wie u. a. TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-8, die als wichtige Mittler der Organdysfunktionen gelten. Durch Aktivierung des Gerinnungssystems, Herunterregulierung des fibrinolytischen Systems und lokalisierte Gefäßwandschädigung kommt es zu disseminierter intravasaler Gerinnung und Verbrauchskoagulopathie, Mikrothromben in den Kapillaren und somit zu Einblutungen in die Haut, Schleimhäute und innere Organe. Das vorhandene Kapillarleck führt zur Hypovolämie, die Hypoperfusion des Gewebes im Schock bedingt eine komplexe metabolische Entgleisung mit Azidose und Elektrolytstörungen. Aufgrund der kompensatorischen Vasokonstriktion kann es zu Ischämien der Haut oder sogar ganzer Gliedmaßen kommen. Die schwere Unterdrückung der Myokardfunktion resultiert in Myokardversagen, die Schädigung weiterer Organe (z. B. Lunge, Niere) in Multiorganversagen. Bei einer Meningitis finden sich hohe Zytokinspiegel im Liquorraum.

Immunantwort

Die als Porine fungierenden äußeren Membranproteine PorA (OMP Klasse 1) und PorB (OMP Klasse 2/3),

die häufigsten Proteine der Meningokokken-Oberfläche, sind äußerst immunogen. Im Verlauf einer Meningokokken-Erkrankung kommt es zu einer Immuntantwort gegen eine Vielzahl weiterer bakterieller Strukturen, die häufig durch Antigen- und/oder Phasen-Variation (► Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität) charakterisiert sind. Asymptomatische Besiedlung mit Meningokokken geht ebenfalls mit der Bildung bakterizider Antikörper bei diesen Keimträgern einher, wobei das Keimträgetum eine klonspezifische Immunität bedingt. Es wird davon ausgegangen, dass sich eine natürliche Immunität gegenüber Meningokokken durch kreuzreagierende Antikörper auch aus der Kolonisation des Nasopharynx durch kommensalische *Neisseria*-Arten, insbesondere *Neisseria lactamica*, entwickelt.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommen andere bakterielle Meningitiden, z. B. bedingt durch *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* u. a. in Betracht. Auch an eine bakterielle Sepsis durch andere Erreger, virale Infektionen sowie andere Erkrankungen mit hämorrhagischer Diathese (z. B. Protein-C-Mangel, Werlhof-Krankheit, Purpura Schoenlein-Henoch, viral bedingte hämorrhagische Fieber v. a. nach entsprechender Reiseanamnese) ist zu denken.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Je nach Krankheitsbild sollten Liquor, Blut (Blutkultur für die kulturelle Anzucht, EDTA-Blut oder Serum für PCR-Untersuchungen), Aspirat oder Stanzbiopsie aus Hauteffloreszenzen, Gelenkpunktat, Trachealsekret, Abstrich vom Infektionsort z. B. Konjunktiva etc. untersucht werden. Bei invasiven Erkrankungen ist zusätzlich die Entnahme eines Rachenabstriches anzuraten, bei Vorliegen einer Meningitis sollten zusätzlich immer auch Blutkulturen angelegt werden. Aufgrund der großen Umweltempfindlichkeit von *N. meningitidis* ist für die kulturelle Anzucht die unverzügliche Verarbeitung der Materialien im Labor bzw. der Einsatz von Transportmedien unerlässlich. Lagerung und Transport von Nativliquor für die Kultur sollten bei Raumtemperatur erfolgen.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Im Liqueursediment kommen die Erreger innerhalb von Leukozyten sowie extrazellulär vor. Bei 1000facher Vergrößerung sind sie im Lichtmikroskop sichtbar, wenn mehr als 104–105 Keime pro Milliliter vorhanden sind.

Kulturelle Anzüchtung (► Vermehrung) und anschließende **biochemische Identifizierung:** *N. meningitidis* produziert u. a. die Enzyme Cytochromoxidase, Katalase sowie das Marker-Enzym Gamma-Glutamylaminopeptidase (GGT). Bei 1,2 % der Isolate handelt

es sich allerdings um GGT-defiziente Mutanten. Säureproduktion findet aus Glukose und Maltose statt.

Antigennachweis: Zum Nachweis von Meningokokken der Serogruppe B/*Escherichia coli* K1 sowie Meningokokken der Serogruppen A/C/Y/W135 mittels Latexagglutination können Nativliquor, Serum und Urin eingesetzt werden (Sensitivität im Liquor: 32–96 %, Spezifität im Liquor: 96–100 %).

PCR: Bei negativem Kulturergebnis kann eine Amplifikation der Meningokokken-DNA (z. B. *ctrA*-Gen) aus Liquor, EDTA-Blut, Serum, Gewebe, Rachenabstrichen etc. versucht werden.

Typisierung: Mittels gruppenspezifischer Antikörper lassen sich die Kapselpolysaccharide der 13 *N. meningitidis*-Serogruppen bestimmen. Die Feintypisierung der Meningokokken-Stämme erfolgt heutzutage vor allem unter Verwendung der DNA-Sequenzierung u. a. der variablen Genregionen (VR) äußerer Membranproteine (z. B. *porA*, *FetA*). Die mittels Multi-Lokus-Sequenz-Typisierung (MLST) bestimmten Sequenztypen (STs) werden klonalen Komplexen (cc) zugeordnet. Die Stammbezeichnung umfasst: Serogruppe: *PorA* VR1, *PorA* VR2:*FetA* VR:ST(cc). Die MLST hat weitgehend die für populationsbiologische Untersuchungen bislang eingesetzte Multi-Lokus-Enzym-Elektrophorese (MLEE), bei der verschiedene Elektrophoretische Typen (ET) nachgewiesen werden, abgelöst. Auch aus Nativmaterial ist eine weitergehende Typisierung mittels molekularbiologischer Methoden möglich (z. B. Serogruppen-, *porA*-, *FetA*-Bestimmung in Speziallaboratorien).

Befund / Interpretation

Als labordiagnostischer Nachweis einer invasiven Meningokokken-Erkrankung gilt gemäß Falldefinitionen des Robert-Koch-Instituts (Ausgabe 2007) bereits der mikroskopische Nachweis von gramnegativen Diplokokken in Blut, Liquor, hämorrhagischen Hautinfiltraten oder anderen normalerweise sterilen klinischen Materialien.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Therapie sollte so frühzeitig wie möglich eingeleitet werden. Die Verabreichung der Drittgenerations-Cephalosporine Cefotaxim (bei Kindern 200 mg/kg Körpergewicht täglich in 3 Einzeldosen; bei Jugendlichen und Erwachsenen 3- bis 4-mal 2 g täglich) oder Ceftriaxon (bei Kindern initial 1-mal 100 mg/kg Körpergewicht am 1. Tag, weiter mit 1-mal 75 mg/kg Körpergewicht täglich ab 2. Tag; bei Jugendlichen und Erwachsenen 1-mal 2 g (bis 4 g) täglich) gilt als antibiotische Behandlung der Wahl. Bei Vorliegen einer entsprechenden Empfindlichkeit der Erreger kann Penicillin G (bei Kindern 0,5 Mio. IE/kg Körpergewicht täglich, bei Jugendlichen und Erwachsenen 20–30 Mio I.E. täglich, verteilt auf 4–6 Einzeldosen) bei einer invasiven Meningokokken-Erkrankung ebenfalls einge-

setzt werden. Die Behandlungsdauer der Meningitis beträgt 4–7 Tage (Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie 2009). Bei Vorliegen einer Meningokokken-Sepsis ist die zusätzliche sofortige Einleitung einer Sepsistherapie essenziell. Hier stehen als therapeutische Maßnahmen die symptomatische Behandlung vitaler Dysfunktionen wie Schocktherapie mit Flüssigkeitsersatz, Ausgleich von Elektrolytverschiebungen und Gerinnungsstörungen etc. im Vordergrund. Für die Meningokokken-Meningitis ist die Effektivität des Einsatzes von Dexamethason durch kontrollierte Studien nicht bewiesen, er kann jedoch in Betracht gezogen werden. Da Penicillin G nicht in allen Fällen die Meningokokken aus dem Nasen-Rachen-Raum eradiziert, sollte der Indexpatient, der nicht mit Drittgenerations-Cephalosporinen behandelt wurde, vor Entlassung aus dem Krankenhaus zusätzlich eine Chemoprophylaxe erhalten.

Resistenz

Weltweit wird seit einigen Jahren zunehmend über nur mäßig Penicillin-G-empfindliche Meningokokken berichtet. Diese intermediäre Penicillin-G-Sensitivität beruht auf einer verminderten Affinität des Penicillin-Bindeproteins (PBP) 2 der *N. meningitidis*-Stämme für dieses Antibiotikum. Sie ist auf Polymorphismen im kodierenden *penA*-Gen zurückzuführen. In den vergangenen Jahren wurden in Deutschland in bis zu 16 % der Fälle phänotypisch Meningokokken mit nur mäßiger Penicillin-G-Empfindlichkeit nachgewiesen, bei denen z. T. entsprechende Mutationen im *penA*-Gen vorlagen. Die klinische Bedeutung der verminderten Penicillin-G-Sensitivität ist unklar. Über High-Level-Penicillin-Resistenz aufgrund der Produktion einer β -Laktamase ist zwar schon berichtet worden, diese Isolate sind aber weltweit bislang äußerst selten. Die Rifampicin-Resistenz bei *N. meningitidis* kann durch Punktmutationen im *rpoB*-Gen der zweitgrößten Untereinheit der DNA-abhängigen RNA-Polymerase bedingt sein. Als weiterer Mechanismus werden Änderungen der Membranpermeabilität diskutiert. Die Selektion Rifampicin-resistenter Stämme unter Chemoprophylaxe wurde vielfach beschrieben, ihre Häufigkeit insgesamt ist jedoch gering. Verminderte Fluorochinolon-Empfindlichkeit wurde in *N. meningitidis* erstmals 1992 beschrieben. Sie beruht insbesondere auf Mutationen im *gyrA*-Gen, das die Untereinheit A der DNA-Gyrase kodiert. Seither sind in mehreren Ländern vereinzelt Meningokokken mit reduzierter Fluorochinolon-Sensitivität aufgetreten.

Epidemiologie

Verbreitung

N. meningitidis kommt weltweit vor. Im gesamten 19. und auch in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts waren in vielen Ländern der Welt neben sporadischem Auftreten große Ausbrüche und Epidemien von Meningitis epidemica zu verzeichnen, so u. a. unter den

Soldaten des 1. Weltkrieges und dem Militär und der Zivilbevölkerung des 2. Weltkrieges. Epidemien im Meningitisgürtel Afrikas treten alle 5–12 Jahre auf. Sie wurden in der Vergangenheit vor allem durch *N. meningitidis*-Klone der Serogruppe A, in den letzten Jahren aber auch der Serogruppen C, X und W135 verursacht, wobei der entsprechende W135-Klon (ST-11-Komplex) 2000 und 2001 für Ausbrüche während und nach der Hadj in Saudi-Arabien verantwortlich war. Im jährlichen Zyklus des Meningitisgürtels finden sich die höchsten Erkrankungszahlen während der Trockenzeit. Mit Einsetzen der Regenzeit gehen sie stark zurück. Seit Ende des 2. Weltkrieges tritt die invasive Meningokokken-Infektion in den Industrieländern in der Regel in Form von Einzelerkrankungen oder lokalen Häufungen auf. Die jährliche Inzidenz in Deutschland lag seit den 90er-Jahren zwischen 0,5 und 1 Erkrankungsfall pro 100.000 Einwohner. Etwa 90–95 % der invasiven Meningokokken-Isolate Deutschlands gehören den beiden Serogruppen B und C an, wobei 2009 ca. 69 % der *N. meningitidis*-Erkrankungen durch Serogruppe B und 21 % durch Serogruppe C bedingt waren. In den Jahren 2002–2004 hatte der Serogruppe C-Anteil 27–28 % betragen. Als häufigste Feintypen wurden in Deutschland während der letzten Jahre B:P1.7-2.4:F1-5 und C:P1.5.2:F3-3 nachgewiesen. Stämme der Serogruppe C, die dem ET-15- (= ST-11-Komplex-)Klon zuzuordnen sind, haben in der Vergangenheit in vielen Ländern der Welt, so auch in Deutschland, Ausbrüche verursacht. Der ET-15-Klon ist mit einer erhöhten Letalität verbunden. Die saisonale Verteilung in den Industrieländern zeigt einen Erkrankungsgipfel während der Wintermonate, insbesondere während der ersten drei Monate des Jahres. Die Meningokokken-Infektion ist hier typischerweise eine Erkrankung der Kinder im Alter bis zu 5 Jahren. Bis zu 40 % der invasiven Meningokokken-Isolate stammen aus dieser Altersgruppe, wobei insbesondere Säuglinge (Inzidenz > 10 pro 100.000) das höchste Erkrankungsrisiko aufweisen. Ein zweiter Morbiditätsgipfel findet sich im Adoleszentenalter.

Wirtsbereich / Reservoir

Einziger Wirt von *N. meningitidis* ist der Mensch. Durchschnittlich 10 % der europäischen Bevölkerung sind während endemischer Erkrankungsperioden mit Meningokokken im Nasen-Rachenraum asymptomatisch besiedelt, allerdings erkrankt nur ein geringer Bruchteil von ihnen. Keimträgerisolate besitzen häufig keine Polysaccharidkapsel (► Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität) und gehören in den meisten Fällen klonalen Linien an, die als apathogen einzustufen sind. Kinder unter 3 Jahren sind selten mit *N. meningitidis* besiedelt. Die Trägerquote ist im Teenager- bzw. frühen Erwachsenenalter am höchsten (30–40 %). Unter den Haushaltskontaktpersonen eines Meningokokken-Patienten findet man häufiger *N. meningiti-*

dis-Keimträger als in der Allgemeinbevölkerung. In geschlossenen Lebensgemeinschaften (z. B. Rekruten) kann ein Trägertum von bis zu 80 % und höher erreicht werden. Aktives und passives Rauchen gehen neben weiteren Risikofaktoren mit einer erhöhten Keimträgerquote einher.

Risikogruppen

Enge Kontaktpersonen eines Meningokokken-Patienten besitzen gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer Meningokokken-Infektion zu erkranken, und sollten daher eine Chemoprophylaxe und ggf. Impfung erhalten (► Prävention / Impfstoffe). Das relative Risiko ist für Haushaltskontaktpersonen am größten. Es kann bei ihnen um bis das 1200fache im ersten Monat nach Auftreten des Indexfalles erhöht sein. Das Risiko von Sekundärerkrankungen ist in der ersten Woche nach Erkrankung des Indexfalles am höchsten, es persistiert jedoch für mehrere Monate. Allerdings handelt es sich bei weniger als 5 % der Meningokokken-Erkrankungen um Sekundärerkrankungen. Zu den engen Kontaktpersonen werden gezählt: alle Familienmitglieder und sonstige Personen, die im gleichen Haushalt leben; Kontaktpersonen in Gemeinschaftseinrichtungen mit haushaltsähnlichem Charakter wie Internate, Wohnheime, Kasernen etc.; Personen, die Kontakt mit den oropharyngealen Sekreten des Erkrankten hatten (z. B. Intimpartner; enge Freunde; medizinisches Personal nach Mund-zu-Mund-Beatmung, Intubation und Absaugen des Patienten ohne Atemschutz und ohne geschlossene Absaugsysteme sowie nach intensiver Inspektion des Oropharynx ohne Atemschutz) und Kontaktpersonen in Kindereinrichtungen mit Kindern unter 6 Jahren (bei guter Gruppentrennung nur die betroffene Gruppe).

Personen mit terminalen Komplementdefekten (C7–C9) besitzen gegenüber voll immunkompetenten Individuen ein um etwa 10.000fach höheres Erkrankungsrisiko, etwa die Hälfte von ihnen erkrankt während ihres Lebens an einer Infektion mit *N. meningitidis*. Sie erleiden darüber hinaus häufiger rekurrende Meningokokken-Infektionen und erkranken häufiger an Serogruppen, die sonst selten bei invasiven Erkrankungen nachgewiesen werden (z. B. W135, Y). Weitere Risikofaktoren sind das Vorliegen eines Properdindektes und die Asplenie. Darüber hinaus sind eine Reihe weiterer Faktoren, die eine erhöhte Disposition für Meningokokken-Erkrankungen zur Folge haben können, anerkannt oder werden diskutiert: u. a. Mangel an Mannose-bindendem Lektin, Zustand nach respiratorischen Infektionen, insbesondere Influenza A, hohe Wohndichte sowie Passivrauchen bei Kindern; u. a. intimes Küssen mit mehreren Partnern, aktives Rauchen, Schüler-/Studentsein und vorhergehende Infektionen des oberen Respirationstraktes bei Jugendlichen.

Transmission / Vektoren

N. meningitidis siedelt im oberen Respirationstrakt asymptomatischer Keimträger und Patienten. Die Transmission erfolgt durch Tröpfchen. Die Keime sind insbesondere gegenüber Austrocknung empfindlich, sodass für ihre Übertragung in der Regel enger Kontakt mit einem Keimträger oder einem Meningokokken-Patienten notwendig ist. Insbesondere die Keimträger sind wahrscheinlich als wesentliche Quelle für die Verbreitung der Erkrankung anzusehen, denn die meisten Patienten mit Meningokokken-Erkrankungen hatten keinen Kontakt zu einem Erkrankungsfall.

Prävention / Impfstoffe

Hygienemaßnahmen beim Umgang mit dem Erkrankten

Die nachstehenden Schutzmaßnahmen sollten bis 24 Stunden nach Beginn einer wirksamen Therapie eingehalten werden. Eine Einzelunterbringung des Patienten ist erforderlich. Das Tragen eines Schutzkittels, von Handschuhen und eines Mund-/Nasenschutzes ist notwendig. Die hygienische Händedesinfektion ist, auch nach Ablegen der Handschuhe, durchzuführen. Die patientennahen Flächen sind routinemäßig zu desinfizieren. Die Desinfektion von Instrumenten sollte möglichst mit thermischen Desinfektionsverfahren erfolgen. Bei zentraler Desinfektion sollte für den Transport ein geschlossener Behälter eingesetzt werden. Erregerhaltige Materialien sind gemäß Abfallschlüssel 180104 zu entsorgen. Die routinemäßigen standard-hygienischen Verfahren im Krankenhaus für Geschirr, Wäsche, Textilien, Matratzen, Kissen, Decken etc. sind ausreichend. Für die Schlussdesinfektion genügen die Maßnahmen entsprechend der laufenden Desinfektion.

Chemoprophylaxe bei engen Kontaktpersonen

(► Risikogruppen)

Eine Chemoprophylaxe zur Verhinderung von Sekundärerkrankungen ist angezeigt, wenn enge Kontakte zum Indexpatienten während der letzten 7 Tage vor dessen Erkrankungsbeginn stattgefunden haben. Sie ist unabhängig vom Impfstatus durchzuführen. Als Mittel der Wahl gilt Rifampicin für 2 Tage (Neugeborene: 2-mal 5 mg/kg Körpergewicht p.o. täglich; Säuglinge, Kinder und Jugendliche bis 60 kg: 2-mal 10 mg/kg Körpergewicht p.o. täglich – maximale Einzeldosis 600 mg; Jugendliche und Erwachsene ab 60 kg: 2-mal 600 mg p.o. täglich). Als alternative Mittel können Ciprofloxacin (ab 18 Jahre: 1-mal 500 mg p.o.) und Ceftriaxon (bis 12 Jahre: 1-mal 125 mg i.m.; ab 12 Jahre: 1-mal 250 mg i.m.) eingesetzt werden (Empfehlungen der Ständigen Impfkommission STIKO am Robert Koch-Institut, Stand: Juli 2010). Für schwangere Kontaktpersonen wird Ceftriaxon empfohlen. Die Chemoprophylaxe sollte unverzüglich sowohl bei labor-diagnostisch bestätigten als auch bei wahrscheinlichen Fällen (z. B. Purpura fulminans oder Waterhouse-Fri-

derichsen-Syndrom) eingeleitet werden. Sie wird bis zum 10. Tag nach dem letzten Kontakt mit dem Indexpatienten empfohlen. In Haushaltskontakten des Meningokokken-Patienten reduziert sie das Risiko von Sekundärerkrankungen um ca. 89 %. Alle Kontaktpersonen bzw. deren Sorgeberechtigte sind, auch wenn eine Chemoprophylaxe appliziert wurde, über die Frühsymptome der Meningokokken-Erkrankung, bei denen unbedingt sofort ein Arzt aufgesucht werden muss, zu informieren.

Zur Chemoprophylaxe für den Indexpatienten ► Therapeutische Maßnahmen

Aktive Immunisierung gegen Meningokokken

Die seit den Siebzigerjahren gegen Meningokokken der Serogruppen A und C bzw. A, C, Y und W135 verfügbaren Polysaccharidkapsel-Impfstoffe sind bei Kindern unter 2 Jahren nur wenig immunogen. Die seit 2001 in Deutschland zugelassenen Polysaccharid-Protein-Konjugat-Impfstoffe gegen Serogruppe C können dagegen ab vollendetem 2. Lebensmonat eingesetzt werden. Polysaccharid-Konjugat-Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y und W135 wurden erstmals 2005 in den U.S.A. und 2010 in Europa zugelassen. Der in Deutschland derzeit zur Verfügung stehende 4-valente Meningokokken-Konjugat-Impfstoff kann ab dem Alter von 11 Jahren angewandt werden. Die STIKO empfiehlt für Deutschland die Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C mit einem konjugierten Meningokokken-C-Impfstoff für alle Kinder im 2. Lebensjahr zum frühestmöglichen Zeit-

punkt als Standardimpfung. Ab dem Alter von einem Jahr wird derzeit eine Impfdosis für ausreichend erachtet. Des Weiteren wird von der STIKO zur Erlangung eines individuellen Schutzes das Nachholen nicht erfolgter Impfungen jenseits des 2. Lebensjahres für alle Kinder und Jugendlichen empfohlen. Der Personenkreis, der im Rahmen von Indikationsimpfungen für Risikogruppen; Impfungen auf Grund eines beruflichen Risikos, auf Grund von Reisen und durch postexpositionelle Prophylaxe/Riegelungsimpfungen vor Meningokokken-Erkrankungen geschützt werden soll, ist in Tab. 1 aufgeführt. Auch bisher ungeimpfte enge Kontaktpersonen (Haushaltskontakte oder enge Kontakte mit haushaltsähnlichem Charakter) eines Erkrankten mit einer impfpräventablen invasiven Meningokokken-Infektion sollen – zusätzlich zur Chemoprophylaxe – zur Verhinderung später Sekundärerkrankungen so bald wie möglich nach dem Kontakt eine Meningokokken-Impfung erhalten. Ihr Krankheitsrisiko ist nämlich trotz durchgeführter Chemoprophylaxe im ersten Jahr nach Auftreten des Indexfalles gegenüber der Hintergrundinzidenz in der Allgemeinbevölkerung um das etwa 100fache erhöht.

Gegen die Serogruppe B, die in Deutschland am häufigsten isoliert wird, ist derzeit noch keine allgemeine Vakzine erhältlich. Die Polysialinsäure-Struktur der Kapsel von Gruppe-B-Meningokokken ist auch in menschlichen Geweben, z. B. neuralen Zellen, assoziiert mit einem Zelladhäsionsmolekül (N-CAM), vorhanden, was zu Immuntoleranz führt. Die in Impfstof-

► **Tab. 1.** Impfeempfehlungen gegen Meningokokken-Erkrankungen (A, C, Y, W135) (STIKO 2010)

Impfkategorie	Indikationen
Standardimpfung	– Ab vollendetem 12. Lebensmonat
Indikationsimpfung für Risikogruppen	– Gesundheitlich Gefährdete: Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion, insbesondere Komplement-/Properdindefekte, Hypogammaglobulinämie; Asplenie
Impfung aufgrund eines erhöhten beruflichen Risikos	– Gefährdetes Laborpersonal (bei Arbeiten mit dem Risiko eines <i>N.-meningitidis</i> -Aerosols)
Impfung aufgrund von Reisen	– Reisende in Länder mit epidemischem/hyperendemischem Vorkommen, besonders bei engem Kontakt zur einheimischen Bevölkerung; Entwicklungshelfer; – Bei Aufenthalten in Regionen mit Krankheitsausbrüchen und Impfeempfehlung für die einheimische Bevölkerung – Vor der Pilgerreise (Hadj) – Schüler/Studenten vor Langzeitaufenthalten in Ländern mit empfohlener allgemeiner Impfung für Jugendliche oder selektiver Impfung für Schüler/Studenten
Postexpositionelle Prophylaxe/Riegelungsimpfung	– Bisher ungeimpfte enge Kontaktpersonen (Haushaltskontakte oder enge Kontakte mit haushaltsähnlichem Charakter) eines Erkrankten mit einer impfpräventablen invasiven Meningokokken-Infektion – Bei Ausbrüchen oder regionalen Häufungen auf Empfehlung der Gesundheitsbehörde

fen eingesetzten äußeren Membranproteine (OMP)/ äußeren Membranvesikel (OMV) von Gruppe-B-Meningokokken zeigen hingegen eine ausgeprägte Sequenz- und Antigenvariabilität (► Genom und ► Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität), protektive Antikörper werden i. d. R. nur gegen den homologen Stamm gebildet. Die Kenntnis der vollständigen Genomsequenz des invasiven Serogruppe-B-Stammes MC58 bildete die Grundlage, um Vakzine-Kandidaten zu selektionieren, die konserviert sowie oberflächen-exponiert sind bzw. sekretiert werden und die bakterizide Antikörper induzieren (reverse vaccinology). Derzeit befinden sich Impfstoffe, die jeweils mehrere entsprechende rekombinante Antigene (wie z. B. Faktor-H-bindendes Protein) enthalten, in der klinischen Erprobung. Das „Meningitis Vaccine Project“ der WHO hat einen Polysaccharid-Protein-Konjugat-Impfstoff gegen Serogruppe A entwickelt, der voraussichtlich im Jahr 2010 zugelassen und im afrikanischen Meningitisgürtel eingesetzt werden soll.

Ausbruchmanagement

Bei regionalen Häufungen oder bei Ausbrüchen von Meningokokken-Erkrankungen kann auf Empfehlung der Gesundheitsbehörden in Ergänzung der Chemoprophylaxe auch eine Meningokokken-Impfung durchgeführt werden, falls das gehäufte Auftreten durch einen impfpräventablen Stamm verursacht wird.

Meldepflicht

Nach § 6 IfSG sind Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie Tod an Meningokokken-Meningitis oder -Sepsis namentlich zu melden. Nach § 7 IfSG besteht diese Meldepflicht nur bei direktem Nachweis von *N. meningitidis* aus Liquor, Blut, hämorrhagischen Hautinfiltraten oder anderen normalerweise sterilen Substraten.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Meningokokken, Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2 / E1, D-97080 Würzburg

Web-Adressen

- ECDC, Neisseria meningitidis network: www.euibis.org/neisseria.htm
- Nationales Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM): <http://www.meningococcus.de>
- Neisseria Research Community, University of Oxford: <http://www.neisseria.org>
- The European Meningococcal Disease Society: <http://www.emgm.eu>
- World Health Organisation (WHO): <http://www.who.int/topics/meningitis/en/>

Schlüsselliteratur

1. Cartwright K (Hrsg) (1995) Meningococcal Disease. John Wiley and Sons, New York

2. Frosch M, Maiden MCJ (Hrsg) (2006) Handbook of Meningococcal Disease. Infection Biology, Vaccination, Clinical Management. WILEY-VCH Verlag, Weinheim
3. Genco CA, Wetzler L (Hrsg) (2010) Neisseria. Molecular Mechanisms of Pathogenesis. Caister Academic Press, Norfolk
4. Pollard AJ, Maiden MCJ (Hrsg) (2001) Meningococcal Disease. Methods and Protocols. Humana Press, Totowa
5. Pollard AJ, Maiden MCJ (Hrsg) (2001) Meningococcal Vaccines. Methods and Protocols. Humana Press, Totowa

Nematoden, seltene Arten

PETER KIMMIG

Erreger

Synonym(e)

Knötchenwurm (*Oesophagostomum* spp.), Haarwurm (*Capillaria* spp.), Rattenlungenwurm (*Angiostrongylus cantonensis*), Heringswurm (*Anisakis* spp.).

Erregerspezies

Trichostrongylus spp., *Ternidens deminutus*, *Oesophagostomum* spp., *Capillaria philippinensis*, *Gnathostoma spinigerum*, *Angiostrongylus* spp., *Anisakis* spp.

Taxonomie

Klasse: Nematoda, diverse Ordnungen und Gattungen

Morphologie, Vermehrung, Transmission

Trichostrongylus spp.

Trichostrongylus-Arten (Ordnung: Strongylida; Familie: Trichostrongylidae) sind verbreitete Parasiten von verschiedenen Pflanzenfressern. Die 4–8 mm langen Adultwürmer leben im Dünndarm und geben Eier ab, die mit den Fäzes der Wirte ausgeschieden werden. Die daraus schlüpfenden Larven entwickeln sich im Freien zu filariformen, infektiösen Larven (3. Larvenstadium). Die Infektion des Menschen erfolgt im Allgemeinen durch orale Aufnahme der filariformen Larven über kontaminiertes, rohes Gemüse. Im Dünndarm kommt es zu einer direkten Entwicklung zu Adultwürmern ohne Herz-Lungen-Wanderung.

Ternidens deminutus

Ternidens deminutus (Ordnung: Strongylida) ist ein hakenwurmähnlicher Nematode, der bei verschiedenen Affenarten vorkommt. Die Adultwürmer geben Eier ab, die mit den Fäzes der Wirte ausgeschieden werden; die Übertragungswege sind jedoch unbekannt, experimentelle perkutane und orale Infektionen blieben erfolglos.

Oesophagostomum spp.

Bei den verschiedenen Arten der Gattung *Oesophagostomum* (Ordnung: Strongylida; Familie: Strongylidae) handelt es sich um hakenwurmähnliche Nematoden, die bei Affen, verschiedenen Wiederkäuern und

Schweinen vorkommen. Die im Dünndarm lebenden Adultwürmer legen Eier, die mit den Fäzes der Wirte ausgeschieden werden. Daraus schlüpfen Larven, die sich im Freien bis zur dritten, infektiösen Larve weiterentwickeln. Die Infektion des Menschen erfolgt durch orale Aufnahme der infektiösen Larven.

Capillaria spp.

Die Art *Capillaria philippinensis* (Ordnung: Enoplida; Familie: Trichuridae) kann auch den Menschen befallen und erreicht hier Geschlechtsreife. Die Adultwürmer sind wahrscheinlich Parasiten von fischfressenden Vögeln. Die 2–5 mm großen Weibchen und die 1,5–4 mm großen Männchen leben im Dünndarm und legen Eier, die mit den Fäzes ihrer Wirte ausgeschieden werden. Sie embryonieren im Freien und müssen zur Weiterentwicklung von Süß- oder Brackwasserfischen aufgenommen werden, bei denen sich dann infektiöse Larven in der Muskulatur entwickeln. Der Mensch infiziert sich v. a. durch den Verzehr von rohem, larvenhaltigem Fisch. Im Dünndarm werden die Larven frei und wachsen hier direkt zu Adultwürmern heran.

Gnathostoma spinigerum

Die 1–5 cm langen Adulten von *Gnathostoma spinigerum* und nah verwandter Arten (Ordnung: Spirurida; Familie: Gnathostomatidae) parasitieren in der Magenwand von Kaniden und Feliden und geben Eier ab, die mit den Fäzes ihrer Wirte ausgeschieden werden. Die weitere Entwicklung erfolgt im Wasser über Kleinkrebse (Copepoden; 1. Zwischenwirt) sowie Fische und Frösche (2. Zwischenwirt), bei denen sich in der Muskulatur die Infektionslarven entwickeln. Die Infektion des Menschen erfolgt v. a. durch Verzehr roher oder ungenügend gekochter Fische und Frösche. Beim Menschen findet jedoch keine Entwicklung zu Adultwürmern statt, es kommt vielmehr zu einer wochenlangen Larvenwanderung durch verschiedene Gewebe, was zu entsprechenden Entzündungsreaktionen führt.

Angiostrongylus spp.

Die Adultwürmer der Gattung *Angiostrongylus* (Ordnung: Strongylida; Familie: Angiostrongylidae) leben in Blutgefäßen (Name!) von Ratten, *Angiostrongylus cantonensis* in den Pulmonalarterien (Rattenlungewurm), *Angiostrongylus costaricensis* in den Mesenterialgefäßen. Die geschlechtsreifen Würmer erreichen 25–40 mm Länge und 0,35 mm Breite. Sie legen Eier, aus denen noch im Endwirt Larven schlüpfen, die durch Penetration des Bronchialbaums bzw. des Darms ins Freie gelangen. Die weitere Entwicklung verläuft über verschiedene Schneckenarten als Zwischenwirte, die die infektiösen Wurmlarven enthalten. Die Larven von *A. cantonensis* infizieren den Menschen oral oder perkutan über rohe oder ungenügend gekochte Schnecken. Im weiteren Verlauf wandern die

Larven über den Blutstrom bis in das ZNS, wo sie jedoch nicht geschlechtsreif werden. Die infektiösen Larven von *A. costaricensis* werden von den Schnecken ausgeschieden und gelangen über mit Schleim kontaminierte Salate und Gemüse in den Menschen.

Anisakis spp. (Heringswurm)

Die Adultwürmer der Gattung *Anisakis* (Ordnung: Ascaridida; Familie: Anisakidae) leben im Magen und Darm von Delphinen und anderen Kleinwalen. Sie geben Eier ab, die mit den Fäzes ausgeschieden werden. Die weitere Entwicklung erfolgt über Kleinkrebse (1. Zwischenwirt) und Fische (2. und 3. Zwischenwirt), die die infektiösen Larven enthalten. Der Mensch kann sich durch Verzehr ungenügend gekochter oder nur schwach marinierter Seefische mit den Larven infizieren.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Eine Reihe von Nematoden-Arten können beim Menschen zoonotische Infektionen verursachen. Bei *Trichostrongylus* spp., *Ternidens deminutus*, *Capillaria* spp., *Angiostrongylus costaricensis* und bei einigen Oesophagostomum-Arten entwickeln sich im Menschen adulte Würmer; bei *Gnathostoma spinigerum*, *Angiostrongylus cantonensis*, *Anisakis* spp. und anderen Oesophagostomum-Arten bleibt die Parasitenentwicklung dagegen auf dem Larvalstadium stehen. Für den natürlichen Lebenskreislauf der Parasiten spielt der Mensch i. d. R. jedoch keine Rolle, sondern er stellt einen Fehlwirt dar (Ausnahme: *Trichostrongylus* spp., *Capillaria philippinensis*). Daraus resultiert naturgemäß das Fehlen einer Wirt-Parasit-Adaptation, sodass sich gerade bei solchen Infektionen gefährliche und sogar lebensbedrohende Krankheitsbilder entwickeln können.

Erkrankung

Trichostrongyliasis, Ternidensiasis, Oesophagostomiasis, Capillariasis, Gnathostomiasis, Angiostrongyliasis, Anisakiasis

Symptome, Pathophysiologie

Trichostrongylus spp.

Klinische Symptome treten nur bei stärkerem Befall auf und äußern sich dann in Form von Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfällen.

Ternidens deminutus

Die adulten Würmer (Männchen 10 mm, Weibchen 14 mm) leben überwiegend im Ileum. Mittels ihrer bezahnten Mundöffnung setzen sie sich in der Schleimhaut fest, was zu Ulzerationen und Verdickungen führt. Klinische Symptome treten nur selten bei stärkerem Befall auf.

Oesophagostomum spp.

Die infektiösen Larven dringen im Dünndarm zur Weiterentwicklung tief in die Mukosa ein, was zur Bil-

dung von knotigen Veränderungen führt. Bei einigen Arten treten auch im Menschen Adultwürmer auf, die sich mit dem Vorderende in der Schleimhaut festsetzen. Die klinische Symptomatik wird durch die granulomatösen Reaktionen gegen die Larven verursacht. Diese bilden sich innerhalb weniger Wochen und sind meist schmerzhaft, in schweren Fällen kommt es zu Abszedierungen und zu einer Ileussyptomatik.

Capillaria spp.

Capillaria philippinensis: Klinische Symptome treten bei Massenbesatz der Schleimhaut-Krypten durch Adulte und Larven auf und äußern sich in Form von diffusen abdominalen Schmerzen mit wässrigen Durchfällen, in deren Folge sich ein Eiweißverlustsyndrom entwickeln kann. Durch eine – ähnlich wie bei der Strongyloidiasis – mögliche endogene Autoinfektion kann darüber hinaus ein lebensbedrohliches Krankheitsbild entstehen.

Gnathostoma spinigerum

Die klinische Symptomatik äußert sich am häufigsten in Form eines subkutanen Larva-migrans-Syndroms mit subkutanen Schwellungen und Ödemen, v. a. im Kopfbereich. Bei viszeraler Larva-migrans-Symptomatik treten abdominale und thorakale Schmerzen, Husten, Dyspnoe und Hämoptysen auf. Am gefährlichsten ist die zerebrale Manifestation, die mit Meningitiden, Subarachnoidalblutungen und sogar Myelitiden einhergehen kann.

Angiostrongylus spp.

A. cantonensis: Infolge der Larveninvasion ins ZNS entsteht eine langsam fortschreitende eosinophile Meningoenzephalitis mit psychotischen Reaktionen und häufig letalem Ausgang.

A. costaricensis: Die Larven wandern in die Mesenterial-Arterien und entwickeln sich hier zu Adultwürmern, die Entzündungen und Gefäßnekrosen induzieren. Durch die Darmwandveränderungen kann es zu partiellem oder totalem Ileus kommen.

Anisakis spp. (Heringswurm)

Die Larven dringen in die Magen-Darmwand ein und werden hier von eosinophilen Granulomen eingeschlossen, was zu Schmerzen im Magen-Darbereich führen kann.

Diagnostik

Trichostrongylus spp.

Die Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen Nachweis der Eier im Stuhl. Morphologisch weisen Trichostrongylus-Eier eine große Ähnlichkeit zu Hakenwurmeiern auf.

Ternidens deminutus

Die Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen

Nachweis der Eier im Stuhl, die Hakenwurmeiern sehr ähnlich sehen, jedoch geringfügig größer sind.

Oesophagostomum spp.

Die Diagnose erfolgt bei patenten Infektionen durch den Nachweis der Eier im Stuhl, die sich allerdings von Hakenwurmeiern mikroskopisch nicht unterscheiden lassen. In biotisch entnommenen Knoten lassen sich die Larven nachweisen.

Capillaria spp.

Die Diagnostik beruht auf dem mikroskopischen Nachweis der Eier im Stuhl (*C. philippinensis*). Morphologisch weisen die Eier ähnlich wie Trichuris-Eier zwei charakteristische Polpfropfen auf, haben jedoch eine gerade gestreckte Form.

Gnathostoma spinigerum

Der Nachweis von Antikörpern ist möglich, wird aber durch Kreuzreaktionen mit anderen Nematoden erschwert.

Angiostrongylus spp.

Die Diagnose der Angiostrongyloidiasis kann auf serologischem Wege versucht werden, ist wegen der Kreuzreaktionen aber schwierig. Ein direkter Larvennachweis gelingt i. d. R. nicht. Auch bei *A. costaricensis* werden wegen der starken Granulombildung i. d. R. keine Geschlechtsprodukte frei, oft gelingt die Diagnose erst auf histologischem Wege.

Anisakis spp. (Heringswurm)

Für die Diagnostik sind sensitive und vergleichsweise spezifische serologische Tests entwickelt worden, nichtsdestoweniger wird ein Großteil der Diagnosen erst histopathologisch gestellt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Trichostrongylus spp.

Für die Therapie einer Trichostrongyliasis eignen sich wie bei den Hakenwurmartens Benzimidazolcarbamate (z. B. Mebendazol, 2 × 100 mg/d für 3 Tage; Albendazol 1 × 400 mg).

Ternidens deminutus

Die Therapie von *T.-deminutus*-Infektionen erfolgt wie bei Hakenwürmern mit Benzimidazolcarbamatens oder Pyrantel.

Oesophagostomum spp.

Therapeutisch haben sich Albendazol und Pyrantel als wirksam gegen die Adultwürmer erwiesen, gegenüber den Larven ist die Wirksamkeit noch unklar.

Capillaria spp.

Als Mittel der Wahl gegen *C. philippinensis* gilt Alben-

dazol (400 mg 2 × tägl.), das sowohl gegen Adulte als auch gegen Larven wirksam ist.

Gnathostoma spinigerum

Als Mittel der Wahl gilt Albendazol in einer Dosierung von 400 mg täglich über 3 Wochen.

Angiostrongylus spp.

Eine Therapie kann mit Mebendazol versucht werden, ist aber wegen des Wurmzerfalls riskant.

Anisakis spp. (Heringswurm)

Eine Chemotherapie der Anisakiasis ist nicht bekannt, die chirurgische Entfernung der Granulome gilt als Methode der Wahl.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Trichostrongyliasis ist v. a. in Nordafrika und Asien, insbesondere dem Iran heimisch. Man geht weltweit von ca. 5 Millionen Infizierten aus. In manchen Gebieten sind Trichostrongylus-Infektionen häufiger als Hakenwurminfektionen.

Ternidens deminutus kommt in Afrika und Südostasien vor, menschliche Infektionen sind jedoch nur aus Ost- und Südafrika bekannt.

Die Ösophagostomiasis kommt v. a. in Afrika (Togo, Ghana, Uganda, Nigeria) vor, kann aber auch in anderen tropischen Ländern auftreten.

Die intestinale Capillariasis tritt in erster Linie in Südostasien auf und kann lokal (Philippinen, Thailand) sehr verbreitet sein.

Die Gnathostomiasis ist in Gebieten relativ häufig, in denen roher Fisch verzehrt wird. Dies gilt in erster Linie für Südostasien, seltener für Mittel- und Südamerika.

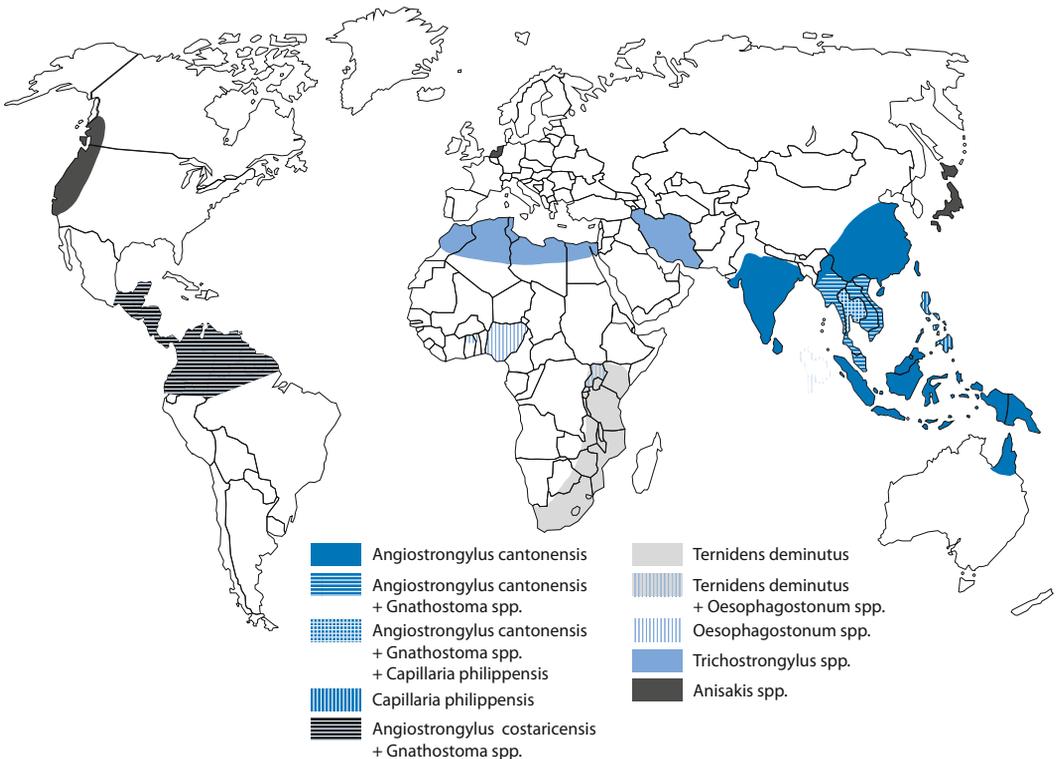
Der Rattenlungenwurm kommt vor allem in Südostasien und den tropischen Inseln des Pazifiks vor. *Angiostrongylus costaricensis* wird in ganz Mittelamerika und dem nördlichen Südamerika beobachtet.

Ein Anisakis-Befall der Seefische ist weltweit verbreitet, Infektionen des Menschen kommen besonders in den Ländern vor, in denen häufig roher oder mariner Fisch gegessen wird (z. B. Japan, Holland).

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren existieren nicht, als fachlich qualifiziert sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Einrichtungen anzusehen. Spezielle Erfahrungen bestehen nur in den Ländern, in denen die Infektionen endemisch vorkommen.



▣ **Abb. 1.** Verbreitungsgebiete seltener Nematoden-Arten

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/>

Schlüsselliteratur

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) Clinical Parasitology, 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
2. Burkhardt F (Begr), Neumeister B, Geiss K, Braun R, Kimmig P (Hrsg) (2009) Mikroskopische Diagnostik: Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
3. Daengsvang S (1980) A monograph on the genus Gnathostoma & gnathostomiasis in Thailand. Southeast Asian Medical Information Center, Tokyo
4. Ishikura H, Namiki M (eds) (1989) Gastric anisakiasis in Japan. Springer-Verlag, Tokyo
5. Löscher T Burchard GD (Hrsg) (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
6. Palmer SR, Lord Soulsby, Simpson DIH (eds) (1998) Zoonoses; Oxford University Press, Oxford

Neotestudina rosatii

- ▶ Eumyzetom (Madurella mycetomatis u.v.a.)

Neotrombicula autumnalis

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Nephropathia epidemica

- ▶ Hantaviren

Nepuyo-Virus

- ▶ Bunyaviren

Neu-Delhi Metallo-Beta-Laktamase 1 (NDM-1) und andere Carbapenemasen: Resistenzmechanismen multiresistenter „Superbakterien“

GHOLAMREZA DARAI, LOTHAR ZÖLLER

Jedes Jahr infizieren sich weltweit mehrere Millionen Menschen mit Keimen, die gegen die bisher bekannten Antibiotika teilweise oder sogar vollständig resistent sind. Für die Bundesrepublik Deutschland wird eine Zahl von 500.000 bis 1 Mio. Personen pro Jahr genannt [5]. Es wird geschätzt, dass ca. 50.000 davon an diesen bakteriellen Infektionen versterben. In den Vereinigten Staaten von Amerika sind etwa 70% der Erreger nosokomialer Infektionen resistent gegen mindestens ein Antibiotikum. Häufig sind Patienten mit multiresistenten Bakterienstämmen infiziert, die gegen mehrere Antibiotika resistent sind [1, 7, 8, 9]. Die Zunahme der Resistenzentwicklung bei bakteriellen Infektionserregern ist u.a. auf die freie Zugänglichkeit dieser Substanzen in vielen Ländern, eine unkritische Anwendungspraxis sowie den massenhaften Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung zurückzuführen [3].

Während bei den grampositiven Bakterien Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme und Vancomycin-resistente Enterokokken die Hauptprobleme darstellen, sind es bei den gramnegativen Bakterien die wachsenden Resistenzraten bei Nonfermentern und Enterobakterien. Hier baut die Therapie im Wesentlichen auf Betalaktam-Antibiotika, von denen

die Carbapeneme das breiteste Wirkungsspektrum aufweisen. Bakterien haben jedoch zahlreiche Varianten von Betalaktamasen entwickelt, die in der Lage sind, den allen Antibiotika dieser Klasse gemeinsamen Betalaktamring zu hydrolysieren. Die Betalaktamasen unterscheiden sich jedoch im Spektrum der Betalaktam-Antibiotika, die sie jeweils als Substrat erfassen (Penicillinasen, Cephalosporinasen, Carbapenemasen), in ihrer Kodierung auf Plasmiden bzw. dem Chromosom, in der Induzierbarkeit ihrer Expression, in ihrem aktiven Zentrum, in ihrer Inhibierbarkeit durch Betalaktamase-Inhibitoren vom Typ der Clavulansäure usw. Besonders gefürchtet, und vor allem im Hospitalbereich zu finden, sind Breitspektrum-Betalaktamasen, die Penicilline, Cephalosporine und Monobactame hydrolysieren und damit die gängigsten Substanzen, die in der empirischen Initialtherapie von Infektionen eingesetzt werden. Besonders verbreitet sind die Extended-Spectrum-Beta-Laktamase-(ESBL)-bildenden Enterobakterien, in erster Linie ESBL-bildende *E. coli*- und *Klebsiella*-Stämme, bei denen überdies meist auf dem gleichen Genabschnitt, auf dem die Betalaktamase kodiert wird, auch noch Koresistenzen gegen weitere Antibiotika lokalisiert sind, die nicht den Betalaktamen angehören. Die Gene für die ESBL und Koresistenzen befinden sich auf übertragbaren genetischen Elementen, die auf Resistenzplasmiden lokalisiert sind, und können daher besonders leicht zwischen Bakterien übertragen werden. In der Therapie der ESBL-Bildner sind Carbapeneme, die durch ESBL nicht hydrolysiert werden, die Antibiotika der Wahl und daher wichtige Reserveantibiotika. Aber in den vergangenen Jahren wurde zunehmend auch über das Auftreten von Carbapenemasen

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/>

Schlüsselliteratur

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) *Clinical Parasitology*, 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
2. Burkhardt F (Begr), Neumeister B, Geiss K, Braun R, Kimmig P (Hrsg) (2009) *Mikroskopische Diagnostik: Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
3. Daengsvang S (1980) A monograph on the genus *Gnathostoma* & gnathostomiasis in Thailand. Southeast Asian Medical Information Center, Tokyo
4. Ishikura H, Namiki M (eds) (1989) *Gastric anisakiasis in Japan*. Springer-Verlag, Tokyo
5. Löscher T, Burchard GD (Hrsg) (2010) *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
6. Palmer SR, Lord Soulsby, Simpson DIH (eds) (1998) *Zoonoses*; Oxford University Press, Oxford

Neotestudina rosatii

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

Neotrombicula autumnalis

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Nephropathia epidemica

- ▶ Hantaviren

Nepuyo-Virus

- ▶ Bunyaviren

Neu-Delhi Metallo-Beta-Laktamase 1 (NDM-1) und andere Carbapenemasen: Resistenzmechanismen multiresistenter „Superbakterien“

GHOLAMREZA DARAI, LOTHAR ZÖLLER

Jedes Jahr infizieren sich weltweit mehrere Millionen Menschen mit Keimen, die gegen die bisher bekannten Antibiotika teilweise oder sogar vollständig resistent sind. Für die Bundesrepublik Deutschland wird eine Zahl von 500.000 bis 1 Mio. Personen pro Jahr genannt [5]. Es wird geschätzt, dass ca. 50.000 davon an diesen bakteriellen Infektionen versterben. In den Vereinigten Staaten von Amerika sind etwa 70% der Erreger nosokomialer Infektionen resistent gegen mindestens ein Antibiotikum. Häufig sind Patienten mit multiresistenten Bakterienstämmen infiziert, die gegen mehrere Antibiotika resistent sind [1, 7, 8, 9]. Die Zunahme der Resistenzentwicklung bei bakteriellen Infektionserregern ist u.a. auf die freie Zugänglichkeit dieser Substanzen in vielen Ländern, eine unkritische Anwendungspraxis sowie den massenhaften Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung zurückzuführen [3].

Während bei den grampositiven Bakterien Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme und Vancomycin-resistente Enterokokken die Hauptprobleme darstellen, sind es bei den gramnegativen Bakterien die wachsenden Resistenzraten bei Nonfermentern und Enterobakterien. Hier baut die Therapie im Wesentlichen auf Betalaktam-Antibiotika, von denen

die Carbapeneme das breiteste Wirkungsspektrum aufweisen. Bakterien haben jedoch zahlreiche Varianten von Betalaktamasen entwickelt, die in der Lage sind, den allen Antibiotika dieser Klasse gemeinsamen Betalaktamring zu hydrolysieren. Die Betalaktamasen unterscheiden sich jedoch im Spektrum der Betalaktam-Antibiotika, die sie jeweils als Substrat erfassen (Penicillinasen, Cephalosporinasen, Carbapenemasen), in ihrer Kodierung auf Plasmiden bzw. dem Chromosom, in der Induzierbarkeit ihrer Expression, in ihrem aktiven Zentrum, in ihrer Inhibierbarkeit durch Betalaktamase-Inhibitoren vom Typ der Clavulansäure usw. Besonders gefürchtet, und vor allem im Hospitalbereich zu finden, sind Breitspektrum-Betalaktamasen, die Penicilline, Cephalosporine und Monobactame hydrolysieren und damit die gängigsten Substanzen, die in der empirischen Initialtherapie von Infektionen eingesetzt werden. Besonders verbreitet sind die Extended-Spectrum-Beta-Laktamase-(ESBL)-bildenden Enterobakterien, in erster Linie ESBL-bildende *E. coli*- und *Klebsiella*-Stämme, bei denen überdies meist auf dem gleichen Genabschnitt, auf dem die Betalaktamase kodiert wird, auch noch Koresistenzen gegen weitere Antibiotika lokalisiert sind, die nicht den Betalaktamen angehören. Die Gene für die ESBL und Koresistenzen befinden sich auf übertragbaren genetischen Elementen, die auf Resistenzplasmiden lokalisiert sind, und können daher besonders leicht zwischen Bakterien übertragen werden. In der Therapie der ESBL-Bildner sind Carbapeneme, die durch ESBL nicht hydrolysiert werden, die Antibiotika der Wahl und daher wichtige Reserveantibiotika. Aber in den vergangenen Jahren wurde zunehmend auch über das Auftreten von Carbapenemasen

berichtet, wobei sich insbesondere die KPC (*Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase) global verbreitet hat. Der KPC-Resistenzmechanismus wird vor allem bei *Klebsiella-pneumoniae*-Isolaten gefunden. Diese Carbapenemase kann allerdings auch durch andere Organismen produziert werden. Sogenannte Metallo-Betalaktamasen, die eine hohe Affinität für alle Betalaktam-Antibiotika besitzen und die für ihre hydrolytische Aktivität ein oder zwei Zink-Atome oder einen anderen metallischen Kofaktor benötigen, können Carbapeneme ebenso hydrolysieren und waren bisher hauptsächlich von *Pseudomonas aeruginosa* bekannt, werden aber zunehmend auch bei Isolaten von Enterobakterien gefunden. In Deutschland sind Carbapenemasen bei klinisch relevanten Erregern noch relativ wenig verbreitet, allerdings ist tendenziell eine stetige Zunahme zu verzeichnen.

Seit 2008 fand nun eine neu entdeckte, ebenfalls zu den Metallo-Betalaktamasen gehörende Carbapenemase, die sogenannte Neu-Delhi Metallo-Beta-Laktamase 1 (NDM-1), auch in den öffentlichen Medien Beachtung. Das neue Enzym wurde erstmals bei einem schwedischen Patienten entdeckt, der den betreffenden Keim aus Neu-Delhi nach Schweden importiert hatte. Bakterien mit diesem neuen Resistenzmechanismus wurden vielfach mit dem Schlagwort „Superbakterien“ bezeichnet, da sie sämtliche Betalaktam-Antibiotika einschließlich der Carbapeneme, jedoch mit Ausnahme des Monobactams Aztreonam, inaktivieren können. Die Gefährlichkeit liegt dabei insbesondere in dem gleichzeitigen Auftreten dieser Metallo-Betalaktamase und anderer Resistenzmechanismen begründet, die schließlich zu einer Panresistenz des Erregers führen können. In der Fachzeitschrift *Lancet* erschien im August 2010 die erste umfangreiche Veröffentlichung über den neuen Resistenzmechanismus [6]. Das kodierende Gen (*bla*[NDM-1]) wurde sowohl in Hospitalstämmen als auch in Stämmen von ambulant erworbenen Infektionen nachgewiesen.

Das Potenzial einer weltweiten Verbreitung solcher Bakterien wurde von den Autoren als sehr groß eingeschätzt. Bislang wurde NDM-1 bei *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.* und *Enterobacter cloacae* [2, 4] gefunden. Eine Übertragung auf andere Enterobakterien ist aber ebenso möglich.

Gegenwärtig häufen sich Berichte über das Auftreten von multiresistenten Erregern mit der Neu-Delhi Metallo-Beta-Laktamase 1. Dies betrifft nicht nur den indischen Subkontinent und Pakistan, sondern auch andere Teile der Welt. In Großbritannien sind Bakterien mit NDM-1 vor allem bei Patienten aus Indien und Pakistan nachgewiesen worden. Auch ein Todesfall in Belgien mit einem NDM-1-Bakterium ist dokumentiert. Nach Angaben des Brüsseler Universitätsklinikums handelte es sich um einen in Belgien lebenden Pakistaner. Dieser habe sich im Juni 2010 in der Hei-

mat am Bein verletzt und offenbar bei der Behandlung dort infiziert. Auch in den USA, in Deutschland und in Australien wurden Infektionen mit NDM-1-Bakterien beschrieben.

Die Ausbreitung des NDM-1-Resistenzmechanismus kann nur verhindert werden, wenn Infektionen mit solchen Bakterien rechtzeitig erkannt werden und die Weiterverbreitung des Keims durch entsprechende krankenhaushygienische Maßnahmen unterbunden werden kann. Eine erhöhte Wachsamkeit im Hinblick auf diesen neuen Resistenzmechanismus ist also geboten. Dies gilt übrigens nicht nur für NDM-1, sondern ebenso für KPC und andere Carbapenem-resistente Enterobakterien.

Literatur

1. Blot S, Depuydt P, Vandewoude K, De Bacquer D (2007) Measuring the impact of multidrug resistance in nosocomial infection. *Curr Opin Infect Dis* 20(4):391–396
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010) Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase – United States. *MMWR Morb Mortal* 25;59 (24):750
3. Darai G, Sonntag H-G (2009) Resistenzentwicklung. *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen*, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 703–706
4. Deshpande P, Rodrigues C, Shetty A, Kapadia F, Hedge A, Soman R, Hinduja PD (2010) New Delhi Metallo-beta lactamase (NDM-1) in Enterobacteriaceae: treatment options with carbapenems compromised. *J Assoc Physicians India*, 58:147–149
5. <http://www.heise.de/newsticker/meldung/87667>: Mediziner warnen vor „Post-Antibiotika-Zeitalter“, 30.03.2007, 15:12
6. Kumarasamy KK et al (2010) Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study (2010). *Lancet Infect Dis* 9:597–602
7. Livermore DM (2007) Introduction: the challenge of multiresistance. *Int J Antimicrob Agents* 29 Suppl 3:1–7
8. Pea F, Viale P (2007) Pharmacodynamics of antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-positive hospital infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 5(2):255
9. Vier H, Schaberg T, Gillissen A (2007) Emergence extensive drug resistance tuberculosis (XDR). *Pneumologie* 61(9):606–609
10. Yong D et al (2009) Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla*(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 53:5046–5054

Web-Adressen

- http://en.wikipedia.org/wiki/New_Delhi_metallo-beta-lactamase
- <http://deskofbrian.com/2010/08/cdc-three-ndm-1-isolates-found-in-us-this-year/>
- <http://blogs.cdc.gov/safehealthcare/?p=808>

Neue Infektionserreger mit pandemischem Potential:

Ursache – Verbreitung – Management

SEBASTIAN GRUND, HARTMUT HENGEL

Die im vergangenen Jahrhundert errungenen Erfolge bei der Reduzierung der Mortalität durch Infektionskrankheiten können nicht verdecken, dass beständig neue Infektionskrankheiten mit weltweiter Verbreitung auftreten. Diese gehen entweder auf „neue“ Erreger zurück („emerging diseases“), oder sind durch bekannte Erreger bedingt, die neue Verbreitungsgebiete erobert haben. Bei der Expansion der endemischen Zirkulation von Infektionserregern spielen anthropogene Faktoren eine entscheidende Rolle, und eine große Zahl völlig unterschiedlicher Erreger kommt für solche Geschehen in Betracht (Kaufmann 2010). Als Beispiele können die humanen Immundefizienz-Viren, SARS-Virus, Nipah-Virus, aviäre Influenza, Dengue-Virus, West-Nil-Virus, das *extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis* oder bio-waffenfähige Pockenviren genannt werden (siehe umfassende Liste der Erreger in ► Tab. 1). Da bei der Entstehung neuer Seuchen und der Ausbreitung ihrer Erreger ganz unterschiedliche Faktoren ausschlaggebend sind (► Tab. 1), kann hier nur auf wenige ausgewählte prototypische Erreger der jüngsten Vergangenheit näher eingegangen werden, die in den letzten Jahren eine pandemische Verbreitung erreicht haben. Die Beispiele machen deutlich, dass der Mensch des 20. und 21. Jahrhunderts mehr denn je ein Teil des globalen Ökosystems ist, dem er sich nicht entziehen kann.

Aviäre Influenza H5N1. Paradigma eines Erregers mit pandemischem Potential

Das Influenzavirus vom Typ A/H5N1 verursacht Erkrankungen bei unterschiedlichen Vogelarten und führt zu verheerenden Verlusten in der natürlichen Vogelpopulation und beim Nutzgeflügel. Dieses veterinärmedizinische Problem gelangte in das Bewusstsein der Öffentlichkeit, als 1997 aus Hong Kong der erste tödlich verlaufende Fall einer H5N1-Infektion beim Menschen berichtet wurde (Subbarao et al. 1998). In zeitlichem Zusammenhang hiermit wurden 18 Patienten infiziert, von denen sechs Fälle letal endeten. Zuvor war es zu ausgedehnten H5N1-Ausbrüchen in Geflügelbeständen in Hong Kong gekommen. Molekularvirologische Untersuchungen zeigten, dass das Virusisolat des Indexpatienten ohne weiteren Zwischenwirt direkt vom Vogel übertragen worden war (Claas et al. 1998). Diese Ereignisse wurden aufgrund der Möglichkeit eines direkten Wirtswechsels des Virus als sehr beunruhigend eingestuft.

Aufgrund der Segmentierung ihres Genoms in Form von acht Gensegmenten weisen Influenza-A-Viren eine sehr hohe genetische Variabilität auf. Diese begünstigt den Wechsel der Wirtsspezies. Von den für den Wirtstropismus besonders entscheidenden Strukturantigenen Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) wurden bislang 16 HA- und 9 NA-Typen nachgewiesen. Diese Antigene sind Ziel der neutralisierenden Antikörper, die in der Rekonvaleszenz gebildet werden und den wichtigsten Teil der Immunität darstellen. Das größte Reservoir der Influenza-A-Viren sind Wasservögel, bei denen sämtliche HA- und NA-Typen gefunden werden. Viren unterschiedlicher HA- und NA-Typen wurden außerdem bei Schweinen, Menschen und vielen anderen Tierarten isoliert. Besonders bei den humanen Influenzaviren ist gut dokumentiert, dass Punktmutationen zu kontinuierlichen Veränderungen der antigenen Eigenschaften führen (sog. „Driftvarianten“, ► Abb. 1, B). Hierdurch kommt es zu jährlich wiederkehrenden Grippeepidemien, da die beim Menschen gebildete Populationsimmunität keine langfristig wirksame Kreuzprotektion gegen die sich ständig verändernden HA- und NA-Antigene erreicht. Neben den Punktmutationen existiert ein weiterer Mechanismus, der zu einer Veränderung von Influenza-A-Viren führt: Reassortierung und *genetic shift* (BURNET and Lind 1952). Unter Reassortierung versteht man den kompletten Austausch von Gen-Fragmenten zwischen Influenza-A-Viren, wenn verschiedene Parentalstämme in derselben Wirtszelle replizieren (► Abb. 1, A). Wenn ein „Antigensprung“ dazu führt, dass ein neues Influenza-A-Virus entsteht, das Menschen infizieren kann, von Mensch zu Mensch übertragbar ist und ein HA-Antigen besitzt, für das keine (ausreichende) Immunität in der Bevölkerung vorhanden ist, sind die Voraussetzungen für eine pan-

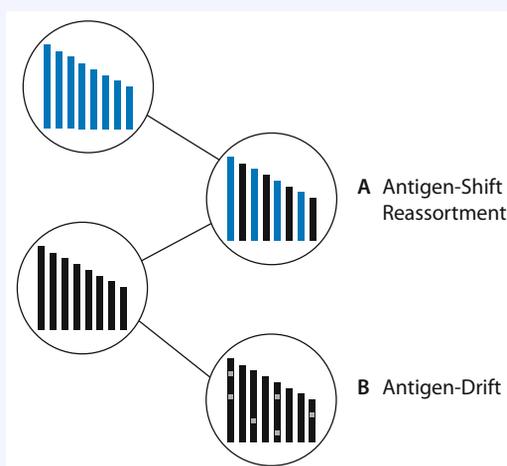


Abb. 1. Molekularer Mechanismus des Antigen-Shifts und Antigen-Drifts bei Influenza-A-Viren

Tab. 1. Beispiele für „emerging“ und „reemerging diseases“ und Darstellung erregerbedingter und anthropogener Faktoren, die die Verbreitung der Infektionskrankheit beeinflusst haben

Infektionserreger	Zeitpunkt	Ereignisse (Beispiele)	Faktoren des Erregers	Anthropogene Faktoren
2009 Influenza A/ H1N1	seit April 2009	1. Influenzapandemie des 21. Jahrhunderts	Reassortierung zwischen Influenza A Viren unterschiedlicher Tierspezies, wodurch eine Anpassung an den Menschen erfolgt ist	Rasche Verbreitung der neuen Virusvariante durch Massentourismus (Import des Erregers aus Mexiko und des USA nach Europa), Vorhandensein eines partiellen Impfschutzes der älteren Bevölkerung
Chikungunyavirus	Sommer 2007	Infektion von 205 Patienten in Norditalien (Provinz Ravenna), 1 Todesfall	Erstbeschreibung 1952, seitdem Epidemien in tropischen Ländern (Kongo, Java, La Réunion, Indien u. a.), Übertragung durch die asiatische Tigermücke (Vektor: <i>Aedes albopictus</i>)	Einführung der Moskitos aus den USA nach Italien durch Import von Autoreifen, die Mückenlarven enthielten, 2007: Einführung des Virus durch einen Patienten, der während einer Epidemie in Indien infiziert worden war
SARS-Coronavirus	2002/03	8098 Personen in 26 Ländern infiziert, gehäuft atypische Pneumonien, 774 Erkrankungen mit letalem Ausgang	Adaptation des Virus an den Menschen (natürlicher Wirt: Fledermäuse), breites Virusreservoir (viele Tierarten)	Zunehmender Handel mit Fledermäusen als Teil der traditionellen chinesischen Medizin, massenhafter Tourismus und Flugverkehr
<i>Bacillus anthracis</i>	September 2001	Versand anthraxhaltiger Briefumschläge an Regierungsstellen in den USA, 5 Todesfälle	Grampositives aerobes Stäbchenbakterium, seltene Infektionskrankheit durch Kontakt zu infizierten Tieren oder Tierprodukten, Eignung als Biowaffe durch die hochinfektösen und umweltstabilen Sporen	Anzucht und Forschung mit dem Erreger zu zivilen und militärischen Zwecken, Gefahr der Verwendung durch Terroristen
West-Nil-Virus	1999	Erstes Auftreten in den USA, zuvor Epidemien in unterschiedlichen Ländern (u. a. Rumänien, Kongo und Russland)	Entdeckung im Jahr 1937, Übertragung durch verschiedene Mückenarten, unterschiedliche Tierarten als Reservoir (v. a. Vögel)	Import aus Israel in die USA wahrscheinlich per Flugzeug, Ausbreitung auf die Vögel des New Yorker Central Parks und von dort auf den Menschen

■ Tab. 1. (Fortsetzung)

Infektions- erreger	Zeit- punkt	Ereignisse (Bei- spiele)	Faktoren des Erregers	Anthropogene Faktoren
Influen- zavirus A/ H9N2	seit 1999	1999: Erste bestä- tigte menschliche Infektion, danach vereinzelt sporadi- sche Fälle ohne letalen Ausgang	Erstbeschreibung 1966 in Truthähnen in Wisconsin (USA), später Nachweis der Viruszirkulation in verschiedenen Vogelarten, Erkrankungsausbrüche bei domestiziertem Nutzgeflü- gel und bei Schweinen in den späten 1990er Jahren, menschliche Infektionen nach intensivem Tier- Mensch-Kontakt, bisher kein Hinweis auf Mensch- zu-Mensch Übertragungen	Siehe aviäre Influenza, Einführung einer Impfung des Nutzgeflügels in Asien im Jahr 1998
Nipah- Virus	1998/99	Fieberhafte En- zephalitiden bei Menschen in Maly- sia (229 Fälle) und Singapur (9 Fälle)	1999 erstmals isoliertes Virus, das durch engen Kon- takt zu Schweinen auf den Menschen übertragen wer- den kann. Schweine wer- den auf bisher unbekann- tem Weg von Fledermäusen infiziert, die das natürliche Reservoir darstellen.	Massenhaltung und Mas- sentransport von Schwei- nen, unzureichende veteri- närmedizinische Begutach- tung von Schlachthöfen
Aviäre Influenza H5N1	seit 1997	Im Jahr 1997 erster dokumentierter Übertritt eines avi- ären Influenzavirus auf den Menschen	Genetische Instabilität der Influenzaviren (Antigenshift und -drift), breites Wirts- spektrum der Viren, leichte Übertragbarkeit über Tröpf- chen (Mensch) und Kot/Blut (Vögel)	Massenhafte Haltung von Nutzgeflügel, Zusammen- leben von Menschen und verschiedenen Tierespezies auf engem Raum (v. a. in Asien), interkontinentale Flugrouten der Zugvögel, mangelhafte Surveillance der Virusisolate bei Vögeln vor 1997
Acquired- immuno- deficiency- syndrome (AIDS)	seit den 1980er Jahren	Laut WHO im Jahr 2008 weltweit 33,4 Millionen Men- schen mit dem HI-Virus infiziert, 2,1 Millionen Neu- infektionen kamen hinzu und 2 Mil- lionen Menschen starben an AIDS in diesem Jahr	Humanes Retrovirus, das durch die hohe Fehlerrate seiner eigenen Replikation sog. „Quasispezies“ erzeugt, die dem Immunsystem und der Therapie entkommen („immune escape“). Hohe Viruslasten und ein langes symptomloses Latenz- stadium führen zu guter Übertragbarkeit auf weitere Menschen.	Vermutlich in den 1950er Jahren Übergang des Erre- gers von Primaten der Sub- sahara auf den Menschen durch Verzehr getöteter Tiere, Ausbreitung des Erre- gers durch Promiskuität in den Risikogruppen in den USA und Europa, vertikale Übertragung des Virus von infizierten Müttern auf ihre Kinder v. a. in Afrika, Asien und Südamerika

demischen Zirkulation eines neuen Influenza-A-Virus erfüllt. Die Wahrscheinlichkeit für eine Interspezies-Transmission ist erhöht, wenn unterschiedliche Tierarten, bei denen Influenza-A-Viren vorkommen, auf engem Raum zusammen leben. Dies wird als Erklärung angesehen, warum der südost-asiatische Raum häufiger als andere Regionen Ursprung neuer Virusvarianten ist.

Vor diesem Hintergrund wurde der Nachweis von H5N1-Infektionen beim Menschen, d. h. das Überschreiten der Artenschanke durch ein aviäres Virusisolat, als mögliche Anpassung des Virus an den Menschen bewertet. Diese Hypothese erhielt durch die Tatsache Auftrieb, dass es ab 2003 erneut zu Ausbrüchen beim Menschen kam, das H5N1-Virus wiederholt Reassortierungen vollzogen hat und seitdem in unterschiedlichen Sublinien vorkommt (Smith et al. 2006). Für eine Virulenzsteigerung des Virus sprach auch, dass es nicht nur zu einem Massensterben des Nutzgeflügels kam, sondern auch wild lebende Wasservögel erkrankten, d. h. Tiere des natürlichen H5N1-Reservoirs (Neumann et al. 2009). H5N1 wird deshalb seit Jahren als ein möglicher Pandemieerreger beim Menschen diskutiert. Bis Ende 2009 sind 467 bestätigten Infektionen beim Menschen gemeldet worden, zuletzt im Rahmen eines Ausbruchs mit 79 betroffenen Patienten im Juli 2009 in Ägypten (siehe http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_12_30/en/index.html). Der vergleichsweise geringen Zahl menschlicher Todesfälle ($n = 294$, Stichtag 6.5.2010) stehen Millionen verendeter Vögel gegenüber, wodurch deutlich wird, dass H5N1 bis zum heutigen Tag hauptsächlich eine Geflügelseuche ist. Alle infizierten Menschen hatten intensiven Kontakt zu Vögeln, die an der Infektion zumeist verendet waren. Es ist bisher kein Fall einer Mensch-zu-Mensch-Übertragung überzeugend nachgewiesen worden. Die weite Verbreitung, die H5N1 bei Vögeln erreicht hat, ist zum einen auf die interkontinentalen Flugrouten der Zugvögel zurückzuführen (Ma et al. 2009). Die massenhafte Haltung von domestiziertem Nutzgeflügel bewirkt darüber hinaus, dass es zu explosionsartigen Ausbrüchen kommen kann, wenn der Erreger in Geflügelfarmen eingeführt wird. Aufgrund dieser Erkenntnisse hat die World Health Organization (WHO) eine globale H5N1-Surveillance etabliert, die das Auftreten von Erkrankungen bei Tieren und Menschen überwacht (Global Early Warning and Response System, GLEWS). Die Entwicklung der aviären Influenza von einer reinen Tierseuche hin zu einem Infektionserreger, der sporadische Erkrankungen beim Menschen verursacht, ist ein Beispiel für das Auftreten einer neuen Viruserkrankung durch Veränderung des Erregers und einen intensivierten Tier-Mensch-Kontakt. Die aviäre Influenza war zudem eine der ersten Infektionskrankheiten, für die ein modernes, interna-

tional koordiniertes Surveillance-System fast aller Staaten unter Führung der WHO eingerichtet wurde.

SARS-Coronavirus (SARS-CoV): Meilenstein auf dem Weg zu einer globalen Pandemiekontrolle

Ein weiterer Meilenstein auf dem Weg zu einer globalen Pandemiekontrolle war das Auftreten der SARS-Pandemie. Im Winter 2002 wurde über eine plötzliche Häufung atypischer Pneumonien in der Provinz Guandong auf dem chinesischen Festland und kurze Zeit später aus Hong Kong berichtet, die im weiteren Verlauf als SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) bezeichnet wurden (Christian et al. 2004). Im Frühjahr 2003 wurde ein neuer Coronavirustyp (SARS-CoV) als der auslösende Infektionserreger identifiziert (Drosten et al. 2003). Innerhalb eines Jahres wurden 8098 Personen in 26 Ländern als infiziert registriert, wovon 774 Fälle letal endeten. Am 05. Juli 2003 erklärte die WHO die letzte Infektionskette als durchbrochen und den SARS-Ausbruch für beendet. Das SARS-CoV stellt ein Musterbeispiel eines neuen pandemischen Infektionserregers dar: Längere Zeit war der Ursprung der Infektion beim Menschen unklar. Umgebungsuntersuchungen in der Provinz Guandong zeigten, dass Händler, die auf Märkten lebende Tiere verkauften, in 13–40 % Antikörper gegen SARS-CoV aufwiesen. Durch den Nachweis von SARS-ähnlichen Viren in Zibetkatzen (*Paguma larvata*) wurden diese initial als Reservoir- und Überträgertiere angeschuldigt. Tatsächlich handelt es sich lediglich um empfängliche Wirte für SARS-CoV, dessen natürliches Reservoir Fledermäuse sind (Li et al. 2005). Es wird angenommen, dass der zunehmende Handel mit Fledermäusen, die ein wichtiger Bestandteil der traditionellen chinesischen Medizin sind, zu einem intensivierten Kontakt zwischen Fledermäusen und Menschen führte, der eine Adaptation des SARS-CoV an den Menschen bewirkt haben könnte. Retrospektive Untersuchungen deuten darauf hin, dass die globale Ausbreitung von SARS durch einen einzelnen Indexpatienten erfolgte, der in der Prodromalphase der Erkrankung von Guandong unterwegs nach Hong Kong war. Hierbei infizierte er weitere Personen, die ihrerseits per Flugzeug weiterreisten, und das Virus auf andere Länder verteilten (Chim et al. 2003).

Die SARS-Pandemie zeigt auf, wie ein Infektionserreger über den massenhaften Transport von Menschen und Tieren in kurzer Zeit global verbreitet werden kann. Im Fall von SARS formulierte die WHO Richtlinien zur Diagnostik, Falldefinition und globalen Surveillance des Erregers. Hierin wurden sechs Phasen eines SARS-Ausbruchs als Teil des sog. SARS Risk Assessment and Preparedness Framework (SARS RAPF) definiert. Die Phasendefinitionen beinhalteten die Unterscheidung, ob es bei Menschen lediglich zu In-

fektionen kommt, die von Tieren übertragen wurden, oder ob eine Übertragung des Erregers von Mensch zu Mensch erfolgt ist. Letzteres entspricht einer fortgeschritteneren Phase, bei der sich das Virus bereits besser an den Menschen adaptiert hat. Die höheren Eskalationsstufen bezogen sich auf die regionale Ausbreitung der Erkrankungsfälle bis hin zur globalen Virusverteilung. Mit den Phasendefinitionen waren Empfehlungen zu Isolationsmaßnahmen („containment“) verbunden. Neben der sehr raschen weltweiten Verfügbarkeit einer präzisen Erregerdiagnostik auf der Basis von PCR-Verfahren war die strikte Einhaltung von Isolationsmaßnahmen für den Erfolg bei der Eindämmung der SARS-Pandemie entscheidend. Die Phasendefinitionen bei SARS ähneln den Pandemie-stufen, die die WHO bei der globalen Influenza-Surveillance einsetzt (► Tab. 2). Die im Rahmen des Managements von SARS unter der Führung der WHO gewonnenen Erfahrungen stellen ohne Zweifel einen Meilenstein bei der fachlichen und politischen Weiterentwicklung globaler Pandemiekontrollmaßnahmen dar.

Das 2009 swine-origin Influenzavirus A/H1N1 (S-OIV H1N1) als Beispiel eines neuen Infektionserregers mit pandemischer Verbreitung

Im April 2009 informierte die mexikanische Gesundheitsbehörde das zuständige Regionalbüro der WHO über eine ungewöhnliche Häufung von Pneumonien und Influenza-ähnlichen Erkrankungen im Großraum Mexiko-City. In den USA wurde am 17. April 2009 bei zwei Kindern im südlichen Kalifornien unabhängig voneinander ein Influenzavirus nachgewiesen, das bis zu diesem Zeitpunkt noch nie aus menschlichem Untersuchungsmaterial isoliert worden war (Ginsberg et al. 2010). Am 23. April fand man in Kanada das gleiche Virus in zwei weiteren Proben aus Mexiko. In kurzer Zeit verbreitete sich das Virus auf unterschiedliche geografische Regionen und verursachte zunehmende Krankheitsfälle beim Menschen. Zu diesem Zeitpunkt war der Ursprung des neuen Virus unklar. Durch Sequenzierung der acht Genfragmente des neuen Influenzavirus mit anschließender BLAST-Analyse konnte

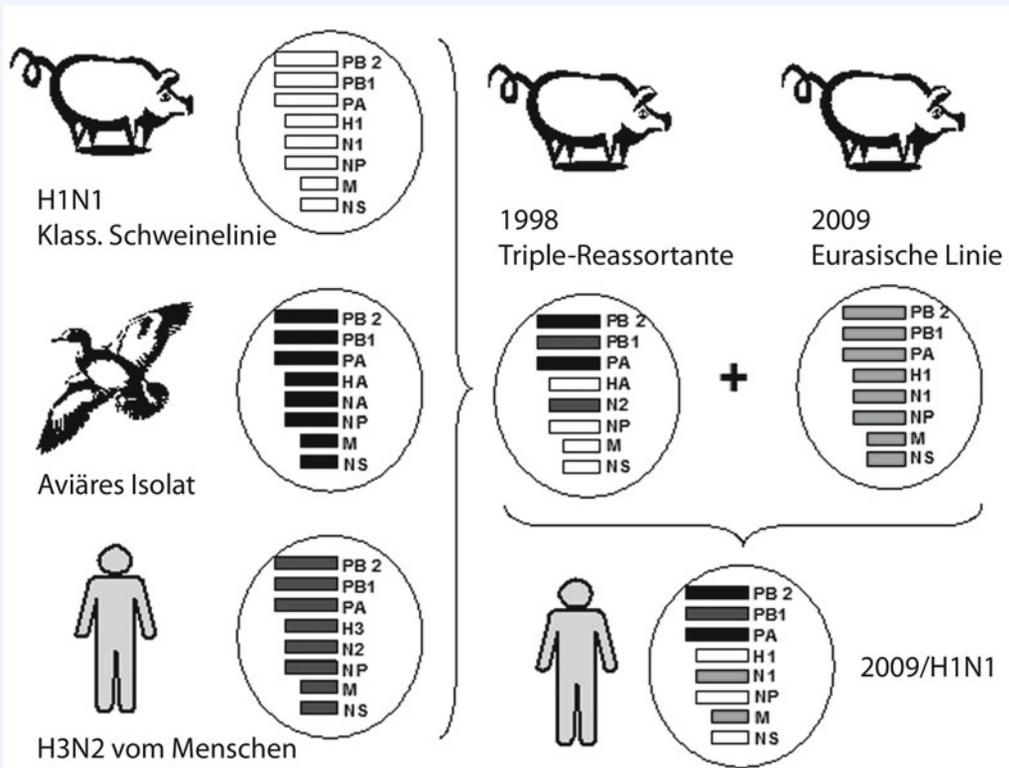
■ **Tab. 2. Pandemiephasen der WHO mit den zugrunde liegenden Ereignissen und den unter Koordination der WHO ergriffenen Maßnahmen (mod. nach World Health Organization 2009)**

		Beschreibung	Maßnahmen	
Influenza-Pandemiephasen der WHO	Zeit ↓	Phase 1	Keine menschliche Infektionen mit Influenzaviren, die bei Tieren vorkommen	<ul style="list-style-type: none"> – Seuchenpläne, Vorsorgemaßnahmen für den Ausbruchsfall („preparedness“) – Gesetzliche Meldesysteme auf nationaler Ebene (z.B. Infektionsschutzgesetz der Bundesrepublik Deutschland)
		Phase 2	Menschliche Infektionen mit Influenzaviren, die bei Tieren vorkommen	<ul style="list-style-type: none"> – Globale Überwachungssysteme für neue Krankheiten und Erreger („Symptom- und Erregerorientierte Surveillance“, „aufsuchende Epidemiologie“) – Entwicklung nationaler Pandemiepläne
		Phase 3	Eine Virus-Reassortante führt zu sporadischen Infektionen von Menschen in kleinen Clustern ohne Mensch-zu-Mensch-Übertragung	<ul style="list-style-type: none"> – Maßnahmen zur Isolierung infizierter Patienten/Ausbruchseindämmung („containment“) – Vorbereitung der Gesundheitssysteme auf die Pandemie
		Phase 4	Mensch-zu-Mensch-Übertragungen der Reassortante, die zu lokalen Erkrankungsausbrüchen führen kann	<ul style="list-style-type: none"> – Umsetzung der nationalen Pandemiepläne unter Koordination der WHO – Intensives Monitoring des Pandemieverlaufs und Koordination des Informationsaustauschs zwischen den nationalen Gesundheitssystemen und der WHO
		Phase 5	Das gleiche Virus hat zu anhaltenden Erkrankungsausbrüchen auf lokaler Ebene in zwei oder mehr Ländern einer WHO-Region geführt	
		Phase 6	Zusätzlich zu Phase 5 hat das Virus zu Erkrankungsausbrüchen in mindestens einem Land einer anderen WHO-Region geführt	



das Ergebnis der Reassortierung zwischen Influenza-A-Viren gezeigt werden. Im Jahr 1998 war es zu einer sog. Triple-Reassortante zwischen einem Influenza A/H3N2-Isolat vom Menschen mit einem nordamerikanischen aviären Influenzavirus unbekanntem Subtyps und einem Virus aus der Linie der klassischen Schweine-Influenza gekommen (▶ Abb. 2). Diese wiederholt in Schweinen und sporadisch auch im Menschen nachgewiesene Virusvariante reassortierte 2009 mit einem Virus aus der Linie der sog. eurasischen Schweine-Influenza (Dawood et al. 2009; Neumann et al. 2009). Durch diese Reassortierung wurde ein neues HA vom Typ H1 in die menschliche Population eingeführt, das genetisch der Linie der klassischen Schweine-Influenza entstammt. Influenza-A-Viren vom Typ H1N1 wurden erstmals 1930 bei Schweinen nachgewiesen und zeigten damals eine hohe Antigen-Verwandtschaft zu dem Virus, das 1918 die Pandemie beim Menschen verursachte (sog. „Spanische Grippe“). Die H1N1-Schweineviren zeichneten sich von 1930 bis zum Auftreten der Triple-Reassortanten im Jahr 1998 durch eine hohe genetische Stabilität im Vergleich zu den H1N1-Varianten beim Menschen

aus. Bei letzteren wurde durch das kontinuierliche Auftreten von Driftvarianten zwischen 1977 und 2009 acht Mal eine Anpassung der H1N1-Impfstämme vorgenommen (Garten et al. 2009). Durch seine Abstammung aus der Linie der klassischen H1N1-Schweineinfluenza ähnelt das HA der neuen Virusvariante den humanen Influenzaviren, mit denen die ältere Bevölkerung im Rahmen der jährlich wiederkehrenden saisonalen Influenza zwischen 1918 und 1957 in Kontakt gekommen ist. Im Jahr 1957 wurde die Viruszirkulation des humanen H1N1 durch das im Rahmen der asiatischen Grippe eingeführte H2N2-Virus unterbrochen. In Impfkohorten von Patienten über 60 Jahren wurden Neutralisationstiter gegen 2009/H1N1 nachgewiesen, wohingegen Kinder unter neun Jahren keinerlei Antikörper aufweisen. Die höchsten Antikörpertiter wurde in Serumproben von Patienten nachgewiesen, die zwischen 1910 und 1930 geboren wurden (Hancock et al. 2009). Dies wird als mögliche Erklärung angesehen, warum in der Influenza-Pandemie von 2009 kaum Erwachsene im Alter von mehr als 70 Jahren erkrankt sind. Es konnte bisher nicht völlig geklärt werden, weshalb die Reassortante von 2009 ef-

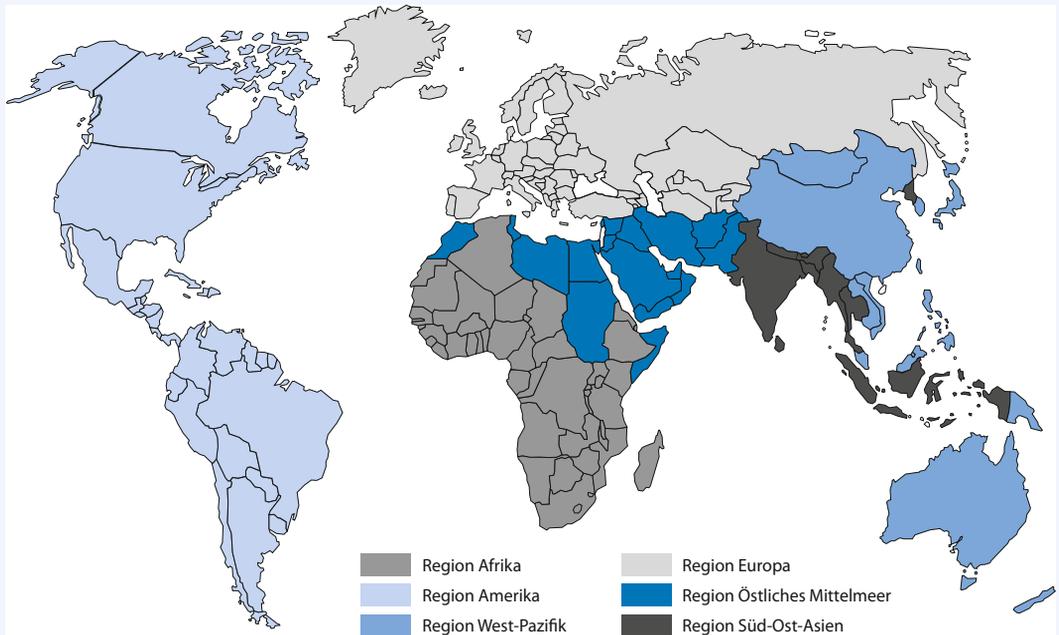


▣ **Abb. 2.** Herkunft der 2009/H1N1-Reassortante (mod. nach Neumann et al. 2009) (Eine farbige Version der Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

fektiv von Mensch zu Mensch übertragen wird. Die genetischen Charakteristika, die man bisher als Determinanten einer verbesserten Übertragbarkeit angesehen hatte, wurden bei der neuen Variante nicht gefunden (Garten et al. 2009). In Deutschland wurde die erste pandemische Welle ab der 29. Kalenderwoche (KW) 2009 durch eine deutliche Zunahme der bestätigten H1N1-Infektionen registriert. Die Fallzahlen blieben in den folgenden Wochen auf relativ stabilem Niveau (ca. 2500 pro KW), wobei es erwartungsgemäß einen Trend von den aus Mexiko und den USA importierten Fällen zu autochthonen Infektionen gab. Ab der 43. KW wurde ein erneuter Anstieg der Fallzahlen im Sinne einer zweiten Welle verzeichnet, der in der 46. KW mit ca. 39.000 bestätigten Infektionen gipfelte (Epidemiologisches Bulletin 41 2009). Hierbei ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen, weil Untersuchungen zufolge das Verhältnis der erkrankten Personen, die sich beim Arzt vorstellen, zu denen, die keine ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, auf 1:18 geschätzt wird (Epidemiologisches Bulletin 41 2009). Bis Anfang Januar 2010 kam es zu einem starken Rückgang der Fallzahlen auf 80 bestätigte Neuinfektionen in der 3. KW. Bis zum 15.06.2010 kam es in Deutschland zu 226.183 gemeldeten Infektionen mit 2009/H1N1 wovon 256 Erkrankungen tödlich verliefen (Influenza Monatsbericht des RKI 20.-23. KW010).

Das globale Influenza-Programm der World Health Organization (WHO)

Geprägt durch die Erfahrungen mit der aviären Influenza und mit SARS hat die WHO im Jahr 2009 die Einteilung der sechs Pandemiephasen überarbeitet, die das Risiko einer weltweiten Pandemie mit Influenzaviren skalieren (► Tab. 2) (World Health Organization 2009). Die Unterscheidung der sechs Stufen beruht auf der Erfahrung, dass das Auftreten und die Verbreitung eines neuen Infektionserregers in der Regel durch eine schrittweise Anpassung an den Menschen erfolgen. Das veränderte Virus führt am Anfang lediglich zu sporadischen Erkrankungsfällen bei Menschen, die intensiven Kontakt zu dem natürlichen Reservoir des Erregers hatten. Diese frühe Phase ist durch gelegentliches Überschreiten der Artenschranke gekennzeichnet und wird durch die Stufen 1 (kein neues Virus beim Menschen) und 2 (neues Virus beim Menschen nachgewiesen) abgebildet. Bei zunehmender Adaptation an den Menschen kommt es zu Erkrankungsausbrüchen in kleinen Clustern (Phase 3). Die Phase 4 ist definiert durch den Nachweis von Mensch-zu-Mensch-Übertragungen, die zur Viruszirkulation auf lokaler Ebene führen. Die beiden letzten Stufen beziehen sich auf die unterschiedliche Ausbreitung der Influenza innerhalb der sechs von der WHO definierten geografischen Regionen (► Abb. 3). Es ist hervorzuheben, dass die Pandemiestufen keine Aussa-



■ **Abb. 3.** Die sechs geografischen Regionen nach Definition der WHO (mod. nach World Health Organization 2009)

ge über die Virulenz des Erregers implizieren, da es keinen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Verbreitung und Virulenz gibt. Die Mortalitätsziffern eines Erregers können sich zwischen Ländern deutlich unterscheiden, etwa infolge unterschiedlicher Gesundheitssysteme und medizinischer Ressourcen. Das pandemische Geschehen muss nicht alle Stufen konsekutiv durchlaufen. Im Fall der H1N1-Pandemie von 2009 befand sich die neue Virusvariante definitionsgemäß von Beginn an auf Stufe 3 und wurde bis zu 11. Juni 2009 auf Stufe 6 erhöht. Mit den Pandemiestufen sind Handlungsempfehlungen der WHO für die nationalen Gesundheitssysteme verbunden (► Tab. 2). Während die Phasen 1 bis 3 Anlass zur systematischen Überwachung bei Tier und Mensch sind („surveillance“), werden ab Stufe 4 Maßnahmen ergriffen, um eine Verbreitung des Virus auf andere Regionen zu verzögern oder zu verhindern („containment“). Dies kann die Isolierung von infizierten Personen oder die Einführung von Reisebeschränkungen einschließen. Zusätzlich wird den nationalen Gesundheitssystemen geraten, im Rahmen ihrer Pandemiepläne die Lagerung und Verteilung antiviraler Medikamente, die Bereitstellung von Impfstoffen sowie die Koordination und Priorisierung vorhandener Ressourcen wie z. B. Krankenhäuser zu regeln. Es wird auf nationaler und internationaler Ebene ein kontinuierlicher und transparenter Informationsaustausch über Infektions-, Erkrankungs- und ggf. Todesfälle aufgenommen („notification“). Containment-Strategien verfolgen das Ziel, vulnerable Gruppen der Bevölkerung zu schützen und die Funktionsfähigkeit des Gesundheitssystems und der öffentlichen Ordnung beim Auftreten massenhafter Erkrankungsfälle zu gewährleisten.

Management der 2009/H1N1-Pandemie

Zusätzlich zum oben genannten Vorgehen der WHO bestand im Jahr 2009 erstmals die Möglichkeit, in Erwartung der bevorstehenden H1N1-Pandemie einen Impfstoff herzustellen, mit dem große Teile der Bevölkerung immunisiert werden konnten, bevor diese durch das neue Virus betroffen werden würden. Die rechtzeitige Herstellung und Zulassung einer solchen Vakzine stellte ein erhebliche wissenschaftliche und logistische Herausforderung dar. Es war zum Zeitpunkt des Auftretens des Erregers nicht genau vorhersehbar, in welcher zeitlichen Dynamik und in welchem Ausmaß es zu Infektionen in der Bevölkerung kommen würde. Die Erfahrungen aus den Pandemien des 20. Jahrhunderts (1918, 1957, 1968) ließen eine globale Ausbreitung innerhalb weniger Monate erwarten. Der Verzicht auf einen pandemischen Impfstoff wäre mit dem nicht vertretbaren Risiko verbunden gewesen, dass sich das neue Virus in der nicht-immunen Bevölkerung ungehemmt verbreiten und zu hohen Infektionszahlen führen könnte, einschließlich dem Auftreten von schweren Erkrankungs- und Todesfäl-

len. Der pandemische Impfstoff war in Deutschland im Oktober 2009 verfügbar, d. h. ca. sechs Monate nach Auftreten der ersten menschlichen Infektionen. Dies wurde durch eine enge Zusammenarbeit der internationalen und nationalen Gesundheitsbehörden, des RKI, des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und der Impfstoffhersteller erreicht. Die rasche Zulassung des Impfstoffs war u. a. dadurch möglich, dass in Erwartung einer möglicherweise bevorstehenden H5N1-Pandemie H5-Musterimpfstoffe produziert worden waren. Diese waren bereits bzgl. ihrer Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit geprüft worden. Impfstoffe gegen die neue Variante konnten auf der Basis der H1-„mock up“-Vakzinen in einem beschleunigten Zulassungsverfahren in die Anwendung gebracht werden, da sich im Vergleich zum Musterimpfstoff lediglich die Antigen-Komponenten, nicht jedoch die sonstigen Inhaltsstoffe unterschieden.

Im Verlauf der 2009/H1N1-Pandemie hat sich gezeigt, dass die überwiegende Zahl der Infektionen bis Ende 2009 durch einen milden Erkrankungsverlauf charakterisiert war. Mit 1 bis 5 Todesfällen pro 1 Million Einwohner (Vereinigtes Königreich bzw. Australien (Epidemiologisches Bulletin 41 2009)) wies das Virus international eine geringere Mortalität als die saisonale Influenza auf (ca. 0,1 %, (Neumann et al. 2009)). Es bleibt abzuwarten, wie sich der weitere Verlauf der Influenzapandemie gestalten wird. Neben den Infektionsraten wird hierbei zu analysieren sein, ob es durch Mutation des Virus zu einer veränderten Virulenz und zu Driftvarianten kommen wird.

Literatur

1. Burnet FM, Lind PE (1952) Studies on recombination with influenza viruses in the chick embryo. III. Reciprocal genetic interaction between two influenza virus strains. *Aust J Exp Biol Med Sci* 30:469–477
2. Chim SS, Tsui SK, Chan KC, Au TC, Hung EC, Tong YK, Chiu RW, Ng, EK, Chan PK, Chu CM, Sung JJ, Tam JS, Fung KP, Wai MM, Lee CY, Yuen KY, Lo YM (2003) Genomic characterisation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus of Amoy Gardens outbreak in Hong Kong. *Lancet* 362:1807–1808
3. Christian MD, Poutanen SM, Loutfy MR, Muller MP, Low DE (2004) Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 38:1420–1427
4. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, de Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, Krauss S, Shortridge KE, Webster RG (1998) Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 351:472–477
5. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM (2009) Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 360:2605–2615
6. Drost C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguier AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Krämme S, Manuguerra JC,

- Muller S, Rickerts V, Sturmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW (2003) Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348:1967–1976
7. Epidemiologisches Bulletin 41 (2009) Epidemiologisches Bulletin 41.
 8. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Blish A, Sessions WM, Xu X, Skepner E, Deyde V, Okomo-Adhiambo M, Gubareva L, Barnes J, Smith CB, Emery SL, Hillman MJ, Rivaller P, Smagala J, de GM, Burke DF, Fouchier RA, Pappas C, Alpuche-Aranda CM, Lopez-Gatell H, Olivera H, Lopez I, Myers CA, Faix D, Blair PJ, Yu C, Keene KM, Dotson PD, Jr Boxrud, D Sambol, AR Abid, SH St, GK, Bannerman T, Moore AL, Stringer DJ, Blevins P, Demmler-Harrison GJ, Ginsberg M, Kriner P, Waterman, S Smole, S Guevara, HF Belongia, EA Clark, PA Beatrice, ST Donis, R Katz, J Finelli, L Bridges, CB Shaw, M Jernigan, DB, Uyeki TM, Smith DJ, Klimov AI, Cox NJ (2009) Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 325:197–201
 9. Ginsberg M, Hopkins J, Maroufi A (2010) Swine Influenza A (H1N1) Infection in Two Children - Southern California, March--April 2009. *MMWR* 58:400–402
 10. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, Liu F, Dong L, DeVos JR, Gargiullo PM, Brammer TL, Cox NJ, Tumpey TM, Katz JM (2009) Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 361:1945–1952
 11. Influenza Monatsbericht des RKI 20.-23.KW (2010)
 12. Kaufmann SHE (2010) The New Plaques: Pandemics and Poverty in a Globalized World
 13. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, Wang H, Cramer G, Hu Z, Zhang H, Zhang J, McEachern J, Field H, Daszak P, Eaton BT, Zhang S, Wang LF (2005) Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 310:676–679
 14. Ma Y, Feng Y, Liu D, Gao GF (2009) Avian influenza virus, *Streptococcus suis* serotype 2, severe acute respiratory syndrome-coronavirus and beyond: molecular epidemiology, ecology and the situation in China. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:2725–2737
 15. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y (2009) Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 459:931–939
 16. Smith GJ, Fan XH, Wang J, Li KS, Qin K, Zhang JX, Vijaykrishna D, Cheung CL, Huang K, Rayner JM, Peiris JS, Chen H, Webster RG, Guan Y (2006) Emergence and predominance of an H5N1 influenza variant in China. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:16936–16941
 17. Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, Perdue M, Swayne D, Bender C, Huang J, Hemphill M, Rowe T, Shaw M, Xu X, Fukuda K, Cox N (1998) Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 279:393–396
 18. World Health Organization (2009) Pandemic Influenza Preparedness and Response Plan

Neugeborenenmeningitis

- ▶ Klebsiella
- ▶ *Streptococcus agalactiae*

Neugeborenensepsis

- ▶ Chlamydia
- ▶ *Mycoplasma hominis*
- ▶ *Trichomonas vaginalis*
- ▶ *Ureaplasma urealyticum*

Neurocysticercose

- ▶ Taenien

New-Haven-Coronavirus

- ▶ Taenien

New-York-Virus

- ▶ Hantaviren

Ngari-Virus

- ▶ Bunyaviren

Nicht-gonorrhoeische Urethritis (NGU)

- ▶ Chlamydia
- ▶ *Mycoplasma hominis*
- ▶ *Trichomonas vaginalis*
- ▶ *Ureaplasma urealyticum*

Nierenabszess

- ▶ Enterokokken
- ▶ Eubakterien
- ▶ *Pasteurella multocida*

Nipah-Virus

CHRISTOPH SPRINGFELD

Erreger

Synonym(e)
Keine.

Erregerspezies
Nipah-Virus

Taxonomie

Ordnung *Mononegavirales*, Familie *Paramyxoviridae*, Genus *Henipavirus*

Historie

Der erste dokumentierte Nipah-Virus-Ausbruch fand 1998 in Ipoh, Malaysia, statt, wo mehrere Menschen und Schweine erkrankten. Durch den Transport infizierter Schweine von Ipoh in die Gegend von Negeri Sembilan kam es bis 1999 zum größten bekannten Ausbruch, bei dem von mindestens 265 erkrankten Patienten 105 verstarben. Die meisten Patienten wurden durch Kontakt mit infizierten Schweinen infiziert. Auch in Singapur kam es durch den Import erkrankter Schweine zu einigen Erkrankungsfällen. Die Epidemie wurde durch die Tötung von mehr als 900.000 Schweinen eingedämmt. Seitdem ist es in Malaysia nicht mehr zu Nipah-Virus-Epidemien gekommen. Zwischen 2001 und 2010 kam es zu etwa 13 kleineren Ausbrüchen mit maximal 66 Fällen in Bangladesch und im benachbarten indischen Bundesstaat West-Bengalen.

Das Virus ist nach dem malaiischen Kampung Sungai Nipah benannt. Aus diesem Ort stammte der Patient, von dem das Virus zum ersten Mal isoliert wurde.

Morphologie

Das Virion ist behüllt und enthält im Inneren ein helikales Ribonukleokapsid. Die virale RNA wird eng vom Kapsidprotein umgeben und ist außerdem mit dem Phosphoprotein sowie der viralen Polymerase assoziiert. Die Lipidhülle enthält zwei Glykoproteine, das Fusionsprotein und das Glykoprotein G. Auf der Innenseite der Membranhülle befindet sich das Matrixprotein, das den Kontakt zwischen den zytoplasmatischen Domänen der Glykoproteine und dem Ribonukleokapsid vermittelt.

Genom

Das virale Genom besteht aus einem 18246 (NiV Malaysia, GenBank accession number NC_002728) bzw. 18252 (NiV Bangladesch) Nukleotide langen einzelsträngigen RNA Molekül mit negativer Orientierung. Es kodiert für sechs Gene in der Reihenfolge N (Nukleokapsid), P (Phosphoprotein), M (Matrixprotein), F (Fusionsprotein), G (Glykoprotein) und L (large protein, Polymerase). Für jedes Gen wird eine mRNA transkribiert, die mit Ausnahme des P-Gens für ein Protein kodiert. Von der P-mRNA werden zusätzlich zum Phosphoprotein noch die Nicht-Strukturproteine V und W (durch RNA-editing) und C (durch Initiierung an einem alternativen Startkodon) translatiert.

Vermehrung

Das Virus bindet mit dem Glykoprotein G an den Rezeptor EphrinB auf der Wirtszelle. Das Fusionsprotein vermittelt dann die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran. Die Replikation des Virus erfolgt im Zyto-

plasma der infizierten Zellen. Zunächst werden die sechs Gene transkribiert und die viralen Proteine synthetisiert. Später erfolgt die Replikation der genomischen RNA über ein Positiv-Strang-Intermediat. Die genomische RNA wird sofort enkapsidiert. Die Freisetzung des Virus erfolgt über die Zellmembran. Das Virus kann *in vitro* unter anderem in Verozellen vermehrt werden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Bislang sind zwei Genotypen (NiV Malaysia und NiV Bangladesch) charakterisiert worden. Es besteht eine serologische Kreuzreaktivität zwischen Nipah- und Hendra-Virus.

Erkrankung**Nipah-Virus-Infektion****Synonym(e)**

Keine.

Inkubationszeit

Vermutlich 4 Tage bis 2 Monate.

Leitsymptome

Fieber, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen.

Symptome

Die häufigsten Symptome bei der Epidemie in Malaysia waren Fieber, Kopfschmerzen und Bewusstseinsstörungen. Bei vielen Patienten traten auch Muskelschmerzen, Husten, Krämpfe und fokale-neurologische Störungen auf. Die Letalität der Erkrankung wird mit mindestens 40 % angegeben, allerdings gibt es möglicherweise asymptomatische Verläufe, die nicht mit in die Berechnungen einbezogen wurden. Der Tod trat im Durchschnitt am 10. Tag nach Beginn des Fiebers auf. Bei einigen Patienten kam es einige Wochen nach der Infektion zu erneuten Enzephalitis-Schüben.

Bei Schweinen kommt es zu respiratorischen Symptomen mit Husten („barking pig syndrome“) sowie Enzephalitis-Zeichen.

Pathophysiologie

Das führende histopathologische Merkmal der Erkrankung ist eine Vasculitis der kleineren Gefäße, besonders im Zentralnervensystem und der Lunge, aber auch in weiteren Organen. Dabei finden sich in den Gefäßwänden die für verschiedene Paramyxoviren typischen Riesenzellen.

Immunantwort

Bei den meisten Patienten ließen sich während der Erkrankung IgM-Antikörper gegen das Virus nachweisen, im Verlauf auch IgG-Antikörper.

Differenzialdiagnose

Durch andere Erreger verursachte Enzephalitiden, insbesondere Japanische Enzephalitis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blut, Serum, Liquor, Abstriche.

Diagnostische Verfahren

Das Virus kann aus dem Liquor von Enzephalitis-Patienten isoliert und im Labor angezüchtet werden. Eine Vermehrung des Virus sollte jedoch nur in speziell ausgerüsteten L4-Labors durchgeführt werden. Die virale Nukleinsäure kann mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion nachgewiesen werden. Außerdem können Virus-spezifische Antikörper im Serum der Patienten nachgewiesen werden. In MRT-Untersuchungen des Gehirns zeigten sich in T2-gewichteten Sequenzen multiple hyperintense Läsionen in der grauen und weißen Substanz.

Befund / Interpretation

Der Verdacht einer Nipah-Virus-Infektion sollte nur bei Patienten gestellt werden, die sich während einer Epidemie in betroffenen Gebieten aufgehalten haben. Bei Verdacht sollte Kontakt z. B. zum Bernhard-Nocht-Institut aufgenommen werden und die indizierten Untersuchungen sowie das geeignete Untersuchungsmaterial besprochen werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Ribavirin zeigt *in vitro* Wirkung gegen das Nipah-Virus und hat in einer Studie die Mortalität der Erkrankung reduziert. Monoklonale Antikörper zur Postexpositionsprophylaxe werden entwickelt.

Epidemiologie

Verbreitung

Die bekannten Nipah-Virus Fälle traten in Malaysia, Singapur, Bangladesch und im nordöstlichen Indien auf. Hinweise für eine virale Infektion fanden sich auch in Flughunden in Kambodscha und Thailand.

Wirtsbereich / Reservoir

Als natürlicher Wirt gelten Flughunde der Gattung *Pteropus*. Die Flughunde scheinen nicht zu erkranken. Neben Menschen und Schweinen sind während der Epidemien auch Hunde, Katzen und Pferde infiziert worden.

Risikogruppen

Arbeiter auf Schweinefarmen und Schlachthof-Mitarbeiter, die mit infizierten Tieren in Kontakt kommen.

Transmission / Vektoren

Während des Ausbruchs in Malaysia ist das Virus von Schweinen auf den Menschen übertragen worden, am ehesten durch den Kontakt mit infizierten Körperflüssigkeiten oder durch Tröpfcheninfektion. In Indien und Bangladesch wird das Virus dagegen wahrschein-

lich über von Flughunden kontaminierte Nahrungsmittel, insbesondere Dattelpalmensaft, auf den Menschen übertragen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist bei engem Kontakt möglich.

Prävention / Impfstoffe

Es steht derzeit kein kommerziell erhältlicher Impfstoff zur Verfügung.

Ausbruchsmanagement

Der große Nipah-Virus-Ausbruch in Malaysia konnte durch Massentötungen von Schweinen in den betroffenen Regionen eingedämmt werden. Betroffene Patienten sollten isoliert werden.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg

Schlüsselliteratur

1. Chua KB, Goh KJ, Wong KT et al (1999) Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet* 354:1257–1259
2. Eaton BT, Broder CC, Middleton D, Wang LF (2006) Hendra and Nipah viruses: different and dangerous. *Nat Rev Microbiol* 4:23–35
3. Lo MK and Rota PA (2008) The emergence of Nipah Virus, a highly pathogenic paramyxovirus. *Journal of Clinical Virology* 43:396–400

Nocardia

MATTHIAS MAIWALD

Erreger

Synonym(e)

Synonyme für *Nocardia* spp. haben keine praktische Bedeutung.

Erregerspezies

Nocardia asteroides, *N. farcinica*, *N. nova*, *N. brasiliensis*, *N. pseudobrasiliensis*, *N. otitidiscalearum*, *N. transvalensis* und andere Spezies

Taxonomie

Phylum: Actinobacteria (grampositive Bakterien mit hohem GC-Gehalt); Klasse: Actinobacteria; Ordnung: Actinomycetales; Familie: Nocardiaceae; Gattungen: *Nocardia*, *Rhodococcus*

Historie

Die Gattung *Nocardia* wurde 1889 von Trevisan anhand der Spezies *Nocardia farcinica* beschrieben, die der französische Veterinär Nocard 1888 aus einer eitrigen Lymphangitis bei Rindern (Lymphangitis farci-

minosa bovis, engl. bovine farcy) isoliert hatte (Anmerkung: Die damalige Spezies *N. farcinica* entspricht nicht mehr der heutigen.). Die Spezies *Nocardia asteroides* wurde als „*Cladothrix asteroides*“ von Eppinger (1891) beschrieben und 1896 von Blanchard in die Gattung *Nocardia* überführt. Von Buchanan (1917) wurden mehrere Gattungen fadenförmiger grampositiver Stäbchenbakterien in der Ordnung Actinomycetales zusammengeführt. Die Familie Nocardiaceae geht auf Castellani und Chalmers (1919) zurück. Grampositive Bakterien mit hohem GC-Gehalt wurden von Stackebrandt et al. (1997) in der Klasse Actinobacteria zusammengefasst.

Morphologie

Grampositive, fadenförmige, verzweigte, etwa 0,5–1,2 mm dicke Bakterien.

Genom

Das Genom von *N. farcinica* wurde sequenziert und im Jahr 2004 publiziert (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Der genomische Guanin+Cytosin-Gehalt liegt bei 70 % und die Genomgröße beträgt 6,02 Mbp (GenBank Nr. AP006618). Andere *Nocardia*-Genome wurden bislang noch nicht sequenziert (Stand 2010).

Vermehrung

Nokardien wachsen als verzweigte grampositive Stäbchen auf den meisten Standard-Nährböden. Kolonien erscheinen nach 2–5 Tagen, die Bebrütung erfolgt für 2–3 Wochen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Nokardien sind primär Umweltbakterien (Staub, Erdboden, Wasser) und damit opportunistische Krankheitserreger. Infektionen betreffen vorwiegend Patienten mit schwerwiegenden Grunderkrankungen oder Immunschwäche. Als Pathogenitätsmerkmale wurden Mykolsäuren (Zellwandbestandteile), Adhäsine, Peroxyd-Dismutase und die Hemmung der Phagosom-Lysosom-Fusion in Wirts-Makrophagen beschrieben. Antigenvariabilität zwischen einzelnen Spezies oder Stämmen besitzt keine praktische Bedeutung.

Erkrankung

Nokardiose

Synonym(e)

Nocardia-Infektion, Nokardien-Infektion. Hautmanifestationen der Nokardiose werden auch als Aktinomyzotome (oder Myzetome) bezeichnet. Dabei können aber auch andere Aktinomyzeten (z. B. *Actinomyces* spp., *Streptomyces* spp.) ursächlich sein. Die echten Myzetome (oder Eumyzetome) werden durch Pilze verursacht.

Inkubationszeit

Wenige Tage bis mehrere Wochen. Bei Hautnokardiose bis zu mehreren Monaten.

Leitsymptome

Pneumonien, Granulome, Lungenabszesse und -kavernen, disseminierte Infektionen mit Granulomen und Abszessen, Endokarditis, Organabszesse, Hirngranulome und -abszesse, chronische granulomatöse eitrige Haut- und Unterhautinfektionen.

Symptome

Nokardiosen lassen sich prinzipiell in pulmonale, systemische und superfizielle Verlaufsformen einteilen. *Nocardia*-Infektionen führen zu eitrigen Läsionen mit Nekrosen und Abszessbildung. Die Bildung von Granulomen ähnlich denen der Tuberkulose kann vorkommen. Lungenbefall kann zur diffus nekrotisierenden Pneumonie mit akutem Verlauf und ernster Prognose oder zu einem Lungeninfiltrat mit schleichendem Verlauf und späterer Abszess- oder Kavernenbildung führen. Bei Dissemination der Erreger kann eine systemische Nokardiose mit Organbefall und Abszessbildung entstehen, am häufigsten davon ist das Zentralnervensystem betroffen und es kommt zu Hirnabszessen. Eine weitere bevorzugte Stelle sind die Herzklappen, so kann es zur *Nocardia*-Endokarditis kommen, die ebenfalls Klappenprothesen befallen kann. Diese pulmonalen und systemischen Erkrankungen werden überwiegend durch *N. asteroides* und *N. farcinica*, seltener durch *N. nova* und *N. brasiliensis* verursacht und besitzen eine ernste Prognose mit hoher Letalität. Superfizielle Nokardiosen manifestieren sich als Aktinomyzotome; es handelt sich hier um chronische, granulomatöse-eitrige Infektionen der Haut und des Unterhautgewebes. Häufigste *Nocardia*-Spezies bei Aktinomyzotomen ist *N. brasiliensis*. Als Krankenhausinfektion kann es postoperativ zur abszedierenden *Nocardia*-Wundinfektion durch *N. farcinica* kommen.

Pathophysiologie

Nach Eindringen in den menschlichen Organismus, z. B. durch Einatmen nokardienhaltigen Staubs oder durch Hautverletzungen, besteht die Wirtsabwehr zunächst aus Phagozyten (neutrophile Granulozyten, Makrophagen). Entgehen die Nokardien der Abtötung durch Phagozyten (z. B. durch Verhindern der Phagosom-Lysosom-Fusion), erfolgt eine weitere Vermehrung und dann lokale oder systemische Ausbreitung. Es kommt zur Ausbildung von Abszessen oder Granulomen, welche den Krankheitsverlauf bestimmen.

Immunantwort

Neben der unspezifischen Rekrutierung von Phagozyten besteht die spezifische Immunantwort in erster Linie aus einer T-Lymphozyten-Antwort. Antikörper gegen Nokardien wirken phagozytosefördernd, besitzen aber eine untergeordnete Rolle bei der Infektionsabwehr und keine serodiagnostische Relevanz.

Differenzialdiagnose

Pulmonale Infektionen: verschiedene andere Pneu-

monie-Erreger, aber auch *Mycobacterium tuberculosis* und *Aspergillus* spp.

Systemische Infektionen: verschiedenste Erreger febriler oder pyogener Infektionen. Hirnabszess: u. a. Anaerobier, Staphylokokken, *Toxoplasma gondii*.

Superfizielle Infektionen: Streptokokken, Staphylokokken, andere Aktinomyzeten, verschiedene Pilze („Eumyzetome“).

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Je nach Infektionslokalisation eignen sich Sputum, Bronchialsekret, Eiter, Liquor, Urin oder Gewebe (z. B. Biopsiematerial). Das Labor sollte durch einen Vermerk auf dem Einsendeschein auf die Möglichkeit einer Nokardiose hingewiesen werden, um Selektivmedien und eine ausreichende Inkubationszeit verwenden zu können.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnostik der Nokardiosen erfolgt mikroskopisch und kulturell. Serologische Verfahren sind nicht etabliert. Ein erster Hinweis ist im Grampräparat das Vorhandensein von filamentösen, verzweigten grampositiven Stäbchenbakterien (dies können aber auch andere Aktinomyzeten sein). In der Ziehl-Neelsen-Färbung oder Kinyoun-Färbung für Mykobakterien verhalten sich Nokardien partiell säurefest; das bedeutet, bei Entfärbung mit 1 % H₂SO₄ (anstelle Salzsäure-Alkohol) werden Nokardien nicht entfärbt. Nokardien wachsen aerob auf den meisten Standard-Nährmedien bei 25 °–37 °C (am günstigsten 30 °C), sind unbeweglich und Katalase-positiv. Zur Isolierung aus kontaminierten Materialien können Selektivmedien verwendet werden (z. B. *Nocardia*-Selektivagar nach Schaal und Heimerzheim, Löwenstein-Jensen-Medium wie für Mykobakterien, die Paraffin-Köder-Methode nach Gordon und Hagan oder Legionella-Selektivagar). Wachstum in gerade soeben sichtbaren Kolonien kann innerhalb von 2–5 Tagen in Erscheinung treten, die Bebrütung sollte jedoch für 2–3 Wochen erfolgen. Größere Kolonien bilden in der Regel Luftmyzelien und können lösliche, bräunliche oder gelbliche Pigmente bilden. Fragmentation in kokkoide Formen oder Stäbchenbakterien wird beobachtet. Traditionell erfolgt die Identifizierung von *Nocardia*-Isolaten durch Dünnschichtchromatographie von Zellwandbestandteilen (meso-2,6-Diaminopimelinsäure und Mykolsäuren) und anhand biochemischer Merkmale sowie Antibiotikaempfindlichkeit. Mittlerweile ist aber die Identifizierung schneller und einfacher möglich mittels PCR und Sequenzierung des 16S rRNA-Gens.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von Nokardien aus sterilem Gewebe ist beweisend für eine Infektion; ebenso in der Regel der Nachweis bei granulomatösen oder eitrigen Krank-

heitsprozessen. Unklar sind das Vorkommen und die Häufigkeit einer transienten Kolonisation von Haut oder Bronchialbaum; der Nachweis von Nokardien aus Sputum bei Bronchiektasen ohne Immunsuppression und ohne Kortikosteroid-Therapie gilt alleine noch nicht als Therapieindikation.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Geeignete Therapie für schwerere *Nocardia*-Infektionen ist in der Regel eine Kombination von Imipenem und Amikacin in hoher Dosierung. Auch kann Cotrimoxazol (Trimethoprim-Sulfamethoxazol) eingesetzt werden; dies ist aber laut Schaal (2001) bei der in Europa vorherrschenden Spezies *N. farcinica* aufgrund häufiger Resistenzen problematisch. Bei leichteren Infektionen oder als orale Weiterbehandlung kommen Amoxicillin plus Clavulansäure, Minocyclin oder auch Cotrimoxazol in Frage. Unter den neueren Antibiotika zeigt Linezolid ein hervorragendes Empfindlichkeitsprofil gegen verschiedene *Nocardia*-Spezies.

Resistenz

Die Antibiotika-Empfindlichkeiten verschiedener *Nocardia*-Spezies unterscheiden sich deutlich, auch in geografischer Hinsicht. Deshalb ist eine Spezies-Bestimmung und Empfindlichkeitsprüfung anzustreben. Dazu sind Antibiotika-Verdünnungsreihen im Mikrobouillonverfahren oder Etest-Streifen geeignet. Resistenz besteht in der Regel gegenüber Schmalspektrum-Penicillinen, Erstgenerations-Cephalosporinen und Makroliden.

Epidemiologie

Verbreitung

Nokardiosen sind weltweit verbreitet, kommen sporadisch (nicht epidemisch) vor und sind insgesamt eher selten. Vermutlich aufgrund der zunehmenden Zahl immunsupprimierter Patienten sind die Fallzahlen ansteigend. In den USA wird die Zahl der Nokardiosen auf jährlich etwa 500–1.000 Fälle geschätzt, für Deutschland gibt es nur vage Angaben, die auf jährlich etwa 100 Fälle schließen lassen. Das männliche Geschlecht ist bevorzugt (etwa 1,5–3:1).

Wirtsbereich / Reservoir

Nokardien sind Umweltkeime und werden in Erdboden, Staub, Wasser und Abwasser gefunden. Infektionen können auch bei Tieren vorkommen. Beispiele sind Mastitiden bei Kühen, die bereits erwähnte Lymphangitis farciminoso bovis und Myzetome nach Verletzungen. In Fischzuchten wurden Erkrankungen durch *Nocardia seriolae* beschrieben.

Risikogruppen

Nokardiosen betreffen bevorzugt Patienten mit geschwächter Abwehr, können aber nach Verletzungen oder bei massiver Exposition auch bei immunkompe-

tenten Personen auftreten. Prädisponierende Grund-
leiden sind unter anderem: Leukämien und andere
Krebsleiden, AIDS und andere Immundefekte, chroni-
sche Lungenkrankheiten, Drogengebrauch, Kortikosteroid-
therapie, Zytostatikatherapie, Organtransplantationen
und immunsuppressive Therapie. Endokarditiden
können bei Patienten mit vorbestehenden Klap-
pendefekten oder Klappenprothesen auftreten.

Transmission / Vektoren

Die Transmission von Nokardien auf den Menschen
erfolgt fast immer aus der Umwelt durch Staub, Erd-
boden oder Wasser. Das Einatmen von Staub oder die
Kontamination von Wunden sind gängige Infektions-
wege. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist
sehr selten.

Prävention / Impfstoffe

Spezifische Maßnahmen zur Prävention (wie z. B.
Impfung) existieren nicht. Allgemeine Maßnahmen
sind der Schutz prädisponierter Patienten vor Stau-
binhalation (z. B. Bauarbeiten im Krankenhaus) und
die Vermeidung von Verletzungen mit Kontamination
durch Erdboden.

Ausbruchmanagement

Nokardiosen treten in der Regel sporadisch, nicht epi-
demisch auf.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Aktinomyzeten, Prof. Dr. K. P. Schaal, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn

Web-Adressen

- Nationales Konsiliarlaboratorium: <http://mibi03.meb.uni-bonn.de/~groups/schaal>

Schlüsselliteratur

1. Conville PS, Witebsky FG (2005) *Nocardia* and other aerobic actinomycetes. In: Borriello SP, Murray PR, Funke G (eds) Topley & Wilson's microbiology & microbial infections. Bacteriology, 10th edn. Hodder Arnold, London, pp 1137–1180
2. Conville PS, Witebsky FG (2007) *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia*, *Actinomyces*, *Streptomyces*, and other aerobic actinomycetes. In: Murray PR, Baron EJ, Tenover JC, Tenover FC (eds) Manual of clinical microbiology, 9th edn. American Society for Microbiology, Washington, DC pp 515–542
3. Schaal KP (2001) Die Aktinomyzeten. In: Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G. (Hrsg) Medizinische Mikrobiologie, 8. Aufl. Urban & Fischer, München, pp 434–452
4. Sorrell TC, Iredell JR, Mitchell DH (2005) *Nocardia* spe-

cies. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 6th edn. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 2916–2924

5. Yassin AF (2009) *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Tsukamurella*, *Streptomyces* und verwandte Arten. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P. Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, pp 370–380

Nokardiose

- ▶ *Nocardia*

Noma

- ▶ *Fusobacterium*

Non-A-Non-B-Hepatitis

- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Non-Hodgkin-Lymphom

- ▶ Epstein-Barr-Virus
- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Noroviren

ANGELA RÖSEN-WOLFF

Erreger

Synonym(e)

Norwalk-like Virus (NV).

Erregerspezies

Norwalk-Virus

Taxonomie

NV gehört zur Familie der *Caliciviridae* (calix = Becher; beschreibt Oberflächenmulden der Partikel)

Historie

1968 wurde erstmals eine in Norwalk, Ohio, USA, aufgetretene Epidemie einer nicht bakteriellen Gastroenteritis beschrieben, die in Zusammenhang mit der Ingestion von kontaminiertem Wasser gebracht werden konnte. Erst 1972 gelang es, virale Partikel aus Fäkalmaterial des Norwalk-Ausbruchs elektronenmikroskopisch nachzuweisen. Es gelang, die Erkrankung durch die orale Applikation von Stuhl-Filtrat auf Freiwillige zu übertragen.

Morphologie

Nicht umhüllte, 27 nm große, isokosaedrische Partikel,

bestehend aus 180 Kopien des viralen Kapsidproteins. Das Kapsid beherbergt das einzelsträngige lineare RNA-Genom (7,2 kb), das (+)-Strang Polarität aufweist.

Genom

Das virale Genom konnte nach reverser Transkription vollständig molekular kloniert werden. Es besteht aus 7.644 Basen und kodiert für ein einziges Kapsidprotein (79 kDa) und einige Nicht-Strukturproteine, wie eine RNA-abhängige RNA-Polymerase, eine Cystein-Protease sowie ein 2C-Protein. Die komplette Genomsequenz des *Norwalk-Virus* ist unter der GenBank Accession-Nr. NC 001959 erhältlich.

Vermehrung

NV ist *in vitro* nicht kultivierbar. Auch Tiermodelle sind nicht bekannt. Aus diesem Grunde wurden zur Vermehrung des Virus Infektionsversuche mit Freiwilligen durchgeführt. Nach oraler Applikation traten die ersten positiven Stuhlproben 15 Stunden nach der Infektion auf, die längste Ausscheidungszeit betrug 7 Tage.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenese wurde an Freiwilligen untersucht. Biopsieproben aus Magen, Dünndarm und Rektum wurden in einer Reihe von Untersuchungen eingesetzt. Histologische Veränderungen konnten nur im Dünndarm beobachtet werden. Adenylatcyclasewerte waren im Gegensatz zu Cholera-toxin-induzierten Erkrankungen nicht erhöht, sodass der Mechanismus der Auslösung der Diarrhoe zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht aufgeklärt ist.

Erkrankung

Akute Gastroenteritis

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt zwischen 10 und 50 Stunden, bei einem Mittelwert von 24 Stunden.

Leitsymptome

Durchfall und Erbrechen.

Symptome

NV ruft eine akute Gastroenteritis hervor, die durch das plötzliche Auftreten von Diarrhoe und Erbrechen gekennzeichnet ist. Die Erkrankung verläuft gewöhnlich mild und dauert etwa 24–48 Stunden an. Meist ist die Erkrankung begleitet von mäßigem Fieber. Die NV-Infektion ist selbstlimitierend und hat eine gute Prognose. Eine Hospitalisierung ist im Allgemeinen nicht erforderlich.

Pathophysiologie

► Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität.

Immunantwort

Nach einer NV-Infektion tritt für 6–14 Wochen eine

Immunität ein, die vor Infektionen mit dem gleichen NV-Serotyp schützt. Zu einem späteren Zeitpunkt verhält sich die Immunität insofern anders als gewöhnlich, als Probanden mit wenig Antikörpern gegen NV besser vor Infektionen geschützt sind als solche, die hohe Antikörpertiter aufweisen. Welche Mechanismen dies auslösen, wird zurzeit noch nicht verstanden.

Differenzialdiagnose

Alle anderen viral und bakteriell bedingten Gastroenteritiden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum bzw. Stuhl.

Diagnostische Verfahren

Mithilfe der Immunelektronenmikroskopie (IEM), ELISA, RIA und RT-PCR können Virusnachweise geführt werden. Auch ein serologischer Antikörpernachweis ist prinzipiell möglich.

Befund / Interpretation

Positive RT-PCR ist beweisend für eine Infektion.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Symptomatische Therapie.

Resistenz

NV ist ätherstabil, säureresistent und relativ hitzestabil.

Epidemiologie

Verbreitung

NV ist assoziiert mit akuter Gastroenteritis, die sich rapide ohne Präferenz für bestimmte Altersgruppen in Familien, Institutionen und Gemeinschaften ausbreitet. Serologische Studien legen nahe, dass in Entwicklungsländern die Infektion früher akquiriert wird als in Ländern der ersten Welt. Eine Longitudinal-Studie an Medizinstudenten in Mexiko ergab eine Inzidenz von 0,36 Episoden pro Studienjahr; 45 % der Episoden verliefen symptomatisch.

Wirtsbereich / Reservoir

NV infiziert ausschließlich Menschen.

Risikogruppen

Keine Präferenz für bestimmte Altersgruppen.

Transmission / Vektoren

NV wird fäkal-oral übertragen und zeichnet sich durch eine hohe Kontagiosität aus. Infektionen stehen meist im Zusammenhang mit kontaminiertem Wasser, Fisch oder Schalentieren, die an mit Abwasser verseuchten Stellen gefangen wurden.

Prävention / Impfstoffe

Erste Schritte zur Entwicklung eines Impfstoffes wurden durch die Herstellung rekombinanter Virusbestandteile beschrieben.

Ausbruchmanagement

Da das Virus eine hohe Umweltresistenz aufweist und eine geringe Infektionsdosis für eine Erkrankung (< 100 Viruspartikel) ausreicht, sollten bereits bei Verdacht auf eine NV-Infektion Hygienemaßnahmen ergriffen werden.

Meldepflicht

Bei Verdacht Meldung an das zuständige Gesundheitsamt innerhalb von 24 Stunden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Konsiliarlaboratorium für Noroviren

- Erreger: Noroviren; Institution: Robert Koch-Institut Nordufer 20 13353 Berlin; Ansprechpartner: Frau Dr. M. Höhne, Telefon: 030.18 754-23 75, Telefax: 030.18 754-26 17, E-Mail: hoehnem@rki.de

Web-Adressen

- All the virology on the WWW: <http://www.virology.net>
- National center of biotechnology information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Schlüsselliteratur

1. Ando T, Noel JS, Fankhauser RL (2000) Genetic Classification of „Norwalk-like Viruses“. *The Journal of Infectious Diseases* 181:336–348
2. Glass RI, Noel J, Ando T, Fankhauser R, Belliot G, Mounts A, Parashar UD, Breese JS, Monroe SS (2000) The Epidemiology of Enteric Caliciviruses from Humans: A Reassessment Using New Diagnostics. *The Journal of Infectious Diseases* 181:254–261
3. Kapikian et al. (2001) Norwalk Group of Viruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al. (eds) *Fields Virology*, 4th edn. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp 783–810
4. Schneider T, Mankertz J, Jansen A., Schreier E und Zeitz M (2005) Norovirusinfektionen – häufigste Ursache akuter Gastroenteritiden in den Wintermonaten. *Deutsches Ärzteblatt* 102: A2551–2556

Norwalk-like Virus (NV)

- ▶ Noroviren

Norwalk-Virus

- ▶ Noroviren

Nosema spp.

- ▶ Mikrosporidien

Nosokomiale Infektion

- ▶ Acinetobacter
- ▶ Adenoviren
- ▶ Alcaligenes/Achromobacter
- ▶ Aspergillus
- ▶ Astroviren
- ▶ Bunyaviren
- ▶ Burkholderia, Ralstonia
- ▶ Candida
- ▶ Clostridium difficile
- ▶ Corynebacterium, sonstige Spezies
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Enterobacter
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren
- ▶ Escherichia coli
- ▶ Flavobacterium
- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)
- ▶ Klebsiella
- ▶ Kluyvera, Koserella (Yokenella), Leclercia, Lemnarella, Moellerella
- ▶ Micrococcus, Dermacoccus, Kocuria und Kytococcus
- ▶ Moraxella catarrhalis
- ▶ Plesiomonas
- ▶ Polioviren
- ▶ Proteus mirabilis, Proteus vulgaris
- ▶ Providencia, Morganella
- ▶ Pseudomonas
- ▶ Respiratory Syncytial Virus
- ▶ Rotavirus
- ▶ Rothia mucilaginosa
- ▶ Serratia
- ▶ Shewanella
- ▶ Staphylococcus (koagulasen negativ)
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Stenotrophomonas
- ▶ Streptococcus pneumoniae
- ▶ Streptococcus pyogenes
- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Nosokomiale Infektionen

CONSTANZE WENDT

Es wird geschätzt, dass derzeit jährlich ca. 500.000 Infektionen in Deutschland im Zusammenhang mit einer Krankenhausbehandlung auftreten [5]. Infektionen, die im zeitlichen Zusammenhang mit medizinischen Maßnahmen stehen (nosokomiale Infektionen), gehören somit zu den häufigsten Komplikationen medizinischer Behandlung. Obgleich sich die Möglichkeiten der medizinischen Behandlung entscheidend verbessert haben und weiter verbessern, ist das Problem nosokomialer Infektionen nicht bewältigt. Im Gegenteil, einige medizinische Errungenschaften haben erst zum Auftreten bestimmter Infektionen geführt.

Historischer Überblick

Vor 1800 galt Typhus als die bedeutendste Krankenhaus-Infektion, die in den Städtischen Hospitälern wütete, die damals vor allem für die arme Bevölkerung zuständig waren. Mit der Verbreitung chirurgischer Maßnahmen in Krankenhäusern traten jedoch postoperative Wundinfektionen auf und stellten bald eines der größten Probleme dar. Bis zu 80 % der operierten Patienten litten an den Folgen einer postoperativen Wundinfektion. In dieser Zeit war es sehr viel sicherer sich zu Hause im Bett operieren zu lassen, als ein Krankenhauspatient zu sein.

Die vorherrschende Theorie für die Ursache solcher Infektionen war die Verbreitung durch schlechte Luft, so dass als Präventionsmaßnahme das Öffnen der Fenster und Vermeidung von Überbelegung im Vordergrund standen. Das Konzept der persönlichen Hygiene wurde, auch in Unkenntnis der Mikroorganismen-Theorie, nicht verfolgt und Hinweise auf eine Rolle der Ärzte bei der Krankheitsübertragung wurden sogar als persönlicher Angriff aufgenommen.

Unter dieser Einstellung hatte nicht zuletzt Ignaz Semmelweis zu leiden. Er führte eine Statistik der auftretenden Fälle von Kindbettfieber, die aus heutiger Sicht eine erste kontinuierliche Surveillance nosokomialer Infektionen darstellt. Sie beinhaltete alle Aspekte eines modernen Surveillance-Systems mit Erfassung und Interpretation der Daten, sowie der Umsetzung der daraus folgenden Konsequenzen. Gerade die von ihm aus dem Vergleich der Surveillance-Daten der von den Ärzten geführten Klinik mit denen der von den Hebammen geführten Klinik gezogenen Schlüsse – die Einführung der Händedesinfektion für die Ärzte und Studenten – wurde als Angriff auf die Kollegen und Ihre ärztliche Kunst empfunden.

Es dauerte weitere 40 Jahre bis es Joseph Lister in den 1870er Jahren des 19. Jahrhunderts gelang, mit den Ideen der Antisepsis Akzeptanz zu erlangen. Er konnte zeigen, dass es durch Händehygiene und die An-

wendung der Karbolsäure (Phenol) möglich war, die Infektionsrate nach Amputation von Gliedmaßen von 45 % auf 15 % zu senken.

Unabhängig davon konnte Florence Nightingale zeigen, dass Hygiene einen Einfluss auf die Infektionsraten hat. Während der Krim-Kriege 1854 sorgte sie dafür, dass das Militärhospital mit frischen Lumpen geputzt und die Böden geschrubbt wurden, sowie die Rattenplage bekämpft wurde. Dadurch konnte die Sterblichkeitsrate der Kriegsverwundeten von 40 % auf 2 % reduziert werden [3].

Trotz dieser Maßnahmen blieben Infektionsraten nach chirurgischen Interventionen bei bis zu 15 %. Erst die Einführung der Antibiotika, allen voran des Penicillins, führten zu einer weiteren Reduktion der Wundinfektionsraten auf unter 5 %. Auch die Sterblichkeit der postoperativen Pneumonie konnte durch die Antibiotika von über 30 % auf unter 10 % reduziert werden. Die Erfolge durch antibiotische Behandlung waren so eindrucksvoll, dass man Infektionserkrankungen für besiegt hielt. [8]

Dennoch stiegen die Raten nosokomialer Infektionen in den späten 60er Jahren wieder an. Zunächst nahm man an, dass es sich um die Folgen einer undisziplinierten Umgangsweise mit den Regeln der Asepsis handelt, da die gute Therapierbarkeit der Infektionen zu Leichtsinne geführt haben könnte.

Gleichzeitig waren jedoch neue medizinische Technologien eingeführt worden, z. B. die mechanische Beatmung, die Herz-Lungen-Maschine oder die Verwendung zentraler Venenkatheter. Man erkannte bald, dass diese Technologien Eintrittspforte und Quelle für Mikroorganismen sein können und dass die Aufbereitung der verwendeten Produkte eine zentrale Rolle spielte. Nach und nach wurden spezielle Aufbereitungsbereiche geschaffen, in der Sterilisationsprozesse kontinuierlich verbessert und neue Prozesse für hitzelabile Materialien eingeführt wurden. Darüber hinaus wurden geschlossene Transportsysteme für die Instrumente eingeführt, die eine Rekontamination verhinderten. Diese Verbesserungen führten zu einem erneuten Rückgang der nosokomialen Infektionsrate.

In jüngster Zeit brachten die Veränderungen der Finanzierungssysteme der Gesundheitssysteme in vielen Ländern eine Veränderung der Patientenversorgung mit sich. So werden die Behandlungszeiten im Krankenhaus immer kürzer und viele auch invasive Behandlungen, werden im ambulanten Sektor durchgeführt. Um diesem Wandel Rechnung zu tragen, wurde die Definition der nosokomialen Infektion erweitert. Während man früher von Infektionen im Zusammenhang mit dem Krankenhausaufenthalt sprach, d. h. Infektionen, die sich bei Aufnahme in ein Krankenhaus noch nicht in Inkubation befanden, so wird heutzutage von Infektionen, die im zeitlichen Zusammenhang mit medizinischen Maßnahmen stehen, gesprochen, unabhängig davon, ob diese Maßnahmen in ei-

nem Krankenhaus durchgeführt wurden. Im anglo-amerikanischen Sprachraum werden diese Infektionen als Health care acquired Infection (HCAI) bezeichnet, für den deutschen Sprachraum hat sich bisher kein eigenes Akronym etabliert.

Surveillance nosokomialer Infektionen

Bereits in der 60er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde in einigen US-Krankenhäusern eine Surveillance nosokomialer Infektionen durchgeführt. Zu Beginn der 70er Jahre initiierte das CDC eine Studie zu Effektivität der Kontrolle nosokomialer Infektionen (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control Project SENIC) [6]. Das Ziel des Studie war es vor allem festzustellen, ob und in wie weit Kontrollprogramme zu einer Reduktion nosokomialer Infektionen geführt hatten. Die Raten nosokomialer Infektionen konnten in solchen Krankenhäusern um ca. 30 % gesenkt werden, in denen das Kontrollprogramm die folgenden vier Komponenten beinhaltete:

- Durchführung einer Surveillance und nachdrückliche Umsetzung der Kontrollmaßnahmen
- Beschäftigung einer Vollzeit-Hygienefachkraft pro 250 Betten
- Beschäftigung eines ausgebildeten Krankenhaushygienikers
- Rückmeldung der Rate postoperativer Wundinfektionen an die Chirurgen

Als in der Mitte der 80er Jahre ein System zur Erfassung der Inzidenz nosokomialer Infektionen (National nosokomial infection surveillance NNIS) eingeführt wurde [9] lag die Prävalenz nosokomialer Infektionen in den USA bei 5,7 % [12].

In Europa wurden in den 80er und 90er Jahren verschiedene Studien zur Prävalenz nosokomialer Infektionen durchgeführt. 1992 wurde im Rahmen der EPIC-Studie (European Prevalence of Infection in Intensive Care) mehr als 10.000 Patienten von nahezu 1500 Intensivstationen untersucht und dabei eine Prävalenz der nosokomialen Infektionen von 21 % festgestellt [13].

Die erste größere deutsche Untersuchung zur Häufigkeit nosokomialer Infektionen wurde von der deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) initiiert. Für das Jahr 1987 wurde in einer retrospektiven Untersuchung bei 5.561 Patienten eine Prävalenz von ca. 6 % ermittelt.

Das Bundesgesundheitsministerium gab 1994 eine repräsentative Prävalenzstudie in Auftrag. Bei der NIDEP-Studie (Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention) wurden in 72 Kliniken 14.966 Patienten auf das Vorhandensein nosokomialer Infektionen hin untersucht. Auf 89 Intensivstationen hatten 15 % der 515 dort am Untersuchungstag behandelten Patienten mindestens eine nosokomiale Infektion [13].

Entsprechend dem amerikanischen NNIS-System gibt es seit Anfang des Jahres 1997 in Deutschland ein Surveillance-System (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System – KISS), welches durch das Nationale Referenzzentrum für Krankenhaushygiene und das Robert-Koch-Institut betreut wird. In diesem System werden in verschiedenen Modulen die Inzidenzen verschiedener nosokomialer Infektionen erfasst, um nach Risikostratifizierung ein Benchmarking der Raten zu erlauben.

Die Vorbedingung für solche Vergleiche ist die Verwendung einheitlicher Kriterien für die Diagnose nosokomialer Infektionen. Die von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) erstmals 1988 publizierten Definitionen sind am weitesten verbreitet und in vielen Studien verwendet worden [4].

Dabei gehen in die Entscheidung, ob eine nosokomiale Infektion vorliegt, neben dem zeitlichen Zusammenhang des Auftretens, klinische, labordiagnostische und radiologische Befunde ein. Ein weiterer Aspekt ist die Diagnose des behandelnden Arztes. Über die Jahre sind die Definitionen veränderten diagnostischen Bedingungen angepasst und zum Teil vereinfacht worden, die Prinzipien sind jedoch gleich geblieben.

Ein weiterer Aspekt der Erfassung und Bewertung der Ergebnisse stellt die Bezugsgröße dar. Erst die Verwendung geeigneter Bezugsgrößen erlaubt eine Risikostratifizierung. So werden postoperative Wundinfektionen nicht nur auf die Anzahl der durchgeführten Operationen bezogen, sondern die Operationen nochmals hinsichtlich ihres vom Patienten mitgebrachten Risikos unterteilt. Hier geht die ASA-Klassifikation – ein Schema zur Einteilung von Patienten in verschiedene Gruppen bezüglich des körperlichen Zustandes –, der Grad der Wundkontamination und die Dauer der Operation ein.

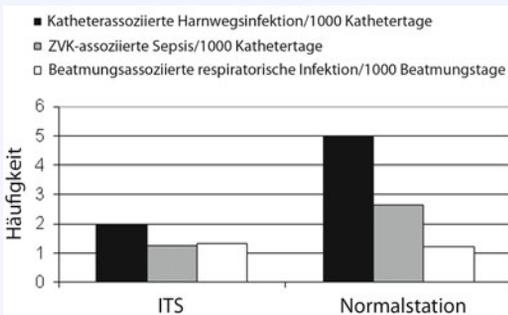
Aktuelle Daten

Bis vor wenigen Jahren waren nur vier klinische Syndrome für die große Mehrheit aller nosokomialen Infektionen verantwortlich:

10 bis 15 % der nosokomialen Infektionen sind durch die Sepsis, jeweils ca. 15 bis 20 % werden durch Pneumonien und Wundinfektionen und der Rest durch Harnwegsinfektionen verursacht. Allen diesen Infektionen ist gemeinsam, dass sie in direktem Zusammenhang mit einem Medizinprodukt, das natürliche Barrieren des Menschen durchbricht, oder einem medizinischen Eingriff stehen (Zentrale Venenkatheter, Invasive Beatmung mittels Tubus, Harnwegkatheter oder operativer Eingriff). In den letzten Jahren hat die *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhoe (CDAD) als nosokomiale Infektion erheblich an Bedeutung zugenommen. Hierbei besteht kein Zusammenhang mit bestimmten Eingriffen oder Zugängen, sondern eher mit der vorausgegangenen Therapie und den Übertragungsbedingungen in der Einrichtung Krankenhaus.

Damit ist die CDAD eine Infektion, die nicht selten in Folge anderer nosokomialer Infektionen auftritt.

Das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Krankenhaushygiene stellt auf seiner Homepage Aktuelle Daten zur Inzidenz nosokomialer und postoperativer Infektionen zur Verfügung [7]. Diese Daten dienen dem Benchmarking und sollen es ermöglichen, die Höhe der eigenen Raten zu bewerten. Im Folgenden sind einige Daten herausgehoben, um zu zeigen, welche Beobachtungen und Aussagen neben dem reinen Benchmarking die Daten ermöglichen. Einige Beispieldaten zu Infektionen im Zusammenhang mit der Anwendung bestimmter Medizinprodukte (Devices) sind in ► Abb. 1 zusammengestellt. Diese Daten zeigen, dass sich Raten von Infektionen nicht nur nach Art der Infektion sondern auch nach Pflegebereich unterscheiden. Bezogen auf die Anwendungstage sind Device-assoziierte Infektionen auf Normalstationen häufiger als im Intensivtherapiebereich. Dies lässt unterschiedliche Interpretationen zu: Zum einen könnte die geringe Erfahrung von Mitarbeitern auf Normalstationen im Umgang mit den Kathetern oder der Beatmung zu häufigeren Infektionen führen. Andererseits ist es jedoch wahrscheinlich, dass solche Therapiemethoden auf Normalstationen gehäuft bei Langzeitpatienten oder chronisch Kranken angewendet werden, die ein höheres Infektionsrisiko haben.



■ Abb. 1. Häufigkeit von Device-assoziierten Infektionen nach ITS und Device-KISS

Es konnte gezeigt werden, dass die Erfassung der Infektionsdaten mit darauf basierender Information der Mitarbeiter der betroffenen Bereiche zur Reduktion der Infektionsraten führen kann. So wurde die Rate der postoperativen Wundinfektionen in den ersten 3 Jahren der Teilnahme am Surveillance System um ca. ein Viertel reduziert [1]. Dennoch stellt sich die Frage, ob man sich mit reinem Benchmarking (nicht schlechter als vergleichbare Stationen zu sein) zufrieden geben sollte. So wurde in den letzten Jahren eher das Prinzip der „Zero-tolerance“ verfolgt. Hier geht man davon aus, dass jede Infektion zu viel ist und man versuchen sollte jede Infektion zu vermeiden. In wie weit

dieser Ansatz zu einer weiteren Reduktion der Infektionen führt, muss sich in den nächsten Jahren zeigen.

Multiresistente Mikroorganismen

So eindrucksvoll die therapeutischen Erfolge nach Einführung der Antibiotika waren, es stellte sich bald heraus, dass Resistenzen vorhanden waren und sich schnell verbreiten konnten. Nur wenige Jahre nach Einführung des Penicillins wurden die ersten Penicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Isolate beschrieben. Es dauerte nur wenige Jahre bis 25 % der Krankenhaus-Isolate Penicillin-resistent waren und weitere 10 Jahre bis auch im ambulanten Bereich die Resistenzrate bei 25 % lag [2]. Zwanzig Jahre nach Penicillin wurde Methicillin eingeführt und quasi noch im selben Jahr das erste resistente Isolat (Methicillin resistenter *S. aureus* MRSA) beschrieben. Im Vergleich zur Resistenz gegenüber Penicillin hat sich die Methicillin-Resistenz etwas langsamer ausgebreitet und Resistenzraten von 25 % in den Krankenhäusern wurden in Amerika 20 bis 25 Jahre, und in Europa ca. 40 Jahre nach Einführung des Methicillins gefunden. Die Ausbreitung der Resistenzen wird durch die zunehmend vulnerablere Patientenpopulation mit Ihrer Infektanfälligkeit auf der einen Seite und dem damit verbundenen notwendigen Einsatz der Antibiotika auf der anderen Seite bedingten Selektionsdruck begünstigt. In Deutschland konnte durch die zunehmend konsequenter durchgeführten Präventionsmaßnahmen in den letzten Jahren ein Rückgang der MRSA-Raten erzielt werden (► Abb. 2). Allerdings nehmen gleichzeitig Resistenzen bei anderen Mikroorganismengruppen, zum Beispiel die Resistenz gegen Cephalosporine durch Extended-spectrum β -Laktamasen (ESBL) zu. Daten aus den KISS Modulen des NRZ für Krankenhaushygiene zeigen, dass MRSA und ESBL-bildende Enterobakterien häufiger auf Intensivstationen als in Normalpflegebereichen erworben werden, was erneut auf den Einfluss des Selektionsdruckes bei der Weiterverbreitung von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen hinweist.

Derzeit ist die Zunahme der Resistenzen unter gramnegativen Stäbchen besonders beunruhigend. Klebsiellen mit Resistenz gegenüber Carbapenemen haben sich von Amerika ausgehend nach Europa verbreitet und können Infektionen auslösen, die praktisch nicht mehr therapierbar sind [14]. Bei gleichbleibender Entwicklung ist abzusehen, dass die Häufigkeit von Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen die Häufigkeit von Infektionen durch multiresistente grampositive Kokken in wenigen Jahren übertrifft. Es ist bisher nicht sicher, ob dieser Entwicklung durch die gleichen Maßnahmen begegnet werden kann wie sie sich bei der Prävention der Verbreitung von MRSA und VRE als wirksam erwiesen haben. Im Unterschied zu MRSA, bei der die Ausbreitung der Resistenz zunächst nahezu ausschließlich im Krankenhaus statt-

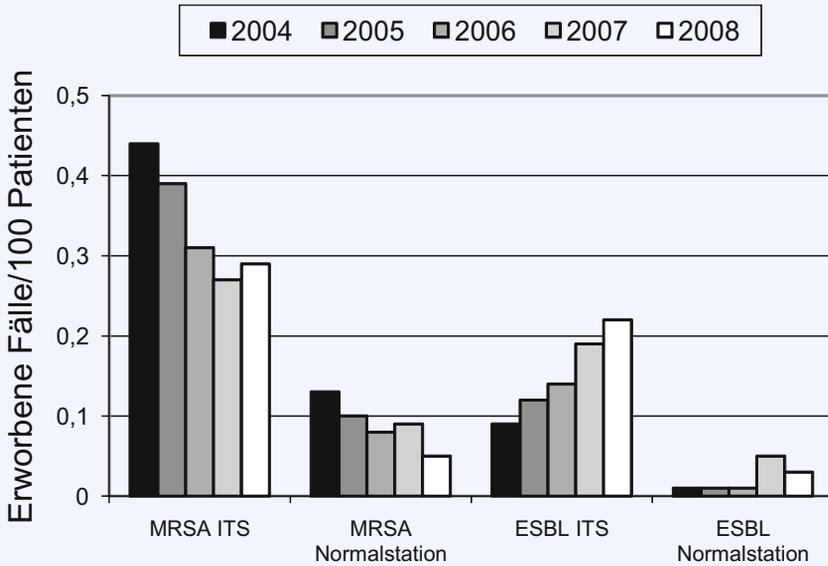


Abb. 2. Erworbene Fälle von MRSA und ESBL pro 100 Patienten im zeitlichen Verlauf von 2004 bis 2008 nach MRE Device und ITS KISS

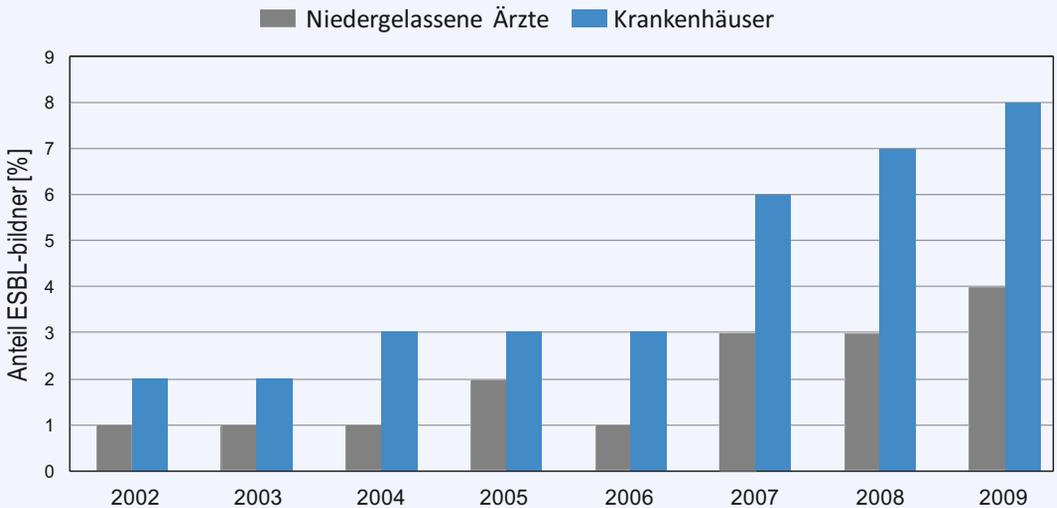


Abb. 3. Anteil ESBL-bildender Isolate an *Escherichia coli* aus Krankenhäusern und niedergelassenem Bereich (Daten: Labor Limbach Heidelberg)

finden, breiten sich Enterobakterien, die gegenüber Cephalosporinen der Klasse 3 resistent sind, auch im ambulanten Bereich aus (► Abb. 3).

Kosten nosokomialer Infektionen

Wie bereits eingangs erwähnt, wird geschätzt, dass derzeit in Deutschland jährlich ca. 500.000 nosokomiale Infektionen auftreten. Hieraus ergibt sich neben der damit verbundenen Belastung für die Patienten

ein erheblicher wirtschaftlicher Schaden. Für deutsche Krankenhäuser wurde angegeben, dass sich die Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation bei Auftreten von nosokomialen Infektionen um ca. 5 Tage verlängert. Für postoperative Wundinfektionen wurden teilweise noch wesentlich längere zusätzliche Verweilzeiten (bis zu 14 Tagen) ermittelt. Geht man im Durchschnitt von einer Verlängerung der Verweildauer von ca. 4 Tagen aus, so errechnen sich ca. 2 Millio-

nen zusätzliche Krankenhausverweiltage pro Jahr mit den daraus resultierenden Kosten und Einnahmeverlusten [10].

Bei solchen Berechnungen bleiben jedoch indirekte Kosten, wie Verdienstausfall oder Verlust der Produktivität unberücksichtigt. Eine weitere wenig berücksichtigte Folge nosokomialer Infektionen ist der Vertrauensverlust der Bevölkerung in die Einrichtungen des Gesundheitssystems.

Prävention nosokomialer Infektionen

Basierend auf der Vorstellung der Entstehung nosokomialer Infektionen einerseits durch Kolonisation mit nachfolgendem Standortwechsel und entzündlicher Reaktion und andererseits durch exogene Kontamination steriler Körperbereiche mit nachfolgender Ent-

zündung können Präventionsmaßnahmen in drei Gruppen unterteilt werden:

1. Maßnahmen, die die Kolonisation oder die exogene Kontamination verhindern,
2. Maßnahmen, die den Standortwechsel verhindern und
3. Maßnahmen, die die Entstehung der entzündlichen Reaktion verhindern (► Tab 1).

Um die Compliance mit den genannten Maßnahmen zu verbessern, sind begleitende Maßnahmen erforderlich.

Folgeinfektionen zum Beispiel durch *C. difficile* oder durch Antibiotika-resistente Erreger können durch eine effiziente mikrobiologische Diagnostik und die resistenzgerechte Antibiotikatherapie reduziert oder

■ **Tab. 1. Maßnahmen zur Prävention nosokomialer Infektionen**

Maßnahmen	Beispiele
Maßnahmen, die die Kolonisation oder die exogene Kontamination verhindern	<ul style="list-style-type: none"> – Händehygiene – Verwendung adäquat aufbereiteter (desinfizierter bzw. sterilisierter) Medizinprodukte – Je nach Eingriff Schaffung keimarmer oder steriler Umgebungsbedingungen – Aseptischer Umgang mit parenteralen Arzneimitteln – Isolierung von Patienten, die Quelle für Mikroorganismen sein können – Minimales Handling, z. B. durch Verzicht auf regelmäßigen Wechsel von liegenden Zugängen – Verwendung geschlossener Systeme, z. B. zur Harndrainage oder Absaugung bei der Beatmung – Verwendung von Filtern, z. B. bei der Beatmung – Schaffung einer sicheren Patientenumgebung, z. B. durch geeignete räumliche Umgebung, regelmäßige Reinigung und Desinfektion, sicheren Umgang mit Abfällen und mit Wäsche
Maßnahmen, die den Standortwechsel verhindern	<ul style="list-style-type: none"> – Händehygiene – Minimale Invasivität – Regelmäßige Überprüfung der Notwendigkeit invasiver Zugänge – Sachgerechte Zugangswege und Lagerung des Patienten – Verwendung von Antiseptika, z. B. Haut- oder Schleimhautdesinfektion vor Punktionen, Injektionen oder Eingriffen – Dekolonisierung besiedelter Patienten – Selektive Darmdekontamination oder oro-pharyngeale Dekontamination
Maßnahmen, die die Entstehung der entzündlichen Reaktion verhindern	<ul style="list-style-type: none"> – Beseitigung patienteneigener Risikofaktoren (z. B. Immunsuppression, vorbestehende Infektion), soweit dies möglich ist – Perioperative Antibiotikaprophylaxe
Begleitende Maßnahmen, die zur Compliance mit den einzelnen Maßnahmen führen	<ul style="list-style-type: none"> – Selbstverpflichtung aller Mitarbeiter auf allen Ebenen sich an der Prävention nosokomialer Infektionen zu beteiligen – Regelmäßige Schulung der Mitarbeiter – Etablierte Wege des Informationsaustausches – Erfassung der Häufigkeit nosokomialer Infektionen und Rückmeldung der Ergebnisse – Schaffung einer Umgebung, die die Compliance mit den Maßnahmen erleichtert (z. B. ausreichende Zahl an Händedesinfektionsmittelspendern) – Ausreichendes Verhältnis von Mitarbeitern zu Patienten

verhindert werden, so dass auch die sachgerechte Therapie einen Beitrag zur Prävention nosokomialer Infektionen leistet.

Aus der komplexen Pathogenese einer nosokomialen Infektion ergibt sich, dass unterschiedliche Faktoren in sehr unterschiedlichem Ausmaß zur Entstehung einer Infektion führen können und damit auch eine unterschiedliche Rolle in der Prävention spielen. Für viele Einzelmaßnahmen liegen daher auch keine Studien vor, die deren Wirksamkeit anhand der Zielgröße Infektion nachgewiesen haben. Neuerdings werden jedoch oft nicht mehr einzelne Faktoren, sondern ganze Maßnahmenbündel in ihrer Wirksamkeit untersucht. So gibt es keine Studie, die gezeigt hätte, dass das Tragen eines sterilen Kittels beim Legen eines zentralen Venenkatheters einen protektiven Effekt hat. Im Rahmen eines Maßnahmenbündels wird den Kitteln jedoch ein Stellenwert eingeräumt.

Zusammenfassend liegt das größtes Potential in der Vermeidung nosokomialer Infektionen derzeit in der konsequenten Umsetzung bekannter und bewährter Strategien, allen voran der Händedesinfektion.

Weiterer Forschungsbedarf

Die Society of Healthcare Epidemiology of America hat kürzlich eine Position zum zukünftigen Forschungsbedarf zur Prävention nosokomialer Infektionen veröffentlicht [11]. Zunächst wurden bei einer Mitglieder-Umfrage zu den drängendsten Problemen, zu denen die Mitglieder Forschungsbedarf sehen, durchgeführt. Die fünf folgenden Themen wurden am

häufigsten benannt (in der Reihenfolge der häufigsten Nennung): Prävention der Verbreitung von multiresistenten gramnegativen Stäbchen, Einführung und Umsetzung effektiver Strategien zum verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika im Krankenhausbereich, Prävention der Verbreitung von MRSA, Entwicklung effektiver Strategien die Compliance für die Händehygiene sicherzustellen und Entwicklung von Strategien zur Prävention von *C.-difficile*-Infektionen. Aus diesen Ergebnissen und weiteren Überlegungen wurden Forschungsbedarf abgeleitet, der sich in folgende Gruppen unterteilen lässt: die Pathogenese, die Epidemiologie und die Prävention nosokomialer Infektionen (► Tab. 2).

Schlussbetrachtung

Mit den veränderten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in der Medizin haben sich die Häufigkeit und das Spektrum nosokomialer Infektionen verändert. Bessere Prävention und Therapie der Infektionen führt dazu, dass einige medizinische Maßnahmen erst jetzt möglich geworden sind oder in naher Zukunft möglich werden. Es ist zu erwarten, dass diese Veränderungen weitere Veränderungen in der Epidemiologie nosokomialer Infektionen mit sich bringen. Hier gilt es, solche Veränderungen frühzeitig zu erkennen und entsprechende Präventionsmaßnahmen zu entwickeln und umzusetzen. Wird hierfür nicht in ausreichendem Maße durch entsprechenden personellen und finanziellen Einsatz gesorgt, so droht

Tab. 2. Forschungsbedarf zur Prävention nosokomialer Infektionen nach Vorschlägen der Society of Healthcare Epidemiology of America [11]

Forschungsbereich	Fragestellungen
Pathogenese	<ul style="list-style-type: none"> - Chemie und Ökologie der Biofilme auf liegenden Kathetern - Rolle der Toxine bei der Entstehung nosokomialer Infektionen z. B. durch Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, <i>C. difficile</i> oder Pseudomonaden - Rolle der Virulenzfaktoren bei der Entstehung nosokomialer Infektionen - Rolle der mukosalen Immunität bei der Abwehr nosokomialer Infektionen
Epidemiologie	<ul style="list-style-type: none"> - Rolle von Umwelt, Händen des Personals oder anderen Patienten bei der Übertragung nosokomialer Infektionserreger - Evaluierung des Screenings auf multiresistente Erreger hinsichtlich Methodik und Effektivität - Untersuchungen dazu, welche Methode des verantwortlichen Umgangs mit Antibiotika zur Prävention der Resistenzentwicklung führt
Infektionsprävention	<ul style="list-style-type: none"> - Methoden der Händehygiene bei Alkohol-unempfindlichen Erregern - Effektivität von Isolierungsmaßnahmen - Effektivität und Zusammenstellung von Bündeln zur Prävention nosokomialer Infektionen - Möglichkeiten und Nutzen von Dekolonisierungsmaßnahmen - Rolle der selektiven Darmdekontamination bzw. oro-pharyngealen Dekontamination

die Gefahr, dass bestimmte Behandlungen nicht mehr mit dem jetzigen Erfolg durchgeführt werden können.

Literatur

1. Brandt C, Sohr D, Behnke M, Daschner F, Rüden H, Gastmeier P (2006) Reduction of Surgical Site Infection Rates Associated With Active Surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:1347–1351
2. Chambers HF (2001) The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 7:178–181
3. Exner M, Hartemann P (2004) Florence Nightingale und die Krankenhaushygiene. Teil 2: Konzepte zur Infektions-surveillance *Hyg Med* 29:116–118
4. Garner JS, Jarvis WR, Emori T, Horan TC, Hughes JM (1988) CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 16:128–140
5. Gastmeier P, Geffers C (2008) Nosokomiale Infektionen in Deutschland. *Dtsch Med Wschr* 133:1111–15
6. Haley RW, Culver DH, White JW, et al (1985) The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol* 121:182–205
7. <http://www.nrz-hygiene.de> (Zugang 20.6.2010)
8. Mangiadi JR, Marcovici R (2010) History of Hospital Acquired Infections. <http://www.optimusise.com/history-hospital-infection.php> (Zugang 30.4.2010)
9. National Nosocomial Infection Surveillance System (1991) Nosocomial infection rates for Interhospital comparison: limitations and possible solutions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 12:609–612
10. Präambel zum Kapitel D, Hygienemanagement, der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2009) Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52:949–950
11. Research Committee of the Society of Healthcare Epidemiology of America (2010) Enhancing patient safety by reducing healthcare-associated infections: the role of discovery and dissemination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:118–123
12. Rüden H, Daschner F, Schuhmacher M (1995) Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention (NIDEP-Studie). Band 56 der Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit. Nomos, Baden-Baden
13. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin, MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. *JAMA* 274:639–644
14. Wendt C, Schütt S, Dalpke AH, Konrad M, Mieth M, Trierweiler-Hauke B, Weigand MA, Zimmermann S, Biehler K, Jonas D (2010) First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29:563–270

Ntaya-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Nyando-Virus

- ▶ Bunyaviren

O'nyong-nyong-Fieber

- ▶ Alphaviren

O'nyong-nyong-Virus

- ▶ Alphaviren

Ockelbo-Fieber

- ▶ Alphaviren

Ockelbo-Virus

- ▶ Alphaviren

Oesophagostomiasis

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Oesophagostomum spp.

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Omsk Hämorrhagisches Fieber (OHF)

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Omsk-Hämorrhagisches-Fieber-Virus (OHF-V)

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Onchocerca volvulus

ACHIM HÖRAUF

Erreger

Synonym(e)

Filaria volvulus.

Erregerspezies

Onchocerca volvulus

Taxonomie

Klasse: Secernentea; Ordnung: Spirurida; Familie: Onchocercidae

Historie

Der erste Nachweis von Mikrofilarien in der Haut von Patienten mit einer in Ghana als „Craw-Craw“ bekannten Hautkondition erfolgte 1875 durch O'Neill. 1890 entdeckte ein unbekannter deutscher Arzt fadenförmige Würmer („*Filaria volvulus*“) in subkutanen Tumoren, die Beschreibung durch R. Leuckart *folgte* 1893. Ein Zusammenhang zwischen Onchozerkose und Augenerkrankung wurde 1916/17 durch Robles („Robles disease“) in Guatemala vermutet. Erst 1920 erkannten Montpellier und Lacroix, dass die adulten Filarien und die Mikrofilarien in der Haut denselben Parasiten darstellen und für die Hautschäden verantwortlich sind. Die Rolle der Simulien als Überträger wurde 1926 durch Blacklock in Sierra Leone nachgewiesen. Der histologische Nachweis von Mikrofilarien im Auge erfolgte erstmals 1932 durch Hissette im damaligen Belgisch-Kongo.

Morphologie

Zu den Filarien gehörende weißliche, aufgeknäuelte Fadenwürmer (Nematoden) mit für diese typischem Aufbau: Kutikula, Subkutikula (Hypodermis), Längsmuskulatur, Pseudozoel, durchgehender Darm. Weibchen 25–70 cm lang und 300–400 µm dick, mit paarigem Genitaltrakt. Männchen 3–8 cm lang, 200 µm dick. Mikrofilarien sind 260–310 µm lang und ca. 8 µm dick.

Genom

Ein Genomprojekt ist beim Sanger Center in Cambridge, UK, begonnen worden. Derzeit besteht Zugriff auf über 90 MBp Sequenzlänge in mehr als 5000 Contigs.

Vermehrung

Die Adultwürmer leben aufgeknäuelte in Bindegewebsknoten, die sich meist subkutan, teilweise wohl auch in tieferen Gewebsschichten befinden. Je nach Größe dieser so genannten Onchozerkome (erbsen- bis pflaumengroß) enthalten sie eine unterschiedliche Anzahl adulter Filarien (meist 1–5 Weibchen, selten bis zu 50 Männchen in geringerer Anzahl), deren Lebensdauer im Schnitt 10 und maximal bis zu 14 Jahren beträgt. Die geschlechtsreifen Weibchen produzieren ca. 1 Mio. Mikrofilarien (MF) pro Jahr, die sich über die Haut verteilen oder die Augen befallen können und von denen die meisten nach 6–30 Monaten ab-

sterben. Nur wenige Mikrofilarien werden von weiblichen Kriebelmücken der Gattung *Simulium* („blackflies“) bei einer Blutmahlzeit aufgenommen, können sich dort über ein zweites Larvenstadium zur Infektionslarve (L3) entwickeln und bei einem erneuten Stich wieder auf den Menschen übertragen werden. Die dortige Entwicklung über ein weiteres Larvenstadium zu geschlechtsreifen Adultwürmern dauert mehrere Monate, so dass die Präpatenzperiode mit 12–15 Monaten relativ lang ist.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Im Gegensatz zu den Erregern der lymphatischen Filariose und *Loa loa* wird die Pathogenität bei Onchocerkose hauptsächlich durch das Mikrofilarienstadium hervorgerufen. Die adulten Würmer sind demgegenüber in Bindegewebsknoten (Onchocerkomen) eingekapselt und verursachen keine wesentliche Pathologie. Vor allem die degenerierten und toten MF (täglich ca. 10.000) sind Angriffsziel der Immunantwort und werden von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und Makrophagen attackiert. Lebende MF werden kaum angegriffen, was auf eine Immunsuppression zurückzuführen ist. Bei der hyperreaktiven Onchocerkose, die in ca. 5–10 % der Onchocerkosepatienten mit familiärer Häufung auftritt, werden auch lebende MF abgetötet, was zu sehr niedrigen MF-Lasten in der Haut führt, jedoch mit starker Dermatitis „erkaufte“ wird. Die höhere Virulenz der Würmer in dieser Unterform ist dabei wohl hauptsächlich auf die höhere Immunreaktivität vom Th2-Typ zurückzuführen.

Die durch untergehende MF in der vorderen Augenkammer ausgelösten Entzündungen (s. Symptome) sind bei Onchocerkose durch die sog. „Savannenstämme“ von *O. volvulus* stärker ausgeprägt als bei den im Regenwald vorkommenden Stämmen. Ob dies an dem vermehrten Gehalt an Wolbachien liegt, der für die Savannenstämme beschrieben ist, ist nicht bewiesen. Im Mausmodell ist die Entwicklung der Keratitis allerdings abhängig vom Gehalt an Wolbachien.

Erkrankung

Onchocerkose

Synonym(e)

Flussblindheit.

Inkubationszeit

Ca. 12 Monate.

Leitsymptome

Die Kombination aus Onchocerkomen (Bindegewebsknoten um die adulten Würmer), Hautveränderungen im Sinne einer akuten oder chronischen Dermatitis, Lymphadenopathie und Augenveränderungen sollte bei Patienten, die aus Endemiegebieten kommen, an eine Onchocerkose denken lassen. Augenveränderungen können bei geringer Infektionslast fehlen. Ebenso

sind palpable Onchocerkome bei Tropenrückkehrern viel seltener zu finden als bei Personen, die aus Endemiegebieten stammen.

Symptome

Erkrankungen durch *O. volvulus* sind die Folge der immunvermittelten Abwehr von MF in der Haut, den regionalen Lymphknoten und den Augen. Symptome treten demnach erst auf, wenn die Mikrofilarien die Haut und Augen besiedeln, i. d. R. nach mehr als einem Jahr.

Onchocerkome: Nach 1–2 Jahren treten schmerzfreie bis ca. 3 cm große Bindegewebsknoten (Onchocerkome) um die Adultwürmer auf, die häufig subkutan gelegen und damit tast- und oft auch sichtbar sind. Bei Kindern und in Lateinamerika (wo der Vektor *Simulium ochraceum* höher liegende Körperstellen bevorzugt) liegen die Knoten im Kopf-, Schulter- oder Thoraxbereich, bei Erwachsenen in Afrika findet man sie vorwiegend über dem Beckenkamm, den Trochantären, am Sitz- und Kreuzbein und an der Innenseite der Knie. Viele der in tieferen Gewebeschichten (Muskeln, Knochen) liegenden Onchocerkome sind nicht tastbar.

Erkrankungen der Haut: Die Lokalisation entspricht der Verteilung der MF. Häufigstes (bei Tropenrückkehrern manchmal zunächst einziges) Symptom ist der Pruritus. Kratzspuren sind häufig und können zu Sekundärinfektionen führen. Pustulöse Veränderungen zeigen akute Reaktionen auf absterbende MF (evtl. durch Therapie) an. Bei längerer Infektion findet sich eine papulöse und ödematöse Dermatitis mit Depigmentierungen am Schienbein („leopard skin“), Lichenifikation (Hyperkeratose mit Verdickung), und sekundärer Hautatrophie („lizard skin“, hervorgerufen durch Zerstörung der elastischen Fasern durch die Proteasen der Entzündungszellen, die die MF beseitigen). Zerstörung der elastischen Fasern ist auch der Grund für die Bildung von Hautlappen vorwiegend im Leistenbereich als Folge von Lymphadenitis („hanging groin“).

Lymphadenopathie: Spontan degenerierte oder durch Ivermectintherapie immobilisierte MF werden in den regionalen Lymphknoten eliminiert. Die Begrenzung der inflammatorischen Immunreaktion z. B. durch TGF-beta-abhängige Mechanismen führt zur Fibrose und weiterem Elastizitätsverlust und trägt zum „hanging groin“ bei.

Augenläsionen: Sie betreffen im chronischen Stadium u. a. Hornhaut (punktförmige und sklerosierende Keratitis), Iris und Ziliarkörper (Iridozyklitis), Chorioidea und Retina (Chorioretinitis und chorioretinale Atrophie) und Nervus opticus (Optikusneuritis und -atrophie). Sie schränken die Sehleistung ein oder führen zur Erblindung („Flussblindheit“).

Patienten können bei entsprechend hoher wurmspezifischer Immunsuppression trotz hoher MF-Dichte weitgehend symptomlos sein oder nur milde Derma-

titis zeigen. Man spricht dann von einer hyporeaktiven Onchozerkose, die zu hohen MF-Lasten in der Haut (oft über 50/mg Haut) führen kann. Den entgegengesetzten Pol stellt die hyperreaktive Onchozerkose dar, bei der sich wenig Mikrofilarien finden, aber umso mehr Dermatitis (▶ Pathogenität). Die Sowda-Form ist eine hyperreaktive Onchozerkose mit einseitig betonter Dermatitis mit Hyperpigmentation, Lichenifikation, Hyperkeratose und vergrößerten Lymphknoten.

Pathophysiologie

Während lebende Mikrofilarien nur wenig pathologische Veränderungen hervorrufen, sind die Reaktionen auf degenerierte Mikrofilarien stärker ausgeprägt. Sowohl eosinophile als auch neutrophile Granulozyten und Makrophagen greifen die MF an. Die Neutrophilen werden dabei von den Endosymbionten der Gattung *Wolbachia* (siehe unten) angelockt.

Die hohen Eosinophilenlasten bei hyperreaktiver Onchozerkose können zu einer Kardiomyopathie führen, an der die Patienten in jungen Jahren versterben können.

Immunantwort

Vor allem bei der hyperreaktiven Onchozerkose/Sowda findet sich eine starke Th2-Antwort (v. a. IL-4-, IL-5- und IL-13-Sekretion) mit hohen filarienspezifischen IgE-Antworten und ausgeprägter Eosinophilie. Auch die nicht degenerierten oder medikamentös immobilisierten Mikrofilarien werden abgetötet. Die Onchozerkome enthalten viele Immunzellen bei geringem Wurmanteil, es werden viele proinflammatorische Zytokine gebildet. Demgegenüber kommt es bei der hyporeaktiven, generalisierten Onchozerkose zu einer von fertilen weiblichen Würmern induzierten Immunsuppression (wahrscheinlich durch Sekretion immunsuppressiver Moleküle), als deren histologisches Korrelat man im Onchozerkom TGF-beta sowie viele regulatorische T-Zellen findet, die eine humorale Immunsuppression durch Induktion von IgG4 induzieren. Diese Immunglobulin-Subklasse findet sich in den Onchozerkomen und auch im Serum und bindet Antigen, vermittelt es aber nur in geringem Ausmaß an Effektorzellen (durch niedrige Affinität zu deren Fc-Rezeptoren), was in der Bilanz in einer Abschwächung der Immunantwort resultiert. Das Verhältnis von Wurm und Entzündungszellen im Onchozerkom ist umgekehrt wie bei hyperreaktiver Onchozerkose. Die Sowda-Form kommt familiär gehäuft vor. Es wurde eine Genvariation im IL-13 Gen assoziiert mit Sowda gefunden, die auch bei Atopikern häufiger vorkommt und dort zu einer erhöhten Produktion von IL-13 führt.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind Hautveränderungen anderer Genese zu unterscheiden (z. B. Kontaktdermatitis, Scabies, Lepra). Onchozerkome sind von Knotenbildungen anderer Ursache – wie z. B. Lipome, Fibro-

me (anders als diese sind Onchozerkome prall-elastisch und über dem Knochen verschieblich), oder Zystizerken – abzugrenzen. Haut-MF, die kleiner als die von *O. volvulus* sind, sind verursacht durch *Mansonella streptocerca*-Infektionen, die oft koendemisch sind und wie eine milde Onchozerkose verlaufen können, aber keine Augenschäden hervorrufen. Zu tief gesetzte Hautstanzen können mit Blut kontaminiert sein und MF anderer koendemischer Spezies (*Wuchereria bancrofti*, *Loa loa*, *Mansonella perstans*) enthalten und deshalb zu Fehldiagnosen führen, wenn die unterschiedliche Größe und Morphologie nicht beachtet wird.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Hautbiopsien, Serum.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Diagnostik: Zur Diagnose eignet sich am besten der mikroskopische Nachweis lebender MF, die aus einer Hautbiopsie („skin snip“), die neben der Epidermis die obere Dermis (aber nicht tiefere Schichten mit Blutgefäßen!) umfasst, in physiologische Kochsalzlösung auswandern oder histologisch nachgewiesen werden können. Hierfür kommen Stanzen nach Walser oder Holth zum Einsatz, mit denen zu große Eindringtiefen vermieden werden. Pro Untersuchung müssen wegen der Streuung der Mikrofilariendichte mindestens zwei „Snips“ aus zwei symmetrischen Arealen genommen werden, z. B. am Gesäß. Die Hautstanzen dürfen nicht austrocknen, Am besten eignen sich Mikrotiterplatten (Flachboden) die mit 200 µl gefüllt sind; in diese werden die Hautproben gebracht. Innerhalb von 3–24 Stunden wandern die Mikrofilarien aus der Haut in die Lösung aus und können entweder direkt in der Mikrotiterplatte oder nach Überbringen der Flüssigkeit auf einen Objektträger mikroskopiert werden.

PCR: Die PCR kann ebenfalls verwendet werden. Hierzu muss das Hautstück unmittelbar nach Entnahme bis zur Untersuchung entweder in einen geeigneten PCR-Puffer gegeben, eingefroren oder in 80 % Ethanol konserviert werden. Bei sachgerechter Durchführung erlaubt die PCR eine Speziesdifferenzierung auch für den in der Mikroskopie nicht geübten Untersucher. „In-house-tests“ sind beschrieben.

Serologische Diagnostik: Antikörpertests (ELISA, IIFT) sind sehr sensitiv; wegen ausgeprägter Antigengemeinschaft mit anderen Filariosen können diese serologisch nicht abgegrenzt werden. Kreuzreaktionen mit anderen Helminthosen, insbesondere bei Strongyloidiasis, kommen vor.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Onchozerkome mit Adultwürmern können operativ

entfernt werden. Das in der Vergangenheit verwendete Diäthylcarbamazin (DEC) wird wegen der Möglichkeit irreversibler Augenschäden (durch rasches Abtöten der Mikrofilarien) nicht mehr eingesetzt. Mittel der Wahl in Endemiegebieten ist Ivermectin, das dort in einer Einmaldosis von 150 µg/kg einmal pro Jahr in Form von Massen-Chemotherapien eingesetzt wird; Albendazol ist nicht wirksam, wird aber teilweise mit verwendet, da es eine leichte synergistische Wirkung auf die Erreger der oft koendemischen lymphatischen Filariosen hat und außerdem die gastrointestinalen Nematoden bekämpft.

In der Wirksamkeit dem Ivermectin überlegen ist das Doxycyclin. Diese Therapie richtet sich gegen Wolbachien, die als Endosymbionten in *O. volvulus* leben. Durch deren Beseitigung kommt es bei den Adultwürmern zu einer Hemmung der Embryogenese und damit zur dauerhaften Sterilisierung, im Gegensatz zu Ivermectin, das die Embryogenese nicht unterdrückt. Außerdem werden innerhalb von 2 Jahren bis zu 70 % der Adultwürmer abgetötet, wodurch Doxycyclin das derzeit einzige Medikament mit makrofilarizider Wirkung ist, das ohne gefährliche Nebenwirkungen (wie z. B. bei Suramin) gegeben werden kann. Doxycyclin wird in einer Dosierung von 100–200 mg/d über sechs Wochen verabreicht. Wegen der fehlenden mikrofilariziden Wirkung von Doxycyclin sollte zu einer raschen initialen Reduktion der Mikrofilarien zusätzlich auch Ivermectin (zwei Dosen; während der Doxycyclintherapie und 5–6 Monate nach deren Beginn) angewandt werden. Doxycyclin verhindert dann die Neuproduktion der MF, womit verhindert wird, dass wie bei alleiniger Ivermectintherapie die Symptome der Dermatitits nach einigen Monaten – zeitgleich mit den Mikrofilarien – wieder auftreten.

Bei Expertenkonferenzen ergaben sich Empfehlungen bezüglich der Therapie von Filariosen mit Doxycyclin, die 2003 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht wurden. Demnach eignet sich Doxycyclin zur Individualtherapie von Mikrofilarieträgern bei der Onchocerkose außerhalb der Endemiegebiete. In den Endemiegebieten selbst ist diese Therapie aber wegen der stets bestehenden Möglichkeit der Reinfektion nur in besonderen Situationen anzuwenden. Insbesondere ist sie derzeit noch kein Ersatz für die Massenchemotherapie mit mikrofilariziden Medikamenten.

Resistenz

Ivermectin zeigt eine „suboptimale Wirkung“ in manchen Regionen, in denen es seit mehr als 10 Jahren zur Massenchemotherapie eingesetzt wurde. Die molekularen Mechanismen dieses Phänomens sind derzeit noch unklar, es scheint sich um eine erhöhte MF-Produktion durch die Adultwürmer zu handeln. Doxycyclin führt in diesen Fällen zu einem Sistieren der MF-Produktion und könnte deshalb zur Bekämpfung dieses Resistenzphänomens eingesetzt werden.

Epidemiologie

Verbreitung

O. volvulus ist in Ländern im tropischen Afrika, im Jemen sowie in Mittel- und Südamerika endemisch. Etwa 95 % der Infektionen betreffen Afrika. Es wird geschätzt, dass etwa 80 Mio. Menschen dem Risiko einer Infektion ausgesetzt, etwa 37 Mio. tatsächlich infiziert und mehr als 300.000 erblindet sind. Das endemische Vorkommen hängt vom Verbreitungsgebiet der Überträger ab und umfasst Landstriche entlang der Flüsse, in den Regenwaldgebieten aber auch kleinerer Bäche, in denen sich die Larven und Puppen der Simulien entwickeln (daher Flussblindheit). Infektionshäufigkeit und -intensität, aber auch die Schwere der Erkrankung nehmen mit dem Alter zu. In hochendemischen Dörfern liegt die Prävalenz bei mehr als 90 % und die Erblindungsrate bei > 10 % (► Abb. 1).

Wirtsbereich

Der Mensch ist der einzige natürliche Endwirt (kein tierisches Reservoir!). Experimentell lassen sich Schimpansen infizieren. In Mäusen können Mikrofilarien überleben, sich aber nicht entwickeln.

Risikogruppen

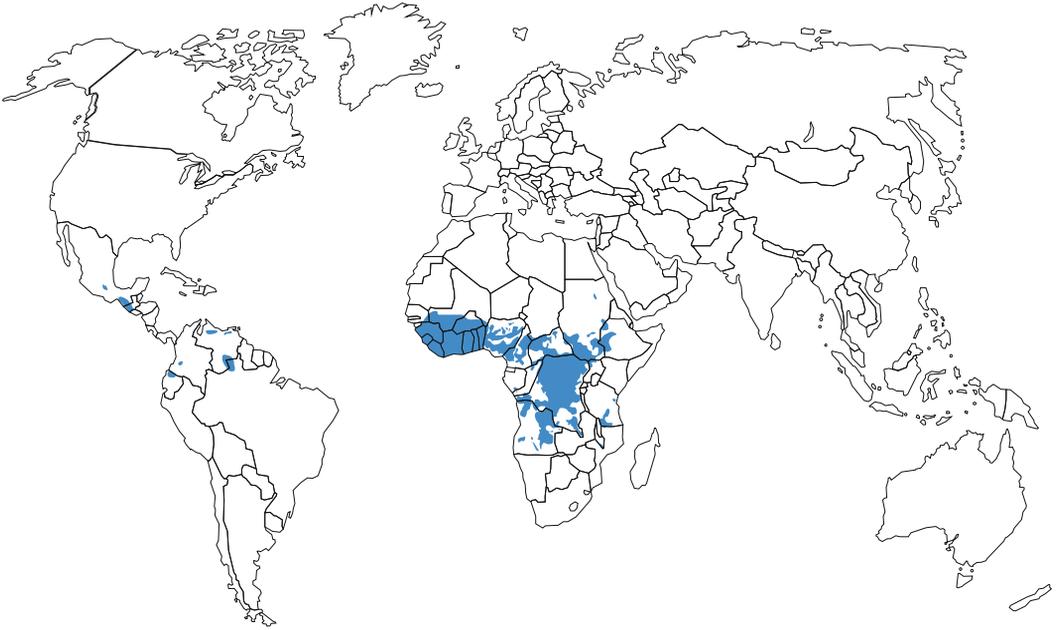
Menschen, die sich dauerhaft in den Endemiegebieten aufhalten, d. h. vor allem die in der Landwirtschaft tätige Bevölkerung, die entlang sauerstoffreicher Gewässer (Stromschnellen, Oberläufe von Flüssen, Bäche) lebt.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt ausschließlich über tagaktive weibliche Kriebelmücken der Gattung Simulium, die sich während einer Blutmahlzeit mit Hautmikrofilarien infiziert haben und bei einem späteren Stich passiv infektiöse L3 übertragen.

Prävention / Impfstoffe

Allgemeine Maßnahmen zur Vermeidung einer Infektion mit *O. volvulus* sind die Anwendung von Repellentien und das Tragen von Kleidung, die den Körper bedeckt. In den Savannengebieten West-Afrikas bestand von 1974–2002 das von der WHO geführte „Onchocerciasis Control Programme“ gegen die Überträger durch Ausbringen von Insektiziden in die Brutgewässer der Simulien sowie gegen die Erreger durch Behandlung der infizierten Menschen mit Ivermectin als Massenchemotherapie. Die Massenchemotherapie wird derzeit als „African Programme of Onchocerciasis Control“ (APOC) weitergeführt und umfasst 19 Länder auch in den Regenwaldgebieten Zentralafrikas. Ivermectin eliminiert die MF in der Haut für ca. 3–12 Monate, wodurch die Transmission reduziert wird. Es besteht aber nur geringe Wirkung auf die adulten Würmer. Auf diese Weise konnte die Onchocerkose in manchen Gebieten eliminiert werden.



■ **Abb. 1.** Verbreitungsgebiet von *Onchocerca* (Stand 2006)

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg) ist Referenzzentrum der Dt. Gesellschaft f. Hygiene u. Mikrobiologie (DGHM) für alle tropischen Erreger; als fachlich qualifiziert anzusehen sind aber sämtliche parasitologische und tropenmedizinische Institutionen.

Web-Adressen

- Sanger Center, Cambridge, UK: <http://www.sanger.ac.uk/sequencing/Onchocerca/volvulus/>
- WHO-World Health Organization: <http://www.who.int/topics/filariasis/en/>

Schlüsselliteratur

1. Boatin BA, Richards FO Jr (2006) Control of onchocerciasis. *Adv Parasitol* 61:349–394
2. Fox LM (2006) Ivermectin: uses and impact 20 years on. *Curr Opin Infect Dis* 19:588–593
3. Hoerauf A, Mand S, Büttner, DW (2003) Doxycyclin zur Chemotherapie der Filariosen: Elimination von Wolbachien, essenziellen bakteriellen Endosymbionten in den Würmern *Deutsches Ärzteblatt* 100;37:A2383–2386
4. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995). Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen. 2. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
5. Hoerauf A (2008) Filariasis: new drugs and new opportu-

nities for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Curr Opin Infect Dis* 21: 673–681.

6. Löscher T, Burchard G (Hrsg) (2010) *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Onchozerkose

- ▶ *Onchocerca volvulus*

Onychomykose

- ▶ *Fusarium*
- ▶ *Microsporium canis*
- ▶ *Microsporium gypseum*
- ▶ *Natrasia mangiferae*
- ▶ *Scopulariopsis brevicaulis*
- ▶ *Trichophyton erinacei*
- ▶ *Trichophyton interdigitale*
- ▶ *Trichophyton mentagrophytes*
- ▶ *Trichophyton rubrum*
- ▶ *Trichophyton schoenleinii*
- ▶ *Trichophyton tonsurans*
- ▶ *Trichosporon*

Opisthorchiasis

- ▶ Leberegel - *Opisthorchis*, *Clonorchis*

Optische und Elektronenmikroskopische Detektion – Erregerschnelldiagnostik, hochauflösende Lichtmikroskopie und Live-Cell-Imaging

BÖRRIES BRANDENBURG, MIRIAM V. BUJNY,
HANS R. GELDERBLOM

Visualisierung des intrazellulären Transports von Pathogenen

BÖRRIES BRANDENBURG, MIRIAM V. BUJNY

Einleitung

Die Kombination aus Zellbiologie und Mikrobiologie hat mit der Zellulären Mikrobiologie eine neue Disziplin geschaffen, deren primäres Ziel die Erforschung des Zusammenspiels von Wirt und Erregern auf der Ebene des Gewebes, der Zelle und letztlich von einzelnen Molekülen ist. Die Entschlüsselung dieser dynamischen Interaktionen erlaubt ein tiefgreifendes Verständnis von Infektionsmechanismen sowie zellulärer Logistik und bereitet damit den Weg für die Entwicklung wirkungsvoller Therapeutika.

Ob Influenzaviren, die Zellen der Atemwege infizieren, oder *Salmonella*-Bakterien, die in Epithelzellen des Dickdarms eindringen: Erreger nutzen und modifizieren im Laufe ihres Lebenszyklus körpereigene Transportwege und -mechanismen. Diese umfassen sowohl makroskopische Transportwege, wie den Blut- und Lymphkreislauf, als auch intrazelluläre Transportrouten innerhalb individueller Zellen. Als intrazellulärer Transport wird dabei die aktive und koordinierte Bewegung von Lasten zwischen zellulären Kompartimenten, den Organellen, bezeichnet. ► Abb. 1 veranschaulicht, wie Erreger mit Hilfe des Zytoskeletts entweder frei oder in Transportvesikeln eingeschlossen in die Zelle eindringen (Endozytose), sich in ihr replizieren und anschließend wieder aus der Zelle geschleust werden (Exozytose).

Das Studium dieser dynamischen Prozesse setzt Technologien voraus, die es erlauben, Infektionen in Raum und Zeit in größtmöglichem Detail darzustellen. Moderne fluoreszenzmikroskopische Methoden bieten die Möglichkeit, Lebenszyklen von Erregern in lebenden Wirtszellen mit hoher Präzision und in Echtzeit zu beobachten. Die technischen Grundlagen, Materialien und Anwendungen dieser Technologien sollen in diesem Essay erläutert werden.

Methodenübersicht

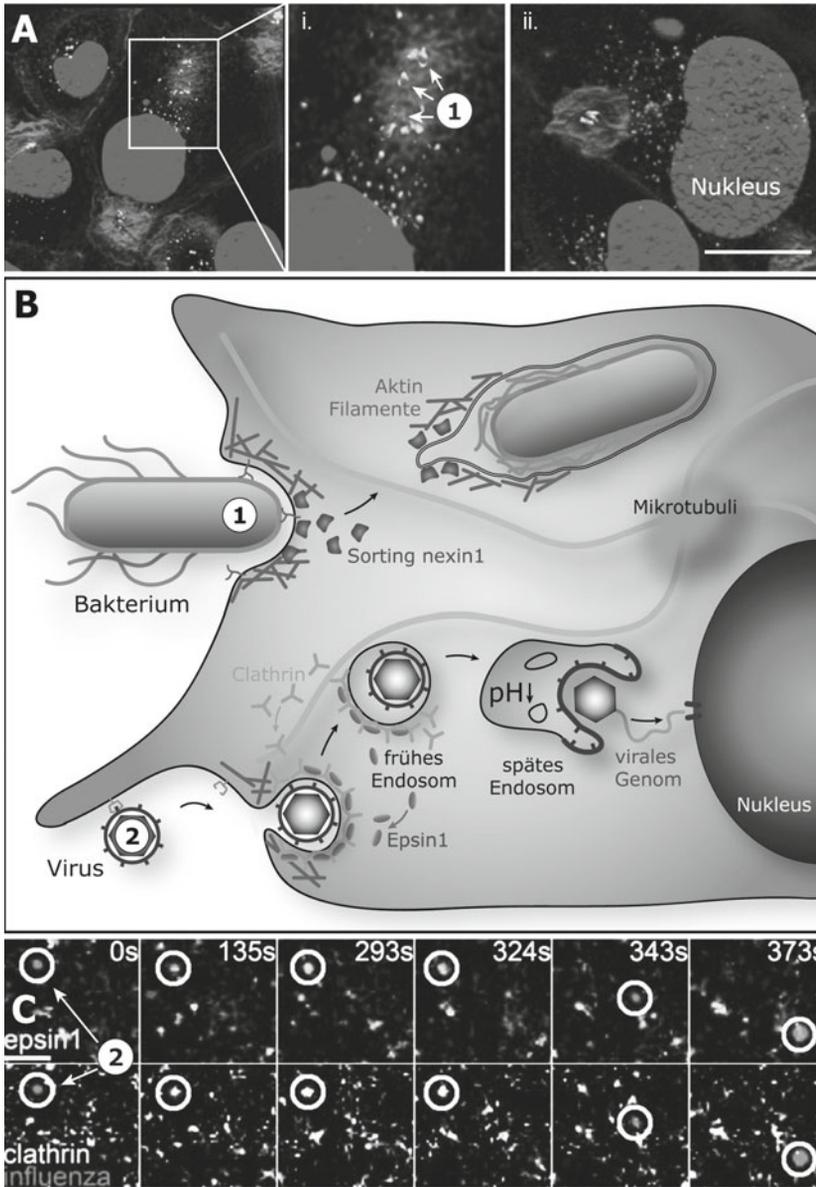
Zur Visualisierung der Wechselwirkung von Wirt und Erreger können je nach spezifischer Fragestellung sowohl Licht- als auch Elektronenmikroskopie (EM) eingesetzt werden. EM wird traditionell dort bevor-

zugt, wo hohes räumliches Auflösungsvermögen von wenigen Nanometern benötigt wird, um Strukturen sichtbar zu machen (► Elektronenmikroskopie). Die technischen Modalitäten (Wasserfreiheit und Vakuum), sowie die nötigen Fixierungsschritte des Präparats unterbinden prinzipiell jedoch eine dynamische Visualisierung. Lichtmikroskopie im Allgemeinen und Fluoreszenztechniken im Speziellen bieten hier die Möglichkeit der dynamischen, multifarbig- und minimal invasiven Visualisierung. So können in lebenden Zellen mit Hilfe von verschiedenfarbigen Fluorophoren mehrere Strukturen gleichzeitig sichtbar gemacht oder durch genetisch kodierte Fluoreszenzproteine Zielstrukturen mit hoher Spezifität markiert und verfolgt werden. Im Folgenden sollen zunächst die Eigenschaften verschiedener Fluoreszenzproben und deren Vor- und Nachteile besprochen werden. Weiterhin werden der technische Aufbau und spezielle Anwendungsbeispiele erläutert.

Fluorophore

Die Schlüssel zum Erfolg der Fluoreszenzmikroskopie sind neben hochwertigen optischen Instrumenten und komplexer Analysesoftware vor allem die Fluorophore, mit denen verschiedene molekulare Ziele parallel und in vier Dimensionen (Raum und Zeit) detektiert werden können. Wie aus ► Tab. 1 hervorgeht, sind mittlerweile Fluoreszenzproben für den gesamten Spektralbereich (350–800 nm) entwickelt worden. Sie werden in fluoreszierende Proteine, Fluoreszenzfarbstoffe und fluoreszierende Nanopartikel gruppiert. Ihnen gemeinsam ist der Funktionsmechanismus: die Fluoreszenzanregung erfolgt durch die Absorption von Photonen des Lichts einer bestimmten Wellenlänge, die das Molekül in einen angeregten Elektronenzustand versetzen; dieser Anregung folgt dann – durch den Übergang des Elektronensystems in einen Zustand niedrigerer Energie – die Emission von Licht längerer Wellenlänge.

Bei der Wahl des geeigneten Fluorophors spielen mehrere Faktoren eine Rolle: 1) Spektralbereich: die Absorptions- und Emissionswellenlängen sind nicht nur entscheidend für den technischen Aufbau des Experiments (Lichtquelle und optische Bauteile), sondern ermöglichen bei Vermeidung von spektraler Überlappung auch die Nutzung verschiedener Fluorophore in einem Mehrfarben-Experiment (► Abb. 1). 2) Intensität: die Helligkeit eines Fluorophors ist entscheidend für die erfolgreiche Detektion. Intensität ist das Produkt aus dem Absorptionsvermögen (Extinktionskoeffizient) und der Anzahl an Lichtquanten, die ein einzelnes Molekül nach Anregung abzugeben vermag. Je größer die Intensität, umso größer theoretisch der zu erzielende Kontrast. 3) Photostabilität: diese beschreibt die Anzahl der Anregungszyklen (als Intensitätsverlust über die Zeit), die ein Fluorophor unbeschadet durchlaufen kann und bestimmt somit die maximale



■ **Abb. 1.** Beispiele für den zellulären Transport von Pathogenen. A) *Salmonella*-Bakterien (1, Blau) rekrutieren beim Eindringen in die Zelle das GFP-markierte Zellprotein Sorting Nexin-1 (Grün) und induzieren die Veränderung des kortikalen Aktin-Zytoskeletts (Rot), Größenstandard = 10 µm. Quelle: Bujny et al. 2008; reproduziert mit Genehmigung des Journal of Cell Science. B) Schematische Darstellung einer eukaryotischen Zelle, die mit *Salmonella*-Bakterien (1) und Influenzaviren (2) infiziert ist. C) Einzelbilder eines Lebendzell-Infektionsfilms mit Influenzaviren (2, Rot). Mit fortschreitender Zeit (Sekunden) rekrutiert der eindringende Virus das mit Fluoreszenzprotein (FP) fusionierte Zellprotein Epsin-1 (Grün, obere Bildreihe) sowie das FP-markierte Clathrin (Cyan, untere Bildreihe); der Virus wird anschließend ins Innere der Zelle transportiert und löst sich dabei von der Clathrin- sowie Epsinhülle und fusioniert schließlich mit endosomalen Membranen im Zellinnern, was zu einer Verstärkung des Signals führt („*dequenching*“, letztes Bild). Größenstandard = 2.5 µm (Quelle: Chen und Zhuang 2008, mit freundlicher Genehmigung des Verlags. Eine farbige Version der Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4).

Tab. 1. Eigenschaften ausgewählter Fluorophore

Name	Gruppe ¹	Abs/Em (nm) ²	Kommentar
DAPI	FF	345/455	DNA/RNA, Zellkernfärbung; oder Hoechst 33258 und 33342
Qdot 565	NP	405/565	Bei gleicher Absorption emittieren Qdots verschieden: je größer, um so mehr rot-verschoben (langwelliger); Hersteller: Life Technologies
Qdot 800	NP	405/800	Hersteller: Life Technologies
AmCyan1 (Zyan)	FP	433/475	Hersteller: Clontech
eGFP (Grün)	FP	488/507	Alternativ dazu Emerald oder AcGFP1 = heller und fotostabiler
Fluorescein	FF	494/521	pH-abhängige Absorption und Emission (pH5–9)
Alexa Fluor 488	FF	499/520	Hersteller: Life Technologies
Calcium Green-2	FF	503/536	100-fach intensiver, wenn Kalziumionen gebunden sind
eYFP (Gelb)	FP	514/527	Schwaches Dimer
Syto82	FF	540/560	Interkaliert spezifisch in RNA Sekundärstrukturen
Cy3B	FF	558/572	Hersteller: GE Healthcare
tdTomato (Rot)	FP	554/581	Tandem Dimer (td), sehr hell; Hersteller: Clontech
mCherry	FP	587/610	Monomer (m), reift sehr schnell; Hersteller: Clontech
DiD	FF	644/665	Lipophiles Carbocyanine für Membranfärbung
Atto 647N	FF	644/669	Hersteller: Atto-Tec
DyLight 800	FF	777/794	Hersteller: Thermo Fischer

¹ FP = fluoreszierendes Protein, FF = Fluoreszenzfarbstoffe, NP = Nanopartikel;

² Wellenlängen der Absorption und Emission; Quelle: <http://flowcyt.salk.edu/fluo.html>.

Dauer eines Experiments. Die Zerstörung eines Fluorophors, die oft durch die Reaktion mit Sauerstoffradikalen verursacht wird und den Verlust der Fluoreszenz zur Folge hat, wird als Fluoreszenzlöschung (*photobleaching*) bezeichnet.

Die Eigenschaften von Fluorophoren, wie beispielsweise die Absorptions- und Emissionswellenlänge, die Intensität und die Photostabilität, können durch die Nähe zu Proteinen oder anderen Fluorophoren, sowie die Konzentration von Protonen (pH-Wert), Ionen oder Sauerstoff beeinflusst werden. Die Lebenszeit von Fluorophoren kann dabei durch Reduktion von Sauerstoffradikalen mittels Sauerstoff-bindender Systeme (*oxygen scavenging systems*) drastisch erhöht werden. Die Sensitivität einzelner Fluorophore ihrer unmittelbaren Umgebung gegenüber kann zudem gezielt

ausgenutzt werden, um in lebenden Zellen den pH Wert (pH-sensitive Fluorophore) oder die Konzentration einzelner Ionen (z. B. Ca^{2+} , Cl^-) sichtbar zu machen. Auch die unmittelbare räumliche Nähe zu anderen Fluoreszenzmolekülen kann elegant in funktionellen Experimenten genutzt werden: zum einen kann die durch Nähe induzierte Fluoreszenzunterdrückung (*self-quenching*) zur Untersuchung viraler Fusion mit endosomalen Strukturen dienen (Chen und Zhuang 2008); zum anderen kann ein Energietransfer zwischen eng benachbarten Molekülen als Hinweis für die direkte Interaktion zweier Moleküle gedeutet werden (siehe auch Förster – Resonanzenergietransfer, FRET). Beispiele dazu werden im Folgenden erläutert.

1. Fluoreszierende Proteine

Die Entdeckung und Nutzung von fluoreszierenden Proteinen (FP) haben die Methoden und Erkenntnisse der Zellbiologie revolutioniert (Nobelpreis in Chemie 2008 für Shimomura, Chalfie and Tsien); sie haben ihren Ursprung im grün-fluoreszierenden Protein (GFP), welches 1962 aus der Qualle *Aequorea victoria* isoliert wurde. Seither wurden zahlreiche weitere Varianten aus verschiedenen Organismen beschrieben und die Palette des Weiteren durch gezielte Mutationen der ursprünglichen FP bereichert. Die Struktur des GFP-Molekül gleicht einem 3×4 nm großen Fass (~ 27 kDa) mit einer zentralen Helix, die den aus drei Aminosäuren bestehenden fluoreszierenden Chromophor enthält. FP können genetisch mit Proteinen der Wirtszelle oder eines Erregers kombiniert und in Zellen exprimiert werden. Die räumliche und zeitliche Verteilung von fluoreszenzmarkierten Proteinen kann so direkt in lebenden Zellen, Geweben oder Organismen beobachtet werden. Durch die Kombination von FP mit unterschiedlichen Absorptions- und Emissionsspektren können Kollokalisierungen von Wirtspoteinen und Erregern untersucht werden und molekulare Interaktionsstudien, zum Beispiel mittels FRET, durchgeführt werden. Die Palette der Anwendungen wird durch irreversible und reversibel photoaktivierbare und photokonvertierbare FP abgerundet (Huang et al. 2009). Durch Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge können diese FP entweder zwischen einem fluoreszierenden und einem nicht-fluoreszierenden Zustand umgeschaltet werden, oder die Wellenlänge des emittierten Lichtes kann ins Rot verschoben werden. Experimentell kann mit Hilfe solcher FP beispielsweise die Dynamik einzelner Proteine untersucht werden: dabei kann eine Population von Proteinen in einem bestimmten Teil der lebenden Zelle entsprechend aktiviert oder konvertiert werden und anschließend spezifisch orts- und zeitaufgelöst verfolgt werden. Eine weitere Anwendung für diese Art der FP ist die hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie jenseits der Abbe'schen Beugungsgrenze, die auch als „Nanoskopie“ bezeichnet wird (► Hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie).

2. Fluoreszenzfarbstoffe

Im Allgemeinen sind organische Fluoreszenzfarbstoffe (FF) heterozyklische, planare und konjugierte Molekülsysteme, deren delokalisierte π -Elektronen abhängig von der Molekülstruktur und Umgebung durch Licht einer bestimmten Wellenlänge angeregt werden können. Verglichen mit FP sind organische Fluophore nicht nur kleiner (< 2 nm), sondern besitzen auch generell höhere Extinktionskoeffizienten, d. h. größere Helligkeit und Quantenausbeute. Sie eignen sich daher besonders, um Antikörper, Lipide oder Erreger direkt zu markieren. Eine Fülle von FFs unterschiedlichster Spezifikationen ist kommerziell erhält-

lich, und die Bandbreite erstreckt sich über den gesamten Spektralbereich (siehe ausgewählte Beispiele in ► Tab. 1. Da mit FF markierte Antikörper nicht zellpermeabel sind, ist die spezifische Anfärbung von Epitopen innerhalb von lebenden Zellen nicht trivial. Einen Ausweg stellt die Entwicklung zellpermeabler FF und ihre enzymatischen Kopplung an genetisch minimal veränderte Zielproteine dar (Fernández-Suárez et al. 2008).

3. Fluoreszierende Nanopartikel

Fluoreszierende Quantenpunkte (auch Halbleiter-Nanopartikel oder *quantum dots*, QD, genannt) bieten sich durch ihre einzigartigen photophysikalischen Eigenschaften als langlebige und hochempfindliche Markierungen in der Fluoreszenzmikroskopie an. Charakteristisch für QD sind hohe Quantenausbeuten, extrem hohe Photostabilität und ein größenabhängiges Emissionsspektrum. Letztere Eigenschaft ermöglicht es, QD mit unterschiedlicher Fluoreszenz aus demselben Material durch Variation des Durchmessers anzufertigen. Anders als bei FP und FF, deren Anregung in einem engen Spektralbereich erfolgen muss, zeichnen sich QD durch breite Absorptionsbanden aus. QD unterschiedlicher Größe lassen sich daher parallel mit einer gemeinsamen Wellenlänge anregen, können dann aber aufgrund unterschiedlicher Emissionswellenlängen spektral voneinander getrennt werden. Nachteilig wirken sich ihr vergleichsweise großer Durchmesser (> 10 nm) und die zelltoxischen Eigenschaften aus; letztere können durch das Umhüllen der QD mit biokompatiblen Oberflächen verhindert werden.

Strategien zur Fluoreszenzmarkierung von Erregern und zellulären Strukturen

1. Immunofluoreszenz

Zur Detektion von Erregern in fixierten Geweben und Zellen eignen sich die direkte und indirekte Immunfluoreszenz (IF). Bei direkter Detektion werden spezifische, fluoreszenzmarkierte primäre Antikörper, die virale oder bakterielle Proteine beziehungsweise zelluläre Strukturen erkennen, eingesetzt. Neben Antikörpern werden häufig auch fluoreszenzmarkierte Markermoleküle eingesetzt, die spezifisch für bestimmte biologische Strukturen sind: für Nukleinsäuren (wie z. B. in Zellkernen, aber auch Erregern) DAPI oder Hoechst-Farbstoffe (► Tab. 1); für aktinreiche Strukturen fluoreszenzmarkiertes Phalloidin; für Mitochondrien z. B. Rhodamine, TMR, MitoTracker[®]; für das Endoplasmatische Retikulum z. B. DiOC₆, Dapoxyl[™]-Farbstoffe oder Glibenclamid-BODIPY[™] und für Membranen z. B. die Carbocyanine DiI, DiO, DiD, DiR oder Octadecylrhodamine B (R18). Bei der indirekten Detektion werden dagegen unmarkierte primäre Antikörper eingesetzt, jedoch in einem zweiten Schritt fluoreszenzmarkierte sekundäre Antikörper

gegen den primären Antikörper verwendet. Da ein primärer Antikörper je nach Subtyp zwei oder mehrere sekundäre Antikörper binden kann, wird mit dieser Fluoreszenzmethode eine Signalverstärkung und größere experimentelle Flexibilität erreicht.

Im Rahmen der Immunmarkierung werden Gewebe oder Zellen in der Regel zunächst fixiert (z. B. durch Zugabe von Paraformaldehyd, Glutaraldehyd, Methanol oder Aceton). Dieser Schritt immobilisiert Proteine und führt zur Konservierung des Präparates. Da Antikörper nicht zellpermeabel sind, müssen für die Detektion von intrazellulären Epitopen die zellulären Membranen gegebenenfalls mittels Detergenzien (z. B. Triton X100, NP40, Tween 20) oder Methanol für wenige Minuten permeabilisiert werden. Um die spezifische Bindung von Antikörpern zu garantieren, werden anschließend unspezifische Bindungsstellen durch die Inkubation in tierischem Serum abgesättigt. Danach erfolgt die Inkubation mit primären und gegebenenfalls sekundären Antikörpern, der jeweils mehrere Waschschriffe folgen. Die Fixierungsbedingungen, Detergenzwahl, Art des Serums und Länge der Antikörperinkubation sind hierbei die wichtigsten Optimierungsfaktoren für eine erfolgreiche Detektion. Für optimale Resultate ist es ratsam, dem Einbettungsmedium oder Puffer ein Anti-Verbleichungsmittel zuzusetzen (Glukose-Oxidase/Katalase-Systeme, Anti-Oxidanzien wie DABCO, etc.).

Mit Hilfe der Immunofluoreszenz lassen sich Erreger und zelluläre Strukturen gleichzeitig visualisieren und so Rückschlüsse auf ihre Funktion und potentielle Interaktion ziehen. Jedoch ist bei der Interpretation von Kolokalisationsdaten Vorsicht geboten, da das Auflösungsvermögen in der konventionellen Fluoreszenzmikroskopie auf etwa 250 nm in der lateralen bzw. 500 nm in der axialen Ebene begrenzt ist (► Auflösungsvermögen): wird beispielsweise die Kolokalisation von Viren mit Endozytosevesikeln beobachtet, so kann es bei der großen Anzahl von Vesikeln innerhalb der Zelle zu zufälligen Überlagerungen der verschiedenen Signale innerhalb des zu erreichenden Auflösungsvermögens kommen. Hier bieten sich die hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie oder fluoreszenzbasierte Interaktionsstudien wie FRET oder bimolekulare fluoreszierende Komplementation an (► Nachweis molekularer Interaktionen). Neben der fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung ist es weiterhin ratsam, biochemische Nachweise der direkten Interaktion von Erregern mit spezifischen zellulären Strukturen (z. B. durch Koimmunopräzipitation) zu erbringen.

2. Lebendzellmikroskopie

Transportprozesse in lebenden Zellen lassen sich bereits mittels Differenzialinterferenzkontrast (DIC) in der Durchlichtmikroskopie in Echtzeit beobachten – beispielsweise die zelluläre Aufnahme von Bakterien

durch Phagozytose. Dabei gibt der Bildkontrast des Präparates, der durch die lokale Änderung des Brechungsindex der Probe entsteht, in Aufsichtgeometrie die Änderungen der Oberflächenmorphologie wieder, während im Durchlicht Einzelheiten im Zellinneren erkennbar werden. Viele Fragestellungen erfordern jedoch eine höhere molekulare Sensitivität und Spezifität, um das dynamische Zusammenspiel von Erregern mit zellulären Strukturen, z. B. Endozytosevesikeln, oder gar einzelnen Molekülen sichtbar zu machen. Dabei spielen FP eine entscheidende Rolle: durch genetische Manipulation wird dabei die DNA des zellulären oder pathogenen Zielproteins mit der des Fluoreszenzproteins verknüpft. Ziel ist dabei, möglichst viele FP-markierte Proteine im Erreger oder der Zelle anstelle des nativen, unmarkierten Proteins zu exprimieren, ohne jedoch die jeweilige Funktion zu beeinträchtigen. So konnte beispielsweise Sorting Nexin-1 (SNX1), ein Wirtszellprotein, das an Phosphoinositide bindet und am endosomalen Transport beteiligt ist, mit GFP fusioniert werden und erstmals seine rapide und transiente Translokation zu den Bindungsstellen eindringender *Salmonella*-Bakterien in Echtzeit beobachtet werden (Bujny et al. 2008) (► Abb. 1).

Eine Alternative zu FP sind FF (Fluoreszenzfarbstoffe) oder NP (Nanopartikel), die eine Direktmarkierung erlauben. Organische FF werden dabei entweder unspezifisch an Aminosäurereste gekoppelt oder in Nucleinsäuren und Membranen eingebunden. Alexa Fluor[®]-, Cy- oder Atto-FF können über ihre reaktiven Seitengruppen an freie Aminogruppen oder Carboxylgruppen der Zielproteine gekoppelt werden. Auf diesem Wege wurden z. B. Kapside von Polioviren mit Cy5 markiert und beim Eindringen in die Zellen beobachtet (Vaughan et al. 2009). Weiterhin ermöglicht die „Click-Chemie“ die Kopplung von FF an freie Azidgruppen. Zellpermeable und nukleinsäureaffine FF, wie Syto82, können dagegen während der Virusreplikation den infizierten Zellen zugeführt werden und so in den später isolierten Viren das Genom spezifisch markieren (Brandenburg et al. 2007). Phospholipide in biologischen Membranen lassen sich ebenfalls mit organischen FF in lebenden Zellen markieren: Die lipophilen Carbocyanine DiI, DiO, DiD, DiR oder lipophile Kationen wie R18 sind in Wasser nur schwach fluoreszierend, jedoch erhöht sich ihre Fluoreszenz und Photostabilität nach Membranintegration drastisch. Eine hohe lokale Konzentration von Farbstoffmolekülen in der Lipidhülle von Viren führt jedoch zu wesentlich reduzierter Fluoreszenz (*self-quenching*). Dieser Effekt wird elegant beim Studium viraler Fusion mit zellulären Membranen oder Vesikeln genutzt (► Abb. 1) (Chen et al. 2008): führt der herabgesetzte pH in späten Endosomen zur Fusion mit Influenzaviren, so kann ein signifikanter Anstieg der Fluoreszenzintensität der nun frei in die Endosomenmembran diffundierenden DiD-Moleküle beobachtet werden.

Dieses *Quenching-dequenching*-Phänomen wird auch in Versuchen eingesetzt, in denen die hemmende Wirkung von Inhibitoren wie Antikörpern oder Peptiden auf die Fusionsmaschinerie von Viren untersucht wird.

Bei Lebendzellmikroskopie-Experimenten sind optimale physiologische Bedingungen und die damit zusammenhängende Systemstabilität entscheidend. Da der Umgebungssauerstoff eine Ansäuerung der Proben verursacht, werden gepufferte CO₂-unabhängige Medien oder bei längeren Inkubationen CO₂-begaste Kammern eingesetzt. Die optimale Temperaturregung ist nicht nur für Zelle und Erreger wichtig, sondern sorgt auch für minimale Objektdrift. In Aufbauten mit motorisierten Objektischen kann zudem ein automatisiertes *Focus-lock*-System eingebaut werden, um das Objekt im Fokus zu halten. Um die Lebenszeit der Fluorophore zu verlängern, sollten *oxygen quencher* (z. B. Glukose-Oxidase/Katalase-Systeme) in geringen Mengen (~ 1 %) zugesetzt werden.

Letztlich bleibt zu erwähnen, dass alle hier beschriebenen Experimente und technischen Aufbauten leistungsfähige Computersysteme mit großem Speichervolumen und integrierten Softwarelösungen verlangen. Die zur Bildbearbeitung und Bildanalyse verwendeten Algorithmen und Software haben in den letzten Jahren dramatisch an Komplexität, aber auch Anwenderfreundlichkeit gewonnen. Neben dem eigenständigen Programmieren stehen dem Anwender nun auch eine Reihe von *Open-Source*-Programmen (z. B. ImageJ, <http://rsbweb.nih.gov/ij>) und kommerzielle Lösungen (z. B. MetaMorph, <http://www.moleculardevices.com/pages/software/metamorph.html>) zur Verfügung.

3. Nachweis molekularer Interaktionen (FRET und FP-Komplementation)

Beim Förster-Resonanzenergietransfer (FRET) wird die Energie eines angeregten Farbstoffmoleküls (Donor, z. B. das blaugrün fluoreszierende Protein AcGFP1 gekoppelt an Zielprotein A) nicht als Emissionsstrahlung abgegeben, sondern auf ein benachbartes Molekül (Akzeptor, z. B. das rotfluoreszierende Protein mCherry gekoppelt an Zielprotein B) übertragen und dieses zur Emission angeregt. Um eine Energieübertragung zu ermöglichen, muss das Emissionsspektrum des Donors mit dem Absorptionsspektrum des Akzeptors überlappen. Da die Intensität stark vom Abstand von Donor und Akzeptor abhängt (< 10 nm), lassen sich mit FRET molekulare Interaktionen im Nanometerbereich untersuchen und direkte Wechselwirkungen nachweisen. Eine Alternative zu FRET ist der **bimolekulare fluoreszierende Komplementationsansatz**, bei dem ausgenutzt wird, dass sich FP genetisch in zwei nicht-fluoreszierende Fragmente zerteilen lassen. Werden diese Fragmente nun jeweils genetisch an ein Zielprotein X beziehungsweise Y gekoppelt, und kommen die Fragmente in Folge der Interak-

tion von X mit Y in räumliche Nähe, so kann daraus ein funktionsfähiger FP-Reporter regeneriert werden, dessen Fluoreszenzintensität als ein Maß der Interaktionsstärke und -dauer betrachtet werden kann.

Physikalische Grundlagen und technischer Aufbau

Auflösungsvermögen

Unter dem Begriff Auflösungsvermögen versteht man den kleinsten noch wahrnehmbaren Abstand zwischen zwei punktförmigen Objekten, bevor sie zu einem einzigen Punkt verschwimmen. Die in optischen Instrumenten erreichbare Auflösung ist zwar auch abhängig vom Aufbau und den Komponenten, beispielsweise der Qualität des Objektivs, sie ist jedoch primär begrenzt durch Lichtbeugung (an Objektiven und Spalten) und beträgt etwa eine halbe Wellenlänge des verwendeten Lichts (200–250 nm in X, Y und 500–800 nm in Z). Mathematisch wird das Auflösungsvermögen von Mikroskopen durch die Abbe'sche Sinusbedingung der Abbildung beschrieben: $d = \lambda/2n \times \sin \alpha$ oder $d_{\min} = \lambda/2NA$ (wobei λ = Wellenlänge des Lichts, n = Brechungsindex des Mediums, α = halber Öffnungswinkel des Objektivs, und NA = numerische Apertur, das Fokusvermögen des Objektivs). Das zu beobachtende Profil eines Lichtpunktes nach Beugung definiert die Punktspreizfunktion (*point spread function*, PSF) des Mikroskops und ist im Falle eines Fluoreszenzmoleküls durch eine Gauß-Funktion (Normalverteilung) beschreibbar. Die Breite der PSF an ihrem Halbmaximalpunkt entspricht der erreichbaren Auflösung des Systems. Je kleiner dieser Wert, desto besser ist die Auflösung eines Mikroskops. Zwei separate, fluoreszierende Moleküle mit überlappenden PSFs, die näher aneinander liegen als die Breite der PSF, sind schwer oder unmöglich als separat wahrnehmbar.

Technischer Aufbau eines Lichtmikroskops

Mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskops können Signale von Fluoreszenzmolekülen in einem bestimmten Probenvolumen räumlich und zeitlich erfasst und dargestellt werden. Je nach Art der Fokussierung des Anregungslichts in der Probe unterscheidet man Weitfeld-, Konfokal- und TIRF-Mikroskopie (► Abb. 2). Als Lichtquellen werden meist Metaldampflampen oder Laser eingesetzt. Erstere (z. B. Quecksilberdampflampen) emittieren Licht im gesamten sichtbaren Spektrum, aber auch im Ultraviolettbereich. Entsprechend der verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe wird die Emissionswellenlänge dabei mit Hilfe von optischen Filtern auf wenige Nanometer beschränkt. Demgegenüber bieten Laser per Definition ein sehr enges Frequenzspektrum und weitere Vorteile wie die höhere Strahlungsenergie pro Flächeneinheit, die Kohärenzlänge und Parallelität der Strahlung. Das Anregungslicht wird von einem Strahlteiler reflektiert und durch das Objektiv in der Probe fokussiert. Die nach Fluor-

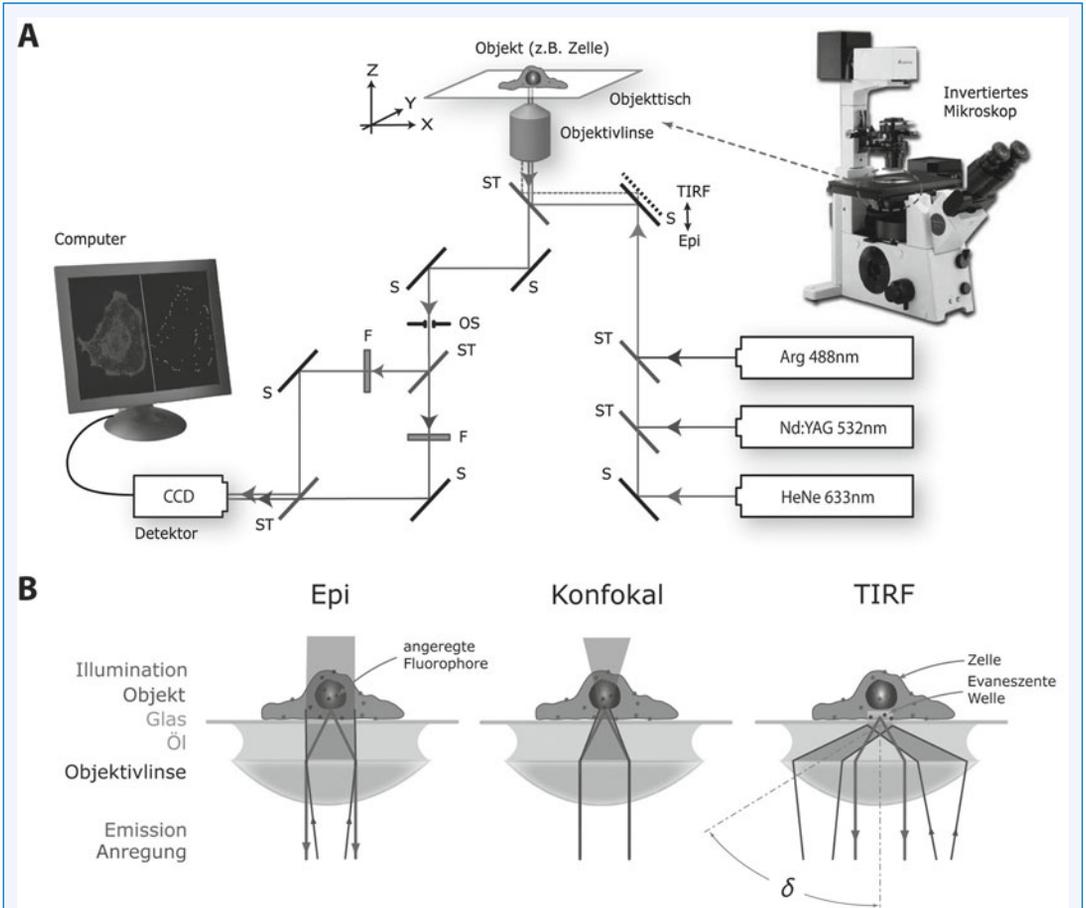


Abb. 2. Technischer Aufbau eines Lichtmikroskops. A) Schematischer Mikroskopaufbau. Laserlicht verschiedener Wellenlänge wird mittels Spiegeln (S) oder Strahlenteilern (ST) zum Objektiv geleitet. Das rotverschobene Fluoreszenzsignal der in der Probe (Zelle) angeregten Fluophore wird vom Objektiv wieder eingefangen und zum Detektor geleitet. Werden mehrere Signale gleichzeitig detektiert, so können diese durch Strahlenteiler und optische Filter (F) getrennt und auf unterschiedliche Hälften des Detektors projiziert werden. Die Verteilung der Fluoreszenzintensitäten wird vom Computer als Bilder wiedergegeben. B) Vergrößerte Detaildarstellung des Strahlengangs zum Präparat zwecks Illustration verschiedener Illuminationstechniken: Epifluoreszenz (Auflichtmikroskopie), konfokal, TIRF (Interne Totalreflexionsfluoreszenz). (Eine farbige Version der Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

reszenzanregung der Probe gleichmäßig in alle Raumrichtungen abgegebene Strahlung kann zum Teil durch das Objektiv wieder eingefangen werden. Dabei gilt: je höher die numerische Apertur (NA) des Objektivs, desto größer der Teil des eingefangenen Lichts. Diese spektral verschobene Strahlung kann anschließend den Strahlteiler ungehindert passieren und gelangt so zum Detektor, der die Intensitäten an verschiedenen Orten in der Probe misst. Als Detektoren werden entweder empfindliche *charge-coupled device* (CCD) Kameras, die schnell Aufnahmen von großen Untersuchungsbereichen ermöglichen, oder Photoelektronen-

vervielfachungsröhren (*photomultiplier tubes*, PMTs) verwendet, die in einem breiteren Spektralbereich hochempfindliche Bildrekonstruktionen ermöglichen. Da PMTs als Punktdetektoren funktionieren, muss der Laser über die Probe gescannt werden; PMTs kommen vor allem in der konfokalen *Laser-Scanning-Mikroskopie* (CLSM) zur Anwendung. In allen Fällen werden die detektierten Fluoreszenzintensitäten letztlich im Bild durch verschiedene Graustufen dargestellt, denen anschließend zur Unterscheidung eine beliebige Farbe zugewiesen werden kann. Bei der **Weitfeldfluoreszenzmikroskopie** (auch Epi-

fluoreszenzmikroskopie) wird die Probe großflächig (10–100 μm Durchmesser) beleuchtet. Sie erlaubt, dynamische Prozesse mit geringer Fluoreszenzintensität vor allem in lebenden Zellen schnell und weiträumig zu erfassen. Da sich hierbei das Anregungslicht weiträumig über die Probe verteilt, wird die lokale Schädigung der Probe durch intensive Strahlung minimiert. Nachteilig wirkt sich die weiträumige Fluoreszenzanregung außerhalb der Fokusebene aus: Je höher der Fluoreszenzanteil aus Schichten über oder unter der Fokusebene, desto unschärfer wird das Bild. Die Weitfeldmikroskopie eignet sich daher besonders für dünne Proben oder diskret verteilte Fluorophore.

Verglichen mit der Weitfeldmikroskopie erreicht die **konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie (LSM)** eine höhere Auflösung besonders in z-Richtung (entlang der optischen Achse) bis zu etwa 450 nm. Diese Verbesserung wird vor allem durch Lochblenden oder Schlitze erreicht, die in einer Zwischenbildebene platziert werden und damit Signale der Ebenen über und unter der eigentlichen Bildebene ausschließen. Detektiert wird hier entweder mittels CCDs (Linien-Scanning), meist jedoch durch PMTs (Punkt-Scanning), wobei die Probe Punkt für Punkt mittels beweglicher Spiegel abgerastert und die Fluoreszenzintensität an jedem Punkt gemessen wird. Eine dritte Detektionsvariante findet in *spinning-disk* konfokalen Mikroskopen Anwendung: Hier wird das Laserlicht mittels sich drehender Scheiben, die mit Tausenden spiralförmig angeordneter Lochblenden und korrespondierenden Mikrolinsen besetzt ist, auf die Probe geleitet. Diese Methode zeichnet sich durch hohe Bildraten aus und ist daher besonders für die 3D-Lebendzell-Mikroskopie geeignet.

Die **Interne Totalreflexionsfluoreszenz-Mikroskopie (TIRF, total internal reflection fluorescence)** ist eine Weitfeldtechnik, bei der Strukturen untersucht werden können die nicht weiter als etwa 200 nm vom Objektträger (in der Regel Deckglas) entfernt sind (► Abb. 2). Durch das seitwärtige Verschieben des Strahlengangs beim Eingang in das Objektiv (gestrichelte Linie in ► Abb. 2A) tritt das Licht in einem flachen Winkel (δ) wieder aus und wird fast vollständig am Deckglas reflektiert. Nur ein geringer Teil der Anregungswellen dringt in die Probe ein, wird aber mit zunehmendem Weg immer stärker abgeschwächt (maximal etwa 200 nm, sog. evaneszente Welle). Da so nur wenige Moleküle zur Fluoreszenz angeregt werden, ergibt sich bei stark abgeschwächtem fluoreszierendem Hintergrund ein deutlich höherer Kontrast. TIRF-Mikroskopie wird vor allem zur Untersuchung von Prozessen an der Deckglas-zugewandten Unterseite adhärenter Zellen (z. B. Rezeptorinternalisierung) oder molekularen Interaktionen (z. B. FRET) eingesetzt.

Hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie

Die konventionelle, linsenbasierte Lichtmikroskopie stößt durch die Gesetze der Physik an die Grenze des Auflösbaren, wenn zwei Signale oder Objekte dichter als etwa 200–250 nm aneinander liegen. In der Regel sind Infektionserreger und ihre beobachtenden intrazellulären Transportprozesse jedoch um ein Vielfaches kleiner; sie wurden in der Vergangenheit daher oftmals mittels EM visualisiert. Bei hervorragendem Auflösungsvermögen in drei Dimensionen und ihrem „offenem Blick“ (viele Strukturen gleichzeitig sichtbar) lässt die EM zwar statistische, jedoch keine dynamische Beobachtungen zu. In den letzten Jahren wurden mehrere lichtmikroskopische Methoden entwickelt, die mit ihrem Auflösungsvermögen etwa 100-fach unter der klassischen Abbe'schen Auflösungsgrenze liegen. Erwähnenswert sind zum einen **4Pi** und **STED** (*stimulated emission depletion*, oder stimulierte Emissionslöschung), zum anderen **STORM/(F)PALM** (*stochastic optical reconstruction microscopy*, oder stochastische lichtmikroskopische Rekonstruktionsmikroskopie und (*fluorescence*) *photoactivation localization microscopy*, oder Photolokalisationsmikroskopie) (Huang et al. 2009). Diese Methoden und ihr Potential sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

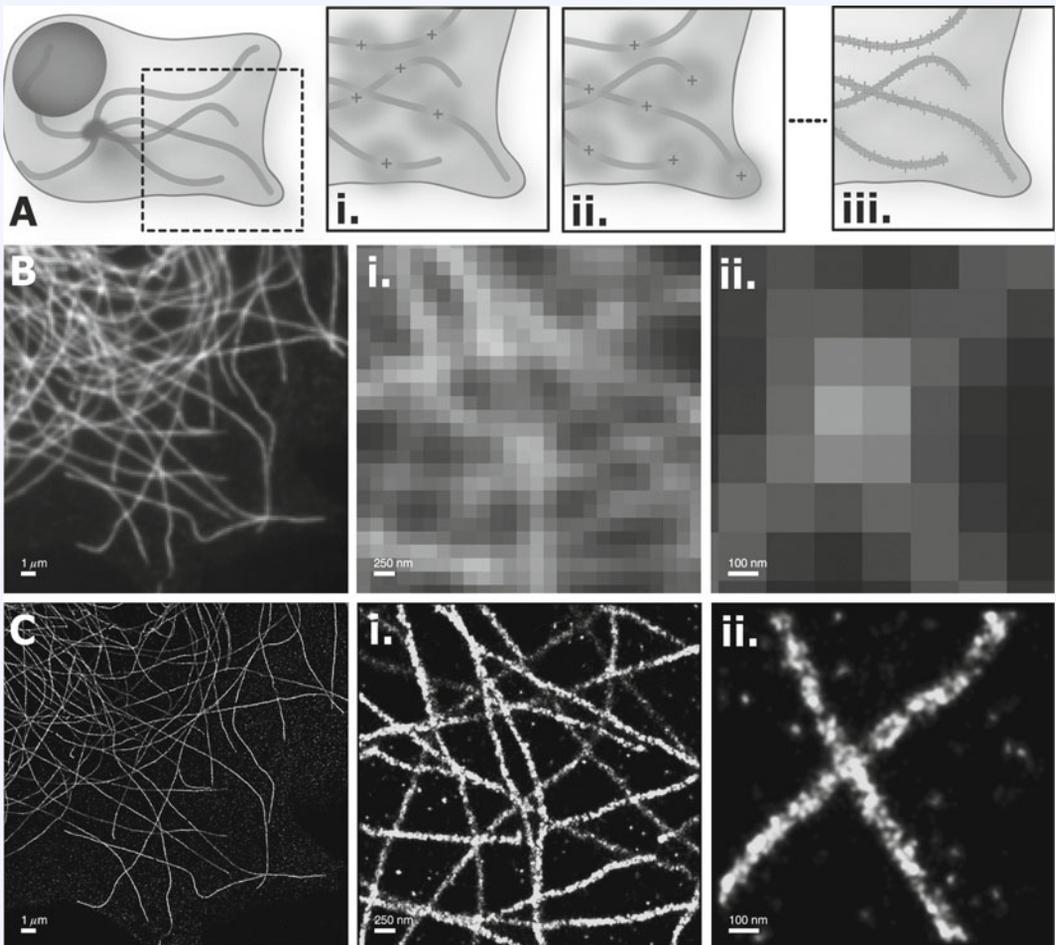
4Pi und STED Mikroskopie

Bei einem **4Pi-konfokalen Mikroskop** wird der auflösungsbeschränkende Effekt der Lichtbeugung reduziert, indem der Fokalebereich einzelner Bildpunkte (also die PSF) durch ein doppeltes Linsensystem verengt wird. In einem konventionellen Laser-Raster-Fluoreszenzmikroskop erscheint jeder Objektpunkt aufgrund von Beugung als ein verschwommener Lichtfleck. Wird jedoch von beiden Seiten des Objekts jeweils ein Objektiv auf denselben Lichtfleck gerichtet, sodass sich das Licht in einem gemeinsamen Fokus überschneidet, kann die Größe des Lichtflecks in der Längsachse, und damit die Auflösung, um das Dreibis Siebenfache in allen drei Dimensionen reduziert werden. Die Implementierung dieses 4Pi-Systems ist jedoch nicht trivial, da der Lichtweg in beiden Richtungen exakt gleich sein muss, und die relativ dünnen Proben zwischen zwei Deckgläsern eingeschlossen werden müssen. Die **STED-Fluoreszenzmikroskopie** hingegen basiert auf der Verkleinerung des Lichtflecks in seiner Querachse, also in der Ausbreitung des Lichtflecks in den lateralen Dimensionen (X, Y). Dabei wird mittels eines zweiten Lasers gezielt die verschwommene Lichtemission von fluoreszierenden Molekülen in der unmittelbaren Umgebung des Fokuspunkts des Lichtflecks ringförmig ausgelöscht, aber auch die PSF des Lichtflecks, also der einzelnen Emitter selbst verkleinert. Mit der signifikant reduzierten PSF lassen sich Bilder mit höherer Auflösung direkt und mit hoher Geschwindigkeit generieren.

STORM und (F)PALM

Die zweite Kategorie hochauflösender Fluoreszenzmikroskopie-Techniken, zu der STORM und (F)PALM gehören, folgt einem fundamental andersartigen Prinzip: hier werden die Positionen einzeln detektierter Fluoreszenzsignale nach Rechner-gestützter Analyse zu einem hochaufgelösten Bild zusammengesetzt (► Abb. 3). Grundlegend dafür ist die Tatsache, dass abhängig von der Anzahl detektierender Photonen die Position eines einzelnen Fluoreszenzmoleküls mit extrem hoher Genauigkeit ermittelt werden kann. Praktisch wurde so bereits eine Lokalisationsgenauigkeit

von etwa einem Nanometer für einen isolierten Emitter erreicht. Da fluoreszenzmarkierte biologische Strukturen (z. B. Vesikel oder Zytoskelett) jedoch im Regelfall viele Fluorophore innerhalb eines beugungs-begrenzten Bereich aufweisen, wird bei STORM/(F)PALM die Anzahl der aktiven Emitter pro beugungs-begrenztem Feld durch Photoaktivierung oder Photo-konversion drastisch reduziert (für Probenbeispiele siehe Huang et al. 2009). Beugungsbegrenzt-überlap-pende Signale werden so zeitlich voneinander getrennt und ihre Positionen können in aufeinander folgenden Aktivierungszyklen ermittelt werden. Das hochaufge-



► **Abb. 3.** Prinzip der hochauflösenden Fluoreszenzmikroskopie. A) STORM/(F)PALM-Prinzip. In aufeinander folgenden Bildern werden die Bildpositionen von einzelnen stochastisch angeregten Fluorophoren (hier an Mikrotubuli gebundene Fluoreszenz-markierte Antikörper) mit hoher Genauigkeit bestimmt (i, ii) und zu einem hochaufgelösten Bild zusammengesetzt (iii) B) Konventionelle Immunfluoreszenz von Mikrotubuli und Ausschnittsvergrößerungen (i, ii) C) STORM-Abbildung derselben Ausschnitte. (Quelle: Graham Dempsey, Harvard University. Eine farbige Version der Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

löste Bild wird anschließend aus der Gesamtheit aller berechneten Fluorophorpositionen rekonstruiert (zurzeit etwa 10–20 nm in X und Y; 10–50 nm in Z).

Anwendungsbeispiele hochauflösender Fluoreszenzmikroskopie

Mit dieser Technik können die Vorteile hoher Auflösung mit molekularer Spezifität und Multi-Komponentendetektion in Mehrfarben-Experimenten kombiniert werden. So können virale Proteine, wie das Hämagglutinin (HA) des Influenzavirus und deren Verteilung auf der Oberfläche von intakten Viren unter „physiologischen“ Bedingung betrachtet werden (► Abb. 4). Sehr vielversprechend ist auch die Ausweitung zur Lebendzellmikroskopie. Die Anordnung von HA-Molekülen konnte dabei in Membranen lebender Influenzavirus-infizierter Fibroblasten visualisiert werden (Hess et al. 2007). Andere Studien zeigten individuelle tsO45 G-Proteine des Vesikulären Stomatitis Virus (VSV) und HIV-1-Gag-Proteine in der Plasmamembran von lebenden Zellen mit hoher Auflösung (Manley et al. 2008). Hier konnten mittels kombinierter hochauflösender Fluoreszenzmikroskopie und Einzelmolekül-Detektion (*single particle tracking* PALM, sptPALM) sowohl die Formation von virusähnlichen Partikeln aus Gag-Molekülen in lebenden Zellen beobachtet als auch deren Verlaufsbahn und

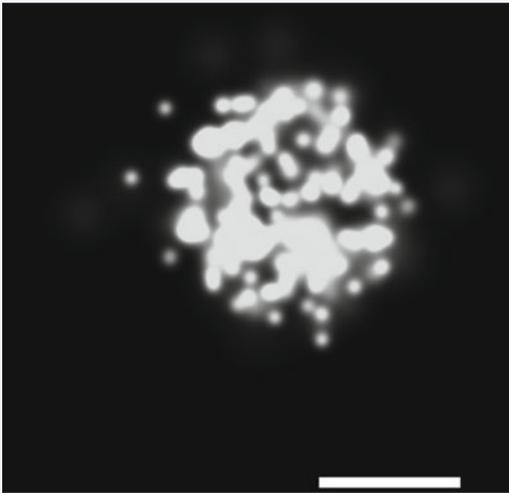
Dynamik ermittelt werden. Forschergruppen sind zudem an der Aufklärung zytoskelettähnlicher Strukturen in Bakterien interessiert und setzen dazu hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie und FP-markiert Zielproteine ein. Diese Pionierstudien lassen erahnen, wie sich in naher Zukunft Wirt-Pathogen-Beziehungen auf der Ebene verschiedener Molekülkomplexe, ihrer räumlichen Verteilung und ihres dynamischen Verhaltens im Zellkontext charakterisieren lassen.

Zur Zukunft der Lichtmikroskopie

Seit den ersten lichtmikroskopischen Studien von Bakterien im 17. Jahrhundert durch Antoni van Leeuwenhoek spielt die Visualisierung eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Pathogenese und Therapiekonzepten. Im „molekularen Zeitalter“ angekommen, haben wir in den letzten Jahrzehnten eine rasante Weiterentwicklung mikroskopischer Methoden beobachten können: von konfokaler Lichtmikroskopie, dynamischem *tracking* einzelner Bakterien und Viren in lebenden Zellen bis hin zur hochauflösenden Fluoreszenzmikroskopie. Die neuen Techniken ergänzen die etablierten licht- und elektronenmikroskopischen Verfahren hervorragend und ermöglichen tiefere Einblicke in die dynamischen Erreger-Wirt-Beziehungen. Generell lassen sich zwei Trends in der Lichtmikroskopie beobachten: zum einen die Vereinfachung und Automatisierung von komplexen Mikroskopieverfahren und zum anderen das Vordringen in den Nanometerbereich.

Vollautomatische, komplett verkleidete und computergesteuerte Mikroskope mit Temperaturregelung und Möglichkeiten zur Probeninjektion eignen sich dazu, Bilder und Filme von biologischen Prozessen im großen Maßstab automatisch zu akquirieren und gleichzeitig zu analysieren. Dieses *high content imaging* (HCI) wird bereits vielfach in der pharmazeutischen Industrie zum Hochdurchsatz-Screening von Inhibitoren genutzt (Lang et al. 2006). So können in lebenden Zellen die Aktivität oder auch negative Eigenschaften von Wirkstoffen zeitsparend und effektiv getestet werden. Automatisierte Mikroskopieverfahren spielen auch in der Grundlagenforschung eine Rolle: in einer Vielzahl von Studien wurden durch die Kombination von RNA-Interferenz und HCI zelluläre Faktoren bestimmt, die kritisch für den Lebenszyklus von Pathogen sind (Influenza, HIV, HCV, Vaccinia, HPV). Diese Ansätze bieten neue Angriffspunkte für zukünftige Therapeutika.

Die hochauflösende optische Mikroskopie wird von noch höherer Gerätestabilität, besseren Algorithmen und vor allem der konsequenten Weiterentwicklung von Fluoreszenzfarbstoffen profitieren und damit eine Echtzeitmikroskopie mit einem Auflösungsvermögen von wenigen Nanometern ermöglichen. Hellere und besonders fotostabile organische Farbstoffe werden dabei auch für die Weiterentwicklung der „konven-



■ **Abb. 4.** Hochauflösendes Fluoreszenzmikroskopie-Bild eines einzelnen Influenzavirus. Die einzelnen Farbpunkte entsprechen den Lokalisationen von gebundenen, Hämagglutinin-spezifischen Fluoreszenzmarkierten Antikörpern (und deren Lokalisationsgenauigkeiten). Größenstandard = 100 nm (Quelle: Miriam V. Bujny, Harvard University. Eine farbige Version der Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

tionellen“ Lebendzellmikroskopie von Vorteil sein. Die Interaktion von Erregern mit einzelnen Rezeptoren und intrazellulären Faktoren und komplexe Vorgänge, wie die Fusion von viraler mit endosomaler Membran, werden sich so auf molekularer Ebene entschlüsseln lassen.

Die spezifischen Vorteile von Fluoreszenz- und Elektronenmikroskopie werden auch immer häufiger in korrelativen Ansätzen kombiniert (*Correlative Light Electron Microscopy*; Mironov et al. 2009). So können Erreger in lebenden Zellen beobachten werden und dann nach Schockgefrieren und weiterer elektronenmikroskopischer Probenaufbereitung hochaufgelöst und in 3D dargestellt werden. Mit zunehmender Komplexität der Mikroskopiemodalitäten nehmen auch die Datenfülle und besonders der Anspruch an die Analyse zu. Daher werden neben leistungsstarken Computern und Servern vor allem bessere Algorithmen und Programme für die Analyse und Interpretation der Daten nötig.

Das Studium des intrazellulären Transportes von Erregern wird sich in logischer Konsequenz in Zukunft auf den gesamten Organismus ausbreiten. So ist die Hoffnung berechtigt, bald die Erreger-Wirt-Interaktionen, die Reaktionen des Immunsystems, die Adaption von Erregern und die Wirkung von Therapeutika im lebenden Organismus studieren und visualisiert zu können (Rao et al. 2007).

Literatur

1. Brandenburg B, Lee L, Lakadamyali M, Rust MJ, Hogle JM, Zhuang X (2007) Imaging poliovirus entry in live cells. *PLoS Biology* 5(7):e183
2. Bujny MV, Ewels PA, Humphrey S, Attar N, Jepson MA, Cullen PJ (2008) Sorting nexin-1 defines an early phase of Salmonella-containing vacuole-remodeling during Salmonella infection. *J Cell Sci* 15;121(Pt 12):2027–2036
3. Chen C, Zhuang X (2008) Epsin 1 is a cargo-specific adaptor for the clathrin-mediated endocytosis of the influenza virus. *Proc Natl Acad Sci* 19;105(33):11790–11795
4. Fernández-Suárez M, Ting AY (2008) Fluorescent probes for super-resolution imaging in living cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9(12):929–943
5. Hess ST, Gould TJ, Gudheti MV, Maas SA, Mills KD, Zimmerberg J (2007) Dynamic Clustered Distribution of Hemagglutinin Resolved at 40nm in Living Cell Membranes Discriminates Between Raft Theories. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(44):17370–17375
6. Huang B, Bates M, Zhuang X (2009) Super-resolution fluorescence microscopy. *Annu Rev Biochem*. 78:993–1016
7. Lang P, Yeow K, Nichols A, Scheer A (2006) Cellular imaging in drug discovery. *Nature Review Drug Discovery*. 5(4):343–356
8. Manley S, Gillette JM, Patterson GH, Shroff H, Hess HF, Betzig E, Lippincott-Schwartz J (2008) High-density mapping of single-molecule trajectories with photoactivated localization microscopy. *Nature Methods* 5:155–157
9. Mironov AA, Beznoussenko GV (2009) Correlative mi-

croscopy: a potent tool for the study of rare or unique cellular and tissue events. *J Microsc* 235(3):308–321

10. Rao JH, Dragulescu-Andrasi A, Yao HQ (2007) Fluorescence imaging in vivo: recent advances. *Curr Opin Biotechnol*. 18(1):17–25
11. Vaughan JC, Brandenburg B, Hogle JM, Zhuang X (2009) Rapid Actin-Dependent Viral Motility in Live Cells. *Biophysical Journal* 97(6):1647–1656

Elektronenmikroskopie in der Erregerdiagnostik

HANS R. GELDERBLOM

Visualisierung als diagnostisches Prinzip

Mit der Studie „Die Ätiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacillus Anthracis“ legte Robert Koch (1843–1910) 1876 das Fundament für eine wissenschaftliche Infektiologie. Unter Anwendung der später als Koch'sche Postulate bezeichneten experimentellen Strategie erkannten und beschrieben er und seine Schüler in kurzer Folge Bakterien als die Erreger einer Reihe gefährlicherer Seuchen (Tuberkulose 1882; Diphtherie Loeffler 1883; Cholera 1884; Typhus Gaffky 1884; Tetanus Kitasato 1889). Die Ätiologie einer Infektion galt als gesichert, wenn ein morphologisch, durch Form und Anfärbbarkeit definierter Keim 1) konstant im erkrankten Gewebe, nicht aber im gesunden, nachgewiesen wurde, 2) wenn er in Reinkultur isoliert werden konnte und 3) wenn das Isolat im Versuchstier die ursprüngliche Krankheit wieder auslöste und wenn aus diesem auch wieder derselbe Keim isoliert werden konnte. Wesentliche Voraussetzung zur Begründung der ätiologischen Rolle von Bakterien war die Einführung von Nährböden für ihre Isolierung – kombiniert mit einer fortschrittlichen, über Ölimmersion, Mikrophotographie und Temperierkammer verfügenden Lichtmikroskopie und dem Einsatz von Laboratoriumstieren.

Das neue Wissen um die Ursache gefährlicherer Seuchen zeitigte ungeheuren Optimismus: Manchem Zeitgenossen schien das Ende gesundheitlicher Bedrohungen gekommen. Doch kaum drei Jahrzehnte später war erkannt, dass es neben den im Lichtmikroskop darstellbaren Bakterien noch viele andere Infektionserreger bei Mensch, Tier und Pflanze geben musste, die sich weder anzüchten noch im Lichtmikroskop darstellen ließen: Das infektiöse Prinzip, z. B. der Maul- und Klauenseuche und der Tabak-Mosaik-Krankheit, wurde auch nicht von bakteriendichten Filtern zurückgehalten. Diese „negativ“ charakterisierten Erreger mussten demnach sehr viel kleiner als die Bakterien sein. Wegen ihrer zunehmend erkannten Rolle als nicht fassbare Seuchenerreger wurden diese „Contagien“ unter dem Begriff Virus (virus, lat.: Gift) zusammengefasst (Überblick bei Krüger et al. 2000).

Elektronenmikroskopie und Virologie

Zur Bekämpfung von Viruskrankheiten fehlten anfänglich wichtige Kenndaten zur Partikelnatur der „submikroskopischen“ Erreger, ihrer Zellwechselwirkung, Vermehrung und Umweltstabilität. Sie ergaben sich mit der Einführung der Elektronenmikroskopie (EM) in die Infektionsforschung. Für die förderliche Zusammenarbeit dieser Gebiete gab es in den 30er Jahren des 20sten Jahrhunderts in Berlin hervorragende Voraussetzungen. Die EM wurde hier zunächst als reines Werkzeug der Physiker in drei konkurrierenden Arbeitsgruppen entwickelt (Ernst Brüche, AEG; Ernst Ruska und Bodo von Borries, Siemens; Manfred von Ardenne). Doch bald drängte die Medizin, die EM zur Suche nach den Erregern gefürchteter Seuchen, u. a. Influenza, Masern, Poliomyelitis, Pocken, Tollwut, einzusetzen. Der junge Mediziner Helmut Ruska (1908–1973), der Bruder von Ernst Ruska (1906–1988; Nobelpreis für Physik 1986), entwickelte dieses Feld (Krüger et al. 2000).

Worauf gründete sich die Erwartung einer höheren Auflösung? Die Wellenlänge der in der EM zur Abbildung genutzten beschleunigten Elektronen (0,004 nm bei 80kV Beschleunigungsspannung) ist erheblich kürzer als die des sichtbaren Lichtes (400–780 nm) – genutzt im Lichtmikroskop. Andererseits ist durch Ernst Abbe und Hermann Helmholtz seit 1876 bekannt, dass die Auflösung eines Mikroskops (d_{\min}), die Fähigkeit zwei eng beieinander liegende Objektpunkte noch getrennt wahrzunehmen, wesentlich von der Wellenlänge (λ) der genutzten Energie- (Licht-)Quelle und dann auch von den Eigenschaften des Mikroskops ($n \times \sin \alpha =$ numerische Apertur) abhängt.

$$d_{\min} = \frac{\lambda}{n \times \sin \alpha}$$

Chancen und frühe Ergebnisse der EM in der Virologie

Das neue Instrument versprach also eine dramatische Verbesserung in der Auflösung. Heute wissen wir, dass sie durch allfällige Linsenfehler nicht 10^5 fach, sondern „nur“ etwa 1000fach höher liegt als beim Lichtmikroskop. In den Biowissenschaften ergaben sich sehr schnell Einblicke in bisher unbekannte Dimensionen und Zusammenhänge: Virologie und EM förderten sich wechselseitig. Als erstes animales Virus wurde 1938 das Ektromelievirus der Maus, ein Orthopockenvirus, am EM dargestellt (von Borries et al. 1938). Obwohl die „Präparation“ seinerzeit nur im Antrocknen der Partikelsuspension auf dem EM-Trägernetz und einer Osmium-„Räucherung“ bestand und damit keine besonders detail- und kontrastreiche Darstellung zuließ, war bald eine Reihe animaler, pflanzlicher und bakterieller Viren morphologisch charakterisiert. Seine Studien fasste Helmut Ruska 1943 zur ersten naturwissenschaftlich begründeten Virusklassifizierung zusammen (zitiert in Krüger et al. 2000).

Das wachsende Struktur-Funktions-Wissen wurde um eine biologisch wichtige Dimension erweitert, als von Ardenne et al. und Anderson und Stanley 1941 Gemische von Tabakmosaikvirus und virusspezifischen Antikörpern am EM untersuchten. Diese frühen Versuche sind die Vorläufer der heute methodisch sehr vielseitigen Immun-EM. Sie ermöglicht das Studium des „antigen Make-up“ biologischer Strukturen, z. B. von Viren und Ribosomen, aber auch die Lokalisierung antigener Determinanten in der Zelle – auch in ihrer räumlichen Anordnung. Diagnostisch hilft die Immun-EM heute zur leichteren Erkennbarkeit von Viren und zu ihrer Typisierung (Überblick bei Biel und Gelderblom 1999; Hyatt und Eaton 1993; Miller und Howell 1997).

Entwicklung der EM-Erregerdiagnostik

In der Seuchendiagnostik wurde die EM schon früh zur Differenzierung von Pocken und Windpocken eingesetzt (Überblick bei Hazelton und Gelderblom 2003; Long et al. 1970). Die Einführung der Negativ-Kontrast-Methode in den 1960er Jahren (Überblick bei Harris 1997; Hayat und Miller 1990) und die zunehmende Verbreitung nutzerfreundlicher Geräte förderten den Einsatz der EM in den Biowissenschaften und besonders in der Virologie – in den 1960er und 1970er Jahren wurden Adeno-, Orthomyxo-, Paramyxo-, Picorna-, Rhabdo- und Reoviren aus diagnostischen Zellkulturen als morphologisch distinkte Virusfamilien charakterisiert.

Bei manch anderer Krankheit, wie den Hepatitiden, ergaben sich zunächst keine Erkenntnisse, weil empfindliche Zellkulturen für die Erregeranzucht fehlten. Erst in den späten 1970ern erfolgte ein Durchbruch bei diesen „fastidious agents“, als man nämlich gelernt hatte, Plasma, Urin und Faezes, also „dirty samples“ mit dem „sauberen“ Instrument zu untersuchen. Die Erreger der Hepatitis B und A wurden aus Plasma, respektive Stuhlproben Erkrankter charakterisiert, Rotaviren als wichtigste Ursache der akut-epidemischen Gastroenteritis erkannt und schließlich mit den kleineren Astro- und Caliciviren noch weitere Gastroenteritis-Viren beschrieben (Überblick bei Gentile und Gelderblom 2005; Hazelton und Gelderblom 2003; Madeley 1994).

Zum Prinzip der Morpho-Diagnose

Das Internationale Komitee zur Virusklassifizierung listete 2005 nahe 2.000 Virusspezies bei insgesamt mehr als 30.000 Pflanzen-, Tier- und Bakterien-pathogenen Virusisolaten. Diese Fülle wurde nach genetischen Eigenschaften (RNA- oder DNA-Genom und Genomkonfiguration) in mindestens 4 Ordnungen und 73 verschiedene Familien gruppiert, wovon nur 31 vertebraten- und 26 humanspezifisch sind (Fauquet et al. 2005). Die Mitglieder einer jeden Virusfamilie sind trotz spezialspezifischer Unterschiede durch

einheitlichen Genotyp, gemeinsame Antigene, Vermehrungsstrategie und einheitliche Morphe ausgezeichnet. Die einzelnen Familien aber unterscheiden sich nicht nur genetisch, sondern eindeutig auch in Größe, Form und Feinstruktur. D. h. jedes Virusteilchen kann nach Negativkontrastierung aufgrund seiner Morphe schnell und eindeutig einer bestimmten Familie zugeordnet werden. Nicht selten – wie bei Circo-, Pocken-, Reo- und Retroviren – ergibt sich dabei auch eine taxonomisch noch genauere Zuordnung zu einem bestimmten Genus innerhalb einer Virusfamilie (► Abb. 7 und 9).

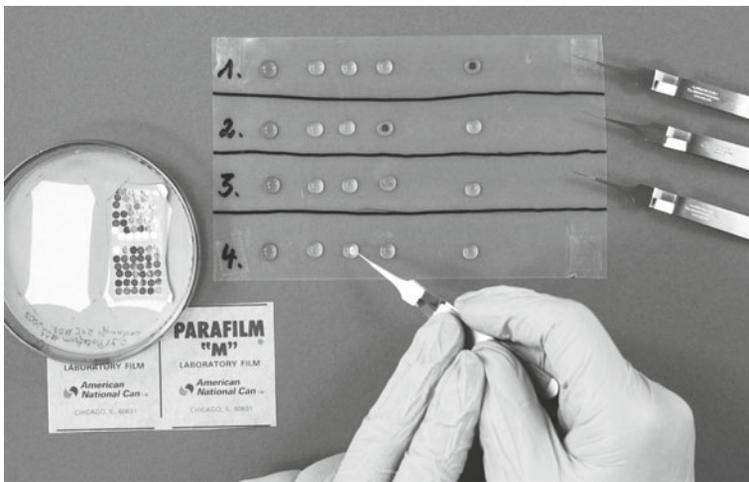
Virusfamilien unterscheiden sich auch in Bezug auf ihre Wirts- und Zellspezifität und die Wechselwirkung mit ihrer Wirtszelle. Um neben der Partikelmorpha auch Unterschiede in der Virus-Formierung und -Freisetzung zu erfassen, wird die Ultradünnschnitt-Methodik eingesetzt.

Vorteile der EM-Erregerdiagnostik

Die Probenvorbereitung für die morphologische Diagnostik erfolgt ohne den Einsatz teurer, erregerspezifischer Reagenzien überwiegend auf zwei Wegen. Bevorzugt wird die Negativ-Kontrastierung von Partikelsuspensionen (► Abb. 5) – technisch einfach und in der Tat die schnellste und kostengünstigste virologische Methode. Sie wird ergänzt durch die aufwändigere Ultradünnschnitt-EM, die insbesondere bei unklaren Negativ-Kontrast-Befunden diagnostisch weiterhelfen kann. Die in praxi erreichte Auflösung von

2–3 nm und der „offene Blick“ beider Verfahren ermöglichen, jeden auf dem EM-Trägernetz (► Abb. 5) befindlichen Erreger, auch kleinste Viren, auch Mehrfachinfektionen zu entdecken und morphologisch einer der bekannten Virusfamilien zuzuordnen – oder als gänzlich „neu“ zu bewerten (Hazelton und Gelderblom 2003; Goldsmith und Miller 2009). Auch ohne dass der Erreger zuvor typisiert worden wäre, gibt die EM-Diagnose („Orthopoxvirus“, „Rotavirus“, „Mitglied der Adenoviridae“) – zusammen mit der Patientenvorgeschichte – Hinweis auf die vorliegende Erkrankung und für die notwendigen Therapie- und/oder Quarantäne-Maßnahmen. Die Negativkontrast-EM-Diagnose ist schnell und sicher. Sie kann binnen 15 min nach dem Eintreffen der Probe im EM-Labor vorliegen – und sie ist sicher, weil die Feinstruktur des beobachteten Erregers zusammen mit den Patientendaten eine interne Qualitätssicherung ergibt: Sie kann auch „extern“ überprüft werden (Johnsen et al. 2006). Als Differenzialdiagnose (DD) kann sie den Verdacht auf eine klinisch schwerwiegende Infektion bestätigen, häufiger aber wird sie diese ausschließen. All dies macht die EM-Diagnostik für den öffentlichen Gesundheitsdienst, für den einzelnen Patienten und für die Labormedizin zu einer universell einzusetzenden Methode (► Tab. 2).

Die EM wird daher nicht nur bei virologischen, sondern auch bei bakteriellen und parasitären Fragen diagnostisch genutzt (Curry et al. 2006; Gelderblom 2003; Goldsmith und Miller 2009). Da die meisten



► **Abb. 5.** Drei-Schritt-Methode der Negativ-Kontrastierung. Die EM-Trägernetze (Grids) werden auf der Probe (links) schwimmend für 5–30 s zur Partikeladsorption gelagert, dann nach rechts zum Freiwaschen von störenden Salzen über A. bidest bis auf den Kontrastmitteltropfen geführt. Nach wenigen Sekunden wird das Grid abgenommen, mit einem Streifen Filterpapier von überschüssigem Stain befreit und nach kurzer Lufttrocknung am EM ausgewertet (nach Gelderblom 2003) (Eine farbige Version der Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

vertebratenspezifischen Virusfamilien zugleich bei Mensch und Tier vorkommen, häufig auch als Zoonose, ist die gemeinsame Diagnostik von Human- und Veterinärproben organisatorisch mehr als sinnvoll.

Nachteile der EM-Erregerdiagnostik

Den Vorteilen der EM im Bereich der Labormedizin stehen spezifische „Schwächen“ gegenüber. Die Ausrüstung selbst ist häufig teuer, die Ergebnisse hängen sehr von Motivation und Erfahrung bei den Mitarbeitern ab, und die Diagnose führt, wie bereits erwähnt,

oft direkt nur auf die Erregerfamilie, nicht auf den vorliegenden Virustyp. Sie ist auch vergleichsweise wenig sensitiv; Partikelkonzentrationen unter 10^6 Teilchen pro ml erfordern einen höheren Präparations- oder Zeitaufwand. So gilt für die Routine: um auch Proben mit niedrigerem Partikelgehalt und/oder Mehrfach-Infektionen zu erfassen, sollte ein Präparat 15 min (oder 10 „Felder“ auf dem 400 mesh Grid) abgesehen werden. Damit eignet sich die EM aber wenig für den Durchsatz großer Probenreihen und, anders als bei vielen alternativen Labormethoden, können Probenvorbereitung und Auswertung hier kaum automatisiert werden. Zum Glück stehen aber nicht nur Anreicherungsverfahren für die EM (Biel und Gelderblom 1999; Laue und Bannert 2010), sondern alternativ auch andere, kommerzielle Labormethoden mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Verfügung. In der Tat haben heute Nukleinsäure-Amplifikations-Verfahren (klassische PCR, real-time-PCR) und Antigen-Assays (ELISA) die EM weitgehend aus der Routine verdrängt. Dieser Rückzug ermöglicht andererseits, die EM auf wirklich dringende Indikationen zu fokussieren. Die geringe Sensitivität von 10^6 Partikeln pro ml muss auch nicht zum Nachteil werden, denn klinische Proben enthalten oft sehr viel höhere Konzentrationen. So liegen in den Hautläsionen bei fieberhaften vesikulären Erkrankungen, bei der DD Pocken-Windpocken, aber auch in Hirn- und Warzengewebe, in Stuhl, Urin und Serum oft Partikelkonzentrationen von über 10^{10} pro ml vor. Schließlich wird das „Limit“ von 10^6 auch dadurch relativiert, dass die EM – im Gegensatz zur Anzucht – auch die in hohem Überschuss gebildeten nicht infektiösen Virusteilchen detektiert.

▣ Tab. 2. Indikationen für den Einsatz der EM-Erregerdiagnostik

Indikation	Beispiel
Notfall-Diagnostik als „Rapid Viral Diagnosis“: bei klinischem Verdacht, bei ungewohntem Krankheitsbild durchgeführt als „direkte EM“	In klinisch kritischen Situationen: z. B. bei Windpockenverdacht auf Säuglingsstation oder bei „re-emerging infections“ wegen Immunschwäche (Transplantation, HIV-Infektion): Proben-Gewinnung oft direkt aus der Läsion
Seuchen-Schnelldiagnostik bei Verdacht auf „emerging infections“ oder BT, auch als schnelle Differenzialdiagnose	In epidemiologisch kritischen Situationen und beim Fehlen erregerspezifischer Methoden. Differenzialdiagnose: Orthopocken versus Windpocken
„offener Blick“ für die schnelle Erregersuche bei einem möglicherweise breiten Erregerspektrum	„catch-all“-Methode bei Verdacht auf breites oder unbekanntes Erregerspektrum, z. B. bei Gastroenteritis, BT-Verdacht, Hautläsionen
Nach Kultivierung eines unbekanntes Agens: Abkürzung der klassisch-konventionellen Labordiagnostik	Zytopathischer Effekt in diagnostischen Zellkulturen: Erregersuche im Zellkulturüberstand und/oder nach Frieren/Tauen im Zellaufschluss
Qualitätssicherung in der Routinediagnostik und in der Produktion von biomedizinischen Produkten	Gefordert durch GLP-/GMP-Vorschriften zur Überprüfung von Methoden, zum Ausschluss von Kontaminanten, zur Charakterisierung von Impfstoffen, Antikörpern

Indikationen zur EM-Erregerdiagnostik

Auch PCR und ELISA haben ihre Schwächen. Für ihren Einsatz benötigen sie *a-priori*-Wissen, mindestens aber eine Idee über das wahrscheinliche Erregerspektrum. Bei verändertem antigenem Make-up versagen Antigenassays, weil sie den vermuteten Erreger nicht mehr erkennen, und die PCR entdeckt nur solche Sequenzen (und damit entsprechende Erreger), für die passende, nukleinsäurespezifische Primer bereitstehen. Die PCR-Reaktion kann auch durch Bestandteile in der Probe gehemmt werden und schließlich gibt es für eine Reihe seltener Keime noch keine kommerziell verfügbaren Reagenzien. Aus all dem ergibt sich, dass die Labordiagnostik sich nicht monoman auf eine einzelne Methode stützen darf. Richtig eingesetzt ergänzen sich PCR und EM, und wann immer eine schnelle und sichere Diagnose gefordert ist, sollte der „offene Blick“ der EM parallel mit anderen front-line Methoden genutzt werden (Gelderblom 2003; Hazelton und Gelderblom 2003; Johnsen et al. 2006).

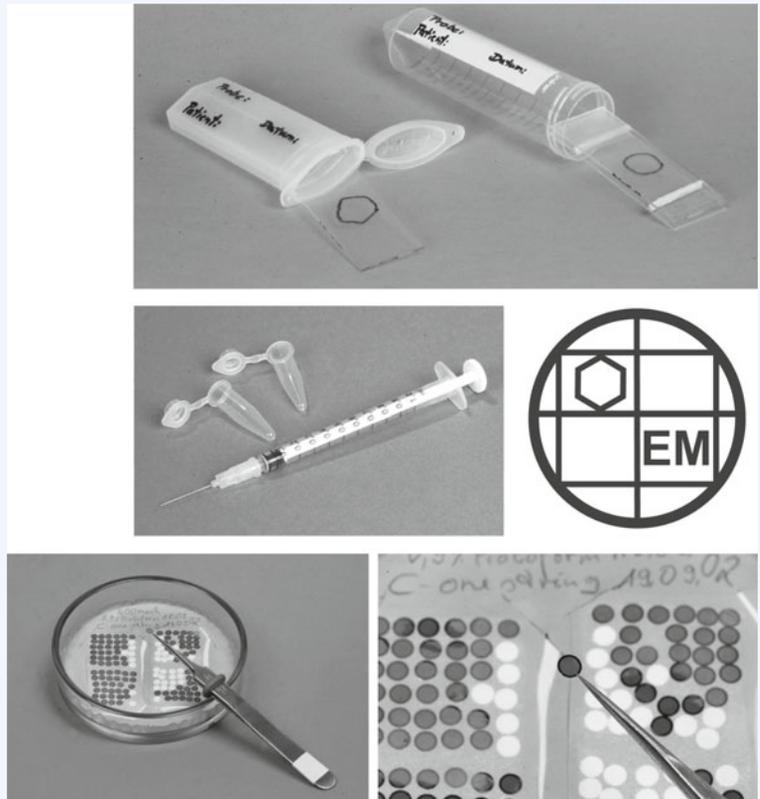
Die Vorteile der EM wurden 2003 deutlich, als der Erreger des SARS aus einer diagnostischen Zellkultur mithilfe der EM als ein Coronavirus identifiziert wur-

de. Diese Familiendiagnose beschleunigte die endgültige Charakterisierung des neuartigen Erregers (Ksiazek et al. 2003). Ähnlich bei einem Ausbruch von Affenpocken beim Menschen in den USA: Die unklare Infektion wurde nach 10 Tagen der Unsicherheit erst durch die EM als Orthopocken-Zoonose erkannt (Reed et al. 2003). Angesichts diagnostisch schwieriger „emerging“ oder „re-emerging infections“, angesichts ungewohnter Krankheitsverläufe bei immunsupprimierten Patienten und eines kaum zu kalkulierenden Bioterrorismus-(BT-)Risikos ist die EM für die Notfalldiagnostik essenziell (Gelderblom 2003; Hazelton und Gelderblom 2003; Madeley 2003). Als schnelle und sichere „catch-all“-Methode ist sie auch angezeigt, wenn mehrere Keime ätiologisch zur Debatte stehen, wie bei einem Gastroenteritis-Ausbruch, oder zur Abklärung eines zytopathischen Effekts in der Zellkulturdagnostik. Schließlich wird die EM auch zur Qualitätssicherung im Viruslabor und bei der Herstellung von Bioprodukten (Impfstoffe, monoklonale Antikörper) eingesetzt (► Tab. 2). In der Tat ist die EM einzig geeignet, auch das Unerwartete für die Diagnostik zu visualisieren.

Probensammlung und -transport

Die Art der Probengewinnung, Transport und Präparation können den Untersuchungsgang und das Ergebnis erheblich beeinflussen. Für die EM sind die in der Labormedizin gern genutzten Watte- oder Papier tupfer nicht ideal, denn das hier eingetrocknete Material lässt sich nur unter großen Verlusten resuspendieren. Geeigneter sind das „Abklatschen“ von Vesikelflüssigkeit auf einen Objektträger oder die Entnahme mittels Kapillare oder kleinkalibriger Kanüle (► Abb. 6). Optimal erfolgt die Materialgewinnung bei der „direkten EM“: dabei wird das EM-Trägernetz (Grid) vorsichtig auf den Boden der Läsion getupft: hier, in der Epidermis, werden die differenzialdiagnostisch in Frage kommenden Herpes- und Pockenviren in großen Mengen produziert (Gelderblom 2003). Vor dem Transport in das EM-Labor – vorzugsweise noch am Krankenbett – werden die Proben inaktiviert (► Biologische Sicherheit).

Proben für die EM können gekühlt bei 4 °C oder – kurzzeitig – bei Umgebungstemperatur transportiert werden. Wiederholtes Frieren und Tauen zerstört die Feinstruktur labiler Viren und ist daher zu vermeiden. Der Probentransport erfolgt in verschlossenen Behältern mit Umverpackung, entsprechend den internatio-



► **Abb. 6.** Gewinnung von Vesikelpollen für die EM-Erregerdiagnostik. Alle Methoden – vom konventionellen „Abklatschen“ auf Glasobjektträger (oben) bis zur „direkten EM“ können mit einer frühen Formaldehyd-Inaktivierung kombiniert werden (nach Gelderblom 2003) (Eine farbige Version der Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

nal geltenden Versandbestimmungen für diagnostische Proben.

Prinzipien der Probenpräparation

Die EM-Erregerdiagnostik benötigt keine aufwändigen high-tec-Instrumente, keine Kryo-Tomographie, sondern ein konventionelles, simples Transmissions-EM (TEM), das Negativ-Kontrast-Präparate oder Ultradünnschnitte mit ihrer typischen Schichtdicke von 40 bis 80 nm bei der hier optimalen Beschleunigungsspannung von 60 bis 100 kV gut durchstrahlt. Bakterien und Viren bestehen, wie andere biologische Proben, wesentlich aus leichten Atomen – sie besitzen entsprechend wenig Massendichte. Aber erst eine hohe Dichte ergibt eine intensive Wechselwirkung der im TEM erzeugten Elektronen mit dem Objekt und erzeugt über Elektronenabsorption und -streuung ein detail- und kontrastreiches Bild. Die notwendige Massendicke wird in der Präparation durch Negativ- oder Positivkontrastierung erzeugt.

Negativ-Kontrastierung

Für die EM-Darstellung diagnostischer Suspensionen ist die Negativ-Kontrastierung die Methode der Wahl – sie zeigt jedes Virion schnell, kostengünstig und in hoher Auflösung (Biel und Gelderblom 1999; Gelderblom 2003; Goldsmith und Miller 2009; Hazelton und Gelderblom 2003). Auf Glas-Objektträgern ange trocknete Vesikelproben werden dafür in einem geringen Volumen destillierten Wassers resuspendiert, Pockenkrusten zunächst darin „vorgeweicht“. Stuhlproben werden als 10–30 %-Suspension in destilliertem Wasser homogenisiert, zentrifugiert, als Überstände negativ kontrastiert und am EM ausgewertet: Die hier – allein schon beim Menschen – nachweisbaren Viren sind nach ihrer Häufigkeit: Rota-, Noro-, Sappo-, Adeno-, Picorna-, Astro-, Corona-, Reo-, Entero-, Breda- und andere Viren. Nicht selten gelingt hier auch der Nachweis von Doppel- und Mehrfachinfektionen und neben Bakterien, die in der Norm bis zu einem Drittel der Stuhlmasse ausmachen, finden sich auch oft verschiedene Phagenformen.

Biopsie- oder Autopsiegewebe wird zunächst in Kuben von 1 mm Kantenlänge geschnitten und dann mechanisch im Mörser homogenisiert. Aus diagnostischen Zellkulturen kann Virus bei fortgeschrittenem Zellschaden oft schon direkt aus dem Überstand dargestellt werden. Intrazelluläres Virus wird zuvor durch wiederholtes Frieren/Tauen in einem kleinen Volumen destillierten Wassers freigesetzt.

Vor der Kontrastierung werden Suspensionen allgemein niedrigtourig zentrifugiert ($800\text{--}2.000 \times g$, 15–20 min), d. h. von groben Zelltrümmern, Bakterien und anderem Detritus „geklärt“ (Biel und Gelderblom 1999; Hazelton und Gelderblom 2003). Erweist sich eine verdächtige Probe nach 15 min Durchmusterung am EM als „partikelnegativ“, sollte sie zunächst ange-

reichert werden (► Partikelanreicherung). Serumproben enthalten oft große Mengen an (Lipo-)Protein, das die im Präparat enthaltenen Virusteilchen „verschleiern“ kann. Um den Anteil solcher und anderer „klein-molekularer Kontaminanten“ zu drücken, werden Seren vor der Ultrazentrifugation 3–5fach mit destilliertem Wasser verdünnt. Im Gegensatz zu Rachenspülwasser und Tränenflüssigkeit enthalten Liquorproben nur selten für die EM ausreichende Virusmengen. Sputum und andere visköse Proben können in PBS verdünnt und mit 20 % n-Acetyl-Cystein verflüssigt werden (Gentile und Gelderblom 2005).

Ultradünnschnitt-EM

Die Negativ-Kontrast-EM wird sehr vorteilhaft durch die Auswertung von Ultradünnschnitten ergänzt: Solide Gewebe, Zellkulturverbände oder (Ultra-)Zentrifugensedimente werden dafür als Blöckchen (< 1 mm) zunächst chemisch durch Aldehyde und Osmium vorfixiert, nach Einschluss in Agarose durch Schwermetallsalze wiederum chemisch, d. h. positiv kontrastiert und nach Entwässerung in Kunstharz eingebettet. Die polymerisierten Proben werden dann am Ultramikrotom geschnitten: 40–80 nm dicke Schnitte werden mit Blei- und Uransalzen nachkontrastiert und am EM ausgewertet. Der Schnitt visualisiert – anders als das Negativ-Kontrast-Präparat – auch das Innere von Zellen und Viren. Konventionell durchgeführt benötigt die Methode aber 4–5 Tage, doch ermöglichen moderne, schnelle Methoden (Überblick bei Schröder et al. 2006) inzwischen eine „same-day“-Diagnose bei immer noch vergleichsweise hohem Aufwand.

Raster-Elektronenmikroskopie (SEM)

Solide Materialien, auch Bakterien aus Kulturen und besonders die bei BT-Verdacht anfallenden „Umweltproben“ („weiße Pulver“ im Brief, Abstrich, Bodenprobe) können auch durch SEM analysiert werden. Zum Nachweis der gefürchteten Anthraxsporen wird die Probe zunächst durch Aldehyde inaktiviert, über Alkohol entwässert, am kritischen Punkt getrocknet und zur Erzeugung der Leitfähigkeit schließlich im Sputtercoater dünn mit Metall beschichtet. Zweifellos schneller als die Ultradünnschnitt-Methode zeigt die SEM aber nur Partikeloberflächen.

Essentials für die Negativ-Kontrastierung

Sie erfordert gut durchstrahlbare, d. h. dünne und dennoch stabile, hoch adhäsive, d. h. hydrophile Grids. Ohne feste Haftung wird das Gros der adsorbierten Teilchen bei der Kontrastierung weggewaschen. Bewährt haben sich 400-mesh-Kupfergrids mit quadratischen, $30 \times 30 \mu\text{m}$ messenden „Fenstern“ (► Abb. 5 und 6). Sie sind mit einem transparenten Kunststofffilm (Pioloform®, Formvar, Kolloidum) überspannt: Für sich allein thermisch wenig stabil, wird er zur besseren Wärmeableitung durch eine 2–10 nm dünne, im

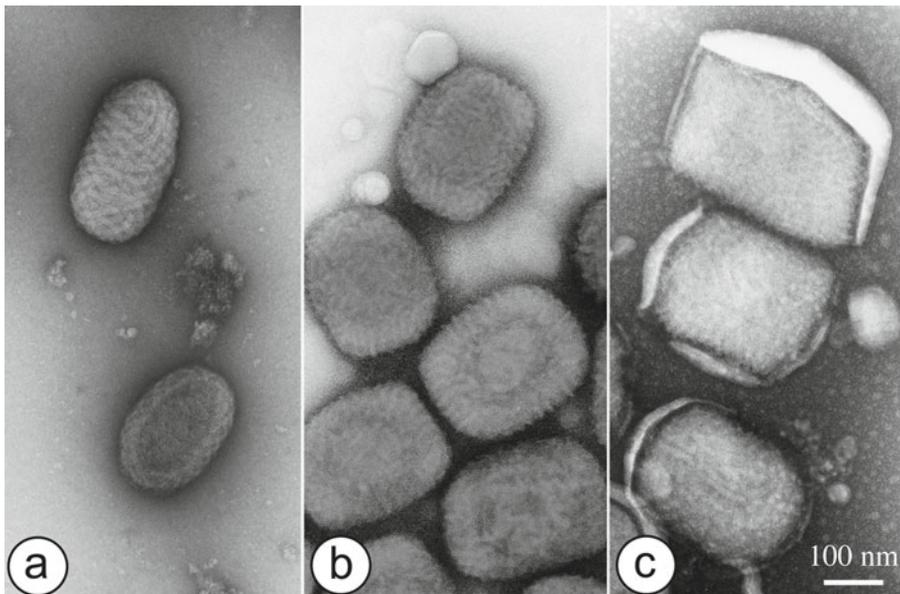
Vakuum aufgedampfte Kohleschicht verstärkt. Kohleschichten sind primär aber häufig sehr hydrophob – die starke Bindung von Virus am Grid erfordert aber eine Vielzahl von Ladungsgruppen. Diese lassen sich zuverlässig durch Glimmentladung in einer Vakuumapparatur erzeugen: hier ergibt die Spaltung von Kohlenwasserstoff-Kontaminanten aus dem Restvakuum der Apparatur die gewünschte starke Ionisierung. Alternativ kann diese auch durch eine Behandlung mit poly-L-Lysin, Alcian Blau, Bacitracin, UV-Licht u. a. erzeugt werden. Hoch adhäsive Grids sind essenziell, sie helfen „falsch-negative“ Befunde zu vermeiden (Hayat und Miller 1990; Hazelton und Gelderblom 2003; Laue und Bannert 2010). Befilmte, „konditionierte“ Grids sind im Handel verfügbar. Andererseits ist die Herstellung im EM-Labor nicht aufwändig – sie ermöglicht überdies auch eine bessere Kontrolle der Grid-Eigenschaften.

Außer den Grids werden für die Negativ-Kontrastierung ein Becher mit Brucheis zur Probenkühlung und eine niedertourige Laborzentrifuge benötigt, dazu spitze Pinzetten zum Transport der Grids, kalibrierbare Pipetten, Parafilm[®] zum Auslegen von Probe, Waschflüssigkeit (destilliertes Wasser), Kontrastmittel („Stains“

= Schwermetallsalzlösungen), schmale Streifen von Filterpapier zum Entfernen überflüssiger Flüssigkeit („blotten“) und schließlich mit Filterpapier ausgelegte Petrischalen oder kommerziell erhältliche „Gridboxen“ zur Aufbewahrung der Grids.

Methodik der Negativ-Kontrastierung

Der Prozess besteht aus den drei Schritten: adsorbieren, waschen, kontrastieren (► Abb. 5). Auf Parafilm[®] wird ein Tropfen der Probe aufgebracht, auf diesen werden ein oder mehrere Grids zur Adsorption für 5–30 s aufgelegt. Auch längere Adsorptionszeiten – in der feuchten Kammer, auch über Nacht – sind möglich und gelegentlich von Vorteil. Um störende Ionen zu entfernen, wird das Grid mit der adsorbierten Probe auf mehreren Tropfen A. bidest gewaschen (jeweils für 2–10 s) und dann für 2–10 s auf dem Kontrastmitteltropfen (Stain) abgelegt. Überschüssiger Stain wird mit Filterpapier entfernt. Das Präparat darf bis dahin nicht trockenfallen und kann dann, nach kurzer Lufttrocknung, am EM untersucht werden. Zur hier geschilderten Parafilm[®]-Methode gibt es auch zum Teil komplexere Alternativen (Präparation von Parti-



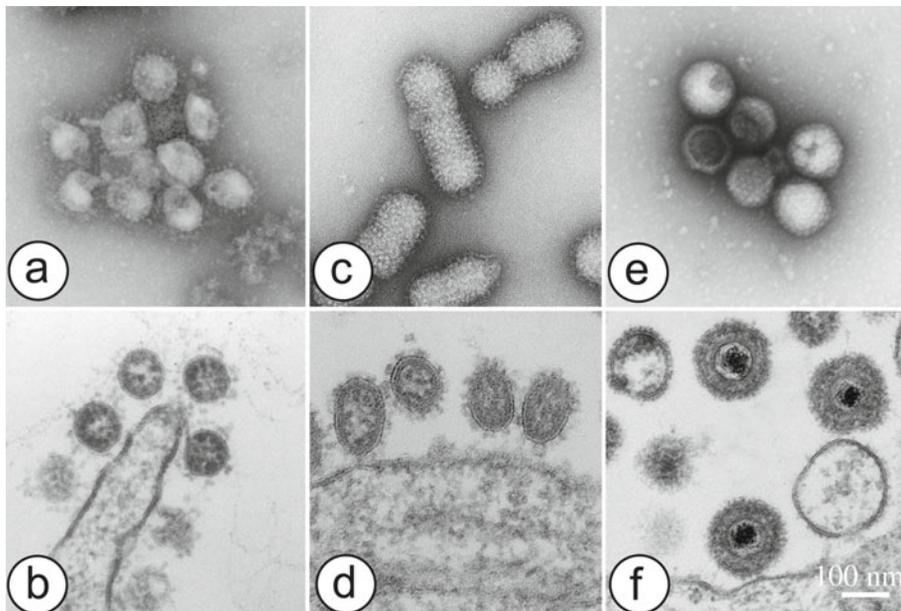
▣ **Abb. 7.** Drei Mitglieder der Pockenvirusfamilie, dargestellt nach Negativ-Kontrastierung mit 1 % Uranylacetat (UAC). (a) Paravacciniavirus des Rindes, ein Mitglied des Genus Parapoxvirus. Die beiden Teilchen zeigen ovalen Umriss, das obere darüber hinaus die typischen, das Virion parallel und komplett umlaufenden Oberflächen differenzierungen. Das untere Virion ist zum Teil vom Kontrastmittel penetriert. (b) Wie alle Orthopockenviren ist das Vacciniavirus eher quaderförmig und zeigt nur kurze Oberflächengrater. (c) Kanarienvirus, Genus Avipockenviren, sind nicht nur größer als (a) und (b), sondern tragen auch noch die Reste einer zusätzlichen Hülle. Vergrößerung a–c: 80.000-fach

kel-Stain-Gemischen, Spray-, und Pinzetten-Methode: siehe Hayat and Miller 1990; Laue and Bannert 2010). Kontrastiert wird mit wässrigen Schwermetallsalzlösungen, bevorzugt mit Phosphorwolframsäure (PTA, 1,0–4,0 % mit NaOH auf pH 6,5–8,5 eingestellt – gelegentlich auch weit höher) und Uranylacetat (UAC, 0,5–2 % ungepuffert, pH 2,5–3,0). PTA und UAC unterscheiden sich u. a. in ihrer Verteilung auf dem Grid, ihrer Korngröße (Auflösung), Empfindlichkeit gegenüber dem Elektronenstrahl und der Qualität der Membrandarstellung (▶ Abb. 7a–c; Abb. 8a, c, e; Abb. 9; Abb. 10). Abhängig von den Ladungseigenschaften von Probe und Grid verteilt sich häufig nur ein Stain optimal über Partikel und Gridoberfläche, während der andere hydrophob kristallisiert und verklumpen kann – bei unbekanntem Proben sollten daher beide parallel eingesetzt werden. Neben PTA und UAC gibt es weitere Stains, die aber nicht so universell einsetzbar sind (Harris 1997; Hayat und Miller 1990). Bei der

Negativ-Kontrastierung reagiert der Stain nicht mit den chemischen Gruppen des Objekts, er umhüllt nur das Virion lediglich mit einer elektronendichten, opaken Masse. Erst bei längerer Inkubation bindet insbesondere UAC chemisch an Nukleinsäure und Membrankomponenten. Auch Virusinnenbereiche können dargestellt werden, wenn der Stain über Defekte in der schützenden Hülle (▶ Abb. 7a und Abb. 8e) oder im Kapsid in das Virion eindringt. Das getrocknete Salz ist glashart, stabilisiert Viren und andere labile Strukturen und umhüllt sie als elektronendichte („dunkle“) und feinkörnige, nahezu strukturloser Masse mit hoher Auflösung.

Negativ-Kontrastierung und Artefakte

Die Kontrastierung ergibt durch das Waschen auf destilliertem Wasser und die Lufttrocknung eindeutige Schäden (▶ Abb. 9). Die Hülle membrangebundener Viren schwillt osmotisch auf, platzt und wird zum Teil



■ **Abb. 8.** Vergleich verschiedener Viren nach Negativ-Kontrastierung (oben) und im Ultradünnschnitt (unten). (a) SARS-Coronavirus mit typisch keulenförmigen Oberflächenfortsätzen (Peplomeren), direkt aus der diagnostischen Zellkultur inaktiviert und kontrastiert (Phosphorwolframsäure, PTA, 2 %). Im Ultradünnschnitt (b) zeigen die SARS-Virusteilchen ihr Ribonukleoprotein (RNP) schalenförmig unter der Lipidhülle und einen inkompletten Peplomeren-Besatz. (c) Influenzavirus Typ A, ein Orthomyxovirus, aus der Impfstoffproduktion mit dichtem Hämagglutinin-Besatz (1 % UAC), (d) Influenza Typ A an der Zelloberfläche: im Querschnitt sind direkt unterhalb der Virushülle das dichte Matrixprotein und im Innern ein Teil der RNP-Fragmente erkennbar. (e) Herpesviren, diagnostisches Präparat. Die schützende Lipidhülle ist komplett verschwunden, die sechs freiliegenden Kapside sind zum Teil vom UAC penetriert, bei anderen wird ihr Kapsomeren-Aufbau erkennbar. (f) Der Dünnschnitt zeigt drei intakte Herpesviren: Im Innern sieht man das vom UAC dunkel gefärbte DNA-Genom als Core, geschützt vom polygonalen Kapsid. Nach außen sind mäßig dunkel das Tegument und die dicht mit Oberflächenfortsätzen besetzte Virushülle sichtbar. Vergrößerung a–f: 65.000-fach

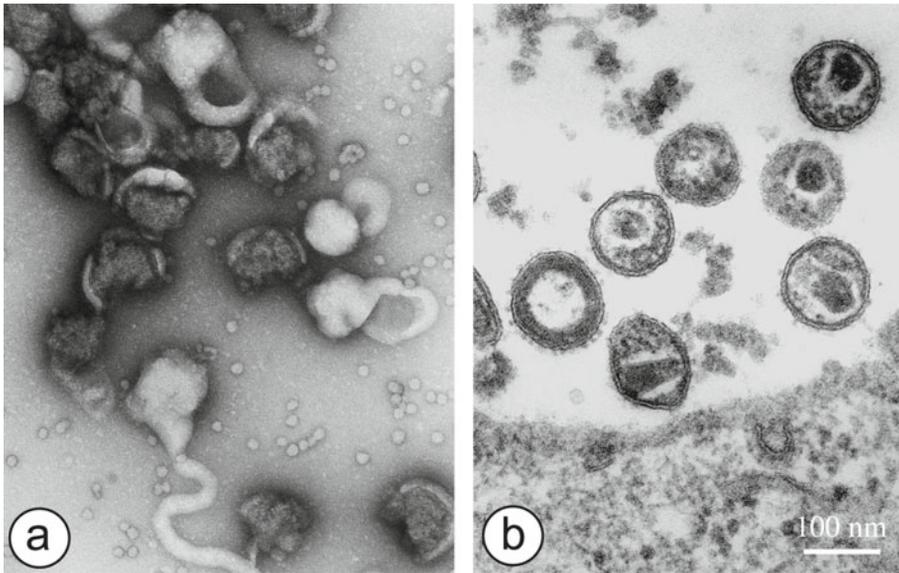


Abb. 9. Vergleich von Negativ-Kontrast- und Ultradünnschnitt-EM von HIV-2. (a) Aus der Zellkultur isolierte Virusteilchen: nach Kontrastierung mit 1 % UAC weitgehend zerstört mit Resten von Virusinnenkörper und Hülle (hell). (b) Im Ultradünnschnitt zeigen die reifen Viren ein konisches Core und Lateralkörper – typisch für die Subfamilie der *Lentivirinae*. Das unreife Virion (links) mit dem konzentrisch angeordneten Ribonukleoprotein ist dicht mit Glykoprotein-Knobs (gp120-Trimere) besetzt, während die reifen HIV-Teilchen die Mehrzahl ihrer Knobs ge-„shedded“ haben. Vergrößerung a–b: 100.000-fach

zerstört, die Kapside größerer Viren können kollabieren, Kapsidkomponenten gehen verloren und die adsorbierten Teilchen werden durch Ladungswechselwirkung abgeflacht. Solche Artefakte lassen sich nur durch eine aufwändige Gefrierpräparation vermeiden (Überblick zu modernen Präparationsmethoden bei Grünwald und Cyrklaff 2006). Andererseits können gerade Artefakte bei der EM-Diagnose helfen, wenn nämlich diagnostisch signifikante, aber normalerweise nicht zugängliche Innenstrukturen, wie das Kapsid von Herpes- oder das Ribonukleoprotein (RNP) von Paramyxoviren, durch die labilisierte Membran hindurch kontrastiert werden.

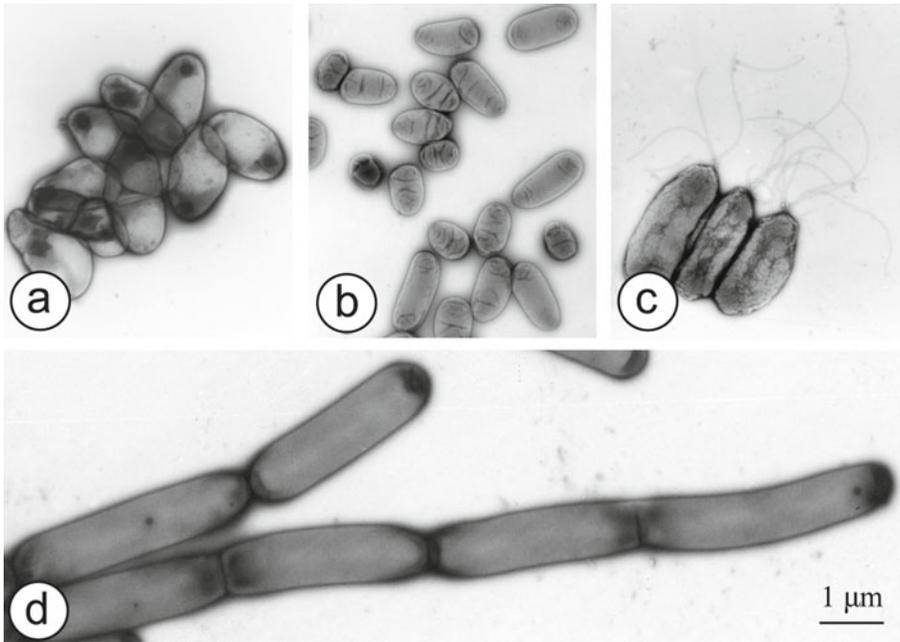
Die konventionelle Negativkontrastierung versagt jedoch bei der Darstellung osmotisch sehr labiler Viren. So können Retroviren (► Abb. 9) nur nach Gefrierpräparation oder im Ultradünnschnitt mit gutem Strukturerehalt abgebildet werden. Die im konventionellen Ultradünnschnitt erzielte Auflösung von 2–3 nm ermöglichte schon in den 1980er Jahren die Klassifizierung der Retroviren in auch genetisch einheitliche Subfamilien, die frühe Einordnung des HIV in die Subfamilie der Lentiviren, bei HIV die Ableitung von Pathomechanismen und auch schon die Darstellung seiner Glykoprotein-Trimere (Überblick bei Gelderblom 1991). Die Trimer-Struktur wurde erst

15 Jahre später durch Kryo-Tomographie bestätigt (zitiert in Grünwald und Cyrklaff 2006).

Messen und Zählen in der EM-Erregerdiagnostik

Bei unbekanntem Strukturen oder morphologisch nicht immer leicht zu differenzierenden Viren (Reovs. Rota-, Polyoma- vs. Papilloma-) kann die *prima-vista*-Diagnose durch Messungen gestützt werden. Bei der Bestimmung von Partikeldurchmessern ist jedoch zu beachten, dass biologische Strukturen bei Adsorption an das Grid mehr oder weniger abflachen – Messwerte können erheblich – auch > 50 % – über den realen Sollwerten liegen. Realistische Messungen ergeben sich, wenn nicht einzeln liegende Teilchen, sondern dichte Partikelpackungen – idealerweise sich selbst stabilisierende 2D-Kristalle von Viren – vermessen werden. Zur Orientierung über die Messgenauigkeit können auch in ihren Dimensionen definierte Objekte helfen, die der zu untersuchenden Suspension zugemischt und gemeinsam mit ihr ausgewertet werden. Als interne Größenmarker werden Katalasekristalle mit ihrer fixen 8,75-nm-Periode genutzt.

Konzentrationen werden mithilfe interner Mengenmarker bestimmt: Dazu werden Latexpartikel bekannter Konzentration in definiertem Volumen einem definierten Probenvolumen zugemischt. Nach Negativ-



■ **Abb. 10.** Pathogene Bakterien direkt aus der Kultur nach Negativ-Kontrastierung mit 0.5 % UAc. Die Keime zeigen morphologische Besonderheiten, die bei der EM-Diagnose helfen können. (a) *Corynebacterium diphtheriae*, keulenförmige Stäbchen, unbegeißelt mit endständigen Polkörperchen. (b) *Yersinia pestis*, der Erreger der Pest, ein kurzes Stäbchen, meistens durch den Biss eines Rattenflohes auf den Menschen übertragen. (c) *Burkholderia pseudomallei*, unipolar begeißeltes Stäbchen, infiziert in den Tropen als Meloidose den Menschen (Pneumonie, Sepsis, Hautinfektion). (d) *Bacillus anthracis*, der Erreger des Milzbrandes bei Mensch und vielen Huftieren ist ein langes, unbegeißeltes, in Ketten wachsendes Stäbchen. Vergrößerung a–d: 8.000-fach

kontrastierung oder im Ultradünnschnitt und nach Auszählung am EM ergibt sich die gesuchte Konzentration aus dem Zahlenverhältnis für den bekannten Mengenmarker und den zu bestimmenden Partikeln (Überblick bei Zheng et al. 1996).

Effiziente Diagnostik durch Partikelanreicherung

Ein konventionell präpariertes Grid trägt das Äquivalent von $< 1 \mu\text{l}$ der Probe. Die Auswertung partikelarmer Suspensionen erfordert daher – besonders bei kleinen Viren – einen nicht vertretbaren Zeitaufwand. Sie können aber zuvor durch Ultrazentrifugation oder Immuno-Affinitätsmethoden angereichert werden (Überblick bei Biel und Gelderblom 1999; Miller und Howell 1997). Dazu werden die Viren in der konventionellen Ultrazentrifuge ins Sediment gefahren (rotorabhängig, z. B. 60 min bei $100.000 \times g$). Die Sedimente werden in einem kleinen Volumen destillierten Wassers aufgenommen, „klär-zentrifugiert“ und dann als Überstände ausgewertet. Benötigt werden dabei nicht nur relativ große Probenmengen und > 2 Stunden an Präparation, sondern auch eine teure Investition. Die kleine, mit Druckluft getriebene Beckman

Coulter Airfuge[®] ermöglicht im Festwinkelrotor A-100/18 mit speziellen Adaptern eine sichere, direkte Partikelsedimentation auf das Grid – sie ergibt in der Routine nach 15–20 min Laufzeit eine 50–1.000fache Anreicherung (Hazelton und Gelderblom 2003; Laue und Bannert 2010). Agar-Diffusion und -Filtration sind dagegen einfache Methoden, die um den Faktor 5 anreichern und zusätzlich „saubere“ Präparate ergeben. Die Anreicherung kann auch erregerspezifisch mithilfe spezifischer Antikörper in der Solid Phase Immuno EM (SPIEM) und in der Serum-in-Agar-Methode erfolgen (Überblick bei Biel und Gelderblom 1999). Besonders vorteilhaft ist die Kombination von SPIEM und Airfuge-Sedimentation (Antonio Lavazza, Brescia, personal communication 2006).

Kriterien zur Erregeridentifizierung

Das visualisierte Teilchen wird über seine Feinstruktur identifiziert. Dabei dienen neben Größe und Form der Aufbau und die Symmetrie des Kapsids, die An- oder Abwesenheit einer Lipidhülle, eines Ribonukleoproteins, schließlich auch die Art der Virusoberflächen-Fortsätze (Spikes, Knobs, Fibern) als Kriterien:

Auf Erfahrung gegründetes „Pattern-Recognition“ ordnet die verdächtigen Partikeln rasch und direkt einer bestimmten Virusfamilie zu. Eine Typisierung, z. B. die Differenzierung der beobachteten Herpesviren in Varizella zoster, Herpes simplex Typ 1 oder 2 (heute: HHV-1/-2), kann dann – auch am EM – mithilfe typspezifischer Antikörper durch Immun-Aggregation oder -Dekoration erfolgen. Beide IEM-Methoden haben sich in der Vergangenheit bei der Identifizierung von nicht kultivierbaren Agenzien, wie Hepatitis-C-, Norwalk- und Parvovirus B19, bewährt (Überblick bei Gentile und Gelderblom 2005; Hazleton und Gelderblom 2003).

Biologische Sicherheit in der EM-Erregerdiagnostik

Neben dem Befolgen von Good Laboratory Practices (GLP-)Richtlinien ist auch stringente Laborsicherheit gefordert. Präpariert werden darf nur unter geeignetem Schutz (Handschuhe, Kittel, Schutzbrille, Laminar Flow Biosafety Kabine der Klasse 2), denn diagnostische Proben können bekannte und unbekannt Erreger mit einem Gefährdungspotenzial für das Laborpersonal, aber auch für die Umwelt, enthalten. Gute Strategie ist es, keine hoch-infektiösen Proben in das EM-Labor kommen zu lassen, d. h. potenziell in der Probe enthaltene Erreger möglichst schon vor dem Transport durch Aldehyd zu inaktivieren (Gelderblom et al. 2007). So ist bei Pockenalarm vorgesehen, separate Proben für PCR, Anzucht und EM aus Vesikeln oder Krusten zu entnehmen und dabei die EM-Probe mit gepuffertem, 4 % Formaldehyd (FA) Formaldehyd zu behandeln.

Diese chemische Erregerinaktivierung erhält die für die EM-Diagnostik wichtige Virusfeinstruktur – ist aber letztlich nur ein Kompromiss: Manche Viren werden schon durch 2 % FA inaktiviert, während andere nur eine Infektiositätsabreicherung zeigen. Milzbrandsporen werden dagegen erst durch 10 % FA und 0,05 % Glutaraldehyd (GA) inaktiviert. Hohe GA-Konzentrationen sind zu vermeiden – sie führen generell zu einer Vernetzung von Viren mit dem in der Probe enthaltenen Detritus, zur Partikelaggregation und zu Verlusten an Strukturdetail (diskutiert in Gelderblom et al. 2007). Pinzetten und andere Ausrüstung müssen gründlich gereinigt werden, um eine Verschleppung von Proben zu vermeiden. Auch Grids bergen ein Gefahrenpotential durch schwer oder gar nicht durch Aldehyd inaktivierbare Erreger wie Parvoviren und BSE: Entsprechend sollten bereits ausgewertete Grids in 1 % NaOH entsorgt werden. Biologische Sicherheit wird also auf zwei Wegen angestrebt: durch strikte Einhaltung der Sicherheits- und GLP-Regeln und durch Probeninaktivierung.

Qualitätssicherung in der EM-Erregerdiagnostik

Die Qualität der morphologischen Diagnostik wird

durch spezifische Fortbildung, regelmäßige Teilnahme an einschlägigen Ringversuchen (EQA-EMV; Gelderblom 2003) und zunehmend auch durch Akkreditierung gesichert. Laborkurse, Workshops und EQA werden weltweit und kostenfrei vom Konsiliarlabor für die EM-Erregerdiagnostik am Robert Koch-Institut in Berlin (Leitung Dr. Michael Laue, lauem@rki.de) angeboten. Am nunmehr 23. EQA nahmen 107 Laboratorien aus 31 Ländern teil.

Zur Organisation und Zukunft der EM-Erregerdiagnostik

In Deutschland wird die EM in über 40 Laboratorien auch zur Erregerdiagnostik eingesetzt – überwiegend an Universitäten, aber auch im öffentlichen Gesundheits- und Veterinärwesen, auch bei Industrie und Bundeswehr. Europa- und weltweit werden EM-diagnostische Laboratorien überwiegend an Universitäten und zentralen Gesundheitsbehörden betrieben, um so mindestens auch für die Leit-Institute und die Politik eine schnelle Notfalldiagnostik sicherzustellen. Insbesondere durch die BT-Problematik besteht ein gesteigertes Interesse an der EM-Diagnostik. Der Probenumsatz an Universitäten ist nicht immer hoch – er liegt im Bereich von oft nur einigen 100 Proben pro Jahr. Als Maximum hatte ein nationales Labor im Jahr 2002 mehr als 9.200 Stuhlproben ausgewertet.

Die Erregerdiagnostik muss nicht zur Hauptaufgabe eines EM-Labors werden. Bei guter Organisation ist sie auch im Verbund mit anderen Ultrastruktur-Aufgaben in Virologie, Pathologie, Dermatologie etc. und selbst ohne „eigenes“ Instrument und ohne EM-spezifisches Personal möglich, nämlich bei gemeinsamer Gerätenutzung im „Nachbar“-Institut. Allgemein gewinnt die EM-Erregerdiagnostik durch eine Einbindung in die biomedizinische Grundlagenforschung. Nur so wird sie über die Diagnostik hinaus „interessant“, auch wirksam, und kann ihre Qualität sichern und geeigneten Nachwuchs rekrutieren. Technische Grundlagen und erste Erfahrungen in der EM-Diagnostik lassen sich durch Laborkurse und Besuche in einem Expertenlabor erwerben. Eigene Expertise wird aber erst bei einem gewissen Probendurchsatz aufgebaut – angesichts der Wertigkeit der EM-Erregerdiagnostik sollte sie erfahrenen Laboratorien vorbehalten bleiben. Die Voraussetzungen für eine erfolgreiche EM-Erregerdiagnostik sind mithin vielfältig: Motivation, geeignete Organisation, Probendurchsatz, Netzwerkbildung und regelmäßige Weiterbildung sind notwendige Schritte zu diesem Ziel (Gelderblom 2003).

Im infektionsdiagnostischen Repertoire ist die EM als „catch-all“-Methode einzigartig durch Schnelligkeit und das Prinzip der visuellen Auswertung durch „pattern recognition“. Um diese Vorteile angemessen zu nutzen, muss die EM front-line, d. h. parallel zu PCR und Anzucht, eingesetzt werden (Gelderblom 2003;

Kurth und Nitsche 2007; Madeley 2003). Die „Familienzuordnung“ eines Erregers hilft der Klinik und fokussiert zugleich die weitere Labordiagnostik auf die Mitglieder einer einzelnen Virusfamilie. Dieses Prinzip wurde bei der Suche nach dem SARS-Erreger und der Aufklärung des Affenpockenausbruchs in den USA genutzt (Ksiazek et al. 2003; Reed et al. 2003), aber auch schon zuvor in Australien, als die EM-Untersuchung von diagnostischen Zellkulturen drei Tage vor anderen Laborergebnissen Paramyxovirus spezifische Strukturen nachwies – der erste Hinweis auf das „neue“ Hendra-Virus (Murray et al. 1995).

Den Wert einer orientierenden Schnell-Diagnostik bestätigen auch BT-Erfahrungen in den USA. Die unmittelbar nach 9/11 am 18. September und am 9. Oktober 2001 verschickten sechs Briefe enthielten bis zu 1,2 g an lungengängigen Anthraxsporen. Sie verursachten 22 klinische Infektionen und 5 Todesfälle. Untersucht wurden über 120.000 Proben, u. a. auch mithilfe von TEM und SEM. Die Zahl von 32.000 unter Antibiotikenschutz gestellten Personen lässt das Ausmaß der Verunsicherung in der Bevölkerung ahnen. Neben *B. anthracis* gibt es eine Reihe weiterer Bakterien, Viren und Toxine mit hohem Patho- und Panikpotenzial. Diese Agenzien der Kategorie A, ausgezeichnet durch leichte Ausbringbarkeit und Mensch-zu-Mensch-Übertragung und damit hochgeeignet für einen BT-Angriff, umfassen auch die „im Felde“ ausgerotteten Pocken, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, verschiedene Hämorrhagische Fiebertypen und das Botulinum-Toxin (Lane et al. 2000). Die drei Erstgenannten wurden im Biowaffenprogramm der früheren Sowjetunion produziert, und es wird diskutiert, dass Reste aus diesem Programm „überlebt“ haben und damit für BT-Angriffe verfügbar seien. Eine realistische Risikoabschätzung ist kaum möglich: Der Pockenerreger, das Variola-major-Virus, gilt „im Felde“ als ausgerottet – er hat auch kein tierisches Reservoir. Die weltweit letzten Vorräte in den zwei Referenzzentren an den CDC, Atlanta, USA und bei VECTOR in Koltsovo, Russland dienen zur Erprobung antiviraler Medikamente und Strategien. Auszuschließen ist aber nicht, dass Pockenvirus – weil übersehen oder weil mit Absicht zurückgehalten – auch noch in anderen Laboratorien vorhanden ist. Variola major mag auch durch genetische Manipulation aus apathogenen Orthopockenviren neu entstehen und darüber hinaus können Bakterien und Viren auch schon aus allgemein verfügbaren Grundstoffen konstruiert werden (Gibson et al. 2010). Zusammengefasst: Auch wenn das Risiko für das Auftreten einer „emerging infection“ oder eines BT-Angriffs kaum kalkulierbar ist, müssen die entsprechenden Dienste sich für den „worst case“ vorbereiten. Nur eine schnelle und eindeutige Diagnose – und dabei hilft die EM – kann die Konsequenzen für die Bevölkerung eingrenzen und öffentlicher Panik vorbeugen. Auf diesen „worst case“ darf die EM aber

nicht untätig warten – zur Wahrung von Leistung und Expertise, aber auch zur Darstellung und Anerkennung ihres Stellenwertes muss die EM auch andere infektiologische Problemfelder (► Tab. 2) intensiv und erfolgreich bearbeiten: Es ist kontraproduktiv, wenn „die EM nur für die Pocken“ vorgehalten wird, wie stellenweise zu hören ist.

Zusammenfassung

Die EM-Erregerdiagnostik hat sich in der klinischen Routine, in der Seuchen-Schnelldiagnostik der Pocken, bei neuartigen Infektionen und im BT-Fall vielfach durch Schnelligkeit und Sicherheit bewährt. Sie ist prinzipiell auch zur Qualitätssicherung in der Biomedizin und zur Diagnostik gentechnischer Konstrukte gerüstet. Auf Grund ihres „offenen Blicks“, der Unabhängigkeit von erregerspezifischen Reagenzien und der einfachen Präparation kann sie alle möglichen, auch ungewöhnlichen Proben und unerwartete Erreger visualisieren. Das Prinzip der Visualisierung, vor mehr als 130 Jahren von Robert Koch eingeführt, wurde vor 70 Jahren mit der 1000fach höheren Auflösung der EM erheblich erweitert (von Borries et al. 1938; Überblick bei Krueger et al. 2000). Die EM wird überdies heute durch moderne Methoden, durch Schnelleinbettung (Überblick bei Schroeder et al. 2006), Immun-EM und internetbasierte Telemikroskopie, ergänzt. Angesichts ihres Potenzials und ihrer Ergebnisse erscheint die EM auch in Zukunft für eine effiziente und rationale Infektionsdiagnostik (Biel und Gelderblom 1999; Curry et al. 2006; Goldsmith und Miller 2009; Hazelton und Gelderblom 2003; Madeley 2003) unverzichtbar.

Referenzzentren

- Konsiliarlaboratorium für schnelle EM-Erregerdiagnostik, Dr. Michael Laue, Robert Koch-Institut, Nordufer 20, D-13353 Berlin, E-Mail: lauem@rki.de
- Arbeitskreis für Elektronenmikroskopische Virusdiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Elektronenmikroskopie (AK-EMED), Dr. Bärbel Hauröder, Zentral-Institut Sanitätswesen der Bundeswehr, D-56070 Koblenz, Andernacherstrasse 100, E-Mail: b.hauroeder@zinstkob.de
- Homepages / Webadressen mit weiterführender Information
- Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA: <http://www.bt.cdc.gov/labissues/index.asp> = Website der CDC, klick: Packaging Protocols for biological Agents/Diseases, Negative Staining Electron Microscopic Protocol for Rash Illness
- <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/lab-testing/> klick: Specimen Collection Guidelines
- Deutsche Gesellschaft für Elektronenmikroskopie (DGE) und Arbeitskreis für EM-Erregerdiagnostik der DGE (AK-EMED): <http://www.dge-homepage.de>
- Emerging Infectious Diseases: Website des Journals: <http://www.cdc.gov/eid>
- Konsiliarlabor für EM-Erregerdiagnostik, Robert Koch-Institut, Berlin www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/

Konsiliar_inhalt.html für Handouts und Veröffentlichungen; klick zu: Kurse – Unterlagen oder Publications – out of the Consultant Lab

- Microscopic Society of America (MSA) <http://www.microscopy.org>
- Society for Ultrastructural Pathology <http://sup.ultra-kohl.com>
- The Big Picture Book of Viruses: http://www.tulane.edu/~dmsander/Big_Virology/BVHomePage.html
- US Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRID) <http://www.usamrid.army.mil>
- Virus Ultrastructure <http://www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/linda.html>

Lehrbücher

1. Bozzola JJ, Russell LD (1999) *Electron Microscopy: Principles and Techniques for Biologists*, 2. Aufl. Jones and Bartlett Publishers, Boston, 670 Seiten, ISBN 0-7637-0192-0
2. Flegler SL, Heckman JW, Klomprens KL (1995) *Elektronenmikroskopie: Grundlagen, Methoden, Anwendungen*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford, 279 Seiten, ISBN 3-86025-341-7

Schlüsselliteratur

1. Biel SS, Gelderblom HR (1999) Electron microscopy of viruses. In: *Cell Culture – A Practical Approach* (Hrsg. Alan Cann) Oxford University Press, pp 111–147
2. Curry A, Appleton H, Dowsett B (2006) Application of transmission electron microscopy to the clinical study of viral and bacterial infections: present and future. *Micron* 37:91–106
3. Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA, (Hrsg) (2005) *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses*. Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Elsevier Academic Press, Amsterdam – Boston – Heidelberg
4. Gelderblom HR (1991) Assembly and morphology of HIV: potential effect of structure on viral function. *AIDS* 5:617–637
5. Gelderblom HR (2003) *Elektronenmikroskopie im Methodenspektrum der Bioterrorismus-Diagnostik*. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 46:984–988
6. Gelderblom HR, Bannert N, Pauli G (2007) Arguments pro disinfection in diagnostic electron microscopy: A response to Madeley and Biel. *J Infect* 54:307–308
7. Gentile M, Gelderblom HR (2005) Rapid viral diagnosis: role of electron microscopy. *New Microbiol* 28:1–12
8. Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, Noskov VN, Chuang RY, Algire MA, Benders GA, Montague MG, Ma L, Moodie MM, Merryman C, Vashee S, Krishnakumar R, Assad-Garcia N, Andrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Young L, Qi ZQ, Segall-Shapiro TH, Calvey CH, Parmar PP, Hutchison III CA, Smith HO, Venter C (2010) Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* 329:52–56
9. Goldsmith CS, Miller SE (2009) Modern uses of electron microscopy for detection of viruses. *Clin Microbiol Reviews* 22:552–563
10. Grünwald K, Cyrklaff M (2006) Structure of complex viruses and virus-infected cells by electron cryo tomography. *Curr Opin Microbiol* 9:437–442
11. Harris JR (1997) *Negative Staining and Cryo-Electron Microscopy: the Thin Film Techniques*. Bios Scientific Publishers, Oxford
12. Hayat MA, Miller SS (1990) *Negative Staining*. McGraw-Hill Publishing Company, New York
13. Hazelton PR, Gelderblom HR (2003) Electron microscopy for rapid diagnosis of infectious agents in emergent situations. *Emerg Infect Dis* 9:294–303
14. Hyatt AD, Eaton BT (1993) *Immunogold Electron Microscopy in Virus Diagnosis and Research*. CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor – London – Tokyo
15. Johnsen CK, Böttiger B, Blom J (2006) Confirmation of electron microscopy results by direct testing of viruses adhered to grids using nucleic acid amplification techniques. *J Virol Methods* 134:92–98
16. Krüger DH, Schneck P, Gelderblom HR (2000) Helmut Ruska and the visualization of viruses. *Lancet* 355:1713–1717
17. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S et al. (2003) A novel coronavirus associated with a severe respiratory syndrome. *New Engl J Med* 348:1953–1966
18. Kurth A, Nitsche A (2007) Fast and reliable diagnostic methods for the detection of human poxvirus infections. *Future Medicine* 2:467–479
19. Lane HC, Montagne JL, Fauci AS ((2001) Bioterrorism: a clear and present danger. *Nature Med* 7:1271–1273
20. Laue, M, Bannert, N (2010) Detection limit of negative staining electron microscopy for the diagnosis of bioterrorism-related micro-organisms. *J Applied Microbiol* 109:1159–1186
21. Long GW, Noble J, Murphy FA, Herman KL, Lourie B (1970) Experience with electron microscopy in the differential diagnosis of smallpox. *Appl Microbiol* 20:497–504
22. Madeley CR (2003) Diagnosing smallpox in possible bioterrorist attack. *Lancet* 361:97–98
23. Madeley CR (1995) Viruses associated with acute diarrhoeal disease. In: *Principles and Practice of Clinical Virology* (3. Auflage, Hrsg. AJ Zuckerman, JE Banatvala, JR Pattison) John Wiley & Sons, Chichester – New York – Brisbane – Toronto -Singapore
24. Miller SE, Howell DN (1997) Concerted use of immunologic and ultrastructural analyses in diagnostic medicine: immunoelectron microscopy and correlative microscopy. *Immunol Invest* 26:29–38
25. Murray K, Selleck P, Hooper P, Hyatt A, Gould A et al (1995) A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science* 268:94–97
26. Reed KD, Melski JW, Graham MB, Regnery RL, Sotir MJ, Wegner MV et al (2004) The detection of monkeypox in humans in the Western hemisphere. *New Engl J Med* 350:342–350
27. Schröder JA, Gelderblom HR, Hauröder B, Schmetz C, Milios J, Hofstaedter F (2006) Microwave-assisted tissue processing for same day EM-diagnosis of potential bioterrorism and clinical samples. *Micron* 37:577–590
28. von Borries B, Ruska E, Ruska H (1938) Bakterien und Virus in übermikroskopischer Aufnahme. *Klin Wochenschrift* 17:921–925
29. Zheng YZ, Webb R, Greenfield PF, Reid S (1996) Improved method for counting virus and virus like particles. *J Virol Methods* 62:153–159

Orf

- ▶ Pockenviren, zoonotische

Orf-Virus

- ▶ Pockenviren, zoonotische

Oriboca-Virus

- ▶ Bunyaviren

Orientbeule

- ▶ Leishmanien

Ornithose

- ▶ Chlamydia

Oropouche-Fieber

- ▶ Bunyaviren

Oropouche-Virus

- ▶ Bunyaviren

Oroya-Fieber

- ▶ Bartonella

Orthomyxoviren

- ▶ Influenza-Virus

Orthopockenviren

- ▶ Variola- und Vacciniavirus

Ösophagitis

- ▶ Cytomegalievirus

Ossa-Virus

- ▶ Bunyaviren

Osteomyelitis

- ▶ Bacillus-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
- ▶ Bacteroides
- ▶ Bartonella
- ▶ Bilophila
- ▶ Burkholderia, Ralstonia
- ▶ Candida
- ▶ Capnocytophaga
- ▶ Eikenella
- ▶ Fusarium
- ▶ Histoplasma capsulatum
- ▶ Kingella
- ▶ Moraxella catarrhalis
- ▶ Porphyromonas
- ▶ Propionibakterien
- ▶ Proteus mirabilis, Proteus vulgaris
- ▶ Pseudomonas
- ▶ Salmonella
- ▶ Scedosporium
- ▶ Serratia
- ▶ Shewanella
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Streptococcus agalactiae
- ▶ Yersinien

Otitis

- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ Citrobacter
- ▶ Haemophilus influenzae
- ▶ Scopulariopsis brevicaulis

Otitis externa

- ▶ Aspergillus
- ▶ Pseudomonas
- ▶ Scopulariopsis brevicaulis

Otitis media

- ▶ Bilophila
- ▶ Chlamydia
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Streptococcus pneumoniae

Oxyuren

- ▶ Enterobius vermicularis

Oxyuriasis

- ▶ *Enterobius vermicularis*

Ozaena („Stinknase“)

- ▶ *Klebsiella*

Pankreatitis

- ▶ *Ascaris lumbricoides*
- ▶ *Campylobacter*
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Leberegel - *Opisthorchis*, *Clonorchis*
- ▶ *Legionella*
- ▶ Leishmanien
- ▶ Mumpsvirus
- ▶ *Salmonella*

Papageienkrankheit

- ▶ Chlamydia

Papillom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Papillomavirus

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Papular Purpuric Gloves and Socks Syndrome (PGSS)

- ▶ Parvoviren

Paracoccidioides brasiliensis

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Zymonema brasiliense, *Mycoderma brasiliense*, *Monilia brasiliensis*, *Coccidioides brasiliensis*, *Blastomyces brasiliensis* etc.

Erregerspezies

Zur Gattung *Paracoccidioides* gehört eine Spezies: *P. brasiliensis*.

Taxonomie

Klasse: Hyphomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Onygenaceae; Gattung: *Paracoccidioides*; teleomorph: nicht bekannt

Historie

Erstbeschreibung der Krankheit mit Erregerkultur aus oropharyngealen Läsionen Infizierter und Nachweis des Dimorphismus durch A. Lutz 1908 in Brasilien. Weitere Fallbeschreibungen durch A. Splendore 1910–1912. Almeida charakterisierte das Krankheitsbild und nannte den Erreger *Paracoccidioides brasiliensis*.

Morphologie

Wirtsgewebe: kugelige Hefezelle mit multipler Sprossung (Steuerradform): große Mutterzelle > 3 µm, Sprosszellen von variabler Größe: 2–2 µm im Durchmesser. In alten Läsionen Hefezellen ohne Sprossung. Temperaturabhängiger Dimorphismus: bei 37 °C Wachstum von kugeligen Hefezellen mit multipler Sprossung, bei 24 °C hyaline Hyphen, Arthrosporen und Chlamydo­sporen.

Genom

P. brasiliensis hat eine Genomgröße von ca. 45–60 Mbp, 5 Chromosomen, diploid.

Vermehrung

Vermehrung im Wirtsgewebe durch Sprossung, in der Umwelt durch Hyphenzellen und Arthrosporen. Ein sexueller Vermehrungszyklus ist nicht bekannt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Variabel exprimierte Oberflächenantigene vermitteln Adhäsion an epitheliale und Alveolarzellen. Adaptation an Bedingungen des Wirtsorganismus (temperaturabhängiger Dimorphismus). In nicht aktivierten Makrophagen kann der Erreger überleben. In fibrotischen und verkalkten Herden persistiert der Erreger lebenslang. Mit Virulenz assoziierbare Faktoren: lytische Enzyme (Serin-Proteinase, Phospholipase). Adhäsine: 43 kDa Glykoprotein (Rezeptor für Laminin, unterliegt Polymorphismus) und α-Glucan der Zellwand. Persistenz in Phagozyten: Melanin.

Erkrankung

Parakokzidioidomykose

Synonym(e)

Südamerikanische Blastomykose, Lutz-Splendore-Almeida-Krankheit, Brasilianische Blastomykose, Lutz'sche Mykose.

Inkubationszeit

Sehr variabel, Wochen bis mehrere Jahre.

Leitsymptome

Ulzerationen im Gesicht und Respirationstrakt, Hustenreiz, thorakale Schmerzen.

Symptome

Im Immungesunden verläuft die Primärinfektion meist inapparent. Manifestationen im Gesicht und im Respirationstrakt stehen im Vordergrund. Im Mund sowie Nasen-Rachenraum entwickeln sich schmerzhaft Ulzerationen mit konsekutiven Schluckbeschwerden. Teilweise beklagen die Patienten Luftnot, starken Hustenreiz, zum Teil mit blutigem Auswurf, sowie thorakale Schmerzen. Das Auftreten von kutanen, warzenartigen oder ulzerierenden Läsionen – insbesondere im Gesicht – ist charakteristisch. Häufig existieren simultan kutane und mukokutane Läsionen. Lymphknotenvergrößerungen wurden hauptsächlich zervikal, axillär und thorakal, teilweise mit drainierenden Fistelgängen, beobachtet. Relativ häufig kommt es terminal nach Dissemination zu einem nodulären Befall der Nebennieren mit Funktionseinbußen bis hin zum M. Addison.

Pathophysiologie

Die Parakoccidioidomykose ist eine chronisch progrediente Erkrankung, bei der zwischen der Erstinfektion und der klinischen Manifestation der Erkrankung oft Jahre bis Jahrzehnte vergehen. Bei immunsupprimierten Patienten gibt es subakute, schnell generalisierende, meist letale Verläufe.

Nach Inhalation der Hyphenzellen und Arthrosporen wandeln sich diese in den Alveolen in Hefezellen um (Gewebeform). Die Hefezellen vermehren sich in den Alveolen durch Sprossung. Nach Phagozytose durch Alveolarmakrophagen und andere Phagozyten intrazelluläre Erregerpersistenz. Später emphysematischer, fibröser Umbau von Lungengewebe. Insbesondere bei Insuffizienz zellulärer Immunmechanismen, bei erniedrigten T-Helferzellzahlen und dadurch beeinträchtigt Makrophagenaktivität kommt es zur Dissemination der Pilze aus der Lunge in andere Organsysteme, wobei zunächst Haut und Schleimhäute des Respirationstraktes befallen werden. Hier entstehen Ulzerationen und Granulome. Bei Reaktivierung Dissemination aus alten Herden in der Lunge, Haut und Schleimhaut in die Nebennieren, in das ZNS und andere Organsysteme.

Immunantwort

Die zelluläre Abwehr ist für den Verlauf der Infektion entscheidend. Polymorphnukleäre Leukozyten, Makrophagen und dendritische Zellen phagozytieren die Hefezellen und müssen aktiviert werden, um die Pilzzellen abtöten zu können. Dies geschieht üblicherweise durch T-Helferzellen und Zytokine. Das Glykoprotein von Paracoccidioides gp43 inhibiert die Funktion der phagozytischen Zellen, wodurch eine intrazelluläre Persistenz des Erregers möglich ist. Eine humorale

Immunantwort gegen das Glykoprotein gp43 und andere Antigene wird induziert.

Differenzialdiagnose

Tuberkulose (in 10–25 % koexistent). Histoplasmose, Leishmaniose, Lepra, Lues, Neoplasien, Lobo'sche Erkrankung.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Sputum, Bronchialsekret, BAL, Punktate, Exsudate, Biopsiematerial.

Diagnostische Verfahren

Lichtmikroskopischer Nachweis des Erregers aus dem Sputum, Exsudat oder Eiter. Bei ca. 85 % der Patienten können mittels KOH die typischen Hefezellen mit multipler Sprossung (Steuerradform) nachgewiesen werden. Die histologische Aufarbeitung von Biopsien (Grocott-Gomori-Färbung) erlaubt ebenfalls die Darstellung der Hefeformen.

Kultur: Der Erregernachweis kann mehrere Wochen dauern und spezielle Medien erfordern. PCR und Sequenzierung können den Erregernachweis beschleunigen.

Serologie: Nachweis präzipitierender Antikörper mittels Ouchterlony-Test; Western-Blot. Aufgrund von Kreuzreaktionen bei Infektionen durch andere Erreger von Systemmykosen sollte die Diagnosestellung immer auch durch einen direkten Erregernachweis erhärtet werden.

Befund / Interpretation

Der histologische Nachweis der typischen Hefezellen sowie der Nachweis erregerspezifischer Nukleinsäure in den Herden sind beweisend für eine Infektion.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Itraconazol ist Mittel der Wahl, möglich sind auch Ketokonazol und Miconazol. Bei fortgeschrittenen Fällen: Amphotericin B. Die Gabe von Sulfonamiden stellt eine deutlich kostengünstigere, jedoch weniger effektive Alternative dar, evtl. in Kombination mit Trimethoprim.

Resistenz

Unbekannt.

Epidemiologie**Verbreitung**

Das Verbreitungsgebiet ist begrenzt auf Mittel- und Südamerika, insbesondere Brasilien, Kolumbien, Venezuela.

Wirtsbereich / Reservoir

Das Erregereservoir konnte bisher nicht eindeutig identifiziert werden. Als Wirt kommt das in der betref-

fenden Region lebende Gürteltier (*Dasyurus novemcinctus*) in Frage. Erregernachweis gelingt vorwiegend aus Proben des Erdreichs.

Risikogruppen

In der Regel sind die Patienten 30–50 Jahre alt, Kinder bzw. Jugendliche sind selten betroffen. Männer, hauptsächlich Feldarbeiter, sind ca. 15-mal häufiger betroffen als Frauen. Eine Assoziation von Infektion und Schweregrad der Erkrankung mit HLA-A9, HLA-B13 und HLA-B40 Subtypen ist beschrieben, weiterhin eine Assoziation mit einer bestehenden HIV-Infektion, Tuberkulose und mit Alkoholkonsum.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung aus der Umwelt auf den Menschen erfolgt durch Inhalation kontaminierten Staubs. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch scheidet nahezu aus.

Prävention / Impfstoffe

Eine spezifische Prophylaxe ist nicht möglich. Expositionsprophylaxe für Immunsupprimierte.

Ausbruchsmangement

Nationale Surveillance-Programme erfassen Infektionen in Endemiegebieten.

Meldepflicht

Keine. *P. brasiliensis* gehört jedoch zur Risikogruppe 3!

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlabor: Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, FG212, D-13353 Berlin
- National Centers for Disease Control, Mycotic Diseases Branch, Atlanta, GA 30333, USA

Web-Adressen

- <http://www.cdc.gov>
- <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/coccidioidomycosis.htm>
- <http://www.astdhppe.org/infect/valley.html>,

Schlüsselliteratur

1. Arrial RT, Togawa RC, Brigido Mde M (2009) Screening non-coding RNAs in transcriptomes from neglected species using PORTRAIT: case study of the pathogenic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. BMC Bioinformatics 10:239
2. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A (1993) *Paracoccidioidomycosis*: An update. Clin Microbiol Rev 6:89–117
3. Manns BJ, Baylis BW, Urbanski SJ, Gibb AP, Rabin HR (1996) *Paracoccidioidomycosis*: case report and review. Clin Infect Dis 23:1026–1032
4. Nogueira Cano MI et al. (1998) Electrophoretic Karyotypes and Genome Sizing of the Pathogenic Fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. J Clin Microbiol 36:742–747

Paragonimiasis

- ▶ Paragonimus

Paragonimus

PANAGIOTIS KARANIS

Erreger

Synonym(e)

Lungenegel, Lungewurm.

Erregerspezies

Häufigste: *P. westermani*; weitere: *P. africanus*, *P. heterotremus*, *P. kellicotti*, *P. mexicanus*, *P. miyazakii*, *P. ohirai*, *P. skryabini*, *P. uterobilateralis*

Taxonomie

Phylum; Plathelminthes; Klasse: Digenea, Ordnung: Paragonimiida; Familie: Paragonimidae; Gattung: Paragonimus.

Historie

1877 entdeckte C. Kerbert erstmals *Paragonimus* in der Lunge eines Tigers und bezeichnete ihn als „*Distoma westermani*“. 1878 wurde der Parasit erstmals von B. S. Ringer in der Lunge eines Menschen entdeckt, 1880 fanden Baelz und Manson Wurmeier im Sputum von Patienten mit Hämoptysen.

Morphologie

Die Adulttiere werden 8–12 × 5 mm groß, sind dunkelfarbig und sitzen im Endwirt paarweise in einer derben Bindegewebshülle. Beim Menschen ist häufig nur ein Egel in der Zyste. Die ovalen Eier weisen eine Größe von 90 × 60 µm auf, sind goldbraun, gedeckelt, die Eischale ist am hinteren Pol verdickt.

Genom

Es wurden haploide, diploide, triploide und tetraploide Formen von *Paragonimus*-Spezies beschrieben. Die Anzahl der Chromosomen bei den haploiden Formen wurde in allen bisher untersuchten Spezies mit 11 angegeben. Gene der ribosomalen RNA sind in einzelnen Loci identifiziert. Andere Gene, die für bestimmte Polypeptide kodieren, wurden entdeckt und für immundiagnostische Zwecke evaluiert und eingesetzt. Das mitochondriale Genom von *Paragonimus*-Spezies hat eine Größe von 21.000 bp und ist in seiner Größe dem von *Schistosoma mansoni* und *Fasciola hepatica* vergleichbar. Insgesamt scheint eine starke genetische Diversität innerhalb der verschiedenen *Paragonimus*-Arten vorhanden zu sein.

Vermehrung

Im Wasser bilden sich Mirazidium-Larven in den Eiern, die nach dem Schlüpfen in Schnecken (erster Zwischenwirt) eindringen. Hier werden sie zu Sporozo-

zyten, erzeugen Redien, aus denen zahlreiche Zerkarien hervorgehen. Diese dringen in Süßwasserkrebse oder -krabben (zweiter Zwischenwirt) ein und werden zu Metazerkarien. Durch den Verzehr von rohen Krebsen gelangen sie in den Endwirt (Mensch). Hier entwickeln sich die Adulttiere, deren Eier durch Sputum oder Stuhl wieder ins Freie gelangen.

Pathogenität/ Virulenz/ Antigenvariabilität

Die Schwere der Erkrankung hängt von der Stärke des Parasitenbefalls und der Lokalisation des Parasiten ab.

Erkrankung

Paragonimiasis

Inkubationszeit

9–12 Wochen.

Leitsymptome

Hämoptyse, Pleuropneumonie, Bronchitis.

Symptome

Die Symptome sind abhängig von der Lokalisation der Adulttiere. Pulmonaler Befall: zähschleimiges, oft blutiges Sputum und chronischer Husten, Hämoptyse, Fieber, Pleuropneumonie mit stechenden Brustschmerzen, Dyspnoe, Bronchitis.

Zerebraler und spinaler Befall: Fieber, Zeichen eines ZNS-Tumors mit Sehstörungen, Lähmungen, Krämpfen, Hirndruckzeichen und Liquoreosinophilie.

Abdominaler Befall: Unspezifische Schmerzen in den betroffenen Organen, Lymphknotenschwellungen.

Selten sind Zysten in Pleura, Bauchwand, Peritonealhöhle, Leber und Milz, Zwerchfell, Herz, Darm und subkutanem Gewebe zu finden.

Pathophysiologie

Funktionsstörungen und Gewebsschädigung an den betroffenen Organen werden durch die Parasiten und die immunologische Reaktion auf sie hervorgerufen. Sie induzieren eine entzündliche eosinophile Reaktion und die Bildung von Zysten.

Immunantwort

Immunität kann nicht erworben werden.

Differenzialdiagnose

Es muss vor allem an Tuberkulose, Bronchitis oder andere nicht durch Helminthen verursachte Erkrankungen gedacht werden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Sputum oder Stuhl.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopischer Nachweis von Eiern in Sputum oder Stuhl. Durch Röntgenuntersuchungen lassen sich Tie-

re oder Zysten als rundliche Schatten von bis zu 40 mm Durchmesser gut darstellen; evtl. Bronchoskopie zum Ausschluss maligner Veränderungen. Blutbild: Eosinophilie.

Therapie

Therapeutische Verfahren

Praziquantel 3×25 mg/kg KG für 3 Tage; alternativ: Triclabendazol 1×10 mg/kg KG.

Resistenz

Eine Resistenzentwicklung gegen die genannten Substanzen ist nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

P. westermani: Asien (Indien, Pakistan, Nepal, Thailand, Philippinen, Indonesien, Papua Neuginea, Myanmar, Vietnam, Kambodscha, Laos, Korea, China, Japan, Taiwan, Ostrussland); *P. africanus*: Afrika (Kamerun, Nigeria, Äquatorial Guinea, Elfenbeinküste), *P. heterotremus*: China, Thailand, Laos, Vietnam; *P. kellicotti*: USA; *P. mexicanus*: Mittel- und Südamerika (Mexiko, Peru, Ecuador, Costa Rica, Panama, Guatemala); *P. miyazakii*: Japan; *P. ohirai*: Japan, China, Korea, Taiwan; *P. skrjabini*: China, Thailand, *P. uterobilateralis*: Afrika (Kamerun, Liberia, Nigeria, Gabun); es wird angenommen, dass weltweit ca. 30–40 Millionen Menschen infiziert sind (► Abb. 1).

Wirtsbereich/ Reservoir

Beim humanpathogenen Lungenegel können neben dem Menschen einige Säugetiere als Endwirt oder Reservoirwirt fungieren. 1. Zwischenwirt sind Schnecken (meist: Pomatiopsidae), 2. Zwischenwirt sind Süßwasserkrebse und Krabben (meist: Poramidae).

Risikogruppen

Ein erhöhtes Infektionsrisiko haben Einheimische und Reisende in Endemiegebiete, die auf den Genuss von rohem Fisch und Meeresfrüchten nicht verzichten wollen.

Transmission/ Vektoren

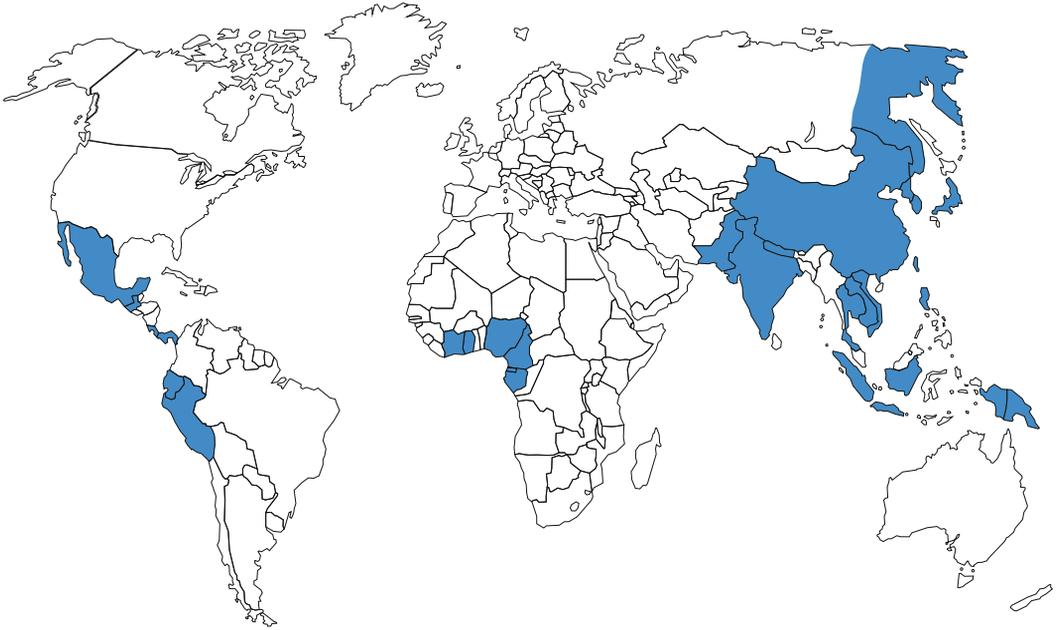
Der Mensch infiziert sich durch den Verzehr von rohem Fleisch von Süßwasserkrebsen, die von Metazerkarien befallen sind.

Prävention/ Impfstoffe

Paragonimiasis kann verhindert werden. Der Verzehr von roh oder unzureichend gekochten Süßwasserfischen und Meeresfrüchten in Endemiegebieten sollte unterlassen werden. Ein Impfstoff existiert derzeit nicht.

Ausbruchmanagement

Abkochen der Nahrung; Fäkalien von Infizierten sollten nicht in die Gewässer gelangen.



■ **Abb. 1.** Verbreitungsgebiet des Lungenegels

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Als fachlich qualifiziert anzusehen sind alle tropenmedizinischen und parasitologischen Institutionen.

Schlüsselliteratur

1. Haswell-Elkins MR, Elkins DB (1996) Food-borne trematodes. In: Cook GC (ed) *Manson's Tropical Diseases*. Section 5F. WB Saunders Company, London Philadelphia Toronto Sydney Tokyo, pp 1457–1477

Parainfluenzaviren

STEPHAN BECKER, HANS-DIETER KLENK

Erreger

Synonym(e)

Humanes Parainfluenzavirus.

Erregerspezies

Humanes Parainfluenzavirus 1, *humanes Parainfluenzavirus 3*, *humanes Parainfluenzavirus 2*, *humanes Parainfluenzavirus 4*

Taxonomie

Die menschlichen Parainfluenzaviren gehören zur Familie *Paramyxoviridae* und hier zur Subfamilie *Para-*

myxovirinae. Man unterscheidet vier Serotypen, die in zwei verschiedene Genera fallen. Die menschlichen Parainfluenzaviren 1 und 3 gehören zum Genus *Respirovirus*, die Serotypen 2, 4a und 4b zum Genus *Rubulavirus*.

Historie

Die menschlichen Parainfluenzaviren wurden Ende der 1950er Jahre, vor allem auf Grund ihrer hämadsorbierenden Fähigkeit entdeckt.

Morphologie

Viruspartikel sind pleomorph, sphärisch oder filamentös. Der Durchmesser beträgt 150–200 nm. Die Viren besitzen eine Lipidhülle mit Spikes (Länge ca. 10 nm) und ein helikales Nukleokapsid (Durchmesser ca. 15 nm, Länge bis zu 1.000 nm).

Genom

Das Virusgenom besteht aus unsegmentierter, linearer, einzelsträngiger RNS mit negativer Polarität. Es kodiert in der Reihenfolge der einzelnen Gene für das Nukleokapsidprotein NP, ein mit dem Nukleokapsid assoziiertes Phosphoprotein P, das an der Innenseite der Hülle liegende Matrix- oder Membranprotein M, das für Viruspenetration und Riesenzellbildung verantwortliche Fusions-Glykoprotein F, das für Rezeptorbindung und Rezeptorabspaltung verantwortliche Hämagglutinin-Neuraminidase-Glykoprotein HN sowie das Polymeraseprotein L. Durch transkriptionelles

Editieren werden weitere Produkte des P-Gens gebildet (entweder C oder V). Diese Proteine spielen eine Rolle bei der Hemmung der Interferoninduktion bzw. des Interferon-Signallings. Die Funktionsfähigkeit des F-Proteins hängt von proteolytischer Spaltung zellulärer Proteasen ab.

Vermehrung

Parainfluenzaviren können *in vitro* in Zellkulturen (Affennierenzellen) gezüchtet werden. *In vivo* vermehren sie sich hauptsächlich in den Epithelien des Respirationstrakts.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die humanen Parainfluenzaviren infizieren die Zellen der Nasen- und Rachenschleimhäute und breiten sich über den Kehlkopf in die Bronchien und in die unteren Luftwege aus. Die infizierten Gewebe zeigen ödematöse Schwellungen bei verstärkter Schleimproduktion. Die Virulenz geht vermutlich mit der proteolytischen Spaltung des F-Proteins durch zelluläre Proteasen einher.

Erkrankung

Parainfluenzavirusinfektion

Inkubationszeit

3–6 Tage.

Leitsymptome

Rhinitis, Laryngitis, Bronchitis, leichte interstitielle Pneumonie, schwere Verläufe mit Kruppsymptomatik.

Symptome

Infektionen mit Parainfluenzaviren kommen vor allem im Kleinkindesalter vor. Häufig ist der tiefere Respirationstrakt betroffen, sodass es zu fieberhafter Laryngotracheobronchitis, Bronchitis, Bronchiolitis oder Bronchopneumonie kommt. Bei schweren Verlaufsformen kann es im Kindesalter zur Ausbildung eines Pseudokrupps kommen, der möglicherweise eine allergische pathogenetische Komponente hat. Weitere Komplikationen sind Otitis media und bakterielle Superinfektionen mit Pneumokokken, Staphylokokken oder *Haemophilus influenzae*. Bei Patienten mit Systemerkrankungen kann eine Parainfluenzainfektion tödlich verlaufen.

Pathophysiologie

► oben.

Immunantwort

Im Infektionsverlauf werden IgM-, IgA- und IgG-Antikörper gegen die viralen Strukturproteine gebildet. Neutralisierend wirkende IgA- und IgG-Antikörper sind gegen die viralen HN- und F-Oberflächenproteine gerichtet. IgA-Antikörper vermitteln einen zeitlich begrenzten Immunschutz vor Reinfektion wohingegen

IgG-Antikörper zwar über einen längeren Zeitraum nachweisbar sind, nicht aber vor Reinfektion schützen.

Differenzialdiagnose

Infektionen mit menschlichen Parainfluenzaviren sind klinisch nur schwer von Infektionen mit Influenzaviren oder Respiratory Syncytial Virus zu unterscheiden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Nasen-/Rachenabstrich, Lavage.

Diagnostische Verfahren

Die Methode der Wahl ist die RT-PCR oder ein Antigen-ELISA. Der Nachweis infektiöser Viren erfolgt durch Isolierung aus Rachenabstrichen auf geeigneten Zellkulturen. Ebenfalls ist ein Antigennachweis in infizierten Zellen des Respirationstraktes mithilfe der Immunfluoreszenzmethode möglich. Die Serodiagnose erfolgt entweder mit KBR, ELISA oder Hämagglutinationshemmtest. Die serologische Diagnostik wird durch Kreuzreaktionen mit heterotypischen Antikörpern beeinträchtigt.

Befund / Interpretation

Generell ist der Virusnachweis vor dem Antikörpernachweis einzusetzen. Sputum ist für Virusnachweis ungeeignet. IgG-Antikörper sagen wenig über einen Schutz vor einer Reinfektion aus.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Bei schweren Verlaufsformen ist symptomatische Therapie zur Stützung der Lungen- und Kreislauffunktionen induziert.

Resistenz

Es sind keine Resistenzen bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Alle Serotypen sind weit verbreitet, wobei der Serotyp 4 jedoch relativ selten beobachtet wird. Die Infektionen treten endemisch und epidemisch auf. Die Epidemien folgen bei ihrem Auftreten keinem klaren Periodizitätsmuster.

Wirtsbereich / Reservoir

Als natürlicher Wirt ist nur der Mensch bekannt.

Risikogruppen

Menschliche Parainfluenzaviren, besonders der Serotyp 3, sind gelegentlich die Ursache von Hospitalismusinfektionen, wobei schwere Verlaufsformen nicht selten sind.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt durch direkten Personenkontakt oder durch Tröpfcheninfektion. Die infektiöse Dosis ist relativ gering. Die Inkubationszeit beträgt 3–6 Tage. Reinfektionen mit dem gleichen Serotyp sind nicht selten, wobei deren Auftreten von der Höhe bereits bestehender sekretorischer IgA-Titer abhängt.

Prävention / Impfstoffe

Versuche mit inaktivierten Parainfluenzavakzinen gegen die Serotypen 1, 2 und 3 waren nicht erfolgreich, da sie trotz Induktion neutralisierender Serumantikörper keinen Immunschutz vermittelten. Dies ist vermutlich auf das Ausbleiben sekretorischer IgA-Antikörper zurückzuführen.

Ausbruchmanagement

Expositionsprophylaxe.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorien für respiratorische Infektionen (viral), Dr. Dr. R. Heckler, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt Hannover, Roesebeckstr. 4-6, D-30449 Hannover, Tel.: 0511/4505-201, Fax: 0511/4505-240, E-Mail: rolf.heckler@nlga.niedersachsen.de

Web-Adressen

- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (<http://www.dvv-ev.de>)
- Gesellschaft für Virologie e.V. (<http://www.g-f-v.org>)

Schlüsselliteratur

1. Karron R, Collins P (2006) Parainfluenza viruses. Fields Virology, 5th edn. Lippincott-Raven, New York, pp 1497–1526
2. Tidona, CA, Darai G (eds) (2001) The Springer Index of Viruses. Springer Berlin, Heidelberg, New York

Parakokzidioidomykose

- ▶ Paracoccidioides brasiliensis

Parapockenvirus

- ▶ Pockenviren, zoonotische

Paratyphus

- ▶ Salmonella

Parendomyces asteroides

- ▶ Trichosporon

Parodontitis

- ▶ Aggregatibacter
- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ Capnocytophaga
- ▶ Eikenella
- ▶ Eubakterien
- ▶ Porphyromonas
- ▶ Prevotella
- ▶ Selenomonas
- ▶ Treponemen

Parvoviren

ROLAND KEHM, EDDA TOBIASCH

Erreger

Synonym(e)

Parvovirus B19, Erythrovirus B19, B19-Virus (B19V).

Erregerspezies

B19V

Taxonomie

Das Genus *Erythrovirus* ist in der Familie *Parvoviridae* der Subfamilie der *Parvovirinae* zugeordnet. Bis her wurden vier neue Typen beschrieben die sich in ihrer Sequenz zwischen 6 und 12 % von B19 unterscheiden. Parvovirus B19 entspricht dabei Genotyp 1, A6 und K71 werden als Genotyp 2 und Erythrovirus V9 als Prototyp des Genotyps 3 klassifiziert.

Historie

In der Familie der *Parvoviridae* findet man die kleinsten bekannten Viren: Diese wurden beim Menschen erstmals 1967 von Blacklow und Kollegen in Rachen- und Analabstrichen nachgewiesen. Es handelte sich bei diesen Viren um helferabhängige Parvoviren (Genus Dependoviren, AAV). Dependoviren gelten in der Regel als apathogen, aber ein Zusammenhang von AAV-2 mit frühen Spontanaborten wird diskutiert. Das Parvovirus B19 wurde 1975 von Yvonne Cossart in Seren asymptomatischer Blutspender gefunden. Das Kürzel B19 leitet sich vom Blutbankcode eines Blutspenders ab. Die transiente aplastische Krise war die erste Erkrankung, die B19 als verursachendes Agens zugeordnet wurde. Weitere klinische Symptome werden nachfolgend beschrieben.

Morphologie

Das Virion besteht aus einem ikosaedrischen Kapsid (22 nm) und beherbergt das virale Genom. Die 60

Kapsidproteine bestehen zu 95 % aus dem „major“ (58 kDa; VP2) und zu 5 % aus dem „minor“ Strukturprotein (83 kDa; VP1).

Genom

Parvoviren haben ein lineares, einzelsträngiges DNA-Molekül von etwa 5 Kilobasen Länge mit terminalen Palindromen am 5'- und 3'-Ende des Genoms. Bei B19 (5,6 kb, Accession-Nr. NC_000883) werden sowohl der positive als auch der negative Strang verpackt und repliziert. Die terminalen Palindrome von B19 sind 365 Nukleotide lang und in ihrer Sequenz identisch. Bei B19 werden alle 9 RNAs vom linksständigen Replikationsursprung transkribiert. Das Nichtstrukturprotein (NS-1, Accession-Nr. AAK00800) fungiert als Helikase, ATPase und Endonuklease bei der DNA-Transkription, -Replikation und -Verpackung. Es wird von einem nicht gespleißten RNA-Transkript der linken Seite des Genoms kodiert. Alle anderen RNA-Transkripte werden gespleißt. Die Transkripte der Strukturproteine (VP1 und VP2) kodieren auf der rechten Seite des Genoms und entstehen aus überlappenden RNAs desselben Leserahmens. Die unterschiedlichen Konzentrationen der Kapsidproteine VP1 (5 %, „minor“ Kapsidprotein, 781 aa, 84 kDa, Accession-Nr. AAG16690) und VP2 (95 %, „major“ Kapsidprotein, 554 aa, 58 kDa, Accession-Nr. NP_050021) werden durch multiple 5'-ständige AUG-Kodons reguliert. Zwei weitere kleine Polypeptide (11 kDa und 7,5 kDa) wurden identifiziert.

Vermehrung

Das B19-Virus konnte bisher nur in erythroiden Vorläuferzellen, kultivierten Knochenmarkzellen und einigen Leukämiezellen und -zelllinien kultiviert werden. Die Anwesenheit des erythroidspezifischen Hormons Erythropoietin ist dabei essentiell. Der virale Tropismus beruht auf der Expression des zellulären Rezeptors „Oberflächen-P-Antigen“ („globoside“), der nur in Erythrozyten, erythroiden Vorläuferzellen, Megakaryozyten, Endothelzellen der Plazenta, der fötalen Leber und dem Herzen exprimiert wird. Als Kozeptoren sind β -Integrine beschrieben worden. In der Zellkultur führen hypoxische Bedingungen zur Hochregulierung der B19-Expression, Replikation und der Produktion von infektiösen Virionen. In nicht permissiven Zellen kommt es zu einem intrazellulären Block der Transkription

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität des Parvovirus B19 ist genetisch determiniert. Die Expression des Nichtstrukturproteins (NS-1), verursacht den Tod der Wirtszelle. NS-1 induziert Apoptose, sowohl als Transaktivator von Promotoren und mittels Transkriptionsfaktoren über die Synthese von TNF- α , als auch über Interleukin-6 durch Stimulation von Entzündungen. Auch Zellen, die lediglich das Nichtstrukturprotein exprimieren,

werden beeinflusst. Dies erklärt z. B. die Inhibition der Megakaryozytopoese bei Patienten mit B19-Infektionen. Das Strukturprotein VP1 reguliert Entzündungsmediatoren hoch. Die Ablagerung von Immunkomplexen ist Teil verschiedener B19-induzierter Erkrankungen. Die Virulenz von B19 ist hoch und führt vor allem in Kindergärten und Schulen zu epidemischen Ausbrüchen von Erythema infectiosum (E.I.), bei denen bis zu 60 % der Kinder infiziert werden. Die Antigenvariabilität ist gering. Die genetische Variabilität liegt unter 1 %, bezogen auf das gesamte Genom.

Erkrankungen

1. Erythema infectiosum (E.I.)

Synonym(e)

Ringelröteln, fünfte Krankheit („fifth disease“), Exanthema variegatum, Megalerythema epidemicum s. infectiosum.

Inkubationszeit

4–21 Tage. Die Virämie ist 7 Tage nach Infektion für 4–5 Tage nachweisbar. Symptome werden in der Regel erst 16–18 Tage nach Infektion beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt ist das Virus bereits seit 1–5 Tagen im Serum nicht mehr nachweisbar.

Leitsymptome

Makulo-papulöses Exanthem der Wangen („slapped cheeks“).

Symptome

Es handelt sich um eine milde, akute, exanthematische Erkrankung, die mit Fieber, Malaise, Übelkeit, Kopfschmerzen und Myalgien einhergeht. Nach 5–7 Tagen erscheint ein hellroter Ausschlag, der zunächst auf den Wangen sichtbar ist und aufgrund der Aussparung der Nasen-Mund-Region einem Schmetterling gleicht („slapped cheeks“). Die Schleimhäute bleiben dabei frei. Das meist juckende Exanthem kann sich netzgirlandenförmig auf den Körper und vor allem auf die Streckseiten der Extremitäten bis zu den Handinnenflächen und Fußsohlen ausdehnen und mehrere Wochen lang nach Stress, Sonnenexposition oder plötzlichen Temperaturschwankungen wieder auftreten. E.I. betrifft als typische Kinderkrankheit am häufigsten Kinder im Alter zwischen 4 und 14 Jahren.

Bei Infektion erwachsener Frauen kommt es häufig, gleichzeitig mit dem Erscheinen des Exanthems, zu akuten Arthropathien (► Erkrankung 2).

Pathophysiologie

Die Prodromalphase geht mit grippeähnlichen Beschwerden einher. In einer zweiten Phase, parallel zum Erscheinen der Antikörper, manifestiert sich das makulo-papulöse Exanthem. Eine generalisierte Lymphadenitis besteht in der Regel nicht. Zwischen dem 10. und 17. Tag nach Infektion sinkt die Retikulozytenzahl im peripheren Blut drastisch ab. Die Zahl der

Thrombozyten und Neutrophilen kann ebenfalls vorübergehend abfallen. Die Erkrankung ist selbstlimitierend. Nach Abschluss der Virusvermehrung wird eine gesteigerte Erythropoese beobachtet. Als Komplikation kann es in seltenen Fällen zu Nekrosen im Knochenmark kommen.

Immunantwort

In der Regel erwerben Patienten eine lebenslange Immunität. Die Infektion wird durch das Auftreten neutralisierender Antikörper terminiert. Fehlen neutralisierende Antikörper, wie z. B. bei Immundefizienten oder nach Infektion des Fötus, persistiert die Infektion und resultiert in Erkrankungen wie chronische Anämie oder Arthritis.

IgM-Antikörper sind 4–7 Tage nach Auftreten der Symptome bzw. 20–21 Tage nach Infektion in 90 % der Patienten nachweisbar. Die höchste Konzentration an IgM-Antikörpern wird in der Regel nach 30 Tagen erreicht und kann bis zu vier Monate andauern. IgG-Antikörper treten 7–10 Tage nach Erscheinen der Symptome auf. Die höchste Konzentration wird nach einem Monat erreicht. Persistierende IgG-Antikörper erklären die lebenslange Immunität.

Differenzialdiagnose

E.I. wird leicht mit Röteln verwechselt. An andere virale Infektionen wie Masern und Roseola infantum, aber auch an Krankheitsbilder mit ähnlicher Symptomatik wie Wundrose („erysipelas“) und Scharlach sollte gedacht werden.

2. Arthropathie

Synonym(e)

Arthritis und Arthralgie.

Inkubationszeit

► Erythema infectiosum (Erkrankung 1). Die Arthropathien treten in der Regel nach der Entwicklung der B19-spezifischen Antikörper auf. Das Virus ist im Serum zu diesem Zeitpunkt nicht mehr nachweisbar.

Leitsymptome

Gelenkschmerzen.

Symptome

Akute, mild verlaufende Arthralgien werden sowohl bei Erythema infectiosum als auch bei stumm verlaufenden B19-Infektionen (ca. 30 % der Fälle) beobachtet. Es handelt sich in der Regel um eine symmetrische, periphere Polyarthropathie, die vor allem die kleinen Gelenke betrifft. Die Symptomatik besteht in Schwellungen und Schmerzen und klingt innerhalb von drei Wochen ohne bleibende Schäden ab.

Bei 20 % der Frauen persistieren die Symptome mehr als 2 Monate und können intermittierend bis zu mehreren Jahren fortbestehen.

Die juvenile chronische Polyarthrits beeinträchtigt

primär die größeren Gelenke, wie Knöchel und Knie und tritt asymmetrisch auf.

Pathophysiologie

Ein Zusammenhang zwischen Antikörpern gegen NS-1 und schweren Verlaufsformen der Arthritis wurde beschrieben. Die rheumatoide Arthritis nach B19-Infektion findet man vorwiegend bei Patienten, die den HLA-Typ DR4 besitzen. In diesen Fällen kann das Kapsidprotein VP1 in den synovialen Läsionen nachgewiesen werden. Die Inzidenz bei Erwachsenen liegt bei 80 % (Kinder 8 %) und ist bei Frauen (60–65 %) höher als bei Männern (30 %). Es gibt zudem Hinweise, dass die Persistenz von B19-DNA im Knochenmark, peripherem Blut und synovialen Gewebe mit chronischen Arthropathien in Zusammenhang steht. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis findet man bei der B19-induzierten Arthritis post infectionem keine permanente Schädigung von Knochen und Gelenken.

Immunantwort

► Erythema infectiosum (Erkrankung 1). Das Fehlen neutralisierender Antikörper, sowie Ablagerungen von Immunkomplexen bestimmen das Krankheitsbild.

Differenzialdiagnose

Die wichtigste Differenzialdiagnose der durch B19 verursachten Polyarthrits ist die seronegative Lyme-Arthritis.

3. Verschiedene Purpura-Erkrankungen

Synonym(e)

Einblutungsneigung in die Haut.

Inkubationszeit

► Erythema infectiosum (Erkrankung 1)

Leitsymptome

Vaskulitis.

Symptome

Die Symptomatik imponiert durch nicht nekrotisierende petechiale Purpura an den Extremitäten und am Stamm. Idiopathische, thrombozytopenische Purpura (Morbus Werlhof) und Purpura Schönlein-Henoch, systemischer Lupus erythematosus, leukozytoklastische Vaskulitis und Kawasaki Syndrom wurden bei gleichzeitigem Nachweis von B19 beschrieben. Der kausale Zusammenhang zwischen B19-Infektion und dem Auftreten der einzelnen Erkrankungen ist unklar.

Pathophysiologie

Es wird ein Tropismus des Virus für vaskuläre Endothelien vermutet, da B19-spezifische RNA im Endothel kutaner Kapillaren gefunden wurde. Die B19-DNA ist im peripheren Blut und in den betroffenen Geweben nachweisbar.

Immunantwort

► Erythema infectiosum (Erkrankung 1)

Differenzialdiagnose

Infektion mit anderen viralen Erregern wie CMV, VZV, persistierendes EBV, *Hepatitis-A-Virus*, HTLV1, *Hantaan-Virus*, HBV, HCV oder bakteriellen Erregern, insbesondere Streptokokken bei Purpura Schönlein-Henoch (*Purpura anaphylactoides*).

4. Erythroblastopenie**Synonym(e)**

„Pure red cell aplasia“, PRCA, Erythroblastophthise, normochrome aplastische Anämie.

Inkubationszeit

► Erythema infectiosum (Erkrankung 1)

Leitsymptome

Schwere Anämie, Riesen-Proerythroblasten im Knochenmark, Retikulozytopenie.

Symptome

Gesunde Erwachsene können eine milde Form der Anämie entwickeln; Immundefiziente oder Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen entwickeln eine schwere Form, die zur aplastischen Krise (TAC ► Erkrankung 9) führen kann. Dies kann mit Knochenmarkproblemen, seltener mit Herzversagen und Tod des Patienten einhergehen.

Pathophysiologie

Pathologisch handelt es sich um eine persistierende B19-Infektion. Es fehlen neutralisierende Antikörper und die durch den Immunkomplex verursachten Symptome der E.I. sowie Fieber und Polyarthrit. Nach Gabe von Ig tritt oft die typische Symptomatik von E.I. auf. Bei normaler Granulo- und Megakaryopoese, fehlen ausreifende hämoglobinenthaltende Vorstufen der Erythropoese im Knochenmark. Die „pure red cell aplasia“ wurde in vier Patientenpopulationen dokumentiert: bei Personen mit dem Nezelof-Syndrom, bei Kindern mit lymphatischer Leukämie, anderen Krebserkrankungen, bzw. nach oder während einer Chemotherapie, sowie bei Patienten mit AIDS und nach Organtransplantation.

Immunantwort

► Erythema infectiosum (Erkrankung 1)

Differenzialdiagnose

Störung der Erythropoese durch immunologische Mechanismen (Thymom, lymphoproliferative Erkrankungen, Kollagenosen) und verschiedene Medikamente, myelodysplastisches Syndrom.

5. Hydrops fetalis**Synonym(e)**

Hydrops congenitus (universalis), Morbus haemolyticus fetalis, Hydrops universalis (fetalis), Wassersucht.

Inkubationszeit

► Erythema infectiosum (Erkrankung 1). Totgeburten treten 1–11 Wochen nach der mütterlichen Infektion auf. Nach acht Wochen nach der Infektion ist jedoch die Entwicklung eines Hydrops unwahrscheinlich.

Leitsymptome

Vermehrte Wasseransammlung und Herzprobleme beim Kind.

Symptome

Bei ca. 30 % der symptomatischen sowie der asymptomatischen B19-Infektionen während der Schwangerschaft kommt es zur transplazentaren Infektion des Föten. Das Virus infiziert die fötale Leber und somit das wichtigste Organ der Erythrozytenproduktion in der frühen Entwicklung. Dies kann, durch die kürzere Lebensdauer der fötalen Erythrozyten, zu schweren Anämien bis hin zur aplastischen Krise (TAC ► Erkrankung 9), zur Myokarditis (► Erkrankung 6) und zur chronischen fötalen Hepatitis führen. Die Folgen sind ein Hydrops fetalis, der in 5–9 % der Fälle zum intrauterinen Fruchttod führt. Das Risiko des spontanen Abortes ist am höchsten im zweiten Trimenon bis zur 20. Woche. In seltenen Fällen kommt es nach In-utero-Infektionen zu abnormen Veränderungen im ZNS mit Entwicklungsstörungen und chronischen Anämien.

Pathophysiologie

Histologische Untersuchungen zeigen Leukoerythroblastose, typische zytopathische Veränderungen der Erythroblasten in der Leber, Myokarditis, Myositis der Skelettmuskulatur und Hepatitis. Eine parvovirale Infektion des Föten kann nach der Geburt persistieren. Hydrops ist im Ultraschall diagnostizierbar. Ein erhöhter Gehalt an α -Fetoprotein im Blut der Mutter ist als physiologischer Hinweis zu sehen, für eine Infektion des Föten mit anschließendem Hydrops fetalis vor dem sonografischen Befund (Abklärung auf Kopfhaut- und Hautödeme, Pleuraergüsse, generalisierter Aszites, Polyhydramnion und eine erheblich vergrößerte Plazenta. Die Behandlung des Föten durch intrauterine Bluttransfusion ist möglich. B19 ist nicht teratogen.

Immunantwort

► Erythema infectiosum (Erkrankung 1)

Differenzialdiagnose

Immunologischer und nicht immunologischer Hydrops fetalis, andere Grunderkrankungen wie Herzfehler, Stoffwechselerkrankungen, Fehlbildungen der

Lunge oder des Urogenitaltraktes, Chromosomenaberrationen.

6. Myokarditis

Synonym(e)

Entzündliche Erkrankung des Herzmuskels.

Inkubationszeit

► Erythema infectiosum (Erkrankung 1)

Leitsymptome

Herzinsuffizienz, Leistungsabfall.

Symptome

Die mit einer B19-Infektion assoziierte Myokarditis ist selten (0,8 %), aber von klinischer Relevanz. Die Myokarditis wird gelegentlich nach Transplantationen beobachtet (3 %), als Begleitsymptom beim Krankheitsbild des Hydrops fetalis (► Erkrankung 5) und in chronischer Form in Kleinkindalter. Die B19-induzierte Myokarditis tritt häufig in Kombination mit einer Perikarditis auf.

Pathophysiologie

Histopathologisch findet man eine makrophagenreiche chronische Myokarditis ohne T-Zell-Reaktivität. Ruhe-EKG und Lungenfunktion sind meist unauffällig. Immunsuppression post Transplantation kann einen chronischen Verlauf der B19-Infektion bewirken und zur Abstoßung von Herztransplantaten führen. Der Zusammenhang von persistierender B19-Infektion und Abstoßung ist spezifisch für Herztransplantate; vermutlich durch die Expression des zellulären B19-Rezeptors „Oberflächen-P-Antigen“ in Myozyten.

Immunantwort

► Erythema infectiosum (Erkrankung 1)

Differenzialdiagnose

Infektion mit anderen viralen (Coxsackie-Virus, *Poliiovirus*, Echoviren) oder bakteriellen Erregern wie Borrelien, Streptokokken (autoimmune Reaktion), Differenzierung zur toxischen Myokarditis (*Corynebacterium diphtheriae*) und allergische Myokarditis (Medikamente).

7. Handschuh-Socken-Syndrom

Synonym(e)

Handschuh-Socken-Erythem, „papular purpuric gloves and socks syndrome“, PPGSS.

Inkubationszeit

8–10 Tage.

Leitsymptome

Erythematöses Exanthem der Hände und Füße mit klarer Abgrenzung an Handgelenken und Knöcheln.

Symptome

Kennzeichnend ist ein symmetrisches Erythem der Hände und Füße, das sich zu nicht akralen Stellen wie Gesicht, Rumpf, Extremitäten und Gesäß hin ausbreiten kann. Ödeme und Schmerzen mit Einblutungen unter der Haut (► Erkrankung 3) sind mit den betroffenen Arealen assoziiert. Man findet Läsionen der Mukosa von Lippen, Backen, Zunge und des Gaumens. Dem Hautausschlag folgen nach 2–4 Tagen Myalgie, Arthralgie, Lymphadenopathie, Anorexia, Fatigue und Fieber.

Das Handschuh-Socken-Syndrom tritt vor allem bei jungen Erwachsenen bevorzugt im Frühjahr und Sommer auf.

Pathophysiologie

Biopsien zeigen ein lymphatisches, perivaskuläres Infiltrat in der papillären Dermis. Eine Vaskulitis ist nicht beschrieben. Leukopenie und Thrombozytopenie, ein Abfall des Hämatokrits sowie eine Erythroblastopenie kommen vor. Man findet transient erhöhte Leberwerte. Im Gegensatz zur E.I entwickelt sich der Hautausschlag während der Virämie und vor der Entwicklung von Antikörpern und ist somit in diesem Stadium nur durch PCR nachweisbar. Die Patienten sind entsprechend während der klinischen Manifestation des Exanthems, ganz im Gegensatz zu E.I., infektiös.

Immunantwort

► Erythema infectiosum (Erkrankung 1)

Differenzialdiagnose

Andere virale Erreger wie *Masern-Virus*, EBV, CMV, HHV6, Coxsackie B6 und HBV oder eine Infektion mit Rickettsien sowie eine Medikamenten-Induktion (Trimethoprim-Sulfamethoxazol) sollten ausgeschlossen werden.

8. Aseptische Enzephalitis und Meningitis

Synonym(e)

Entzündung des Gehirns und der Hirnhäute.

Inkubationszeit

► Erythema infectiosum (Erkrankung 1)

Leitsymptome

Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Fieber.

Symptome

Nicht eitrige entzündliche Prozesse im Zentralnervensystem. Die B19-induzierte Meningitis ist sehr selten.

Pathophysiologie

B19-DNA kann im Blut und im Liquor akut und bis zu neun Monate nach Infektion nachgewiesen werden. Es handelt sich um eine akute lymphozytäre, seröse Meningitis.

Immunantwort

► Erythema infectiosum (Erkrankung 1)

Differenzialdiagnose

Infektionen mit anderen viralen (HSV, FMSE-Virus, HAV, HBV, HCV, HIV) oder bakteriellen Erregern.

9. Transiente aplastische Krise**Synonym(e)**

TAC.

Inkubationszeit

4–14 Tage.

Leitsymptome

Abfall der Retikulozytenzahl im peripheren Blut.

Symptome

Bei immundefizienten Patienten und Patienten mit angeborenen oder erworbenen hämolytischen Anämien wie Sichelzellanämie, Thalassämie, Sphärozytose, Pyruvatkinase-Mangel oder autoimmunen hämolytischen Anämien führen akute B19-Infektionen zur klinischen Symptomatik der transienten aplastischen Krise. Typische Symptome sind Lethargie, Müdigkeit und Blässe. Ein Exanthem wird selten beobachtet.

Pathophysiologie

Zwischen dem 10. und 17. Tag nach Infektion sinkt die Retikulozytenzahl im peripheren Blut drastisch ab. Die Zahl der Thrombozyten und Neutrophilen kann ebenfalls vorübergehend abfallen. Der durch die Virusvermehrung bedingte, vorübergehende Abbruch der Erythrozyten-Reifung (Dauer 5–10 Tage) führt in immundefizienten Patienten sehr rasch zu einem drastischen Abfall des Hämatokrits und zu einer lebensbedrohenden akuten Anämie. Die transiente aplastische Krise ist, neben der akuten erythroiden Hypoplasie und der stark reduzierten Retikulozytenzahl, mit variablen Graden von Neutropenie und vor allem Thrombozytopenie assoziiert und durch die Bildung von spezifischen Antikörpern selbstlimitiert. Nach Abschluss der Virusvermehrung wird eine gesteigerte Erythropoese beobachtet. Als Komplikation kann es in seltenen Fällen zu Nekrosen im Knochenmark kommen.

Immunantwort

► Erythema infectiosum (Erkrankung 1). Während der aplastischen Krise sind die Patienten nicht mehr infektiös.

Differenzialdiagnose

Bei einer aplastischen Krise unbekannter Ätiologie könnte auch V9 verursachendes Agens sein.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Als Untersuchungsmaterial dient Serum für den Antikörpernachweis (IgG/IgM) bei E.I. und Infektion in der Schwangerschaft. Bei Primärinfektion in der Schwangerschaft, zum Virusgenom-Nachweis bei Aborten und bei chronischen Infektionen von immundefizienten Patienten wird für die quantitative PCR Nabelschnurblut, Fruchtwasser, Biopsiematerial, respiratorisches Sekret, Serum, Urin, Plasma und Liquor herangezogen. Gelenkpunktat ist bei Arthropathien als Untersuchungsmaterial sinnvoll.

Diagnostische Verfahren

Direkter Virusnachweis: Polymerasekettenreaktion (PCR) ist hier die Methode der Wahl. Elektronenmikroskopie, Virusisolierung über Zellkulturen.

Indirekter Virusnachweis: Nachweis von viruspezifischen Antikörpern der Klasse IgM, IgG durch RIA, (mu capture) ELISA, Western-Blot, IFA und EIA (die beiden Letzteren basieren auf der Expression der Kapsidproteine VP1 und VP2 durch ein Baculovirus Expressions System) aus dem Serum.

Chemische Laboruntersuchungen: Es sind keine spezifischen Testverfahren bekannt.

Befund / Interpretation

Bei Patienten mit hämolytischen Anämien ist die serologisch gestellte Diagnose meist ausreichend. Bei Schwangeren, nach Kontakt mit B19-Infizierten, empfiehlt sich auch in der klinisch uncharakteristischen Akutphase oder bei asymptomatischem Verlauf der Nachweis mittels PCR, da diese bereits vor dem Auftreten von IgM-Antikörpern einsetzbar ist. Bei immundefizienten Patienten sollte eine quantitative PCR durchgeführt werden. Der Anti-IgM RIA und EIA ist üblich. B19 kann beim Handschuh-Socken-Syndrom in Hautbiopsien und dem peripheren Blut mittels PCR nachgewiesen werden.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Die Behandlung von Parvovirus B19 erfolgt symptomatisch, Patienten mit transienter aplastischer Krise werden mit Bluttransfusion, immundefiziente Patienten mit intravenösen Infusionen von Immunglobulinen behandelt. Arthropathien sind mit nicht steroiden, entzündungshemmenden Medikamenten behandelbar. Intrauterine Bluttransfusionen wurden bei schweren Fällen von Hydrops fetalis durchgeführt. Eine spezifische antivirale Therapie ist nicht gegeben.

Resistenz

Parvoviren sind sehr resistent gegenüber organischen Lösungsmitteln (z. B. Äther, Alkohol), Detergenzien und Hitzeinaktivierung. Das Virion ist stabil bei einem pH-Wert zwischen 3 und 9. Es kann durch Formalin oder oxidierende Agenzien inaktiviert werden.

Epidemiologie

Verbreitung

Infektionen mit B19 sind generell ubiquitär, nicht geschlechtsspezifisch und treten weltweit und zu jeder Jahreszeit auf, trotzdem lassen sich Häufungen erkennen. Die Infektion erfolgt überwiegend im Kindesalter und bei Jugendlichen. Epidemische Ausbrüche findet man bevorzugt im Frühjahr in Kindergärten und Heimen. Das Muster der Epidemien folgt einem 3-bis 4-jährigen Rhythmus mit je zwei Jahren hoher, gefolgt von zwei Jahren mit niedriger Inzidenz. Im Erwachsenenalter sind 50–70 % der Bevölkerung seropositiv; mit zunehmendem Alter steigt die Rate auf über 90 %. Die Seroprävalenz B19-spezifischer Antikörper ist mit Ausnahme einiger brasilianischer und afrikanischer Stämme weltweit. Die jährliche Serokonversionsrate liegt bei 1,5 % für Frauen im gebärfähigen Alter, kann aber auf 13 % während Epidemien ansteigen.

Wirtsbereich / Reservoir

Das Wirtsspektrum des Virus B19 beschränkt sich unter natürlichen Bedingungen auf den Menschen. Für andere Parvoviren sind spontane Wirtswechsel durch Mutationen beschrieben.

Risikogruppen

Es ist keine Prävalenz für bestimmte ethnische Gruppen der Bevölkerung bekannt. Immundefiziente Personen und Patienten mit hämolytischen Anämien sind exponiert (▶ aplastische Krise (Erkrankung 9), ▶ „pure red cell aplasia“ (Erkrankung 4), ▶ Myokarditis (Erkrankung 6)). Bei akutem Organversagen sollte die Beteiligung einer potenziellen B19-Infektion abgeklärt werden. Bei akuten, auch asymptomatisch verlaufenden Infektionen von Schwangeren, vor (erstes und zweites Trimenon), ist der Fötus gefährdet (▶ Hydrops fetalis).

Transmission / Vektoren

Ausscheidung und Aufnahme des Virus erfolgt vor allem über den Respirationstrakt (Tröpfcheninfektion). Die Übertragung des Virus durch Blut, Blutprodukte, mittels Transplantation oder intrauterin auf den Embryo kommt vor. Nosokomiale Transmissionen sind möglich, aber selten. Personen, denen das Oberflächen P Antigen der erythroiden Vorläuferzellen fehlt (Phänotypen P1k und p), werden nicht infiziert.

Prävention / Impfstoffe

Bislang existiert kein Impfstoff gegen B19. Lediglich einem Impfstoff wurde der Vakzinestatus für Patienten mit Sichelzellanämie zuerkannt. Schwangere sollten B19-infizierte Personen meiden.

Ausbruchmanagement

Händewaschen ist zurzeit neben Kontaktvermeidung die einzige sinnvolle Maßnahme. Das Auftreten lokaler Epidemien kann dadurch nicht verhindert werden.

Die Isolation von Kindern nach dem Auftreten des Exanthems macht wenig Sinn, da sie meist zu diesem Zeitpunkt nicht mehr infektiös sind und die Erkrankung in der Regel mild und selbstlimitierend verläuft. Derartige Freistellungen von sozialen Einrichtungen verhindern nicht das Auftreten der typischen lokalen Epidemien.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz vom Juli 2000 sind B19-Infektionen nicht meldepflichtig. Die namentliche Meldung wird erforderlich, falls die örtliche und zeitliche Häufung auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit hinweist. Die Meldung nach Satz 1 hat gemäß § 8 Abs. 1 Nr. 2, 3 und Abs. 4, § 9 Abs. 2, 3 Satz 1 oder 3 zu erfolgen.

Bocavirus (BoV)

Historie

Das Bocavirus wurde zum ersten Mal im Jahr 2005 in Nasopharynxaspiraten von Kindern mit Atemwegsinfekten beschrieben. Kürzlich wurde das Bocavirus auch in Blut und Stuhl von Patienten nachgewiesen. Die Assoziation von Infektionen mit Bocavirus und einem klinischen Bild sind noch nicht ganz geklärt, jedoch scheint eine Korrelation mit akuten Atemwegsinfekten bei Kindern zu bestehen. Da Bocavirus über lange Zeiträume in den Atemwegen persistiert, kann es dort häufig mit einer niedrigen Viruslast nachgewiesen werden. Bis heute steht nur die PCR oder die kommerziell erhältliche Real-time-PCR als Methode zum diagnostischen Nachweis der Infektion zur Verfügung. Die Entwicklung von weiteren Nachweismethoden ist für die Assoziation mit einem klinischen Krankheitsbild wichtige Voraussetzung.

Genom

Bisher ist nur die DNA-Sequenz von Bocavirus bekannt. Aufgrund seiner Genomorganisation und Sequenzhomologie wurde es zur Familie Parvoviren, Unterfamilie Parvovirinae, Genus Bocavirus klassifiziert und ist somit ein enger Verwandter von B19. Zum Genus Bocavirus zählen die bei Tieren vorkommenden Canine Minute Virus und Bovine Parvovirus1, die bei jungen Tieren Atemwege den Gastrointestinaltrakt infizieren. Alle Parvoviren infizieren proliferierende Zellen, verursachen systemische Infektionen und können lebenslang persistieren.

Diagnostik

BoV wurde in Atemwegssekreten mit einer Viruslast bis zu 1010 Kopien/ml nachgewiesen. Allerdings kommen Bocaviren in den meisten Proben mit einer niedrigen Viruslast vor. Eine hohe Viruslast ist oft mit respiratorischen Symptomen assoziiert. Bei symptomatischen Kindern kann dieses Virus dann auch im Blut nachgewiesen werden. Die Detektion im Blut korreliert besser mit der klinischen Symptomatik, als der

alleinige Virusnachweis im Respirationstrakt. BoV ist bisher *in vitro* auf Zellkultur nicht anzüchtbar. Ein Tiermodell existiert nicht. Weiterhin fehlt bisher die Beschreibung von nachweisbaren Virusantigenen.

Epidemiologie

HBoV wurde weltweit nachgewiesen. Alle Prävalenzstudien wurden mit Sekreten der Atemwege bei Kindern durchgeführt. In diesen Studien werden Prävalenzen zwischen 1,5 % und 19 % berichtet. Eine klare Zuordnung zu einem bestimmten jahreszeitlichen Höhepunkt wurde bisher nicht beschrieben. HBoV wird üblicherweise bei Kindern unter zwei Jahren detektiert. Kinder unter 6 Monaten besitzen vermutlich einen Schutz durch maternale Antikörper. Diese hohen Prävalenzen weisen auf ein endemisches Vorkommen mit hoher Kontagiosität hin. Sehr wahrscheinlich erfolgt bei allen Menschen eine Infektion im frühen Kindesalter.

Pathogenität

Bocaviren treten meist mit anderen Atemwegserregern auf. Daher ist eine direkte Ableitung zur Pathogenität nicht möglich. Bei asymptomatischen Patienten ist der Nachweis von Bocaviren bisher selten gelungen. Bocavirus wurde zuerst in Aspiraten des Nasopharynx nachgewiesen und dadurch eine kausale Verknüpfung mit Atemwegsinfektionen postuliert. Einer akuten Infektion mit Bocaviren folgt häufig eine asymptomatische Phase mit Virusausscheidung. Neuere Studien konnten BoV auch in Stuhl und Blut nachweisen. Die meisten Studien beschreiben allerdings nur die Prävalenz dieser Viren. Der kausale Zusammenhang mit einem klinischen Korrelat ist klinisch noch nicht abgeklärt. Eine hohe Viruslast im Sekret und ein Nachweis einer Virämie sprechen für eine Primärinfektion. Animale Bocaviren können bei jungen Tieren eine Gastroenteritis hervorrufen. Humane Bocaviren können auch in Stuhlproben bei Patienten diagnostiziert werden. Auch hier ist ein kausaler Zusammenhang unklar.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Parvoviren: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg

Web-Adressen

- Parvovirus B 19; Centers for disease control and prevention: www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/.../parvo_b19.htm
- Parvovirus B19 Infection (2006) by Dennis Cunningham: <http://www.emedicine.com/ped/topic192.htm>

Schlüsselliteratur

1. Allander T (2008) Human Bocavirus, J Clin Virol 41:29
2. Berns K and JParrish CR (2007) Parvoviridae. In: Knipe DM et al. Fields Virology, 5th edn. Raven Press, Ltd, New York, pp 2437–2478

3. Corcoran A, Doyle S (2004) Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. J Med Microbiol 53:459–475
4. Milder E, Arnold JC (2009) Human Medapneumovirus and human bocavirus in Children. Pediatr Res 65:78R–83R
5. Schildgen O, Müller A, Allander T, Mackay IM, Völz S, Kupfer B, Simon A (2008) Human Bocavirus: passenger or pathogene in acute respiratory tract infections? Clin Microbiol Rev 21:291–304

Pasteurella multocida

TANIA WELZEL

Erreger

Erregerspezies

Pasteurella multocida

Taxonomie

Familie: Pasteurellaceae

Gattungen (Genus): Pasteurella

Spezies: Die wichtigste Spezies mit humanmedizinischer Bedeutung ist *Pasteurella multocida*. Diese kann in die Subspezies *P. multocida subsp. multocida*, *P. multocida subsp. septica* und *P. multocida subsp. gallicida* unterteilt werden. Weitere Spezies mit humanmedizinischer Bedeutung sind z. B. *P. dagmatis*, *P. stomatis*, *P. canis*, *Pasteurella Species B* und *P. volantium*.

Historie

Perroncito (1878) isolierte und beschrieb das Bakterium als Erreger der Geflügelcholera. Trevisan (1887) schlug für ähnliche Mikroben, die bei Rind, Schwein, Schaf u. a. hämorrhagische Septikämien verursachen, die Bezeichnung Pasteurella vor. Die Bezeichnung *Pasteurella multocida* wurde von Rosenbusch und Merchiand (1939) eingeführt.

Morphologie

Pasteurellen sind kleine (0,2–0,4 × 0,6–2,5 µm), plumpe, unbewegliche, sporenlose gramnegative Stäbchen. In der Regel ist eine Kapsel vorhanden.

Genom

Das Genom des avianen *Pasteurella-multocida*-Klones PM70 wurde 2001 beschrieben und stellt eine wichtige Grundlage für die weitere Charakterisierung der Pathogenität und Virulenz des Erregers dar. Das Pm70-Genom besteht aus einem einzigen zirkulären Chromosom mit einer Länge von 2.257.487 Basenpaaren, 2.014 offenen Leserahmen, 6 ribosomalen RNA-Operons und 57 tRNAs. Zwei bis dato unbekannte offene Leserahmen kodieren für Proteine mit hoher Homologie zu dem filamentösen Hämagglutinin von *Bordetella pertussis*.

Vermehrung

P. multocida vermehrt sich durch Zweiteilung.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

P. multocida ist ein fakultativ pathogenes Bakterium. Die Manifestation einer Infektion ist abhängig von der Keimzahl und den lokalen Gegebenheiten im Wundgebiet. Die molekularen Grundlagen der Pathogenität und Virulenz von *P. multocida* sind derzeit noch unvollständig charakterisiert. Bekannt ist, dass *P. multocida* eine Reihe von Virulenzfaktoren wie z. B. zellgebundene Neuraminidasen, Hyaluronidase (K-Serovar B), mannoseresistentes Hämagglutinin (K-Serovar A) und ein Exotoxin mit hämorrhagischen und dermonekrotischen Eigenschaften (K-Serovaren A und D) besitzt. *P. multocida* kann aufgrund der Feinstruktur des Kapselpolysaccharids in fünf (K-)Kapselserovare (A, B, D, E, F) und 11–16 somatische (O-)Serovare unterteilt werden. Infektionen des Menschen werden am häufigsten durch die Serovare A und D hervorgerufen.

Erkrankung

Pasteurellosen manifestieren sich als Wund-/Weichteilinfektionen, Knochen-/Gelenkinfektionen, respiratorische Infektionen sowie bakteriämische Infektionen.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt wenige Stunden bis 3 Tage.

Symptome und Pathophysiologie

Wund-/Weichteilinfektionen, Knochen-/Gelenkinfektionen: Nach Biss- und Kratzverletzungen treten die klassischen Zeichen der akuten Entzündung meistens wenige Stunden, seltener ein bis drei Tage nach der Verletzung auf. Die Infektion geht bei ca. 40 % der Patienten mit Eiterbildung einher, eine Lymphangitis und/oder regionäre Lymphadenitis findet sich bei ca. 20 % der Patienten. Eine Knochenbeteiligung wird oft erst verzögert nach initialer Wundbehandlung manifest und kann chronisch mit Defektheilung verlaufen. Auch Gelenkinfektionen entstehen zumeist durch Streuung des Erregers von der Eintrittsstelle.

Infektionen des Respirationstraktes: Diese entstehen in der Regel durch direkten, nicht traumatischen Tierkontakt auf dem Boden prädisponierender Grunderkrankungen (z. B. chronische Bronchitis, COPD) und imponieren als Pharyngitis, Sinusitis, Epiglottitis, Tracheobronchitis, Pneumonie, Empyem oder Lungenabszess. Durch Aszension der Erreger kann es zu Otitis, Sinusitis, Mastoiditis und intrakraniellen Infektionen kommen.

Bakteriämische Infektionen: Diese können von lokalisierten Weichteilherden oder respiratorischen Infekten ausgehen. Die generalisierten Infektionen äußern sich u. a. als Infektionen des ZNS (Meningitis, Hirnabszess, subdurales Empyem), des Gastrointestinaltraktes (Gastroenteritiden, Peritonitis, Abszesse), des Urogenitaltraktes (Nierenabszess, Zystitis, Epididymitis, Choriamnionitis etc.) oder der Augen (Konjunktivitis, Endophthalmitis).

Immunantwort

P. multocida ist ein extrazelluläres Bakterium, das sich zunächst an der Eintrittsstelle frei vermehren kann. Nach Opsonisierung und Phagozytose kann *P. multocida* von immunkompetenten Personen zumeist rasch eliminiert werden, nicht jedoch von Patienten mit Immundefekten.

Differenzialdiagnose

Wundinfektionen nach Tier- und Menschenbissen durch eine Vielzahl aerober und anaerober (Problem-) Keime (z. B. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus epidermidis* und hämolysierende Streptokokken, Enterokokken, *Capnocytophaga canimorsus*, *Corynebakterium* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria canis*, *Neisseria weaveri*, *Porphyromonas salivosa*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Leptotrichia buccalis*, *Acinetobacter* spp., Peptostreptokokken etc.).

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

In Abhängigkeit von der Infektionslokalisation kommen als Untersuchungsmaterial Wundsekret, respiratorisches Sekret, Blut, Liquor cerebrospinalis, Spülwasser der Nasennebenhöhlen, Punkate und Biopsien in Frage. Die Proben sollten innerhalb von zwei bis drei Stunden nach Gewinnung im Labor verarbeitet werden. Bei längeren Transportzeiten sind Transportmedien zu verwenden.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Nachweis kleiner, gramnegativer Stäbchen (► Morphologie). Ältere Kulturen neigen zu Pleomorphie und zur Ausbildung filamentöser Formen. In der Regel ist eine Kapsel vorhanden.

Kultur: Eine sichere ätiologische Diagnose erfordert den kulturellen Nachweis des Erregers. Für die primäre Anzüchtung und für Subkulturen sind komplexe Medien auf Peptonagarbasis mit Zusatz von 5–8% Serum oder Blut geeignet. Das Temperaturoptimum liegt bei 35–37 °C. Die aeroben, fakultativ anaeroben Mikroben wachsen am besten unter mikroaerophilen Bedingungen, d. h. in einer sauerstoffarmen Kulturatmosphäre mit 5–10 Vol.% CO₂. Selektivmedien mit Antibiotikazusätzen (Bacitracin, Clindamycin, Gentamicin, Polymyxin) kommen für spezielle Fragestellungen in Betracht. Die Bebrütungsdauer sollte bei Blut und Liquor cerebrospinalis mindestens eine Woche betragen. Charakteristisch sind 0,1–1 (bis 3) mm große, flach konvexe, runde, glattrandige, tautropfenartig glänzende Kolonien ohne Hämolyse. **Biochemische Differenzierung:** Neben Gramreaktion und Beweglichkeitsprüfung werden charakteristische Stoffwechselleistungen für die taxonomische Einordnung verwendet.

Serologische Varietäten: Es lassen sich die kapsulären (K-)Serovare A, B, D, E, F und 11–16 somatische (O-)Serovare unterscheiden. Die K-Serovarietät A enthält

Hyaluronsäure, sodass sie bei Wachstum in der Nähe eines Hyaluronidase produzierenden Stammes von *Staphylococcus aureus* depolymerisiert wird. K-Serovar B wird durch Acriflavin agglutiniert.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Penicillin G und V sind Antibiotikum der Wahl. Weiterhin gutes Ansprechen auf Aminopenicilline, Cephalosporine der 2. und 3. Generation, Tetrazykline und Chinolone. Bei Wundinfektionen ist ggf. auch eine chirurgische Intervention sinnvoll.

Resistenz

Vor Therapie sollte stets die antibiotische Empfindlichkeit mittels Antibiogramm bestimmt werden. Aminoglykoside, Cephalosporine der 1. Generation, Erythromycin, Clindamycin, und Vancomycin werden als nicht ausreichend wirksam beurteilt.

Epidemiologie

Verbreitung

Pasteurellosen des Menschen sind typische Zooanthroponosen. Da die Erreger praktisch nur nach traumatischer Inokulation oder bei abgeschwächter Infektabwehr zu manifesten Infektionen bei Menschen führen, sind sie als opportunistische Infektionen zu qualifizieren. Sie sind seltene Erkrankungen; ihre Inzidenz wird auf 0,5–25 Erkrankungsfälle/1 Mio. Einwohner/Jahr geschätzt. Gesunde Keimträger kommen in Berufsgruppen mit intensivem Tierkontakt (Veterinärmediziner, Tierhändler, Landwirte) in einer Häufigkeit von ca. 2 % vor. Eine Übertragung der Erreger von Mensch zu Mensch ist nicht ausgeschlossen, aber bislang nicht belegt.

Wirtsbereich / Reservoir

Erregerreservoirs sind domestizierte und wild lebende Säugetiere und Vögel. Sie beherbergen die Mikroben in der Regel als Kommensalen auf den Schleimhäuten der oberen Atemwege. Die Häufigkeit von Keimträgern variiert jedoch nach Tierart und epizootischer Situation: Katzen 50–70 %, Hunde 12–66 %, Schweine ca. 50 %, Ratten 14 %. Veterinärmedizinisch bedeutsam sind Pneumonie und hämorrhagische Septikämie bei Rindern, Schweinen und Schafen sowie die so genannte Geflügelcholera bei Hühnern, Truthühnern und Enten.

Risikogruppen

Betroffen sind vorzugsweise Tierhalter, Tierhändler, Tierzüchter, Landwirte und Schlachthauspersonal. Bei 5–15 % der *P. multocida*-Infektionen ist Tierkontakt jedoch nicht nachzuweisen. Prädisponierend für respiratorische und generalisierte Infektionen sind bronchopulmonale Grunderkrankungen, Immunsuppression, Leberzirrhose und maligne Erkrankungen.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung des Erregers von Tieren auf den Menschen erfolgt über Biss- und Kratzwunden, durch häufigen direkten, nicht traumatischen Kontakt oder auf aerogenem Weg (Tröpfcheninfektion). In Blut, Schleim, Auswurf und Kot kann *P. multocida* bis zu 10 Tagen, in Wasser bis zu 14 Tagen und in eingetrocknetem Zustand bis zu 3 Tagen vermehrungsfähig bleiben.

Prävention / Impfstoffe

Für die Prophylaxe von Infektionen nach Biss- und Kratzverletzungen sind die sofortige Wunddesinfektion und gegebenenfalls die chirurgische Wundtoilette mit offener Wundversorgung entscheidend. Eine zusätzliche Chemoprophylaxe ist bei tiefen Wunden und bei Patienten mit Infektabwehrschwäche zu erwägen. Für die Prophylaxe nicht traumatischer Infektionen kommt allein eine Beschränkung des Kontaktes mit Tieren in Frage. Eine Indikation hierfür dürfte jedoch nur bei hochgradig immunsupprimierten Patienten bestehen. Aktive und passive Immunisierung gegen Pasteurellosen entfallen in der Humanmedizin.

Meldepflicht

Nach § 6, 8 und 9 des IfSG besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationale Referenzzentren sowie Konsiliarlaboratorien sind in Deutschland nicht vorhanden.

Web-Adressen

- www.uptodate.com
- www.emedicine.com/med/topic1764.htm

Schlüsselliteratur

1. Ansoerg R (1994) Die Gattung Pasteurella, Pasteurellosen. In: Brandis H, Eggers HJ, Köhler W, Pulverer G (Hrsg) Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie, 7. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, S450–454
2. Boyce JD, Adler B (2006) How does Pasteurella multocida respond to the host environment? Curr Opin Microbiol 9:117.2
3. Holmes B, Picket MJ, Hollis DG (1999) Pasteurella. In: Murray (Hrsg) Manual of Clinical Microbiology, 7th edn. ASM Press, Washington DC, p 632
4. May BJ, Zhang Q, Li LL, Paustian ML, Whittam TS, Kapur V (2001) Complete genomic sequence of Pasteurella multocida, Pm70. PNAS 98(6):3460–3465
5. Smith GR, Phillips JE (1990) Pasteurella and actinobacillus. In: Parker MT, Duerden B I (Hrsg) Topley and Wilson's principles of bacteriology, virology and immunology. Edward Arnold, London, p 384–399

Pediculosis

- ▶ Läuse

Pediculus spp.

- ▶ Läuse

Peitschenwurm

- ▶ Trichuris trichiura

Peliosis hepatis

- ▶ Bartonella

Pemphigoid der Säuglinge

- ▶ Staphylococcus aureus

Pemphigus acutus neonatorum

- ▶ Staphylococcus aureus

Penicilliose

- ▶ Penicillium marneffeii

Penicillium marneffeii

DAGMAR RIMEK

Erreger

Synonym(e)

Asiatischer Pinselschimmel.

Erregerspezies

Penicillium marneffeii

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Eurotiomycetes; Ordnung: Eurotiales; Familie: Trichocomaceae; Gattung: Penicillium

Von den über 200 beschriebenen *Penicillium*-Arten spielt als Erreger von invasiven Mykosen nur *P. marneffeii* eine wichtige Rolle.

Historie

P. marneffeii wurde erstmalig 1956 in Südvietnam aus der Leber einer Bambusratte isoliert. Die erste menschliche Infektion wurde 1959 nach einer Nadelstichverletzung beim Arbeiten mit Labortieren von Segretain (Institut Pasteur, Paris) beschrieben. Die erste natürlich erworbene Infektion trat 1973 bei einem amerikanischen Patienten mit Morbus Hodgkin auf, der in Südostasien gereist war. 1988 erschienen die ersten Fallberichte von disseminierten *P.-marneffeii*-Infektio-

nen bei HIV-positiven Patienten aus Südostasien. Heute ist die Erkrankung nach Tuberkulose und Kryptokokkose die dritthäufigste opportunistische Infektion bei AIDS-Patienten in Nordthailand.

Morphologie

Mikroskopisch finden sich im Wirtsgewebe intrazellulär einzeln gelagerte, nicht sprossende, rund-ovale hefeähnliche Zellen von 2–5 µm Durchmesser. Extrazellulär sind zusätzlich längliche, wurstförmige Zellen bis 8 µm Länge nachweisbar. Einzelne Zellen (< 10 %) weisen typischerweise ein bei Querteilung entstandenes Septum auf.

In der Kultur zeigt *P. marneffeii* einen temperaturabhängigen Dimorphismus. Der Pilz wächst in 3–7 Tagen bei 37 °C in hefeähnlichen Kolonien, bei 28 °C werden flache Kolonien mit wenig weißlichem Luftmyzel und überwiegend submerser Myzel gebildet. In den Agar wird ein diffundierendes rotes Pigment abgegeben.

Der mikroskopische Aufbau der Pinsel-Nebenfruchtformen zeigt kriechende oder gebündelte Konidiphoren, 3–5 Metulae, 4–7 Phialiden und kurze, ungeordnete Ketten glattwandiger, elliptischer Konidiosporen.

Genom

P. marneffeii ist ein eukaryonter Organismus, über dessen genaue Chromosomenzahl noch keine Daten vorliegen. Die Genomgröße liegt im Bereich von 17,8–26,2 Mb. Bisher sind nur Teile des Genoms von *P. marneffeii* sequenziert und in die Datenbank aufgenommen, z. B. das 35 kb große mitochondriale Genom.

Vermehrung

Die bei 37 °C gebildeten Hefezellen vermehren sich im Gegensatz zu den Sprosspilzen durch Querteilung (Arthrokonidien). Bei 25 °C werden ausgehend von den Pinsel-Nebenfruchtformen kurze Ketten von glattwandigen runden Konidien gebildet. Ein Teleomorph (sexuelles Vermehrungsstadium) ist nicht bekannt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Als mögliche Virulenzfaktoren kommen phasenspezifische Gene in Frage, die für den Wechsel von der Schimmel- zur Hefephase verantwortlich sind. Für das intrazelluläre Überleben der Pilzzellen in Makrophagen wird die Produktion von Enzymen wie saure Phosphatase oder Katalase diskutiert.

Erkrankung

Penicilliose

Synonym(e)

Invasive *P.-marneffeii*-Infektion, Penicilliosis marneffeii.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der Erkrankung ist unbekannt. Sie beträgt wahrscheinlich Tage bis wenige Wochen.

Leitsymptome

Fieber, Anämie, Gewichtsverlust, papulonekrotische Hautläsionen (dem Molluscum contagiosum ähnlich), generalisierte Lymphadenopathie, chronischer Husten.

Symptome

Die disseminierte Penicilliose manifestiert sich durch Organdysfunktionen bei hämatogener Absiedlung des Pilzes. Im Vordergrund steht der Befall von Haut, Lymphknoten, Lunge, Leber und Milz. Die typischen klinischen Manifestationen bestehen in Fieber, chronischem Husten, pulmonalen Infiltraten, generalisierter Lymphadenopathie, Anämie, Splenomegalie, Hepatomegalie, Gewichtsverlust, Durchfall und papulonekrotischen Hautläsionen.

Pathophysiologie

Die *P. marneffe*-Infektion beginnt primär in der Lunge, von wo aus der Pilz hämatogen in andere innere Organe, Lymphknoten und die Haut disseminiert. Die Schwere des Krankheitsbildes hängt vom Ausmaß der Immunsuppression ab. Bei HIV-positiven Patienten zeigt das Gewebe Nekrosen mit makrozytärer und histiozytärer Infiltration. Bei Immunkompetenten finden sich granulomatöse Prozesse mit zentraler Nekrose und multipler Abszessbildung.

Immunantwort

Das zelluläre Immunsystem spielt eine entscheidende Rolle, darunter besonders CD4⁺-T-Zellen und Makrophagen. Die Pilzzellen werden von mononukleären Zellen nach Aktivierung durch T-Zell-Zytokine phagozytiert und intrazellulär abgetötet. Im Zuge einer *P. marneffe*-Infektion werden spezifische, zirkulierende Anti-*P. marneffe*-Antikörper der Immunglobulinklassen G und M gebildet.

Differenzialdiagnose

Tuberkulose, Kryptokokkose, Histoplasmose, Leishmaniose, Toxoplasmose. Differenzialdiagnostisch erlaubt vor allem die Morphologie der extrazellulären Gewebsformen eine Abgrenzung gegenüber *Histoplasma capsulatum*, Leishmanien sowie *Toxoplasma gondii*.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Biopsiematerial der Läsionen von Haut, Lymphknoten oder Leber, Blutkulturen, Knochenmarkpunktate, Sputum, Bronchiallavage, Aspirate pulmonaler Abszesse, Pleurapunktat.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: In histopathologischen Präparaten lassen sich die intrazellulär gelegenen Pilzzellen mittels Hämatoxylin-Eosin (HE), Methenamin-Silberfärbung nach Grocott-Gomori (GMS), oder Perjodsäureschiff (PAS) gut anfärben. Die typischen Septen, die

die Abgrenzung von Histoplasma ermöglichen, werden nur durch GMS oder PAS dargestellt. Auch die Calcofluorweiß-Färbung stellt die septierten Hefezellen dar.

Kultur: Die Kultur stellt eine sensitive Nachweismethode dar, insbesondere aus Knochenmarkpunktaten (100 %), Hautbiopsien (90 %) und Vollblut (in konventionellen Blutkulturflaschen, 76 %). Die Anzucht erfolgt auf Sabouraud-Glukose-Agar bei 28 °C und bei 37 °C. Die Kulturen müssen mindestens eine Woche lang bebrütet werden.

Der Pilz wächst in 3–7 Tagen bei 37 °C in hefeähnlichen Kolonien, bei 28 °C werden flache Kolonien mit wenig weißlichem Luftmyzel und überwiegend submerser Myzel gebildet. In den Agar wird ein diffundierendes rotes Pigment abgegeben. Die Identifizierung der Isolate erfolgt makroskopisch und mikromorphologisch (► Morphologie).

Antigen- und Antikörpernachweise: Tests zum spezifischen Antigennachweis von *P. marneffe* aus Serum oder Urin wurden beschrieben, sind aber nicht kommerziell erhältlich. Der Platelia[®]-Aspergillus-Antigen-Enzym-Immuno-Assay (BioRad, München) kreuzreagiert mit Penicillium-Antigen und kann zur Diagnostik und Therapieüberwachung herangezogen werden.

Spezifische Antikörperteste (Immudiffusion, Immunoblot, EIA) zeigen eine variable Sensitivität und sind nicht kommerziell verfügbar.

Befund / Interpretation

Die kulturelle Anzucht von *P. marneffe* aus Patientematerial ist pathognomonisch. Beim histologischen Nachweis intrazellulär gelegener Hefezellen grenzt das Vorliegen septierter Hefezellen andere Erreger ab. Zusätzlich sollte der kulturelle Nachweis zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt werden.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Die initiale Standardtherapie besteht aus Amphotericin B 0,6 mg/kg/d i.v. über 2 Wochen, gefolgt von 400 mg/d oralem Itraconazol für 10 Wochen. Als sekundäre Prophylaxe ist 200 mg/d orales Itraconazol bei immunsupprimierten Patienten wahrscheinlich lebenslang notwendig.

Resistenz

P. marneffe ist *in vitro* sensibel gegen Itraconazol, Voriconazol, Terbinafin, 5-Fluorcytosin, mäßig gut sensibel gegen Amphotericin B, resistent gegen Flucanazol.

Epidemiologie**Verbreitung**

P. marneffe kommt endemisch vor in Südostasien, vor allem im Norden Thailands (Chiang-Mai-Provinz),

Süd-China (Guangxi-Provinz), Vietnam, Myanmar, Laos, Kambodscha, Malaysia, Singapur, Indonesien, Taiwan und Ostindien (Manipur). Die *P. marneffei*-Infektion stellt in Nordthailand nach Tuberkulose und Kryptokokkose die dritthäufigste opportunistische Infektion bei HIV-Patienten dar, ca. 20 % der HIV-Patienten sind betroffen. Sie zählt seit 1992 zu den AIDS-definierenden Erkrankungen.

Wirtsbereich / Reservoir

P. marneffei kommt – außer beim Menschen – in den inneren Organen und Exkrementen von Bambusratten (*Rhizomys* spp. und *Cannomys badius*) in Südostasien vor.

Risikogruppen

Immunsupprimierte Patienten, vor allem HIV-infizierte Patienten.

Transmission / Vektoren

Sehr wahrscheinlich erfolgt die Infektion durch Inhalation von Konidiosporen aus dem Staub. Als Risikofaktor gilt eine länger andauernde Exposition gegenüber Erde in der Regenzeit. Für eine direkte Übertragung von Bambusratten auf den Menschen wurden bislang keine Hinweise gefunden.

Prävention / Impfstoffe

Eine spezifische Prävention ist nicht möglich. Eine sekundäre Prophylaxe immunsupprimierter Patienten nach Erkrankung mit 200 mg/d Itraconazol oral ist wahrscheinlich lebenslang notwendig.

Ausbruchmanagement

Die Erkrankung ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für die *P. marneffei*-Infektion in Deutschland keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Erreger außereuropäischer Systemmykosen, Robert Koch Institut, Mykologie, Fr. Dr. Kathrin Tintelnot, Nordufer 20, 13353 Berlin

Web-Adressen

- DoctorFungus Corporation: <http://www.doctorfungus.org/thefungi/Penicillium.htm>
- Robert Koch Institut: http://www.rki.de/cln_160/nn_205426/DE/Content/InfAZ/P/Pilzinfektionen/Penicillium.html

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, pp 833–835
2. Ustianowski AP, Sieu TP, Day JN (2008) *Penicillium marneffei* infection in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 21:31–36

3. Vanittanakom N, Cooper Jr. CR, Fisher MC, Sirisanthana T (2006) *Penicillium marneffei* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects. *Clin Microbiol Rev* 19:95–110
4. Verweij PE, Brandt ME (2007) *Aspergillus*, *Fusarium* and other opportunistic moniliaceous fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) *Manual of Clinical Microbiology*, vol 2, 9th edn. ASM Press, Washington DC, Chapter 121

Penile intraepitheliale Neoplasie (PIN)

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Peniskarzinom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Pentastomiasis

- ▶ Pentastomiden

Pentastomiden

MARKUS M. HEIMESAAT

Erreger

Synonym(e)

Linguatulida, Zungenwürmer.

Erregerspezies

Linguatula serrata, *Armillifer armillatus* und weitere ca. 100 Spezies bei Reptilien und Säugetieren

Taxonomie

Metazoa; Phylum: Arthropoda; Familie: Linguatulidae; Klasse: Pentastomida. Nahe Verwandtschaft mit Brachiuren (Crustacea)

Morphologie

Pentastomida sind 2–15 cm lange getrenntgeschlechtliche segmentierte, wurmförmige Arthropoden von Annelidenhabitus. Der Vorderkörper der Zungenwürmer ist mit einer Mundöffnung und zwei Paar einschlagbarer Haken versehen. Eier haben eine Größe von 90 µm × 60–70 µm.

Vermehrung

Die Vermehrung ähnelt der der Cestoden. Der Endwirt (meist Reptilien) infiziert sich durch Aufnahme der eingekapselten Larve beim Verzehr des Zwischenwirtes.

Pathogenität/Virulenz/Antigenvariabilität

Der Mensch infiziert sich nur selten und ist im Entwicklungszyklus der Parasiten Fehlwirt.

Erkrankung

Pentastomiasis

Synonym(e)

„Halazoun“, „Marrara“ (nasopharyngeales Syndrom bei Infektion mit *Linguatula serrata*).

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Meist asymptomatisch.

Symptome

Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch. Der Nachweis erfolgt zufällig bei Laparoskopie oder durch bildgebende Verfahren. Bei *Armillifer armillatus* kann es zu selbstlimitierender Nasopharyngitis kommen, auch Augenmanifestationen sind beschrieben.

Pathophysiologie

Pathologische Veränderungen können in der Leber, Milz, Lunge oder selten auch in anderen Organen des Menschen auftreten und zeichnen sich als Zysten und Granulome aus.

Differenzialdiagnose

Abdominelle Tumoren.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial/Diagnostische Verfahren

Die Diagnose wird meist postmortal oder zufällig im Rahmen chirurgischer Eingriffe gestellt. Der Nachweis der Pentastomida erfolgt makroskopisch oder durch bildgebende Verfahren. Eier der Erreger können im Stuhl und Nasenschleim nachgewiesen werden.

Therapie

Chirurgische Entfernung der Nymphen.

Epidemiologie

Verbreitung

Pentastomida kommen vorwiegend in tropischen und subtropischen Regionen vor.

Wirtsbereich/Reservoir

Reptilien und Säuger sind Erregerreservoir.

Transmission/Vektoren

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch Eier, die Wasser oder Nahrungsmittel kontaminiert haben. Direkte Übertragungen von Schlangen auf den Menschen sind beschrieben.

Prävention/Impfstoffe

Vermeidung der Aufnahme kontaminierten Wassers oder kontaminierter Nahrungsmittel.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Schlüsselliteratur

1. Chen SH, Liu Q, Zhang YN, Chen JX, Li H, Chen Y, Steinmann P, Zhou XN (2010) Multi-host model-based identification of *Armillifer agkistrodantis* (Pentastomida), a new zoonotic parasite from China. *PLoS Negl Trop Dis* 4:e647. doi: 10.1371/journal.pntd.0000647
2. Drabick JJ (1987) Pentastomiasis. *Rev Infect Dis* 9:1087–1094
3. Lavrov DV, Brown WM, Boore JL (2004) Phylogenetic position of the Pentastomida and (pan)crustacean relationship. *Proc Biol Sci* 271:537–544
4. Riley J (1986) The biology of Pentastomida. *Adv Parasitol* 25:45–128
5. Storch V (1993) Pentastomida. In: Harrison FW, Rice ME (eds) *Microscopic anatomy of invertebrates*. Vol 12: Onychophora, Chilopoda, and lesser Protostomata, pp 115–142

Pentatrichomonas hominis

- ▶ Darmflagellaten

Perikarditis

- ▶ Candida
- ▶ Chlamydia
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Legionella
- ▶ *Mycoplasma pneumoniae*
- ▶ *Neisseria meningitidis*
- ▶ Parvoviren
- ▶ Rötelnvirus
- ▶ *Streptobacillus*
- ▶ Yersinien

Periodontitis

- ▶ Parodontitis

Peritonitis

- ▶ *Ascaris lumbricoides*
- ▶ *Bacillus*-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
- ▶ *Bacteroides*
- ▶ *Balantidium coli*
- ▶ *Burkholderia*, *Ralstonia*
- ▶ *Campylobacter*
- ▶ Candida
- ▶ Chlamydia

- ▶ Clostridien der Gasbrandgruppe
- ▶ Echinokokken
- ▶ Escherichia coli
- ▶ Eubakterien
- ▶ Fusarium
- ▶ Legionella
- ▶ Micrococcus, Dermacoccus, Kocuria und Kytococcus
- ▶ Moraxella catarrhalis
- ▶ Neisseria gonorrhoeae
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Porphyromonas
- ▶ Proteus mirabilis, Proteus vulgaris
- ▶ Prototheca wickerhamii
- ▶ Prototheca zopfii
- ▶ Providencia, Morganella
- ▶ Rothia mucilaginosa
- ▶ Serratia
- ▶ Shewanella
- ▶ Staphylococcus (koagulasen negativ)
- ▶ Stenotrophomonas

Peritonsillarabszess

- ▶ Fusobacterium

Pest

- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte
- ▶ Yersinien

Pesterreger

- ▶ Yersinien

Pfeiffer'sches Drüsenfieber

- ▶ Epstein-Barr-Virus

Phaeohyphomycetes

REINHARD KAPPE, DAGMAR RIMEK

Erreger

Synonym(e)

Die Phaeohyphomyceten werden auch als Dematiaceae (= Schwärzepilze) bezeichnet.

Erregerspezies

Eine Auswahl der medizinisch relevanten Schwärzepilz-Spezies ist in ▶ Tab. 1 dargestellt.

Taxonomie

Die in ▶ Tab. 1 wiedergegebene taxonomische Ein-

ordnung der medizinisch relevanten Phaeohyphomyceten folgt einem Vorschlag von de Hoog et al. (2000).

Historie

Beurmann und Gougerot beschrieben 1907 einen Fall eines intramuskulären mykotischen Abszesses durch einen Pilz, der heute als *Exophiala-jeanselmei-Komplex* bezeichnet wird. Guido Banti publizierte 1911 in Italien den ersten Fall einer zerebralen Mykose durch einen Schwärzepilz, der nach der aktuellen Nomenklatur *Cladophialophora bantiana* heißt.

Morphologie

Wirtsgewebe: In mit Hämatoxylin und Eosin (H&E) gefärbten oder ungefärbten Paraffinschnitten sind hellbraune oder goldfarbene, eng septierte, gelegentlich verzweigte Myzelien nachweisbar. Die Hyphen sind an den engsten Stellen 2–3 µm stark, zwischen den Septen jedoch oft auf 4–9 µm angeschwollen, was insgesamt einen perlschnurartigen Eindruck erweckt und intercalaren Chlamydosporen ähnelt. In Hirnabszessen finden sich oft reichlich dunkle Pilzmyzelien, in Nasennebenhöhlen sind die Myzelien eher hyalin, in subkutanem Gewebe sind sie oft nur spärlich nachweisbar.

Kultur: Innerhalb von 14 Tagen werden bei 28–37 °C auf Sabouraud-Glukose-Agar dunkel pigmentierte Kolonien von hefeartigem Glanz oder schimmelartiger Samtoberfläche ausgebildet.

Mikromorphologie: Da insgesamt mehr als 100 Spezies mit über 20 Gattungen aus mindestens 4 Ordnungen und 7 Familien als Erreger einer Phaeohyphomycose in Betracht kommen, wird auf mykologische Atlanten verwiesen.

Genom

Bei einer Reihe von Phaeohyphomyceten sind Sequenzen z. B. der ribosomalen Gene bekannt. Auf deren Basis kann eine molekulare Identifizierung erfolgen.

Vermehrung

Die Phaeohyphomyceten gehören zu den langsam wachsenden Pilzen, was eine Bebrütungsdauer von mindestens 14 Tagen bedingt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Einen entscheidenden Virulenzfaktor stellt das in die Zellwand eingelagerte Melanin dar, da es die Phagozytose der Phaeohyphomyceten durch Abwehrzellen des Menschen hemmt. Auch die Fähigkeit bei 37 °C und damit bei Körpertemperatur zu wachsen, ist ein wichtiger Pathogenitätsfaktor.

Erkrankungen

1. Phaeohyphomycose

Synonym(e)

Keine.

▣ **Tab. 1.** Taxonomische Einordnung ausgewählter medizinisch relevanter Phaeohyphomyzeten.

		Teleomorph	Anamorph
Division:	Ascomycota		
Klasse:	Euascomycetes		
Ordnung:	Chaetothyriales		
Familie:	Herpotrichiaceae		<i>Cladophialophora bantiana</i> <i>Cladophialophora carrionii</i> <i>Exophiala (Wangiella) dermatitidis</i> <i>Exophiala jeanselmii</i> <i>Exophiala oligosperma</i> <i>Exophiala phaeomuriformis</i> <i>Exophiala spinifera</i> <i>Fonsecaea pedrosoi</i> <i>Phialophora europaea</i> <i>Phialophora verrucosa</i> <i>Rhinochlaidiella (Ramichloridium) mackenziei</i> <i>Rhinochlaidiella atrovirens</i>
Ordnung:	Dothideales		
Familie:	Dothioraceae	<i>Discosphaerina fulvida</i>	<i>Aureobasidium pullulans</i> <i>Hortaea werneckii</i> <i>Natransia mangiferae</i>
Familie:	Mycosphaerellaceae		<i>Cladosporium</i> sp.
Familie:	Piedraiaceae	<i>Piedraia hortai</i>	
Familie:	Lophiostomataceae		<i>Madurella grisea</i> <i>Madurella mycetomatis</i>
Ordnung:	Pleosporales		
Familie:	Leptosphaeriaceae		<i>Leptosphaeria senegalensis</i> <i>Leptosphaeria thompkinsii</i>
Familie:	Pleosporaceae	<i>Cochliobolus hawaiiensis</i> <i>Cochliobolus spiciferus</i> <i>Lewia infectoria</i> <i>Cochliobolus geniculatus</i> <i>Setosphaeria rostrata</i>	<i>Bipolaris hawaiiensis</i> <i>Bipolaris spicifera</i> <i>Alternaria alternata</i> <i>Alternaria infectoria</i> <i>Curvularia geniculata</i> <i>Drechslera biseptata</i> <i>Exserohilum longirostratum</i> <i>Exserohilum mcginnisii</i> <i>Exserohilum rostratum</i> <i>Phoma</i> sp. <i>Ulocladium botrytis</i> <i>Ulocladium chartarum</i>
Ordnung:	Sordariales		
Familie:	Lasiosphaeriaceae	<i>Arnium leporinum</i>	
Familie:	Chaetomiaceae	<i>Thielavia terrestris</i> <i>Achaetomium strumarium</i> <i>Chaetomium</i> sp.	<i>Acremonium alabamense</i>

Inkubationszeit

Die Phaeohyphomyzeten gehören zu den langsam wachsenden Pilzen, was eine sehr lange Inkubationszeit und einen langen Krankheitsverlauf von Monaten bis Jahren bedingt.

Leitsymptome

Entzündliche Veränderungen, Abszesse.

Symptome

Die Symptomatik ist je nach Lokalisation (z. B. zerebrale Phaeohyphomykose, Phaeohyphomykose der Nasennebenhöhlen, disseminierte Phaeohyphomykose, Organ-Phaeohyphomykose) unterschiedlich und nicht spezifisch für das Vorliegen einer Phaeohyphomykose. Zerebrale Phaeohyphomykose: Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle oder epileptische Anfälle, intrazerebrale Abszesse, die sich im Verlauf der Infektion vergrößern und schließlich zum Tod des Patienten führen; meist hervorgerufen durch *Cladophiala bantiana*, *Ramichloridium mackenziei* und *Exophiala dermatitidis* (neurotrope Schwärzepilze).

Pathophysiologie

Hämatogene Aussaat inhalierter Konidiosporen.

Immunantwort

Im Gegensatz zu anderen Mykosen spielt das T-Zell-system bei der Beherrschung der Phaeohyphomykose nur eine untergeordnete Rolle. Da der Immunstatus des Wirts nur in den seltensten Fällen im Zusammenhang mit der Erkrankung steht, tritt die Phaeohyphomykose in erster Linie bei Personen ohne Grunderkrankung auf.

Differenzialdiagnose

Zerebrale Phaeohyphomykose: bakterieller Hirnabszess, mykotischer Hirnabszess durch andere Pilze, z. B. *Aspergillus* spp.

Phaeohyphomykose der Nasennebenhöhlen: Zygomykose, Conidiobolomykose. Disseminierte und Organ-Phaeohyphomykose: invasive Aspergillose, Fusariose, Zygomykose.

2. Subkutane Phaeohyphomykose

► Eumyzetom

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Gewebe-Biopsie. Blutkulturen bei disseminierten Phaeohyphomykosen.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Direktuntersuchung: Das Vorliegen einer Phaeohyphomykose wird durch den Nachweis von gelb-braunen, regulären bis pseudomyzelartigen Hyphen mit oder ohne Sprosszellen im aspirierten Ei-

ter, aus einer Wunddrainage, aus Biopsiematerial oder Hautgeschabsel diagnostiziert.

Histopathologische Untersuchung von Biopsiematerial: Die dunklen Hyphen sind gut in ungefärbten und H&E-gefärbten Schnitten zu erkennen. PAS-Färbung und Grocott-Gomori-Versilberung können die dunkle Eigenfarbe der Myzelien verdecken.

Kultur: Im Gegensatz zur Cryptococcosis finden sich bei der zerebralen Phaeohyphomykose keine Erreger im Liquor. Auch die Kultur anderer Körperflüssigkeiten, inkl. Sputum, führt nicht zur Isolierung der Erreger. Eine Ausnahme bilden Blutkulturen, die bei disseminierten Phaeohyphomykosen in mehr als 50 % der Fälle positiv sind. Eiter, Biopsie- und Wunddrainagen-Material wird auf Sabouraud-Glukose-Agar bei 28 °C und bei 37 °C für 21 Tage inkubiert. Es entwickeln sich, je nach Spezies, hefeartige oder schimmelpilzartige, in jedem Falle jedoch dunkel pigmentierte, graue, dunkel olivgraue, dunkelbraune oder nahezu schwarze Kolonien. Die Identifizierung erfolgt mikromorphologisch oder molekulargenetisch.

Serologische Tests: Es wurden keine serologischen Tests entwickelt.

Befund / Interpretation

Isolate aus Biopsien und Blutkulturen sind pathogenomisch. Kontaminationen klinischer Materialien und auch von Labormedien durch Luft- und Umwelt-Schwärzepilze kommen vor.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Zerebrale Phaeohyphomykose: Neurochirurgische Resektion des meist als Hirnabszess imponierenden Infektionsherdes *in toto*. Als Begleitmedikation: Posaconazol oder Voriconazol i.v.

Phaeohyphomykose der Nasennebenhöhlen: Radikale Ethmoidektomie. Hohe Rückfallrate nach Wochen bis Monaten. Initiale intravenöse antimykotische Begleittherapie mit Voriconazol, gefolgt von mehrwöchiger oraler Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie mit Posaconazol, Voriconazol oder Itraconazol.

Subkutane Phaeohyphomykose: Die vollständige chirurgische Resektion der Läsionen ist im Allgemeinen kurativ. Im Falle einer antimykotischen Begleittherapie, z. B. zur Verhinderung einer Amputation, kann Posaconazol, Voriconazol, Itraconazol oder Terbinafin eingesetzt werden.

Disseminierte Phaeohyphomykose: Posaconazol, Voriconazol oder Itraconazol.

Organ-Phaeohyphomykose: Chirurgische Resektion, Posaconazol, Voriconazol oder Itraconazol.

Resistenz

Fluconazol ist unwirksam gegen die meisten Erreger von Phaeohyphomykosen. Amphotericin B ist in der Regel ungeeignet zur Behandlung von Phaeohyphomykosen.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Phaeohyphomykose kommt weltweit vor. Die häufigste Form, die Verletzungsmykose der Haut, tritt vorwiegend in tropischen und subtropischen Klimazonen auf. In Deutschland gehört die Infektion durch Schwärzepilze zu den seltenen Mykosen.

Wirtsbereich / Reservoir

Circa 60 Arten von Schwärzepilzen, die als Erreger menschlicher Phaeohyphomykosen beschrieben wurden, kommen in der Umwelt vor. Es handelt sich zu meist um Bodenpilze, die als Saprophyten oder Pathogene mit Pflanzenmaterial assoziiert sind.

Risikogruppen

Subkutane Phaeohyphomykose: Landarbeiter, die täglich Erde, Dornen, Splintern oder anderen Verletzungen erzeugenden Gegenständen ausgesetzt sind.

Zerebrale Phaeohyphomykose: Betroffen waren überwiegend Personen zwischen 20 und 40 Jahren, Männer dreimal häufiger als Frauen. Es ist kein Muster von Grunderkrankungen oder beruflichen Prädispositionen zu erkennen.

Nebenhöhlen-Phaeohyphomykose: Landbevölkerung.

Transmission / Vektoren

Subkutane Phaeohyphomykose: Mikrotraumata der Haut durch kontaminierte Holzsplitter und Spreißel, die *in situ* verbleiben müssen, um eine Infektion angehen zu lassen.

Zerebrale Phaeohyphomykose: Hämatogene Aussaat bei subkutanen, oder selten pulmonalen Läsionen.

Nebenhöhlen-Phaeohyphomykose: Inhalation von Konidien.

Prävention / Impfstoffe

Vermeidung von Mikrotraumata durch Holzsplitter bzw. sofortiges Entfernen von Fremdkörpern und desinfizierende Reinigung von Wunden.

Ausbruchmanagement

Die Erkrankung ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für die Phaeohyphomykose in Deutschland keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures, PO Box 85167, NL-3508 AD Utrecht, The Netherlands. Tel.: +31-30-2122600, Fax +31-30-2512097, E-Mail: info@cbs.knaw.nl
- Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen, Prof. Dr. med. Uwe Groß, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätskliniken Göttingen, Kreuzberg-ring 57, 37075 Göttingen, Tel.: 0551-39 5801/7099, Fax: 0551-39 5861, E-Mail: ugross@gwdg.de

Web-Adressen

- DoctorFungus Corporation: <http://www.doctorfungus.org>
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, Niederlande: <http://www.cbs.knaw.nl>
- Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen: <http://www.nrz-mykosen.de/>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht
2. De Hoog GS, Vitale RG (2007) Bipolaris, Exophiala, Scedosporium, Sporothrix, and other dematiaceous fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology, vol 2, 9th edn. ASM Press, Washington DC, Chapter 125
3. Revankar SG (2007) Dematiaceous fungi. Mycoses 50:91–101
4. Tintelnot K (2009) Schwärzepilze. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg.) Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 688–696

Phaeohyphomykose

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)
- ▶ *Nattrasia mangiferae*
- ▶ Phaeohyphomycetes

Pharyngitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ Chlamydia
- ▶ *Corynebacterium*, sonstige Spezies
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Streptococcus pyogenes*

Pharyngokonjunktivfieber

- ▶ Adenoviren

Phormia spp.

- ▶ Myiasis-Erreger

Phthiriasis

- ▶ Läuse

Phthirus pubis

- ▶ Läuse

Piedra alba

- ▶ Trichosporon

Piedra nigra

- ▶ *Piedraia hortae*

Piedraia hortae

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Piedraia malayi Green und Mankikar, 1950.

Erregerspezies

P. hortae (Brumpt) Fonseca und Arêa Leão, 1928 (außereuropäischer Pilz mit Ascosporen)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Dothideales; Familie: Piedraiaceae; Gattung: *Piedraia*; Spezies: Anamorph: unbekannt, Teleomorph: *P. hortae* (vormals *Piedraia hortai*)

Historie

1911 wurde die *Piedra nigra* durch Horta in Brasilien als selbstständige Krankheit von der Weißen *Piedra* abgegrenzt. Brumpt hat den Erreger der Schwarzen *Piedra* 1913 als *Trichosporon hortai* beschrieben. 1928 bezeichneten Fonseca und Arêa Leão diesen Pilz als *Piedraia hortae*, nachdem sie die Zugehörigkeit zu den Ascomyzeten entdeckt hatten.

Morphologie

Kolonie: Oberseite grau-schwarz oder grün, später tiefschwarz, unregelmäßig, zunächst feucht, später mit grauem Luftmyzel bedeckt, Thallus steinhart. Unterseite: Dunkelbraunes bis schwarzes Pigment diffundiert weit in den Nährboden. Mikromorphologie der Kulturform: Es werden lediglich Hyphen in unterschiedlicher Breite gebildet, die in Arthrosporen zerfallen. Alle Pilzzellen sind dickwandig.

Genom

Nicht sequenziert.

Vermehrung

Die Vermehrung von *P. hortae* erfolgt über Ascosporen. Der gesamte Lebenszyklus – einschließlich der Bildung von Ascis und Ascosporen – vollzieht sich auf der Oberfläche des Haarschafts.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

P. hortae ist ein autochthoner Kommensale mit kerati-

nolytischen Fähigkeiten. Er befällt ausschließlich das Kopfhaar. Kein Befall von Epidermis oder Nagel.

Erkrankung

Schwarze Piedra

Synonym(e)

Piedra nigra, Schwarze Haarknötchenkrankheit.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Dunkle Knötchen an Haarschaften.

Symptome

Die Infektion ist auf den Haarschaft begrenzt. Charakteristisch sind kleine festsitzende, harte Knötchen, die aus Pilzelementen bestehen und schwarzbraun gefärbt sind.

Pathophysiologie

Der Pilz haftet und vermehrt sich am Haarschaft. Dabei zerstört er langsam die Haarkutikula und kann tief in den Haarkortex invadieren. Das Haar bricht an dieser Stelle ab.

Immunantwort

P. hortae löst keine Immunreaktion aus.

Differenzialdiagnose

Abgrenzung von Weißer *Piedra*. Ferner Verwechslung mit Eiern der Kopflaus (*Pediculus capitis*).

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Haare mit sichtbarem Befall.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnostik basiert auf dem mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis.

Mikroskopische Untersuchung der befallenen Haare in einem Haarquetschpräparat mit KOH: Die Oberfläche der schwarzen Knötchen erscheint wie ein pflanzliches Gewebe aus mosaikartig zusammengefügt Zellen. Die Knoten bestehen aus einem dichten Hyphengeflecht, in das Ascusschläuche mit je acht spindelförmigen Ascosporen eingebettet sind.

Kulturelle Anzüchtung: Aus den Knoten entwickeln sich auf speziellen festen Nährböden langsam kleine Kolonien. Bebrütung bei 25 °C bis zu 3 Wochen. Differenzierung anhand der Koloniform und der Mikromorphologie.

Befund / Interpretation

Der sichtbare Befund, mikroskopischer Nachweis der Pilze in den Knötchen sowie die typische Kultur sind beweisend für eine Infektion mit *P. hortae*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Haare abrasieren, Lokalbehandlung mit Terbinafin oder Azolderivaten. Zusätzlich Haarwäsche mit Povidon-Jod oder Selendisulfid.

Resistenz

Nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Schwarze Piedra kommt verbreitet unter den Bewohnern von feucht-warmen Klimazonen vor: in Süd- und Zentralamerika, West- und Ostindien, Südostasien und Afrika.

Wirtsbereich / Reservoir

P. hortae kommt wahrscheinlich nicht in der Umwelt vor. Primärer Standort ist der Mensch. In einigen Gegenden ist auch das Fell von Primaten befallen.

Risikogruppen

Menschen mit glattem Haar erkranken häufiger als Menschen mit krausem Haar.

Transmission / Vektoren

Die Kontamination mit *P. hortae* breitet sich vermutlich durch freigesetzte Ascosporen über kleinste Tröpfchen im Kopfhaar eines Menschen und darüber hinaus von Mensch zu Mensch aus.

Prävention / Impfstoffe

Für den Menschen sind Präventivmaßnahmen kaum möglich und erforderlich.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich

Web-Adressen

- <http://www.clinical-mycology.com/>
- <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- <http://www.cbs.knaw.nl>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, chapter 9: Piedra, pp 183–190. Lea & Febiger, Philadelphia, London

3. Schwartz RA (2004) Superficial fungal infections. *Lancet* 364(9440):1173–1182
4. Venugopal PV, Venugopal TV (1992) Superficial mycoses in Saudi Arabia. *Australas J Dermatol* 33:45–48

Pig-Bel

- ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe

Pinta

- ▶ Treponemen

Piry-Virus

- ▶ Vesiculovirus

Pityriasis folliculorum

- ▶ Haarbalgmilben

Pityriasis versicolor

- ▶ Malassezia

Pixuna-Virus

- ▶ Alphaviren

Plantarwarze

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Plasmodien

MARIJA STOJKOVIC, THOMAS JUNGHANS

Erreger

Erregerspezies

P. falciparum, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*

Taxonomie

Ordnung: Haemosporidida; Gattung: Plasmodium

Historie

Hippokrates gilt als der erste abendländische Autor, der eine klare Beschreibung des intermittierenden Fiebers der Malaria gegeben hat. Die Debatte um die Ursache dieses Fiebers bietet rückblickend ein buntes Bild. Noch im frühen 19. Jahrhundert sahen italienische Autoren in den Dämpfen der pontinischen

Sümpfe (mal aria = schlechte Luft) die Ursache für die Verbreitung der Malaria. Erst gegen Ende des vorletzten Jahrhunderts nahm die Charakterisierung der „Mal-aria“ als Infektionskrankheit im Rahmen der „Koch'schen Revolution“ ihren Lauf. Der Erreger der Malaria durchlief in diesen Jahren innerhalb kurzer Zeit eine Wandlung vom Bakterium (*Bacillus malariae*; Edwin Klebs und Corrado Tommasi-Crudelli) zum Parasiten (Charles Louis Alphonse Laveran). Gerhardt zeigte die Übertragbarkeit des Erregers und Ronald Ross, stimuliert durch Dr. (später Sir) Patrick Manson, brachte während seiner Tätigkeit in den „Indian Medical Services“ die Moskitos ins Spiel. Giemsa beschrieb 1906 die nach ihm benannte Färbung, die bis ins molekularbiologische Zeitalter zusammen mit dem Mikroskop unersetzlich geblieben ist. Der Lebenszyklus der Malaria erscheint bis heute äußerst robust. Auch die vehementesten Versuche, ihn nachhaltig zu unterbrechen, sind bisher gescheitert. Dem Vektor buchstäblich das Wasser abzugraben, war nur sehr lokal erfolgreich; den Vektor chemisch zu vernichten, endete in einem Fiasko der WHO (DDT-Resistenz). Die Entwicklung neuer Medikamente zur Therapie und Chemoprophylaxe droht den Wettlauf mit der Resistenzentwicklung der Malaria-Erreger zu verlieren. Die schon zuzeiten der Pharaonen beliebten Moskitonetze mit der Neuerung der Imprägnierung sind zur Hoffnung für die Ebnung des Weges der Kinder in die „Semi“-Immunität geworden. Dies umso mehr, als ein Impfstoff weiter auf sich warten lässt. In den letzten Jahren wurden mehrere internationale Initiativen, z. B. „Roll Back Malaria Partnership“ lanciert, um der Kontrolle dieser tropischen Infektionserkrankung neue Impulse zu geben.

Morphologie

Die der mikroskopischen Betrachtung leicht zugänglichen Formen des Parasiten sind die Entwicklungsstadien des erythrozytären Zyklus. Der Parasit präsentiert sich zunächst als Ringform („Siegelring“) in den Erythrozyten mit sich dunkel färbendem Chromatin im Nukleus, einem zirkulären Zytoplasmasaum und einer blassen zentralen Nahrungsvakuole. Bei den Plasmodienarten *P. vivax*, *P. ovale* und *P. malariae* kann man das Heranreifen der Plasmodien über jeden 48- bzw. 72-Stunden-Zyklus bis zur Schizogonie und den dabei freigesetzten Merozoiten verfolgen, bei *P. falciparum* dagegen in der Regel nur die Entwicklungsstufen bis zur ca. 26. Stunde, da danach die Parasiten in die tiefen Kapillaren sequestrieren, sofern es nicht bei sehr hohen Parasitendichten zum „Überlauf“ daraus kommt (prognostisch ungünstiges Zeichen). *P. knowlesi* ist morphologisch *P. malariae* ähnlich, kann jedoch aufgrund seines sehr kurzen 24-stündigen Vermehrungszyklus hohe Parasitendichten erlangen, Sequestration der parasitierten Erythrozyten kommt nicht vor. *P. knowlesi* ist erst jüngst als 5. hu-

manpathogener Malariaparasit beschrieben worden (Vorkommen in Süd-Ost-Asien-Malaysia).

Genom

Das Genom von *P. falciparum* und *P. vivax* ist sequenziert und wurde im Jahr 2002 publiziert.

Vermehrung

Lebenszyklus. Die Sporozoiten gelangen beim Stich der weiblichen Anophelesmücke in die Blutbahn des Menschen. Innerhalb kurzer Zeit verschwinden sie in den Hepatozyten. Hier entwickeln sich Schizonten. Nach der Teilung gelangen die frei werdenden Merozoiten in die Blutbahn, wo sie in Erythrozyten eindringen. Nur bei *P. vivax* und *P. ovale* bleibt bei einigen Sporozoiten die Entwicklung in der Leber für einige Zeit arretiert (Hypnozoiten). Sie sind in der Lage, nach Monaten bis Jahren einen Rückfall zu verursachen. Innerhalb der Erythrozyten entwickeln sich die Parasiten von der Ringform über Trophozoiten zu Schizonten, die rupturieren und Merozoiten freisetzen. Diese dringen wiederum in neue Erythrozyten ein, können sich jedoch auch zu Gametozyten entwickeln. Werden die Gametozyten von Moskitos aufgenommen, entwickeln sie sich dort erneut zu Sporozoiten. Damit ist der Zyklus geschlossen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

P. falciparum ist die virulenteste Plasmodienart. Die Ursache dafür wird in der Art und Weise gesehen, in der *P. falciparum* die Erythrozytenoberfläche verändert. Hier wird die Verknüpfung von Virulenz und Pathogenität vermutet. Der Parasit etabliert während jedes asexuellen 48-Stunden-Zyklus Proteine auf den Erythrozytenoberflächen des Wirtes, die Voraussetzung für die Zytoadhärenz dieses Parasiten sind. Die Erythrozyten mit veränderter Oberfläche binden an Rezeptoren „aufgeregelter“ Endothelzellen. Auf diese Weise kommt es zur Sequestration parasitierter Erythrozyten in den Zielorganen und zusätzlich durch Adhäsion zwischen den Erythrozyten zur Erythrozyten-Rosettenbildung. Diese Phänomene werden als eine der Komponenten gesehen, die die pathologischen Prozesse beim Malaria-Infizierten vorantreiben. Die Fähigkeit des Parasiten, gerade im Bereich der für die Zytoadhäsion verantwortlich gemachten Liganden (PfEMP1) eine enorme Antigenvariabilität zu entwickeln (*var* Gene), ermöglicht ihm, der Immunantwort des Wirtes zu entkommen. Auf der anderen Seite reagiert jedoch auch der Wirt sehr variabel auf den Parasiten (Zytokinausschüttung, Polymorphismen der Endothelrezeptorgene, z. B. ICAM-1). Dieser Fluss der Ereignisse wird in zunehmendem Maß molekular erfasst mit einer rasant wachsenden Zahl beschriebener Rezeptoren, Liganden und zunehmender Kenntnisse über die genetische Variabilität des Parasiten und des Wirtes. Der Brückenschlag zur Pathophysiologie oder gar zur Klinik der schweren Malaria lässt jedoch hart-

näckig auf sich warten. Ergebnisse vorhergesagter Assoziationen, z. B. zwischen Adhäsionseigenschaften und Schweregrad der Erkrankung, enttäuschten und für die klinische Herausforderung gängiger Hypothesen (z. B. Adhäsion) fehlen bisher die testbaren Produkte (z. B. anti-adhäsive Therapeutika) sowie die klinischen Studien zu ihrer Erprobung.

Erkrankung

Malaria, mit den speziesbezogenen Untergruppen **Malaria tropica** (*P. falciparum*), **Malaria tertiana** (*P. vivax*, *P. ovale*), **Malaria quartana** (*P. malariae*).

Inkubationszeit

P. falciparum: Die meisten Patienten mit importierter Malaria erkranken innerhalb der ersten 3 Monate nach Rückkehr aus einem Malaria-Endemiegebiet, einige jedoch erst innerhalb eines Jahres und länger.

P. vivax und *P. ovale*: Nur ca. 30 % der importierten Malariainfektionen manifestieren sich klinisch innerhalb eines Monats nach Rückkehr, 5–10 % erst nach einem Jahr und länger. Aufgrund der Hypnozoiten kann ein Rückfall auch erst nach Jahren eintreten.

P. malariae: Obwohl keine Hypnozoiten gebildet werden, kann diese Malariaform noch Jahrzehnte nach Erstinfektion rezidivieren.

Leitsymptome

Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen (unkomplizierte Malaria); Symptome aus (Multi-)Organversagen resultierend (komplizierte Malaria), insbesondere Bewusstlosigkeit (zerebrale Malaria), Blässe, Symptome des Kreislaufversagens (schwere Anämie).

Symptome

Es gibt keine typischen Symptome der Malaria. Für praktische klinische Zwecke ist jeder Patient, der ein Malaria-Endemiegebiet innerhalb der letzten Monate (bis Jahre) besucht hat, bei Fieber und „grippeartigen“ Symptomen (Kopf- und Gliederschmerzen) – auch Durchfall kommt vor – malariaverdächtig; und dies bei jeder derartigen Episode erneut.

Häufige körperliche Untersuchungsbefunde: Zeichen der Anämie, Ikterus, vergrößerte, druckschmerzhafte Milz und Leber.

Erkrankungseinteilung: Für die Praxis hat sich im Hinblick auf die Therapie folgende Unterteilung bewährt:

- die „gutartigen“ „Tertiana“- und die „Quartana“-Malaria-Erkrankungen (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*),
- die unkomplizierte *Malaria tropica* (*P. falciparum*),
- die komplizierte *Malaria tropica* (*P. falciparum*).

Die klinischen Manifestationen der komplizierten Malaria sind: Bewusstseinsveränderungen bis zum Koma (zerebrale Malaria), Dyspnoe (azidotische Atmung), Krampfanfälle, Kreislaufversagen, Lungen-

ödem, Blutungsneigung, Ikterus, Hämoglobinurie, schwere Anämie.

Pathophysiologie

Verschiedene Prozesse sind wirksam und in verschiedenen Patientengruppen (Kinder, Schwangere, Semi-Immune, nicht Semi-Immune) in unterschiedlichen Kombinationen mehr oder weniger bedeutsam: Sequestration parasitierter Erythrozyten (► oben), metabolische Störungen (Azidose, Hypoglykämie), direkte Zerstörung der Erythrozyten durch heranreifende Plasmodien, Knochenmarksuppression durch plasmodieninduzierte Störung des Zytokinprofils, Gewebsminderperfusion (Hypovolämie, Anämie).

Immunantwort

Man unterscheidet die angeborene Resistenz bzw. „Immunität“ und die durch einmalige oder wiederholte Konfrontation mit einem Erreger erworbene Immunität.

Angeborene Resistenz: Genetische Merkmale, die sich im Laufe der Zeit als vorteilhaft, z. B. gegenüber der Infektion durch Malaria-Erreger, erwiesen haben, sind Teil der angeborenen Resistenz gegenüber Malaria-Erregern. Hierzu zählen u. a. das Hämoglobin-S-Trägertum (Sichelzell-Krankheit), die Thalassämien, der G6PDH-Mangel oder das Fehlen der Duffy-Blutgruppe.

Erworbene Immunität: Trotz intensiver Forschung ist die Malaria-Immunantwort bis heute sehr unzureichend verstanden. In dem offensichtlich sehr komplexen Geschehen sind einige Segmente der Immunantwort gut beschrieben. Es kristallisieren sich bei einigen dieser Prozesse hohe Parasitenantigen-Spezifitäten heraus, die derzeit als Zielantigen bei der Entwicklung von Impfstoffkandidaten berücksichtigt werden.

Die Komponenten und Prozesse des tatsächlichen Schutzes, den ein Mensch erlangen kann, sind ebenso unvollständig verstanden und werden sehr kontrovers diskutiert. Einigkeit besteht darüber, dass der Mensch keine komplette „anti-infektiöse“ (sterilisierende) Immunität – vergleichbar der gegenüber Viren, wie z. B. Masern-Viren – erlangen kann. Ins Spiel gebracht wurde deshalb eine so genannte „anti-disease“-Immunität. Diese soll die Krankheitsmanifestationen modulieren, was zu der Beobachtung passt, dass Menschen, die in Endemiegebieten geboren werden und aufwachsen, mit der Zeit zwar weiterhin regelmäßig infiziert werden (was für die Aufrechterhaltung dieser Immunität offensichtlich auch erforderlich ist), jedoch keine oder nur noch milde Krankheitserscheinungen entwickeln. Es wird in diesem Zusammenhang auch von einer so genannten „Semi“-Immunität gesprochen. Es dauert Jahre, bis diese solide etabliert ist. Wie diese jedoch altersabhängig gewonnen wird, inwieweit sie verloren geht und wie schnell sie zurückgewonnen werden kann, ist unklar.

Differenzialdiagnose

Aufgrund der unspezifischen Klinik gibt es zahlreiche Differenzialdiagnosen, im Hinblick auf importierte Erkrankungen mit spezifischen Verbreitungsgebieten bzw. erhöhtem reisessoziiertem Risiko, insbesondere Dengue-Fieber, Typhus abdominalis, Rickettsiosen, virale Hepatitiden, Leptospirose, bakterielle Sepsis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blut (EDTA-).

Diagnostische Verfahren

Spezifisch. EDTA-Blut → Dicker Tropfen (Suchtest) und Blutausschlag (Identifikation der Plasmodien-Spezies *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* und Bestimmung der Parasitämie).

Dicker Tropfen: Ein Blutropfen wird auf einem Objektträger verrührt, getrocknet, hämolysiert und nach Giemsa gefärbt. Der „Dicke Tropfen“ ist als Anreicherungsverfahren (6–10fach) wesentlich sensitiver als der Blutausschlag.

Blutausschlag: Dieser wird ebenfalls nach Giemsa gefärbt. Die Form der Parasiten ist aufgrund der Fixierung gut erhalten und die Erythrozyten sind gut beurteilbar. Damit sind die Voraussetzungen für die Malaria-Speziesbeurteilung und die Parasitämiebestimmung erfüllt.

Bei negativem Ergebnis und fortbestehendem Verdacht Wiederholung(en) der Untersuchung.

Weitere Nachweisverfahren:

QBC (quantitative-buffy-coat-Methode): Anreicherung der Parasiten im buffy coat durch Zentrifugieren in speziellen Kapillarröhrchen und Anfärbung der Parasiten-DNA mit Acridin-Orange. Sensitivität mit dem „Dicke Tropfen“ vergleichbar; das Ergebnis liegt innerhalb von Minuten vor, es ist jedoch eine teure Fluoreszenzeinrichtung und sehr viel Erfahrung erforderlich.

So genannte Malaria-Schnelltests sind immunochromatografische Nachweisverfahren von *P. falciparum* histidine rich protein 2 (PfHRP-2) oder parasitenspezifischer Laktatdehydrogenase (pLDH). Die Schnelltests haben sich für den Zweck der Selbstdiagnose der Reisenden nicht bewährt. Im Labor oder durch den Arzt sind sie einsetzbar, sofern die Limitationen beachtet werden. Das sind vor allem falsch-negative Ergebnisse, solange die Parasitämie noch niedrig ist, und aufgrund blockierender Phänomene bei sehr hohen Parasitämien.

Die Malaria-Serologie hat für die Diagnose der akuten Malaria keine Bedeutung. Sie ist für epidemiologische Untersuchungen und die retrospektive Diagnostik geeignet.

Molekularbiologische Methoden (PCR) erfüllen derzeit noch nicht die Anforderungen für die Malariadi-

agnostik, insbesondere hinsichtlich der Zeit, die erforderlich ist, bis das Ergebnis zur Verfügung steht.

Zusätzliche Laboruntersuchungen: Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, plasmatische Blutgerinnung, Bilirubin, Transaminasen, Kreatinin, Harnstoff, Blutzucker.

Für die weitere Differenzialdiagnose, insbesondere bei negativer Malariadiagnostik: Blutkulturen, Stuhlkulturen, Urinstatus und -kultur, Lumbalpunktion.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Ein Malaria-Erkrankter muss bis zur Differenzierung der Spezies als medizinischer Notfall behandelt werden. Ergibt die Artdiagnose *P. vivax*, *P. ovale* oder *P. malariae*, entspannt sich die Situation. Der Verlauf ist in aller Regel „gutartig“. Die Malaria tropica (*P. falciparum*) dagegen stellt entweder von Anbeginn ein intensivmedizinisches Problem dar (komplizierte Malaria tropica) oder kann sich von einem auf den anderen Moment zu einem solchen Problem entwickeln (unkomplizierte Malaria tropica).

Die Therapie verfolgt zwei Ziele: die schnelle Eradikation des Parasiten (spezifische antiparasitäre Therapie) und die Behandlung von Komplikationen (symptomatische Therapie).

Die spezifische Therapie erfordert genaue Kenntnisse über die Resistenzlage der Malaria-Endemiegebiete. Resistenzbestimmungen sind nicht als Routine-Laborleistungen verfügbar und würden ohnehin zu lange dauern, um therapeutisch nützlich zu sein.

Therapie der „Tertiana“-Malaria (*P. vivax* und *P. ovale*) und der „Quartana“-Malaria (*P. malariae*)

In der Regel liegt keine Notfallsituation vor. Die Milzruptur ist praktisch die einzige, sehr seltene tödliche Komplikation.

Mittel der 1. Wahl für die Behandlung der Blutformen, sofern keine Resistenz vorliegt, ist Chloroquin. Bei chloroquinresistenten *P. vivax*-Infektionen erfolgt die Behandlung mit Atovaquon-Proguanil, Artemether-Lumefantrin oder Chinin (resistenzgerechte Therapie ▶ Resistenz).

Für die Eradikation der Leberformen (Hypnozoiten; *P. vivax* und *P. ovale*) wird Primaquin (Ausschluss des G6PDH-Mangels beachten!) eingesetzt. Bei *P. vivax*-Infektionen aus Gebieten mit mangelnder Ansprechbarkeit auf die Primaquin-Standarddosis erfolgt die Therapie mit höherer Dosis.

Therapie der unkomplizierten Malaria tropica (*P. falciparum*)

Die Therapie mit Chloroquin ist nur noch in sehr wenigen Gebieten der Welt möglich. Die meisten Infektionen müssen mit Atovaquon/Proguanil, Artemether/Lumefantrin oder Mefloquin behandelt werden. Chinin (oral) ist ebenfalls unter bestimmten Bedingungen eine Option. In Multiresistenzgebieten müssen auf je-

den Fall Artemisinin-Derivate verabreicht werden (resistenzgerechte Therapie ► Resistenz).

Therapie der komplizierten Malaria tropica (*P. falciparum*)

Mit Ausnahme von Infektionen aus Multiresistenzgebieten ist das Mittel der Wahl in Deutschland nach wie vor Chinin, das parenteral, beginnend mit einer Auf-sättigungsdosis („loading dose“), verabreicht wird. Dosierung und Dosierungsintervalle der Einzeldosen müssen sehr strikt eingehalten werden. Auf Nebenwirkungen muss streng geachtet werden: Hypoglykämie (chinininduzierte Hyperinsulinämie), Reizleitungsstörungen des Herzens (korrigierte QTc-Zeit), Hörstörung (wobei ein etwas „entferntes“ Hören und ein Tinnitus in aller Regel einen guten Wirkspiegel signalisieren, keine Gefahr darstellen und nach Therapieende verschwinden).

Je nach Resistenzlage wird zum Chinin Doxycyclin hinzugenommen, oder es müssen in den Multiresistenzgebieten Artemisinin-derivate zum Einsatz kommen.

Randomisierte klinische Studien in Südostasien, in denen Artesunat mit Chinin verglichen wurde, haben in jüngster Zeit gezeigt, dass die Letalität der komplizierten Malaria bei Erwachsenen mit Artesunat um 35 % gesenkt werden kann. Wegen der eindeutigen Datenlage, ist Artesunat in den aktuellen Malaria-Therapieempfehlungen der Weltgesundheits-Organisation für die Therapie der komplizierten Malaria tropica beim Erwachsenen Mittel der ersten Wahl. Ein Dilemma stellt dar, dass Artesunat derzeit nicht in einem Produkt zur Verfügung steht, das nach GMP- (good medical practice) Standard hergestellt ist.

Die Kunst der Behandlung der komplizierten Malaria liegt darin, die mannigfaltigen Komplikationen zu beherrschen. Vom Organversagen bedroht sind in erster Linie das ZNS (zerebrale Malaria), die Lunge (ARDS), die Niere (tubuläre Nekrose) und das Blut/Knochenmark (hämolytische Anämie/Hemmung). Die metabolische Azidose (Laktazidose) ist ein großes Problem. Auch unter optimalen intensivmedizinischen Bedingungen ist die Letalität der Malaria mit Multiorganversagen hoch.

Unter bestimmten Bedingungen hilfreiche Maßnahmen sind Austauschtransfusion (klinisch sehr schwierige Entscheidung; Evidenzlage problematisch) und antikonvulsive Behandlung (zerebrale Malaria).

Kontraindiziert sind bzw. nicht bewährt haben sich hoch dosierte Kortikosteroide, Mannitol, Heparin, Desferrioxamine, Azetylsalizylsäure, TNF-Antikörper, Pentoxifylline (TNF-Inhibitor).

Resistenz

P. falciparum: ist inzwischen gegenüber zahlreichen Medikamenten resistent. Chloroquinresistenz trat mehr oder weniger gleichzeitig in den frühen 1960er Jahren in Südostasien und Südamerika auf, ab den

1980er Jahren in Sub-Sahara-Afrika und hat sich inzwischen bis zur Unbrauchbarkeit dieses einst wertvollen Medikaments ausgebreitet. Resistenzen gegenüber Pyrimethamin-Sulfonamid-Kombinationen, Amodiaquin, Mefloquin, Halofantrin, Chinin, Chinin-Doxycyclin, Atovaquon und Artemisinin-Derivaten folgten. Multiresistenzen sind ein zunehmendes und gefürchtetes Problem. Sie werden seit Jahren insbesondere in den Regionen Thailand-Kambodscha und Thailand-Burma beobachtet.

Plasmodium vivax: Resistenzen gegenüber Chloroquin sind seit einigen Jahren nun auch bei *P. vivax* aufgetreten. Betroffen ist vor allem Ozeanien. Die Erstbeschreibung kam 1989 aus Papua-Neuguinea und wurde seitdem auch in Indonesien und Burma beobachtet und in Einzelfällen in Indien, den Salomon-Inseln, Thailand, Guyana und Brasilien. Zunehmend gibt es inzwischen auch eine verminderte Ansprechbarkeit gegenüber Primaquin in verschiedenen Regionen der Welt.

Epidemiologie

Verbreitung

40 % der Weltbevölkerung leben in Malaria-Endemiegebieten.

Die Malaria ist in den Tropen mit Ausnahme von Polynesien und Mikronesien verbreitet. *P. falciparum* ist die führende Art im subsaharischen Afrika, Neuguinea und Haiti, *P. vivax* in Zentralamerika, Nordafrika, Süd- und Westasien.

Die epidemiologische Situation variiert in weiten Grenzen. Am einen Ende der Skala befinden sich sehr viele Länder des subsaharischen Afrikas, in denen die meisten Menschen bereits kurz nach Geburt infiziert sind. Die Malaria-assoziierte Sterberate ist hoch in der frühen Kindheit, im Erwachsenenalter dagegen profitiert die Bevölkerung von einer erworbenen, so genannten „Semi“-Immunität (► Immunantwort). Am anderen Ende des Spektrums befinden sich Regionen mit sporadischer Malaria-Übertragung, z. B. Nordindien. Die Malaria tritt in Epidemien auf und trifft eine nicht immunologisch vorbereitete Bevölkerung. Die Sterberate ist während dieser Epidemien in allen Altersklassen hoch.

Die Inzidenz klinischer Malaria-Episoden pro Jahr wird auf 500 Millionen geschätzt, die Sterberate auf 1 Million Menschen pro Jahr. Schwere Erkrankungen, Tod und Folgeschäden werden praktisch ausschließlich von *P. falciparum* verursacht.

Reisende aus Nicht-Endemiegebieten sind ungeschützt in allen Altersgruppen sehr gefährdet und auf wirksame Präventionsmaßnahmen angewiesen (Repellentien, möglichst gut bedeckende Kleidung, Moskitonetze, Chemoprophylaxe, Stand-by-Therapie). In den letzten Jahren werden in Deutschland jährlich 600–700 importierte Malariafälle registriert. Davon sterben jedes Jahr mehrere an dieser gut verhüt- bzw. therapierbaren Erkrankung.

Wirtsbereich / Reservoir

Mensch.

Risikogruppen

Alle in Endemiegebieten lebenden Menschen gehören hierzu, wobei in Abhängigkeit von der Übertragungssituation Kinder besonders gefährdet sind. Ebenso alle Nicht-„Semi-Immunen“, d. h. Personen, die außerhalb von Endemiegebieten geboren und aufgewachsen sind. Aufgrund der Tatsache, dass Menschen aus Endemiegebieten, die außerhalb von diesen leben, oft (zu Unrecht) als „semi-immun“ geschützt angesehen werden, stellen auch sie eine Risikogruppe dar. Da nicht klar ist, wie schnell die „Semi-Immunität“ verloren geht bzw. wiederhergestellt ist, sollten diese Menschen – um auf der sicheren Seite zu sein – bzgl. einer Malariaprophylaxe und -therapie wie Nicht-Immune behandelt werden. Eine besondere Risikogruppe stellen Schwangere dar. In erhöhtem Maße gefährdet sind evtl. auch Personen ohne Milz.

Transmission / Vektoren

Die Malaria wird durch mehrere Anopheles-Arten übertragen. Die Übertragung findet bei Temperaturen unter 16 °C, über 33 °C und über einer Höhe von 2.000 m nicht statt. Die meisten Anophelinen stechen abends und nachts, unterscheiden sich jedoch darin, ob sie im oder außerhalb des Hauses stechen. Übertragung durch Blut- und Blutprodukte kommt vor, ebenso über Injektionsnadeln. Die kongenital übertragene Malaria ist sehr selten.

Kontrolle / Prävention / Impfstoffe

Strategien zur Krankheitsvorbeugung und Kontrolle in Malariaendemiegebieten

Folgende Strategien sind heute im Einsatz:

1. Frühdiagnose und prompte Therapie auf Haushalts-, Primärversorgungs- und Krankenhausebene,
2. persönlicher Schutz mit Insektizid-imprägnierten Moskitonetzen,
3. selektive und nachhaltige Sanierungsmaßnahmen und Sprayaktionen,
4. Frühwarnsysteme und Bekämpfung von Epidemien,
5. intermittierend präventive Therapie für Kleinkinder (IPT_i) und für Schwangere (IPT_p).

Individuelle Prävention bei Reisenden

Die Prävention der Malaria bzw. die Verhinderung von schwerer Erkrankung und Tod besteht aus einer Kombination von Einzelmaßnahmen:

1. Aufklärung über das Risiko,
2. Reduktion der Stichrate der Überträgermücke (Repellentien, Kleidung, Mückengitter, Moskitonetze),
3. Insektizide (auch zur Imprägnierung von Moskitonetzen; Pyrethroide, Permethrin),
4. Chemoprophylaxe,

5. Notfallmedikamente zur Selbstbehandlung,
6. Aufklärung darüber, dass eine Malaria trotz optimaler Prävention (Punkte 1–5) noch Monate nach der Rückkehr eintreten kann,
7. Sensibilisierung des Gesundheitssektors und Ausbildung des Personals.

Die Kombination der auf Reisen zum Einsatz kommenden Strategien (Punkte 1–5) hängt von zahlreichen Faktoren ab, u. a. vom Übertragungsrisiko und der Resistenzlage im bereisten Gebiet, von der Dauer der Reise und persönlichen Voraussetzungen des Reisenden.

Medikamente zur Chemoprophylaxe und Selbsttherapie sind heute regionenspezifisch in vielen europäischen Ländern durch Expertenkonsens abgestimmt. Wer Reisende berät, muss über den aktuellen Stand dieser Leitlinien informiert sein.

In der medikamentösen Malariaprävention werden abhängig vom Übertragungsrisiko folgende zwei Wege eingeschlagen: (1) die Chemoprophylaxe (in Regionen mit hohem Übertragungsrisiko) und (2) die Notfall-(Selbst-)Therapie (in Regionen mit niedrigem Übertragungsrisiko). Die Medikamentenwahl richtet sich nach der Resistenzlage in den einzelnen Gebieten. Die Karte der WHO/DTG fasst in ihrer regelmäßig aktualisierten Form diese Strategien zusammen. Chloroquin ist aus Resistenzgründen fast vollständig von der Landkarte verschwunden. Mefloquin und Atovaquon/Proguanil haben Chloroquin in der Prophylaxe und Selbsttherapie ersetzt; für die Hochresistenzgebiete steht für die Selbsttherapie zusätzlich ein Artemisinin-derivat (Artemether) kombiniert mit Lumefantrin zur Verfügung. Doxycyclin ist auch in Resistenzgebieten grundsätzlich eine Alternative in der Chemoprophylaxe. Diese Substanz ist jedoch von der deutschen Arzneimittelkommission nicht für diese Indikation zugelassen (► Abb. 1).

Impfstoffe

Die Entwicklung von Impfstoffen gegen *P. falciparum*, und auch *P. vivax*, ist im Gange, jedoch noch weit entfernt von einem ausreichend wirksamen und einsetzbaren Impfstoff.

Meldepflicht

Die Malaria ist eine nicht namentlich meldepflichtige Erkrankung nach § 7,3 des Infektionsschutzgesetzes.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Alle tropenmedizinischen Einrichtungen sind Ansprechpartner für die Diagnostik und Therapie (► Adressenliste der DTG, www.dtg.mwn.de).

Web-Adressen

- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) e.V.: www.dtg.org

Malariaprophylaxe 2010

Einteilung in Zonen mit unterschiedlicher medikamentöser Chemoprophylaxe gemäß Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)
Stand: März 2010

- Gebiete, wo die Malaria nicht oder nicht mehr vorkommt
- Gebiete mit sehr beschränktem Malariarisiko; Malariäübertragung selten
- Gebiete mit Malariäübertragung

- | | |
|--|--|
| <p>P Mefloquin (Lariam®) oder Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Doxycyclin* zur Chemoprophylaxe
<small>* für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen</small></p> <p>Alle Malaria-gebiete Mückenschutz empfohlen (minimales Risiko, siehe Länderliste)</p> | <p>- APT/ALT Keine Chemoprophylaxe empfohlen Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Artemether/Lumefantrin (Riamet®) zur Notfalltherapie</p> <p>- T Keine Chemoprophylaxe empfohlen Mefloquin (Lariam®) oder Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Artemether/Lumefantrin (Riamet®) zur Notfalltherapie</p> <p>- CT Keine Chemoprophylaxe empfohlen Chloroquin zur Notfalltherapie</p> |
|--|--|

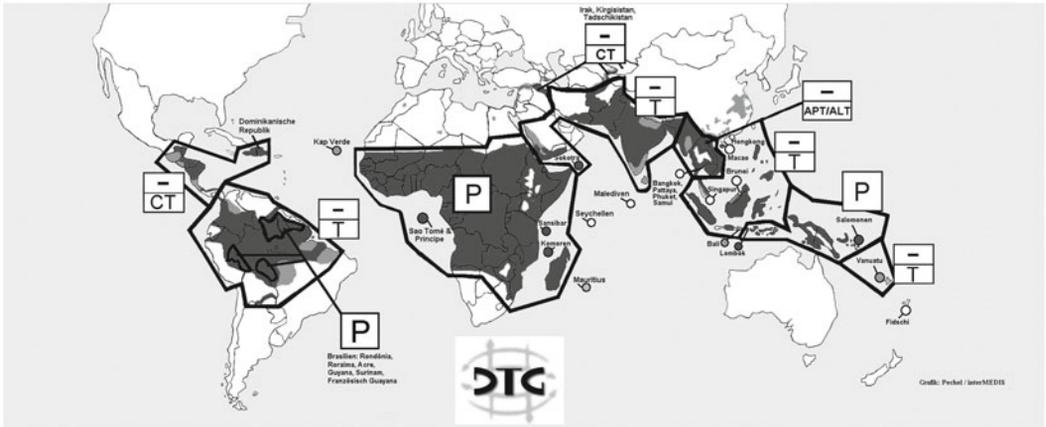


Abb. 1. Malariaprophylaxe 2010

- Roll Back Malaria Initiative: www.rbm.who.int
- Drugs for Neglected Disease Initiative: www.dndi.org/
- Medicines for Malaria Venture: www.mmv.org/papes/page_main.htm
- WHO Tropical Disease Research Programme: www.who.int/tdr/

Schlüsselliteratur

1. AWMF Diagnostik und Therapie der Malaria; Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG), www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/042-001.htm
2. Bradley DJ, Newbold CI, Warrell DA (2000) Malaria. In: Ledingham JGG, Warrell DA (Hrsg) Concise Oxford Textbook of Medicine. Oxford University Press: Oxford, pp 1735–1750
3. Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJM, Targett GAT (2005) Malaria. Lancet 365:1487–1498
4. Junghans T (2006) Diagnostik und Therapie der schweren Malaria. In: Van Aken, Reinhart, Zimpfer, Welte Intensivmedizin, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 808–814
5. Lang WL, Löscher T (Hrsg) (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
6. White NJ (2009) Malaria. In: Cook GC (Hrsg) Manson's Tropical Diseases, 22. Aufl. W.G. Saunders Comp Ltd, London, pp 1201–1300
7. World Health Organization (2010) Guidelines for the treatment of malaria., 2nd edition WHO Press

Plattenepithelkarzinom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Plattenepithelkarzinom, kutanes

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Plesiomonas

INGO FENGLER

Erreger

Synonym(e)

Pseudomonas shigelloides, *Aeromonas shigelloides*, *Vibrio shigelloides* (Überholte und heute ungebräuchliche Synonyme).

Erregerspezies

Plesiomonas shigelloides

Taxonomie

Familie *Enterobacteriaceae*, Gattung *Plesiomonas*; die derzeit einzige bekannte Spezies ist *P. shigelloides*. Aufgrund seiner phänotypischen Gemeinsamkeiten mit Keimen der Genera *Vibrio* und *Aeromonas* wurde

P. shigelloides zunächst der Familie *Vibrionaceae* zugeordnet. Phylogenetische Analysen mit molekularbiologischen Methoden zeigten jedoch eine engere Verwandtschaft zur Familie der *Enterobacteriaceae* als zur Familie der *Vibrionaceae*. Allerdings erfüllt *P. shigelloides* wichtige Kriterien, die bisher zur Definition der *Enterobacteriaceae* herangezogen wurden, nicht. So ist *P. shigelloides* z. B. Oxidase-positiv und es besteht eine Empfindlichkeit für das Vibriostatikum O/129.

Historie

Der erste Vertreter der Gattung *Plesiomonas* wurde 1954 von Bader als „*Pseudomonas shigelloides*“ beschrieben. Nach Vorschlägen von Habs und Schubert (1962) wurde das Bakterium dann in die Gattung *Plesiomonas* mit der Speziesbezeichnung *Plesiomonas shigelloides* überführt.

Morphologie

Plesiomonaden sind bewegliche, gerade geformte gramnegative Stäbchen mit 2 oder mehr Geißeln an einem der Pole. Sie sind mikroskopisch von Vibrionen und Aeromonaden in der Regel nicht zu unterscheiden. Auf Blutagar bilden sie anfangs kleine graue, durchsichtige Kolonien ohne Hämolysezone. Nach 24-stündiger Bebrütung sind die Kolonien etwa 1–2 mm groß. Sie erscheinen später weißlich glatt und sind in alten Kulturen polymorph.

Vermehrung

Das Bakterium lässt sich leicht bei 37 °C z. B. auf Blut- oder McConkey-Agar kultivieren. Sichtbare Kolonien sind bereit nach 24stündiger Inkubation nachweisbar.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität von *P. shigelloides* wird kontrovers diskutiert. Der Keim lässt sich aus der Darmflora von Gesunden in der Regel nicht isolieren, wurde aber gehäuft bei Patienten mit Diarrhoe nachgewiesen. Vermutlich ist eine hohe Infektionsdosis von über einer Million Keimen erforderlich.

Durch *P. shigelloides* verursachte extraintestinale Erkrankungen sind selten. Septikämien wurden vor allem bei immunsupprimierten Patienten und Neugeborenen beobachtet. Es wurden Fälle von Pyosalpingitis, Cellulitis, Polyarthrit, Endophthalmitis und Cholecystitis, bei denen *P. shigelloides* isoliert werden konnte, beschrieben. Der eindeutige Nachweis von Virulenzfaktoren sowie die Identifizierung des enteropathogenen Mechanismus von *P. shigelloides* sind bisher jedoch noch nicht gelungen.

Verschiedene *P. shigelloides*-Stämme lassen sich anhand ihrer Körper(O)- und Geißel(H)-Antigene differenzieren. Bisher wurden 102 Körper- und 51 Geißel-Antigene beschrieben.

Erkrankung

Diarrhoe

Inkubationszeit

Generell ist die Inkubationszeit abhängig von der Art der Infektion, der Anzahl der Erreger sowie der Immunitätslage des Patienten. Erste Symptome können 20 bis 24 h nach Genuss von kontaminiertem Trinkwasser oder Speisen auftreten.

Leitsymptome

Diarrhoe.

Symptome

Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Tenesmen, Fieber.

Pathophysiologie

Infektionen verlaufen zumeist als Diarrhoe vom sekretorischen Typ unter dem klinischen Bild von wässrigen Durchfällen. Das Infektionsgeschehen spielt sich hierbei primär im Bereich des oberen Dünndarms ab. Die Beschwerden können 3–4 Wochen anhalten.

Ein Teil der Infektionen kann jedoch auch unter dem Bild einer invasiven Diarrhoe mit blutigen Durchfällen verlaufen.

Differenzialdiagnose

Bakterielle Diarrhoen anderer Genese.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Bei Diarrhoe Stuhlproben. Bei systemischen Infektionen Blutkulturen, bei lokalen Prozessen geeignetes Untersuchungsmaterial aus der entsprechenden Region (z. B. Abstriche, Punktate).

Diagnostische Verfahren

Kulturelle Anzucht mit biochemischer Identifizierung und Resistenztestung. Molekularbiologische Verfahren zum Erregernachweis und -Typisierung sind beschrieben, kommen in der Routinediagnostik im Allgemeinen jedoch nicht zur Anwendung.

Befund / Interpretation

Der kulturelle Nachweis in Verbindung mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik spricht für eine Infektion mit dem Erreger.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Bei einer durch *P. shigelloides* verursachten Diarrhoe handelt es sich um eine selbstlimitierende Erkrankung ohne Notwendigkeit für eine Antibiose. Im Allgemeinen ist hier eine Flüssigkeitssubstitution ausreichend. Bei schweren Verläufen kann eine Antibiose in Betracht gezogen werden.

Bei systemischen oder lokalen Infektionen kann eine

Antibiose nach Möglichkeit unter Berücksichtigung der Resultate der Resistenztestung erforderlich sein.

Resistenz

P. shigelloides bildet β -Laktamase und ist daher resistent gegenüber den meisten Penicillinen incl. den Uridopenicillinen (z. B. Piperacillin, Azlocillin, Mezlocillin). Kombinationen mit β -Laktamase-Inhibitoren sind jedoch zumeist wirksam. Es bestehen z. T. Resistenzen gegenüber Aminoglykosiden und Tetracyclinen. Eine Empfindlichkeit besteht im Allgemeinen gegenüber Cephalosporinen der 2. und 3. Generation (mit Ausnahme von Cefoperazon, Ceftazidim und Cefepim), Chinolonen, Co-trimoxazol, Carbapenemen und Chloramphenicol.

Epidemiologie

Verbreitung

Es handelt sich um einen weltweit verbreiteten Keim, der aus Süß- und Salzwasser isoliert werden kann. Bei Temperaturen über 8 °C ist der Keim beweglich und vermehrungsfähig. Daher wurde *P. shigelloides* bisher zu den thermophilen Bakterien gezählt. Allerdings konnte der Keim auch in Seen nördlich des Polarkreises nachgewiesen werden.

Wirtsbereich / Reservoir

Primär handelt es sich bei *P. shigelloides* um einen Wasserkeim. Als sekundäres Reservoir können jedoch auch im Wasser lebende Tiere in Frage kommen. Weiterhin konnte eine Kolonisation mit *P. shigelloides* bei einer Vielzahl von poikilo- und homeothermen Tieren nachgewiesen werden.

Risikogruppen

Immunsupprimierte Patienten und Neugeborene weisen ein erhöhtes Risiko für eine Septikämie mit dem Erreger auf.

Transmission / Vektoren

Infektion durch kontaminiertes Trinkwasser oder Lebensmittel.

Prävention / Impfstoffe

Genuss von entsprechend aufbereitetem Trinkwasser bzw. ausreichend gegarten Lebensmitteln.

Ausbruchmanagement

Es wurden nur vereinzelt Ausbruchsgeschehen aus dem asiatischen Raum berichtet. Ggf. Durchbrechung von Infektionsketten durch geeignete Isolations- und Desinfektionsmaßnahmen.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht namentlich nach Abschnitt 3, § 6 des Infektionsschutzgesetzes vom Juli 2000, bei Verdacht auf und Erkrankung an einer mikrobiell bedingten Lebensmittelvergiftung oder an einer akuten infektiösen Gastroenteritis, wenn a) eine

Person betroffen ist, die eine Tätigkeit im Sinne des § 42 Abs. 1 ausübt, b) zwei oder mehr gleichartige Erkrankungen auftreten, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist, oder vermutet wird. Dem Gesundheitsamt ist ferner unverzüglich das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird, als Ausbruch nichtnamentlich zu melden. Die Meldung nach Satz 1 hat gemäß § 8 Abs. 1 Nr. 1, 3 und 5, § 10 Abs. 1 Satz 3, Abs. 3 und 4 Satz 3 zu erfolgen.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für gastrointestinale Infektionen: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Klinikum der Universität Freiburg, Hermann-Herder-Str. 11, 79104 Freiburg. Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. med. M. Kist, Telefon: 0761-203-6590; Telefax: 0761-203-6562; Email: manfred.kist@uniklinik-freiburg.de. Die Leistungen umfassen Beratungen zur Auswahl diagnostischer Verfahren, bei der Aufklärung von Ausbrüchen gastrointestinaler Infektionen und bei Fall-Kontroll-Studien zur Epidemiologie gastrointestinaler Infektionen.

Web-Adressen

- <http://diss-epsilon.slu.se/archive/00000307/>
- <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodborneIllness/FoodborneIllnessFoodbornePathogensNaturalToxins/BadBugBook/default.htm>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/>

Schlüsselliteratur

1. Abbott SL (2007) Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas, and Other Enterobacteriaceae. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology, 9th edition, Volume 1, ASM Press, Washington D.C.
2. González-Rey C (2003) Studies on Plesiomonas shigelloides isolated from different environments. Doctoral thesis Swedish University of Agricultural Sciences Uppsala
3. Steinberg JP, Burd EM (2010) Other Gram-Negative and Gram-Variable Bacilli. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Mandell, Douglas and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition, Volume 2, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia

Pleurodynie

- ▶ Coxsackieviren

Pleuropneumonie

- ▶ Paragonimus

Pneumocystis carinii f. sp. hominis

- ▶ Pneumocystis jirovecii

Pneumocystis jirovecii

DAGMAR RIMEK

Erreger

Synonym(e)

Pneumocystis jirovecii, *Pneumocystis carinii* f. sp. Hominis.

Erregerspezies

Pneumocystis jirovecii

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Archiascomycetes; Ordnung: Pneumocystidales; Familie: Pneumocystidaceae; Gattung: Pneumocystis
Pneumocystis-Isolate tierischer und menschlicher Herkunft unterscheiden sich. Bei Tieren findet sich *P. carinii*, beim Menschen *P. jirovecii*.

Historie

P. jirovecii wurde erstmals 1909 von C. Chagas als Trypanosom beschrieben. Delanoë und Delanoë berichteten 3 Jahre später, dass es sich bei dem fraglichen Erreger nicht um ein Trypanosom handelt, und nannten ihn *Pneumocystis carinii*. In den 1920er bis 1950er Jahren wurden diverse Ausbrüche von interstitiellen, plasmazellulären Pneumonien in Heimen mit mangelernährten, auf engstem Raum untergebrachten Kindern berichtet. Vanek und Jirovec beschrieben 1952 *P. carinii* als Ursache dieser Pneumonie. Seit den 1980er Jahren wurde *P. carinii* als häufigster opportunistischer Erreger von Pneumonien bei AIDS-Patienten gesehen. Die Inzidenz der Pneumocystose ist mit Einführung von HAART (highly active antiretroviral therapy) seit 1996 zurückgegangen. Bis Ende der 1980er wurde der Erreger aufgrund seiner Morphologie als Protozoon betrachtet. Ribosomale RNA-Sequenzanalysen ergaben 1988, dass *P. carinii* als Pilz zu klassifizieren ist. Für die humanpathogene Art *P. carinii* f. sp. hominis wurde 1999 der Name *P. jirovecii* (korrekt: *P. jirovecii*) vorgeschlagen, die tierpathogenen Isolate behielten den Namen *P. carinii*.

Morphologie

Es gibt zwei bekannte Stadien des Lebenszyklus von *P. jirovecii*:

- 5–8 µm große Zysten mit bis zu acht Kernen und charakteristischen, intrazystischen, symmetrisch zueinander angeordneten, klammerartigen Strukturen und
- kleinere, 2–5 µm große, pleomorphe Trophozonten.

Genom

Pneumocystis ist ein eukaryotter Organismus, der seit 1988 nach Sequenzanalyse des 18S rRNA-Gens zu den Pilzen gerechnet wird. Die am besten untersuchte

Form, *P. carinii* f. sp. carinii, scheint haploid zu sein und enthält ca. 8 Millionen Basenpaare, entsprechend 8,5 fg DNA pro Zellkern. Das Genom verteilt sich auf 13–15 Chromosomen mit einer Länge von jeweils 300–700 Kilobasenpaaren. Die Genomsequenzen der einzelnen wirtsspezifischen Formae speciales unterscheiden sich deutlich voneinander, was zur Umbenennung von *P. carinii* f. sp. hominis in *P. jirovecii* führte. Bisher wurden ca. zwei Dutzend Gene sequenziert. An einem Projekt mit dem Ziel der Sequenzierung des kompletten Genoms von *P. carinii* wird gearbeitet.

Vermehrung

P. jirovecii durchläuft in der Trophozitenform eine asexuelle Vermehrung durch Querteilung. Daneben existiert ein sexueller Vermehrungszyklus mit der Ausbildung von Zysten, in denen acht intrazystische Körperchen heranreifen. Diese werden durch Platten der Zysten freigesetzt und entwickeln sich zu der Trophozitenform. Der zeitliche Ablauf der Vermehrung ist nicht bekannt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

P. jirovecii ist ein Erreger mit niedriger Virulenz. Ein Hauptantigen ist das MSG (major surface glycoprotein), das sowohl konservierte als auch speziesspezifische Antigen determinanten aufweist. Das MSG ist ein wichtiger Adhärenzfaktor und ist durch antigenetische Variabilität gekennzeichnet. Durch die Veränderung dieses Oberflächenproteins entkommt der Erreger der Immunabwehr des Wirtes.

Erkrankung

Pneumocystis-Pneumonie

Synonym(e)

PCP, Pneumocystose, *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie.

Inkubationszeit

Die genaue Inkubationszeit ist nicht bekannt. Die Krankheit beginnt schleichend. Patienten unter Kortikosteroid-Therapie zeigen typischerweise 1–2 Wochen lang Symptome bis zur Diagnosestellung, bei HIV-Patienten kann das Prodromalstadium Wochen bis Monate betragen.

Leitsymptome

Zunehmende Dyspnoe, trockener Husten, Fieber.

Symptome

Die Pneumocystose tritt als interstitielle, plasmazelluläre Säuglings-Pneumonie auf, als interstitielle Pneumonie schwer immunsupprimierter Patienten (v. a. AIDS-Patienten) und selten als extrapulmonale Form. Die Patienten klagen über zunehmende Dyspnoe, trockenen Husten ohne Auswurf und Fieber. Bei der klinischen Untersuchung fallen Tachypnoe und Tachy-

kardie auf. Die Auskultation der Lunge ist meist normal, evtl. findet sich ein verschärftes Atemgeräusch oder ein diskretes Knisterrasseln. Die Vitalkapazität ist vermindert. Im Röntgen-Thorax zeigen sich typischerweise bilaterale, diffuse, interstitielle Infiltrate, die von den perihilären Regionen ausgehen.

An auffälligen Laborwerten finden sich im Blut ein verminderter Sauerstoff-Partialdruck (pO_2), eine erhöhte Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz und häufig eine erhöhte Laktat-Dehydrogenase (LDH) von > 500 mg/l.

Insbesondere bei AIDS-Patienten kann es gelegentlich zur Dissemination des Erregers mit extrapulmonaler Infektion kommen. Betroffene Organe können Lymphknoten, Milz, Leber, Knochenmark, Gastrointestinaltrakt, Auge, Schilddrüse, Nieren, Herz, Gehirn und Haut sein.

Pathophysiologie

Nach Inhalation gelangt *P. jirovecii* in die Lungenalveolen, wo sich die Trophozoiten an Typ-I-Alveolarzellen anlagern. Bei verminderter Immunabwehr vermehrt sich der Erreger und füllt langsam die Alveolarräume aus. Das histologische Bild zeigt ein schaumiges, eosinophiles Alveolarexsudat. Im späteren Stadium der Erkrankung bilden sich hyaline Membranen, eine interstitielle Fibrose und ein Ödem. In der Folge kommt es zu einer verminderten Diffusionskapazität der Lunge mit Hypoxämie und respiratorischer Alkalose. Das Bild ähnelt dem des ARDS (adult respiratory distress syndrome).

Immunantwort

Die Immunantwort auf eine Infektion mit *P. carinii* ist komplex und nicht genau verstanden. Die ersten Abwehrzellen nach Infektion mit *P. carinii* in der Lunge sind die Alveolarmakrophagen, die den Erreger phagozytieren, abtöten und dabei Zytokine freisetzen. Für die Überwindung der Infektion sind darüber hinaus $CD4^+$ -T-Zellen notwendig. Aber auch die humorale Abwehr spielt eine wichtige Rolle. Im Tiermodell wurde eine Schutzwirkung von Antikörpern gegen *P. carinii*, insbesondere von anti-MSG-Antikörpern gezeigt.

Differenzialdiagnose

Atypische Pneumonien durch bakterielle Erreger wie *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*; Viruspneumonien (z. B. CMV-Pneumonie); Tuberkulose.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterial am besten geeignet sind bronchoalveoläre Lavage-Flüssigkeit (BAL) und Lungenbiopate mit einer Sensitivität von > 90 %. Brauchbar als Screening-Material ist induziertes Sputum (nach Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung und anschließend tiefem Abhusten), das eine geringere Sensitivität von 50–90 % aufweist.

Diagnostische Verfahren

Da *P. jirovecii* nicht kultivierbar ist, stehen für den Erregernachweis nur mikroskopische und molekularbiologische Methoden zur Verfügung:

- Silberfärbung nach Grocott-Gomori: Anfärbung der Zystenwand; Darstellung von Zysten und deren intrazystischen charakteristischen, symmetrisch zueinander angeordneten, klammerartigen Strukturen.
- Toluidinblau-Färbung: Einfache Alternative zur Silberfärbung, aber Färbergebnis weniger prägnant.
- Calcofluorweiß-Färbung: Chemo-Fluoreszenzfarbstoff, Darstellung der Zystenwand.
- Giemsa-Färbung: Darstellung von Trophozoiten und intrazystischen Körperchen, keine Anfärbung der Zystenwand.
- Spezifische Immunfluoreszenz-Färbungen auf der Basis monoklonaler Antikörper: Darstellung von Zysten human- und rattenpathogener Pneumocystis-Arten.
- Nukleinsäure-Amplifikationsmethoden (PCR): Seit 1990 wurden verschiedene Assays beschrieben, es gibt aber bisher keine kommerziell verfügbare Methode. Die PCR kann eine sinnvolle Ergänzung zu den Färbverfahren darstellen.

Ein Antikörper-Nachweis ist aufgrund der hohen Durchseuchungsrate nicht sinnvoll.

Befund / Interpretation

Der mikroskopische Nachweis von *P. jirovecii* spricht für eine Erkrankung. Positive PCR-Befunde müssen im Zusammenhang mit dem klinischen Bild und dem Ergebnis der Mikroskopie bewertet werden. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der PCR werden auch klinisch inapparente Besiedlungen mit Pneumocystis erfasst.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Als Therapie der 1. Wahl gilt Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), je nach Schweregrad ambulant und oral oder stationär und intravenös. Eingesetzt wird die vierfache Standarddosis: 15–20 mg Trimethoprim pro kg KG und 75–100 mg Sulfamethoxazol pro kg KG in 3–4 Einzeldosen pro Tag für die Dauer von 21 Tagen. Eine Anpassung an die Nierenfunktion ist erforderlich. In schweren Fällen ist die zusätzliche Gabe eines Glukokortikoids indiziert. 80–95 % der HIV-Patienten sprechen innerhalb von 4–8 Tagen an. Alternativen zur Standardtherapie sind Pentamidin i.v., Dapson + Trimethoprim, Clindamycin + Primaquin, Atovaquon, Trimetrexat + Leucovorin.

Resistenz

Cotrimoxazol resistente Isolate kommen bei bis zu 25 % der HIV-Patienten vor. Die Resistenz gegen Sul-

fonamide ist durch Punktmutationen im Dihydropteroat-Synthase-(DHSP-)Gen bedingt.

Epidemiologie

Verbreitung

Pneumocystis kommt bei Menschen und Tieren weltweit vor. Die primäre Exposition des Menschen gegenüber *P. jirovecii* findet frühzeitig statt: Im Alter von 3 Jahren haben die meisten Kinder Antikörper gebildet. Die Häufigkeit der Pneumocystis-Pneumonie bei AIDS-Patienten ist in den Industrienationen höher als in den Entwicklungsländern. Die Inzidenz hat in den letzten Jahren nach Einführung der antiretroviralen Therapie (HAART) abgenommen.

Wirtsbereich / Reservoir

P. jirovecii lebt als Saprophyt im unteren Respirations-trakt von Menschen, *P. carinii* in den Atemwegen von Tieren wie Ratten, Mäusen, Kaninchen, Frettchen, Schweinen, Pferden und Affen. Ein Reservoir in der unbelebten Natur wurde bislang nicht gefunden.

Risikogruppen

Frühgeborene, unterernährte Säuglinge, HIV-Patienten, Transplantationspatienten, hämatologische und onkologische Patienten unter Chemotherapie oder anderer immunsuppressiver Therapie, Patienten unter länger andauernder hoch dosierter Kortikosteroid-Therapie, Patienten mit schwerem Eiweißmangel.

Transmission / Vektoren

P. jirovecii wird aerogen übertragen, wahrscheinlich durch Übertragung von Mensch zu Mensch. So wird die Säuglingspneumonie auch als epidemische Pneumocystose bezeichnet. Darüber hinaus wurden Ausbrüche bei immunsupprimierten Patienten im Krankenhaus beschrieben. Aber auch für eine latente Infektion mit Reaktivierung bei verminderter Immunitäts-lage gibt es Hinweise. Eine Übertragung vom Tier auf den Menschen ist aufgrund der Wirtsspezifität des Erregers ausgeschlossen.

Prävention / Impfstoffe

Die Effektivität einer Chemoprophylaxe bei HIV-Patienten ist erwiesen; in den USA sind Richtlinien dafür aufgestellt worden. Indikationen:

1. weniger als 200 CD4⁺-T-Zellen pro μ l Blut,
2. oropharyngeale Candidose,
3. früher dokumentierte Pneumocystis-Pneumonie (Rückfallquote ca. 25 %),
4. Säuglinge HIV-infizierter Mütter ab dem 2. Lebensmonat bis zum Ausschluss einer HIV-Infektion bzw. bei HIV-Infektion auf jeden Fall während des 1. Lebensjahres.

Mittel der Wahl für die Chemoprophylaxe bei Erwachsenen ist Cotrimoxazol oral in einer Dosierung von 160 mg Trimethoprim und 800 mg Sulfamethoxazol

täglich oder dreimal pro Woche. Effektiv ist auch die tägliche Einnahme von 80 mg Trimethoprim und 400 mg Sulfamethoxazol. Die Cotrimoxazol-Prophylaxe ist auch gegen *Toxoplasma gondii* wirksam. Alternativen bei Unverträglichkeit sind Dapson, Dapson + Pyrimethamin oder die Inhalation von Pentamidin.

Die Prophylaxe ist lebenslang notwendig. Sie kann ausgesetzt werden, wenn unter HAART die Zahlen der CD4⁺-T-Zellen länger als 3 Monate auf Werte > 200 Zellen pro μ l Blut ansteigen.

Auch bei immunsupprimierten Nicht-HIV-Patienten sollte unter bestimmten Bedingungen eine Chemoprophylaxe erwogen werden, z. B. bei niedrigen CD4⁺-T-Zellzahlen, bei länger andauernder Kortikosteroid-Therapie, nach Knochenmark- oder Organtransplantation, bei Neutropenie nach Chemotherapie.

Ausbruchmanagement

Patienten mit Pneumocystis-Pneumonie sollten von anderen immunsupprimierten Patienten isoliert werden, um eine aerogene Übertragung von Mensch zu Mensch zu verhindern.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für die Pneumocystis-Pneumonie in Deutschland keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Expertenlabor: Prof. Dr. E. C. Reisinger, Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten, Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock, Ernst Heydemann Str. 6, 18057 Rostock

Web-Adressen

- The *Pneumocystis* Genome Project. <http://pgp.cchmc.org>
- DoctorFungus Corporation: <http://www.doctorfungus.org/thefungi/pneumocystis.htm>
- AIDSinfo: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/>

Schlüsselliteratur

1. Cushion MT (2007) Pneumocystis. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology, vol 2, 9th edn. ASM Press, Washington DC, Chapter 120
2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (2000) Mandell, Douglas, and Bennett's Principle and Practice of Infectious Diseases, 5th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia London, pp 2781–2795
3. Stille W (2005) Antibiotika-Therapie, 11. Aufl. Schattauer, Stuttgart New York, S 707–710
4. Rüchel R (2009) Pneumocystis jirovecii. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg.) Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 668–672

Pneumocystose

- ▶ Pneumocystis jirovecii

Pneumokokken

- ▶ *Streptococcus pneumoniae*

Pneumonie

- ▶ Acinetobacter
- ▶ Adenoviren
- ▶ Alcaligenes/Achromobacter
- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamoeben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)
- ▶ Arenaviren
- ▶ Aviäre Influenzaviren
- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte
- ▶ Burkholderia, Ralstonia
- ▶ Chlamydia
- ▶ Coronavirus, humanpathogenes
- ▶ Corynebacterium, sonstige Spezies
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Enterobacter
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Entroviren
- ▶ Escherichia coli
- ▶ Flavobacterium
- ▶ Haemophilus influenzae
- ▶ Hafnia
- ▶ Hakenwürmer
- ▶ Klebsiella
- ▶ Legionella
- ▶ Moraxella catarrhalis
- ▶ Mycoplasma pneumoniae
- ▶ Parainfluenzaviren
- ▶ Pneumocystis jirovecii
- ▶ Proteus mirabilis, Proteus vulgaris
- ▶ Providencia, Morganella
- ▶ Pseudomonas
- ▶ Rothia mucilaginosa
- ▶ SARS-Coronavirus (SARS-CoV)
- ▶ Scopulariopsis brevicaulis
- ▶ Serratia
- ▶ Streptococcus pneumoniae

Pneumonie

TOBIAS WELTE

Definition

Wir unterscheiden drei hinsichtlich Erreger, Prognose und Verlauf verschiedene Formen der Pneumonie, die ambulant erworbene Pneumonie (englisch: Community Acquired Pneumonia, CAP), die nosokomiale Pneumonie (NP) mit der Sonderform der beatmungsassoziierten Pneumonie (englisch: Ventilator-associated pneumonia, VAP) und die Pneumonie bei Immunsupprimierten.

Jede außerhalb des Krankenhauses oder während der ersten 48 Stunden nach Aufnahme ins Krankenhaus erworbene Pneumonie wird als CAP bezeichnet. Mehr als 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme und in den ersten Tagen (bis zu mehreren Wochen, abhängig von der Länge des Krankenhausaufenthalts und der Menge eingenommener Antibiotika) nach Krankenhausentlassung erworbene Infektionen werden als nosokomiale Pneumonien bezeichnet.

In den letzten Jahren wurden intensiv diskutiert, ob die Pneumonie bei Bewohnern von Alten- und Pflegeheimen als eine besondere Krankheitsentität anzusehen sei, für Europa konnte jedoch nicht belegt werden, dass sich das Erregerspektrum – und damit die Auswahl der empfohlenen Antibiotika – von dem von Patienten mit klassischer ambulant erworbener Pneumonie unterscheidet

Die schnelle Weiterentwicklung der Transplantationsmedizin und der Hochdosis-Chemotherapie im hämatologisch-onkologischen Bereich führte dazu, dass pulmonale Infektionen mit opportunistischen Erregern wie dem Zytomegalievirus oder Aspergillus vermehrt auftraten, für die neue diagnostische und therapeutische Maßnahmen nötig wurden, die im Rahmen dieses Kapitels nicht diskutiert werden können.

Erregerspektrum

CAP (1)

Der am häufigsten identifizierte Erreger ist *S. pneumoniae* (in ca. 30–50 % aller Fälle), gefolgt von Mykoplasmen, *H. influenzae* (beide ca. 10 %) und Legionellen (ca. 3–5 %). *S. aureus* und gramnegative Erreger wie *E. coli* und *K. pneumoniae* spielen bei älteren und komorbiden Patienten eine Rolle. *P. aeruginosa* findet sich bei CAP nur bei Patienten mit struktureller Lungenerkrankung. Ob Viren für Pneumonien verantwortlich sind oder ob sie durch eine Schädigung des Atemwegsepithels lediglich die Entstehung bakterieller Infektionen begünstigen, ist unklar. Mischinfektionen mit mehreren Erregern kommen vor, sind aber eher selten.

In Deutschland werden zurzeit keine wesentlichen Resistenzen der wichtigsten Erreger der CAP gegenüber den gängigen Antibiotika berichtet, weltweit ist vor allem in Südeuropa und Asien die Makrolidresistenz von *S. pneumoniae* für die Therapieplanung bedeutsam.

NP/VAP (2)

S. aureus, *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa* sind die wesentlichen Erreger. Aufgrund der großen Zahl an chronisch kranken, vielfach vorbehandelten Patienten, wurde die Unterscheidung in frühe („early onset“) und späte („late onset“) Pneumonie weitgehend verlassen, da bei diesen Patienten frühzeitig resistente Erreger zu beobachten sind

Für alle Erreger der NP ist eine Zunahme von Resistenzen gegen Standardantibiotika zu beobachten. In

Einzelfällen ist der Erreger gegenüber keiner der bekannten Antibiotikagruppen sensibel.

Epidemiologie

Die Inzidenz der CAP in Deutschland beträgt, je nach verwendeter statistischer Methode, 3,7–10,1 pro 1000 Einwohner und liegt damit im europäischen Mittel. 200.000 der jährlich etwa 400.000 bis 680.000 CAP-Patienten werden stationär behandelt. Die Sterblichkeit im ambulanten Bereich ist niedrig, bei hospitalisierten Patienten mit knapp 14 % hoch, sie ist abhängig vom Alter des Patienten und seinen Komorbiditäten. Wesentliche, die Prognose der Pneumonie beeinflussende Begleiterkrankungen sind dabei die chronische Herzinsuffizienz, die chronische Niereninsuffizienz, die strukturelle Lungenerkrankung, die Leberzirrhose, eine neurologische Grunderkrankung und eine Tumorerkrankung.

Die Gesamtinzidenz der VAP beträgt im Bereich internistischer Intensivstationen 12,1 %, das entspricht 16,5 Fällen pro 1000 Patiententage. VAP ist prognose- und kostenrelevant, insgesamt muss man von einer zusätzlichen Sterblichkeit von 30 % ausgehen. Resistente Erreger sind für die Verschlechterung der Prognose mitverantwortlich.

Beschreibung des Krankheitsbilds

Typisch sind respiratorische Symptome (Husten, purulenter Auswurf, Dyspnoe), Fieber, Tachypnoe (beim Kleinkind Nasenflügeln als Zeichen der Dyspnoe), Zyanose, Pleuraschmerzen. Allgemeinsymptome wie Krankheitsgefühl, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit. Extrapulmonale Symptome wie Durchfall oder eine neurologische Symptomatik (Verwirrtheit, Halluzinationen) können vor der pulmonalen Symptomatik auftreten. Zeichen einer viralen Erkrankung (Pharyngitis, Rhinitis, Otitis) können der Pneumonie vorausgegangen sein. Man findet nur selten alle klinischen Symptome gleichzeitig. Beim alten Menschen und bei Patienten auf der Intensivstation (VAP, NP) kann eine Pneumonie sehr symptomarm verlaufen. Bei der körperlichen Untersuchung findet man eine Klopfchalldämpfung, ein verschärftes Atemgeräusch und ohрнаte Rasselgeräusche. Sensitivität und Spezifität des Auskultationsbefundes sind jedoch gering, so dass man sich nicht allein auf diese Befunde verlassen kann.

Pathophysiologie

Pathogene können über verschiedene Wege in die Lunge gelangen. Die Aspiration von Pathogenen aus der oropharyngealen Flora stellt den häufigsten Infektionsweg dar. Zu verschiedenen Zeiten im Jahr trägt auch der Gesunde vorübergehend potenziell lungentypische Mikroorganismen im Nasopharynxbereich. Im Alter, im Rahmen schwerer Grunderkrankungen oder medizinischer Maßnahmen (wie bei Intubation und Beatmung) und bei Immunsuppression steigt die

Häufigkeit der Besiedlung des Nasopharynx mit gramnegativen Keimen an. Ungefähr 50 % der gesunden Erwachsenen aspirieren während des Schlafs oropharyngeale Sekrete in den unteren Respirationstrakt. Tuberkulose und die meisten Virusinfektionen werden durch Deposition von inhalierten Partikeln im Respirationstrakt ausgelöst (Tröpfcheninfektion). Eine hämatogene Streuung (nach intravenös verabreichten Drogen, Patienten mit einer rechts- oder linksventrikulären bakteriellen Endokarditis oder Patienten mit intravenösen Katheterinfektionen) aus extrapulmonalen Herden kann eine Pneumonie erzeugen, ist aber selten.

Diagnostische Maßnahmen

Die Routinediagnostik der Pneumonie besteht in einer Thoraxröntgenaufnahme in zwei Ebenen, die allerdings keine hundertprozentige Sensitivität hat (vor allem in der Intensivmedizin). Die Computertomographie (CT) ist im Zweifelsfall besser. Nicht jede radiologische Veränderung ist durch eine Pneumonie erklärt. Wichtige Differenzialdiagnosen sind die pulmonale Stauung bei kardialer Erkrankung, der Lungeninfarkt nach Lungenembolie, Tumorerkrankungen und Infiltrate im Rahmen von Systemerkrankungen.

Der Anstieg des C-reaktiven Proteins oder des Procalcitonins sind wegweisend, wenn auch nicht Infektionsbeweisend. Bei bakteriellen Pneumonien liegt in der Regel eine Leukozytose mit Linksverschiebung vor. Eine Leukopenie kann Zeichen einer bereits septisch verlaufenden Infektion sein.

Eine mikrobiologische Diagnostik wird bei Patienten mit CAP nicht empfohlen, auch nicht wenn sie stationär aufgenommen werden, da kein Vorteil für eine anhand der mikrobiologischen Diagnostik gesteuerte Therapie (im Vergleich zu einer empirischen Therapie) gefunden wurde.

Die Frage, welches mikrobiologisch zu untersuchende Material für die Diagnostik der NP oder VAP am besten geeignet ist, ist umstritten. Infrage kommt die invasive bronchoskopische Diagnostik (mit bronchoalveolärer Lavage – BAL) oder das quantitativ ausgewertete Trachealsekret.

Blutkulturen (zwei mal zwei Flaschen von unterschiedlichen Lokalisationen im Abstand von wenigen Minuten) werden zwar nur in 10–20 % der Pneumoniepatienten positiv, sollten jedoch bei jeder schweren Infektion durchgeführt werden. Pleuraergüsse sollten – vor allem bei fehlender klinischer Besserung unter Antibiotikatherapie – punktiert werden. Ein pH-Wert < 7,2 im Erguss weist auf ein Pleuraempyem hin. Der Legionellen-Antigentest im Urin ist Standard in der Diagnostik von Patienten mit stationär behandelter CAP.

Serologische Untersuchungen spielen – mit wenigen Ausnahmen – in der Diagnostik von Pneumonien keine Rolle mehr.

Therapie

CAP wird Risiko-stratifiziert behandelt. Dazu wird der CRB-65 Score – C = Confusion, Bewußtseinseinschränkung, R = Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$, B = systolischer Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$, 65 = Alter ≥ 65 Jahre – eingesetzt.

Hat ein Patient keinen CRB-65-Punkt (Niedrig-Risiko-Patient), so kann bis auf Ausnahmen ambulant behandelt werden. Bei einem CRB-65 von 1 muss eine stationäre Aufnahme aufgrund von Komorbiditäten (siehe oben) erwogen werden. Bei Vorliegen von mehr als einem CRB-65-Zeichen sollte eine stationäre Behandlung eingeleitet werden. Der CRB-65-Score ist ein Hilfsmittel zur Risikoeinschätzung von Patienten. Im Einzelfall kann die Einschätzung des Behandlers jedoch von den Scorewerten abweichen. Die letzte Entscheidung über die Behandlungsstrategie muss beim Arzt verbleiben, ein Scoringssystem bleibt immer eine Orientierungshilfe.

Die Behandlungsstrategien können der gerade veröffentlichten neuen Version der deutschen Leitlinie entnommen werden [3, 4]. Vereinfacht dargestellt können Patienten mit niedrigem Sterblichkeitsrisiko mit Penicillinderivaten (Alternative: Makrolidantibiotika, Doxycyclin), stationäre Patienten mit höherem Risiko mit einer Ampicillin/Inhibitor Kombination (Alternative: parenterale Cephalosporine der 2./3. Generation, respiratorische Fluorchinolone – Levo- oder Moxifloxacin – oder das Carbapenem Ertapenem) behandelt werden. Bei Patienten mit schwerer Pneumonie auf der Intensiv- oder Überwachungsstation ist eine Kombination aus Beta-Laktam- und Makrolidantibiotikum zu wählen. Mit Ausnahme von Patienten mit Risiko für eine Pseudomonas-Infektion ist eine Therapiedauer von 5–7 Tagen sinnvoll. Für Pseudomonas-Infektionen wird eine Therapiedauer von 10 Tagen empfohlen, ohne dass dies durch Studien belegt wäre.

Die Prognose von Patienten mit VAP hängt von der initial richtigen Antibiotikatherapie ab. Inadäquate Therapie – wobei unter inadäquat sowohl eine falsche Substanz als auch eine unzureichende Dosierung zu verstehen ist – erhöht die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit um bis zu 40 %. Hauptgrund für eine initiale Falschtherapie ist eine Infektion durch multiresistente Erreger, die durch eine zu eng gewählte Antibiotikastrategie nicht erreicht werden können. Risikofaktoren für multiresistente Erreger, besonders die Antibiotikavorthherapie und zurückliegende Hospitalisierungen müssen daher bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Es sollte bis auf Ausnahmen mit einem Antibiotikum behandelt werden, das in den letzten vier Wochen vor Therapiebeginn nicht eingesetzt wurde.

Die Therapie muss begonnen werden, sobald ein VAP-Verdacht besteht. Diagnostische Maßnahmen dürfen die Therapieeinleitung nicht verzögern. Primär muss man bei einem Infektionsverdacht immer mit einer breit wirksamen Antibiotikatherapie starten, die alle häufigen Erreger berücksichtigt. Primär kommen Pi-

peracillin (\pm Inhibitor), Pseudomonas-wirksame Cephalosporine (Ceftazidim, Cefepim) oder Carbapeneme (Imipenem, Meropenem, Doripenem) zum Einsatz [1]. Diese sollten ausreichend hoch – d. h. in der Intensivtherapie im obersten zugelassenen Dosisbereich – dosiert sein. Wegen der hohen Resistenzrate bei Ciprofloxacin wird keine Monotherapie mit dieser Substanz empfohlen.

Eine Überprüfung der Therapie am Tag 3 ist sinnvoll, um ein Therapieversagen frühzeitig zu diagnostizieren. Gegebenenfalls ist eine Erweiterung der Antibiotikatherapie oder ein Wechsel des Antibiotikums notwendig. Bei Unklarheiten über Infektionsart und -herd sollte eine ausgedehnte erweiterte Diagnostik unter Einschluss endoskopischer und radiologischer Verfahren erwogen werden.

Zeichnet sich am Tag 3 ein Therapieerfolg ab, sollte auch bei der NP/VAP die Therapie bis zum Tag 7 unverändert fortgesetzt werden. Ob bei multiresistenten Erregern länger als 7 Tage therapiert werden muss, ist unklar. Eine kürzlich publizierte Arbeit unterstreicht die Bedeutung des Procalcitonins als Marker zur Therapiesteuerung bei Pneumonien.

Ob eine Kombinationstherapie eines Betalaktamantibiotikums mit einem Aminoglykosid oder Fluorchinolon sinnvoll ist, ist umstritten. Wird eine Kombinationstherapie gewählt, sollte nach Erhalt der mikrobiologischen Befunde auf eine Monotherapie deeskaliert werden.

Glykopeptide (Vancomycin) gelten immer noch als Therapie der Wahl für die MRSA-Pneumonie, obwohl die Lungengängigkeit dieser Substanzen schlecht ist. Eine Kombination mit einem gewebeängigen Antibiotikum wie Rifampicin scheint effektiver, hat jedoch langfristig negative Auswirkungen auf die Resistenzentwicklung.

Das Oxazolidinon Linezolid ist eine Alternative zum Vancomycin. Es hat allerdings erhebliche neuro- und hämatotoxische Nebenwirkungen in der Langzeittherapie (> 4 Wochen). Keines der neueren MRSA-wirksamen Antibiotika wurde bisher für die Pneumoniebehandlung zugelassen.

In Anbetracht der hohen MRSA-Rate in den meisten deutschen Krankenhäusern muss daraufhin gewiesen werden, dass die Mehrzahl der Nachweise Atemwegskolonisationen und nicht „echte“ Infektionen anzeigen. Aufgrund der geringen Eradikations- und der hohen Relapse-Raten von MRSA ist eine Therapie der Kolonisation nicht indiziert. Vor Einleitung einer MRSA-Therapie sollte klinisch, radiologisch und mittels Biomarkern wie CRP oder PCT kritisch geprüft werden, ob tatsächlich eine Infektion vorliegt, die behandlungsbedürftig ist.

Bei Nachweis von ESBL sind Carbapeneme als Standardtherapeutikum anzusehen. Tigecyclin könnte hier in Zukunft eine Therapiealternative darstellen.

Zunehmend werden Pseudomonaden und andere Non-Fermenter gefunden, die nur noch gegen Poly-

myxin B sensibel sind. Zahlreiche Fallberichte belegen die Effektivität von Colistin bei vertretbarer Nephrotoxizität.

Prävention

Die Wirksamkeit der jährlichen Influenzaimpfung zur Reduktion der Morbidität und Letalität durch Pneumonie ist belegt. Die einzigen Kontraindikationen bestehen in einer Hühnereiweiß-Allergie und dem Vorliegen einer akuten Infektion.

Die Datenlage für die Pneumokokkenimpfung ist wesentlich schlechter als für die Influenzavakzinierung. Zudem bietet der bei Erwachsenen zurzeit eingesetzte 23-valente kapsuläre Polysaccharid-Impfstoff keinen lokalen Schutz vor Pneumokokkeninfektionen und -kolonisationen, er schützt nur vor der gefährlichen bakteriämischen Verlaufsform der Pneumokokkeninfektion. Er wird dennoch von der STIKO für ältere Patienten und chronisch Kranke empfohlen.

Bei Kindern (ein halbes bis zwei Jahre) wird ein 13-valenter Protein-Polysaccharid-Konjugat-Impfstoff empfohlen, der auch vor einer lokalen Kolonisation und Infektion schützt und zu einem dramatischen Rückgang schwerer Pneumokokken-Erkrankungen beigetragen hat.

Zur Prävention der VAP wurden im letzten Jahr eine Reihe neuer Daten publiziert. Neben dem klar belegten Nutzen der Händehygiene konnte gezeigt werden, dass der Mundhygiene eine wesentliche Bedeutung zukommt. Mechanisches Reinigen und antiseptische Behandlung mit Chlorhexidin (Englisch: selective oral decontamination, SOD [5]) scheinen dabei additiv effektiv.

Schlüsselliteratur

1. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171(4):388–416
2. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Rüden H, Vonberg RP, Welte T (2009) Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother* 53(7):2714–2718
3. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Grabein B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie; Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ (2009) Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAPNETZ Germany. *Pneumologie* 63(10):e1–68
4. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Grabein B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie; Deutschen Gesellschaft für Pneumolo-

gie und Beatmungsmedizin; Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ (2010) Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAPNETZ Germany. *Pneumologie* 64(3):149–154

5. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, van der Hoeven JG, Pickkers P, Bogaers-Hofman D, van der Meer NJ, Bernards AT, Kuijper EJ, Joore JC, Leverstein-van Hall MA, Bindels AJ, Jansz AR, Wesselink RM, de Jongh BM, Dennesen PJ, van Asselt GJ, te Velde LF, Frenay IH, Kaasjager K, Bosch FH, van Iterson M, Thijsen SF, Kluge GH, Pauw W, de Vries JW, Kaan JA, Arends JP, Aarts LP, Sturm PD, Harinck HI, Voss A, Uijtendaal EV, Blok HE, Thieme Groen ES, Pouw ME, Kalkman CJ, Bonten MJ (2009) Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 360(1):20–31
6. Welte T, Köhnlein T (2009) Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med* 30(2):127–135.

Wichtige Webseiten und Links

- AWMF-Leitlinien: <http://leitlinien.net/>
- Kompetenznetzwerk CAPNETZ: www.capnetz.de

Pneumonie, atypische

- ▶ Bacillus anthracis
- ▶ Chlamydia
- ▶ Coxiellen

Pneumonie bei zystischer Fibrose

- ▶ Burkholderia, Ralstonia

Pneumonie, eosinophile

- ▶ Ascaris lumbricoides
- ▶ Corynebacterium, sonstige Spezies

Pneumonie, interstitielle

- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Legionella

Pneumonie, primär atypische

- ▶ Mycoplasma pneumoniae

Pneumonitis

- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Epstein-Barr-Virus

Pocken

- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte
- ▶ Variola- und Vacciniavirus

Pockenviren, zoonotische

JOACHIM J. BUGERT

Erreger

Synonym(e)

Zoonotische Pockenviren.

Erregerspezies

Kuhpockenvirus (Orthopoxvirus), *Pseudokuhpockenvirus* (Parapoxvirus), *Orf-Virus* (Parapoxvirus), *Tanapockenvirus* (Yatapoxvirus)

Taxonomie

Gruppe (Baltimore Klassifikation): Gruppe I (dsDNA); Familie: *Poxviridae*; Unterfamilie: *Chordopoxvirinae* (Wirbeltierpocken); Genus: *Orthopoxvirus*, *Parapoxvirus* und *Yatapoxvirus*

Historie

Das Kuhpockenvirus ist seit Hunderten von Jahren als Verursacher ulzerierender Läsionen an den Zitzen infizierter Kühe bekannt. Melker, die sich mit *Kuhpockenvirus* infiziert hatten, waren gegen die durch Variola verursachten Pocken des Menschen immun. Diese Beobachtung führte zur Einführung der Vakzination durch Jenner. Orf ist ein altes angelsächsisches Wort und bedeutet Schorf. Die Läsionen von *Pseudokuhpockenvirus* wurden von Jenner als gelegentlich aberrante Form der Kuhpocken erkannt, die nicht zur Impfung gegen Variola taugen. Das *Orf-Virus* verursacht Hautläsionen bei Schafen und Ziegen und kann von dort auf den Menschen übertragen werden.

„Milkers Nodules“ entstehen durch Infektion des Menschen mit *Pseudokuhpockenvirus* an den Zitzen infizierter Kühe. *Tanapockenvirus* wurde zuerst als fiebrige Erkrankung mit pockenähnlichen, lokalisierten Hautläsionen in Patienten vom Stromland des Tana Flusses in Kenya beschrieben. Dasselbe Virus unter den Namen Yaba-ähnliche Erkrankung, Yaba-verbundene Erkrankung und Oregon-„1211“-Pockenvirus war der Erreger der Epizoonosen in Rhesus-Makaken in drei Primatenzentren der USA im Jahre 1966. Das *Yaba-Affen-Tumorvirus* wurde zuerst von subkutanen Tumoren in einer Kolonie von Rhesusaffen in Nigeria isoliert. Nach subkutaner Injektion verursacht

es Histiozytome der Haut bei Affen und Menschen. Infektionen von Menschen im freien Feld wurden nicht beobachtet.

Morphologie

▶ Wie *Vaccinia*- und *Variola-Virus*. Parapockenviruspartikel sind etwas kleiner als Orthopockenvirionen und zeigen anstelle eines irregulären Arrangements von Oberflächentubuli ein regelmäßiges fadenförmiges Muster.

Genom

Als Typeigenschaften besitzen alle *Poxviridae* komplexe, autolog mRNA synthetisierende Virionen, doppelsträngige DNA-Genome von 130 bis 300 Kilobasenpaaren Länge, mit einem Hairpinloop an beiden Enden.

Kuhpockenvirus hat das breiteste Genspektrum aller Pockenviren. Im Rahmen von Orf-Virus-Genomsequenzierungen wurde ein endothelspezifischer nicht-EGF verwandter Wachstumsfaktor gefunden, der für die *in vivo* beobachtete Endothelproliferation bei Orf-Virus-Infektionen verantwortlich zu machen ist.

▶ Tab. 1

Vermehrung

Orthopockenviren vermehren sich wie alle Pockenviren im Zytoplasma der infizierten Zellen. Zytoplasmatische Einschlusskörper werden bei allen Pockeninfektionen beobachtet.

Parapocken- und Yatapockenviren erzeugen keine Pocken auf der Chorioallantoismembran. Angehörige beider Virusgruppen wachsen gut in Zellkultur.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Geringe Pathogenität und Virulenz.

Erkrankungen

1. Kuhpocken

Synonym(e)

WHO International Statistical Classification of Diseases (ICD): ICD-10; B 08: Other viral infections characterized by skin and mucous membrane lesions, not elsewhere classified; B08.0: Other orthopoxvirus infections; Cowpox.

Inkubationszeit

3–11 Tage.

Leitsymptome

Hautläsion mit Fieber.

Symptome

Kuhpockenvirus verursacht eine oder mehrere lokalisierte Läsionen an der Inokulationsstelle, Daumen, Zeigefinger Vorderarm oder Gesicht. Die Läsion ähnelt einer primären Vaccinia-Inokulation mit einem vesikulären, pustulären und einem Borkenstadium.

■ **Tab. 1. Genomanalyse Orthopoxvirus, Parapoxvirus, Yatapoxvirus.**

Virus (Eintragsdatum)	Genomgröße	Referenznummer/GenBank-Eintrag	Sequenzierzentrum
<i>Chordopoxvirinae Orthopoxvirus</i>			
Brighton Red (19.05.2003)	224.499 bp	NC_003663 AF482758	Molecular Genetics and Microbiology, Durham, USA
<i>Chordopoxvirinae Parapoxvirus</i>			
Orf virus OV-5A00 (21.01.2004)	139.962 bp	NC_005336 AY386264	U.S. Dept. Agriculture, Greenport, USA
<i>Chordopoxvirinae Yatapoxvirus</i>			
Yaba monkey tumor virus (08.11.2003)	134.721 bp	NC_005179 AY386371	The John P. Robarts Research Institute, Viral Immunology and Pathogenesis, London, Canada

Pathophysiologie

Lymphangitis, Lymphadenitis und Fieber persistieren für mehrere Tage. Bei Kindern ist das Erscheinungsbild manchmal schwerer mit starken lokalen Ödemen und Post-Kuhpocken-Enzephalitis

Immunantwort

Induziert humorale und zelluläre Immunität gegen Variola.

2. Pseudokuhpocken

Synonym(e)

WHO International Statistical Classification of Diseases (ICD): ICD-10; B08: Other viral infections characterized by skin and mucous membrane lesions, not elsewhere classified; B08.0: Other orthopoxvirus infections; Pseudocowpox (milker's node).

Inkubationszeit

4–14 Tage.

Leitsymptome

Hautläsion ohne Fieber mit lokaler Lymphadenopathie.

Symptome

Milkers Nodules sind kirschrote, halbrunde, feste Knoten von bis zu 2 cm Durchmesser und sind relativ schmerzlos. Juckreiz wird beschrieben, die Knoten sind gut vaskularisiert, aber ulzerieren nicht.

Pathophysiologie

Die Läsion besteht aus Granulationsgewebe, das über 3–4 Wochen resorbiert wird. Das einzige Zeichen von Generalisierung ist das Anschwellen regionaler Lymphknoten.

3. Orf

Synonym(e)

WHO International Statistical Classification of Diseases (ICD): ICD-10; B08: Other viral infections characterized by skin and mucous membrane lesions, not elsewhere classified; B08.0: Other orthopoxvirus infections; Orf virus disease.

Inkubationszeit

13–15 Tage.

Leitsymptome

Hautläsion, papulovesikuläre oder granulomatöse Dermatitis mit Fieber und Schwellungen der regionalen Lymphknoten, abkrustend.

Symptome

Orf-Infektion beim Menschen und Milkers Nodules sind Berufskrankheiten, erworben durch Kontakt mit infizierten Schafen oder Kühen. Die Infektion erfolgt durch Hautabrasionen. Orf-Läsionen sind großknotig und die umgebende Haut ist entzündet. Subfebrile Temperaturen gehen einher mit lokalen Ödemen und Schwellung der regionalen Lymphknoten. Die Läsionen sind schmerzhaft, entwickeln jedoch bald eine Borke und heilen über 4–6 Wochen narbenlos ab. Die Orf-Infektion der Augen kann zu permanenter Blindheit führen. Weitere Komplikationen sind Urtikaria, Erythema multiforme bullosum und bakterielle Superinfektion.

Pathophysiologie

Orf-Virusläsionen haben im Gegensatz zu Orthopoxvirus-Läsionen einen proliferativen Charakter. Dermale Infiltration mit Monozyten und Lymphzellen ist prominent um hyperämische Kapillaren und Venulen.

4. Tanapocken

Synonym(e)

WHO International Statistical Classification of Diseases (ICD): ICD-10; B 08.8: Other specified viral infections characterized by skin and mucous membrane lesions; Tanapox virus disease.

Leitsymptome

Langsam sich entwickelnde Hautläsionen, keine Verkrustung.

Symptome

Tanapockenvirusläsionen sind kleine zirkuläre Makulae, die sich zu Papeln und über 7 Tage zu 1 cm weite Areolen mit umgebender ödematöser Haut entwickeln. Lokale Lymphangitis geht einher mit subfebrilen Temperaturen, Kopfschmerz und einer ulzerierenden Nekrose der Läsionen, die üblicherweise Narben hinterlässt. Die Läsionen heilen über 6 Wochen vollständig ab. Yaba-Tumorpockenviren erzeugen subkutane Histiozytome in Affen. Verabreichung von infiziertem Material subkutan in menschliche Wirte führt auch hier zu Histiozytomen. Natürliche Yaba-Tumorpockeninfektionen beim Menschen sind nicht bekannt.

Differenzialdiagnose

Masern, Windpocken-Herpes Zoster (*Herpesvirus varicellae*), Herpes simplex, *Vaccinia generalisata*, andere Pockeninfektionen (Variola, Affenpocken, *Molluscum contagiosum*), Scharlach, Syphilis, Scabies, allergisches Exanthem, Dermatitis herpetiformis, Impetigo, Erythema multiforme, Pityriasis, Purpura haemorrhagica.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Biopsiematerial.

Diagnostische Verfahren

Diagnosen der Pockenepezoonosen werden hauptsächlich durch klinische und epidemiologische Beobachtung gestellt. Eine Vorgeschichte von Kontakten mit infizierten Tieren kann durch die Demonstration pockentypischer Virionpartikel im Elektronenmikroskop bestätigt werden. PCR spielt nur eine Rolle insofern als Orthopockenvirusinfektionen ausgeschlossen, bzw. differenziert werden müssen.

Befund / Interpretation

Nur durch spezialisiertes Personal in Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Symptomatische Pflege und Behandlung von Superinfektionen. Geeignete DNA-Polymerasehemmstoffe

sind bekannt, gut untersucht und zum Teil für andere Virusinfektionen klinisch zugelassen (z. B. Cidofovir™ gegen das humane Zytomegalovirus). Das einzige wirksame Chemotherapeutikum ist Cidofovir®.

Resistenz

Resistenzentwicklung bei Verabreichung von DNA-Polymerasehemmstoffen (z. B. Cidofovir™) ist möglich.

Epidemiologie

Verbreitung

Kuhpockenvirus infiziert sporadisch Zootiere. Katzen, Kühe und Menschen sind gelegentliche und zufällige Wirte. Parapockenviren sind endemisch in Schaf- und Kuhherden weltweit, Yatapockenviren kommen in afrikanischen Wildtieren, vor allem Affen vor.

Wirtsbereich / Reservoir

Diese Gruppe der Pockenviren verursacht Erkrankungen beim Menschen via animalischer Primärwirte (Zoonose). *Kuhpockenvirus* hat einen breiten Wirtsbereich, produziert häufig Endozoonosen unter Nagern, Katzen, Kühen und gelegentlich Epizoonosen beim Menschen. Größtes Tierreservoir sind wild lebende Nager (Okapis, Ratten). Domestizierte Katzen sind wichtige Überträger der Kuhpockeninfektion. Pseudokuhpockenviren existieren in Milchherden weltweit. Die Endozoonose ist saisonal im Frühling und Herbst und Immunität ist kurzlebig. Orf ist weit verbreitet in Schafen und Ziegen, wo es borkige Knoten an den Lippen der Tiere erzeugt. Immunität persistiert langfristig und in manchen Ländern wird eine Immunisierung der Tiere mit Orfborken durchgeführt. *Tana-* und *Yabapockenvirus* sind endemische Erkrankungen bei afrikanischen Wildtieren, vor allem Affen, und können gelegentlich vereinzelte oder Gruppen von Hautläsionen beim Menschen erzeugen.

Risikogruppen

Bewohner von Endemiegebieten und Zoopfleger.

Transmission / Vektoren

Tier zu Mensch und sehr selten Mensch zu Mensch durch direkten Kontakt.

Prävention / Impfstoffe

Keine.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Zentrum für Biologische Sicherheit, Robert Koch-Institut, Konsiliarlaboratorium für Pockenviren, Prof. Dr. Georg Pauli, Elektronenmikroskopie: Dr. Norbert Bannert, Nordufer 20, 13353 Berlin, Tel.: 030-4547-2549 / 2234; Fax: -2914)

- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin BSL 4, Dr. Stephan Günther, 20359 Hamburg
- Institut für Virologie der Universität Marburg BSL 4, Prof. Dr. HD Klenk, 35037 Marburg

Web-Adressen

- National Center for Biology Information, Bethesda, MD, USA: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Viral Bioinformatics Resource Center: <http://www.biovirus.org>
- Poxvirus Bioinformatics Resource Center: <http://www.poxvirus.org/>
- Empfehlungen des Robert-Koch Instituts zum Seuchenschutz: http://www.rki.de/cln_011/nn_230070/DE/Content/Infekt/Biosicherheit/Seuchenalarm/Anhang/anhang_node.html__nnn=true

Schlüsselliteratur

1. Bugert JJ (2006) Pockenviren In: Neumeister, Braun, Kimming, Geiss (Hrsg) Burkhardt Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl., Kap 7.4.1, WN 13193
2. Essbauer S, Pfeffer M, Wilhelm S, Meyer H (2004) Zoonotische Pockenviren Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, Springer Berlin/Heidelberg 47:671–679
3. WHO: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, Version for 2006: <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/?gb00.htm+b081>

Polioomyelitis

- Polioviren

Polioviren

HEINZ ZEICHHARDT, HANS-PETER GRUNERT

Erreger

Synonym(e)

Humanes Poliovirus 1, 2 und 3

Erregerspezies

Poliovirus Typ 1, Typ 2 und Typ 3

Taxonomie

Genus *Enterovirus* in der Familie der *Picornaviridae* mit den weiteren Genera: *Rhinovirus*, *Cardiovirus*, *Aphthovirus*, *Hepatovirus*, *Parechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus* und *Teschovirus*. Für eine kurze Übersicht zu Infektionen des Menschen durch Aphthoviren (Maul- und Klauenseuche-Virus) und Kobuviren (Aichivirus) ► Enterovirus 68–71 und andere Enteroviren.

Nach dem Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2005) bilden die Polioviren eine eigene Spezies mit 3 Serotypen im Genus *Enterovirus*. Durch serologische Typisierung und Homologievergleiche von RNA- und Proteinsequenzen werden die 3 *Poliovirus*-Serotypen unterschieden. Für

jeden Serotyp existieren verschiedene Wildtypstämme (Isolate von Patienten mit paralytischer Poliomyelitis, z. B. Poliovirus Typ 1: Brunhilde; Poliovirus Typ 2: Lansing; Poliovirus Typ 3: Leon). Für jeden Serotyp sind attenuierte Impfstypstämme nach Sabin etabliert.

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

entero: von griech. *enteron* = Darm, Eingeweide

*polio*myelitis: von griech. *polios* = grau; griech. *myelos* = Rückenmark

Historie

Die Poliomyelitis (Kinderlähmung) wurde als Krüppelkrankheit bereits im Altertum beschrieben. Das klinische Bild der Paralyse wurde erstmals 1840 durch Heine dargestellt und nach der Beschreibung einer Poliomyelitis-Epidemie durch Medin (1887) auch als Heine-Medinsche Krankheit bezeichnet. Landsteiner und Popper zeigten 1908, dass die Poliomyelitis eine virale Erkrankung ist (Übertragung von paralytischer Poliomyelitis mit gefilterter Stuhlaufschwemmung eines paralytischen Patienten auf Affen). Erst mit der Entwicklung der Zellkulturtechnik durch Enders und Mitarbeiter (1949) war die *in-vitro*-Propagierung von *Poliovirus* in einer Primaten-Zelllinie möglich (zur Differenzierung der Serotypen und Entwicklung von Vakzinen; Weiteres ► Prävention / Impfstoffe). Poliovirus Typ 1 und das verwandte humane Rhinovirus Typ 14 waren die ersten humanpathogenen Viren, deren dreidimensionale Struktur durch Röntgenstrukturanalyse von den Arbeitsgruppen um Hogle und Rossmann 1985 aufgeklärt wurde. 1991 gelang Wimmer und Mitarbeitern die *in vitro*-Synthese von infektiösem *Poliovirus* mit isolierter Poliovirus-RNA in einem zellfreien Zytoplasmaextrakt nicht infizierter Zellen.

Morphologie

Polioviren sind kleine, sphärische, unbehüllte RNA-Viren. Das Virion mit einem Molekulargewicht von $8,4 \times 10^6$ Da (156S, Dichte 1,34 g/ml in CsCl) besteht aus einem ikosaedrischen Kapsid (Durchmesser 30 nm) und einem einzelsträngigen RNA-Molekül (► Abb. 1). Das Kapsid enthält 60 Protomere, wovon jedes die vier nichtglykosylierten Viruskapsidproteine VP1 (33 kDa), VP2 (30 kDa), VP3 (26 kDa) und VP4 (7,5 kDa) aufweist. VP4 ist am N-Terminus myristyliert. VP1, VP2 und VP3, welche die Kapsidoberfläche bilden, sind im Kapsid pseudoäquivalent gepackt. VP1 und VP3 bilden um die fünffache Symmetrieachse des Kapsids eine Grube (Canyon, 3 nm tief und 3 nm breit), in die der virusspezifische Rezeptor bindet (Canyonhypothese). Die genomische RNA hat am 5'-Terminus ein kleines hydrophobes Protein (VPg = Virus Protein Genome Linked, 2,4 kDa) kovalent gebunden (► Abb. 2).

Poliovirus ist säurestabil (Voraussetzung für die Magen-Darmpassage bei < pH 3) und gegen eine Vielzahl

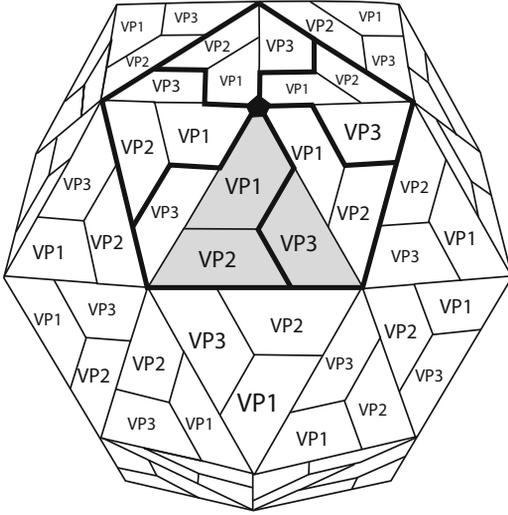


Abb. 1. Darstellung des Polioviruskapsids. Die Röntgenstrukturanalyse von Poliovirus Typ 1 durch Hogle und Mitarbeiter sowie vom verwandten humanen Rhinovirus Typ 14 durch Rossmann und Mitarbeiter (1985) zeigt die typische ikosaedrische Kapsidstruktur für die meisten Picornaviren (siehe Racaniello 2007). Die Kapsidoberfläche besteht aus 60 Protomeren, die sich jeweils aus VP1, VP2 und VP3 zusammensetzen. Das biologische Protomer (stark umrandet) ist nicht deckungsgleich mit dem kristallographisch bestimmten Protomer (graues Dreieck). An jeder der 12 fünffachen Symmetrieachsen des Kapsids befindet sich ein Pentamer aus 5 Protomeren. Im Inneren des Viruskapsids befinden sich das kleine Kapsidprotein VP4 und 1 Molekül der viralen RNA.

proteolytischer Enzyme resistent. Wegen der fehlenden Membranhülle (Envelope) ist das Virus resistent gegen lipidlösende Mittel (Äther, Chloroform und Detergenzien). Zur chemischen Inaktivierung eignen sich u. a. Formaldehyd (3 %), Salzsäure (0,1 M) und halogenabspaltende Mittel (s. aktuelle Desinfektionsmittel-Liste des Robert Koch-Instituts / www.rki.de und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten / Dtsch Arztebl 2010; 107(14): A-669).

Genom

Die genomische virale Plus-Strang-RNA ($2,6 \times 10^6$ Da) besteht aus ca. 7.500 Nukleotiden (► Abb. 2) und kodiert in einem einzigen offenen Leserahmen (ORF) für die Strukturproteine (► Morphologie) und zusätzlich für eine Reihe funktioneller Proteine, u. a. mit RNA-Polymerase- und Protease-Aktivität(en). Die RNA dient gleichzeitig als polycistronische mRNA und hat 5'-terminal eine nicht translatierte Region (5'-NTR, 743 Nukleotide) und 3'-terminal eine Poly-Aden-

nosin-Region (Poly-A) mit variabler Länge (3'-NTR). In der 5'-NTR liegt mit einer ausgeprägten Sekundärstruktur der Initiationsort der Translation (Internal Ribosome Entry Site = IRES). Für Nukleinsäuresequenzen von einzelnen Enteroviren siehe GenBank, National Institute of Health: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucleotide>; Picornavirus Study Group: <http://www.picornastudypgroup.com/>.

Vermehrung

Poliovirus vermehrt sich in den Epithelien und lymphoiden Organen des Rachens und Darms sowie in allen Organen, in denen die Infektion zu Krankheitszeichen führt (► Erkrankung/Symptome).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Der Pathogenitätsmechanismus ist vor allem über den Zelltropismus durch die Interaktion von Poliovirus mit seinem spezifischen Rezeptor auf der Oberfläche empfindlicher Zellen bedingt. Der Poliovirus-Rezeptor ist das Glykoprotein CD155 (verschiedene Isoformen; gehört zur Immunglobulin-Superfamilie; kommt vor u. a. auf Epithelzellen, Zellen des ZNS und lymphoiden Zellen). Zwei Nebenrezeptoren sind beschrieben. Bei der Virusadsorption erkennt CD155 den Canyon auf der Kapsidoberfläche, der eine Grube um die fünffache Symmetrieachse des Virus darstellt (► Morphologie). Nach Virusadsorption an den Rezeptor erfolgt die Virusaufnahme in die Wirtszelle (Penetration). Einer der nachgewiesenen Einschleusungswege ist die rezeptorvermittelte Endozytose mit pH-abhängiger Freisetzung der viralen RNA aus dem Viruskapsid (Uncoating). Bei der Viruseinschleusung wird die Konformation des Viruskapsids geändert. Das Kapsid verliert das interne Protein VP4, der N-Terminus von VP1 wird ausgestülpt, und das Virus ändert seine Antigenität (A-Partikelbildung). Danach beginnt die virale Protein- und RNA-Synthese unter Ausnutzung der parentalen Plus-Strang-RNA. Nach der Initiation der viralen Proteinsynthese in der IRES (Internal Ribosome Entry Site in der 5'-NTR) der polycistronischen viralen RNA wird ein Polyprotein gebildet. Das Initiationscodon AUG befindet sich in Nukleotidposition 743. Aus dem Polyprotein werden durch proteolytische Spaltung (teilweise autokatalytisch, z. B. durch Protease 2A; ► Abb. 2) über verschiedene Vorläufer-Proteine die Viruskapsidproteine, viruspezifische Proteasen und RNA-Polymerase gebildet. Die Replikation der viralen RNA läuft über Minus-Strang-Kopien. Reguliert wird die virale Transkription durch ein Zusammenwirken der viruspezifischen RNA-Polymerase 3D mit viralen und zellulären Faktoren, wobei für die Initiation ausgeprägte Sekundärstrukturen in den NTRs von Bedeutung sind. Bei der Virusreifung (Assembly) wird ein Plus-Strang-RNA-Molekül in das Prokapsid eingebaut. Ort der Virusreproduktion sind glatte und raue Membranen des endoplasmatischen Retikulums. Vakuolen im Zyto-

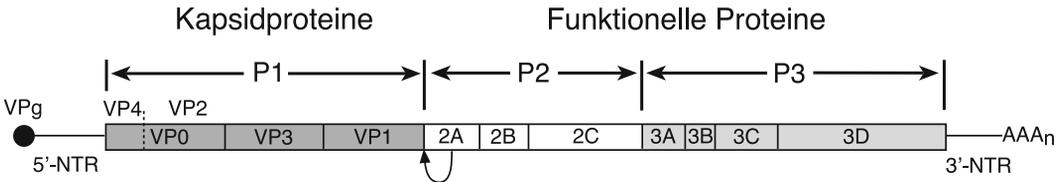


Abb. 2. Genomorganisation von Poliovirus. Die Genomkarte zeigt die einzelsträngige virale Plus-Strang-RNA (ca. 7.500 Nukleotide) mit den kodierenden Bereichen (Kästen) und den nichttranslatierten Regionen am 5'- und 3'-Terminus (5'-NTR und 3'-NTR) (Racaniello, 2007). An das 5'-terminale Uracil der RNA ist das kleine hydrophobe Protein VPg (Virus Protein Genome Linked, 2,4 kDa) kovalent gebunden. In der 5'-NTR (743 Nukleotide) befindet sich mit einer ausgeprägten Sekundärstruktur der Initiationsort der Translation (Internal Ribosome Entry Site = IRES). Die 3'-NTR ist polyadenyliert. Während der Proteinbiosynthese wird der kodierende Bereich der polycistronischen mRNA in ein Polyprotein übersetzt. 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 3 Proteasen bewirkt. Protease 2A (Pfeil) setzt das Vorläuferprotein P1 für die Kapsidproteine frei. Die Protease 3C übernimmt die 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 eine Beteiligung der RNA postuliert wird. Die weiteren Enteroviren (Coxsackieviren, Echoviren, Parechoviren und Enterovirus 68–71 und andere Enteroviren), die humanen Rhinoviren und die Cardioviren haben eine gleiche Genomorganisation, jedoch können die Längen der kodierenden und nichtkodierenden Bereiche der jeweiligen RNA voneinander abweichen. Cardioviren weisen im Polyprotein N-terminal zusätzlich eine Leader- (L-) Sequenz auf (► Cardioviren).

plasma der infizierten Zelle sowie Veränderungen des Zytoskeletts und der Zelloberflächenmembran treten ab 3 Stunden post infectionem (p.i.) auf. Anschließend kommt es im Zellkern zur Kondensation des Chromatins. Nach 6–8 Stunden (Ende des Reproduktionszyklus) führt dieser starke zytopathische Effekt (CPE) zur Zellyse und Freisetzung von bis zu 10^5 neusynthetisierten Viren pro Zelle.

In den ersten beiden Stunden der Infektion werden zelluläre Funktionen wie Protein-, RNA- und DNA-Synthese durch das Virus abgeschaltet (Shutoff-Mechanismus). Für die Inhibition der zellulären Proteinsynthese ist die proteolytische Spaltung des zellulären Proteins p220 (eIF-4G) verantwortlich. p220 ist Bestandteil vom Cap-Binding Complex eIF-4F, der an der Initiation der zellulären Proteinsynthese beteiligt ist.

Die genetische Analyse von Virusisolaten von Patienten mit paralytischer Poliomyelitis und attenuierten Impfstämmen zeigt, dass die Neurovirulenz u. a. auf eine Punktmutation im Bereich der IRES zurückzuführen ist. Dadurch wird die Sekundärstruktur dieses RNA-Sequenzabschnitts mit Auswirkung auf die Initiation der viralen Proteinsynthese verändert. Darüber hinaus wird der Neurotropismus durch Punktmutationen im Bereich der Kapsidproteine und der RNA-Polymerase beeinflusst.

Erkrankung

Poliomyelitis; Postpolio-Syndrome

Synonym(e)

Kinderlähmung.

Inkubationszeit

Die mittlere Inkubationszeit der Poliomyelitis beträgt 6–20 Tage (3 Tage bis 1 Monat).

Leitsymptome

Nicht paralytische Poliomyelitis = aseptische Meningitis mit hohem Fieber, Nackensteifigkeit, Rückenschmerzen und Muskelspasmen,

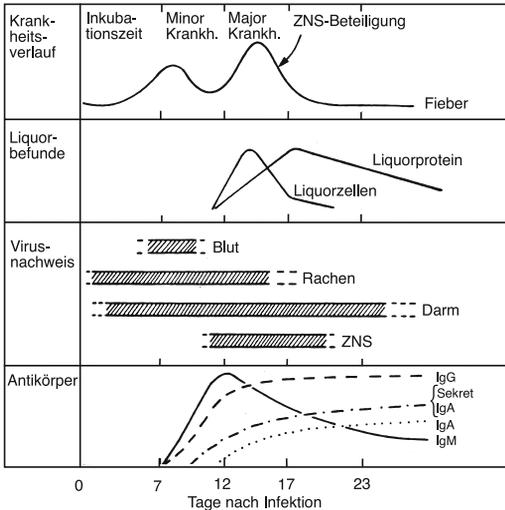
Paralytische Poliomyelitis = Major Krankheit mit Enzephalitis mit Parese, Paralyse und Enzephalitis (selten).

Symptome

Poliovirus hat anders als die meisten anderen Enteroviren einen begrenzten Tropismus. Für die Organmanifestation steht der Neurotropismus im Vordergrund. Nach fäkal-oraler Übertragung vermehrt sich *Poliovirus* primär in den Epithelien des Pharynx, in den lymphoiden Organen (Tonsillen und Peyer'sche Plaques) und im Darm. Die Mehrzahl der Infektionen (90–95 %) verlaufen asymptomatisch 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. Die mittlere Inkubationszeit beträgt 6–20 Tage (3 Tage bis 1 Monat).

Folgende Krankheitsverläufe können auftreten (► Abb. 3):



▣ Abb. 3. Krankheitsverlauf nach Poliovirus-Infektion

Abortive Poliomyelitis (Minor Krankheit). Bei 4–8 % der Poliovirus-Infizierten kommt es 6–9 Tage nach der Infektion zu unspezifischen Symptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Hals- und Kopfschmerz sowie Übelkeit (Minor Krankheit). Schreitet die Infektion nicht weiter voran, spricht man von der abortiven Poliomyelitis.

Nicht paralytische Poliomyelitis (aseptische Meningitis). Infiziert *Poliovirus* Zellen des ZNS, kommt es zu nicht paralytischen (1–2 %) oder paralytischen Poliomyelitis (0,1–1 %) mit Zunahme von Liquorzellen und -protein. 3–7 Tage nach der Minor Krankheit zeigen sich bei der nicht paralytischen Form Symptome einer aseptischen Meningitis mit hohem Fieber, Nackensteifigkeit, Rückenschmerzen und Muskelspasmen.

Paralytische Poliomyelitis (Major Krankheit). Schlafle, durch spinale und/oder bulbäre Schäden bedingte Lähmungen charakterisieren die paralytische Poliomyelitis (Major Krankheit). Die bulbäre Form (aufsteigende Infektion) ist seltener als die spinale Form und hat wegen der Schädigung von zerebralen bzw. vegetativen Nervenzentren eine schlechte Prognose. Bei der spinalen Krankheit werden bestimmte motorische Funktionen bis zu einem gewissen Grade nach mehreren Monaten wiedererlangt, eine verbleibende Paralyse ist jedoch permanent. In seltenen Fällen tritt eine enzephalitische Form der Poliomyelitis auf.

Bedingt durch den Neurotropismus werden vornehmlich die Vorderhornzellen der Spinalganglien, aber auch die dorsalen Wurzelganglien, bestimmte Hirn-

stammzentren, das Zerebellum und gelegentlich auch der zerebrale motorische Kortex befallen. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen in der Umgebung der Vorderhornzellen zeigen sekundär eine Entzündungsreaktion mit Infiltration von polymorphkernigen und mononukleären Zellen. Die Kerne der Ganglienzellen zeigen folgende Veränderungen: Chromatolyse, Verklumpung des Chromatins, Schrumpfung des Kerns und Bildung von eosinophilen Körperchen. Nach Zerstörung der Vorderhornzellen kann es in diesem Bereich zu ödematösen Exsudaten kommen.

Postpolio-Syndrom (Progressive Postpoliomyelitische Muskelatrophie, PPMa). Für eine geringe Anzahl von Patienten mit paralytischer Poliomyelitis wurde nach Jahren bis Jahrzehnten ein Fortschreiten der Paralyse mit Muskelschwund beobachtet. Die Ursache des Postpolio-Syndroms ist noch nicht vollständig aufgeklärt, scheint jedoch vor allem durch physiologische Alterungsprozesse bei den paralytischen Patienten aufzutreten, die in hohem Maße neuromuskuläre Funktionen verloren haben. Für eine persistierende Poliovirus-Infektion gibt es keine Hinweise.

Pathophysiologie

► Vermehrung und ► Pathogenität.

Immunantwort

Die humorale Immunität wird durch serotypspezifische Antikörper der IgG-, IgM- und IgA-Klassen bedingt, wodurch die hämatogene Virusausbreitung zu den jeweiligen Zielorganen verhindert wird (► Abb. 3). 7–10 Tage nach Infektion erscheint viruspezifisches IgM und persistiert mindestens 4 Wochen (in 90 % der Fälle). Einige Tage verzögert werden typspezifisches IgG und IgA gebildet, wobei das IgG über Jahre nachweisbar ist und eine dauerhafte humorale Immunität bewirkt. Antikörperproduktion im ZNS ist für Infektionen mit ZNS-Beteiligung bekannt. Sekretorisches IgA wird 2–4 Wochen nach Infektion gebildet (im Pharynx und Dünndarm). Durch sekretorisches IgA wird die Virusausbreitung im Verdauungstrakt verhindert bzw. eingeschränkt. Die Beteiligung der zellulären Immunität ist bislang wenig verstanden. Wegen des Vorhandenseins diaplazentär übertragbarer Antikörper der IgG-Klasse sind Säuglinge seropositiver Mütter in den ersten Lebensmonaten gegen eine Poliovirus-Infektion geschützt (Nestschutz durch Leihantikörper).

Poliovirus kann in zwei antigenen Formen auftreten, als natives oder infektiöses Virus (N- = D-Antigen) und als hitzedenaturiertes oder nicht infektiöses Virus (H- = C-Antigen). Auf dem nativen Virus befinden sich vier immundominante Epitope für die Erkennung von neutralisierenden Antikörpern (► Diagnostik). Eine partielle immunologische Kreuzreaktion zeigt sich für Poliovirus Typ 1 und 2.

Differenzialdiagnose

Bei den Enteroviren können neben Polioviren nahezu

alle Coxsackieviren der Gruppen A und B, die meisten Echoviren, einige Parechoviren sowie die Enteroviren 70 und 71 eine Meningitis und seltener eine Paralyse bewirken. Zur Differenzialdiagnostik ▶ Coxsackieviren, ▶ Echoviren und Parechoviren sowie ▶ Enteroviren 68–71 und andere Enteroviren. Zur Differenzierung von Meningitis und Paralyse, für die andere Viren verantwortlich sein können, sind ▶ *Mumpsvirus*, Herpes-simplex-Viren und (seltener) andere Viren der Herpesvirusfamilie, Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus sowie das *Lymphozytäre Choriomeningitis-Virus* in Betracht zu ziehen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Zum Routinenachweis von Polioviren eignen sich am besten Rachenabstrich oder -spülwasser, Stuhl und Liquor (bei ZNS-Manifestation). Blut wird wegen der kurzen Virämie im Allgemeinen nicht zum Virusnachweis verwendet. Für den zeitlichen Verlauf der Virusvermehrung ▶ Abb. 3. Zum Nachweis der ZNS-Beteiligung können post mortem zusätzlich Proben von Hirnstamm (speziell Pons und Medulla oblongata) und Rückenmark verwendet werden.

Diagnostische Verfahren

Virusnachweis: Der Virusnachweis steht im Vordergrund. Als Screeningtest ist die RT-PCR geeignet (häufig Primer-Zielsequenzen in der 5'-NTR). 5'-NTR-Primer erlauben wegen der hohen Sequenzhomologie in diesem Bereich keine Differenzierung zwischen verschiedenen Serotypen. Weiterhin kann durch den Einsatz von 5'-NTR-Primern keine Differenzierung zwischen Wildtyp- und Impftyp von Polioviren vorgenommen werden (s. u.). Zur molekularen Typisierung durch Sequenzierung von PCR-Amplifikaten ist die Analyse der genomischen Bereiche für die Viruskapsidproteine (z. B. VP1) notwendig. Neben der konventionellen Sanger-Sequenzierung wird zunehmend auch das schnellere und kostengünstigere Pyrosequenzierungsverfahren eingesetzt. Zur Identifizierung und Charakterisierung neuer Virusisolate kann eine randomisierte Amplifikation mittels Partikel-assoziiierter Nukleinsäure-PCR (PAN-PCR) und anschließender Sequenzierung eingesetzt werden.

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 Verozellen).

Die Virusidentifizierung erfolgt im Neutralisationstest (NT) mit Antiseren bekannter Spezifität, z. B. mit 8 Hyperimmunserum-Pools nach Lim-Benyesch-Mel-

nick (LBM-Antiserum-Pools, erhältlich über Statens Serum Institut, Kopenhagen) oder RIVM/Bilthoven-Antiserum-Pools (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, Niederlande) ▶ Referenzzentren.

Für den direkten Virusnachweis im Stuhl wird in Speziallaboratorien die Elektronenmikroskopie (Negativ-Kontrastierung), häufig kombiniert mit der Immun-Elektronenmikroskopie, angewendet.

Zum Nachweis von Wildtyp- und Impftyp-Polioviren sind folgende drei Methoden für die regionalen Referenzlaboratorien des Polio Laboratory Network der WHO zur Differenzierung zwischen Poliovirus-Wildtyp- und Sabin-Impfvirus-Stämmen empfohlen:

- ELISA, basierend auf kreuzadsorbierten Antisera (RIVM, Bilthoven),
- Hybridisierungstests mit spezifischen Sonden (CDC, Atlanta) und
- PCR zur intratypischen Differenzierung (CDC, Atlanta; dazu werden Pan-Enterovirus-Primer, Pan-Poliovirus-Primer und serotypspezifische Primer für Wildtypen und Impftypen verwendet).

Zwei weitere Methoden werden vom Polio Laboratory Network akzeptiert, aber nicht generell empfohlen:

- PCR kombiniert mit einer RFLP-Analyse (Pasteur Institute, Paris; National Institute for Infectious Diseases, Tokyo)
- ELISA, auf monoklonalen Antikörpern basierend (Pasteur Institute, Paris)

In Speziallaboratorien werden neben den von der WHO vorgeschlagenen Methoden zur Differenzierung von Polio-Wildtyp- und Sabin-Impfvirus-Stämmen auch Nukleinsäuresequenzierungen vorgenommen. Weiterhin werden zur Unterscheidung zwischen Wildtyp- und Impfstämmen eine intratypische Serodifferenzierung und eine Bestimmung genetischer Marker (rct-Marker, Reproduktionskapazität bei supraoptimaler Temperatur) vorgenommen.

Für die Differenzialdiagnostik ist das Nationale Referenzzentrum für Poliomyelitis und Enteroviren am RKI einzuschalten.

Antikörpernachweis: 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. Der Nachweis von virustypspezifischen Antikörpern kann nur im NT geführt werden (im NT werden ausschließlich Epitope der Virusoberfläche durch Antikörper erkannt). Wegen immunologischer Kreuzreaktion sind kommerzielle und selbsthergestellte Enzymimmunoassays dazu nicht geeignet (Antikörper erkennen auch kreuzreagierende Epitope aus dem Virusinneren, weil in den Tests denaturiertes Antigen verwendet wird).

Befund / Interpretation

Da Poliovirus-Infektionen in der Mehrzahl der Fälle klinisch inapparent oder als uncharakteristische fieberhafte Erkrankungen verlaufen und Virus zudem vor allem im Stuhl über Monate ausgeschieden werden kann, sollte die Diagnostik in engem ätiologischen Zusammenhang des Virusnachweises mit einem definierten Krankheitsbild erfolgen. Beweisend für eine Poliovirus-Infektion mit Meningitis ist der Virus-RNA-Nachweis bzw. die Virusanzucht aus dem Liquor. Der Virusnachweis im Stuhl ist dabei sehr nützlich. Der signifikante Titeranstieg neutralisierender Antikörper (\geq 4facher Titeranstieg; 10–14 Tage Abstand zwischen beiden Blutabnahmen) ist weiterhin beweisend für eine frische Poliovirus-Infektion.

Die Diagnostik der Vakzine-assoziierten paralytischen Poliomyelitis (VAPP) ist in Deutschland auch nach Ersatz der oralen Poliovakzine (OPV) durch die inaktivierte Poliovakzine (IPV) nicht zu vernachlässigen. Im Ausland mit OPV Geimpfte können durch Reisetätigkeit neurotrope Virusmutanten importieren (► Prävention / Impfstoffe). Die molekularbiologische Charakterisierung der Virusmutanten steht dabei im Vordergrund.

Grundsätzlich soll bei negativen Befunden, aber passendem klinischen Bild und entsprechender epidemiologischer Anamnese eine Kontrollprobe erneut untersucht werden (► Meldepflicht).

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine *in vivo*-Therapie mit antiviralen Substanzen ist nur begrenzt möglich. Die Substanz Pleconaril (in Deutschland nicht zugelassen) zeigte in randomisierten, doppelblind und Placebo kontrollierten Phase-3-Studien für Enterovirus bedingte Meningitis eine Reduzierung der mittleren Infektionsdauer. In einzelnen Fällen von Vakzine-assoziiierter paralytischer Poliomyelitis (VAPP) führte Pleconaril zu einer schnellen kompletten Eliminierung von Poliovirus aus dem Liquor. Pleconaril bewirkt wie andere hydrophobe Substanzen (z. B. WIN-Substanzen) eine Kapsidstabilisierung durch Interkalation im Kapsidprotein VP1 und dadurch eine Blockierung des viralen Uncoatings und/oder der Rezeptorerkennung.

Resistenz

Keine bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Gegenwärtig sind Infektionen mit Wildtyp-Poliovirus noch endemisch in Indien, Pakistan, Nigeria und Afghanistan. Vor Einführung der Vakzination kamen Poliovirus-Infektionen weltweit vor (in den gemäßigten Zonen vornehmlich im Sommer, in wärmeren Ländern das ganze Jahr über). Nichtgeimpfte Klein-

kinder sind wegen des fehlenden Immunschutzes Hauptausscheider. Nosokomiale Infektionen sind selten (► Ausbruchmanagement). Ungünstige hygienische und sozioökonomische Bedingungen erhöhen das Infektionsrisiko. Poliovirus-Infektionen laufen häufig gleichzeitig mit anderen Enterovirus-Infektionen ab (z. B. Coxsackie- und Echoviren), wobei die Virusreproduktion eines der Viren durch Interferenz unterdrückt sein kann. Dieses Phänomen erklärt das in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts beobachtete Paradoxon, dass vor Einführung der Polioimpfung mit Verbesserung der Hygiene klinisch manifeste Poliovirus-Infektionen verstärkt auftraten. Grund dafür war, dass Infektionen mit interferierenden Enteroviren bei verbesserten hygienischen Bedingungen seltener wurden. Vor Einführung der Polioimpfung traten Epidemien regelmäßig auf. 1988 wurden der WHO 35.251 Poliomyelitis-Fälle weltweit gemeldet. Durch die intensiven Impfprogramme der WHO, die eine globale Ausrottung der Poliomyelitis zu Beginn des 21. Jahrhunderts zum Ziel haben, konnte die Zahl der Poliomyelitis-Fälle weltweit stark reduziert werden. Ende 2009 wurden weltweit noch 1.604 Fälle gemeldet (bestätigte Poliovirus-Wildtyp-Infektionen). Durch die Impfprogramme stellt die Poliomyelitis in den westlichen Industrieländern kein Problem mehr dar, vorausgesetzt, es tritt keine Impfmüdigkeit auf und nicht immune Fernreisende schleppen kein *Poliovirus* ein (► Prävention / Impfstoffe). Im Juni 2002 wurde Europa durch die Weltgesundheitsorganisation als poliofreie Region deklariert. Vereinzelt Ausbrüche u. a. in den Niederlanden, Kanada und den USA traten vor 1993 in Enklaven religiöser Gruppen auf, die eine Vakzination ablehnen. Im Jahr 2009 wurde die Einschleppung der Poliomyelitis in 13 afrikanische Länder berichtet. Zehn Länder meldeten 82 Poliovirus Typ 1-Fälle und 3 Länder 15 Poliovirus-Typ 3-Fälle. Reisetätigkeit Ungeimpfter ist der Hauptgrund für die Einschleppung.

Wirtsbereich / Reservoir

Reservoir für das *Poliovirus* ist ausschließlich der Mensch. Ansonsten ist *Poliovirus* nur für Affen pathogen (experimentelle Infektionen, asymptomatisch wie beim Menschen; schlaffe Lähmung nur durch direkte Virusinokulation ins Gehirn oder Rückenmark). Nur adaptiertes *Poliovirus* kann sich in Mäusen vermehren. *In vitro* lässt sich *Poliovirus* auf diversen Zelllinien vom Mensch und Affen propagieren (► Diagnostik).

Risikogruppen

Poliovirus-Infektionen sind typischerweise Infektionen von nicht immunen Kleinkindern, weshalb die Poliomyelitis auch als Kinderlähmung bezeichnet wird. Klinisch manifeste Poliovirus-Infektionen sind bei männlichen Patienten häufiger als bei weiblichen (Verhältnis männlich: weiblich = 1,5–2,5:1). Weiterhin ist eine Paralyse bei Erwachsenen häufiger als bei Kin-

dem. Verstärkende Faktoren sind u. a. sehr niedriges und hohes Alter, Tonsillektomie, Behandlung mit Kortikosteroiden, Röntgenbestrahlung, Erschöpfung, Hypoxie, gleichzeitige andere Infektionserkrankungen (z. B. Erkältung) und chronische Unterernährung. Für das erhöhte Risiko nach Tonsillektomie wird postuliert, dass das Virus im Oropharynx direkt Zugang zu Nerven hat, die nach dem operativen Eingriff verletzt sind, sodass eine direkte Virusausbreitung im Gehirn mit bulbärer Paralyse die Folge ist.

Transmission / Vektoren

Poliovirus wird hauptsächlich fäkal-oral übertragen (► Abb. 3). Schon kurz nach Infektionsbeginn kommt es zu massiver Virusreproduktion in den Darmepithelien (Ausscheidung von 10^6 – 10^9 infektiösen Viren pro Gramm Stuhl; mehrere Wochen bis Monate). Die Poliovirus-Ausscheidung bei Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz kann über einen langen Zeitraum erfolgen. Deshalb sollen diese Personen keinesfalls mit OPV immunisiert werden. 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. Poliovirus-Übertragungen sind in Ländern mit niedrigem sozioökonomischem Status über kontaminiertes Abwasser besonders häufig.

Prävention / Impfstoffe

Es stehen zwei Vakzinen zur aktiven Impfung gegen Poliovirus zur Verfügung: Der formaldehydinaktivierte, intramuskulär applizierte Impfstoff nach Salk (inaktivierte Polio-Vakzine, IPV, 1954 eingeführt) und der Oralimpfstoff mit lebend-attenuierten Viren nach Sabin (orale Polio-Vakzine, OPV, 1962 eingeführt). Beide Impfstoffe sind trivalent (enthalten die 3 Serotypen). Während die IPV ausschließlich humorale Immunität ausbildet, induziert die OPV durch eine subklinische Infektion zusätzlich sekretorisches IgA. In sehr seltenen Fällen kann die OPV im Menschen durch Mutation Neurovirulenz erlangen. Das Risiko für die OPV ist jedoch als sehr gering einzustufen: Für die USA wurde ca. 1 Impfwischenfall (Vakzine-assoziierte paralytische Poliomyelitis, VAPP) pro 1,2 Millionen Impfdosen berichtet. Neurovirulente Revertanten betreffen hauptsächlich die attenuierten Impfstämme der Poliovirus Typen 2 und 3. Das Risiko einer Impfkontakt-Poliomyelitis (Infektion einer nicht immunen Kontaktperson durch eine Impfvirusvariante) liegt bei ca. 1:5 Millionen Impfdosen OPV.

In Deutschland wird nach einer Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) vom 21. Januar 1998 empfohlen, nur noch mit der IPV zu impfen. Bei einer dreimaligen IPV-Impfung wird empfohlen (Stand: Juli 2010): 1. Impfung im 2. Lebensmonat; 2. Impfung im 4. Lebensmonat; 3. Impfung im 11.–14. Lebensmonat.

Zwischen dem 9. und 17. Lebensjahr sollte eine Auffrischung mit einer IPV erfolgen, vorausgesetzt, die letzte Impfung mit IPV liegt länger als 10 Jahre zurück. Bei Polio-Ausbrüchen durch Wildviruseinschleppung wird eine Riegelungsimpfung mit OPV entsprechend den Anordnungen der Gesundheitsbehörden durchgeführt.

Zur Verhinderung einer Vakzine-assoziierten paralytischen Poliomyelitis (VAPP) gilt generell für alle Impfungen, die nicht eine Grundimmunisierung gegen Poliomyelitis erhalten haben, dass sie erst mit der IPV geimpft werden, bevor die OPV eingesetzt wird.

Ausbruchsmanagement

Zur Vermeidung von nosokomialen Infektionen sollen Poliovirus-Infizierte von anderen Patienten räumlich getrennt werden. Obwohl Poliovirus-Infizierte nicht hochkontagiös sind, wird die räumliche Trennung wegen der Folgen einer apparenten Infektion empfohlen. Klinisches Personal sollte ausschließlich mit der IPV geimpft werden, um eine Übertragung von Impfviren durch Schmierinfektion zu verhindern. Die aktuellen Maßnahmen zur hygienischen Händedesinfektion sind unbedingt einzuhalten.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz (§ 6 IfSG) sind namentlich der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an Poliomyelitis zu melden (als Verdacht gilt jede akute schlaffe Lähmung, außer wenn traumatisch bedingt). Nach § 7 IfSG ist der direkte oder indirekte Poliovirusnachweis, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich zu melden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Poliomyelitis und Enteroviren und Regionales Referenzlabor der WHO/EURO für Poliomyelitis, Dr. Sabine Diedrich, Robert Koch-Institut, Nordufer 20, D-13353 Berlin, Tel.: +49-(0)30-18754 2378, Fax: +49-(0)30-18754 2617, E-Mail: DiedrichS@rki.de; www.rki.de
- Statens Serum Institut, 5, Artillerivej, DK-2300 Kopenhagen S, Dänemark; Dr. Mette B. Kern, Tel.: +45-4829-9178, Fax: +45-4829-9179, E-Mail: ivdorders@ssi.dk; www.ssi.dk
- National Institute for Public Health and the Environment, RIVM - Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Dept. Virology, PO Box 1, NL 3720 BA Bilthoven, The Netherlands; www.rivm.nl

Web-Adressen

- Picornaviridae.com: www.picornaviridae.com
- Picornaviridae study group: www.picornastudygroup.com
- The big picture book of viruses: www.mirror-service.org/sites/www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html
- Genbank, National Institute of Health: www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/index.html
- Global Polio Eradication Initiative: www.polioeradication.org

Schlüsselliteratur

1. Melnick JL (1996) Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In: Fields BN, et al., Fields Virology, 5th edn. Lippincott - Raven, Philadelphia, vol 1, pp 655–712
2. Mertens Th, Haller O, Klenk H-D (Hrsg) (2004) Diagnostik und Therapie von Viruskrankheiten - Leitlinien der Gesellschaft für Virologie, 2. Aufl. Urban & Fischer, S 57–64
3. Racaniello VR, Picornaviridae (2007) The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM et al Fields Virology, , 5th edn. Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Vol 1, pp 795–838
4. Stanway G et al. (2005) Picornaviridae. In: Fauquet CM et al, Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Elsevier Academic Press, Amsterdam, 757–778
5. Zeichhardt H, Grunert, H-P (2003) Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses and enteroviruses 68–71. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM Infectious Diseases, 2nd edn. Elsevier Health Sciences, London, chapter 213, 1993–2006
6. Zeichhardt H, Grunert, H-P (2010) Picornaviren - Klinik, Diagnostik und Prävention. In: Doerr HW und Gerlich WH (Hrsg) Medizinische Virologie, 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart New York, Kapitel 42, S. 468-489

Polyarthritis, epidemische

- ▶ Alphaviren

Polycytella hominis

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

Polyomaviren

JENS VERHEYEN, HERBERT PFISTER

Erreger

Erregerspezies

BK-, JC-, KI-, Merkelcell- und WU-Polyomavirus (BKPyV, JCPyV, KIPyV, MCPyV und WUPyV)

Taxonomie

Familie der *Polyomaviridae*, Genus Polyomavirus zugeordnet. Die humanpathogenen Polyomaviren zeigen etwa 75 % Sequenzhomologie und tragen typ- und genuspezifische Epitope. Die natürliche Immunantwort ist weitgehend typspezifisch. Polyomaviren sind bei Säugetieren weit verbreitet. Das Affenvirus SV40 diente als wichtiges Modell in der Tumorstudiologie.

Historie

Polyomaviren der Maus und des Affen wurden in der Mitte des letzten Jahrhunderts entdeckt. JC- und BK-PyV wurden erstmals 1971 aus dem Gehirn eines Pa-

tienten mit progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) bzw. aus dem Urin eines Transplantatempfängers isoliert. KI-, MC- und WU-PyV wurden erst nach dem Jahr 2000 mittels molekularbiologischer Methoden identifiziert.

Morphologie

Die ikosaedrischen Kapside (Durchmesser 45 nm) bestehen aus drei viruskodierten Proteinen (VP1, VP2, VP3) und umhüllen ein doppelsträngiges DNA-Molekül, das mit den zellulären Histonen H2A, H2B, H3 und H4 einen chromatinähnlichen Komplex bildet. Die 72 pentameren Kapsomere bestehen jeweils aus fünf Molekülen VP1 und wahrscheinlich einem Molekül VP2 oder VP3.

Genom

Das ca. 4.700 bis 5.300 Basenpaare große Genom liegt zirkulär vor. Eine nicht kodierende Region (350–400 Nukleotide) enthält den Ursprungspunkt der bidirektionalen DNA-Replikation und Kontrollelemente der Transkription. Frühe und späte Gene werden auf unterschiedlichen DNA-Strängen kodiert und in der Kontrollregion beginnend in entgegengesetzter Richtung transkribiert. Unterschiedliches Spleißen der weitgehend überlappenden mRNA-Moleküle führt in der Frühphase des Replikationszyklus zu den Proteinen T und t, die wesentlich sind für die virale Replikation und Transkription sowie für die Zelltransformation. Die spät im Replikationszyklus transkribierten mRNAs kodieren für die Strukturproteine VP1–3 und das so genannte Agnoprotein, das eine Rolle bei der Virusreifung spielt. (Accession-Nummer JCPyV: J02226; BKPyV: J02038, KIPyV: EF127906, MCPyV: EU375803, WUPyV: EF444549).

Vermehrung

BKPyV repliziert in menschlichen Epithelzellen, wie embryonalen Nierenzellen, und humanen Fibroblasten. Zytopathogene Effekte treten oft erst nach einigen Wochen auf; der Nachweis von BKPyV T-Antigen erlaubt eine Diagnose in wenigen Tagen. JCPyV wächst am besten in Kulturen primärer fetaler menschlicher Gliazellen, die reich sind an Spongiblasten.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

BK- und JC-PyV dringen wahrscheinlich über den Respirationstrakt in den Körper ein, vermehren sich lokal und können nach der Ausbreitung über das Blut lebenslang persistieren (BKPyV: Niere; JCPyV: Niere, Knochenmark und ZNS). Im Falle von JCPyV werden Veränderungen in der Transkriptionskontrollregion der Genome und/oder des VP1 Proteins für den Gehirntropismus verantwortlich gemacht, der entscheidend sein könnte für die Entstehung einer PML. Es besteht aber keine exakte Korrelation zwischen viralen Mutationen und PML, sodass wahrscheinlich noch weitere Wirtsfaktoren hinzukommen. Der Nachweis

von MCPyV gelingt häufig in Hautabstrichen als Ausdruck einer asymptomatischen Persistenz. MCPyV wird auch in 80 % der seltenen Merkel-Zell-Karzinome gefunden. Die Fähigkeit der Polyomaviren bei abortiver Infektion Nagerzellen und bestimmte menschliche Zellen onkogen zu transformieren (MCPyV), könnte für die Induktion von Tumoren relevant sein. Eine ausbleibende Virusreplikation verhindert die Lyse der infizierten Zellen und die kontinuierliche Expression des T-Antigens könnte zur Zelltransformation beitragen, z. B. über die Interaktion mit den zellulären Tumorsuppressorproteinen p53 und pRb (Retinoblastom).

Erkrankungen

1. Akute BK-, JC-, KI- und WU-PyV-Infektion

Symptome

Primärinfektionen mit BKPyV und JCPyV verlaufen meist klinisch inapparent. Beide Infektionen können bei Kleinkindern zu milden Erkrankungen des oberen Respirationstraktes führen. KIPyV und WUPyV werden bei bis zu 5 % aller Kinder mit respiratorischen Symptomen nachgewiesen, jedoch häufig in Kombination mit anderen respiratorischen Viren (Adenoviren, Respiratory Syncytial Virus, Humanes Metapneumovirus), so dass die klinische Bedeutung der Infektion mit diesen Viren noch nicht abschließend geklärt ist. Vereinzelt konnten Fälle von Zystitiden bei anderweitig gesunden Kindern auf eine BKPyV-Primärinfektion zurückgeführt werden.

Pathophysiologie

Die zytolytische Virusreplikation in den Zielorganen ist ursächlich für die klinische Symptomatik verantwortlich.

Immunantwort

Infizierte Personen bilden spezifische Antikörper gegen Polyomaviren und erlangen eine T-Zell-vermittelte Immunität, so dass eine Reaktivierung bei immunkompetenten Personen verhindert wird.

Differenzialdiagnose

Andere Erkrankungen des oberen Respirationstraktes oder der Blase.

2. Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Inkubationszeit

Keine, Reaktivierung.

Leitsymptome

Neurologische Symptome

Symptome

Klinisch zeigen sich früh Sprach- und Sehstörungen sowie geistiger Verfall. Die Erkrankung schreitet in der Regel rasch voran, wobei es zu sensorischen Störungen,

Inkontinenz, Erblindung und Lähmungen kommen kann. Die in der Regel innerhalb eines Jahres tödlich verlaufende Erkrankung wird bei HIV positiven Patienten durch die antiretrovirale Therapie und bei Medikamenten-assoziiierter PML durch die Elimination des auslösenden Agens günstig beeinflusst.

Pathophysiologie

Reaktivierung von JCPyV kann PML verursachen, eine subakut verlaufende, demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems. Makroskopisch erkennt man im PML-Gehirn subkortikal in der weißen Gehirnschicht Herde mit fortgeschrittener Entmarkung und zentralen Nekrosen, umgeben von Zellen mit zytopathischen Merkmalen wie vergrößerte Nucleolen mit basophilen Einschlusskörpern. Entmarkungsherde können auch im Kleinhirn und im Hirnstamm auftreten. Diese sind Ausdruck der Infektion und Lyse der Oligodendrozyten des ZNS.

Immunantwort

Die nach akuter Infektion persistierenden Viren können jederzeit wieder in ein replikatives Stadium übergehen. Eine erneute Virusvermehrung kann vor allem bei einer längerfristig stark gestörten zellulären Immunität auftreten, z. B. bei HIV-Patienten, Patienten nach Nieren- oder Knochenmarkstransplantation oder unter immunmodulierender Therapie bei Erkrankungen mit Autoimmunpathogenese (Natalizumab/Efalizumab).

Differentialdiagnose

Lymphome des ZNS, Toxoplasmose und HIV-Enzephalitis.

3. Polyomavirus-assoziierte Nephropathie (PVAN)

Synonym(e)

Polyoma-assoziierte Nierenerkrankung.

Inkubationszeit

Keine, Reaktivierung.

Leitsymptome

Renale Dysfunktion.

Symptome

Schon vor dem Auftreten von klinischen Symptomen kann häufig eine BKPy-Virurie oder Virämie nachgewiesen werden. Mit fortschreitender Entzündung und Virusreplikation in den/der Niere(n) kommt es schließlich auch zum Kreatininanstieg sowie weiteren Zeichen der Niereninsuffizienz. Insbesondere bei nierentransplantierten Patienten kann es in Folge einer Abstoßungsreaktion zum Verlust der Spenderniere kommen.

Pathophysiologie

Die zytolytische Vermehrung des reaktivierten BK-

PyV führt zu einem stetigen Untergang von Nierentubuluszellen. Als zytopathischer Effekt kann in infizierten Zellen ein vergrößerter Nukleus mit basophilen Einschlüssen beobachtet werden. Die Infektion betrifft die gesamte Niere und geht mit entzündlichen Veränderungen einher, die denen einer akuten Abstoßungsreaktion gleichen.

Immunantwort

► PML (Erkrankung 2).

Differentialdiagnose

Akute zelluläre Abstoßungsreaktion.

4. Hämorrhagische Zystitis

Synonym(e)

Blutige Blasenentzündung.

Inkubationszeit

Keine, Reaktivierung.

Leitsymptome

Hämorrhagische Zystitis.

Symptome

Vor allem bei Knochenmarkstransplantat-Empfängern tritt zwei bis zwölf Wochen nach Transplantation eine hämorrhagische Blasenentzündung auf, die mehr als 7 Tage andauern kann und oft mit einer BKPy-Virurie einhergeht. Im Urin können Decoy-Zellen mit basophilen Einschlüssen in den Nukleolen nachgewiesen werden.

Pathophysiologie

Die Virusreplikation findet in erster Linie in den Epithelzellen der Blase statt, die dabei zerstört werden. Zusätzlich kommt es zu inflammatorischen Veränderungen des umliegenden Gewebes.

Immunantwort

► PML (Erkrankung 2).

Differenzialdiagnose

Polyomavirus infizierte Zellen im Urin können als Cytomegalovirus infizierte Zellen oder Krebszellen fehlinterpretiert werden. Andere Ursachen für eine hämorrhagische Zystitis können Adenovirusinfektionen sowie Medikamententoxizität sein.

5. Merkel-Zell Karzinom

Synonym(e)

Primär kutaner neuroendokriner Tumor.

Inkubationszeit

Keine, Reaktivierung.

Leitsymptome

Hauttumor.

Symptome

Der uncharakteristische rötlich-violette Tumor tritt teilweise mit sekundären Ulzerationen auf.

Pathophysiologie

Häufige und intensive Sonnenexposition sowie eine bestehende Immunsuppression (HIV-Infektion, Organtransplantation) sind wichtige Risikofaktoren für die Entstehung des seltenen Hauttumors. Integrierte MCPyV-DNA kann mit charakteristischen Veränderungen im viralen T-Antigen in einem Großteil der Merkelzellkarzinome nachgewiesen werden, so dass in diesen Fällen eine aktive Rolle bei der Tumorentstehung vermutet wird.

Immunantwort

► PML (Erkrankung 2).

Differenzialdiagnose

Andere Hauttumoren.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterial dienen Serum, Urin, und Liquor sowie Biopsiematerial.

Diagnostische Verfahren

Direkter Virusnachweis: Als Standardverfahren zum direkten Virusnachweis von Polyomaviren haben sich molekularbiologische Methoden (z. B. PCR) bewährt. Die Virusisolierung ist als Routineverfahren zu aufwändig. Die elektronenmikroskopische Darstellung von Viruspartikeln im Urin und in den Kernen von Oligodendrozyten bei PML ist möglich.

Serologie: Der Nachweis von viruspezifischen Antikörpern der Klasse IgM und IgG ist ohne Bedeutung wegen der hohen Durchseuchung und fehlender Titerbewegungen im Krankheitsverlauf.

Befund / Interpretation

Die Bedeutung des Virusnachweis ist abhängig von der klinischen Symptomatik. MCPyV kann in Hautabstrichen mittels PCR bei großen Teilen der Bevölkerung nachgewiesen werden, unabhängig von einer klinischen Symptomatik. Ebenfalls mittels PCR werden KIPyV und WUPyV in Rachenabstrichen von Kindern mit respiratorischen Erkrankungen in unterschiedlicher Häufigkeit nachgewiesen.

JCPyV und BKPyV werden regelmäßig im Urin asymptomatischer Patienten aufgrund der viralen Persistenz nach Primärinfektion nachgewiesen. Bei Nierentransplantierten kann eine BKPyV-Virurie von $> 10^7$ Kopien/ml oder Virämie von 10^4 Kopien/ml auf eine beginnende PVAN hinweisen. Bei Knochenmarkstransplantierten Patienten kann eine Viruslast von 10^9 Kopien/ml im Urin auf eine beginnende hämorrhagische Zystitis hinweisen. Der JCPyV-PCR-Nachweis im Liquor ist bei sympto-

matischen immunsupprimierten Patienten hoch spezifisch für das Vorliegen einer PML, jedoch kann dieser teilweise erst bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf positiv werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Bei Polyomavirus-induzierten Krankheitsbildern sollte, soweit möglich, eine immunsuppressive Therapie frühzeitig unterbrochen oder reduziert werden, da mit erfolgreicher Immunrestitution die Infektion wieder kontrolliert werden kann und sich Symptome zurückbilden können.

Eine allgemein anerkannte Chemotherapie bei Polyomavirusreaktivierung steht im Moment nicht zur Verfügung. Cidofovir, ein Nukleosidanalogen mit antiviraler Aktivität u. a. gegen Adenoviren und Herpesviren, hemmt in der Zellkultur die Replikation von Polyomaviren. Die ausgeprägte Nephrotoxizität ist jedoch häufig limitierend für den klinischen Einsatz. Kleine Studien konnten einen günstigen Einfluss einer angepassten Cidofovirtherapie auf den Verlauf einer PML, BKV-assoziierten Zystitis sowie PVAN demonstrieren.

Resistenz

Keine bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Primärinfektionen mit Polyomaviren erfolgen häufig in der Kindheit. Die Durchseuchungsrate von Erwachsenen für BKPyV, JCPyV und MCPyV liegen weltweit bei 100 %, 70 % und 80 %.

Wirtsbereich / Reservoir

JCPyV, BKPyV, KIPyV, MCPyV und WUPyV infizieren natürlicherweise nur den Menschen. Experimentelle Infektionen von Nagetieren und Neuweltprimaten mit JCPyV und BKPyV führen zu verschiedenen Tumoren.

Risikogruppen

Ernste klinische Symptome treten praktisch ausschließlich bei Patienten mit Grunderkrankungen, insbesondere Defekten der zellvermittelten Immunität auf.

Transmission / Vektoren

Die weite Verbreitung der Polyomaviren in der Bevölkerung spricht für eine effiziente Übertragung, die wahrscheinlich über den Respirationstrakt erfolgt. Die Viren werden häufig im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft klinisch inapparent reaktiviert und im Urin ausgeschieden. Polyomaviren sind resistent gegenüber Lipidlösungsmitteln und relativ resistent gegenüber Hitzeinaktivierung.

Prävention / Impfstoffe

Da Polyomavirusinfektionen bei immunkompetenten Menschen in der Regel inapparent oder zumindest harmlos verlaufen, wurden keine Präventionsstrategien entwickelt.

Ausbruchsmanagement

Es wurden keine besonderen Strategien zur Krankheitsvorbeugung und Kontrolle entwickelt.

Meldepflicht

Infektionen mit JCPyV, BKPyV, KIPyV, MCPyV und WUPyV stellen keine meldepflichtige Erkrankung dar.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Papillomaviren und Polyomaviren: Herr Prof. Dr. Dr. h.c. H. J. Pfister; Institut für Virologie, Uniklinik Köln, Fürst-Pückler-Straße 56, 50935 Köln Tel.: 0221 / 478-3900, ; FAX: 0221 / 478-3902, E-Mail: herbert.pfister@uk-koeln.de

Web-Adressen

- Polyomavirus Seite der University of Tulane: <http://www.tulane.edu/~dmsander/WWW/335/Papovaviruses.html>
- National Center of Biotechnology Information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- All the virology on the WWW: <http://www.virology.net>

Schlüsselliteratur

1. Imperiale MJ, Major EO (2007) Polyomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields Virology*, 5th edn. Walters Kluwer Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, Vol 2, pp 2263–2298
2. Jiang M, Abend JR, Johnson SE, Imperiale MJ (2009) The role of human polyomaviruses in human disease. *Virology* 384:266–273

Polyomavirus-assoziierte Nephropathie (PVAN)

- ▶ Polyomaviren

Pongola-Virus

- ▶ Bunyaviren

Pontiac-Fieber

- ▶ Legionella

Porphyria cutanea tarda

- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Porphyromonas

HEINRICH K. GEISS, ARNE C. RODLOFF

Erreger

Synonym(e)

Bacteroides-melaninogenicus-Gruppe.

Erregerspezies

P. asaccharolytica, *P. catoniae*, *P. endodontalis*, *P. gingivalis*, *P. somerae*, *P. uenonis* Primär tierpathogen: *P. cangingivalis*, *P. canoris*, *P. cansulci*, *P. circumdentaria*, *P. crevioricanis*, *P. gingivicanis*, *P. gulae*, *P. levii*, *P. macacae*

Taxonomie

Phylum: Bacteroidetes; Ordnung: Bacteroidales; Familie: Porphyromonadaceae; Genus: Porphyromonas

Historie

Schwarz pigmentierte Bacteroides-ähnliche Bakterien, wurden erstmals von Oliver und Wherry 1921 beschrieben und aufgrund der Annahme, dass dieses auf Blutagar gebildete Pigment Melanin sei, *Bacteroides melaninogenicus* benannt. Obwohl über 50 Jahre zahlreiche biochemisch heterogene Varianten beschrieben wurden, blieb es bei der einen Spezies mit verschiedenen Subspezies. Die nicht fermentierenden Unterarten wurden 1974 als *B. melaninogenicus* ssp. *asaccharolyticus* in Bergey's Manual geführt, allerdings kurz darauf in Speziesrang erhoben und schließlich 1988 durch Shah und Collins mit 3 Spezies als Genus Porphyromonas vorgeschlagen. Die beim Menschen *P. levii*-like-organisms (PLO) bezeichneten Arten wurden 2005 als *P. somerae*, die *P. endodontalis*-like-organisms (PELO) 2004 als *P. uenonis* klassifiziert.

Morphologie

Gramnegative, obligat anaerobe, nicht sporenbildende, unbewegliche Stäbchen oder kokkoide Stäbchen mit einer Größe von 0,5–0,8 µm × 1–3,5 µm, gelegentlich bis zu 6 µm lang

Genom

P. asaccharolytica L16490, *P. catoniae* X82823, *P. endodontalis* L16491, *P. gingivalis* AB035459, *P. somerae* AY968205, *P. uenonis* AY570514.

Vermehrung

Eine Vermehrung von Prevotella spp. findet ausschließlich unter anaeroben Bedingungen statt. Entsprechende Bedingungen finden sich auf Schleimhäuten von Mensch und Tier. *In vitro* bietet ein Gasgemisch aus 80 % N₂, 15 % CO₂ und 5 % H₂ eine hinreichende Atmosphäre. Aufgrund der begrenzten Energieausbeute der anaeroben Glykolyse ist die Generationszeit z. B. gegenüber Enterobacteriaceae verlängert.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Aufgrund der Tatsache, dass lediglich für *P. gingivalis* im Gegensatz zu *P. asaccharolytica* und *P. endodontalis* im Tierversuch generalisierte Infektionen mit hoher Letalität nachgewiesen werden konnten, beschränkten sich die Untersuchungen zu Virulenz- und Pathogenitätsfaktoren weitgehend auf diese Spezies. Bestimmte Fimbrien-Typen besitzen eine stärkere Fähigkeit zur Adhäsion an und Invasion in Epithelzellen, während die so genannten Minor-Fimbrien verantwortlich sind für die Induktion der Cytokin-Produktion. Untersuchungen liegen für *P. gingivalis* in Zusammenhang mit Periodontitis vor. Hierbei spielen proteolytische Enzyme (z. B. Dipeptidyl-Transferase IV) und Fimbrien (FimA Typ II) eine besondere Rolle.

Erkrankungen

1. Parodontitis

Synonym(e)

Periodontitis.

Inkubationszeit

Unspezifisch.

Symptome

Die Parodontitis ist gekennzeichnet durch die Ausbildung von entzündlichen Veränderungen des Zahnhalteapparates. Es kommt zur Taschenbildung, Gingivaregredienz und schließlich zur Zahnlockerung und zum Zahnverlust.

Pathophysiologie

Ursächlich für die Entzündungsreaktion ist die Ausbildung eines Zahn-adhärenenten Biofilms, der von einer Mischflora aus verschiedenen Bakterienspezies gebildet wird. Dabei spielen die Spezies des so genannten Roten Komplex (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* und *Tannerella forsythesis* und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) eine herausragende Rolle. Die getriggerte Entzündung führt zum Untergang von Weichgewebe und zur Aktivierung von Osteoklasten.

Immunantwort

Eine bleibende Immunität nach Infektion entsteht nicht.

2. Eitrige/septische Infektionen

P. asaccharolytica wurde bei einer Vielzahl von Infektionen aus Blut, Amnionflüssigkeit, Nabelschnurblut, Empyemen, peritonealen und pelvinen Abszessen, Endometritis und Wunden isoliert. Meistens handelte es sich hier allerdings um Mischinfektionen ähnlich wie bei den Bacteroides-Arten. *P. gingivalis* wurde auch verschiedentlich im Material von extraoralen Infektionen (Appendizitis und Peritonitis) nachgewiesen. Porphyromonas spp. tierischen Ursprunges können in Zusammenhang mit Tierbissverletzungen beim Menschen isoliert werden. *P. somerae* wurde bei chroni-

schen Haut-/Weichteilinfektionen bei Diabetikern, Osteomyelitis oder Hirnabszessen, *P. uenonis* aus intraabdominellen Abszessen isoliert.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Porphyromonas spp können in Blutkulturen nachgewiesen werden. Untersuchungsmaterialien, die mit physiologischer Standortflora kontaminiert sind (z. B. Sputum, Vaginal-, CK-Abstrich) sind ungeeignet. Biopate und Aspirate müssen ggf. auf, während (weniger geeignete) Abstriche in Transportmedien ins Labor verbracht werden, um die toxische Wirkung des Luftsauerstoffs zu minimieren.

Diagnostische Verfahren

Die Anzucht und Isolierung aus menschlichem Material erfolgt unter strikt anaeroben Bedingungen. Feste Kulturmedien sollten für gute Wachstumsergebnisse bluthaltig (Kaninchen, Pferd, Schaf) und mit Hämin und Vitamin K₁ supplementiert sein (Brucella-Agar, Columbia-Agar, Schädler-Agar). Mit Glukose, Proteosepton, NaCl (0,5 %), Cystein, Hämin und Vitamin K angereicherte Flüssigmedien erlauben ebenfalls eine Anzucht von Porphyromonas spp. Die Kolonien auf Oberflächenkulturen sind glatt, gelegentlich rau, glänzend, konvex und nehmen nach Bebrütung von 6–10 Tagen vom Rande her eine schwarze Verfärbung an, die durch die Produktion von Protohämin hervorgerufen wird. Alle Arten – mit Ausnahme von *P. somerae* – sind indolpositiv, Nitrat wird nicht zu Nitrit reduziert, ebenso werden Stärke und Äskulin nicht hydrolysiert. Die Hauptfermentationsprodukte sind n-Butyrat und Azetat, in geringerem Umfang Propionat, Isobutyrat und Isovalerat. Das typische Enzymmuster entspricht dem von Prevotella, d. h. es sind sowohl Malat- und Glutamatdehydrogenase vorhanden, während Glukose-6-phosphat- und Phosphogluconatdehydrogenase fehlen. Geringe proteolytische Aktivität. Eine Identifizierung mittels MALDI-TOF ist möglich.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von Porphyromonas spp. ist bei entsprechenden klinischen Infektzeichen als relevant zu bewerten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Antibiotikaempfindlichkeit ist vergleichbar mit der von Prevotella spp. mit guter Sensitivität gegenüber Metronidazol, Clindamycin, Penemen, Tigecyclin sowie allen β -Laktam/ β -Laktamase-Inhibitor-Kombinationen. Humane *P. gingivalis*-Isolate sind meist auch sensibel gegenüber Penicillin, während die von Tieren stammenden Arten in 20–25 % β -Laktamase-positiv sind.

Resistenz

Natürliche Resistenz gegenüber Aminoglykosiden und Colistin

Epidemiologie

Verbreitung

Ubiquitär.

Wirtsbereich / Reservoir

Porphyromonas-Arten werden, außer beim Menschen, bei einer Vielzahl von Tierspezies (Katzen, Hunde, Affen, Jaguare, Pferde, Schweine, Meerschweinchen und weiteren Herbivoren) nachgewiesen, wobei eine Reihe dieser Keimarten noch nicht genau taxonomisch eingeordnet sind. Während *P. endodontalis* und *P. gingivalis* fast ausschließlich bei Menschen mit Gingivitis bzw. Endodontitis im Subgingival- und Zahnwurzelbereich nachweisbar sind, kann *P. assacharolyticus* auch beim Gesunden in vielen anderen Körperregionen, wie Gehörgang, Gastrointestinaltrakt, Zervix und Genitale nachgewiesen werden. Das natürliche Reservoir von *P. somerae* und *P. uenonis* ist der Gastrointestinaltrakt. *P. endodontalis* und *P. gingivalis* kommen erst nach Ausbildung der permanenten Zähne in der Mundhöhle vor, wobei sie beim Gesunden aufgrund der sehr geringen Keimzahl selten nachweisbar sind.

Risikogruppen

Für Parodontitis:

- Schlechte Mundhygiene mit Zahnbelag (Plaque) und Zahnstein
- Genetische Prädisposition
- Tabakkonsum
- Diabetes mellitus
- Bruxismus (zumeist stressbedingtes Zähneknirschen)
- Ungünstig lokalisierte Piercings im Mundraum (Lippe, Lippenbändchen, Zunge)

Transmission / Vektoren

Die meisten Porphyromonas-assoziierten Infektionen im Oropharynx sind endogenen Ursprungs, wobei die Übertragung bestimmter pathogener Fimbrien-Typen bei Partnern beschrieben ist. Die beim Tier vorkommenden Arten können durch Bissverletzungen auf den Menschen übertragen werden und Abszesse verursachen

Prävention / Impfstoffe

Mund/Zahnhygiene.

Ausbruchmanagement

Nicht relevant.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektions-epidemiologie des Universitätsklinikums Leipzig, Liebigstr. 21, 04103 Leipzig, Tel. 0341 97 15 200

Schlüsselliteratur

1. Brook I (2008) Anaerobic Infections, Informa Healthcare, New York, London
2. Jousimies-Somer H, Summanen P (2002) Recent taxonomic changes and terminology update of clinically significant anaerobic gram-negative bacteria. Clin Infect Dis 35 (Suppl 1):17–21
3. Paster BJ, Dewhirst FE, Olsen I, Fraser GJ (1994) Phylogeny of Bacteroides, Prevotella, and Porphyromonas spp. and related bacteria. J Bacteriol 176:725–732
4. Shah HN (1991) The genus Bacteroides and related taxa. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer K-H (Hrsg) The Prokaryotes, 2. Aufl. Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg
5. Shah HN, Collins DM (1990) Prevotella, a new genus to include Bacteroides melaninogenicus and related species formerly classified in the genus Bacteroides. J Clin Microbiol 40:205–208

Posadas-Wernicke-Krankheit

- ▶ Coccidioides immitis

Postpolio-Syndrom

- ▶ Polioviren

Posttransfusionshepatitis

- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Posttransplantationshepatitis

- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Powassan-Virus (POW-V)

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Praruschbrand-„Bazillus“

- ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe

Prevotella

HEINRICH K. GEISS, ARNE C. RODLOFF

Erreger

Synonym(e)

Bacteroides-melaninogenicus-oralis-Gruppe.

Erregerspezies

P. baroniae, *P. bergensis*, *P. bivia*, *P. buccae*, *P. buccalis*, *P. corporis*, *P. dentalis*, *P. denticola*, *P. disiens*, *P. enoeca*, *P. heparinolytica*, *P. intermedia*, *P. loescheii*, *P. marshii*, *P. melaninogenica*, *P. multiformis*, *P. multisaccharivorax*, *P. nigrescens*, *P. oralis*, *P. oris*, *P. oulorum*, *P. pallens*, *P. salivae*, *P. shahii*, *P. tanneriae*, *P. veroralis*, *P. zoogoleoformans*

Nur tierpathogen: *P. albensis*, *P. brevis*, *P. bryantii*, *P. ruminicola*

Taxonomie

Phylum: Bacteroidetes; Ordnung: Bacteroidales; Familie: Prevotellaceae; Genus: Prevotella

Historie

Ursprünglich als Untergruppe *B. melaninogenicus-oralis* Teil der *Bacteroides*-Gruppe, wurden ein Teil der o. g. Spezies 1990 von Shah und Collins in die neue Gattung *Prevotella* überführt (ggf. Historie *Bacteroides*). In den letzten Jahren sind aufgrund der Weiterentwicklung molekularbiologischer Verfahren eine Reihe neuer Arten beschrieben worden und es ist damit zu rechnen, dass noch weitere Spezies hinzukommen werden. (Die Spezies *P. massiliensis*, die von einem Patienten mit lang andauernder Intensivtherapie nach Polytrauma in der Blutkultur isoliert worden war, ist noch nicht valide publiziert.)

Morphologie

Strikt anaerobe, gramnegative, nicht sporenbildende, unbewegliche, pleomorphe Stäbchen mit einer Größe von 0,5–0,7 µm × 1–5 µm, filamentöse Formen können eine Länge bis zu 15 µm erreichen.

Genom

GenBank/EMBL/DDBJ Accession-Nummern der 16S rRNA Gensequenzen: *P. marshii* AF481227, *P. baroniae* AY840553, *P. loescheii* AY836508, *P. oralis* AY323522, *P. denticola* AY323524, *P. melaninogenica* AY323525, *P. veroralis* AY836507, *P. bergensis* AY350613, *P. dentalis* X81876, *P. bivia* L16475, *P. buccae* L16478, *P. buccalis* L16476, *P. corporis* L16465, *P. disiens* L16483, *P. enoeca* AJ005635, *P. heparinolytica* L16487, *P. intermedia* L16468, *P. multiformis* AB182486, *P. multisaccharivorax* AB200414, *P. nigrescens* L16471, *P. oris* L16474, *P. oulorum* L16472, *P. pallens* Y13105, *P. salivae* AB108826, *P. shahii* AB108825, *P. tanneriae* AJ005634, *P. zoogoleoformans* L16488.

Vermehrung

Eine Vermehrung von *Prevotella* spp. findet ausschließlich unter anaeroben Bedingungen statt. Entsprechende Bedingungen finden sich auf Schleimhäuten von Mensch und Tier. In vitro bietet ein Gasgemisch aus 80 % N₂, 15 % CO₂ und 5 % H₂ eine hinreichende Atmosphäre. Aufgrund der begrenzten Energieausbeute der anaeroben Glykolyse ist die Generationszeit z. B. gegenüber Enterobacteriaceae verlängert.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Bislang liegen zu spezifischen Virulenzfaktoren von *Prevotella* spp. nur sehr wenige Untersuchungen vor, sie dürften aber den bekannten Faktoren der Bacteroides-Gruppe, wie extrazelluläre Polysaccharidkapsel, outer membrane proteins (OMP) und Lipopolysaccharide mit Endotoxinaktivität entsprechen. Bei *P. buccae* ist als spezielle Adhäsionsstruktur bzw. als äußere Schutzschicht ein so genanntes S-Layer, das aus Proteinen und Glykoproteinen aufgebaut ist, beschrieben. Weiterhin ist bei verschiedenen *Prevotella*- und Porphyromonas-Arten eine IgA1-Protease, der eine Funktion bei der Invasion IgA-tragender Schleimhäute zugeordnet wird, nachgewiesen. Zusammen mit *F. nucleatum* scheint *P. intermedia* eine besondere pathophysiologische Bedeutung bei der Entstehung der akuten eitrigen A-Streptokokken bedingten Pharyngotonsillitis und der akuten eitrigen Tonsillitis im Kindesalter zu spielen.

Erkrankungen

1. Parodontitis

Synonym(e)

Periodontitis.

Inkubationszeit

Unspezifisch.

Symptome

Die Parodontitis ist gekennzeichnet durch die Ausbildung von entzündlichen Veränderungen des Zahnhalteapparates. Es kommt zur Taschenbildung, Gingivaregredienz und schließlich zur Zahnlockerung und zum Zahnverlust.

Pathophysiologie

Ursächlich für die Entzündungsreaktion ist die Ausbildung eines Zahn-adhärenten Biofilms, der von einer Mischflora aus verschiedenen Bakterienspezies gebildet wird. Dabei spielen die Spezies des so genannten Roten Komplex (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* und *Tannerella forsythensis* und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) eine herausragende Rolle. Die getriggerte Entzündung führt zum Untergang von Weichgewebe und zur Aktivierung von Osteoklasten.

Immunantwort

Eine bleibende Immunität nach Infektion entsteht nicht.

2. Aspirationspneumonie/Lungenabszess

Synonym(e)

Inkubationszeit

Unspezifisch.

Symptome

► Pneumonie

Pathophysiologie

Prevotella spp. gehören zur physiologischen Flora des Oropharynx und wird regelmäßig bei Aspirationspneumonien und Lungenabszessen als Teil des Erregerkonsortiums nachgewiesen.

Immunantwort

Eine bleibende Immunität nach Infektion entsteht nicht.

3. Endometritis/Adnexitis

Inkubationszeit

Unspezifisch.

► Adnexitis

Pathophysiologie

Die Kommensalen des weiblichen Urogenitaltraktes *P. bivia* und *P. disiens* sind mögliche alleinige oder Mitverursacher von Endometritis und Adnexitis.

Immunantwort

Eine bleibende Immunität nach Infektion entsteht nicht.

Differenzialdiagnose

Infektionen durch Gonokokken, Chlamydien, Ureaplasmen und andere Erreger

4. Eitrige/septische Infektionen

Verschiedene *Prevotella*-Arten sind weiterhin als Erreger von Sepsis, bei ödematöser nekrotisierender Faszitis sowie *P. intermedia* in Zusammenhang mit Katheter-assoziierten oberflächlichen, eitrigem Thrombophlebitiden beschrieben.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Prevotella spp. können in Blutkulturen nachgewiesen werden. Untersuchungsmaterialien, die mit physiologischer Standortflora kontaminiert sind (z. B. Sputum, Vaginal-, CK-Abstrich) sind ungeeignet. Bioplate und Aspirate müssen ggf. auf, während (weniger geeignete) Abstriche in Transportmedien ins Labor verbracht werden, um die toxische Wirkung des Luftsauerstoffs zu minimieren.

Diagnostische Verfahren

Die Anzucht und Isolierung aus menschlichem Material erfolgt unter strikt anaeroben Bedingungen. Feste Kulturmedien sollten für gute Wachstumsergebnisse bluthaltig (Kaninchen, Pferd, Schaf) und mit Hämin und Vitamin K₁ supplementiert sein (Brucella-Agar, Columbia-Agar, Schädler-Agar). Mit Glukose, Proteosepepton, NaCl (0,5 %), Cystein, Hämin und Vitamin K angereicherte Flüssigmedien erlauben ebenfalls eine Anzucht von Prevotella spp. Die Differenzierung der einzelnen Spezies erfolgt durch Kombination biochemischer und chemischer Tests (Gaschromatographie der Säuremetaboliten). Eine ausreichend gute Speziesidentifizierung kann mit kommerziellen miniaturisierten Testsystemen erfolgen. Bacteroides spp. sind charakterisiert durch folgende Kriterien:

Biochemische Identifizierung: strikt saccharolytisch mit Produktion von Azetat, Propionat, Laktat und teilweise Succinat. Differenzierung anhand der Säurebildung aus unterschiedlichen Zuckern, Äskulin- und Gelatinehydrolyse, H₂S-Bildung und Nitratreduktion. Eine Identifizierung mittels MALDI-TOF ist möglich.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von Prevotella spp. ist bei entsprechenden klinischen Infektzeichen als relevant zu bewerten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Antibiotika-Empfindlichkeit entspricht weitgehend der der Gattung Bacteroides. Wirksam sind meist Metronidazol, Penem, Clindamycin, Cefoxitin, Tigecyclin und alle β -Laktam/ β -Laktamase-Inhibitor-Kombinationen. Bei genaueren Untersuchungen stellte man fest, dass wahrscheinlich alle *P. melaninogenica*-Stämme β -Laktamase bilden, ohne dass der genaue Anteil an penicillinresistenten Stämmen bestimmt werden konnte. Bei den Makroliden zeichnen sich die neueren Substanzen gegenüber dem herkömmlichen Erythromycin durch eine etwas bessere Wirksamkeit aus. Fluorochinolone sind inklusive der modernen Substanzen (z. B. Moxifloxacin) in der Regel nur schlecht wirksam.

Interessant ist die gerade im zahnärztlichen Bereich bedeutsame Behandlung mit lokal wirksamen Substanzen. So zeigen bestimmte ätherische Öle (Teebaumöl, Pfefferminzöl) eine deutliche antibakterielle Aktivität gegen diese oralen Bakterien.

Resistenz

Natürlicher Resistenz gegen Aminoglykoside und Colistin.

Epidemiologie

Verbreitung

Ubiquitär.

Wirtsbereich / Reservoir

Mit Ausnahme von *P. ruminicola*, dessen natürlicher Standort der Intestinaltrakt von Wiederkäuern ist, sowie *P. bivia* und *P. disiens*, die im weiblichen Urogenitaltrakt nachgewiesen werden, sind die übrigen Prevotella-Arten bislang ausschließlich im Oropharyngealbereich des Menschen isoliert worden. Die Besiedelung findet bereits beim Neugeborenen statt und ist beim Gesunden lebenslang in weitgehend gleichbleibender Keimzahl vorhanden. Einige Beobachtungen scheinen darauf hinzuweisen, dass *P. nigrescens* eher in der Mundhöhle des Gesunden nachzuweisen ist, während *P. intermedia* überwiegend bei Patienten mit Periodontalerkrankungen vorkommt.

Risikogruppen

Für Parodontitis:

- Schlechte Mundhygiene mit Zahnbelag (Plaques) und Zahnstein
- Genetische Prädisposition
- Tabakkonsum
- Diabetes mellitus
- Bruxismus (zumeist stressbedingtes Zähneknirschen)
- Ungünstig lokalisierte Piercings im Mundraum (Lippe, Lippenbändchen, Zunge)

Transmission / Vektoren

Bei Parodontitis sind insbesondere familiäre Übertragungen bekannt.

Prävention / Impfstoffe

Mund/Zahnhygiene.

Ausbruchmanagement

Nicht relevant.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektions-epidemiologie des Universitätsklinikums Leipzig, Liebigstr. 21, 04103 Leipzig, Tel. 0341 97 15 200

Schlüsselliteratur

1. Brook I (2008) Anaerobic Infections, Informa Healthcare, New York, London
2. Jousimies-Somer H, Summanen P (2002) Recent taxonomic changes and terminology update of clinically significant anaerobic gram-negative bacteria. Clin Infect Dis 35 (Suppl 1):17–21
3. Paster BJ, Dewhirst FE, Olsen I, Fraser GJ (1994) Phylogeny of Bacteroides, Prevotella, and Porphyromonas spp. and related bacteria. J Bacteriol 176:725–732
4. Shah HN (1991) The genus Bacteroides and related taxa. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer K-H (Hrsg) The Prokaryotes, 2. Aufl. Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg

5. Shah HN, Collins DM (1990) *Prevotella*, a new genus to include *Bacteroides melaninogenicus* and related species formerly classified in the genus *Bacteroides*. *J Clin Microbiol* 40:205–208

Primäre Amöbenmeningoenzephalitis (PAM bzw. PAME)

- Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamoeben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)

Primäres Ergusslymphom

- Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

Primary Effusion-Lymphom (PEL)

- Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

Primaten Foamy Virus (PFV)

- Humanes Spumaretrovirus (HSRV)

Prione

SANDRA MÜLLER-KREBS

Erreger

Synonym(e)

Scrapie-Erreger (PrP^{Sc}), Erreger/Agens der transmissiblen spongiformen Enzephalopathien (TSE)

Erregerspezies

PrP^{Sc} kommt in fast allen Säugetier-Spezies, im Fisch und Hefen vor (experimentell und/oder natürlich).

Taxonomie

Eine Einteilung entsprechend einer klassischen Taxonomie ist bisher nicht vorgenommen worden. Bei den humanen TSE wird unterschieden zwischen:

- Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJD) und Variante (vCJD)
- Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)
- Fatale familiäre Insomnie (FFI)
- Kuru

Die Bezeichnungen für animale TSE beziehen sich immer auf die Spezies, wie z. B. BSE (Bovine Spongiforme Enzephalopathie).

Historie

Im Jahr 1752 wurde erstmals eine Erkrankung des Schafes beschrieben, die aufgrund des ständigen Krat-

zens und Schabens der Tiere (engl.: to scrape) Scrapie genannt wurde. Weiterhin wurde eine Anzahl langsam verlaufender degenerativer Krankheiten des Zentralnervensystems des Menschen beschrieben, die große Ähnlichkeiten miteinander aufwiesen. Dazu gehören CJD, GSS, FFI und Kuru. Erstmals konnte 1932 die Übertragbarkeit von Scrapie von Schaf zu Schaf und 1957 die von Mensch zu Mensch (Kuru) nachgewiesen werden. In den 60er Jahren stellte man die Ähnlichkeit dieser Krankheiten fest. Daher wurden diese Krankheitsbilder als übertragbare, schwammartige Enzephalopathien (TSE) bezeichnet.

Mit der von Stanley Prusiner 1982 veröffentlichten „Prionhypothese“ wurde ein nukleinsäurefreies infektiöses Agens, was weitestgehend aus einem Protein besteht, als Ursache der TSE postuliert. 1986 wurde erstmals BSE beschrieben. Ursache war die Verfütterung von aufgearbeiteten Schlachtabfällen, in denen sich Überreste prionifizierter Tiere befanden. 1995/96 trat erstmals in Großbritannien vCJD auf, die in ursächlichen Zusammenhang mit der Übertragung von BSE gebracht werden konnte.

Morphologie

Die kleinste Form der infektiösen Einheit ist nicht bekannt. Nach experimenteller Aufreinigung von PrP^{Sc} aus infizierten Gehirnen ist eine Fibrillenform elektronenmikroskopisch darstellbar.

Genom

Der kausale Erreger sämtlicher TSE-Erkrankungen ist das PrP^{Sc}, welches auf einem wirtseigenen Vorläufer-Prion-Protein (PrP^C) beruht. Dieses Protein wird konstitutiv transkribiert und translatiert, ohne dass eine TSE auftritt; es besteht beim Menschen aus 253 Aminosäuren (AS) und wird durch das Prion-Protein-Gen (PRNP) kodiert. Es sind jeweils eine oder mehrere Mutationen bekannt, die zu familiärer CJD, GSS oder FFI führen. Am Codon 129 besteht ein Methionin/Valin-Polymorphismus, der für den Krankheitsausbruch und -verlauf mitentscheidend ist.

Gene Bank Zugangs-Nummern für verschiedene PrPs: Maus-PrP: M13685; Humanes PrP: M13899; Rinder-PrP: X55882; Schaf-PrP: D38179.

Vermehrung

Die Umfaltung von PrP^C nach PrP^{Sc} gilt als ursächlich für den Krankheitsverlauf. Es ist davon auszugehen, dass die Umwandlung der Konformation der entscheidende Mechanismus ist: α -helikales PrP^C wird in PrP^{Sc} umgewandelt, das vor allem eine β -Faltblatt-Konformation besitzt.

Pathogenität/Virulenz/Antigenvariabilität

PrP^{Sc} kommt ohne Nukleinsäure aus, gibt seine Infektiosität nur durch Proteine weiter und hat besondere biochemische Eigenschaften wie z. B. Unlöslichkeit, Aggregation bis hin zu Amyloid, Infektiosität und Resistenz gegen Proteasen. Die genetischen Formen

beim Menschen korrelieren mit definierten Mutationen im PrP^C Gen. Die Umwandlung der normalen, zellulären, α -helikalen PrP Isoform in die β -Faltblatt-Konformation von PrP^{Sc} erfolgt auf post-translationalem Weg und gilt als entscheidender Schritt der Krankheitsentstehung. Bei der infektiös erworbenen Form ist es der direkte Kontakt von PrP^{Sc} und PrP^C der Empfängerzelle, bei welchem PrP^C dann in Anwesenheit von Prionen in PrP^{Sc} autokaskadenartig umgewandelt wird.

Erkrankung

Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSE)

Synonym(e)

Prion-Erkrankungen.

Inkubationszeit

Bei den humanen Formen der TSE ergeben sich unterschiedliche Inkubationszeiträume bzw. Altersmanifestationen (unten).

Leitsymptome

Zerebrale Ausfälle.

Symptome

Die humanen TSE-Erkrankungen können sowohl idiopathisch, erworben als auch hereditär sein. Damit stellen die TSE eine einzigartige Erkrankungsform dar. Zu den einzelnen Formen gehören:

- idiopathisch
 - sporadische CJD
- erworben
 - Kuru
 - iatrogene CJD
 - vCJD
- hereditär
- familiäre CJD
- GSS
- FFI

CJD (hereditäre, iatrogene und idiopathische Form)

Die Krankheit beginnt in der Regel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Von den ersten Erscheinungen bis zum tödlichen Ende vergehen im Allgemeinen nur wenige Monate, selten Jahre (genetische Formen). Zu den oft ersten Symptomen gehören psychische Auffälligkeit nach Art einer Wesensänderung mit Gereiztheit, Gleichgültigkeit, depressiver Verstimmung oder auch paranoiden Zügen; es folgen komplette Gedächtnis- und Merkfähigkeitsausfälle, ferner Kritiklosigkeit und schließlich Orientierungsstörungen. Eine Aphasie, Agnosie, Apraxie, sowie Tremor können das Leistungsniveau zusätzlich senken. Nahezu immer treten Myoklonien auf. Die terminale Phase ist durch tiefgreifende Demenz, Dezerebration, Bewegungsunfähigkeit und Einschränkung auf die vegetativen Funk-

tionen charakterisiert. Schließlich tritt bei den Patienten ein Greif- und Saugreflex auf.

Generell werden drei Hauptdifferenzierungen aufgrund der Symptomatik vorgenommen:

- Brownell-Oppenheimer-Variante (prominente zerebelläre Läsionsmale)
- Heidenhain-Variante (Sehstörungen und weitere Läsionszeichen der Hinterhauptlappen)
- Amyotrophische Variante (Pyramidenbahn- und Denervationszeichen)

GSS

Es handelt sich hierbei um eine seltene, hereditäre, autosomal-dominante spinozerebelläre Degeneration. Die Patienten entwickeln in der Lebensmitte Symptome einer progredienten zerebellären Dysfunktion, die durch Koordinationsstörungen und zunehmende Gangstörung deutlich wird. Im Unterschied zur CJD sind Demenz und Myoklonien nicht oder nur gering ausgeprägt. Molekulargenetische Untersuchungen der Familien mit GSS ergaben regelmäßig Mutationen des PrP-Genes.

FFI

FFI ist eine rasch progrediente autosomal-dominante Erkrankung mit einer Lebenserwartung von sechs bis 36 Monaten nach Diagnosestellung. Diese Erkrankung des mittleren oder späteren Lebensalters zeichnet sich durch nicht zu beeinflussende Insomnie aus. Störungen des motorischen Systems einschließlich Myoklonie, Tremor, Ataxie, Hyperreflexivität und Spastik sind charakteristisch. Die Demenz ist nicht vorherrschend. Im PrP-Gen findet sich eine N-zu-D-Mutation im Kodon 178 (mit V im gleichalleligen Kodon 129).

Kuru

Im Hochland von Papua-Neuguinea wurde beim Fore-Stamm eine als Kuru bezeichnete Nervenkrankheit angetroffen. Die Erkrankung beginnt mit zerebellären Koordinationsstörungen, vor allem mit Gangunsicherheit und Dysarthrie. Ein feiner Tremor, (Kuru = Zittern in der Fore-Sprache), extrapyramidale Hyperkinesien, sowie Aktionsmyoklonie sind neurologische Leitsymptome. Die Kranken sterben meistens schon gegen Ende des ersten Jahres nach Einsetzen der Symptome.

vCJD

Typischerweise stehen zu Beginn der Erkrankung ausgeprägte psychiatrische Symptome im Vordergrund. Es sind überwiegend jüngere Menschen betroffen, der klinische Verlauf ist deutlich prolongiert (1–2 Jahre); Ataxie und nicht Demenz steht im Vordergrund. Es findet sich ein genetischer Suszeptibilitäts-Faktor in Form von Homozygotität für Methionin am Kodon 129. Bei allen Patienten wurden typische floride Plaques gefunden, die bei klassischer CJD in der Regel fehlen.

Pathophysiologie

CJD: Im Gehirn finden sich bei der neuropathologischen Begutachtung spongiose Veränderungen, eine astrozytäre Gliose und unter Umständen bestimmte Ablagerungen wie Amyloid und floride Plaques.

GSS: Histopathologisch besteht die übliche spongiforme Degeneration der Neurone, mit einer ausgeprägten Fasergliose im Bereich des Kleinhirns, der Großhirnrinde und des Stammhirns; das Vorkommen von Amyloid-Plaques ist ein prominentes Merkmal.

FFI: Eine Vielzahl pathologischer endokriner Veränderungen können vorkommen, beispielsweise ein Verlust der zirkadianen Schwankungen der Melatonin-, Prolaktin- und Wachstumshormon-Sekretion, eine verminderte ACTH-Ausschüttung und eine erhöhte Kortisolsekretion. Histopathologisch sind eine Atrophie und Gliose spezifischer Thalamuskern, der Kleinhirnrinde und der unteren Olive typisch.

Kuru: Makroskopisch ist eine prominente Kleinhirnatrophie feststellbar. Mikroskopisch ist der Untergang der Purkinje- und Körnerzellen mit starker Proliferation der Bergmann-Glia auffällig. Es finden sich Kuru-Plaques mit Amyloidablagerungen im Zentrum, das von einem helleren granulären oder fibrillären Ring umgeben ist. Die Vakuolisierung in der Kleinhirnrinde ist nicht besonders ausgeprägt.

Immunantwort

Charakteristischerweise fehlen bei Prion-Erkrankungen entzündliche Veränderungen zellulärer oder humoraler Art vollständig. Das Immunsystem ist aber entscheidend an der Weiterleitung der Erkrankung im befallenen Organismus beteiligt.

Differenzialdiagnose

Folgende Differenzialdiagnosen werden bei CJD abgeklärt: Morbus Pick, Morbus Alzheimer, Chorea Huntington, Parkinson-Demenz-Komplex, Amytrophe Lateralsklerose, Chronische (Meningo) Enzephalitiden, AIDS-Demenz-Komplex, nonkonvulsiver Status epilepticus, hypoxämische Hirnschädigung, Wernicke-Korsakow-Syndrom, hepatische Enzephalopathie, Hypothyreose, diffuse zerebrale Sklerose.

Klinisch wahrscheinliche CJD-Diagnose:

- periodische Sharp-wave-Komplexe (PSWC) im EEG (obligat)
- progressive Demenz
- Verlauf kürzer als zwei Jahre (obligat)
- zwei von vier klinischen Symptomen
 - Myoklonien
 - visuelle oder zerebelläre Symptome
 - pyramidale oder extrapyramidale Symptome
 - Akinetischer Mutismus

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Nach den bisher geltenden Kriterien ist eine sichere Diagnose der CJD nur durch eine neuropathologische

Untersuchung möglich. Dies gilt auch für die neue Variante der CJD. Das Untersuchungsmaterial ist das Gehirn.

Diagnostische Verfahren

Die definitive Diagnose einer Prion-Erkrankung kann bisher nur durch Untersuchung von Hirngewebe mit Nachweis der charakteristischen histologischen Veränderungen, Spongiformität, Gliose und Nervenzellverlust sowie der pathologischen Prion-Proteinablagerungen mittels Immunhistochemie oder Western Blot gesichert werden. Bei vCJD gelang der Nachweis proteaseresistenten Prion-Proteins und von Infektiosität auch in lymphatischen Geweben.

Als Goldstandard dienen die histopathologischen Untersuchungen von Gewebeschnitten auf Vorliegen von pathologischem PrP (PrP^{Sc} in situ) und der Immunoblot für PrP^{Sc} aus Hirnhomogenaten. Dabei werden Bedingungen gewählt, bei denen nur PrP^{Sc} und nicht PrP^C nachweisbar ist (z. B. mittels Verdau mit Proteinase K). Die Sensitivität des Immunoblots lässt sich durch Anreicherungsverfahren erhöhen. Nur bei vCJD ist pathologisches PrP im lymphatischen Gewebe nachweisbar (z. B. Tonsillen, Lymphknoten, evtl. Appendix, Peyer'sche Plaques).

Befund / Interpretation

Prionen lassen sich mit den derzeit verfügbaren Methoden routinemäßig weder im Blut noch im Liquor nachweisen, auch wenn experimentell der Nachweis von PrP^{Sc} im Blut mittels der PCMA-Methode (protein misfolding cyclic amplification) gelungen ist. Typischerweise finden sich keine entzündlichen Veränderungen im Gehirn oder im Liquor, somit stehen auch keine nachweisbaren Antikörper zur Verfügung. Diagnostisch zeigen sich Unterschiede im EEG zwischen der sporadischen Form der CJD und vCJD. Die für die sporadische CJD typischen periodisch auftretenden „sharp-wave“-Komplexe finden sich bei vCJD nicht. Im Liquor lassen sich regelmäßig einige zelluläre Zerfallsprodukte nachweisen. Zur Bestimmung des Polymorphismus im Kodon 129 dient die Nukleinsäure-Diagnostik.

Da mit Ausnahme von vCJD ausschließlich das zentrale Nervensystem betroffen ist, ist die Untersuchung einer Hirn-Biopsie bzw. -autopsie zur Diagnosesicherung unerlässlich. An diesem Material werden die etablierten histologischen (z. B. Vakuolierung, Gliose) und histopathologischen (z. B. PrP-Plaques) Untersuchungen durchgeführt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Gegenwärtig gibt es keine Therapie gegen die menschlichen Prion-Erkrankungen. Die pathologischen Veränderungen im zentralen Nervensystem sind im klinischen Stadium bereits massiv. Deshalb kommt an dieser Stelle jede kausale Therapie zu spät.

Resistenz

Eine therapeutische Resistenz ist nicht vorhanden. Prionen sind eindeutig die weitaus resistentesten human- und tierpathogenen Erreger gegenüber üblichen antimikrobiellen Desinfektionsmethoden. Sehr effektiv wirkt die Laugenbehandlung (z. B. 1–2 N NaOH für mind. 30 min), sowie das Autoklavieren unter erhöhten Bedingungen (z. B. 136 °C für mind. 30 min bei 3 bar).

Epidemiologie

Verbreitung

Die Scrapie-Erkrankung ist endemisch in Europa, Asien und Nordamerika. Sporadisches CJD kommt weltweit konstant mit einer Inzidenz von etwa 1:1.000.000 vor, familiäre CJD/GSS/FFI in Clustern. Es sind mehrere Hunderte iatrogene CJD-Fälle (Wachstumshormon und Dura-Mater-Transplantate) bekannt. Die neue Variante der CJD ist weltweit mit 216 Fällen vertreten (Stand Oktober 2009).

Wirtsbereich / Reservoir

PrP^{Sc} kommen in Säugetieren, Fisch und Hefen vor (experimentell und/oder natürlich). Sie können innerhalb einer Art und zwischen Arten weitergegeben werden.

Risikogruppen

Die individuelle Empfänglichkeit hängt von der Aminosäure im Kodon 129 von PrP ab. Dabei findet sich entweder ein Valin (V) oder Methionin (M). Es gibt drei genetische Varianten: M/M, M/V und V/V. Bei Patienten, die an der spontanen Form der CJD erkrankt sind, liegt der M/M-Anteil bei ~ 80 %. Diese Befunde lassen vermuten, dass homozygote Merkmalsträger eher an CJD erkranken als Heterozygote. Klassische Risikogruppen für iatrogenes CJD stellen Patienten dar, die anamnestisch Wachstumshormone aus Hirnanhangsdrüsen-Präparationen oder Dura-Mater-Transplantate erhalten haben. Bei den familiären Prion-Erkrankungen wird allgemein von einer 100 %igen Penetranz ausgegangen.

Transmission / Vektoren

Scrapie und BSE: Es wird sowohl eine vertikale als auch horizontale Übertragung angenommen. Humane TSE: Ein sporadischer CJD-Patient ist infolge der Kompartimentierung der Infektiosität im zentralen Nervensystem im täglichen Umgang nicht ansteckend. Bei vCJD scheint eine Infektion über Blutprodukte gesichert. Iatrogene Übertragungsformen durch das Einbringen von kontaminierten Geweben in den Spenderorganismus sind belegt.

Bei der Weitergabe von Prionen zwischen Arten bestehen gewisse Gesetzmäßigkeiten, die als „Spezies-Barrieren“ bezeichnet werden. So ist die Inkubationszeit bei der ersten Passage verlängert, verkürzt sich aber

bei der weiteren Passage innerhalb der Art auf ein Minimum.

Prävention / Impfstoffe

Infolge der extrem langen Inkubationszeiten ist eigentlich ein immenses Zeitfenster für mögliche Interventionsstrategien gegeben. Aufgrund der Tatsache, dass Bluttransfusionen eine reale Infektionsquelle darstellen, sollten neben therapeutischen Möglichkeiten vor allem prophylaktische oder post-expositionelle Interventionsstrategien angestrebt werden.

Behördliche Maßnahmen: Spender, die sich im Zeitraum zwischen 1980 und 1996 insgesamt länger als 6 Monate im Vereinigten Königreich (UK) aufgehalten haben, wurden von der Blut- und Plasmaspende ausgeschlossen.

Weiterhin dürfen in Humanarzneimitteln kein Blut, Gewebe, Körpersekret oder Körperflüssigkeit von Spendern verwendet werden, die aus einem Ursprungsland stammen, also aus einem Land, in dem mehrere Fälle von vCJD aufgetreten sind.

Rekombinante Medikamente, Impfstoffe: Als potenzielle BSE-Kontaminanten kommt grundsätzlich fötales Kälberserum (FCS) in Frage. FCS darf daher ausschließlich aus den USA, Neuseeland und Australien stammen.

Ausbruchmanagement

Entsprechend den Richtlinien der Europäischen Union bzw. der Weltgesundheitsorganisation.

Meldepflicht

Nach Infektionsschutzgesetz der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an humaner spongiformer Enzephalopathie, außer familiär-hereditäre Formen, sind zu melden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren

- Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung der LMU München, Feodor-Lynen-Str. 23, 81377 München, Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hans A. Kretzschmar; Telefon +49 (0)89 / 2180-78000; Fax +49 (0)89 / 2180-78037; E-Mail: Hans.Kretzschmar@med.uni-muenchen.de.
- Nationales Referenzzentrum für tierische spongiforme Enzephalopathien (BSE, Scrapie): Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Südufer 10, 17493 Greifswald-Insel Riems, Prof. Dr. med. vet. Martin H. Groschup; Tel.: 038351/7-0; Fax: 038351/7-219; E-Mail: martin.groschup(at)fli.bund.de .

Web-Adresse

- Bayerischer Forschungsverbund Prionen: www.abayfor.de/forprion

Schlüsselliteratur

1. Castilla J et al. (2005) Detection of prions in blood. *Nat Med* 9:982–985
2. Legname G et al. (2004) Synthetic mammalian prions. *Science* 305:673–676

3. Llewelyn CA et al. (2004) Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion *Lancet* 7; 363:411–412
4. Prusiner SB (1997) Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 278:245–251
5. Prusiner SB (1998) Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:13363–13383
6. Salta E et al. (2009) Evaluation of the possible transmission of BSE and scrapie to gilthead sea bream (*Sparus aurata*). *PLoS One* 28;4(7):e6175
7. Weissmann C et al. (2001) Prions and the lymphoreticular system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356:177–184
8. Will RG et al. (1996) A new variant of Creutzfeldt-Jacob disease in the UK. *Lancet* 347:921–925
9. Zeidler M et al. (1997). New variant Creutzfeldt-Jacob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 350:903–907

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

- Polyomaviren

Progressive Paralyse

- Treponemen

Progressive Postpoliomyelitische Muskelatrophie

- Polioviren

Proktitis

- Chlamydia
- Cytomegalievirus
- *Enterobius vermicularis*
- *Neisseria gonorrhoeae*

Propionibakterien

OLIVER NOLTE

Erreger

Synonym(e)

P. acnes: *Corynebacterium acnes*, *Corynebacterium parvum*, *Bacillus acnes*, *Propionibacterium acnes*
P. propionicum: *P. propionicus*

Erregerspezies

Gattung: *Propionibacterium*; Arten: *P. acidifaciens*, *P. acidipropionici*, *P. acnes*, *P. australiense*, *P. avidum*, *P. cyclohexanicum*, *P. freudenreichii* mit den ssp. *freudenreichii* und *shermanii*, *P. granulolum*, *P. jensenii*, *P. microaerophilum*, *P. propionicum*, *P. thoenii*

Taxonomie

Bacteria; Firmicutes; Phylum: Actinobacteria; Order: Actinomycetales; Suborder: Propionibacterineae, Familie: Propionibacteriaceae

Gattungen: *Propionibacterium*, *Propionimicrobium* mit *Pm. lymphophilum*, *Propioniferax* mit *Pf. innocua*.

Die nach ihrer auffälligen Propionsäurebildung benannte Gattung *Propionibacterium* besteht aus 14 Spezies und zwei Subspezies, deren relevante Vertreter sich in drei Gruppen unterteilen lassen:

1. „klassische“ Propionibakterien: *P. acidipropionici*, *P. freudenreichii* mit den ssp. *freudenreichii* und *shermanii*, *P. jensenii*, *P. thoenii*,
2. „kutane“ Propionibakterien: *P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulolum*, *Pm lymphophilum*,
3. *P. propionicum*.

Historie

1906 beschrieben Freudenreich und Orla-Jensen und 1909 Orla-Jensen aus Käse und Milchprodukten isolierte Propionibakterien. *P. acnes*, als wichtigster Vertreter der kutanen Propionibakterien, wurde bereits 1897 von Sabouraud aus Acne-vulgaris-Läsionen isoliert. Gilchrist stellte 1900 an Serienuntersuchungen von Akneläsionen einen Zusammenhang zwischen der Akne und *P. acnes* her. Später wurden diese Bakterien unter den Bezeichnungen „anaerobe Coryneforme“ oder „anaerobe Corynebakterien“ subsumiert und erst seit Mitte dieses Jahrhunderts der Gattung *Propionibacterium* zugerechnet. Die ursprüngliche Gattung *Propionibacterium* wurde jüngst revidiert und einige Arten in neu geschaffene Gattungen überführt.

Morphologie

Meist relativ kurze, grampositive, diphtheroid gelagerte Stäbchen, gelegentlich auch kokkoid oder stark verzweigt und fädig. Natürliches Vorkommen auf Haut und Schleimhäuten.

Genom

Das Genom von *P. acnes*, Isolat KPA 171202 (Herkunft: Hautflora) wurde sequenziert (GenBank Ac-Nr. AE017283.1; Referenzsequenz NC-006085). Die Gesamtlänge des Genoms beträgt 2.560.000 bp bei einem GC-Anteil von 60,01 %. Der Sequenz wurden 2297 (teils putative) proteinkodierende Gene assoziiert. Zahlreiche partielle und komplette Sequenzen des 16S rRNA-Gens wurden in GenBank abgelegt, u. a. Ac-Nr. Y12288 (komplett, 1480 bp).

Vermehrung

Langsam wachsende, sporenlose, mesophile Anaerobier.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Kutane Propionibakterien verfügen über starke lipolytische Aktivität; von *P. acnes* sind Proteinasen, Hämolyse

lysine, Hyaluronidasen, Neuraminidasen, Phospholipase C und Lipasen bekannt.

Erkrankung

Acne vulgaris

P. acnes ist mit verschiedenen Formen der Akne assoziiert. Eine ätiologische Bedeutung, möglicherweise gemeinsam mit *P. granulosum*, scheint gegeben (► Pathophysiologie). Daneben gelingt die Isolierung von *P. acnes* und anderen kutanen Propionibakterien aus vielen klinischen Materialien einschließlich Blutkulturen (meist Kontaminanten), selten auch nach Operationen, bei länger liegenden Kathetern und anderen Fremdkörpern, unter Immunsuppression als opportunistische Erreger von Kathetersepsis, Meningitis, Endokarditis, Bronchopneumonien, Osteomyelitis, Spondylodiscitis, Wundinfektionen, Otitiden und (Hirn-)Abszessen. Mit Ausnahme von *P. propionicum* (phys. Mundhöhlenflora) als Erreger der Canaliculitis lacrimalis spielen weitere Propionibakterien keine Rolle als Infektionserreger.

Inkubationszeit

Tage bis Monate.

Pathophysiologie

Die Akne ist keine Infektionskrankheit im klassischen Sinne. Durch genetisch prädisponierte Veränderungen in der Keratinisierung kommt es sekundär zur Blockade tiefer Regionen der *Glandula sebacea* mit Sebum. Durch erregerbedingte Lipolyse des sekretorisch erhöhten Sebums, Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren und Komplementaktivierung durch die Bakterien kommt *P. acnes* und wohl auch *P. granulosum* eine Rolle in der Genese der entzündlichen Formen der Akne zu.

Immunantwort

P. acnes hat adjuvantes Potential und aktiviert unspezifisch Makrophagen. Die Bildung von Antikörpern wird induziert. Auf Grund der bekannten Adjuvanzwirkung wurde *P. acnes* unter dem älteren Synonym *Corynebacterium parvum* in den 80er Jahren des 20. Jh. als Immunstimulator in der Krebstherapie evaluiert.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

► Gattung Actinomyces.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Im Gram-Präparat grampositive meist relativ kurze, ggf. kokkoide, unbewegliche, diphtheroid gelagerte Stäbchen, evtl. stark verzweigt und fädig. **Kultur:** Makrokolonien der kutanen Propionibakterien (nach 3–7 Tagen anaerober Bebrütung): rund, glattrandig, erhaben, undurchsichtig, weißlich/gräulich von weicher Konsistenz. Nach längerer Bebrütung

evtl. auch cremefarben bis bräunlich, rosa oder orangefarben. Mikro- und Makrokolonien von *P. propionicum* gleichen in ihrem Erscheinungsbild weitgehend den für *Actinomyces israelii* beschriebenen Wuchsformen.

Differenzierung: Bis auf *P. propionicum* nach Adaptation an Luftsauerstoff regelmäßig Katalase-positiv; Stoffwechselendprodukt hauptsächlich Propionsäure; Differenzierung bis zur Spezies anhand biochemischer Leistungen mittels konventioneller oder miniaturisierter (► Gattung Actinomyces) Verfahren; 16S-rDNA-Sequenzierung. Die Differenzierung mittels MALDI-TOF scheint bei Propionibakterien noch nicht von ausreichender Spezifität zu sein.

Serodiagnostik: Ohne praktische Bedeutung.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Bei der leichten Form der Acne vulgaris ist eine antibiotische Therapie nicht angezeigt. Lokal wirksame antibakterielle Mittel umfassen bspw. Benzoylperoxid-Präparate. Für entzündliche Formen kommen systemische Antibiotika in Frage (Clindamycin, Tetracycline). Im Regelfall besteht Empfindlichkeit gegen β -Lactame.

Resistenz

Resistenzen gegen Makrolide sind beschrieben.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweite Verbreitung.

Wirtsbereich / Reservoir

Humanpathogene Bedeutung hat im Wesentlichen nur *P. acnes*. Kutane Propionibakterien wie *P. acnes* und *P. granulosum* sind Bewohner der menschlichen Haut mit reichlich Talgdrüsen (Stirn, Nasenflügel); *P. avidum* ist vor allem in feuchten Hautregionen (Achselhöhle, Perineum, Naseneingang) zu finden.

Risikogruppen

Sporadisches Auftreten, evtl. gehäuft unter Immunsuppression und an länger liegenden Fremdkörpern (Katheter, Endoprothesen u. a.). Praktisch jeder Jugendliche durchläuft eine der Formen der Akne.

Transmission / Vektoren

Nicht bekannt.

Prävention / Impfstoffe

Keine bekannt.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Prof. Dr. med. K.P. Schaal, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn, Tel. 0228- 287-110 29, Fax: 0228- 287-191 46, E-Mail: schaal@mibio3.med.uni-bonn.de

Web-Adressen

- Genomanalyse: <http://cmr.jcri.org>

Schlüsselliteratur

1. Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig . (Hrsg) (2009) Mikrobiologische Diagnostik 2. Auflage Thieme Verlag

Prospect-Hill-Virus

- ▶ Hantaviren

Prostatitis

- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*
- ▶ *Trichomonas vaginalis*
- ▶ *Ureaplasma urealyticum*

Proteus mirabilis, Proteus vulgaris

UWE ULLMANN

Erreger

Erregerspezies

Proteus mirabilis, *Proteus vulgaris*

Taxonomie

Familie: Enterobacteriaceae; Gattung: *Proteus*

Historie

Die Bezeichnung leitet sich ab von dem „Meergreis Proteus“, der auf der ägyptischen Insel Pharos heimisch ist und den die Odyssee als wechselgestaltig schildert. *Mirabilis* (wunderbar) *vulgaris* (gewöhnlich). *Proteus penneri*, benannt nach dem kanadischen Mikrobiologen J. L. Penner.

Die Erstbeschreibung erfolgte 1885 durch P. Hauser: Über Fäulnisbakterien und deren Beziehung zur Sepsis. Ein Beitrag zur Morphologie der Spaltpilze, Vogel, Leipzig.

Morphologie

Gramnegative Stäbchenbakterien, die bei demselben Stamm einmal kurz oder einmal lang sein können, auch der Durchmesser wechselt (▶ Historie). Beweglich durch peritriche Begeißelung (auf festen Nährböden: Schwärmphänomen).

Genom

Sequenzierung des Genoms in Vorbereitung, siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov.

Vermehrung

Wachstum fakultativ anaerob innerhalb von 24 Stunden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Endotoxin, durch Harnstoffspaltung kommt es zu einer starken Alkalisierung des Urins, die einer Infektion Vorschub leisten soll.

Erkrankungen

1. Lokalisierte Prozesse

Wundheilungsstörungen, Dekubitusinfektionen, Infektionen von Verbrennungswunden, Mediastinitis, Peritonitis, Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Osteomyelitis, Prostatitis.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Symptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Pathophysiologie

- ▶ Enterobacter

Immunantwort

- ▶ Enterobacter

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

2. Generalisierte Prozesse

Durch Übertritt in die Blutbahn kann es zur Sepsis und Endokarditis kommen.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Fieber.

Symptome

Fieber.

Pathophysiologie

- ▶ Enterobacter

Immunantwort

- ▶ Enterobacter

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

► Enterobacter

Diagnostische Verfahren

Kulturelle Anzüchtung: siehe fakultativ pathogene *E. coli* (► *Escherichia coli*). Das Schwärmphänomen wird durch CLED-Agar unterdrückt.

Biochemische Differenzierung: *Proteus vulgaris* ist im Gegensatz zu *Proteus mirabilis* und *penneri* indolpositiv.

Serologische Differenzierung: 17 O-Antigene wurden bei *Proteus vulgaris* nachgewiesen, 27 bei *Proteus mirabilis*, 5 O-Antigene sind beiden Spezies gemeinsam, ferner werden 17 H-Antigene unterschieden.

Befund / Interpretation

Erregernachweis ausschlaggebend.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Entsprechend Antibiogramm. Im ambulanten Bereich isolierte *Proteus-mirabilis*-Stämme sind meist empfindlich gegenüber Aminopenicillinen, Cephalosporinen, Aminoglykosiden, Cotrimoxazol, während im Krankenhaus isolierte *Proteus-vulgaris*- und *-mirabilis*-Stämme mitunter hoch resistent sind. Wirksam sind dann häufig noch Cefotaxim, Carbapeneme und Chinolone.

Resistenz

Betalaktamasen: *Proteus vulgaris* und *Proteus mirabilis* können eine induzierbare oder konstitutive Breitenspektrum-Betalaktamase bilden.

Epidemiologie

Verbreitung

Proteus mirabilis ist der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen bei Wickelkindern männlichen Geschlechts. Im späteren Lebensalter wird er häufiger bei Frauen beobachtet. Beide Arten sind für zahlreiche im Krankenhaus erworbene Infektionen verantwortlich.

Wirtsbereich / Reservoir

Beide Spezies kommen im Darm des Menschen und dem zahlreicher Tierarten vor. Sie finden sich als Fäulniskeime in Erdproben, in Mist, in Abwässern und gelegentlich auch in Lebensmitteln.

Risikogruppen

Risikogruppen für Proteusinfektionen sind Wickelkinder, abwehrgeschwächte Patienten, Dauerkatheträger, Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Harnwegsinfektionen (► *Escherichia coli*).

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt vorwiegend durch direkten

Kontakt über Hände bzw. als Schmierinfektion aber auch über kontaminierte Instrumente.

Prävention / Impfstoffe

Siehe fakultativ pathogene *E. coli* (► *Escherichia coli*)

Meldepflicht

§ 23 IfSG Abs. 1: Multiresistenz ist zu dokumentieren.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Keine.

Web-Adressen

– <http://www.cdc.gov/>

Schlüsselliteratur

1. Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL (eds) (1995) *Infections of the Gastrointestinal Tract*, Raven Press New York
2. Hahn H, Kaufmann SHE, Schulz TF, Suerbaum S (Hrsg) (2009) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 4. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokyo
3. Kist M, Bockemühl J, Aleksic S, Altwegg M, Autenrieth IB, Bär W, Beutin L, Gerten B, Heintschel von Heinegg E, Karch H, Lehmacher A, Mehnert F, Sonnenborn U, Tschäpe H, v. Eichel-Streiber C (2000) *Infektionen des Darms: MiQ 9*, Urban und Fischer, München, Jena
4. Konemann EW, Allen HD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn EC (eds) (1997) *Diagnostic Microbiology*, 5th Ed, Lippincott, Philadelphia, New York

Prototheca wickerhamii

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Erregerspezies

Prototheca wickerhamii Tubaki und Soneda, 1959 (chlorophyllose, einzellige Alge)

Taxonomie

Obwohl die taxonomische Stellung der Prototheken nicht eindeutig determiniert ist, werden sie im Allgemeinen als chlorophyllose Algen angesehen. Die Gattung *Prototheca* wird der Familie Chlorophyceae (Grünalgen) zugeordnet. Sie umfasst farblose (chlorophyllose) einzellige, unbewegliche, heterotroph und aerob lebende Algen, die sich ausschließlich asexuell durch Bildung von Endosporen in freier Zellbildung vermehren. Es werden derzeit drei Spezies anerkannt:

- *P. zopfii* (Synonyme: *P. cijferri*, *P. segbwema*, *P. trisporea*, *P. portoricensis*, *P. moriformis*)
- *P. wickerhamii*
- *P. stagnora* Cooke, 1968. *P. stagnora* ist kein Krankheitserreger für Mensch und Tier.

Historie

Das Genus *Prototheca* wurde 1894 von Krüger etabliert. Er hatte erstmalig Prototheken aus dem Saftfluss von Laubbäumen isoliert. Ihre Zuordnung zu Pilzen oder Algen war lange umstritten. Für die Zugehörigkeit zu Algen sprechen die Ultrastruktur der Zellwände, plastidähnliche Granula im Plasma und der asexuelle Vermehrungsmodus durch Bildung von Endosporen.

Morphologie

P. wickerhamii lässt sich auf Pilznährböden kultivieren. Kolonie, Oberseite: hefeartige, halbkugelige Kolonie mit glattem Rand und glatter Oberfläche, beige bis ockerfarben. Unterseite: farblos. Mikromorphologie der Kulturform: runde Einzelzellen (Durchmesser 4–10 µm), die kleiner als bei *P. zopfi* sind. Daneben größere Zellen (Sporangien) mit runden Endosporen. Plastidähnliche Granula im Protoplasma. Keine Sprosszellen.

Genom

Nicht sequenziert.

Vermehrung

Vermehrung durch Endosporulation.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

P. wickerhamii ist ein fakultativ pathogener Erreger, der bei entsprechender Vorschädigung oder in Kombination mit Immunsuppression, z. B. bei HIV-Infektion oder Kortison-Therapie, Krankheiten auslösen kann. Sie verfügt über eine geringe Virulenz. Die Existenz von Toxinen als Virulenzfaktoren wird diskutiert. Ihre antigenetische Varianz ist ungeklärt.

Erkrankungen**1. Kutane Protothekose****Inkubationszeit**

Unbekannt.

Leitsymptome

Hautläsionen.

Symptome

Verruköse oder schuppige Hautläsionen, primäre Hautgranulome mit lymphogener Streuung und Tendenz zur Chronizität, akute Pyodermien, Ellenbogen-schleimbeutelentzündung, lokale Wundinfektionen, bevorzugt an den Extremitäten und im Gesicht sowie systemische Manifestationen. Nagelbefall möglich.

Pathophysiologie

Immunsuppression oder Trauma wirken disponierend. Nach Überwindung der Hautbarriere Persistenz des Erregers sowie Induktion einer granulomatösen Entzündungsreaktion.

Immunantwort

Induktion spezifischer Antikörper der Isotypen IgG und IgA, hohe Phagozytoseresistenz. Für *P. wickerhamii* ist Überleben und Vermehrung im Makrophagen und in PMNs möglich. *Prototheca* induziert Granulome, die Lymphozyten, Plasmazellen, Eosinophile, Neutrophile, Makrophagen, Epitheloidzellen und Riesenzellen enthalten können.

Differenzialdiagnose

Ausschluss bakterieller oder pilzbedingter Krankheitsbilder.

2. Disseminierte Protothekose**Inkubationszeit**

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Fieber, Schüttelfrost, Meningismus.

Symptome

Unspezifisch. Systemische Infektionen mit Organbefall (Meningitis, Peritonitis, Milzbefall).

Pathophysiologie

Disponierend wirkt jede Art von Immunsuppression: immunsuppressive Therapie, AIDS, Unterernährung, Leber- und Nierenkrankheiten, Tumoren, Autoimmunkrankheiten.

Immunantwort

Keine Immunität nach Infektion.

Differenzialdiagnose

Infektionen durch andere Erreger.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Hautschuppen, Exzidate, Punktate.

Diagnostische Verfahren

Die mikrobiologische Diagnostik basiert auf dem mikroskopischen und kulturellen Erregernachweis. Mikroskopische Untersuchung von Materialproben aus Krankheitsherden: Nachweis von runden Zellen der Alge. Dafür geeignet sind die Färbungen nach Grocott-Gomori oder Grindley und die PAS-Färbung sowie die Immunfluoreszenz-Technik.

Kulturelle Anzüchtung: auf den üblichen festen Pilznährböden mit Thiamin, jedoch ohne Cycloheximid (Actidion) bei 25–37 °C in 2–7 Tagen. Differenzierung. Von *P. wickerhamii* anhand der Kolonieform, der Mikromorphologie und der Assimilation von Kohlenstoffverbindungen (Glukose, Galaktose, Trehalose und Glycerin werden assimiliert), KNO₃ wird nicht verwertet, Wachstum findet bei 37 °C statt. Prototheken bilden im Unterschied zu Hefepilzen keine Sprosszel-

len. Bei der Kultur- und Gewebeform treten Sporangien mit Endosporen auf.

Befund / Interpretation

Bei mikroskopischem Nachweis aus Materialien von der Körperoberfläche kann es sich um eine Kontaminante handeln. Bei histologischem Nachweis, entsprechender klinischer Symptomatik sowie Vorhandensein prädisponierender Faktoren ist eine Infektion mit *Prototheca* wahrscheinlich.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Behandlung der Protothekosen ist außerordentlich schwierig und langwierig, oft erfolglos. Antibiotika, Sulfonamide und Zytostatika sind unwirksam. Von den Antimykotika zeigen Nystatin, Amphotericin B, Miconazol und Ketoconazol *in vitro* einen Hemmeffekt. Beim Menschen erwies sich Amphotericin B, intravenös langfristig in hohen Dosen verabreicht, als am wirksamsten. Erfolgreich auch mit Voriconazol und Itraconazol therapierbar. Chirurgische Sanierung kleiner Herde.

Resistenz

Resistent gegen Flucytosin, Griseofulvin, bei Azolen variabel.

Epidemiologie

Verbreitung

P. wickerhamii ist weltweit verbreitet.

Wirtsbereich / Reservoir

P. wickerhamii ist ein ubiquitärer Bewohner von ländlichen und städtischen Abwässern, an die sie in hohem Maße adaptiert ist. Bei Tieren: Isolierung von *P. wickerhamii* aus subkutanem Gewebe bei Katzen und von dermalen und lymphatischen Läsionen bei einem Reh.

Risikogruppen

Das häufige Vorkommen von *P. wickerhamii* in der Umwelt und die seltene Erkrankung des Menschen sprechen für eine geringe pathogene Potenz der Alge und eine geringe Empfänglichkeit des Menschen für eine Protothekeninfektion.

Es erkranken abwegeschwächte Menschen im Alter von 18 bis 75 Jahren. Prädisponierend wirken Traumen, Diabetes mellitus und Immundefekte. 1968 wurde der erste Fall einer Protothekose durch *P. wickerhamii* in den USA bei einer diabetischen Karzinom-Patientin beobachtet. 1974 wurde eine systemische Erkrankung durch die gleiche Alge bei einem jungen Mann mit zellulärem Immundefekt von Cox et al. beschrieben.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Keine direkte Übertragung von

Mensch zu Mensch. Infektion durch Umweltkontakte. Eintrittspforten für *P. wickerhamii* sind die Haut, die Mundschleimhaut und der Magen-Darm-Trakt. Die Alge ist gelegentlich als Kontaminante auf der Haut, auf Finger und Fußnägeln und im Stuhl anzutreffen.

Prävention / Impfstoffe

Für den Menschen sind Präventivmaßnahmen kaum möglich und erforderlich.

Gegebenenfalls Monitoring immunsupprimierter Personen.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Web-Adressen

- <http://www.prototheca.com>
- <http://www.gwdg.de/~epsag/phykologia/epsag.html>
- Culture collection ATCC: <http://phage.atcc.org/searchengine/all.html>
- Culture collection UTEX: <http://www.bio.utexas.edu/research/utex/>

Schlüsselliteratur

1. Blaschke-Hellmessen R, Schuster H, Bergmann V (1985) Differenzierung von Varianten bei *Prototheca zopfi* Krüger 1894. Arch exper Vet med 39:387–397
2. Blaschke-Hellmessen R, Schuster H, Schuster K (1985) Chlorophyllose Algen der Gattung *Prototheca* (Krüger) – Saprophyten und Krankheitserreger bei Mensch und Tier. Z gesamte Hygiene 31:561–564
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, chapter 29: Protothecoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 183–190
4. Lass-Flörl C, Mayr A (2007) Human protothecosis. Clin Microbiol Rev 20 (2):230–242
5. Pfaller, MA, Diekema, DJ (2004) Rare and Emerging Opportunistic Fungal Pathogens: Concern for Resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. J Clin Microbiol 42:4419–4431

Prototheca zopfi

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

P. chlorelloides Beijerinck (1904), *P. portoricensis* Ashford et al. (1930), *P. ciferri* Negroni und Blaisten (1941), *P. trispora* Ciferri et al. (1957), *P. segbwema* Davies et al. (1964), *P. salmonis* Gentles und Bond (1977).

Erregerspezies

P. zopfi Krüger, 1894 (chlorophylllose, einzellige Alge)

Taxonomie

Obwohl die taxonomische Stellung der Prototheken nicht eindeutig determiniert ist, werden sie allgemein

als chlorophylllose Algen angesehen. Die Gattung Prototheca wird der Familie Chlorophyceae (Grünalgen) zugeordnet. Sie umfasst farblose (chlorophylllose) einzellige, unbewegliche, heterotroph und aerob lebende Algen, die sich ausschließlich asexuell durch Bildung von Endosporen in freier Zellbildung vermehren. Es werden derzeit drei Spezies anerkannt:

- *P. zopfii*
- *P. wickerhamii*
- *P. stagnora* Cooke, 1968. *P. stagnora* ist kein Krankheitserreger für Mensch und Tier.

Historie

Das Genus Prototheca wurde 1894 von Krüger etabliert. Er hatte erstmalig Prototheken aus dem Saftfluss von Laubbäumen isoliert. Ihre Zuordnung zu Pilzen oder zu Algen war lange umstritten. Für die Zugehörigkeit zu Algen sprechen die Ultrastruktur der Zellwände, plastidähnliche Granula im Plasma und der asexuelle Vermehrungsmodus durch Bildung von Endosporen.

Morphologie

P. zopfii lässt sich auf Pilznährböden kultivieren. Kolonie, Oberseite: trockene, hefeartige, flache Kolonien mit zentralem Knopf, ausgebogtem Rand und gekörneter Oberfläche, weißlich-beige. Unterseite: farblos. Mikromorphologie der Kulturform: runde oder elliptische Einzelzellen (Durchmesser 9–11 µm), plastidähnliche Granula im Protoplasma. Besonders große Zellen (Sporangien, Durchmesser bis 30 µm) mit runden oder elliptischen Endosporen im Innern, daneben in Teilung befindliche Zwischenformen. Keine Abschnürung von Sprosszellen.

Genom

Nicht sequenziert.

Vermehrung

Vermehrung durch Endosporulation.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

P. zopfii ist ein fakultativ pathogener Erreger, der bei entsprechender Vorschädigung oder in Kombination mit Immunsuppression, z. B. bei HIV-Infektion oder Kortison-Therapie, Krankheiten auslösen kann. Sie verfügt über eine geringe Virulenz. Die Existenz von Toxinen als Virulenzfaktoren wird diskutiert. Es gibt deutliche Belege für die Existenz dreier Sero- und Biotypen von *P. zopfii*, von denen Serotyp II für die Protothekenmastitis des Rindes ursächlich zu sein scheint.

Erkrankungen

1. Protothekose

P. zopfii ruft kutane und systemische Erkrankungen bei Mensch und Tier hervor.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Entzündliche Hautveränderungen.

Symptome

Geringe Entzündungserscheinungen bis hin zu schweren Nekrosen oder Mikroabszessen der Haut.

Pathophysiologie

P. zopfii ist ein fakultativ pathogener Erreger, der bei entsprechender Vorschädigung oder in Kombination mit Immunsuppression, z. B. bei HIV-Infektion oder Kortison-Therapie, Krankheiten auslösen kann. Sie verfügt über eine geringe Virulenz. Die Existenz von Toxinen als Virulenzfaktoren wird diskutiert. Ihre antigenetische Varianz ist ungeklärt. Abkapselung von *P. zopfii* im Gewebe.

Immunantwort

Induktion spezifischer Antikörper der Isotypen IgG und IgA, hohe Phagozytoseresistenz. Für *P. zopfii* ist Überleben und Vermehrung im Makrophagen und in PMNs möglich. Prototheca induziert Granulome, die Lymphozyten, Plasmazellen, Eosinophile, Neutrophile, Makrophagen, Epitheloidzellen und Riesenzellen enthalten können.

Differenzialdiagnose

Ausschluss bakteriell- oder pilzbedingter Krankheitsbilder.

2. Systemischen Infektionen

Mit Organbefall (Meningitis, Peritonitis, Milzbefall).

Synonym(e)

Disseminierte Protothekose.

Symptome

Unspezifisch: Fieber, Schüttelfrost, Meningismus.

Pathophysiologie

Disponierend wirkt jede Art von Immunsuppression: immunsuppressive Therapie, AIDS, Unterernährung, Leber- und Nierenkrankheiten, Tumoren, Autoimmunkrankheiten.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Abstriche, Gewebeproben.

Diagnostische Verfahren

Die mikrobiologische Diagnostik basiert auf dem mikroskopischen und kulturellen Erregernachweis. Bei Protothekenmastitis des Rindes steht außerdem ein indirekter ELISA zum Nachweis von spezifischem IgG im Serum und von IgA und IgG1 im Milchserum zur Verfügung.

Mikroskopische Untersuchung von Materialproben aus Krankheitsherden: Nachweis von runden bis ova-

len Zellen (3–30 µm Durchmesser) mit oder ohne Endosporen in der Dermis, Epidermis und in Organen. Zur Darstellung der Prototheken-Zellen eignen sich die Färbungen nach Grocott-Gomori oder Grindley und die PAS-Färbung sowie die Immunfluoreszenztechnik.

Kulturelle Anzucht: auf den üblichen festen Pilznährböden mit Thiamin, jedoch ohne Cycloheximid (Actidion) bei 25–37 °C in 2–5 Tagen. Zur Isolierung aus stark kontaminierten Proben (Abwasser, Kot) eignet sich der Selektivagar von PORE mit Zusatz von Kaliumhydrogenphthalat und Flucytosin (Ancotil®).

Differenzierung: von *P. zopfi* anhand der Koloniform, der Mikromorphologie und der Assimilation von Kohlenstoffverbindungen (Glukose, Galaktose, Trehalose und Glycerin werden assimiliert), KNO₃ wird nicht verwertet, Wachstum findet bei 37 °C statt. Prototheken bilden im Unterschied zu Hefepilzen keine Sprosszellen. Bei der Kultur- und Gewebeform treten Sporangien mit Endosporen auf.

Befund / Interpretation

Bei mikroskopischem Nachweis aus Materialien von der Körperoberfläche kann es sich um eine Kontaminante handeln. Bei histologischem Nachweis, entsprechender klinischer Symptomatik sowie Vorhandensein prädisponierender Faktoren ist eine Infektion mit *Prototheca* wahrscheinlich.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Behandlung der Protothekosen ist außerordentlich schwierig und langwierig, oft erfolglos. Antibiotika, Sulfonamide und Zytostatika sind unwirksam. Von den Antimykotika zeigen Nystatin, Amphotericin B, Miconazol und Ketoconazol *in vitro* einen Hemmeffekt. Beim Menschen erwies sich Amphotericin B, intravenös langfristig in hohen Dosen verabreicht, als am wirksamsten.

Resistenz

Resistent gegen Flucytosin, Griseofulvin, variabel bei Fluconazol, Itraconazol. Beschrieben wurde eine systemische Protothekose unter Langzeitprophylaxe mit Voriconazol.

Epidemiologie

Verbreitung

Über die Epidemiologie und Epizootiologie der Protothekosen liegt wenig gesichertes Wissen vor. *P. zopfi* ist weltweit verbreitet. Die Alge lebt als anspruchsloser Saprophyt in feuchten Umweltbereichen. Sie wird mit dem Kot von Rindern und Schweinen sowie mit der Milch mastitiskrankter und asymptomatischer Kühe ausgeschieden. Durch protothekenhaltige Abwässer werden natürliche Wassersysteme sowie Nahrungs- und Futtermittel kontaminiert. Der Nachweis von

P. zopfi gelang aus Abwasser, Flüssen, stehenden Gewässern, marinem Wasser, Erdböden und Erdschlamm. Die Protothekenmastitis der Rinder ist eine äußerst kontagiöse Herdenerkrankung mit epidemischen Ausbrüchen.

Wirtsbereich / Reservoir

P. zopfi ist ein ubiquitärer Bewohner von ländlichen und städtischen Abwässern, an die sie in hohem Maße adaptiert ist. Vorkommen im Darmtrakt von Rindern, Hunden, Ratten und Bibern. Gelegentlicher Nachweis beim Menschen als Kontaminanten im Stuhl, Sputum, auf Haut- und Nagelmaterial. Infektionen bei Tieren.

Risikogruppen

Beim Menschen wirken Traumen und traumatische Implantationen in die Haut, Operationswunden, allgemeine Resistenzminderung und Immundefekte prädisponierend für eine Protothekose. 1964 erste gesicherte kutane Protothekose durch Davies et al.: verruköse Fußläsion mit nachfolgender Generalisierung bei einem afrikanischen Reisbauern durch *P. segbwema* (Synonym von *P. zopfi*). Auch bei Tieren ist mit dem Einfluss disponierender Faktoren im Sinne einer allgemeinen oder lokalen Resistenzänderung zu rechnen (z. B. bakteriell bedingte Euterinfektionen und langfristige Antibiotikatherapie als Vorläufer der Protothekenmastitis beim Rind).

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Keine direkte Übertragung von einem Wirt auf den anderen. Bei Tieren: Übertragung durch kothaltiges Wasser und Abwasser, über Gülle, Melkutensilien, Stallausrüstungen und natürlich gedüngte Weideflächen. Intrazisternale und perkutane Aufnahme der Prototheken durch das Rind.

Beim Menschen: Infektion durch Umweltkontakte. Eintrittspforten für Prototheken sind die Haut, die Mundschleimhaut und der Magen-Darm-Trakt.

Prävention / Impfstoffe

Für den Menschen sind Präventivmaßnahmen kaum möglich und erforderlich. Gegebenenfalls Monitoring immunsupprimierter Personen. Eine andere Situation liegt bei Tierbeständen vor: Da mit dem Vorkommen von Prototheken in Rinderställen zu rechnen ist, sind wirksame Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen zur Aufrechterhaltung der Stall- und Melkhygiene erforderlich. Tiere mit Protothekenmastitis müssen mangels wirksamer Therapien getötet werden. Gesunde Tiere mit Ausscheidung von Prototheken in der Milch sind vom übrigen Tierbestand zu isolieren. Die Milch aller Tiere ist auf *P. zopfi* zu kontrollieren.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Expertenlabor ELISA zur Diagnostik der Protothekenmastitis: Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen der Universität Leipzig, An den Tierkliniken 43, 04103 Leipzig

Web-Adressen

- <http://www.prototheca.com>
- Stammsammlung für Algenkulturen der Universität Göttingen: <http://www.gwdg.de/~epsag/phykologia/epsag.html>
- Culture collection ATCC: <http://phage.atcc.org/searchengine/all.html>
- Culture collection UTEX: <http://www.bio.utexas.edu/research/utex/>

Schlüsselliteratur

1. Blaschke-Hellmessen R, Schuster H, Bergmann V (1985) Differenzierung von Varianten bei Prototheca zopfii Krüger 1894. Arch exper Vet med 39:387–397
2. Blaschke-Hellmessen R, Schuster H, Schuster K (1985) Chlorophyllose Algen der Gattung Prototheca (Krüger) – Saprophyten und Krankheitserreger bei Mensch und Tier. Z gesamte Hygiene 31:561–564
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, chapter 29: Protothecoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 183–190
4. Lass-Flörl C, Mayr A. (2007) Human protothecosis. Clin Microbiol Rev 20 (2):230–242
5. Pfaller, MA, Diekema, DJ (2004) Rare and Emerging Opportunistic Fungal Pathogens: Concern for Resistance beyond Candida albicans and Aspergillus fumigatus. J Clin Microbiol 42:4419–4431

Protothekose

- ▶ Prototheca wickerhamii
- ▶ Prototheca zopfii

Providencia, Morganella

UWE ULLMANN

Erreger

Erregerspezies

Providencia alcalifaciens, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*

Taxonomie

Familie: Enterobacteriaceae; Gattungen: *Providencia*, *Morganella*

Historie

Providencia ist benannt nach der Stadt Providence in USA (Ewing, W.H., 1962), *stuartii* nach dem amerikanischen Mikrobiologen C. A. Stuart (1943), *rettgeri* nach dem Erstbeschreiber L. F. Rettger (1909). *Morganella morganii* nach dem englischen Mikrobiologen H. de R. Morgan (1906).

Providencia und *Morganella* wurden aus dem Genus *Proteus* ausgegliedert

Morphologie

Gramnegative Stäbchenbakterien, *Providencia* und *Morganella*. Beweglich durch peritriche Begeißelung.

Genom

Die Genomsequenzierungen der Spezies *P. alcalifaciens*, *P. rettgeri* und *P. stuartii* sind in Vorbereitung, siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov.

Vermehrung

Wachstum fakultativ anaerob innerhalb von 24 Stunden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Providencia rettgeri und *Morganella morganii* sind mit Hilfe des Enzyms Urease in der Lage, Harnstoff in CO₂ und Ammoniak zu spalten. Dies scheint ein Virulenzfaktor für die Entstehung von Harnwegsinfektionen zu sein, da es durch Alkalisierung des Urins möglicherweise zu einer Schädigung des Nierenepithels kommt. Bei *Providencia*-Arten kommen induzierbare oder konstitutive chromosomalkodierte Betalaktamasen vor, die den Spezies eine Multiresistenz gegenüber Antibiotika verleihen können; Endotoxin.

Erkrankungen

1. Lokalisierte Prozesse

- ▶ *Proteus*

Inkubationszeit

- ▶ *Proteus*

Leitsymptome

- ▶ *Proteus*

Symptome

- ▶ *Proteus*

Pathophysiologie

- ▶ *Proteus*

Immunantwort

- ▶ *Proteus*

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

2. Generalisierte Prozesse

- ▶ *Proteus*

Inkubationszeit

- ▶ *Proteus*

Leitsymptome

- ▶ *Proteus*

Symptome

- ▶ *Proteus*

Pathophysiologie

▶ Proteus

Immunantwort

▶ Proteus

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

3. Typische Erreger nosokomialer Erkrankungen

▶ Proteus

Inkubationszeit

▶ Proteus

Leitsymptome

▶ Proteus

Symptome

▶ Proteus

Pathophysiologie

▶ Proteus

Immunantwort

▶ Proteus

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

▶ Serratia

Diagnostische Verfahren

Kulturelle Anzüchtung: siehe fakultativ pathogene *E. coli* (▶ *Escherichia coli*), *Providencia* und *Morganella* zeigen kein Schwärmphänomen.

Serologische Differenzierung: Für *P. alcalifaciens* sind 46 O-Antigene und für *P. stuartii* 17 O-Antigentypen bekannt. Für *P. rettgeri* besteht ein Schema aus 34 O-Antigen- und 26 H-Antigentypen. Bei *Morganella* wurden 12 Phagentypen beschrieben und 42 Serotypen.

Befund / Interpretation

Erregernachweis ausschlaggebend.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Entsprechend Antibiogramm ▶ Proteus.

Resistenz

▶ Pathogenität

Epidemiologie**Verbreitung**

▶ Proteus

Wirtsbereich / Reservoir

Providencia species finden sich häufig im Darm von Mensch und Tieren, *Morganella* in den Faeces von Menschen, Hunden und anderen Säugetieren.

Risikogruppen

▶ Proteus

Transmission / Vektoren

▶ Proteus

Prävention / Impfstoffe▶ *Escherichia coli***Meldepflicht**

§ 23 IfSG Abs. 1: Multiresistenz ist zu dokumentieren.

Weiterführende Informationen**Web-Adressen**– <http://www.cdc.gov/>**Schlüsselliteratur**

1. Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL (eds) (1995) *Infections of the Gastrointestinal Tract*, Raven Press New York
2. Hahn H, Kaufmann SHE, Schulz TF, Suerbaum S (Hrsg) (2009) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 4. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokyo
3. Kist M, Bockemühl J, Aleksic S, Altwegg M, Autenrieth IB, Bär W, Beutin L, Gerten B, Heintschel von Heinegg E, Karch H, Lehmann A, Mehnert F, Sonnenborn U, Tschäpe H, v. Eichel-Streiber C (2000) *Infektionen des Darmes: MiQ 9*, Urban und Fischer, München, Jena
4. Konemann EW, Allen HD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn EC (eds) (1997) *Diagnostic Microbiology*, 5th Ed, Lippincott, Philadelphia, New York

Pseudallescheriose

▶ Scedosporium

Pseudokrätze▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

Pseudokuhpocken

▶ Pockenviren, zoonotische

Pseudokuhpockenvirus

▶ Pockenviren, zoonotische

Pseudoküstenfieber

- ▶ Babesien

Pseudomembranöse Colitis

- ▶ Clostridium difficile

Pseudomonas

MICHAEL HOGARDT, ISABEL SPÄTH

Erreger

Erregerspezies

Die Gattung *Pseudomonas* umfasst mehr als 180 Spezies, von denen jedoch nur wenige eine humanpathogene Bedeutung besitzen, z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, *P. fluorescens* und *P. putida*

Taxonomie

Familie: Pseudomonadaceae; Gattung: *Pseudomonas*; Typspezies: *P. aeruginosa*

Historie

Die Bezeichnung *Pseudomonas* umfasste ursprünglich alle geraden, stäbchenförmigen Bakterien mit polaren Flagellen. Erst die Einteilung dieser Gruppe auf Basis der 16S-rDNA-Sequenz in die Homologiegruppen I–V ermöglichte 1973 eine präzise Gattungsbeschreibung, wobei die Gattung *Pseudomonas* auf die RNA-Homologiegruppe I entfiel. *P. aeruginosa* wurde erstmals 1872 von Schroeter beschrieben (Bacterium aeruginosum). Migula gab dem Erreger 1900 aufgrund der charakteristischen Pigmentierung den Namen *P. aeruginosa* („aerugo“, lat. = Grünspan).

Morphologie

Pseudomonaden sind schlanke, gramnegative, polar monotrich begeißelte, 0,5–1 x 1,5–5 µm große Stäbchenbakterien.

Genom

Das Genom von *P. aeruginosa* (5–7 Mb) besteht zu ca. 80 % aus einem konservierten Kerngenom und zu ca. 20 % aus einem variablen, akzessorischen Genom (Genominseln und Plasmide).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

P. aeruginosa ist die wichtigste humanpathogene Spezies und besitzt zahlreiche Virulenzfaktoren, z. B. eine Flagelle (Motilität), Typ-IV-Pili (Adhäsion), Elastase und alkalische Protease (Invasion), Pyoverdin (Siderophor), Lipopolysaccharid (Inflammation) und das Exopolysaccharid Alginate (Biofilmbildung). Das blaugrüne Pigment Pyocyanin schädigt Wirtszellen durch die Bildung von Sauerstoffradikalen. Für die Virulenz am wichtigsten sind Exotoxin A (ADP-Ribosyltransfe-

rase), das den Elongationsfaktor 2 und damit die Proteinsynthese hemmt sowie das vom Typ-III-Sekretionssystem abhängige Exotoxin S (ADP-Ribosyltransferase) bzw. Exotoxin U (Phospholipase A2). Ein Stamm trägt entweder das Gen für Exotoxin U oder S. Die Bildung von Exotoxin U ist mit schlechteren klinischen Verläufen assoziiert. Klinische Isolate sind, außer bei Konjunktivitis, häufiger Exotoxin-S-positiv.

Erkrankungen

1. Nosokomiale Infektionen

P. aeruginosa ist ein opportunistischer Krankheitserreger bei hospitalisierten Patienten auf Intensivstationen bzw. Patienten mit Prädisposition (maschinelle Beatmung, Wunden, Verbrennungen, Venen- oder Blasenkatheter).

Leitsymptome

Die klinische Symptomatik ist unspezifisch und abhängig von der Lokalisation der Infektion.

Symptome

Zu den häufigsten durch *P. aeruginosa* verursachten Infektionen zählen die beatmungsassoziierte Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen und Sepsis. Bei nosokomialer Pneumonie stehen Fieber, Leukozytose und ein eitriges Tracheobronchialsekret im Vordergrund. Beim Nachweis von *P. aeruginosa* aus Trachealsekret, muss anhand der klinischen Situation zwischen Besiedelung oder Infektion unterschieden werden. Die Mortalität der Erkrankung liegt bei 30–50 %. Die Infektion von Wunden (z. B. diabetisches Fußsyndrom) ist meist polymikrobiell und manifestiert sich als Wundheilungsstörung, selten als tiefe Weichteilentzündung oder Osteomyelitis. Infizierte Wunden sind oft an einer starken Eiterbildung ggf. mit grünlicher Farbe und einem putriden, süßlichen Geruch zu erkennen. Besonders schwerwiegend, da oft mit septischem Verlauf einhergehend, ist die Infektion großflächiger Verbrennungswunden. Eine Sepsis tritt v. a. bei Patienten mit hämato-onkologischen oder schweren internistischen Grunderkrankungen auf.

2. Ambulant erworbene Infektionen

Augen-, Ohrinfektionen, Pneumonie.

Leitsymptome

Keratitis, Konjunktivitis, Otitis externa, Pneumonie.

Symptome

Bei den durch *P. aeruginosa* hervorgerufenen Augeninfektionen handelt es sich meist um ulzerierende Keratitiden (v. a. bei Kontaktlinsenträgern). Die Otitis externa tritt häufig bei Personen auf, die Schwimm- oder Wassersport betreiben. Bei Diabetikern kann eine Otitis externa maligna auftreten, die mit einer nekrotisierenden Entzündung des äußeren Gehörgangs unter Einbeziehung von Knochen (Osteomyelitis) und

Hirnnerven einhergehen kann. Selten können bei Lungenverschädigung (z. B. Rauchen, COPD) ambulant erworbene Pneumonien auftreten.

3. Chronische Pneumonie bei Cystischer Fibrose

Leitsymptome

Pneumonie, Exazerbationen, Hämoptysen, Atelektasen, respiratorische Insuffizienz.

Symptome

CF-Patienten sind im Erwachsenenalter in bis zu 70–80 % mit *P. aeruginosa* infiziert. Der chronische Erkrankungsverlauf ist durch eine übermäßige Sputumproduktion und rezidivierende Exazerbationen gekennzeichnet. Die jahrelange Inflammation des Lungengewebes führt zum progredienten Verlust der Lungenfunktion. Die Infektion ist meist monoklonal, wobei durch intrapulmonale Selektion aus einem Pseudomonas-Klon verschiedene Morpho- und Resistenztypen hervorgehen. Das Auftreten schleimiger „mukoider“ Morphotypen, infolge einer Überproduktion von Alginat, korreliert mit einer klinischen Verschlechterung.

Differenzialdiagnose

Pneumonie durch andere nosokomiale bzw. CF-Erreger.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Je nach Art der Infektion eignen sich respiratorische Sekrete (BAL, Trachealsekret, Sputum), Urin, Wundabstriche, Blutkulturen, Augen- oder Ohrabstriche.

Diagnostische Verfahren

Auf Agarmedien wächst der Erreger in typischen großen, flachen, Oxidase-positiven Kolonien, häufig mit metallischem Glanz (Blickdiagnose). Auf Blutagar ist eine Hämolyse und unter Phosphatrestriction (Müller-Hinton-Agar, Cetrimid-Agar) die Bildung der typischen blaugrünen Pigmentierung zu erkennen. Besonders charakteristisch ist die Bildung des Duftstoffes Aminoacetophenon, durch den Kulturen einen süßlich-aromatischen (lindenblütenartigen) Geruch aufweisen. Bei CF kommen untypische Morphotypen vor (unpigmentiert, schleimbildend, winzig sog. „Small colony variants“, rau etc.). Zur frühzeitigen Diagnose einer Erstbesiedelung bei CF wird mindestens jährlich eine serologische Untersuchung auf Antikörper gegen Elastase, alkalische Protease und Exotoxin A empfohlen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Systemische (Pneumonie) oder lokale (Otitis externa) antibiotische Therapie nach Resistenztestung. Die Therapie der chronischen CF-Pneumonie stützt sich

v. a. auf die im Intervall, meist vierteljährlich durchgeführte Gabe zweier i.v.-Antibiotika sowie die Inhalation von Tobramycin oder Polymyxin.

Resistenz

P. aeruginosa ist gegen zahlreiche Antibiotika intrinsisch resistent. Pseudomonas-wirksame Substanzen sind Piperacillin, Ceftazidim, Carbapeneme, Gyrasehemmer und Aminoglykoside. Polymyxin ist äußerst selten resistent und wird heute oft als Reserveantibiotikum bei Infektionen mit multiresistenten Pseudomonaden, obwohl für diese Indikation nicht zugelassen, angewandt.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

Pseudomonaden sind ubiquitäre Umweltkeime (Oberflächengewässer, Erdboden, Pflanzen) mit einer Vorliebe für Feuchthabitate. Sie können daher als Kontaminationen in (destilliertem) Wasser, Desinfektionsmitteln, intravenösen Lösungen etc. vorkommen. Bei Gesunden besiedelt *P. aeruginosa* in bis zu 30 % den Gastrointestinaltrakt.

Risikogruppen

Langfristig hospitalisierte Patienten, Intensivpatienten, immunsupprimierte Patienten, Verbrennungspatienten, Kontaktlinsenträger, Diabetiker, CF-Patienten

Transmission / Vektoren

Die Übertragung von *P. aeruginosa* kann im Krankenhaus über Desinfektionsmittel, Seifen, Spülflüssigkeiten, Augentropfen, Dialyse-, Beatmungs- und Waschflüssigkeiten erfolgen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist möglich. Außerhalb des Krankenhauses kann *P. aeruginosa* u. a. über Kontaktlinsenpflegemittel, Schwimmbecken-, Duschwasser und Kosmetika übertragen werden.

Prävention / Impfstoffe

P.-aeruginosa-Impfstoffe (LPS, Flagellin) wurden in den letzten Jahren v. a. bei CF-Patienten erprobt, jedoch ohne eindeutigen Erfolg. LPS-spezifische monoklonale Antikörper zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie sind in der klinischen Erprobung.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach IfSG besteht nur im Rahmen nosokomialer Häufungen (§ 6 Absatz 1, Nr. 2).

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Mukoviszidose Bakteriologie
- Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der LMU München, Pettenkoferstr.

9a, 80336 München, Tel.: 089-5160-5201, Email: heesemann@mvp.uni-muenchen.de

- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover, 30623 Hannover, Tel.: 0511-5326769, Email: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de

Web-Adressen

- <http://www.pseudomonas.com>

Schlüsselliteratur

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) (2009) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases. Seventh edition, Elsevier Churchill Livingstone
2. Neumeister B, Geiss Heinrich K, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) (2009) Mikrobiologische Diagnostik: „Nonfermenter: Pseudomonas spp. und verwandte Spezies“. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Pseudomonas putrefaciens

- ▶ Shewanella

Pseudosarcomatosis haemorrhagica pigmentosa

- ▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

Psudorskabies

- ▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

Psittakose

- ▶ Chlamydia

Psychose

- ▶ Borna-Virus

Pulex irritans

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Punta-Toro-Virus

- ▶ Bunyaviren

Pure Red Cell Aplasia (PRCA)

- ▶ Parvoviren

Purpura

- ▶ Parvoviren

Pustula maligna

- ▶ *Bacillus anthracis*

Pustolosis acuta varioliformis Juliusberg

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

Puumala-Virus

- ▶ Hantaviren

Pyodermie

- ▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)
- ▶ *Prototheca wickerhamii*
- ▶ *Staphylococcus aureus*
- ▶ *Streptococcus pyogenes*

Q-Fieber

- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte
- ▶ Coxiellen

Queensland-Fieber

- ▶ Coxiellen

Queensland tick typhus

- ▶ Rickettsien

Rabbit Fever

- ▶ *Francisella tularensis*

Rabies

- ▶ Lyssavirus

Rabiesvirus

- ▶ Lyssavirus

Raoultella spp.

- ▶ *Klebsiella*

Rattenbandwurm

- ▶ *Hymenolepis*

Rattenbiss-Fieber

- ▶ *Streptobacillus*

Rattenlungenwurm

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Raubwanzen

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Reduviidae

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Reisediarrhoe

- ▶ *Escherichia coli*

Reiseimpfungen und allgemein empfohlene Impfungen

TOMAS JELINEK

Nach Schätzungen der World Tourism Organisation (WTO) verreisen jedes Jahr ca. 7,2 Millionen Deutsche nach Übersee. Hiervon entfällt ein Großteil auf Reisen in nicht tropische Gebiete: die USA, gefolgt von der Türkei und Tunesien, sind die häufigsten Ziele von Interkontinentalreisenden (www.world-tourism.org). Im Gegensatz hierzu sind Ost- und vor allem Westafrika, die von erkrankten Tropenrückkehrern am häufigsten als Infektionsgebiete genannt werden, bei den Reisezielen nur zu einem sehr geringen Ausmaß vertreten. Die internationale Reisetätigkeit boomt weltweit und gerade in Deutschland genießen Auslandsreisen einen besonderen Stellenwert. Die For-

schungsgruppe Urlaub und Reisen gibt die Gesamtzahl der grenzüberschreitenden Reisen, die von Deutschen getätigt wurden, mit 56–63 Millionen pro Jahr an. Von den geschätzten 7,2 bis 7,8 Millionen interkontinentalen Reisen führten ca. 4 Millionen in die Tropen.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass im weltweiten Durchschnitt ca. 30 % aller Reisenden an Reisedurchfall erkranken. Diarrhoe stellt damit das mit weitem Abstand häufigste Gesundheitsproblem auf Reisen dar (www.who.int). Malaria führt bei ungeschützten Westafrika-Reisenden in etwa 2,4 % zur Erkrankung, gefolgt von fieberhaften Atemwegsinfektionen, die ca. 1,6 % aller Reisenden betreffen [14]. Im Vergleich hierzu nimmt sich das Risiko, an Hepatitis A (ca. 0,3 %) oder Typhus (0,4 % in Indien und Nordafrika, 0,004 % in anderen Ländern) zu erkranken, eher gering aus. Auffällig ist, dass Tierbisse mit Tollwutrisiko nach Angaben der WHO bei im-

merhin 0,2 % der Reisenden auftreten und somit als Gesundheitsproblem deutlich häufiger als zum Beispiel Hepatitis B genannt werden. Dagegen fallen weiterhin gefürchtete und in der medizinischen Reiseberatung von Laien oft angesprochene Erkrankungen wie Cholera oder Pest als Risikofaktoren für Reisende praktisch nicht ins Gewicht. Werden Tropenreisende nach ihrer Rückkehr über aufgetretene Gesundheitsprobleme befragt, so geben ca. 40 % an, dass sie sich während der Reise krank gefühlt und/oder Medikamente benutzt hätten). Immerhin 7 % suchen ärztlichen Rat während der Reise, bei 0,35 % kommt es zu einem Krankenhausaufenthalt. Jedes Jahr müssen 11 von 100.000 Tropenreisenden ausgeflogen werden, einer von 100.000 verstirbt während der Reise. Die Erkrankungshäufigkeit von Tropenreisenden variiert stark in Abhängigkeit von Reiseziel und Exposition, daher besitzen Angaben zum Erkrankungsrisiko durch einzelne Krankheiten nur in geringem Umfang Allgemeingültigkeit. Für ungeschützte Reisende nach Westafrika wird die Morbidität durch Malaria mit 2.400 pro 100.000 angegeben, während sie für Südamerika-Reisende auf lediglich 50 geschätzt wird. Bei einer durchschnittlichen Letalität der Malaria von 2 % beträgt die Malaria-assoziierte Mortalität in Westafrika somit 40 pro 100.000, in Südamerika 0,15 pro 100.000. Hepatitis A stellt für Rucksackreisende eine weitaus höhere Bedrohung dar, als für das Gros aller Tropenreisenden. In der erstgenannten Gruppe beträgt die Morbidität 2.000, die Mortalität 2 pro 100.000, während „normale“ Reisende mit einer durchschnittlichen Morbidität von 300 (bis maximal 600) und einer Mortalität von 0,3 (bis maximal 0,6) pro 100.000 rechnen müssen. Reisen nach Indien, Nord- und Westafrika bringen ein zehnfach erhöhtes Typhusrisiko gegenüber anderen tropischen Reisezielen mit sich, während Morbidität und Mortalität durch Cholera für Reisende als minimal bezeichnet werden können. Bedauerlicherweise liegen keine vergleichbaren Angaben zu HIV-Infektionen bei Reisenden vor, sodass ein entsprechender Vergleich bezüglich dieser, für einzelne Reiseziele sicherlich relevanten Erkrankung derzeit nicht möglich ist.

Auch nach der Rückkehr von Tropenreisen stellt Durchfall das häufigste Symptom dar, wegen dem ärztliche Hilfe aufgesucht wird [7]. Auch wenn die Reisediarrhoe oft selbstlimitierend verläuft, sollte an potenziell gefährliche Erreger wie Shigellen und *Entamoeba histolytica* gedacht und eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden. Circa 30 % aller Tropenrückkehrer, die nach ihrer Reise ärztliche Hilfe aufsuchen, stellen sich wegen fieberhafter Beschwerden, oft zum Abschluss einer Malaria, vor. Neben der Malaria-diagnostik, die immer durchgeführt werden sollte, wenn ein Endemiegebiet besucht wurde, sollte hier vom beratenden Arzt auch an weniger häufige Erkrankungen wie Typhus abdominalis, Rickettsiosen, visze-

rale Leishmaniose, diverse Arbovirosen und andere Erkrankungen gedacht werden. Immerhin 10 % der Tropenrückkehrer klagen über Veränderungen der Haut. Neben eher harmlosen Affektionen wie Larva migrans cutanea liegen häufig chronische Ulzerationen durch bakterielle Mischinfektionen, Mykobakterien oder Leishmanien vor, die eine extensive Diagnostik und langwierige Therapie notwendig machen können.

Die ärztliche Beratung vor Tropenreisen sollte den individuellen Gegebenheiten des Reisenden, Reiseziel, -art und -dauer angepasst sein und die Bereiche Vorsorgemaßnahmen und Verhaltensregeln, Impfungen und Malariaphylaxe abdecken.

Vorsorgemaßnahmen und Verhaltensregeln

Viele Infektionen, die potenziell bei Reisen in tropische und subtropische Gebiete erworben werden können, sind durch einfache Verhaltensmaßnahmen vermeidbar:

- Das Infektionsrisiko durch fäkal-orale Infektionen (z. B. Reisediarrhoe, Hepatitis A, Cholera, Typhus und intestinale Wurminfektionen) kann durch entsprechende Hygienemaßnahmen bei der Nahrungsaufnahme deutlich reduziert werden. Weiterhin sind präventive Maßnahmen und auch die Mitnahme von Notfallmitteln empfehlenswert.
- Von Barfußlaufen, vor allem auch am Strand, sollte abgeraten werden. Durch ungeschützte Hautkontakte mit kontaminierter Erde kann es unter anderem zu infizierten Hautwunden, Sandflohbefall und zur Infektion mit Larva migrans cutanea kommen.
- Süßwasserkontakte, also Baden oder Waten in Seen, Flüssen etc. sollten in Schistosomiasis-Endemiegebieten strikt vermieden werden.
- Ein effektiver Schutz gegen Mückenstiche (Moskitonetz, Einsatz von Repellentien) kann das Risiko einer Malariainfektion um bis zu 70 % senken. Ebenso wird das Risiko der Infektion mit anderen durch Arthropoden übertragenen Erkrankungen, wie zum Beispiel Dengue-Fieber, deutlich reduziert.
- Präventionsmaßnahmen bei Sexualkontakten, vor allem die Benutzung von Kondomen, bieten nicht nur auf Reisen den offensichtlichen Vorteil einer deutlichen Reduktion des Infektionsrisikos für Geschlechtskrankheiten.

Impfungen

Bei den Reiseimpfungen sind Pflichtimpfungen, die in einzelnen Ländern zur Einreise vorgeschrieben sind, von allgemein empfohlenen Impfungen und Indikationsimpfungen, die in besonderen Situationen angezeigt sind, zu unterscheiden.

Impfungen, die in einzelnen Ländern für die Einreise vorgeschrieben sind

Die Gelbfieber-Impfung ist die einzige Impfung, für die die Gesundheitsbehörden vieler Länder Vorschriften erlassen haben. Lokale Bedeutung hat die Meningokokken-Meningitis-Impfpflicht, die Saudi-Arabien für alle einreisenden Pilger erlassen hat. Während der letzten Cholera-Pandemie in den frühen 1990er Jahren wurde von zahlreichen Ländern eine gültige Cholera-Impfbescheinigung verlangt. Aktuell ist dies jedoch nicht mehr der Fall.

Gelbfieber

Gelbfiebertviren werden von Mensch zu Mensch oder von Affe zu Mensch durch Stechmücken (*Aedes*) übertragen. Die *Aedes*-Mücke sticht typischerweise während der Morgen- und Abenddämmerung. Deshalb ist zu diesen Zeitpunkten Mückenschutz (durch Balsam, Kleidung oder Moskitonetz) anzuraten. Die WHO geht von jährlich mindestens 200.000 neuen Fällen aus. Bislang ist nicht bekannt, weshalb die Krankheit nur in Afrika und Südamerika verbreitet ist, obwohl der Vektor (*Aedes*) auch in Südostasien vorkommt. Wie bei vielen anderen von Moskitos übertragenen Erkrankungen auch, hat sich Gelbfieber in den letzten Jahren ausgebreitet. Insgesamt geht die WHO von einer massiven Meldelücke aus, mit bis zu 200fach höheren Fall- als Meldezahlen [3].

Risiko für Reisende

Reisende sind in Ländern mit Endemieherden und während Epidemien gefährdet. Aus dem Fehlen von Gelbfieber-Fallmeldungen in einem Land kann nicht auf ein vernachlässigbares Risiko geschlossen werden, da die Impfung in vielen Endemiegebieten zu den Routineimmunisierungen im Kindesalter gehört. Die WHO empfiehlt die Impfung gegen Gelbfieber für alle Reisenden in Länder, in denen Gelbfieber vorkommt oder in denen das Virus vermutlich unter Primaten verbreitet ist. Diese Empfehlung gilt unabhängig davon ob das entsprechende Land einen gültigen Impfnachweis bei Einreise verlangt oder nicht. Tödliche Gelbfieberinfektionen bei Reisenden sind in den letzten Jahren im Amazonasgebiet und in Westafrika vorgekommen (www.who.int).

Vorbeugung

Reisende sollten über Mückenschutzmaßnahmen informiert werden. *Aedes* ist vor allem während der Morgen- und Abendstunden aktiv. Jedoch stechen die Moskitos auch außerhalb der Spitzenzeiten jederzeit, wenn sich Gelegenheit bietet. Dieses Verhalten ist verstärkt an wolkigen Tagen und im Schatten.

Indikationen für eine Impfung

Alle Reisenden in Länder mit potenziellem Gelbfieberisiko sollten eine Impfung erhalten, ebenso Rei-

sende in Länder, die bei Einreise ein gültiges Impfzertifikat verlangen. Zahlreiche Länder in Asien, in denen es Gelbfieber nicht gibt, verlangen den Nachweis einer Gelbfieberimpfung bei direkter Einreise aus einem Endemiegebiet, ebenso bei vorangegangenen Aufenthalt in einem solchen innerhalb von 1–6 Tagen vor Ankunft.

Impfstoffe und internationales Impfzertifikat

Bei den verfügbaren Impfstoffen handelt es sich um Lebendvakzinen, die im embryonierten Hühnerei produziert werden. Das für die Impfstoffproduktion verwendete Saatvirus ist ein attenuierter Stamm des Gelbfiebertvirus mit der Bezeichnung 17D. Die Gelbfieber-Impfung darf aufgrund internationaler Vereinbarungen mit der Weltgesundheitsorganisation nur von staatlich zugelassenen Impfstellen verabreicht und muss in einem internationalen Impfausweis bescheinigt werden. Das Impfzertifikat wird 10 Tage nach der Impfung für 10 Jahre gültig.

Eine Einzeldosis der Lebendvakzine induziert eine mindestens 10-jährige Immunität bei mehr als 95 % der Geimpften. Kombinationen mit anderen Lebendimpfungen (MMR, BCG) sind am selben Tag oder mit mindestens 4-wöchigem Abstand möglich. Totimpfstoffe können jederzeit und in beliebiger Menge mit der Gelbfieberimpfung kombiniert werden.

Ist eine Gelbfieberimpfung aus medizinischen Gründen kontraindiziert, kann eine entsprechende Bestätigung ausgestellt werden. Der Reisende sollte in diesem Fall über das Risiko aufgeklärt sein.

Nebenwirkungen

An der Einstichstelle kann lokal eine Reaktion auftreten. Als leichte Nebenwirkungen der Gelbfieberimpfung können 5–12 Tage danach Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen auftreten, die 2–3 Tage anhalten. Weniger als 1:1.000.000 beträgt die Häufigkeit einer sofortigen allergischen Reaktion mit Urtikaria, Asthma oder Anaphylaxie, in der Regel bei vorbestehender Hühnereiweißallergie.

Schwere Komplikationen sind sehr selten. In Einzelfällen kann es zu tödlichen Verläufen kommen. Daher sollte die Impfung nur dann verabreicht werden, wenn sie wirklich notwendig ist. Zwischen 1996 und 2002 wurden weltweit 13 Fälle mit schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung gesehen, davon sechs mit tödlichem Ausgang. In fünf Fällen ist ein kausaler Zusammenhang anzunehmen, da das Impfvirus nachgewiesen werden konnte. Die pathogenetischen Mechanismen sind nicht abschließend geklärt, wahrscheinlich spielten Wirtsfaktoren die entscheidende Rolle [1]. Epidemiologische Daten lassen vermuten, dass Personen über 60 Jahre möglicherweise ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen haben, dass jedoch der hauptsächliche Faktor für das Auftreten schwerer Ne-

benwirkungen das Vorhandensein bestimmter HLA-Subtypen ist.

Kontraindikationen

Bei Aufenthalt in einem Gelbfieber-Endemiegebiet, insbesondere aber bei Vorliegen einer epidemischen Situation, sollte die Impfung in jedem Fall erwogen werden. Eine schwere manifeste Immunschwäche gilt als absolute Kontraindikation, ebenso die immunsuppressive Behandlung. Hierbei gilt als Konsens, dass eine Therapie mit mehr als 5 mg Prednisonäquivalent pro Tag oder mit jedem anderen Immunsuppressivum als Ausschlusskriterium anzusehen ist. Nach Beendigung einer solchen Therapie sollten mindestens 5 Halbwertszeiten abgewartet werden, bevor eine Impfung durchgeführt werden kann. Ist eine Impfung nicht möglich, kann dies mit einem so genannten „exemption certificate“ bescheinigt werden. Dieses muss jedoch von lokalen Behörden nicht anerkannt werden. Relative Kontraindikationen bestehen bei Kleinkindern unter 6 Monaten, in der Schwangerschaft, bei Hühnereiweißallergie und bei manifester Immunsuppression. Aufgrund der oben genannten epidemiologischen Daten bei Älteren wird eine Erstimpfung ab dem 60. Lebensjahr nur nach strenger Indikationsabwägung und bei manifester Infektionsgefahr empfohlen. Eine Wiederimpfung ist auch in höherem Lebensalter möglich, sofern keine Abwehrschwäche vorliegt. Aus Gründen einer möglicherweise reduzierten Wirksamkeit sollten andere parenteral applizierbare Lebendvirus-Impfstoffe (z. B. Masern-Mumps-Röteln oder Windpocken) entweder gleichzeitig oder im Abstand von 4 Wochen verabreicht werden. Das Gleiche gilt für sämtliche humanen Immunglobulin-Präparate, die aufgrund ihres eventuellen Antikörpergehaltes gegen das Gelbfiebervirus 12 Wochen vor bis eine Woche nach der Gelbfieber-Impfung nicht appliziert werden sollten.

Eine durchgemachte Gelbfieberekrankung hinterlässt eine lebenslange Immunität, doch kann bei Reisen in bestimmte Länder dennoch ein Impfnachweis verlangt werden.

Cholera

Während der letzten Cholera-Pandemie, die bis in die frühen 1990er Jahre dauerte, erkrankten Millionen von Menschen in Südamerika, Asien und Afrika. Seitdem sind die Fallzahlen stark zurückgegangen. Die Zahl von Cholerafällen bei Reisenden ist verschwindend gering. Das Infektionsrisiko eines Touristen wird auf 1:500.000 geschätzt. Die Hauptursache hierfür liegt vermutlich in den besseren Hygienestandards, in denen auch Reisende mit einfachem Reisestil im Vergleich zu großen Teilen der einheimischen Bevölkerung leben. Freiwillige in Gesundheitsprojekten und bei der Katastrophenhilfe mögen einem höheren Risiko ausgesetzt sein. Die Cholera ist eine Armutskrank-

heit; d. h. vor allem unterernährte, oft bereits vorerkrankte Menschen sind betroffen, denen eine medizinische Versorgung nicht oder nur sehr beschränkt zur Verfügung steht.

Impfstoff

Bei dem einzigen derzeit zur Verfügung stehenden Cholera-Impfstoff handelt es sich um einen oral zu applizierenden Totimpfstoff (Dukoral®, WC/rBS), der aus inaktivierten Choleravibrionen unter Zusatz der gentechnisch hergestellten Subunit B des Cholera-toxins besteht.

Der orale Cholera-Impfstoff WC/rBS Dukoral® besitzt auch eine gewisse Wirksamkeit gegen enterotoxinbildende *E. coli*-Stämme (ETEC), die ein dem Cholera-toxin ähnliches Enterotoxin bilden.

Insgesamt 2 Dosen sind im Abstand von mindestens einer Woche einzunehmen. Eine Auffrischimpfung mit einer weiteren Dosis wird nach 2 Jahren empfohlen. Kinder im Alter von 2–6 Jahren erhalten 3 Dosen im Abstand von mehr als einer Woche zwischen den Impfungen. Hier wird eine Auffrischung mit einer weiteren Dosis nach 6 Monaten empfohlen.

Mit einem Impfschutz von 85 % gegen *Vibrio cholerae* 01 in den ersten 6 Monaten nach der Impfung und von 60 % in den ersten 3 Jahren ist zu rechnen. Ein Schutz vor Infektionen mit *Vibrio cholerae* O 139 wird nicht erlangt. Die Impfung kann auch bei Schwangeren und Personen mit Immundefekt angewandt werden.

Wird der Impfstoff WC/rBS (Dukoral®) zum Schutz vor Reisediarrhoe angewandt, sind 2 Dosen im Abstand von mehr als einer Woche zwischen den Impfungen sowohl für Erwachsene als auch für Kinder ausreichend. Eine Schutzrate von 60 % gegen ETEC-Reisediarrhoe bzw. von 25 % gegen Reisediarrhoe allgemein ist für eine Zeitdauer von 6–12 Monaten zu erwarten.

Kontraindikationen sind Allergien gegen Bestandteile des Impfstoffs. Kinder unter einem Jahr werden nicht geimpft.

Die durchgemachte Cholera-Erkrankung hinterlässt eine nur kurzzeitige Immunität gegenüber dem spezifischen Serotyp des Erregers.

Indikationen

Impfungen gegen Cholera sind seit 1977 nicht mehr gesetzlich vorgeschrieben. Abweichend davon kann ein Fehlen einer Cholera-Impfung im Impfpass bei Einreise über Land oder über die Häfen gelegentlich zu Einreiseschwierigkeiten führen. Gelegentlich kommt es vor, dass Reisende und Seeleute Atteste über Cholera-Impfungen in bestimmten Häfen oder an Grenzübergängen vorlegen müssen. Medizinische Indikationen für eine Impfung können sein:

- Längere Aufenthalte in Endemiegebieten unter schlechten hygienischen Zuständen,

- Reisende, bei denen durch Krankheit oder Behandlung ein Magensäuremangel vorliegt,
- medizinisches Personal, das mit Cholera-Patienten arbeitet.

Indikationen für die ETEC-Reisediarrhoe-Impfung

Die Indikation für eine ETEC-Reisediarrhoe-Impfung kann bei Reisenden bestehen, die in hoch endemische Gebiete reisen ein erhöhtes persönliches Durchfallrisiko haben oder bedingt durch ihre Reiseaktivitäten (z. B. Tauchen, Höhentrekking, etc.) keine Durchfall-episoden riskieren können oder wollen [15].

Meningokokken-Meningitis

Meningokokken-Epidemien sind in den letzten Jahren in zahlreichen Ländern Afrikas, Asiens und Lateinamerikas aufgetreten. In Europa werden regelmäßig importierte Fälle gemeldet. Außerdem treten regelmäßig Epidemien in Intervallen von ca. 10 Jahren im so genannten Meningitis-Gürtel Afrikas auf und bewegen sich von Ost nach West quer über Afrika südlich der Sahara (Sahel). Dieses Gebiet umfasst folgende Länder: Äthiopien, Somalia, Sudan, Norduganda, Nordkenia, Tschad, die Zentralafrikanische Republik, Niger, Kamerun, Nigeria, Benin, Togo, Burkinafaso, Mali, Guinea, Liberia, Mauretanien, Senegal, Gambia. In den Jahren 2000 und 2001 kam es zu Ausbrüchen von Meningokokken-Meningitis durch die Serogruppe W₁₃₅ unter Mekka-Pilgern. Über Mekka wurden zahlreiche Fälle in alle Welt verschleppt, unter anderem auch nach Frankreich, Finnland, Holland, Deutschland, England, Oman, Singapur und Burkinafaso. Epidemiologisch relevant ist die Umverteilung der verschiedenen Serogruppen, zumal auch nach durchgemachter Infektion keine Kreuzimmunität erworben wird. Während in Europa weiterhin ganz überwiegend Infektionen mit den Serogruppen B und C gemeldet werden, haben vor allem die Serogruppen A, Y und W₁₃₅ global sehr stark an Bedeutung gewonnen. Insbesondere bedingt durch Hadj- und Umräh-Pilger nach Saudia-Arabien wurde eine internationale Verbreitung erreicht. So hat die Serogruppe W₁₃₅ seit 2007 einen Anteil von 43 % an den Fällen in der Türkei und von 62 % an denen in Südafrika. In den USA wird die noch vor wenigen Jahren unbedeutende Serogruppe Y mit 39 % der Fälle gemeldet.

Bei einem Aufenthalt in den genannten endemischen Gebieten wird eine Impfung gegen Meningokokken angeraten. Dies empfiehlt sich insbesondere auch für zahlreiche Reiseländer bei Kontakt mit vielen Einheimischen, Übernachtung in Schlafsälen oder unter einfachen Bedingungen und Reisen in Gebiete mit aktuellem Ausbruch von Meningitis.

Impfstoffe

In Deutschland sind neben den schon lange verfügbaren Polysaccharid-Impfstoffen (Mencevax ACWY[®],

Meningokokken-Impfstoff A+C Mérieux[®]) seit wenigen Jahren auch besser immunogene, konjugierte Impfstoffe (Meningitec[®], Menjugate[®], NeisvacC[®]) verfügbar, die allerdings bislang nur gegen die Serogruppe C einen Immunschutz induzieren. Seit Mai 2010 ist in Deutschland auch ein tetravalenter Konjugatimpfstoff zugelassen (Menveo[®]), zunächst zum Einsatz ab dem 11. Lebensjahr. Eine Ausdehnung der Zulassung für kleinere Kinder wird erwartet. Laut Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) ist der Impfstoff innerhalb der Zulassung bevorzugt einzusetzen. Die konventionellen Polysaccharid-Impfstoffe sind ab dem vollendeten 2. Lebensjahr empfohlen, die monovalenten Konjugat-Impfstoffe können bereits ab der 9. Lebenswoche eingesetzt werden. Seit dem Jahr 2006 ist die Meningokokken-Impfung mit einer Konjugat-Vakzine von der STIKO für alle Kinder im 2. Lebensjahr zum frühestmöglichen Zeitpunkt empfohlen.

Impfindikationen

Die wichtigsten Endemiegebiete befinden sich im afrikanischen „Meningitisgürtel“, der sich südlich der Sahara von West- nach Ostafrika erstreckt. In den betroffenen Ländern laufen in der Trockenzeit (Dezember bis Mai) regelmäßig Epidemien ab, die meist durch Meningokokken der Serogruppe A, C oder W₁₃₅ verursacht werden. Saudi-Arabien verlangt von Pilgern für ein Visum den Nachweis einer Impfung, die auch gegen die Serogruppe W₁₃₅ schützt (Menveo[®], Mencevax ACWY[®]) [2]. Das Impfzertifikat wird erst nach 10 Tagen gültig und endet bei Mencevax ACWY[®] nach drei Jahren, bei Menveo[®] ist die Schutzdauer noch nicht abschließend geklärt. Eine Impfung ist indiziert für Personen, die:

- längere Zeit in engen Kontakt mit an Meningitis Erkrankten kommen,
- in Gebiete mit soeben überstandener Meningitis-epidemie reisen,
- in den afrikanischen Meningitisgürtel (Sahel) in der Trockenzeit reisen und mit Einheimischen längere Zeit in Kontakt kommen,
- splenektomiert sind und in endemische oder epidemische Gebiete reisen und
- für Pilgerreisende nach Mekka.

Darüber hinaus sollten auch Schüler und Studenten geimpft werden, die zu Langzeitstudienaufenthalten in Länder reisen, welche generell für Jugendliche (Belgien, England, Griechenland, Niederlande, Irland, Kanada, Spanien) oder gefährdete Risikogruppen (Neuankömmlinge in Internaten der USA) eine Meningokokken-Impfung empfehlen.

Die durchgemachte Meningokokken-Erkrankung selbst hinterlässt eine nur kurzzeitige Immunität, überwiegend gegenüber dem spezifischen Serotyp.

Allgemein empfohlene Impfungen

Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Poliomyelitis

Grundsätzlich sollten alle Reisenden eine ausreichende Immunität gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Poliomyelitis besitzen. Maßgeblich für die Bewertung eines ausreichenden Impfschutzes sind nur die ärztlich dokumentierten Impfungen. Hierbei wird jede nachgewiesene Impfung gezählt und nur der fehlende Impfschutz vervollständigt [13]. Die generelle 10-jährige Polio-Auffrischimpfung wird seitens der STIKO nicht mehr empfohlen, sondern bleibt Reisenden in Polio-Endemiegebiete vorbehalten. Aufgrund der seit einigen Jahren eher zunehmenden globalen Fallzahlen wird jedoch seitens der Sächsischen Impfkommision (SIKO) und auch einiger anderer Organisationen weiterhin die regelmäßige 10-jährige Boosterung gegen Polio empfohlen. Poliofälle werden derzeit noch aus Afrika und Asien gemeldet. Europa, Australien und der amerikanische Kontinent gelten als poliofrei, importierte Fälle kommen jedoch vor.

Die langjährig von Fachverbänden geforderte, regelmäßige Boosterung gegen Pertussis wird seitens der STIKO bisher nur für Frauen im gebärfähigen Alter und bei Kontakt mit Kleinkindern empfohlen, neuerdings auch bei Personal im Gesundheitsdienst sowie in Gemeinschaftseinrichtungen. In allen anderen Fällen wird nur eine einmalige Impfung empfohlen.

Masern

Im Rahmen einer reisemedizinischen Beratung ist auch der Impfschutz gegen Masern sicherzustellen. Er wird für alle nicht immunen Personen ab dem 12. Lebensmonat und für alle Länder empfohlen, wobei die Impfung immer mit Mumps und Röteln kombiniert werden sollte (MMR). Es gibt keine obere Altersgrenze für diese Impfung und auch keine Hinweise auf vermehrte Nebenwirkungen nach mehrmaligen MMR-Impfungen oder anamnestisch angeblich durchgemachter (meist nicht bewiesener) Masernerkrankung. Bei erhöhter Infektionsgefahr kann die Erstimpfung auch vor dem 12., jedoch nicht vor dem 9. Lebensmonat erfolgen. Sofern die Erstimpfung vor dem 12. Lebensmonat erfolgte, sollte die 2. MMR-Impfung bereits zu Beginn des 2. Lebensjahres wiederholt werden, da im 1. Lebensjahr noch persistierende maternale Antikörper die Impfviren neutralisieren können [13].

Influenza

Influenza-Epidemien treten alljährlich von Dezember–April auf der nördlichen Halbkugel und von April–Oktober auf der Südhalbkugel auf. In tropischen Regionen kann die Influenza das ganze Jahr über auftreten. Nicht nur durch das Auftreten neuer Influenza-Stämme besteht das Risiko einer Erkrankung. Auch durch das Nachlassen der typenspezifischen Immunität bei Erkrankten innerhalb von Jahren sowie bei Geimpften innerhalb von Monaten wird es nötig, sich

jedes Jahr im September/Oktober erneut impfen zu lassen, um über einen hohen Antikörper-Titer während der Influenza-Saison zu verfügen. Kreuzimmunität zwischen ähnlichen Stämmen vermindert zwar die Schwere der Erkrankung, kann sie aber oft nicht ganz verhindern. Bei einer Epidemie ist die Gefahr einer Erkrankung bei Kindern höher als bei Erwachsenen, aber die Schwere des Verlaufes und die Häufigkeit von Komplikationen nehmen mit dem Alter deutlich zu. Die Schutzwirkung der Impfung hängt primär vom Alter und der Immunkompetenz des Geimpften, aber auch von der Antigenität des Virus ab. Bei Personen unter 60 Jahren ist mit einem 70–90%igen Schutz durch die Impfung zu rechnen, bei älteren Personen sinkt der allgemeine Schutz durch die Impfung auf 30–70 %. Gegen schwere Verläufe mit Todesfolge ist jedoch in 80 % ein Schutz zu erwarten. Immunität besteht ab 14 Tage nach der Impfung. Da es mehr als 6 Monate dauert, um einen neuen Impfstoff zu produzieren, können die neuen Virus-Varianten der anderen Halbkugel nicht bei der Herstellung des neuen Impfstoffs berücksichtigt werden [9].

Impfindikation

- Personen ab 65 Jahre,
- Schwangere
- Bewohner von Pflegeeinrichtungen,
- Personen mit chronischen Lungen- bzw. Herz-Kreislauf-Erkrankungen,
- Personen, mit chronischen Stoffwechselerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus), Niereninsuffizienz oder Immunsuppression,
- alle Personen in Berufen mit viel Kundenverkehr,
- medizinisches Personal, um eine Ansteckung von Hochrisikogruppen zu verhindern.

Epidemiologisch wünschenswert ist die allgemeine Impfung der gesamten Bevölkerung, da nur so eine Reduktion der Übertragung möglich ist. Dies wird bereits in zahlreichen Ländern der westlichen Welt mit gutem Erfolg praktiziert.

Reisende

Das Expositionsrisiko während einer Reise hängt sehr von der Jahreszeit und dem Ort ab. In den Tropen tritt die Influenza ganzjährig auf. Wenn auch die Influenza in den gemäßigten Klimazonen während der Wintermonate eine wesentlich größere Bedeutung hat, so sind eine Reihe von Influenza-Ausbrüchen insbesondere unter Gruppenreisenden bekannt geworden. Diese gingen aus von einer oder mehreren Personen aus Teilen der Welt, in denen gerade das Influenza-Virus kursierte. Zentrale Klimaanlagen in Hotels, Bussen, Zügen, Flugzeugen und Schiffen führen zur Verbreitung der Erkrankung.

Die Influenza-Schutzimpfung wird allen Reisenden empfohlen. Dies gilt ebenso für Kinder ab 6 Monaten,

Jugendliche und Erwachsene mit einem erhöhten Risiko für Influenza-assoziierte Komplikationen (z. B. Personen mit chronischen Krankheiten wie Diabetes, Herz-/Kreislauf-Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege oder Immundefiziente). Die Impfung sollte möglichst frühzeitig vor Beginn der Influenzasaison (in der nördlichen Hemisphäre: November–April, in der südlichen Hemisphäre: Mai–Oktober) durchgeführt werden.

Für folgende Reisende sollte darüber hinaus eine Influenza-Impfung erwogen werden:

- Reisende in die Tropen unabhängig von der Jahreszeit,
- Reisende auf die Südhalbkugel in den Monaten April–September,
- Gruppenreisende, die gemeinsam mit Personen aus Epidemiegebieten reisen.

Eine natürliche Infektion hinterlässt nur eine kurzzeitige Immunität gegen den spezifischen Stamm.

Pneumokokken

Impfstoffe

Ein im Handel befindlicher, polyvalenter Polysaccharid-Impfstoff für Erwachsene richtet sich gegen die 23 Serotypen, die für über 85–90 % der schweren Pneumokokken-Infektionen verantwortlich zeichnen. Er erzeugt spezifische Antikörper bei den meisten Kindern ab dem vollendeten 2. Lebensjahr und bei Erwachsenen. Die Schutzrate gegen Pneumonie und andere durch Pneumokokken induzierte Infektionen beträgt etwa 80 %, die Mortalität dieser Infektionen wird um ca. 40 % reduziert. Der Schutz dauert 5 Jahre an, bei besonders anfälligen Patienten, insbesondere Kindern, wird eine Auffrischimpfung bereits nach 3 Jahren empfohlen. Für Kleinkinder sind mehrere Konjugat-Impfstoffe zugelassen, die ab dem vollendeten 2. Lebensmonat angewendet werden können und einen effektiven Schutz gegen die typischen schweren Pneumokokken-Infektionen des Kindesalters (Meningitis, Sepsis/Bakteriämie, Pneumonie) bieten. Auch die Inzidenz der Otitis media durch Pneumokokken wird gesenkt. Die Zahl der erforderlichen Impfdosen ist vom Lebensalter abhängig. Diese Impfstoffe sind 7-, 10- bzw. 13-valent. In der Diskussion ist die Zulassung des 13-valenten Impfstoffes auch für Erwachsene, da auch in diesem Fall von einem Konjugatimpfstoff ein deutlich besserer Schutz im Vergleich zu derzeit verfügbaren Polysaccharidimpfstoff erwartet werden kann. Dem ist jedoch das reduzierte Spektrum der Serogruppen entgegenzuhalten, die durch die Konjugatimpfung abgedeckt werden. Eine abschließende Beurteilung steht noch aus.

Die aktuellen Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) zur Pneumokokken-Vakzine schließen breite Bevölkerungsgruppen ein [13]. Im Jahre 2006 wurde die Pneumokokken-Impfung mit

einer Konjugat-Vakzine für alle Säuglinge und Kleinkinder ab dem vollendeten 2. Lebensmonat bis zum vollendeten 2. Lebensjahr in den Impfkalender der STIKO aufgenommen. Eine Pneumokokken-Impfung wird darüber hinaus allen Personen über 60 Jahren empfohlen. Eine Impfindikation besteht auch für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens wie z. B. chronische Lungen-, Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, Diabetes und andere Stoffwechselkrankheiten, Immundefizienz einschließlich HIV-Infektion, Erkrankungen der blutbildenden Organe, funktionelle oder anatomische Asplenie, vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie oder vor Organtransplantationen. Für Kinder bis zum vollendeten 5. Lebensjahr wird die Konjugat-Vakzine empfohlen, für ältere Kinder die Polysaccharid-Vakzine. Bei weiter bestehender Indikation sollten Wiederimpfungen nach sechs, bei Kindern unter 10 Jahren frühestens nach drei Jahren erfolgen. Es muss betont werden, dass die derzeitige Impfpraxis in Deutschland noch weit davon entfernt ist, den Empfehlungen zur Impfung gerecht zu werden.

Indikationsimpfungen

Hepatitis A

Hepatitis A kommt endemisch in den meisten Teilen der Erde außerhalb von Europa und Nordamerika, Japan, Australien und Neuseeland vor. Das größte Risiko für Reisende besteht bei Reisen nach Afrika, Südamerika, Südostasien und auf den Indischen Subkontinent. (In einigen Ländern bestehen jedoch Ausnahmen: In Chile, Argentinien, der Südafrikanischen Republik und bestimmten größeren Touristenorten ist das Risiko an Hepatitis A zu erkranken vergleichsweise gering.)

In den oben genannten Gebieten ist mit einer Durchseuchung von > 70–90 % der Bevölkerung ab dem 5. Lebensjahr zu rechnen. Das Risiko für Reisende in diesen Gebieten beträgt für Rucksackreisende ohne Prophylaxe 2 %, für Hotelreisende 0,07–0,3 % pro Monat des Aufenthalts. Bei Personen, die älter als 50 Jahre sind oder chronische Lebererkrankungen haben, beträgt die Rate für einen tödlichen Verlauf der Hepatitis A 1,8 %.

Impfindikationen

Weniger als 10 % der nach 1950 geborenen Nordeuropäer haben eine natürliche Immunität gegen die Hepatitis A nach durchgemachter Infektion. Bei einer Auslandsreise ist deshalb eine Hepatitis-A-Prophylaxe zu empfehlen, ohne dass der Immunstatus vorher überprüft wird. Bei der Impfung treten keine Komplikationen auf, selbst wenn die Person Antikörper hat. Die Hepatitis-A-Impfung wird auch bei Kindern ab dem 2. Lebensjahr empfohlen. Auch sie erkranken an Hepatitis A, selbst wenn diese in 70 % der Fälle mild

verläuft. Fulminante, tödliche Verläufe sind jedoch, wengleich selten, beschrieben.

Ein Teil der Reisenden vergisst die Auffrischimpfung nach 6–18 Monaten. Hier hat eine Schweizer Untersuchung ergeben, dass die Auffrischimpfung auch noch 5 Jahre nach der Erstimpfung effektiv ist.

Die Hepatitis-A-Impfung empfiehlt sich für alle Reisenden unabhängig von der Dauer der Reise oder des Reiseziels außerhalb von Europa, Nordamerika, Australien, Neuseeland und Japan. In Europa empfiehlt sich die Impfung bei Reisen nach Albanien, Rumänien, Bulgarien und dem ehemaligen Jugoslawien, bei längeren Aufenthalten in den Baltischen Ländern, in Polen, Ungarn, Tschechien und der Slowakei.

Impfstoffe

Die Hepatitis A-Impfungen (Havrix 1440®, HAVpur®, Vaqta®) erfordern nur zwei Impfdosen im Abstand von 6–12 Monaten. Für Kinder und Jugendliche stehen spezielle Impfstoffe zur Verfügung, im Fall von HAVpur® besteht eine Zulassung für Kinder und Erwachsene. Die Dauer des Impfschutzes wird zum Teil noch mit 10 Jahren angegeben, ist aber wesentlich länger. Einzelne Zulassungen wurden bereits erweitert und geben einen Impfschutz bis 25 Jahre an. Neben einem Hepatitis A+B-Kombinationsimpfstoff (Twinrix®), steht seit 2003 auch eine Kombinationsimpfung gegen Hepatitis A und Typhus zur Verfügung (Hepatyrix®, Viatim®). Diese kommt bei gleichzeitig bestehender Hepatitis A- und Typhus-Impfindikation ab dem 15. bzw. bei Viatim® ab dem vollendeten 16. Lebensjahr in Frage. Bei Viatim® lagern beide Impfstoffkomponenten im Unterschied zu Hepatyrix® getrennt in einer Doppelkammerfertigspritze und werden erst kurz vor Verabreichung gemischt. Vergleichsstudien zeigen hier eine bessere Immunogenität [4], auch ist bei diesem Impfstoff erst wieder eine Auffrischimpfung nach drei Jahren notwendig, um dann einen mindestens 10-jährigen Schutz gegen Hepatitis A zu gewährleisten. Die Hepatitis-A-Impfstoffe können im laufenden Impfschema ohne Weiteres gegeneinander ausgetauscht werden. Personen, die mit Antikoagulantien behandelt werden, wird die Injektion subkutan in den Oberarm gegeben. Mit Ausnahme einer allergischen Reaktion auf eine frühere Impfdosis sind bei der Hepatitis-A-Impfung keine Kontraindikationen bekannt.

Die durchgemachte Hepatitis-A-Erkrankung hinterlässt eine lebenslange Immunität.

Hepatitis B

Wie die Hepatitis A, ist auch die Hepatitis B weltweit verbreitet. Sie ist jedoch wesentlich seltener. Die Erkrankung wird über alle Körperflüssigkeiten, vor allem jedoch Blut und Sperma, übertragen. Sie wird nicht über Nahrungsmittel aufgenommen und ist somit auch keine typische Reisekrankheit. Besondere

Risikogruppen sind Empfänger von ungetesteten Blutkonserven und anderen Plasmaprodukten, medizinisches Personal, Homosexuelle, Drogenabhängige, Prostituierte und ihre Kunden.

Reisende, die einer entsprechenden Risikogruppe angehören, sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen und eine Impfung ernsthaft erwägen, da eine Infektion mit Hepatitis B-Virus chronisch verlaufen und zur Leberzirrhose führen kann. Darüber hinaus sollten alle Tropenreisenden jede Prozedur, die zu einer Verletzung der Haut führt (Tätowierung, Ohrloch stechen, Akupunktur, Injektionen, Zahnarztbesuche) unter dubiosen hygienischen Bedingungen vermeiden. Die Hepatitis B ist in großen Teilen Afrikas, Südasiens und Südamerikas hyperendemisch. Bei einem längeren Aufenthalt in diesen Gebieten ist die Impfung für Kinder und Erwachsene, die in engem Kontakt zur einheimischen Bevölkerung stehen, z. B. medizinisches Personal, zu empfehlen. Seit 1995 ist die Hepatitis-B-Impfung in Deutschland, wie von der WHO empfohlen, Teil der Grundimmunisierung im Kindesalter.

Impfindikationen

Besonders gefährdet sind Personen mit familiärer, umwelt- oder krankheitsbedingter Exposition gegenüber Hepatitis-B-Virus und Langzeitreisende. Das Infektionsrisiko für Kurzzeit-Touristen ist dagegen eher gering. Dies gilt jedoch nicht notwendigerweise auch für Geschäftsleute, die nur kurz, dafür aber häufig verreisen. Eine Impfung ist indiziert bei:

- Neugeborenen infizierter Mütter,
- Personen, die mit dem Infizierten im selben Haushalt wohnen,
- Adoptivfamilien, die Kinder aus Gebieten adoptieren, in denen die Hepatitis B endemisch ist, und bei denen eine Infektion nicht auszuschließen ist,
- nicht immune Sexualpartner von Infizierten,
- Reisende, die mit Partnern, deren Infektionsstatus sie nicht kennen, Geschlechtsverkehr ausüben wollen (insbesondere auch so genannte Sextouristen),
- Reisende, die sich längere Zeit in einem endemischen Gebiet aufhalten und bei denen eine Virus-Exposition durch ein Unglück oder durch Behandlung nicht auszuschließen ist,
- Kinder in Institutionen (Kindergarten, Tagesstätte oder Schule) in endemischen Gebieten,
- medizinisches Personal, das in endemischen Gebieten arbeiten soll.

Impfstoffe

Die in Deutschland erhältlichen Impfstoffe (Engerix-B®, Hbvaxpro®) enthalten gentechnologisch hergestellte HBs-Antigen. Die Grundimmunisierung besteht aus zwei Impfungen im Abstand von vier Wochen und einer weiteren Dosis nach sechs Monaten.

Erwachsene: 1 ml intramuskulär in den Oberarmmuskel, gefolgt von einer Injektion nach einem Monat so-

wie einer weiteren nach 6–18 Monaten. Eine schnellere Immunisierung kann nach dem Schema 0, 7, 21, 365 erreicht werden.

Kinder < 5 Jahre: 0,5 ml intramuskulär, wiederholt nach einem Monat sowie nach 6–18 Monaten.

Bei gleichzeitig bestehender Hepatitis-A-Impfindikation ist der kombinierte Hepatitis-A+B-Impfstoff indiziert. Die Grundimmunisierung besteht aus zwei Impfdosen im Abstand von vier Wochen und einer weiteren Dosis nach sechs Monaten. In Ausnahmefällen, in denen eine Reise innerhalb eines Monats oder noch früher nach Beginn der Grundimmunisierung geplant wird, kann bei Erwachsenen ein Schnellimmunisierungs-Schema mit drei i.m.-Injektionen am Tag 0, 7 und 21 angewendet werden. Bei diesem Schema wird eine vierte Dosis 12 Monate nach der ersten Impfung empfohlen. Ein Immunschutz gegen die Hepatitis B wird bei über 90 % der Impflinge bereits 2 Wochen nach der zweiten Impfung des Standardschemas, bzw. nach der dritten Impfung des Schnellimmunisierungsschemas erreicht.

Beim Einsatz des Hepatitis A/B-Kombinationsimpfstoffs in der Reisemedizin ist zu beachten, dass vor der Abreise mindestens zwei Injektionen verabreicht werden müssen, damit ein sicherer Hepatitis A-Impfschutz gewährleistet ist.

Dauer des Impfschutzes

Nach einer kompletten Immunisierung kann eine mehr als 15 Jahre anhaltende Immunität erwartet werden, eventuell hält sie auch lebenslang vor. Eine Auffrischimpfung sollte aus Sicherheitsgründen regulär nach 10 Jahren durchgeführt werden. Die routinemäßige Antikörpertiterbestimmung (anti-HBs) ist nur bei Risikogruppenangehörigen zu empfehlen. Eine Kontraindikation gegen die Impfung besteht nur bei nachgewiesener Allergie gegen den Impfstoff.

Die durchgemachte Hepatitis-B-Erkrankung hinterlässt eine lebenslange Immunität.

Typhus

Beim Typhus abdominalis handelt es sich um eine Salmonelleninfektion durch *Salmonella typhi*. Sie wird über den Verzehr infizierter Nahrungsmittel, aber auch durch Schmierinfektionen bei Menschen im akuten Krankheitsstadium erworben.

Die Erkrankung kommt weltweit gehäuft in Entwicklungsländern vor. Das Infektionsrisiko für Reisende wird in Hochrisikogebieten (z. B. indischer Subkontinent) auf 1:30.000 geschätzt. Das Risiko, an Typhus zu erkranken, ist angesichts der importierten Typhus-Infektionen bei Reisen nach Südostasien und dem Indischen Subkontinent am größten.

Impfindikationen

Eine Typhusimpfung empfiehlt sich bei:

- Reisen unter einfachen Bedingungen in Länder mit unzureichendem Hygienestandard,

- Reisen über längere Zeit in Endemiegebiete und/oder Aufenthalt in Dörfern, mit dem Risiko, verunreinigtes Wasser oder Nahrungsmittel aufzunehmen,
- Reisenden, bei denen wegen Erkrankung oder Behandlung ein Mangel an Magensäure besteht.
- Reisenden mit manifester Abwehrschwäche.

Impfstoffe

Seit vielen Jahren steht eine Schluckimpfung (Typhoral®L) zur Verfügung. Da es sich um einen bakteriellen Lebendimpfstoff handelt, sollte die Impfung nicht mit einer Antibiotikatherapie oder einer Malaria prophylaxe kombiniert werden. Alternativ stehen zwei inaktivierte Polysaccharid-Impfstoffe (Typherix®, Typhim Vi®) zur Verfügung. Für Erwachsene und Kinder ab dem vollendeten 2. Lebensjahr ist eine einmalige Impfdosis erforderlich. In der Praxis ist die parenterale Impfung aufgrund von Schutzrate, Schutzdauer und Verträglichkeit häufig zu bevorzugen [5].

Schluckimpfung

Durch Einnahme je einer Kapsel an den Tagen Tag 1, 3 und 5 wird nach 10 Tagen eine Immunität erzielt. Zur Auffrischung nach einem Jahr werden erneut 3 Kapseln eingenommen.

Kontraindikationen: Der Lebendimpfstoff darf nicht bei Personen mit Immundefekten, Kindern unter 3 Jahren und Schwangeren angewandt werden. Stattdessen sollte der parenterale Impfstoff verwendet werden.

Parenteraler Impfstoff

Die Injektion (0,5 ml i.m. oder s.c. je nach Präparat) kann als gute Alternative zur Schluckimpfung angewandt werden. Diese Impfung schützt bis zu drei Jahre. Sie ist auch bei Schwangeren, Kindern unter 3 Jahren und Personen mit Immundefekten, einschließlich AIDS-Patienten einsetzbar. Dieser Impfstoff hat im Vergleich zur Lebendvakzine eine längere schützende Wirkung und potenziell weniger unerwünschte Nebenwirkungen.

Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Die europäische Frühjahr-Sommer-Meningoenzephalitis (FSME) und die russische Variante (Russian Spring Summer Encephalitis, RSSE) werden durch eng verwandte Flaviviren hervorgerufen. Die Übertragung findet durch Zecken statt, speziell *Ixodes ricinus*, den gemeinen Holzbock.

Die FSME kommt vor in Skandinavien, West- und Zentraleuropa sowie Staaten der ehemaligen Sowjetunion. Länder mit hoher Inzidenz sind Österreich, Estland, Lettland, Tschechien, die Slowakei, der Süden Deutschlands, Ungarn, Polen, die Schweiz, Russland, die Ukraine, Weißrussland und der Norden Jugoslawiens. In Europa sind seit den 1990ern sowohl eine

geografische Ausweitung, als auch eine deutliche Fallzunahme auffällig. Die Gründe hierfür sind letztendlich nicht geklärt, jedoch scheint die Verschleppung von Zecken durch Zugvögel eine wichtige Rolle zu spielen.

Das Infektionsrisiko hängt ganz wesentlich von dem Ausmaß der Aktivitäten im Wald ab. Für US-Streitkräfte in Endemiegebieten ist eine Rate von 0,9 Fällen/Monat/1.000 Personen kalkuliert worden. Daher wird eine Impfung bei solchen Reisen empfohlen, die entsprechende Outdoor-Aktivitäten beinhalten. Die in Europa erhältliche FSME-Impfung schützt zuverlässig gegen alle Virus-Varianten.

Prävention

- Reisende in Endemiegebiete sollten Zeckenhabitats nach Möglichkeit vermeiden.
- Bei Aufenthalt im Wald sollte bedeckende Kleidung getragen werden (geschlossene Schuhe, Socken, lange Hosen), zusätzlich kann das Aufbringen von Repellentien auf die Kleidung sinnvoll sein (Permethrin®).
- Unbedeckte Haut sollte mit Repellentien behandelt werden.
- Nach Rückkehr aus einer Gegend mit Zeckenbefall sollten Kleidung und Haut inspiziert und Zecken sofort entfernt werden. Eine Dusche wäscht Zecken von der Haut ab, die sich noch nicht festgesaugt haben.
- Nicht pasteurisierte Milchprodukte sollten vermieden werden.

Impfung

Eine Impfung ist bei Aufenthalt in Endemiegebieten während der Frühjahrs- und Sommermonate indiziert, wenn das Infektionsrisiko durch Aufenthalte in Wäldern und Wiesengebieten erhöht ist.

Impfstoffe

Auf dem Markt befinden sich Totimpfstoffe mit in Zellkulturen gezüchteten, inaktivierten FSME-Viren als Antigen. Erwachsene erhalten 0,5 ml des Impfstoffs intramuskulär in den M. deltoideus appliziert mit zweimaliger Wiederholung nach 1–3 Monaten und 9–12 Monaten (die von den Herstellern angegebenen Impfschemata sind zu beachten). Das Intervall zwischen der ersten und zweiten Dosis kann auf 14 Tage reduziert werden. Eine Auffrischimpfung mit 0,5 ml ist alle 5–10 Jahre erforderlich.

Kinder ab dem vollendeten 3. bis zum vollendeten 15. Lebensjahr erhalten 0,25 ml des Impfstoffs intramuskulär in den M. deltoideus als erste Dosis, dann je 0,5 ml nach 1–3 und 9–12 Monaten. Das Intervall zwischen der ersten und zweiten Dosis kann auf 14 Tage reduziert werden. Eine Auffrischimpfung mit 0,5 ml ist alle 5–10 Jahre erforderlich. Kontraindikationen sind eine Allergie gegen Impfstoffbestandteile oder

Schwangerschaft. Kinder unter einem Jahr werden nicht geimpft. Falls das Infektionsrisiko als sehr hoch angesehen wird, kann allerdings die Impfung auch bei Schwangeren und kleinen Kindern indiziert sein (strenge Indikationsstellung).

Die durchgemachte Frühsommer-Meningoenzephalitis hinterlässt vermutlich eine lebenslange Immunität.

Tollwut

Die Tollwut ist eine Viruskrankheit. Theoretisch kann das Virus von allen Säugetieren auf den Menschen übertragen werden. Am häufigsten ist die Übertragung durch Hundebiss, zunehmend jedoch auch durch andere Spezies (Fledermaus, Waschbär, Affe etc.). In der klassischen Form ist die Erkrankung zu 100 % tödlich sowohl für Menschen als auch für Tiere. Die Inkubationszeit liegt gewöhnlich zwischen 20 und 90 Tagen. Symptome können aber schon nach 4 Tagen oder erst nach 7 Jahren auftreten. Hunde und Katzen sind 3–14 Tage, bevor Symptome auftreten, sowie im gesamten Verlauf der Erkrankung infektiös. Eine mögliche Tollwutinfektion liegt vor, wenn eine Person von einem mit Tollwut infizierten oder tollwutverdächtigen Tier gebissen wurde oder wenn dessen Speichel auf Schleimhäute oder eine frische Wunde gelangte. Tollwut kommt mit wenigen Ausnahmen weltweit vor. Die WHO geht von jährlich 60.000 Todesfällen durch Rabies aus, davon 30.000 allein in Indien. Die Häufigkeit von Tierbissen, bei denen eine Tollwutübertragung möglich wäre, liegt bei Ausländern in Südostasien bei 2 % jährlich [12].

Impfstoffe

Verfügbar sind in den Industrieländern Totimpfstoffe aus in verschiedenen humanen oder tierischen Zelllinien angezüchteten, inaktivierten Rabiesviren. Nach Auskunft der Hersteller sind die in Europa erhältlichen Impfstoffe während der prä- und postexpositionellen Prophylaxe ohne Weiteres austauschbar. Die modernen Zellkultur-Vakzinen sind gut verträglich. Sie sind an den Tagen 0, 7, 21 (oder 28; siehe Angaben der Hersteller) zu verabreichen. Auffrischimpfungen sollten dann bei weiter bestehender Infektionsgefahr je nach Hersteller nach einem bzw. 2–5 Jahren erfolgen. Die Applikation der Dosen erfolgt intramuskulär in den Oberarmmuskel.

Impfindikation

Abhängig von der epidemiologischen Situation sowie den medizinischen Versorgungsmöglichkeiten im Reiseland sollte eine präexpositionelle Tollwutimpfung bei den folgenden Gegebenheiten bzw. Risikogruppen erwogen werden:

- Berufliche Exposition (humanitäre Einsätze, Tierärzte, Tierpfleger, Zoologen, Fledermaus- und Höhlenforscher usw.),
- Laborpersonal, das mit tollwutinfiziertem Material arbeitet,

- Personen, die aufgrund ihrer Arbeit in endemischen Tollwutgebieten besonders gefährdet sind (Tierärzte, Zoologen),
- medizinisches Personal, das in engen Kontakt mit tollwutinfizierten Patienten kommt,
- Reisende in Endemiegebiete mit potenziell erhöhtem Expositionsrisiko, z. B. Rucksack- oder Zweiradreisende in Indien,
- Personen, die sich längere Zeit oder häufiger für kurze Zeit in Gebieten aufhalten, in denen Tollwut endemisch ist, und wo nicht anzunehmen ist, dass Immunglobulin oder Impfstoff zugänglich ist, oder wo die nächste Impfstelle 1–2 Tagesreisen entfernt liegt.
- Kinder, die sich in Gebieten mit endemischer Tollwut aufhalten. Diese sollten geimpft werden, da sie mit Tieren, auch tollwutübertragenden Tieren, in Kontakt kommen, ohne dass Erwachsene dies bewusst bemerken.

Postexpositionsprophylaxe

Die zeitnahe Verfügbarkeit einer postexpositionellen Tollwutbehandlung in tropischen Ländern wird von Reisenden und reisemedizinisch tätigen Ärzten häufig überschätzt. Moderne Gewebekultur-Impfstoffe und Seren stehen in vielen Entwicklungsländern nicht zur Verfügung. Stattdessen werden Impfstoffe verwendet, die eine erhebliche Neurokomplikationsrate aufweisen und auf Hyperimmunglobuline wird gänzlich verzichtet. Die präexpositionelle Tollwut-Impfung kann aus den genannten Gründen für Reisende in Risikogebiete sehr wichtig sein [10]. Für den Fall, dass es beim ungeimpften Reisenden zu einem Kontakt (Biss- oder Kratzwunden, Speichelkontakt mit offenen Hautstellen oder Schleimhäuten) mit einem tollwutverdächtigen Tier kommt, muss umgehend (d. h. möglichst innerhalb von 48 Stunden nach der Exposition) eine Postexpositionsprophylaxe durchgeführt werden:

- Bisswunde sofort spülen (Wasser, Seife) und desinfizieren (Iod, Alkohol),
- passive Immunisierung mit Tollwut-Immunglobulin (20 IE/kg KG) am Tag 0,
- aktive Immunisierung mit Tollwut-Impfstoff an den Tagen 0, 3, 7, 14, 28.

Japanische Enzephalitis (JE)

Die Japanische Enzephalitis ist eine durch Mücken übertragene Virusinfektion, die ausschließlich in Asien vorkommt. Sie ist weltweit die häufigste Ursache viraler Enzephalitiden und in vielen ländlichen Regionen Asiens ein ernstes Gesundheitsproblem. Die JE tritt hauptsächlich in der Nähe landwirtschaftlicher Betriebe auf, da Reisfelder für die Mücken ideale Brutplätze bieten und Wasservögel sowie Nutztiere wichtige Virusreservoirs darstellen. Die Infektion ist wesentlich häufiger als die Erkrankung, da die Manifestationsrate mit 1/200 bis 1/500 gering ist. Von 1978–1992

sind nur insgesamt 24 Fälle der Japanischen Enzephalitis bei Nordamerikanern, Nordaustralern und Europäern beschrieben worden. Die Erkrankung ist somit eine seltene Komplikation einer Auslandsreise. Auf der anderen Seite ist klar hervorzuheben, dass es sich bei der Japanischen Enzephalitis um eine der ernstesten Enzephalitisformen mit einer Letalität von ca. 30 % sowie einer hohen Rate von Residualschäden bei den Überlebenden handelt.

Impfstoff

Bis Anfang 2009 wurde in Westeuropa ein Totimpfstoff mit befriedigender Immunogenität importiert (Biken®, JE-Vax®, Green Cross Vaccine®). Mit der Zulassung einer in Europa produzierten Zellkulturvakzine (Ixiaro®) im Mai 2009 hat sich die Situation deutlich verbessert. Diese zeigt in den Zulassungsstudien deutliche Vorteile bei der Immunogenität und Reaktogenität im Vergleich zu den bisher verwendeten Impfstoffen, die aus Asien importiert werden mussten [6]. Der Impfstoff ist bisher ausschließlich für Erwachsene zugelassen, mit einer Zulassung für Kinder ist für Ende 2011 zu rechnen. Appliziert wird 1 ml i.m., mit einer Wiederholung am Tag 28. Nach der zweiten Dosis ist mit einer Schutzwirkung von 1–2 Jahren zu rechnen. Bei einer dritten Impfung innerhalb dieser Zeit verlängert sich der Impfschutz vermutlich auf mindestens 4, eher 10 Jahre. Studienergebnisse hierzu stehen noch aus.

Die durchgemachte Erkrankung an Japanischer Enzephalitis hinterlässt eine lebenslange Immunität.

Impfindikation

Die Impfung gegen die JE kommt für alle Reisenden in Frage, die einen Aufenthalt in Endemiegebieten Asiens planen (v. a. China, Vietnam, Laos, Thailand, Malaysia, Kambodscha, Myanmar (Burma), Bangladesch, Indien, Nepal, Sri Lanka, Philippinen, Indonesien, Timor, Papua Neu Guinea) [6].

Neue Impfungen

Varicella zoster

Bereits seit 2006 in Europa zugelassen, aber erst seit Ende 2009 in Deutschland verfügbar ist die Lebendimpfung zur Prävention von Herpes zoster und durch Herpes zoster verursachte postherpetische Neuralgie. Hier wird beim Erwachsenen im Vergleich zur Impfung gegen Windpocken beim Kleinkind die 14fache Impfdosis appliziert. Die Impfung wird einmalig allen immunkompetenten Erwachsenen ab dem 50. Lebensjahr verabreicht. Klinische Daten zeigen eine protektive Effektivität von 51 % gegen Herpes zoster und von 67 % gegen postherpetische Neuralgie [8]. Zahlreiche chronische Krankheiten und auch Stresssituationen sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Herpes zoster. Das Risiko in der Gesamtbevölkerung für das Auftreten eines Zoster wird auf 5–30 % ge-

schätzt, bis zum erreichten 80. Lebensjahr liegt es bei nahezu 50 % [8]. Zudem sind Folgeschäden zu bedenken: neben den direkten Komplikationen der Erkrankung wie Schädigung der Augen oder postherpetische Neuralgien lässt eine aktuelle Studie auch ein um 31 % erhöhtes Risiko für einen Apoplex im 1. Jahr nach Herpes-zoster-Erkrankung vermuten [11]. Daher wird diese einmalige Impfung in den USA empfohlen. In Deutschland steht eine Stellungnahme der STIKO noch aus. Es bleibt zu hoffen, dass hier ebenfalls eine entsprechende Empfehlung formuliert wird.

Literatur

1. Anonymous (2002) Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices. *MMWR* 51(RR17):1–10
2. Anonymous (2006) Health conditions for travellers to Saudi Arabia for the pilgrimage to Mecca (Hajj). *Wkly Epidemiol Rec* 81:422–423
3. Anonymous (2006) Yellow fever situation in Africa and South America, 2005. *Wkly Epidemiol Rec* 18;81:317–324
4. Beeching NJ, Clarke PD, Kitchin NR, Pirmohamed J, Veitch K, Weber F (2004) Comparison of two combined vaccines against typhoid fever and hepatitis A in healthy adults. *Vaccine* 23:29–35
5. Engels EA, Falagas ME, Lau J, Bennish ML (1998) Typhoid fever vaccines: a meta-analysis of studies on efficacy and toxicity. *BMJ* 316:110–116
6. Jelinek T (2008) Japanese encephalitis vaccine in travelers. *Expert Rev Vaccines*. 7:689–693
7. Jelinek T, Nothdurft HD, Loscher T (1994) Malaria in Nonimmune Travelers: A Synopsis of History, Symptoms, and Treatment in 160 Patients. *J Travel Med* 1(4):199–202
8. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC (2009) Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke*;40:3443–3448
9. Kienny MP, Costa A, Hombach J, Carrasco P, Pervikov Y, Salisbury D, Greco M, Gust I, LaForce M, Franco-Paredes C, Santos JI, D'Hondt E, Rimmelzwaan G, Karron R, Fukuda K (2006) A global pandemic influenza vaccine action plan. *Vaccine* 24:6367–6370
10. Meslin FX (2005) Rabies as a traveler's risk, especially in high-endemicity areas. *J Travel Med* 12 (Suppl 1):30–40
11. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. (2005) A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 352:2271–2284
12. Rack J, Wichmann O, Kamara B, Günther M, Cramer J, Schönfeld C, Henning T, Schwarz U, Mühlen M, Weitzel T, Friedrich-Jänicke B, Foroutan B, Jelinek T (2005) Risk and spectrum of diseases in travellers to popular tourist destinations. *J Travel Med* 12:248–253
13. RKI (2010) Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand Juli 2010. *Epidemiol Bull* 30:279–298
14. Steffen R (1998) Travel medicine – prevention based on epidemiological data. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 85:156–162
15. Wiedermann U, Kollaritsch H (2002) Vaccines against traveler's diarrhoea and rotavirus disease – a review. *Wien Klin Wochenschr* 118(Suppl 3):2–8

Weblinks

- Centrum für Reisemedizin: Umfassende Beratung für Laien & Profis, Abo möglich; www.crm.de
- Auswärtiges Amt: Infos zur Sicherheitslage in Reiseländern; www.auswaertigesamt.de
- Robert Koch Institut: Offizielle Empfehlungen und Publikationen, z. Bsp. STIKO-Richtlinien und Epidemiologischer Bulletin; www.rki.de
- Centers of Disease Control: Aktuelle Informationen, Factsheets, etc.; www.cdc.gov
- WHO: Aktuelle Informationen, Factsheets, etc.; www.who.int
- Surveillance importierter Infektionen in Deutschland: Netzwerk von Kliniken und Praxen mit Interesse/Schwerpunkt importierte Infektionen; www.simpid.de
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit: Malariaphylaxe- und Impfpfehlungen; www.dtg.org

Reoviren

PAUL SCHNITZLER

Erreger

Erregerspezies

Reovirus Typ 1, Reovirus Typ 2, Reovirus Typ 3

Taxonomie

Das Genus Orthoreovirus in der Familie Reoviridae umfasst die humanpathogenen Reoviren Serotyp 1, 2 und 3. Im Neutralisationstest und Hämagglutinationshemmtest kann man drei verschiedene Serotypen unterscheiden. Das Isolat „Lang“ ist der Prototyp für Reovirus Typ 1, das Isolat „Jones“ der Prototyp für Reovirus Typ 2 und das Isolat „Dearing“ der Prototyp für Reovirus Typ 3. Die Viren der drei Serotypen sind

morphologisch fast identisch, die homologen Gene und Proteine der verschiedenen Serotypen können durch ihr unterschiedliches Migrationsverhalten bei der Polyacrylamidgelelektrophorese differenziert werden.

Historie

Auf Vorschlag von Sabin wurde 1959 das ECHO-Virus 10 neu klassifiziert. Dieses Virus wurde aus dem Respirationstrakt und dem Gastrointestinaltrakt isoliert und war nicht mit einem klinischen Krankheitsbild assoziiert. Daher erhielt dieses Virus den Namen Reovirus (respiratory enteric orphan).

Morphologie

Reoviren besitzen ein inneres „core“ mit 50–65 nm Durchmesser und ikosaedrischer Symmetrie. Die Pro-

teine lambda 1, lambda 2 und sigma 2 bilden die Hauptbestandteile des „core“, die Proteine lambda 3 und mu 2 kommen nur in kleineren Mengen vor. Das Protein lambda 2 bildet zwölf „spikes“. Im „core“ findet man zehn doppelsträngige RNA-Moleküle sowie eine virale Transkriptase und Replikase. Reoviren besitzen ein äußeres Kapsid, das aus hexagonalen und pentagonalen Untereinheiten besteht. Das virale Hämagglutinin ist eine Komponente des äußeren Kapsids.

Genom

Die Mitglieder der Familie Reoviridae besitzen ein segmentiertes Genom mit einer variablen Anzahl von Gensegmenten aus doppelsträngiger RNA. Das humanpathogene Reovirus besitzt im Gegensatz zu anderen Mitgliedern in dieser Familie nur 10 Segmente aus doppelsträngiger RNA. Insgesamt haben diese ein Molekulargewicht von 15×10^6 Dalton. Bei der Transkription der viralen Gene dient der Negativstrang als Template zur Synthese von mRNA. Beide Stränge der doppelsträngigen RNA bleiben hierbei innerhalb des Partikels. Die partikelassoziierte virale Transkriptase arbeitet innerhalb des „core“, das als subvirales Partikel weiterhin erhalten bleibt. Die synthetisierten mRNA-Moleküle werden aus dem „core“ in das Zytoplasma der infizierten Zelle ausgeschleust und dort an den Ribosomen translatiert.

Schon vor über 30 Jahren gelang es, mit bestimmten Agenzien zahlreiche temperatursensitive (ts) Mutanten von Reovirus herzustellen. Mithilfe dieser ts-Mutanten konnten die einzelnen Genfunktionen aufgeklärt werden. Bei der viralen Replikation in der Zelle wurde ein Phänomen beobachtet, das auch bei Influenzaviren auftritt. Hierbei handelt es sich um das Reassortment, also das Mischen und Neukombinieren von RNA-Segmenten verschiedener Elternviren. Bei Doppelinfektion einer Wirtszelle mit z. B. Reovirus Serotyp 1 und 3 wurden bei den Virusnachkommen Genome beobachtet, deren Segmente teils von Serotyp 1 und teils von Serotyp 3 stammten. Diese Virusnachkommen nennt man Reassortanten. Durch den Austausch des genetischen Materials besitzen die neu gebildeten Reassortanten auch neue phänotypische Merkmale, wie z. B. eine veränderte Plaquemorphologie.

Vermehrung

Der initiale Zyklus der Reovirus-Replikation im Gastrointestinaltrakt involviert die proteolytische Konversion der Virionen in intermediäre subvirale Partikel. Hierbei wird das äußere Kapsidprotein sigma 3 abgespalten und mu 1 gespalten. Intermediäre subvirale Partikel stellen die überwiegende Form im Verdauungstrakt während der ersten acht Stunden nach oraler Inokulation dar. Diese subviralen Partikel sind die Ursache für die pathologischen Veränderungen im Gastrointestinaltrakt. Reoviren können vom Gastrointestinaltrakt zum ZNS vordringen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Im Allgemeinen verlaufen Infektionen mit Reovirus asymptomatisch. Bei einer 29-jährigen Frau, die an Enzephalomyelitis verstarb, konnte Reovirus aus dem ZNS isoliert werden. Bei einem 10 Monate alten Kind, das Pneumonie, Myokarditis, Hepatitis und Enzephalitis entwickelte, konnte Reovirus im Stuhl und post mortem im Gehirngewebe nachgewiesen werden. Es wurden auch Fälle von Meningoenzephalitis, die wahrscheinlich durch Reovirus verursacht waren, berichtet.

Erkrankung

Symptome

Reoviren kommen weltweit ubiquitär vor und sind bisher bei einem breiten Spektrum von Säugern und Wirbellosen nachgewiesen worden. Schon in der frühen Kindheit sind in der Regel anamnestiche Antikörper nachweisbar, d. h. es gibt serologische Hinweise auf eine zurückliegende Infektion. Es ist allerdings schwierig eine Infektion mit Reovirus mit einem klinischen Krankheitsbild zu assoziieren, da die Mehrzahl der Infektionen inapparent verläuft. Im Kindesalter kann man häufiger milde Erkrankungen des Respirations- und Verdauungstrakts feststellen, die durch eine Infektion mit Reovirus verursacht werden.

Durch Studien mit Freiwilligen, die mit Reovirus inokuliert wurden, gelang es, das mögliche Potenzial dieses Virus als ätiologisches Agens aufzuklären. Nach intranasaler Inokulation konnte bei acht von neun Personen Reovirus aus dem Stuhl isoliert werden. Bei der Person, bei der die Virusisolierung aus dem Stuhl negativ verlief, konnten anamnestiche Reovirus-Antikörper nachgewiesen werden. Sechs Personen entwickelten einen starken Antikörpertiteranstieg, drei Personen wurden 1–2 Tage nach der Inokulation klinisch krank und die Symptome dauerten 4–7 Tage an. Die häufigsten Symptome waren Kopfschmerz, Pharyngitis, Schnupfen, Husten und Gastroenteritis. In anderen Studien traten nur bei wenigen Personen milde Symptome auf, die meisten blieben jedoch asymptomatisch.

In Nagetieren konnte häufig eine Infektion des ZNS durch Reovirus nachgewiesen werden, auch beim Menschen gibt es einzelne Berichte über eine Beteiligung des ZNS bei Reovirus-Infektionen.

Immunantwort

Im Laufe der Infektion werden neutralisierende, häm-agglutinierende und komplementbindende Antikörper gebildet. Hämagglutinierende Antikörper werden innerhalb von drei Wochen nach Infektion mit Reovirus gebildet und persistieren lebenslang.

Differenzialdiagnose

Andere Infektionen des Respirations- und Verdauungstraktes.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Die Diagnostik basiert auf der Virusisolierung aus Geweben oder Körperflüssigkeiten, auf dem Antigenachweis im infizierten Material und auf serologischen Untersuchungen. Als Untersuchungsmaterialien kommen Stuhl, Rachenabstrich, Nasenspülflüssigkeit, Liquor und Urin in Frage.

Diagnostische Verfahren

Die meisten Virusisolierungen wurden aus Stuhl oder Sekreten des Respirationstraktes erreicht. Affennierenzellen sind am besten für eine Virusanzucht mit zytopathischem Effekt geeignet. Virusantigen kann zusätzlich zum charakteristischen zytopathischen Effekt mit spezifischen, antireoviralen Antikörpern in der Immunfluoreszenz nachgewiesen und bestätigt werden. Ebenso wird die Immunzytochemie zum Nachweis von Reovirusantigen eingesetzt.

Genetische Sonden zur Detektion von Reovirus-Nukleinsäure sind zwar vorhanden, werden aber in der Regel nicht zum diagnostischen Nachweis eingesetzt. Die Bestimmung des Serotyps des viralen Isolates basiert auf der Bestimmung der Eigenschaften des viralen Hämagglutinins und wird mit typspezifischen Antisera durchgeführt. Typspezifische, neutralisierende monoklonale Antikörper gegen das sigma-1-Protein des Serotyps 3 (Dearing) und des Serotyps 1 (Lang) werden zur Serotypisierung benutzt. Zur Diagnostik von akuten Reovirus-Infektionen oder zur Bestätigung einer zurückliegenden Infektion ist die serologische Untersuchung zusätzlich zur Virusisolierung sehr nützlich. Hierzu zählen die Bestimmung von neutralisierenden Antikörpern, hämagglutinierender Antikörper sowie komplementbindender Antikörper. Ein indirekter Immunfluoreszenz-Test steht jetzt auch zur Verfügung. Mit Reovirus infizierte Mausfibroblasten werden fixiert, mit verdünntem Patientenserum inkubiert und mit fluoreszenzmarkiertem Ziege anti-human Immunglobulin gefärbt und anschließend im Fluoreszenzmikroskop detektiert. Hämagglutinierende Antikörper werden innerhalb von drei Wochen nach Infektion mit Reovirus gebildet und persistieren lebenslang. Die Anwesenheit von neutralisierenden Antikörpern kann im Plaquereduktionsassay getestet werden. Hierbei werden infektiöse Reoviruspartikel mit Patientenserum inkubiert; bei Anwesenheit von neutralisierenden Antikörpern binden diese an die viralen Partikel und bewirken somit eine Neutralisation. Im anschließenden Plaquesassay in der Zellkultur werden suszeptible Zellen mit dem Reovirus-Patientenserum-Gemisch infiziert. Neutralisierende Antikörper gegen Reovirus verringern die Anzahl der gebildeten Plaques im Vergleich zu einem Kontrollserum, das keine Antikörper gegen Reovirus enthält.

Befund / Interpretation

Ein vierfach oder höherer Titeranstieg zwischen Seren

aus der akuten und konvaleszenten Phase der Infektion weist auf eine akute Infektion hin.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Infektionen mit Reovirus verlaufen im Allgemeinen inapparent, ein spezifisches Krankheitsbild kann man ihnen nicht eindeutig zuordnen. Daher wurden bisher auch keine größeren Anstrengungen unternommen, eine Therapie bei Reovirus-Infektionen zu entwickeln. *In vitro* hat sich Ribavirin als sehr wirksam erwiesen, wurde aber leider nicht *in vivo* erprobt. Ribavirin inhibiert die virale Proteinsynthese und die Bildung von einzelsträngiger und doppelsträngiger RNA.

Resistenz

Eine Infektion mit Reoviren wird nicht antiviral therapiert. Daher gibt es auch keine Erfahrung über Resistenzbildung.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Mehrheit aller Jugendlichen haben Antikörpertiter gegen die Serotypen 1–3. Bei 25 % der Kinder unter einem Jahr konnte ein Antikörpertiter gegen Reovirus nachgewiesen werden, im Alter von 3 Jahren stieg dieser Anteil bereits auf über 70 %. Obwohl Reovirus häufig im Sommer aus Patienten mit Gastroenteritis isoliert wurde, konnte eine gewisse saisonale Häufung nicht beobachtet werden.

Reoviren stellen ubiquitär verbreitete Agenzien dar, die sehr viele Säugerspezies infizieren, darunter auch alle Haustiere. Bisher ist allerdings ungeklärt, ob Tiere eine Rolle als Virusreservoir für den Menschen spielen. Eine mögliche Transmission von Tier auf Mensch durch Verunreinigung von Milch mit reovirushaltigen Tierfäkalien kann nicht ausgeschlossen werden; es gibt allerdings keine fundierten Beweise für diese Vermutung. Da Reovirus aller drei Serotypen auch im Trinkwasser nachgewiesen wurde, was auf eine Kontamination mit menschlichen oder tierischen Fäkalien zurückzuführen ist, stellt Trinkwasser eine weitere mögliche Infektionsquelle dar.

Wirtsbereich / Reservoir

Reoviren sind bezüglich ihres Wirtsspektrums und ihrer geografischen Verbreitung ubiquitär. Reovirus wurde in vielen Tierspezies, z. B. bei Insekten, Crustaceen, Vögeln, Hunden, Mäusen, Rindern, verschiedenen Affenarten (*Cercopithecus* sp., *Macaca* sp.) sowie beim Menschen nachgewiesen. Ebenso gelang der Nachweis von Reovirus in See-, Fluss- und Trinkwasser. In verschiedenen nicht humanen Primaten wurden bei natürlich oder experimentell mit Reovirus infizierten Spezies Symptome wie Pneumonie, Hepatitis und Meningitis beobachtet. Dies weist auf die Möglichkeit einer ähnlichen Symptomatik beim Menschen hin. *In*

vitro ist das Reovirus sehr gut auf Mausfibroblasten (L929-Zellen) anzüchtbar.

Risikogruppen

Es besteht keine Prävalenz für bestimmte ethnische Gruppen in der Bevölkerung. Es besteht auch keine erhöhte Gefahr für gewisse Altersgruppen.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung von infektiösen Reoviren erfolgt fäkal-oral oder durch Tröpfcheninfektion. Hierfür sprechen die Untersuchungen an Freiwilligen, die oral oder intranasal mit Reovirus inkubiert wurden und bei denen nach erfolgter Infektion wieder Reovirus aus verschiedenen Körpersekreten isoliert werden konnte.

Prävention / Impfstoffe

Im Gegensatz zu anderen humanpathogenen Erregern in der Familie Reoviridae verursacht das humane Reovirus im Allgemeinen keine schweren Erkrankungen. Daher wird zurzeit die Entwicklung einer Vakzine zur Prävention einer eventuellen Infektion mit humanem Reovirus nicht in Erwägung gezogen.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Ein Referenzzentrum für Reovirus in der Bundesrepublik Deutschland ist nicht bekannt.

Web-Adressen

- <http://www.iah.bbsrc.ac.uk/virusReoviridae/>

Schlüsselliteratur

1. Joklik WK (1983) The reovirus particle. In: Joklik WK The Reoviridae. Plenum Press, New York, pp 9–78
2. Murphy FA, Fauquet CM, Bishop DHL, Ghabrial SA, Jarvis AW, Martelli GP, Mayo MA, Summers MD (1995) Virus taxonomy, sixth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Springer Verlag Wien, New York, pp 208–239
3. Tyler KL, Fields BN (1995) Reoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds) Virology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York, pp 1597–1624

Respiratory Syncytial Virus

TANIA WELZEL, ROLAND KEHM

Erreger

Synonym(e)

RS-Virus

Erregerspezies

Respiratory Syncytial Virus (RSV)

Taxonomie

Ordnung: *Mononegavirales*; Familie: *Paramyxoviridae*; Subfamilie: *Pneumovirinae*; Gattung: *Pneumovirus*; Art: Respiratory Syncytial Virus

Historie

Das RS-Virus wurde erstmalig 1956 aus einem Schimpansen mit grippeähnlichen Symptomen isoliert. Kurz darauf konnten identische Viren bei Kindern mit Pneumonie oder kruppähnlichen Symptomen in Baltimore nachgewiesen werden. Epidemiologische Studien belegten die Bedeutung des RSV als bedeutsamsten Verursacher von Infektionen des Respirationstrakts im Säuglings- und Kleinkindesalter.

Morphologie

RSV ist ein pleomorphes, sphärisches oder filamentöses Virus mit einer Größe von 150–200 nm. Die Viren besitzen eine doppelschichtige Lipidhülle, in die die viralen Glykoproteine G, F und SH eingebettet sind. Das virale Nukleokapsidprotein (N) ist zusammen mit einem Phosphoprotein (P) und der Polymerase (L) mit dem linearen, einzelsträngigen RNA-Genom (15,2kb) mit negativer Polarität assoziiert. Letzteres kodiert für 10 virusspezifische Proteine (Übersicht über virale Proteine und deren Funktion ► Tab. 1).

Genom

RSV besitzt ein nicht segmentiertes RNA-Genom (ca. 15.222 bp) mit Negativ-Strangorientierung. Zusammen mit mehr als 2500 Molekülen des N-Proteins sowie etwa 300 Molekülen des P-Proteins und ca. 30 RNA-Polymerasen liegt es als Nukleokapsid vor. Das M2-Protein ist, als eine Besonderheit von RSV, ebenfalls mit dem Kapsid assoziiert. Das Genom ist flankiert von kurzen RNA-Sequenzen, dem Leader am 3'-Ende und dem Trailer am 5'-Ende, wobei der Leader 52–54 Basen umfasst, die nicht translatiert, sehr wohl aber transkribiert werden. Die 40–44 Basen des Trailers werden nicht transkribiert, sie stellen aber Signale für die Initiation der Transkription und der Verpackung des Genoms dar. Bei den Paramyxoviren ist die Anordnung der viralen Gene auf dem RNA-Genom recht stark konserviert, wobei das RSV-Genom anstelle der HN- oder H-Proteine das M2-Protein aufweist. Für die Replikation und Transkription des viralen Genoms ist die RNA-abhängige RNA-Polymerase verantwortlich; an der Regulation der Transkription sind sowohl Phosphoprotein, Nukleokapsidprotein und M2-Protein beteiligt, wobei dem Strukturprotein N bei der Bildung von durchgehenden RNA-Transkripten eine wichtige Rolle zukommt. Zusätzlich zu den allen Paramyxoviren gemeinsamen Genen sind die Gene für das NS1- und das NS2-Protein am 3'-Ende unmittelbar vor der Leadersequenz angeordnet. Zwischen den viralen Genen befinden sich jeweils Consensus-Sequenzen für die Kontrolle der Transkription (E-I-S). Die dadurch entstehenden individuellen

▣ **Tab. 1. Übersicht über virale Gene und deren Funktion.**

Gen	Protein, Funktion
N	Nukleokapsidprotein, mit viraler RNA assoziiert; bildet zusammen mit der RNA, Polymerase und dem viralen Phosphoprotein das Nukleokapsid
NP	Phosphoprotein, mit viraler RNA assoziiert; Transkriptions- und Replikationsfaktor, Chaperon (bindet lösliche N, NP und L-Proteine)
F	Oberflächenglykoprotein, vermittelt Viruspenetration und die Bildung von Synzytien; Antigen, bewirkt Bildung virusneutralisierender Antikörper. Freisetzung von ca. 15 % in löslicher Form; Abschwächung der Immunreaktion?
G	Oberflächenglykoprotein, vermittelt Virusadhäsion. Antigen, bewirkt Bildung Virus-neutralisierender Antikörper
SH	Transmembranprotein, Funktion unbekannt
M	Matrixprotein, genaue Funktion unbekannt (vermutlich Inaktivierung des Nukleokapsids bis nach „Knospung“ der Viren an der Zytoplasmamembran infizierter Zellen)
M2	einzigartig bei Pneumoviren, phosphoryliert, Regulator von Transkription und Replikation
NS1	einzigartig bei Pneumoviren, Funktion unbekannt, leicht sauer
NS2	einzigartig bei Pneumoviren, Funktion unbekannt, basisch.
L	virale RNA-Polymerase

m-RNA-Spezies sind bedingt durch Transkriptionsinitiation und Transkriptionsstopp im Bereich der betroffenen E-I-S-Segmente. Für die Expression alternativer Gene, ausgehend vom Transkript des viralen P-Proteins, bedient sich das Virus des Mechanismus der RNA-Editierung.

Vermehrung

Die Vermehrung des RSV findet in den Zellen des Respirationstraktes statt. Im Rahmen der Infektion kommt es zu keiner signifikanten Virämie. Bei verstorbenebenen, stark immundefizienten Patienten konnten virale Antigene jedoch auch in anderen Organen wie Herz, Leber und Nieren nachgewiesen werden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

RSV ist hoch pathogen, asymptomatische Infektionen sind sehr selten. Im Gegensatz zu anderen *Paramyxoviridae* besitzt RSV keine Hämagglutinin- und/oder Neuraminidaseaktivität. Das virale F- (Fusions-)Protein erleichtert den Viruseintritt in die Zelle und führt durch Fusion benachbarter Zellen zu der Bildung großer, multinukleärer Synzytien (daher: Respiratory Syncytial Virus). Nekrosen des Bronchialepithels werden hauptsächlich durch den direkten zytopathischen Effekt von RSV hervorgerufen. Darüber hinaus scheinen auch zytotoxische (CD8⁺-)T-Lymphozyten, Zytokine und Komplement vermittelte Zytolyse zu der Schädigung des respiratorischen Epithels beizutragen. Verschiedene RS-Virusstämme werden serologisch in

zwei Subgruppen (A und B) unterteilt. Die Antigenvariabilität beruht hauptsächlich auf der Variation der G-Proteine. Diese beherbergen, wie auch die F-Oberflächenglykoproteine, Hauptantigendeterminanten der RS-Viren und bewirken die Bildung neutralisierender Antikörper. Die Viren der Subgruppe A2 und B (18.377) weisen auf Aminosäureebene eine Homologie von 25 % auf. Bezogen auf das F-Protein beträgt die Homologie 50 %, während die G-Proteine verschiedener Stämme lediglich Homologien zwischen 1 und 7 % aufweisen. Die Variabilität der G-Glykoproteine wird hauptsächlich durch Punktmutationen hervorgerufen und betrifft vor allem den äußeren, hydrophilen Teil des Proteins. Trotz multipler Deletionen oder Punktmutationen ist sowohl die Struktur als auch die Funktion der G-Proteine sehr stabil. Im Gegensatz dazu führen selbst geringfügige Mutationen zu einem Funktionsverlust des F-Proteins.

Erkrankung

RSV-Infektion

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 2–8 Tage.

Leitsymptome

Rhinitis, Pharyngitis, Tracheobronchitis, Bronchiolitis.

Symptome

RSV verursacht keine erregerspezifische Symptomatik

und kann ein breites Spektrum respiratorischer Symptome verursachen. Immunkompetente Kinder durchlaufen eine Erstinfektion mit RSV zumeist zwischen der 6. Lebenswoche und dem 9. Lebensmonat. Die Erkrankung beginnt mit einem Prodromalstadium und Allgemeinsymptomen (Inappetenz, Appetitlosigkeit), Rhinitis und Pharyngitis. Die Ausbreitung des Virus auf den unteren Respirationstrakt erfolgt nach 1–3 Tagen und ist gekennzeichnet durch eine Tracheobronchitis, Bronchiolitis und/oder Pneumonie, einhergehend mit Husten, expiratorischem Giemen, Tachypnoe und Fieber. Bei Früh- und Neugeborenen werden RSV-Infektionen häufig durch rezidivierende Apnoephasen mit nur minimaler Beteiligung des Respirationstraktes symptomatisch. Die Infektion kann bei Säuglingen auch zu einer keuchhustenähnlichen Symptomatik (Pseudokrupp) führen. Bei älteren Kindern und Jugendlichen bleibt die Erkrankung oftmals auf den oberen Respirationstrakt beschränkt und verursacht eine Konjunktivitis, Rhinitis, ggf. auch eine Tracheobronchitis. Nach einem unkomplizierten RSV-Infekt erfolgt die Rekonvaleszenz in der Regel nach 7–12 Tagen. Schwerere Verläufe sind durch eine zunehmende respiratorische Insuffizienz gekennzeichnet und bei Immunsupprimierten und Kindern mit kardialen oder pulmonalen Grunderkrankungen mit einer Letalität von 9–44 % verbunden. Komplikativ entwickelt etwa ein Drittel der erkrankten Kinder eine virale Otitis media, die durch eine bakterielle Superinfektion kompliziert werden kann. Schwere RSV-Infektionen des unteren Respirationstraktes können eine über Jahre anhaltende Hyperreagibilität des Bronchialsystems induzieren.

Pathophysiologie

Pathophysiologisches Korrelat der RSV-Infektion ist eine Bronchiolitis. Histologisch zeigen sich (auch durch direkte zytopathische Effekte des Virus) Epithelnekrosen sowie eine interstitielle Entzündungsreaktion mit betont perivaskulärer Infiltration von Lymphozyten, Monozyten und neutrophilen Granulozyten. In den Alveolen findet sich eine Anhäufung von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten. Die Obstruktion der Bronchiolen, evtl. mit konsekutiver Atelektasenbildung wird durch ein entzündliches Ödem sowie Hyper-/Dyskrie begünstigt.

Immunantwort

Die Charakteristika der Immunantwort gegen RSV sind komplex und bedürfen weiterer Untersuchungen. Neutralisierende Antikörper werden v. a. gegen die Oberflächenglykoproteine F und G gebildet, und auch Antikörper gegen andere virale Proteine sind nachweisbar. Die Elimination des Virus ist v. a. T-Zell-abhängig, wobei RSV über das Glykoprotein F mit naiven T-Zellen interagiert und die T-Zellaktivierung inhibiert.

Eine gesteigerte Lymphozyten-Aktivierung in der frü-

hen Rekonvaleszenzphase kann bei Patienten mit Bronchiolitis und obstruktivem Beschwerdebild nachgewiesen werden, sodass die Symptomatik unter Umständen durch eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp (Typ IV) gegen virale Antigene verstärkt wird.

Eine Erhöhung antiviraler IgE-Antikörper, Histamin und Mastzellen ist vor allem bei Patienten mit Bronchiolitis und RSV-induziertem Asthma nachweisbar, selten jedoch bei Patienten mit RSV-Pneumonie oder Infektion des oberen Respirationstraktes. In der Lunge findet sich bei RSV-Infektionen peribronchial ein dichtes Infiltrat von Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Der Pathomechanismus der Immunantwort ist noch nicht vollständig geklärt. Eine der ersten Reaktionen auf die RSV-Infektion ist die Ausschüttung von Zytokinen, darunter die Typ-I-Interferone alpha, beta und lambda. Diese aktivieren den JAK-STAT Signaltransduktionsweg zur Ausprägung der zellulären Resistenz gegenüber einer Virusinfektion. Die viralen Genprodukte NS1 und 2 dagegen supprimieren die Induktion von Typ-I-Interferon. Interleukin-12 (IL-12) und IL-18 sind ebenso an der Immunantwort beteiligt. Die Modulation des Einwanderns inflammatorischer Zellen erfolgt offenbar durch Ausschüttung von IL-8 und CCL5 und RANTES durch Epithelialzellen. Der Spiegel an ausgeschüttetem β -Chemokin CCL3 und MIP-1-alpha (macrophage inflammatory protein-1) sowie CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1, CCL11 (eotaxin), and CCL5 korreliert offenbar mit der Schwere der RSV-induzierten Erkrankung. Die Beta-Chemokine bewirken möglicherweise eine Verstärkung der inflammatorischen Prozesse, induziert durch RSV. Die Induktion der T-Zellen (CD4⁺ und CD8⁺), die zunächst antiviral wirksam sind, trägt zumindest in experimentellen Modellen zur Zerstörung des infizierten respiratorischen Areals, unter anderem durch Zytokinausschüttung, bei. Dabei kommt der Balance zwischen verschiedenen proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen und dem Verhältnis von Th1/Th2 bzw. CD4/CD8 eine besondere pathophysiologische Bedeutung sowohl bei der Ausprägung der klinischen Symptomatik als auch bei der Entwicklung eines Immunstatus zu. Die Vermutung, dass RSV-Infektionen zu einer Allergieprädisposition führen, ist bisher nur episodisch belegt und kann durch die bisherigen Studien nur annähernd erhärtet werden.

Differenzialdiagnose

Neben RSV sind v. a. Adenoviren, Influenza- und Parainfluenzaviren, Rhinoviren, Paramyxoviren, das Varizella-Zoster-Virus und Enteroviren (Coxsackie A und B, ECHO-Viren, Polioviren) differenzialdiagnostisch relevant. Von einer primär viralen Ätiologie sind bakterielle Infektionen des Respirationstraktes (z. B. durch Pneumokokken, *Hämophilus influenzae*, *Mycoplasmen*, *Chlamydien*, Legionellen, *Staphylococcus aureus*

sowie Klebsiellen, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* v. a. bei Risikopatienten und nosokomialen Infektionen) und Pilzpneumonien (z. B. *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*) abzugrenzen. Rezidivierende Apnoephasen und Dyspnoe bei Früh- und Neugeborenen erfordern auch den Ausschluss zentraler, metabolischer sowie kardiopulmonaler Ursachen. Seit der Identifikation des humanen Metapneumovirus, das RSV sowohl in genetischer als auch klinischer Hinsicht ähnelt, ist auch hier eine Differenzierung erforderlich. Retrospektive epidemiologische Daten legen nahe, dass dieses Virus bei etwa 10 % der Infekte der unteren Atemwege, vor allem bei Kleinkindern im Verlaufe des ersten Lebensjahres, als Ursache anzusehen ist. Mehr als die Hälfte der Kinder erkrankt an Bronchiolitis. Etwa 10–15 % der RSV-infizierten Kinder entwickeln Pseudokrupp und Pneumonien. Auch Asthmaexazerbationen treten mit etwa 5 % auf.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Respiratorische Sekrete (Nasen-/Rachenabstrich, Spülwasser), Serum.

Diagnostische Verfahren

Der direkte Virusnachweis erfolgt durch Zellkultur oder RNA-Nachweis mittels RT-PCR. Virale Antigene können im Nasopharyngealsekret mittels ELISA oder Immunfluoreszenztest nachgewiesen werden. Ein Anstieg spezifischer Serumantikörper ist erst nach 2–4 Wochen feststellbar.

Befund / Interpretation

Befundung durch den erfahrenen Labormediziner.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Therapie der RSV-Infektion erfolgt symptomatisch durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Gabe von Expektoranzien und bronchospasmolytische Therapie mit inhalativen β_2 -Sympathomimetika. Bei infektssoziierter respiratorischer Insuffizienz sind die Gabe von Sauerstoff und ggf. weitere Maßnahmen (nicht-invasive oder kontrollierte Beatmung) notwendig. Die Gabe von inhalativen Steroiden wird bei Kleinkindern nicht empfohlen, kann sich aber bei älteren Kindern oder Erwachsenen (z. B. im Rahmen einer infektsgetriggerten Asthmaexazerbation) als günstig erweisen. Eine Therapie mit Ribavirin, einem Nukleosidanalogon, dem in Zellkultur und tierexperimentell eine antivirale Aktivität nachgewiesen werden konnte, sollte nach Empfehlungen der „American Academy of Pediatrics“ nur bei schweren Verläufen und z. B. immuninkompetenten Patienten erwogen werden.

Zur passiven Prophylaxe von RSV-Infekten bei Risikokindern steht auch die Gabe von „Palivizumab“, ein gegen das F-Protein des RSV gerichteter monoklona-

ler Antikörper zur Verfügung. Hierfür sollten die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) berücksichtigt werden. Eine antibiotische Therapie ist bei Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion notwendig.

Resistenz

Reinfektionen im Kindes- und Erwachsenenalter sind häufig (50–80 %). Wiederholte Infektionen führen zwar zu einem milderen Verlauf der Erkrankung und möglicherweise zu einem zeitlich kurz begrenzten Schutz vor Reinfektion. Dennoch ist die Immunität allenfalls inkomplett, denn auch Säuglinge mit hohen Serumtitern maternaler Antikörper sind nicht vor einer Infektion geschützt. Schleimhautassoziierte IgA-Antikörper vermitteln möglicherweise einen besseren Schutz vor Reinfektionen als neutralisierende Serumantikörper.

Epidemiologie

Verbreitung

RSV ist weltweit verbreitet und die häufigste Ursache für Infektionen des Respirationstraktes bei Säuglingen und Kleinkindern. Jährliche Epidemien treten hauptsächlich im Spätherbst, Winter und Frühjahr auf. Während RSV-Epidemien findet sich v. a. in Kindergärten, Kindertagesstätten oder in Kinderkliniken eine hohe Erkrankungshäufigkeit exponierter Kinder (50–100 %). Prospektive Studien zeigten, dass über 90 % aller Kinder in den ersten zwei Lebensjahren eine RSV-Infektion durchlaufen und Reinfektionen in über 50 % der Fälle auftreten.

Wirtsbereich / Reservoir

Als natürlicher Wirt ist nur der Mensch bekannt.

Risikogruppen

Von RSV-Infekten sind v. a. Frühgeborene, Säuglinge und Kleinkinder betroffen. Ein erhöhtes Risiko besteht v. a. für Kinder mit kongenitalen Herzfehlern oder Lungenerkrankungen (z. B. bronchopulmonale Dysplasie, Asthma bronchiale), für Immunsupprimierte und Erwachsene mit chronischen kardiopulmonalen Erkrankungen.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Eine Ansteckungsfähigkeit besteht für 5–7 Tage. Risikopatienten wie z. B. Frühgeborene, Neugeborene und immundefiziente Patienten können das Virus über mehrere Wochen ausscheiden. RSV zeichnet sich durch seine Umweltresistenz aus, welche auch die Gefahr einer iatrogenen und nosokomialen Ausbreitung bedingt. So ist das Virus auf Einmalhandschuhen mindestens fünf, auf Stethoskopen sechs und auf Kunststoffoberflächen sieben Stunden lang infektiös, weswegen entsprechende Hygienemaßnahmen zur

Vermeidung einer Ausbreitung strikt umgesetzt werden müssen.

Prävention / Impfstoffe

Ein Impfstoff steht zurzeit nicht zur Verfügung.

Ausbruchmanagement

Bei Ausbruch von RSV-Infekten auf Neugeborenen- und Kinderstationen ist strikte Einhaltung des Hygieneplans erforderlich.

Meldepflicht

Das Gesundheitsamt sollte nach § 6 Abs. 3 IfSG über gehäuft auftretende nosokomiale RSV-Infektionen informiert werden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für respiratorische Syncytialviren (RSV), Parainfluenzaviren, Institut für Virologie und Immunologie, Universität Würzburg, Versbacher Str. 7, 97078 Würzburg, Leitung: Prof. Dr. A. Rethwilm, Dr. B. Weißbrich, Tel.: 0931-201-49962 oder 49554, Fax: 0931-201-49561, E-Mail: virusdiag@vim.uni-wuerzburg.de

Web-Adressen

- <http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=35695-40k>

Schlüsselliteratur

1. Chidgey SH, Broadley KJ (2005) Journal of Pharmacy and Pharmacology 57:1371–1381
2. Collins PL, Chanock RM and Murphy BR (2001) Respiratory syncytial virus, in: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, and Straus SE (ed), Fields Virology, 4th ed, vol. 1, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa, pp 1443–1485
3. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern mit Palivizumab. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/048-012.htm>
4. Modrow S, Falke D (2003) Paramyxoviren, in: Molekulare Virologie, Spektrum Verlag Heidelberg, pp 265–290
5. Murphy FA, Fauquet CM, Bishop DHL, Ghabrial SA, Jarvis AW, Martelli GP, Mayo M, Summers MD (1995) Virus taxonomy, sixth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Springer Verlag Wien, New York, pp 208–239
6. Stokes Peebles R Jr, Graham BS (2005) The Proceedings of the American Thoracic Society 2:110–115

Restan-Virus

- ▶ Bunyaviren

Retikuloangiomatose

- ▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

Retinitis

- ▶ Bartonella
- ▶ Bunyaviren
- ▶ Candida
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Toxoplasma gondii
- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Retinochorioiditis

- ▶ Toxoplasma gondii

Retortamonas intestinalis

- ▶ Darmflagellaten

Reye-Syndrom

- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Rhinitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ Bordetella
- ▶ Chlamydia
- ▶ Coronavirus, humanpathogenes
- ▶ Reoviren
- ▶ Respiratory Syncytial Virus
- ▶ Rhinoviren

Rhinosklerom

- ▶ Klebsiella

Rhinosporidiose

- ▶ Rhinosporidium seeberi

Rhinosporidium seeberi

REINHARD KAPPE, DAGMAR RIMEK

Erreger

Erregerspezies

Rhinosporidium seeberi

Taxonomie

Da *R. seeberi* bis heute nicht anzüchtbar ist, ist die genaue taxonomische Einordnung unsicher. Er galt zu-

nächst als Pilz. 1999 wurde jedoch für eine kleine Gruppe protozoaähnlicher Organismen die Abteilung Mesomycetozoa von Herr et al. eingeführt, in die *R. seeberi* eingeordnet wurde.

Historie

Guillermo Seeber beschrieb 1900 den Erreger eines nasalen Polypen eines 19-jährigen Patienten in Buenos Aires in seiner Doktorarbeit als Sporozoon.

Morphologie

Da der Erreger bisher nicht in Reinkultur isoliert werden konnte, beruhen alle morphologischen Erkenntnisse auf der mikroskopischen Untersuchung infizierten Gewebes. In der Submukosa finden sich zahlreiche Sporangien unterschiedlicher Stadien. Die jüngsten und kleinsten Sporangien (auch Trophozoiten genannt) sind sphärisch oder leicht oval, 6–9 µm, und zeigen einen zentralen Kern mit Nukleolus. Die Trophozoiten enthalten nach vollständiger Reifung zu einer Größe von 100–350 µm bis zu 20.000 Endosporen (Sporangiosporen), die ihrerseits 10 oder mehr eosinophile globuläre Körperchen enthalten (Lipid-Kügelchen). Diese verleihen den Endosporen ein charakteristisches, himbeerartiges Aussehen. Schließlich platzen die Sporangien an einer Sollbruchstelle und setzen die Endosporen in das umgebende Gewebe frei, das durch Granulozyten-Einwanderung gekennzeichnet ist.

Genom

Es sind bisher nur Teile des Genoms sequenziert. Für die taxonomische Einordnung wichtige Sequenzen sind die der 18S-ribosomalen DNA.

Vermehrung

Keine Daten verfügbar.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Eingeordnet in Risikogruppe 2. Ansonsten keine Daten verfügbar.

Erkrankung

Rhinosporidiose

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der Rhinosporidiose ist unbekannt.

Leitsymptome

Nasale Polyposis, nasale Obstruktion.

Symptome

Nasale Polyposis (70 %). Konjunktivale Polyposis (15 %). Einseitige Obstruktion der Nase durch polypöse Veränderungen, z. T. mit himbeerartiger Oberfläche durch makroskopisch sichtbare Sporangien. Epistaxis. Dünne bis schleimig-blutige Rhinorrhoe. Verletzung der Nebenhöhlenostien kann zu schmerzhaften bakteriellen Sinusitiden mit eitrigem Ausfluss führen.

Pathophysiologie

Es wird vermutet, dass *R. seeberi* vorgeschädigte Nasenschleimhaut penetriert und zu einer lokalen Infektion führt.

Immunantwort

Keine Daten verfügbar.

Differenzialdiagnose

Allergische mykotische Sinusitis, Conidiobolomykose, Coccidioidomykose.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Biopsie der Nasenschleimhaut.

Diagnostische Verfahren

Histopathologische Untersuchung einer Probenbiopsie ohne Spezialfärbung. Kultur bislang nicht gelungen. Serologische Tests nicht verfügbar.

Befund / Interpretation

Die histopathologische Untersuchung einer Biopsie der Nasenschleimhaut ist diagnostisch.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Chirurgische Exzision. Gestielte Polypen können mit dem Elektrokauter kurativ entfernt werden. Die Rezidivrate beträgt 10 %. Antimykotika und Antibiotika sind nicht wirksam.

Resistenz

Keine Daten verfügbar.

Epidemiologie

Verbreitung

R. seeberi kommt hauptsächlich in Indien, Nepal, Südost-Asien, Ostafrika und im tropischen Südamerika vor. Ein Ausbruch der Erkrankung auf dem Balkan wurde 1995 beschrieben. Bereits 1964 wurden 1.726 humane Rhinosporidiosen zusammenfassend beschrieben, 88 % davon aus Indien und Sri Lanka.

Wirtsbereich / Reservoir

R. seeberi wurde bisher nur bei infizierten Menschen und Tieren (Pferd, Rind, Maultier, Hund, Ente, Schwan) gefunden.

Risikogruppen

Berufliche Exposition gegenüber Wasser, Sand und Schlamm scheint eine Infektion mit *R. seeberi* zu begünstigen: 45 % der Rhinosporidiose-Patienten Sri Lankas arbeiteten im Reisanbau (gegenüber 7 % der Landesbevölkerung). Es ist unklar, ob Traumata der Schleimhäute von Nase oder Augen eine Voraussetzung für das Angehen einer Rhinosporidiose darstellen.

Transmission / Vektoren

Unbekannt. Es wird vermutet, dass *R.-seeberi*-Sporen durch Staub oder Wasser übertragen werden.

Prävention / Impfstoffe

Keine Daten verfügbar.

Ausbruchmanagement

Die Erkrankung ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für die Rhinosporidiose in Deutschland keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Konsiliarlaboratorium für *Pseudallescheria boydii* / *Scedosporium* sp. und Erreger außereuropäischer Systemmykosen, Robert Koch Institut, Mykologie, Fr. Dr. Kathrin Tintelnot, Nordufer 20, 13353 Berlin, Tel.: 01888-754-2208, Fax: 01888-754-2614, E-Mail: tintelnot@rki.de
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, PO Box 85167, NL-3508 AD Utrecht, The Netherlands. Phone: +31-30-2122600, Fax +31-30-2512097, E-Mail: info@cbs.knaw.nl

Web-Adressen

- Centraalbureau voor Schimmelcultures, Niederlande: <http://www.cbs.knaw.nl>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, Rhinosporidium, pp 56–57
2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn. Lea & Febiger, Philadelphia, London. Chapter 25: Rhinosporidiosis, pp 695–706
3. Mendoza L (2007) Lacazia, Pythium, and Rhinosporidium. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology, vol 2, 9th edn. ASM Press, Washington DC, Chapter 128
4. Morelli L, Polce M, Pisciole F, del Nonno E, Covello R, Brenna A, Cione A, Licci S (2006) Human nasal rhinosporidiosis: An Italian case report. *Diagn Pathol* 1: 25

27, 35, 37, 42, 48, 52, 69, 70, 72, 79, 83, 84, 86, 91–93, 97 und 99), *Humanes Rhinovirus C* (mit noch unklassifizierten Rhinoviren)

Taxonomie

Genus *Rhinovirus* in der Familie der *Picornaviridae* mit den weiteren Genera: *Enterovirus*, *Cardiovirus*, *Aphthovirus*, *Hepatovirus*, *Parechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus* und *Teschovirus*. Für eine kurze Übersicht zu Infektionen des Menschen durch Aphthoviren (Maul- und Klauenseuche-Virus) und Kobuviren (Aichivirus) ▶ Enterovirus 68–71 und andere Enteroviren.

HRV 87 wurde als Enterovirus 68 reklassifiziert. Mit dem Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2005) wurden die humanen Rhinoviren, basierend auf den Aminosäure-Identitäten in den Regionen P1 sowie 2C und 3CD (jeweils > 70 %), den Spezies *Humanes Rhinovirus A* und *Humanes Rhinovirus B* zugeordnet (▶ Erregerespezies). Bezogen auf das gesamte Virusgenom besteht zwischen den einzelnen Rhinoviren untereinander sowie zwischen den beiden Genera *Rhinovirus* und *Enterovirus* eine Sequenzhomologie von > 50 %.

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

rhino: von griech. rhinos (Genitiv von rhis) = Nase

Historie

Schnupfen (im Englischen: common cold) wurde bereits 1914 durch Kruse experimentell als Virusinfektion belegt. Schnupfen ließ sich mit filtriertem, bakterienfreiem und in physiologischer Kochsalzlösung verdünntem Nasensekret eines Schnupfenkranken durch Einträufeln in die Nasenhöhle von gesunden freiwilligen Versuchspersonen übertragen. Bestätigt wurde die virale Genese 1930 von Dochez, indem durch filtrierte Nasensekrete Menschenaffen infiziert werden konnten. Wesentlichen Anteil an der Isolierung verschiedener Serotypen von HRV sowie an der Aufklärung der Epidemiologie des Schnupfens hatte die 1946 gegründete Common Cold Research Unit in Salisbury/England.

Morphologie

Humane Rhinoviren (HRV), die Haupterreger vom Schnupfen, sind kleine, sphärische und unbehüllte RNA-Viren (Molekulargewicht $8,2 \times 10^6$ D, Durchmesser 30 nm, 149S, Dichte 1,34 g/ml in CsCl). Das Viruskapsid mit seinen vier nicht glykosylierten Viruskapsidproteinen VP1–VP4 umgibt ein Molekül der genomischen Plus-Strang-RNA (einzelnsträngig), die auch als mRNA dient. Rhinoviren ähneln in ihrer Struktur und Genomorganisation stark den Polioviren sowie den anderen Enteroviren (▶ Polioviren). Im Gegensatz zu Polioviren und den anderen Enteroviren sind Rhinoviren säurelabil und werden bei pH < 6 inaktiviert. Die optimale Vermehrungstemperatur von Rhinoviren liegt bei 33–34 °C. Diese physikochemi-

Rhinoviren

HEINZ ZEICHHARDT, HANS-PETER GRUNERT

Erreger**Synonym(e)**

Schnupfenviren, Humane Rhinoviren 1–100 und neue Rhinoviren der Spezies C.

Erregerespezies

Humanes Rhinovirus A (HRV 1 mit 1A und 1B, 2, 7–13, 15, 16, 18–25, 28–34, 36, 38–41, 43–47, 49–51, 53–68, 71, 73–78, 80–82, 85, 88–90, 94–96, 98, 100 und Hanks), *Humanes Rhinovirus B* (HRV 3–6, 14, 17, 26,

schen Eigenschaften erklären, dass Rhinoviren im Gegensatz zu Enteroviren bevorzugt den oberen Respirationstrakt infizieren und eine Magenpassage mit anschließender Infektion der Darmepithelien nicht möglich ist. Rhinoviren sind wegen der fehlenden Lipidhülle resistent gegen lipidlösende Mittel (Äther, Chloroform und Detergenzien), einige Virustypen sind sensitiv für proteolytische Enzyme. Zur chemischen Inaktivierung eignen sich Formaldehyd (3 %), Salzsäure (0,1 M) und halogenabspaltende Mittel (s. aktuelle Desinfektionsmittel-Liste des Robert Koch-Instituts / www.rki.de und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten / Dtsch Arztebl 2010; 107(14): A-669).

Genom

Die Genomorganisation der einzelsträngigen Plus-Strang-RNA von Rhinoviren gleicht im Wesentlichen der von Enteroviren (► Polioviren). Abweichungen können für die Länge der genomischen RNA (z. B. 7.212 Nukleotide für HRV 14) und die Molekulargewichte der einzelnen Virusproteine auftreten. Für Nukleinsäuresequenzen von einzelnen Enteroviren siehe GenBank, National Institute of Health: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucleotide>; Picornavirus Study Group: <http://www.picornastudygroup.com/>.

Vermehrung

Rhinoviren vermehren sich im oberen Respirationstrakt und können bei schweren Verläufen (z. B. bei Immunsupprimierten oder nach bakterieller Überinfektion auch den unteren Respirationstrakt infizieren).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Der Pathogenitätsmechanismus ist vor allem durch den Zelltropismus über die Interaktion mit spezifischen Rezeptoren auf empfänglichen Zellen bedingt. Entsprechend ihrer Rezeptorerkennung wurden die humanen Rhinoviren in zwei Gruppen eingeteilt. Die 89 HRV-Typen der Major Gruppe (z. B. HRV-14) benutzen das Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1, CD54; Mitglied der Immunglobulin-Superfamilie) als Rezeptor zur Einschleusung in die Wirtszelle. Weitere 10 HRV-Typen (z. B. HRV-2) werden als Minor-Gruppe bezeichnet und nutzen das humane Low-density Lipoprotein (LDL) als Rezeptor. HRV-89 verwendet ein Heparansulfat-Proteoglykan als Rezeptor.

Der Rezeptor ICAM-1 ist ein glykosyliertes Membranprotein (90 kDa), das bei der Virus-Rezeptor-Wechselwirkung im Virus-Canyon (eine Grube um die fünffache Symmetrieachse des Viruskapsids ► Polioviren) bindet. ICAM-1 kommt auf der Oberfläche diverser Zellen vor (Epithel- und Endothelzellen, Mukosazellen, Fibroblasten, Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen u. a.) und erkennt als natürlichen Bindungspartner das Integrin LFA-1 (Leucocyte Function-associated Molecule-1) auf der Oberfläche

von Leukozyten. Die lokale Rhinovirus-Infektion im Nasenrachenraum führt zu einer erhöhten Expression von ICAM-1 mit einhergehender Induktion von löslichen Entzündungsmediatoren (Interleukin-1, Interferon-gamma, Tumornekrosefaktor). Damit werden durch die Entzündungsreaktion einerseits vermehrt HRV-spezifische Rezeptoren für die Virusaufnahme in Zellen produziert, wird aber andererseits auch die Leukozyten-Adhäsion für die nachfolgende Infektion eingegrenzt. Der Reproduktionsmechanismus von Rhinoviren in Wirtszellen gleicht dem von Polioviren, jedoch dauert ein Vermehrungszyklus von HRV bis zur Ausbildung des starken zytopathischen Effektes (CPE) mit Zellyse länger (9–10 Stunden). Weiteres ► Polioviren.

Es gibt Hinweise, dass bei Doppelinfektionen mit mehr als einem Rhinovirus rekombinante Rhinoviren auftreten können.

Erkrankung

Schnupfen

Synonym(e)

Common cold.

Inkubationszeit

Die mittlere Inkubationszeit beträgt 2–3 Tage (1–4 Tage).

Leitsymptome

Rhinitis.

Symptome

Schnupfen. Rhinoviren rufen typischerweise lokale Infektionen des oberen Respirationstraktes hervor, die bei ca. zwei Drittel aller Infizierten zu einer Erkrankung führen. Von allen Respirationstraktviren sind humane Rhinoviren die Hauptverursacher vom Schnupfen (common cold). Die mittlere Inkubationszeit beträgt 2–3 Tage (1–4 Tage). Die Erkältungskrankheit dauert im Allgemeinen 2–3 Tage (typischerweise Rhinitis mit Niesen, Kopfschmerz, leichtem Halschmerz und/oder leichtem Husten; selten Fieber). Das Krankheitsempfinden korreliert mit dem Ausmaß der Nasensekretproduktion (bis 85 g).

Schwellung und Hyperämie der Schleimhäute im Nasenrachenraum sind charakteristisch für den Schnupfen. Das Nasensekret ist anfangs wässrig und zellarm und enthält später lebende Epithelzellen. In eitrigem Sekret sind Epithelzellen nicht mehr zu finden, dafür aber segmentkernige Leukozyten. Während der Erkrankung findet eine ödematöse Schwellung, Auflockerung und zellige Infiltration der Submukosa statt (zeitweise unter Verlust von Ziliarepithel- und Basalzellen der Nasenschleimhaut).

Sekundäre Komplikationen wie Sinusitis und Otitis media können verschiedentlich durch bakterielle Überinfektionen auftreten. Rhinoviren werden bei Säuglingen unter 2 Monaten, bei Kindern mit malignem

nen Erkrankungen, angeborenen Herzfehlern und Anomalien des Respirationstraktes sowie bei Erwachsenen mit chronischer Bronchitis und Asthma mit Infektionen des unteren Respirationstraktes ohne bakterielle Beteiligung (z. B. atypische Pneumonie) assoziiert. Schwere Infektionsverläufe zum Teil mit Pneumonien sind für ältere Menschen und Immunsupprimierte beschrieben. Für die neubeschriebenen Rhinoviren der Spezies C sind Erkrankungen vor allem bei asthmatischen Kinder und hospitalisierten Patienten publiziert.

Pathophysiologie

► Vermehrung und ► Pathogenität.

Immunantwort

Eine serotypspezifische Immunität beruht auf der Bildung von neutralisierendem IgG und IgA in Serum und Sekreten, wobei den sekretorischen IgAs die Hauptbedeutung zukommt. Die Antikörper gegen einen Serotyp sind Monate bis einige Jahre nachweisbar, schützen jedoch nicht gegen Infektionen mit anderen Rhinovirustypen. Wegen der Vielzahl der HRV-Typen kann man mehrfach im Jahr an Schnupfen erkranken. Die Differenzierung zwischen den HRV-Serotypen erfolgt in Speziallaboratorien mit dem Neutralisationstest (NT), wobei die neutralisierenden Antikörper vier immundominante Epitope auf der Kapsidoberfläche erkennen.

Differenzialdiagnose

Infektionen des oberen Respirationstraktes können neben Rhinoviren u. a. auch Adenoviren, Coronaviren, einige Coxsackie- und ECHO-Viren, Enterovirus 68 und 71, Influenzaviren, Parainfluenzaviren und Respiratory Syncytial Virus verursachen. Weiterhin ist an schnupfenähnliche Krankheitsbilder u. a. im Prodromalstadium von Masern, Mumps, Röteln und Windpocken zu denken.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Wegen der im Allgemeinen geringen Krankheitszeichen wird eine Routinediagnostik von Rhinovirus-Infektionen selten durchgeführt und stehen Tests nur in Speziallaboratorien zur Verfügung. Als Untersuchungsmaterial kommt vor allem Nasopharynxsekret in Frage.

Diagnostische Verfahren

Der Erregernachweis steht in Speziallaboratorien im Vordergrund. Als Screeningtest ist die RT-PCR geeignet (häufig Primer-Zielsequenzen in der 5'-NTR). 5'-NTR-Primer erlauben wegen der hohen Sequenzhomologie in diesem Bereich keine Differenzierung zwischen verschiedenen Serotypen. Zur molekularen Typisierung durch Sequenzierung von PCR-Amplifikaten ist die Analyse der genomischen Bereiche für die Viruskapsidproteine (z. B. VP1) notwendig.

Aus Nasopharynxsekret lässt sich Virus durch Anzucht vorzugsweise in menschlichen Zellkulturen isolieren. Beispiele für humane Zelllinien: Primäre embryonale Nierenzellen und Fibroblasten, fötale Tonsilenzellen, permanente Fibroblasten (z. B. MRC-5-Zellen) und transformierte Zellen (z. B. KB-, HeLa-, HEp-2-Zellen). Die Virustypisierung mit Antikörpern erfolgt im Neutralisationstest (NT; erkennt typspezifische Oberflächen-Epitope) und ist wegen der mehr als 100 verschiedenen Serotypen äußerst aufwändig. Der Virusantigennachweis zur Typisierung im ELISA ist nicht geeignet (Antikörper erkennen auch kreuzreagierende Epitope aus dem Virusinneren). Weiterhin sind ELISAs zum Antikörpernachweis durch die enge Verwandtschaft der Rhinoviren untereinander und mit anderen Enteroviren nur bedingt einsetzbar.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine *In-vivo*-Therapie mit antiviralen Substanzen ist nur begrenzt möglich. Die Substanz Pleconaril (in Deutschland nicht zugelassen) mit antiviraler Wirksamkeit gegen viele Rhino- und Enteroviren zeigte in einer randomisierten, doppelblind und plazebokontrollierten Phase-3-Studie eine Reduzierung der mittleren Infektionsdauer um ca. 1 Tag.

Epidemiologie

Verbreitung

Rhinovirus-Infektionen sind für 25–50 % aller Infekte des oberen Respirationstraktes verantwortlich und kommen weltweit vor (in gemäßigten Zonen das ganze Jahr über mit einem Minimum im Sommer; in tropischen Gegenden überwiegend in der Regenzeit). Kinder werden häufiger infiziert als Erwachsene. Übertragungen in Familien, Schulen, Heimen und militärischen Einrichtungen sind häufig. Inwieweit Faktoren wie Abkühlung und Zugluft eine Prädisposition für den Schnupfen darstellen, ist bislang experimentell nicht belegt. Trotz im Allgemeinen unkomplizierter Krankheitsverläufe sind die volkswirtschaftlichen Folgen des Schnupfens beträchtlich (ca. 23 Millionen verlorene Arbeitstage pro Jahr in den USA).

Wirtsbereich / Reservoir

Reservoir für humane Rhinoviren ist der Mensch. Experimentelle Rhinovirus-Infektionen sind in Menschenaffen möglich. *In vitro* lassen sich Rhinoviren auf diversen humanen Zelllinien propagieren.

Risikogruppen

Eine gewisse Gefährdung stellen Rhinovirus-Infektionen für Säuglinge unter zwei Monaten sowie Kinder und Erwachsene mit verschiedenen Grunderkrankungen dar (► Erkrankung/Symptome).

Transmission / Vektoren

Rhinovirus-Infektionen werden durch direkten Kon-

takt (vor allem mit kontaminierten Händen) und respiratorisch über Aerosole (z. B. Niesen) übertragen. Indirekte Kontaktübertragung über kontaminierte Gegenstände (z. B. Spielzeug und Tassen) ist möglich. Nasensekrete enthalten die höchste Viruskonzentration zum Zeitpunkt der ausgeprägten Krankheitszeichen. Die respiratorische Übertragung beginnt bereits kurz nach Infektion.

Prävention / Impfstoffe

Eine aktive und passive Immunisierung gegen Rhinovirus-Infektionen ist nicht vorhanden.

Ausbruchmanagement

Eine effektive Vorbeugung gegen Rhinovirus-Infektionen ist ausschließlich durch hygienische Maßnahmen möglich, wobei häufiges Händewaschen, der Gebrauch von Papiertaschentüchern und die Vermeidung von Aerosol-Übertragung im Vordergrund stehen. Die Wirkung unspezifischer Maßnahmen (z. B. Gabe von hoch dosiertem Vitamin C) ist bislang wissenschaftlich nicht belegt.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Web-Adressen

- Picornaviridae.com: www.picornaviridae.com
- Picornaviridae study group: www.picornastudygroup.com
- The big picture book of viruses: www.mirrorsservice.org/sites/www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html
- Genbank, National Institute of Health: www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/index.html

Schlüsselliteratur

1. Couch RB (1992) Rhinoviruses. In: Lennette EH (ed) Laboratory Diagnosis of Viral Infections, 2nd edn. Marcel Dekker Inc, New York, pp 709–729
2. Hamparian VV (1979) Rhinoviruses. In: Lennette EH, Schmidt N (eds) Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections, 5th edn. American Public Health Association, pp 535–575
3. Racaniello VR (2007) Picornaviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM et al. (eds) Fields Virology, 5th edn. Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, vol. 1, pp 795–838
4. Stanway G et al (2005) Picornaviridae. In: Fauquet, CM et al. (eds) Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, edited by Elsevier Academic Press, Amsterdam, pp 757–778
5. Turner RB, Couch RB (2007) Rhinoviruses. In: Knipe DM et al. (eds) Fields Virology, 5th edn. Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, vol. 1, pp 895–909
6. Zeichhardt H, Grunert, H-P (2010) Picornaviren - Klinik, Diagnostik und Prävention. In: Doerr HW und Gerlich WH (Herausgeber) Medizinische Virologie, 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart New York, Kapitel 42, S. 468–489

Rhipicephalus sanguineus

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Rhizomucor pusillus

- ▶ Mucorales

Rhizopus spp.

- ▶ Mucorales

Rhodnius prolixus

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Rickettsien

MAREN EGGERS

Erreger

Erregerspezies

Rickettsia spp.

Taxonomie

Divisio: Proteobacteria; Ordnung: Rickettsiales, Familie: Rickettsiaceae; Genus: Rickettsia

Historie

Namensgebend war der Pathologe Howard Taylor Ricketts (1871–1910): Er konnte erstmalig den Erreger des Rocky-Mountains-Fleckfiebers im Blut erkrankter Patienten sowie in Zecken nachweisen. Rickettsien nehmen wie auch die Chlamydien und Mykoplasmen eine Sonderstellung unter den Bakterien ein. Aufgrund ihrer Anpassung an das Leben in einem Wirtsorganismus (intrazelluläres Wachstum bzw. Fehlen der Zellwand bei den Mykoplasmen) wurden sie früher zu den Viren gezählt. Heute ist es bewiesen, dass es sich um Prokaryonten handelt und so wurde diese Einteilung revidiert. Seit Kurzem gehört *Coxiella burnetii*, der Erreger des Q-Fiebers, nicht mehr zu den Rickettsien.

Rickettsiosen, die insbesondere durch die Kleiderlaus übertragen werden, wie das epidemische Fleckfieber und das Fünf-Tage-Fieber, breiteten sich vor allem zu Kriegszeiten aus, wenn die hygienischen Bedingungen ungünstig und ein enges Zusammenleben nötig war. In den Jahren 1918–1922 gab es in Osteuropa und der Sowjetunion 30 Millionen Krankheitsfälle.

Morphologie

Gramnegative kokkoide Zellen oder kurze Stäbchen

von 0,3–2,0 µm Länge. Die Darstellung gelingt mittels GIEMSA-Färbung.

Genom

In den letzten Jahren wurden viele Gene der bekannteren Rickettsien-Isolate sequenziert, darunter die 16sRNA (*rrs*), Citratsynthase, (*gltA*) und die rickettsienspezifischen Gene *ompA*, *ompB*, und Gen D. Zurzeit wird der Genus *Rickettsia*, der 21 Spezies umfasst, in drei Gruppen unterteilt: In die „Ur“-Gruppe, die die phylogenetisch ältesten Spezies *R. bellii* und *R. canadensis* beinhaltet; die Typhusgruppe mit *R. prowazekii* und *R. typhi* und die Fleckfiebergruppe. Letztere schließt die folgenden Erreger ein: *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. africae*, *R. sibiricae*, *R. slovacae*, *R. honei*, *R. japonica*, *R. australis*, *R. akaris*, *R. felis*, *R. aeschlimannii*, *R. helvetica*, *R. rhipicephali*, *R. montanensis*, *R. parkeri* und *R. peacockii*. Zusätzlich gibt es derzeit 20 weitere Rickettsien-Isolate, die noch nicht vollständig charakterisiert sind. Hier eine Aufstellung aller komplett sequenzierten Rickettsien-Genome und deren Genbank-Accession-Nummern:

Rickettsia prowazekii strain Madrid E, complete genome: NC-000963

Rickettsia bellii RML369-C, complete genome: NC_007940

Rickettsia felis URRWXC2, complete genome: NC_007109

Rickettsia typhi str. Wilmington, complete genome: NC_006142

Rickettsia conorii str. Malish 7, complete genome: NC_003103

Rickettsia rickettsii str. Iowa, complete genome: NC_010263

Rickettsia rickettsii str. ‚Sheila Smith‘, complete genome: NC_009882

Rickettsia akari str. Hartford, complete genome: NC_009881

Rickettsia africae ESF-5, complete genome: NC_012633

Orientia tsutsugamushi str. Ikeda, complete genome: NC_010793

Vermehrung

Rickettsien sind gramnegative Bakterien, die obligat intrazellulär leben. Rickettsien werden von Arthropoden übertragen und weisen, mit Ausnahme von *R. prowazekii*, ein Reservoir in Vertebraten auf.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Rickettsien vermehren sich im Säugetier-Wirt vor allem im vaskulären Endothel. Nach der intrazellulären Vermehrung in den Endothelzellen erfolgt die anschließende Invasion der Nachbarzellen. Es kommt zu Nekrosen bei gleichzeitiger Hyperplasie und Proliferation der Endothelzellen, die zum typischen Symptom vieler Rickettsiosen – dem Exanthem – führen. Die Rötungen wandeln sich später häufig in petechiale

Läsionen um. Durch Einwandern von zunächst polymorphkernigen und später mononukleären Leukozyten kommt es zur Entstehung der Fleckfieberknötchen. Die Knötchen treten vor allem in den kleinen Gefäßen der Haut, des Gehirns und des Myokards auf und führen zu lokaler Hypoxie. Dies erklärt die wesentlichen Symptome aller Rickettsiosen: Exanthem, Stupor und Schock. Infektionen mit Rickettsien tendieren dazu, lange im Körper zu persistieren oder latent zu werden. Ende 2005 ist es gelungen, bei *R. conorii* zwei am Invasionsvorgang beteiligte Proteine zu identifizieren: Es handelt sich um das Säugerzellprotein Ku70 und das Rickettsien-Protein *OmpB*.

Erkrankungen

1. Fleckfieber

Epidemisches Fleckfieber (*R. prowazekii*), Murines Fleckfieber (*R. typhi*).

Synonym(e)

Epidemisches Läusefleckfieber; Klassisches Fleckfieber, Typhus exanthematicus, Spotted Fever, Hunger- oder Kriegstyphus.

Inkubationszeit

10–14 Tage.

Leitsymptome

Hohes Fieber; makulo-papulöses Exanthem.

Symptome

Beim epidemischen Fleckfieber beginnt die Erkrankung mit Kopf- und Gliederschmerzen sowie hohem Fieber (10–20 Tage oft über 40 °C) und Schüttelfrost. Nach 4–7 Tagen tritt ein generalisiertes makulo-papuläres Exanthem auf. Gleichzeitig können zerebrale Erscheinungen (Somnolenz, Stupor) vorkommen. In unbehandelten Fällen kann die Mortalität bis zu 40 % betragen, bedingt durch einen peripheren vaskulären Kollaps oder sekundäre bakterielle Pneumonie. Die Rekonvaleszenzzeit kann einige Wochen betragen. Das Murine Fleckfieber ist dem Krankheitsbild des epidemischen Fleckfiebers ähnlich, verläuft nur nicht so schwer und wird von *R. typhi* verursacht. Als Reservoir dient die Ratte; die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch den Rattenfloh.

Pathophysiologie

Pathophysiologisch stellen die Endothelzellen die primären Zielzellen dar.

Immunantwort

Eine Besonderheit stellt die Brill-Zinsser'sche Krankheit dar. Die in den Lymphknoten persistierenden Rickettsien (*R. prowazekii*) können bei Menschen, deren Immunität nach 10–30 Jahren abgenommen hat, zu einer reaktivierten Infektion führen. Diese sekundäre Erkrankung zeigt eine milde Verlaufsform, der Patient

kann jedoch wieder als Reservoir für Infektionen von Läusen dienen.

Differenzialdiagnose

Andere Rickettsiosen (Rocky-Mountain-Spotted-Fieber), Typhus, infektiöse Mononukleose, Syphilis II, Leptospirose, Meningokokkeninfektion, Typhus abdominalis, Masern, Rückfallfieber.

2. Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF) (*R. rickettsii*)

Synonym(e)

Gebirgsfleckfieber, Neue-Welt-Fleckfieber, Zeckentyphus, Brasilianisches Fleckfieber, Fièvre pourprée américaine.

Inkubationszeit

Circa 1 Woche.

Leitsymptome

Exanthem, Blutungsneigung, Enzephalitis.

Symptome

Die Infektion mit *R. rickettsii* beginnt an der Zeckenstich-Stelle in der Haut und breitet sich über das vasculäre Endothel in Milz, Lunge, Gehirn und Haut aus. Nach einer Inkubationsphase von ca. 3 Tagen setzen bei 50 % grippeähnliche Symptome und häufig auch respiratorische Beschwerden ein. Wie beim epidemischen Fleckfieber tritt in 91 % der Fälle einige Tage später das generalisierte makulo-papulöse Exanthem auf, das sich oft zu Petechien oder einer Purpura entwickelt. Bei ca. 80 % der Patienten beginnt das Exanthem an den Hand- und Fußflächen. Des Weiteren kann man oft Splenomegalie sowie neurologische Symptome feststellen. Spät einsetzende disseminierte intravasculäre Koagulation und Schock stellen bei unbehandelten Patienten die Todesursache dar. Auch unter Therapie beträgt die Mortalität noch immer 3–5 %.

Pathophysiologie

Pathophysiologisch stellen die Endothelzellen die primären Zielzellen dar.

Immunantwort

Antikörper nachweisbar ca. 14 Tage nach Krankheitsbeginn.

Differenzialdiagnose

Andere Rickettsiosen, Infektion mit Enteroviren, Masern, Typhus abdominalis, Leptospirose, Syphilis II, Meningokokkeninfektionen, Rückfallfieber, Tularämie, Lyme-Borreliose.

3. Zeckenbissfieber

- Europa: Mittelmeerfleckfieber (*R. conorii*),
- USA: Rickettsien-Pocken (*R. akari*),

- Afrika: African tick-bite fever (*R. africae*),
- Asien: Indian tick typhus (*R. conorii* Indian), North Asian tick typhus (*R. sibirica*), Oriental oder Japanese spotted fever (*R. japonica*),
- Australien: Flinders island fever (*R. honei*), Queensland tick typhus (*R. australis*).

Erreger neu entdeckter Rickettsiosen noch ohne Krankheitsbezeichnung

R. slovacica, *R. helvetica*, *R. felis*, *R. mongolotimonae*, *R. heilongjiangii*, *R. helvetica*, *R. asiatica*, *R. aeschlimanii*, *R. parkeri*.

Synonym(e)

Fleckfieber der Alten Welt, Fièvre boutonneuse, Mediterranean spotted fever, Zeckenbissfieber.

Inkubationszeit

5–7 Tage.

Leitsymptome

FEE-Trias: Fieber (100 % bei Mittelmeer-Fleckfieber), makulo-papulöses Exanthem (97 % bei Mittelmeer-Fleckfieber), Schorf (tache noir, Eschar) an der Zeckenstich-Stelle (72 % bei Mittelmeer-Fleckfieber).

Symptome

Mittelmeer-Fleckfieber (Boutonneuse-Fieber)

Nach der Übertragung dieser Krankheit durch den Stich der Hundezecke *Rhipicephalus sanguineus* entwickelt die Hälfte der Fälle Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerz und 2–4 Tage später ein Exanthem an Handflächen und Fußsohlen. Häufig findet man an der Zeckenstich-Stelle ein kleines nekrotisches Geschwür mit schwarzer Kruste (Schorf, tache noir, echar). Bei der unbehandelten Erkrankung kann es zum Auftreten einer Meningoenzephalitis sowie bedingt durch eine systemische Vasculitis zu schweren Schädigungen des Gastrointestinaltraktes und der Nieren kommen. Ohne Therapie beträgt die Sterberate, insbesondere bei Alkoholikern und Patienten mit kardialer Vorerkrankung 1–6 %.

Weitere Zeckenbissfieber

Verlaufen im Prinzip mit mildereren Symptomen. Häufig findet man anstelle der Primärläsion ein kleines nekrotisches Geschwür mit schwarzer Kruste (tache noir, echar) in Begleitung einer Lymphadenitis.

Rickettsien-Pocken

Circa 5 Tage nach dem Stich einer mit *R. akari* infizierten Milbe entwickelt sich lokal ein Schorf, dem eine Woche später Fieber und Kopfschmerz folgen. Im Gegensatz zu anderen Rickettsiosen erscheint bei dieser eher gutartigen Erkrankung nach ein paar Tagen ein generalisiertes papulo-vesiculäres Exanthem (windpockenähnliches Bild).

Pathophysiologie

Pathophysiologisch stellen die Endothelzellen die primären Zielzellen dar.

Immunantwort

Antikörper nachweisbar ca. 14 Tage nach Krankheitsbeginn.

Differenzialdiagnose

Andere Rickettsiosen, Infektion mit Enteroviren, Typhus abdominalis, Masern, Q-Fieber.

4. Tsutsugamushi-Fieber (Orientia tsutsugamushi)**Synonym(e)**

Scrub typhus, Buschfieber.

Inkubationszeit

7–30 Tage.

Leitsymptome

Schorf, Fieber, Exanthem.

Symptome

Nach dem häufig schmerzlosen Stich einer Milbe, häufig axillär oder in der Genitalregion, entwickelt die Hälfte aller Infizierten eine Papel, die im weiteren Verlauf ulzeriert und von einem schwarzen Schorf bedeckt ist. Die regionalen Lymphknoten sind schmerzhaft geschwollen. Mit Generalisierung des Erregers beginnt die akute Krankheitsphase mit Fieber, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, unproduktivem Husten, generalisierter Lymphadenopathie und Splenomegalie. Am Ende der ersten Woche nach Krankheitsbeginn kann ein stammbetontes transientes makulopapulöses Exanthem beobachtet werden. Husten, manchmal assoziiert mit einer Lungeninfiltration, ist eins der häufigsten Symptome bei scrub typhus. Die Letalität der unbehandelten Erkrankung variiert sehr stark zwischen 1 und 60 %. Bei frühzeitiger Antibiose ist die Prognose sehr gut.

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie von *O. tsutsugamushi* ist noch unklar. Der Erreger kann zwar – wie andere Rickettsien auch – in den Endothelzellen nachgewiesen werden, aber histopathologische Befunde lassen vermuten, dass Makrophagen die eigentlichen Zielzellen sind.

Immunantwort

Antikörper nachweisbar ca. 14 Tage nach Krankheitsbeginn.

Differenzialdiagnose

Andere Rickettsiosen, Typhus abdominalis, Brucellose, Leptospirose, Dengue-Fieber.

5. Fünf-Tage-Fieber**Synonym(e)**

Wolhynisches Fieber, Trench-Fieber.

Inkubationszeit

10–30 Tage.

Leitsymptome.

Undulierendes Fieber.

Symptome

Charakteristisch für das Fünf-Tage-Fieber sind die periodisch auftretenden Fieberschübe mit einem meist gutartigen Verlauf sowie die lang andauernde Rickettsiämie. Typisch ist ferner ein symmetrischer Schienbeinschmerz. *R. quintana* persistiert noch jahrelang im Organismus und kann so wieder vom Überträger, der Kleiderlaus, aufgenommen werden.

Pathophysiologie

Pathophysiologisch: Endothelzellen.

Immunantwort

Antikörper nachweisbar ca. 14 Tage nach Krankheitsbeginn.

Differenzialdiagnose

Andere Rickettsiosen, Dengue-Fieber, Grippe, Malaria, Rückfallfieber, Typhus.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Serumprobe oder auch Gewebeprobe (Haut- oder Lymphknotenbiopsien).

Diagnostische Verfahren

Die Diagnostik beruht auf dem klinischen Bild und der Serologie. Ab der zweiten Krankheitswoche können spezifische Antikörper serologisch nachgewiesen werden. Wichtig ist eine genaue Anamnese (Zeckenstiche). Eine weitere rickettsienspezifische Nachweismethode ist der Nukleinsäurenachweis (PCR). Die kulturelle Isolation der Rickettsien ist möglich, aber wegen der hohen Infektiosität nicht gebräuchlich. Die Weil-Felix-Reaktion ist obsolet, da die neuen Immunfluoreszenztests z. B. zum getrennten Nachweis von IgG- und IgM-Antikörper gegen Erreger der Fleckfieber-Gruppe (*R. rickettsii*, *R. conori*, *R. akari*, *R. sibirica*, *R. australis*) und der Typhus-Gruppe (*R. mooseri/typhi*, *R. prowazeki*) eine höhere Sensitivität besitzen.

Befund / Interpretation**Serologischer Nachweis:**

- IgG neg/IgM neg: bisher kein auffälliger serologischer Befund. Falls kürzlicher Krankheitsbeginn, sollte zur Verlaufskontrolle eine weitere Blutprobe untersucht werden.
- IgG pos/IgM neg: wahrscheinlich frühere Infekti-

on. Falls kürzlicher Krankheitsbeginn, sollte Verlaufskontrolle durchgeführt werden.

- IgM-Antikörper isoliert positiv: Verdacht auf akute Infektion. Weitere Blutprobe zur Verlaufskontrolle untersuchen sowie Symptome und Reiseanamnese erfragen.

Erregernachweis: Positiver Befund mittels PCR oder Immunfluoreszenztest in nur einer Gewebeprobe (z. B. Milz, Lunge, Eschar) bestätigt den Verdacht auf Rickettsiose.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapeutisch ist bei allen Rickettsiosen Doxycyclin das Mittel der Wahl.

Resistenz

Rickettsien sind sehr empfindlich gegen Hitze, Feuchtigkeit und Desinfektionsmittel, jedoch relativ resistent gegen Kälte und Trockenheit.

Epidemiologie

Verbreitung

Epidemisches Fleckfieber: Wird durch die Kleiderlaus (*Pediculus corporis*) von Mensch zu Mensch übertragen. *R. prowazekii* vermehrt sich im Eingeweideepithel der Laus und wird während des Stichvorgangs mit den Fäzes ausgeschieden. Eine Verbreitung der Krankheit wird durch enges Zusammenleben unter ungünstigen hygienischen Bedingungen (Armut, Krieg) begünstigt.

Murines Fleckfieber: Zwischen 1931 und 1946 erkrankten in den USA ca. 42.000 Menschen an murinem Typhus. Durch eine effiziente Nager- und Ektoparasitenbekämpfung kommt es nur noch sporadisch zu Infektionen mit *R. typhi*. Dennoch kam es im Jahre 2002 in Hawaii zu einem kleinen Ausbruch mit ca. 47 gemeldeten Fällen. Da das Tierreservoir in Hawaii nicht bekannt ist, blieb die Ursache dieses Ausbruchs jedoch ungeklärt.

Tsutsugamushi-Fieber: Ebenfalls 2002 kam es zu einem „scrub typhus“-Ausbruch auf den Malediven. Auch hier war die Infektion mit *O. tsutsugamushi* seit dem 2. Weltkrieg nicht mehr aufgetreten. Zehn von 168 Verdachtsfällen starben an dieser Rickettsiose. Das erstmalige Auftreten dieser Epidemie seit 1940 erklärte man sich durch ein vorangegangenes Katzensterben im Jahre 2000. Dadurch konnte sich die Nagerpopulation stark ausbreiten, was wiederum im Jahre 2002 eine groß angelegte Säuberungsaktion zur Folge hatte. Der vermehrte Kontakt mit Nagern ist als Infektionsquelle für scrub typhus bekannt und könnte das Wiederauftreten der Erkrankung nach 58 Jahren herbeigeführt haben.

Scrub typhus ist nur im Fernen Osten verbreitet. Übertragung erfolgt durch Milbenlarven. *O. tsutsuga-*

mushi wird durch transovariellen Transfer in den Kandanimilben (Sandfloh) an die nächste Generation weitergegeben und während der Nahrungsaufnahme auf Nager und Menschen übertragen.

Zeckenbissfieber-Gruppe (Spotted-Fever): Die in dieser Gruppe zusammengefassten Fieber unterscheiden sich in der Schwere der Erkrankung sowie in der geografischen Verbreitung. Das Rocky-Mountain Spotted-fever wird durch die Hundezecke *Dermacentor andersoni* übertragen und tritt vor allem in den warmen Monaten in allen Teilen der USA auf. In allen Ländern des Mittelmeerraums kennt man das Mittelmeer-Fleckfieber, welches vor allem im Oktober am häufigsten ist. Bis vor 10 Jahren war eine Infektion mit *R. africae* außerhalb des Endemiegebiets unbekannt. Jetzt hat sich daraus eine Reisekrankheit entwickelt: Circa 80 % der mit *R. africae* Infizierten erkrankten nach einer Südafrikareise – meist nach einer Safari oder Jagdreise. Eine Kuriosität stellt das Reservoir von *Rickettsia honei* dar, der Ursache des Flinders-Island-Fiebers in Australien. Auf der tasmanischen Insel überträgt die australische Reptilienzecke *Aponomma hydrosauri* die Rickettsiose sowohl auf den Menschen als auch auf Reptilien.

Wirtsbereich / Reservoir

Die Reservoirs von Rickettsien sind Mensch, Säugetier und Arthropoden.

Risikogruppen

Potenziell gefährdend sind alle Tätigkeiten in Endemiegebieten, die einen Kontakt mit Rickettsienvektoren oder mit den als Reservoir dienenden Tieren zulassen (Camping, Arbeit und Militär). Doch auch bedingt durch den weltweiten Tourismus – insbesondere bei Safaris oder Jagdreisen – ist das Risiko an einer Rickettsiose zu erkranken erhöht.

Transmission / Vektoren

Die Rickettsien werden durch blutsaugende Arthropoden auf den Menschen übertragen. Die Infektion erfolgt dabei entweder beim Stich (Zecken, Milben) oder durch Einreiben der Arthropodenexkremate in die Stichwunden (Flöhe, Läuse). Rickettsien sind empfindlich gegen Austrocknung, einige Arten bleiben jedoch im Läusekot für längere Zeit infektiös.

Prävention / Impfstoffe

Die Prävention hat die Verringerung der Exposition gegenüber den Vektoren (Zecken, Läuse, Flöhe) zum Ziel. Empfohlen werden daher allgemeine Schutzmaßnahmen vor Arthropodenstichen wie langärmelige Kleidung, nagerdichte Übernachtungsmöglichkeiten, insektenabweisende Mittel und sorgfältige Hygienemaßnahmen. Für Militärangehörige oder Katastrophenhelfer, Ärzte und Pflegekräfte in Einsatzgebieten ist eine Vakzine aus abgetöteten *R. prowazekii* verfügbar.

Ausbruchmanagement

Die wichtigste Maßnahme ist die Eliminierung der Vektoren. Allgemeine Hygiene und die „Entlausung“ steht bei Erkrankten und infektionsgefährdeten Kontaktpersonen an erster Stelle.

Meldepflicht

Gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 37 IfSG ist der Nachweis einer Infektion mit *R. prowazekii* meldepflichtig. Das Auftreten von Fleckfieber ist unverzüglich über die oberste Landesgesundheitsbehörde gemäß § 12 an das RKI zu übermitteln. Der Begriff „Auftreten“ schließt neben der Infektion/Erkrankung und dem Tod auch Verdachtsfälle, definiert als klinisches Bild vereinbar mit Fleckfieber ohne labor diagnostischen Nachweis und ohne Nachweis eines epidemiologischen Zusammenhangs, ein.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- NRZ für tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg, Tel.: 040 428 18-401
- Nationales veterinärmedizinisches Referenzlabor für durch Zecken übertragene Erkrankungen, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), Friedrich Löffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Standort Jena, Naumburger Straße 96a, 07743 Jena, Ansprechpartner: Herr PD Dr. J. Süß, Tel.: 03641 804-248
- Unité des rickettsies, CNRS UPRESA 6020, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, WHO collaborative center, Director Dr. Didier Raoult, 27Bd Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05, France, Fax: 33-4-91-38-7772, E-Mail: Didier.Raoult@medicine.univ-mrs.fr

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut: <http://www.rki.de>
- Centers for disease control and prevention: <http://www.cdc.gov>
- WHO World Health Organization: <http://www.who.int>
- National center for biotechnology information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- International society for infectious disease: <http://www.promedmail.org>

Schlüsselliteratur

1. Ballows A et al. (Hrsg) (1991) Manual of Clinical Microbiology, 5th edn. American Society for Microbiology, Washington DC, S 1036
2. Bredt W (1991) Mycoplasmen-Chlamydien-Rickettsien. In: Burkhardt F (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik. Thieme, Stuttgart, S 309
3. La Scola B, Raoult D (1997) Laboratory diagnosis of rickettsiosis: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. Journal of Clinical Microbiology 35:2715–2727
4. Parker MT, Duerden BI (Hrsg) (1990) Principles of bacteriology, virology and immunity, vol 2. Edward Arnold, London, p 647
5. Rolain J-M, Jensenius M, Raoult D (2004) Rickettsial infections – a threat to travellers? Current Opinions in Infectious Diseases 17:433–437

6. Stenos J, Graves S, Popov VL, Walker DH [2003] Aponomma hydrosauri, the reptile-associated tick reservoir on Flinders Island, Australia. Am J Trop Med Hyg 69:314–317

Rickettsien-Pocken

- ▶ Rickettsien

Riesendarmegel

- ▶ Darmegel

Rift-Valley-Fieber

- ▶ Bunyaviren

Rift-Valley-Virus

- ▶ Bunyaviren

Rinderbandwurm

- ▶ Taenien

Rinderfinnenbandwurm

- ▶ Taenien

Rindertrichophytie

- ▶ Trichophyton verrucosum

Ringelröteln

- ▶ Parvoviren

Ringermykose

- ▶ Trichophyton tonsurans

Rio-Negro-Virus

- ▶ Alphaviren

Rochalimaea spp.

- ▶ Bartonella

Rocio-Virus (ROC-V)

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF)

- ▶ Rickettsien

Roseola infantum

- ▶ Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)

Ross-River-Fieber

- ▶ Alphaviren

Ross-River-Virus

- ▶ Alphaviren

Rotavirus

PAUL SCHNITZLER

Erreger

Erregerspezies

Rotavirus, bisher sind sechs verschiedene humane Serotypen identifiziert worden.

Taxonomie

Das Genus *Rotavirus* zählt zur Familie *Reoviridae*, in der auch weitere humanpathogene Vertreter, wie z. B. *Reovirus* und *Coltivirus* zu finden sind. In der Komplementbindungsreaktion sind Rotaviren von Reoviren gut zu unterscheiden, im Neutralisationstest bzw. im Radioimmunoassay sind sie gut von den verschiedenen Reovirus-Serotypen abzutrennen.

Historie

Rotavirus verursacht vor allem bei Kindern schwere Diarrhoen. Neben anderen Erregern bakterieller, viraler oder parasitärer Natur, die in dieser Altersgruppe Durchfälle verursachen, ist das *Rotavirus* das häufigste ätiologische Agens für dieses Krankheitsbild. Bishop entdeckte 1973 das humane *Rotavirus* und konnte den kausalen Zusammenhang zwischen diesem Agens und schwerer Diarrhoe bei Kindern aufklären. Ein Jahr zuvor wurde das 27 nm große Norwalkvirus entdeckt, das ähnliche Symptome bei älteren Kindern und Erwachsenen verursacht. *Rotavirus* und *Norwalkvirus* konnten beide mittels Elektronenmikroskopie nachgewiesen werden. Das *Norwalkvirus* wurde zum ersten Mal in einer Stuhlprobe identifiziert, das *Rotavirus*

hingegen wurde zum ersten Mal in der Mukosa des Duodenums eines Patienten nachgewiesen.

Morphologie

Das *Rotavirus* besitzt eine distinkte Morphologie, die man im Elektronenmikroskop deutlich erkennen kann. Vollständige Partikel haben einen Durchmesser von ca. 70 nm mit einem doppelten, ikosaedrischen Kapsid, das aus einer äußeren und einer inneren Proteinschicht besteht. Das „core“ liegt innerhalb des inneren Kapsids, hat einen Durchmesser von ca. 37 nm und umfasst 11 Segmente doppelsträngiger RNA. Vollständige Partikel, die die äußere Kapsidschicht enthalten, werden als glatte Partikel bezeichnet, da die äußere Kapsidschicht eine glatte Struktur aufweist. Partikel, die nur eine innere Hülle besitzen, haben einen Durchmesser von ca. 55 nm und werden auch als raue Partikel bezeichnet.

Der Begriff *Rotavirus* ist vom lateinischen *rota* (Rad) abgeleitet und wurde für diese Viren übernommen, da man im Elektronenmikroskop eine radähnliche Struktur mit einer großen Nabe und kurzen Speichen beobachten kann. Morphologisch gibt es viele Gemeinsamkeiten mit dem humanpathogenen *Reovirus* und dem *Orbivirus*, beide Vertreter aus der gleichen Familie *Reoviridae*. Das VP7-Glykoprotein ist das virale Antigen, das neutralisierende Antikörper induziert. Es liegt im äußeren Kapsid, hat ein Molekulargewicht von 34 MDa und bildet ca. 30 % der gesamten viralen Proteine. Das VP7 stellt das typenspezifische Antigen der verschiedenen Serotypen dar.

Genom

Die Mitglieder der Familie *Reoviridae* besitzen ein segmentiertes Genom aus doppelsträngiger RNA. Das humanpathogene *Rotavirus* besitzt im Gegensatz zu anderen Mitgliedern in dieser Familie 11 Segmente aus doppelsträngiger RNA. Insgesamt haben diese ein Molekulargewicht von 11×10^6 D. Bei der Transkription der viralen Gene dient der Negativstrang als Template zur Synthese von mRNA. Beide Stränge der doppelsträngigen RNA bleiben hierbei innerhalb des Partikels. Die partikelassoziierte virale Transkriptase arbeitet innerhalb des „core“, das als subvirales Partikel weiterhin erhalten bleibt. Die synthetisierten mRNA-Moleküle werden aus dem „core“ in das Zytoplasma der infizierten Zelle ausgeschleust und dort an den Ribosomen translatiert.

Bei der viralen Replikation in der Zelle wurde ein Phänomen beobachtet, das auch bei Influenzaviren auftritt. Hierbei handelt es sich um das Reassortment, also das Mischen und Neukombinieren von RNA-Segmenten verschiedener Elternviren. Bei Doppelinfektion einer Wirtszelle mit z. B. humanem und animalem *Rotavirus* wurden bei den Virusnachkommen Genome beobachtet, deren Segmente teils vom humanen und teils vom animalen *Rotavirus* stammen. Diese Virusnachkommen nennt man Reassortanten.

Vermehrung

Der initiale Zyklus der Rotavirus-Replikation im Gastrointestinaltrakt involviert die proteolytische Konversion der Virionen in intermediäre subvirale Partikel. Hierbei wird das äußere Kapsidprotein abgespalten, intermediäre subvirale Partikel stellen die überwiegende Form im Verdauungstrakt während der ersten acht Stunden nach oraler Inokulation dar.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Subvirale Partikel sind die Ursache für die pathologischen Veränderungen im Gastrointestinaltrakt. Zielzellen der Rotavirus-Infektion sind die reifen Enterozyten des Darms.

Erkrankung

Gastroenteritis

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–4 Tage.

Leitsymptome

Durchfall, Erbrechen.

Symptome

Durchfall, Erbrechen.

Pathophysiologie

Die infizierten Enterozyten des Darms sind vakuolisiert und werden abgestoßen, die Villi verkürzen sich und das Epithel flacht sich ab. Die Infektion schreitet vom Duodenum und oberen Jejunum bis ins Ileum fort. Da unreife Enterozyten nur sehr mangelhaft mit dem Enzym Laktase ausgestattet sind, kann Zucker nur ungenügend aufgenommen werden. Neben einer verminderten Flüssigkeitsabsorption kommt es zu einer Zuckermalabsorption und osmotisch bedingter Diarrhoe. Biopsien der Darmmukosa von hospitalisierten Kindern mit einer Rotavirus-Infektion zeigen verkürzte Villi, mitochondriale Schwellungen und irreguläre Mikrovilli auf. Die Folgen sind Diarrhoe und Dehydratation.

Immunantwort

Das Immunsystem reagiert auf die Rotavirus-Infektion u. a. mit der Bildung von IgG-, IgM- und IgA-Antikörpern.

Differenzialdiagnose

Andere Erreger von Gastroenteritiden, wie z. B. Adenovirus, *Norovirus*, Astrovirus und bakterielle Enteritiserreger.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Rotavirus wird im Stuhl bis zu drei Wochen lang ausgeschieden, am besten gelingt der Nachweis innerhalb der ersten vier Tage.

Diagnostische Verfahren

Das klinische Bild reicht für eine Diagnose allein nicht aus, daher muss entweder das fragliche Virus isoliert, virales Antigen nachgewiesen oder ein serologischer Nachweis erbracht werden. Die Virusausscheidung im Stuhl und das klinische Bild der Gastroenteritis treten zur gleichen Zeit auf. Aufgrund der distinkten radförmigen Struktur der Rotaviren wurden sie zunächst im Stuhlmaterial mittels Elektronenmikroskopie nachgewiesen. Heute wird *Rotavirus* routinemäßig im Stuhl im ELISA-Verfahren detektiert, wobei ein spezifisches Immenserum als Festphase dient. Auch der Nachweis der doppelsträngigen Rotavirus-RNA im Polyacrylamidgel wird routinemäßig eingesetzt. Das *Rotavirus* kann auch auf suszeptiblen Zellen isoliert und angezüchtet werden, im anschließenden Neutralisationstest wird der Serotyp bestimmt. Speziallabors sequenzieren das Gen des VP7-Proteins, um den Serotyp zu identifizieren. Ein *In-situ*-Hybridisierungsverfahren mit einer einzelsträngigen RNA als genetischer Sonde steht mittlerweile auch zur Verfügung. Dieses Verfahren ist 10- bis 100-mal sensitiver als der ELISA-Test. Serologische Antworten können mittels Komplementbindungsreaktion, ELISA und Hämagglutination nachgewiesen werden. Im ELISA werden IgG, IgM und IgA getrennt nachgewiesen. Ein IgA-ELISA ist besonders bei Säuglingen indiziert, da IgA-Antikörper nicht die Plazenta passieren.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von Rotaviren im Stuhl beweist eine Infektion.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

In erster Linie muss der Verlust an Flüssigkeit und Elektrolyten, die durch Erbrechen und Diarrhoe entstanden sind, ausgeglichen werden. Die Dehydratation wird am besten durch intravenöse Flüssigkeitsgabe therapiert. Da aber in vielen Teilen der Welt eine parenterale Gabe von Flüssigkeiten nicht möglich ist, wurden Therapien für einen oralen Flüssigkeitsersatz entwickelt. Bei einer Rotavirus-Gastroenteritis wird eine Elektrolytlösung, die Glukose enthält, verwendet. Als antivirale Agenzien wurden verschiedene Adenosinanaloga getestet, die eine gewisse Wirkung gegen Rotaviren zeigen. Hierbei wird die S-Adenosylhomocysteinhydrolase gehemmt, ein Enzym, das für die Regulation der Methylierung viraler mRNA verantwortlich ist.

Resistenz

Aufgrund des doppelschichtigen Kapsids sind Rotaviren gegenüber physikalischen Einwirkungen außerordentlich widerstandsfähig. Diese Resistenz gegenüber physikalischen Inaktivierungen erklärt die effiziente Transmission der humanen Rotaviren. Da keine antiviralen Medikamente zur routinemäßigen Therapie

einer Rotavirus-Infektion zur Verfügung stehen, ist über Resistenzen gegen Medikamente bisher nichts bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit betrachtet sind Rotaviren die Erreger, die bei Kindern unter zwei Jahren am häufigsten schwere Durchfallerkrankungen verursachen. Bis 1973, dem Jahr der Entdeckung der Rotaviren, konnte die Mehrheit der schweren Diarrhoen bei Kleinkindern nicht einem kausalen infektiösen Agens zugeordnet werden. In den Industrieländern, wo Rotavirus-Infektionen auch sehr häufig auftreten, ist die Mortalität relativ niedrig. Bei Kindern bis zu 4 Jahren treten in den USA jährlich ca. eine Million Fälle von Rotavirus-Infektionen auf, davon verlaufen ca. 150 fatal. Diese hohe Morbiditäts-, aber geringe Mortalitätsrate können auf einen routinemäßigen Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten in industrialisierten Ländern zurückgeführt werden. In Entwicklungsländern zählt *Rotavirus* zu den Hauptursachen von schweren Diarrhoen bei Kindern. Neuere Schätzungen von Rotavirus-Infektionen in Entwicklungsländern belaufen sich auf über 125 Millionen Fälle pro Jahr. Davon werden ca. 18 Millionen Fälle als schwer eingestuft, ca. 800.000 Kinder unter 4 Jahren sterben jährlich an einer schwer verlaufenden Rotavirus-Infektion. Bei vollendetem dritten Lebensjahr haben über 90 % aller Kinder Antikörper gegen *Rotavirus* gebildet. Dies gilt gleichermaßen für das Respiratory Syncytial Virus (RSV) und Parainfluenzavirus Typ 3. Bis ins Erwachsenenalter ist die Prävalenz der Antikörper gegen *Rotavirus* hoch, d. h. es kommt immer wieder zu subklinisch verlaufenden Reinfektionen. Es wurde gezeigt, dass in Japan und Deutschland die Serotypen 1 und 3 die höchste Prävalenz haben. Von ca. 1.500 Kindern mit Diarrhoe, die in einem Zeitraum von acht Jahren in ein Krankenhaus in Washington D.C. eingeliefert wurden, schieden ca. ein Drittel *Rotavirus* im Stuhl aus. Es werden auch nosokomiale Infektionen mit Rotaviren beobachtet. In einer Studie wurde gezeigt, dass ungefähr 20 % der Kinder, die in einer Klinik mit *Rotavirus* infiziert waren, sich erst nach Einweisung in die Klinik infiziert haben. Am häufigsten treten Rotavirus-Infektionen während der kühlen Wintermonate auf, von Juli bis Oktober werden nur selten Rotavirus-Infektionen berichtet.

Wirtsbereich / Reservoir

Rotaviren besitzen einen sehr breiten Wirtsbereich, was auch die Isolation dieser Viren aus vielen Tierspezies beweist. Dort wurden sie in erster Linie bei neugeborenen Tieren mit Diarrhoe identifiziert. In neugeborenen Mäusen, Kälbern und Rhesusaffen induziert das humane *Rotavirus* bei experimenteller Inokulation eine Diarrhoe. Auch bei nicht humanen Primaten, wie z. B. *Tupaia belangeri*, konnte bei oraler Gabe die-

ses Erregers eine schwere Diarrhoe festgestellt werden. Es gibt aber keine Hinweise dafür, dass auf natürlichem Wege humanpathogene Rotaviren Tiere oder tierpathogene Rotaviren den Menschen infizieren. Studien bei Farmern, die häufig Kontakte mit Rindern haben, belegen eine horizontale Transmission des Virus innerhalb der Farmerfamilien, nicht jedoch von oder auf die Rinder.

Risikogruppen

Eine schwere Rotavirus-Gastroenteritis kommt am häufigsten bei Kindern im Alter zwischen sechs Monaten und zwei Jahren vor. Rotavirus-Infektionen verlaufen bei Jugendlichen und Erwachsenen häufig subklinisch, können in dieser Altersgruppe aber auch Gastroenteritis verursachen. Ein schlechter Ernährungszustand verstärkt das auftretende Krankheitsbild bei einer Rotavirus-Infektion.

Transmission / Vektoren

Die Transmission der Rotaviren erfolgt fäkal-oral. Dies konnte bei Freiwilligen belegt werden, die mit rotaviruspositivem Stuhlmaterial oral inokuliert wurden und anschließend an Diarrhoe erkrankten. Eine Übertragung über den Respirationstrakt wird ebenfalls in Betracht gezogen und kann nicht ausgeschlossen werden. Die Übertragung erfolgt in der Regel auf Personen, die im engeren Umfeld leben. Ein großer Teil der Eltern, deren Kinder mit *Rotavirus* infiziert sind, scheiden zur gleichen Zeit *Rotavirus* in ihrem Stuhl aus. Aufgrund des doppelschichtigen Kapsids sind Rotaviren gegenüber physikalischen Einwirkungen außerordentlich widerstandsfähig. Diese Resistenz gegenüber physikalischen Inaktivierungen erklärt die effiziente Transmission der humanen Rotaviren. Daher ist eine gründliche Desinfektion von kontaminiertem Material und Händewaschen mit Desinfektion unbedingt erforderlich, um die Transmission zu unterbinden. Rotaviren konnten auch im Trinkwasser nachgewiesen werden, aber dieses kontaminierte Wasser dürfte bei der Übertragung nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Prävention / Impfstoffe

Ein neuer Impfstoff gegen *Rotavirus* wurde für Kleinkinder gerade zugelassen und soll helfen, die hohe Anzahl an letal verlaufenden Erkrankungen in Entwicklungsländern deutlich zu reduzieren. Die Impfung ist in Deutschland noch nicht in den allgemeinen Empfehlungen der STIKO für den Impfkalender für Kinder aufgenommen.

Ausbruchmanagement

Besonders wichtig ist die Unterbrechung des fäkal-oralen Infektionsweges. Hierzu sind bei der Pflege von infizierten Patienten in der Klinik das Tragen von Einmalhandschuhen und separaten Kitteln sowie die gründliche Desinfektion mit einem gegen *Rotavirus*

wirksamen Mittel erforderlich. Infizierte Patienten in der Klinik müssen isoliert werden.

Meldepflicht

Der Nachweis von Rotavirus-Antigen bzw. -RNA oder mittels Elektronenmikroskopie ist nach dem Infektionsschutzgesetz meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Das Institut für Medizinische Virologie der Universität Frankfurt am Main dient als Konsiliarlabor.

Web-Adressen

- <http://www.iah.bbsrc.ac.uk/virus/Reoviridae/>

Schlüsselliteratur

1. Holmes IH (1983) Rotaviruses. In Joklik WK (ed) The Reoviridae. Plenum Press, New York, pp 359–423
2. Kapikian AZ, Chanock RM (1995) Rotaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds) Virology, Raven-Lippincott Publishers, Philadelphia, pp 1657–1708
3. Murphy FA, Fauquet CM, Bishop DHL, Ghabrial SA, Jarvis AW, Martelli GP, Mayo MA, Summers MD (1995) Virus taxonomy, sixth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Springer Verlag Wien, New York, p 208–239

Röteln

- ▶ Rötelnvirus

Rötelnvirus

EVA U. LORENTZEN, JOACHIM E. KÜHN

Erreger

Synonym(e)

Rubellavirus

Erregerspezies

Rubellavirus

Taxonomie

Familie *Togaviridae*, Genus *Rubivirus*. Übertragung im Gegensatz zum Genus *Alphavirus* nicht durch Arthropoden sondern Tröpfcheninfektion.

Historie

1941 beschrieb der Ophthalmologe Gregg erstmals den Zusammenhang zwischen einer maternalen Rötelninfektion in der Frühgravidität und dem konnatalen Röteln Syndrom bei Neugeborenen. 1962 wurde das Rötelnvirus von Parkman et al. sowie von Weller & Neva isoliert. Die Bezeichnung „German measles“ verdankt die Krankheit der erstmals von deutschen Ärzten vorgenommenen Abgrenzung von Masern und anderen Exanthemen.

Morphologie

Das Virus stellt sich elektronenmikroskopisch als sphärisches Partikel mit einem Durchmesser von 50–70 nm dar. Das einzelsträngige (+)RNA-Genom wird von einem aus Kapsidstrukturproteindimeren (C) gebildeten ikosaedrischen Nukleokapsid (Durchmesser 30–40 nm) umgeben. Das Virion erhält beim Budding durch Zellmembranen eine Lipoproteinhülle, in die die viralen Transmembran glykoproteine E1 und E2 als trimere Heterodimere eingebettet sind.

Genom

Das lineare, einzelsträngige RNA-Genom positiver Polarität besteht aus ca. 9.755 Nucleotiden (EMBL/GenBank M15240; M18901; M32735). Sequenzunterschiede gestatten eine Differenzierung in 2 Stämme mit insgesamt 13 Genotypen.

Vermehrung

Das Virus infiziert und repliziert im Zytoplasma von Epithelzellen und Lymphozyten. Es wird durch rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen, ist nicht zytolytisch und verursacht zytopathische Effekte in Zelllinien wie Vero, RK13, BHK21.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Es existiert nur ein Serotyp, der antigenetisch stabil ist.

Erkrankung

Röteln

Synonym(e)

German measles.

Inkubationszeit

14 (12–21) Tage.

Leitsymptome

Generalisierte Lymphadenitis; hellrotes kleinfleckiges, nicht konfluentes Exanthem.

Symptome

Postnatale Röteln: Bis zu 50 % aller Rötelninfektionen im Kindesalter bzw. 20 % im Erwachsenenalter verlaufen inapparent. Jugendliche und Erwachsene verspüren oft katarrhalische Prodromi über 2–3 Tage. Charakteristisch sind Schwellung und Schmerzhaftigkeit peripherer retroaurikulärer und zervikaler Lymphknoten, später generalisiert. Über 2–3 Tage kann leichtes Fieber bestehen. In über 95 % der symptomatischen Fälle tritt ein hellrotes kleinfleckiges, nicht konfluentes Exanthem auf, das sich von Ohren und Gesicht über Hals und Rumpf ausbreitet, nach 3–5 Tagen abklingt und von einer Konjunktivitis begleitet sein kann. Seltene, mit zunehmendem Lebensalter häufigere Komplikationen sind thrombozytopenische Purpura (TPP) bei Kindern, Enzephalitiden v. a. bei jungen Erwachse-

nen, Arthritiden und Arthralgien bei jungen Frauen, ferner Bronchitis, Otitis, Myo- und Perikarditis.

Pränatale Röteln: Eine Infektion in der Schwangerschaft kann zum Spontanabort (ca. 20 %) oder zur Embryopathie mit Missbildungsraten von 65–80 % bei Infektion bis zur 11. SSW führen. Von der 12. bis zur 17. SSW ist bei bis zu 20 % der Infizierten mit Entwicklungsstörungen oder isolierten Hörschäden zu rechnen, nach der 17. SSW vereinzelt mit Entwicklungsverzögerungen. Bevorzugt im ersten Trimenon entsteht die Greggische Trias (kongenitales Röteln-syndrom, CRS) mit Defekten an Herz (offener Ductus arteriosus), Augen (Katarakt, Glaukom) und Ohren (Innenohrtaubheit). Beim erweiterten Röteln-syndrom können reversible viszerale und zerebrale Schäden wie geringes Geburtsgewicht, TPP, Hepatosplenomegalie, Enzephalitis, Hepatitis, Myokarditis, Knochendefekte oder Mikrozephalie hinzukommen. Psychomotorische und mentale Retardierung werden oft erst spät erkannt. Das Late-onset-Rubellasyndrom mit Beginn 4–6 Monate post partum äußert sich in Wachstumsstillstand, chronischem Exanthem, Pneumonien und Vaskulitis. Spätmanifestationen wie Diabetes mellitus, Hörschäden, Krampfanfälle oder eine progressive Röteln-Panenzephalitis können auftreten. Die Gesamletalität der Rötelnembryopathie beträgt 15–20 %.

Reinfektion: Sowohl nach natürlicher Infektion als auch nach Impfung kann eine Reinfektion erfolgen. Bei subklinischem Verlauf in der Schwangerschaft scheint das Embryopathierisiko nicht erhöht. Bei symptomatischem Verlauf ist eine pränatale Infektion, selten auch ein CRS, nicht auszuschließen. Kinder mit konnatalen Röteln können die Fähigkeit zur Antikörperbildung verlieren und wieder empfänglich für eine dann normal verlaufende Infektion werden.

Pathophysiologie

Nach Infektion des oberen Respirationstraktepithels und Vermehrung in lymphatischen Organen, in die das Virus über infizierte Lymphozyten und Makrophagen transportiert wird, sowie in Haut und Schleimhaut von Respirations- und Urogenitaltrakt gelangt das Virus über regionale Lymphknoten in die Blutbahn, das Synovialgewebe der Gelenke sowie gelegentlich in das perivaskuläre Gewebe des Gehirns. Die Virusausscheidung im Nasopharynx beginnt nach 3–8 Tagen und hält bis zu 14 Tage nach Ausbruch klinischer Symptome bzw. des Exanthems an, das zwischen dem 8. und 14. Tag auftreten kann und von Virusausscheidung im Urin begleitet wird. Die virämische Phase dauert vom 7./8. Tag bis zum Erscheinen des Exanthems. In dieser Zeit kann eine pränatale Infektion über Chorionepithel und Kapillarendothel plazentarer Blutgefäße stattfinden. Über den fetalen Kreislauf gelangt das Virus in viele Organe, z. B. Endokard, in denen es sich geringgradig vermehrt, zu Missbildungen führt und langfristig persistiert. Bei Neugeborenen mit Rötelnembryopathie lässt sich das Virus bis Ende

des 1. Lebensjahres, in ZNS und Auge auch länger nachweisen.

Immunantwort

Während die mit Erscheinen des Exanthems beginnende IgM-Produktion 4–6 Monate, selten über Jahre andauert, steigen die IgG-Titer zunächst auf über Monate konstante hohe Werte und verleihen dann auf niedrigerem Niveau meist lebenslangen Schutz. Parallel nimmt die IgG-Avidität zu. Die fetale IgM-Produktion beginnt im 2. Trimenon, ihr Nachweis gilt als bezeichnend für eine pränatale Infektion und hält bis zum 8. Lebensmonat an. Mit Abfall der maternalen steigen die kindlichen IgG-Titer an, die oft jahrelang persistieren. Neutralisierende und hämagglutinierende Antikörper richten sich gegen die Glykoproteine E1 und E2. Intrazelluläres Virus entzieht sich ihrer Wirkung und vermag länger zu persistieren. Die zelluläre Immunität richtet sich gegen alle drei Strukturproteine (C, E1, E2). Die Infektion induziert eine milde, vorübergehende Immunsuppression.

Differenzialdiagnose

Da die klinische Diagnose der Röteln unzuverlässig ist, sollte bei relevanten Fragestellungen immer eine serologische Abklärung erfolgen. Ähnliche Exantheme treten bei Masern, Scharlach, Erythema infectiosum (Parvovirus B19), Exanthema subitum (HHV-6/7), Infektionen mit Epstein-Barr-, Adeno-, Influenza-, Enteroviren sowie arzneimittelbedingt auf.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Antikörpernachweis: Peripheres Blut und Fetalblut (Serum, EDTA-, Vollblut), Liquor.

Virusnachweis mittels RT-PCR: Peripheres Blut und Fetalblut (EDTA-Blut), Liquor, Rachenabstrich, Urin, Fruchtwasser, Chorionzotten u. a. Biopiate, Linsenaspirat, Sektionsmaterial.

Virusanzucht: Fruchtwasser, Fetalblut (EDTA-Blut), Liquor, Rachenabstrich, Urin, Chorionzotten u. a. Biopiate.

Diagnostische Verfahren

Direkter Virusnachweis: RT-PCR, Virusanzucht.

Serologie: Neutralisationstest, Hämagglutinationshemmtest (HHT), Hämolysis-in-Gel-Test (HIG), IgG-ELISA, IgM-ELISA, Antikörper-Aviditätsbestimmung (ELISA), Western Blot.

Befund / Interpretation

Direkter Virusnachweis: Zur Pränataldiagnostik kann Virusnukleinsäure aus Chorionzotten oder Amnionflüssigkeit ab der 11. SSW, aus Fetalblut und Fruchtwasser ab der 22./23. SSW in der PCR nachgewiesen werden. Zur Diagnose einer konnatalen Infektion kann das Virus aus Blut, Liquor, Rachenabstrich, Lin-

senaspirat oder Urin in Zellkultur angezüchtet oder mittels PCR nachgewiesen werden.

Serologie: Zur Bestimmung des Immunstatus dient der HHT, der IgM und IgG erfasst. Niedrige Titer (1:8, 1:16) sind im HIG oder ELISA zu bestätigen. Ein mindestens vierfacher Titeranstieg zwischen zwei im Abstand von 7–10 Tagen entnommenen Blutproben kennzeichnet einen akuten Infekt. IgM und IgG lassen sich im ELISA oder nach Abtrennung des IgM durch Ultrazentrifugation oder HPLC/FPLC im HHT getrennt nachweisen. Rötelnviruspezifisches IgM wird zur Feststellung einer pränatalen (fetales Nabelschnurblut, ab 22. SSW), konnatalen oder in der Schwangerschaft erworbenen Infektion bestimmt. Eine Reinfektion ist durch gleichzeitiges Auftreten von IgM (mindestens zwei verschiedene Testmethoden) und E2-IgG-Konformationsantikörpern, die erst 3–5 Monate nach Infektion gebildet werden, sowie einen raschen Anstieg von meist hoch avidem IgG charakterisiert; eine Primärinfektion durch IgM und niedrig avides IgG. Antigenspezifische Antikörper werden mittels Immunblot bestimmt. Bei positivem oder grenzwertig positivem IgM-Befund müssen falsch positive Reaktionen durch Störfaktoren wie Rheumafaktor ausgeschlossen werden (selektive Austestung gereinigter IgM-Fractionen, Aviditätstestung, Western Blot).

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine spezifische kausale Therapie existiert nicht.

Epidemiologie

Verbreitung

Röteln sind weltweit endemisch. In ungeimpften Populationen werden 80–90 % im Kindesalter infiziert. Die CRS-Rate liegt bei 1:6.000–120.000 Lebendgeburten, weltweit rechnet die WHO mit 100.000 Neugeborenen mit CRS pro Jahr. Ca. 10 % der Frauen in Deutschland erreichen das gebärfähige Alter noch immer ohne ausreichende Immunität.

Wirtsbereich / Reservoir

Natürlicher Wirt ist der Mensch. Primaten und andere Säuger lassen sich experimentell infizieren. Ein zuverlässiges Tiermodell existiert nicht.

Risikogruppen

Als gefährdet gelten nicht immune Frauen im gebärfähigen Alter, insbesondere im 1. und 2. Trimenon einer Schwangerschaft.

Transmission / Vektoren

Das Virus wird durch Tröpfcheninfektion übertragen, es ist mäßig kontagiös, wobei Infizierte vom beginnenden Prodromalstadium bis etwa 10 Tage nach Auftreten des Exanthems ansteckungsfähig sind. Es verursacht in der Frühgravidität in bis zu 90 % der Fälle eine intrauterine Infektion, wobei das Risiko bis zur

17. SSW auf ca. 55 % absinkt. Da Neugeborene mit Rötelnembryopathie das Virus über 6–12 Monate in hohen Konzentrationen im Nasopharynx und Urin ausscheiden, sind sie hoch infektiös für nicht immunes Pflegepersonal und isoliert zu versorgen.

Prävention / Impfstoffe

Eine Expositionsprophylaxe gestaltet sich wegen der Virusausscheidung vor Symptombeginn schwierig. Nach STIKO-Empfehlung sollten alle Kinder vom 12. bis 15. Lebensmonat sowie ein zweites Mal im Abstand von mindestens vier Wochen zwischen dem 16. und 24. Monat mit einer trivalenten Vakzine gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) geimpft werden. Vor Aufnahme in eine Kindertagesstätte kann die Impfung schon im 10. bis 12. Monat vorgenommen werden, die Zweitimpfung muss dann zu Beginn des zweiten Lebensjahres erfolgen, da maternale Antikörper das Impfvirus neutralisieren können. Kinder und Jugendliche, für die nicht zwei Impfungen dokumentiert sind, sollten eine weitere Impfung erhalten (Vorsorge-/Schuleingangsuntersuchungen). Dies wird auch allen empfänglichen Beschäftigten im Gesundheitswesen und in Gemeinschaftseinrichtungen empfohlen. Bei Kinderwunsch sollte rechtzeitig der Immunstatus überprüft und ggf. geimpft werden. Im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien ist ein Antikörper-Screening durchzuführen und im Mutterpass zu dokumentieren. Seronegative Frauen mit Kinderwunsch oder im Wochenbett sind mit anschließender Erfolgskontrolle zu impfen. Danach ist 3 Monate lang für ausreichenden Konzeptionsschutz zu sorgen. Eine Impfung während der Schwangerschaft ist zu vermeiden, stellt aufgrund des sehr geringen Risikos für das Kind jedoch keine Indikation für eine Interruptio dar. Zur Verfügung steht ein gut verträglicher, auf humanen Fibroblasten kultivierter, attenuierter Lebendimpfstoff (Stamm Wistar RA27/3). Damit lassen sich über 95 % der Geimpften dauerhaft (bei 90 % über 15 Jahre) immunisieren. Der Impferfolg kann nach 2–3 Monaten im HHT überprüft werden, ein Titer von mindestens 1:32 gilt als protektiv. Die Impfinduktion verläuft gegenüber der Wildvirusinfektion hinsichtlich Inkubationszeit, Virämie und Virusausscheidung verkürzt. Neben seltenen Lokal- und Allgemeinreaktionen wie leichtem Fieber, Lymphadenopathie und Exanthem können v. a. bei jungen Frauen meist reversible Arthralgien und Arthritiden auftreten. Für seronegative Kontaktpersonen besteht im Allgemeinen kein Ansteckungsrisiko. Inkubationsimpfungen führen nicht zum Erfolg.

Ausbruchmanagement

Für die Gabe von Immunglobulin wurde kein Wirksamkeitsnachweis erbracht. Nicht immune, gefährdete Beschäftigte sind, falls möglich, freizustellen. Desinfektion: Das Virus wird durch Lösungsmittel, Trypsin, Formalin, UV-Licht, extreme pH-Werte und Hitze (20 Minuten 56 °C) inaktiviert.

Meldepflicht

Bei konnataler Rötelninfektion besteht eine nichtnamentliche Meldepflicht des direkten oder indirekten Erregernachweises durch das untersuchende Labor an das Robert Koch-Institut.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Robert Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin

Web-Adressen

- Robert Koch-Institut: www.rki.de
- World Health Organisation: www.who.int

Schlüsselliteratur

1. Best J, Icenogle JP, Brown DWG, Rubella (2009) In: Zuckerman AJ, Banatvala JE et al. (eds) Principles and Practice of Clinical Virology, 6th ed. John Wiley & Sons, Chichester, pp 561–592
2. Enders G (2009) Rötelnvirus. In: Neumeister B, Geiss HK et al. (eds), Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, S. 862–875
3. Hobman T, Chantler JK (2007) Rubella virus. In: Knipe DM, Howley PM et al. (eds) Virology, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1069–1100
4. Modrow S, Falke D et al. (2010) Togaviren. In: Molekulare Virologie, 3. Aufl., Springer Verlag Heidelberg, S. 225–238
5. Mylonas I, Bredt W et al. (2008) Infektionen in der Schwangerschaft. In: Marre R, Mertens Th et al. (eds), Klinische Virologie, 2. Aufl., Elsevier, München, S. 987–1016

Rothia mucilaginosa

KARSTEN BECKER, GEORG PETERS

Erreger**Synonym(e)**

Stomatokokken (triv.), *Stomatococcus mucilaginosis*, *Micrococcus mucilaginosis*, *Staphylococcus salivarius*

Erregerspezies

Rothia mucilaginosa

Taxonomie

Familie: Micrococcaceae; Gattung: *Rothia* mit der Typspezies *R. dentocariosa* und der ihr neu zugeordneten Spezies *R. mucilaginosa*, die die einzige Art der ehemaligen Gattung *Stomatococcus* darstellte. Zur Taxonomie der Micrococcaceae, ► *Micrococcus*, *Derma*coccus, *Kocuria* und *Kytococcus*

Historie

Die 1900 von Migula beschriebene Spezies *Micrococcus mucilaginosis* wurde zu Beginn der 1980er Jahre des letzten Jahrhunderts von Bergan und Kocur in die neu geschaffene Gattung *Stomatococcus* innerhalb der damaligen Familie Micrococcaceae überführt. Basierend auf vergleichenden 16S rRNA-Untersuchun-

gen erfolgte 2000 die Reklassifikation dieser Spezies in die Gattung *Rothia*.

Morphologie

R. mucilaginosa erscheint mikroskopisch in Form grampositiver, meist in Trauben-, gelegentlich auch in Diplo- oder Tetradenform gelagerter Kokken mit einer fast stets vorhandenen, mehr oder weniger ausgeprägten Kapsel.

Genom

Hoher Guanin-Cytosin-Gehalt von 56–60 %. 16S rRNA-Genanalysen (Accession-Nr. X87758) zeigten eine enge phylogenetische Verwandtschaft zu *R. dentocariosa*.

Vermehrung

Stomatokokken vermehren sich aerob.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Das pathogene Potenzial der Stomatokokken ist gering. Somit treten sie nur selten und dann überwiegend bei immunsupprimierten Patienten als Krankheitserreger in Erscheinung. Spezifische Virulenzfaktoren sind nicht bekannt.

Erkrankung

R. mucilaginosa kommt nur in Ausnahmefällen eine pathogene Bedeutung zu. Als Erkrankungen sind vorwiegend Endokarditis, Sepsis, Peritonitis, Pneumonie, Endophthalmitis, und ZNS-Infektionen zumeist bei immunsupprimierten, insbesondere neutropenischen Patienten, beschrieben.

Leitsymptome

Die Leitsymptome entsprechen denen der jeweiligen systemischen Infektion.

Symptome

Die Symptome von Stomatokokken-Infektionen variieren je nach Infektionslokalisation und -verlauf.

Differenzialdiagnose

Klinisch ist keine Abgrenzung von Infektionen mit anderen opportunistischen Erregern möglich, Aufschluss erbringt nur die mikrobiologische Diagnostik.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Je nach Infektionsort kommen alle primär sterilen Untersuchungsmaterialien in Frage.

Diagnostische Verfahren

Neben dem mikroskopischen Bild und der Koloniemorphologie führen in der Routinediagnostik physiologische Parameter zur Speziesdiagnose. Ein Wachstum findet sich in Nährbouillon bzw. auf einfachen, festen Nährböden meist erst nach zweitägiger aerober

Bebrütung bei 37 °C. Charakteristisch sind transparente bis weißliche, mukoide, stark am Agar haftende Kolonien (Abgrenzung zu Streptokokken). Eine schwache oder fehlende Katalasereaktion, die Kapselbildung sowie fehlendes Wachstum in BHI-Bouillon mit 5 % NaCl zeichnen den Erreger aus (Abgrenzung zu Staphylokokken). Biochemisch ist der Erreger durch Azetoinproduktion, Äskulin- und Gelatinehydrolyse, Nitratreduktion sowie Säurebildung aus Glukose, Fruktose, Saccharose, Trehalose, Mannose und Salicin gekennzeichnet.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von *R. mucilaginosa* aus nicht primär sterilen Materialien (Atemwegsmaterialien) ist in der Regel Ausdruck von Kontamination oder Kolonisation. Auch beim Nachweis aus primär sterilen Untersuchungsmaterialien ist eine sorgfältige Abklärung der ätiopathogenetischen Relevanz notwendig. Im Zweifelsfall kann der mehrfache Nachweis identischer Isolate die Signifikanz des Nachweises untermauern.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Aminopenicilline, eventuell in Kombination mit Gentamicin und Rifampicin, sind Therapie der Wahl bei systemischen Infektionen.

Resistenz

Der Erreger ist empfindlich gegen die meisten der gegen grampositive Erreger eingesetzten Antibiotika.

Epidemiologie

Verbreitung

R. mucilaginosa gehört zur residenten Normalflora der Mundhöhle und des oberen Respirationstraktes.

Wirtsbereich / Reservoir

R. mucilaginosa kommt beim Menschen vor.

Risikogruppen

Insbesondere immunsupprimierte Patienten sowie Patienten mit künstlichen Herzklappen sind gefährdet.

Transmission / Vektoren

Endogene und exogene Infektionen sind möglich. Eine exogene Übertragung erfolgt durch direkten (Hände!) oder indirekten (Gegenstände, Lebensmittel, Tiere) Kontakt.

Prävention / Impfstoffe

Übliche Hygiene zur Prävention nosokomialer Infektionen.

Ausbruchsmangement

Ausbrüche sind nicht beschrieben.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Schlüsselliteratur

1. Bannerman TL, Peacock SJ (2007) Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase-positive cocci. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology. 9th edn. ASM Press, Washington, DC
2. Becker K, Peters G (2009) "Staphylococcaceae", Micrococcaceae und Dermacoccaceae. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrg.) Mikrobiologische Diagnostik. 2. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York
3. von Eiff C, Herrmann M, Peters G (1995) Antimicrobial susceptibilities of Stomatococcus mucilaginosus and of Micrococcus spp. Antimicrob. Agents Chemother 39:268–270
4. McWhinney PH, Kibbler CC, Gillespie SH, Patel S, Morrison D, Hoffbrand AV, Prentice HG (1992) Stomatococcus mucilaginosus: an emerging pathogen in neutropenic patients. Clin Infect Dis 14:641–646

Rotlaufbakterien

- ▶ Erysipelothrix

Rotz

- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte
- ▶ Burkholderia, Ralstonia

RS-Virus

- ▶ Respiratory Syncytial Virus

Rubellavirus

- ▶ Rötelnvirus

Rückfallfieber

- ▶ Borrelien

Ruhr (Balantidien-Ruhr)

- ▶ Balantidium coli

Ruhr (Shigellen-Ruhr)

- ▶ Shigella

Ruhramöbe

- ▶ Entamoeba histolytica

Russische Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis

- ▶ Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus

Russisches Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus (RSSE-V)

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
- ▶ Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus

Saksenaea vasiformis

► Mucorales

Salmonella

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger

Synonym(e)

Typhus-Paratyphus-Enteritisbakterien (TPE).

Erregerspezies

Salmonella

Taxonomie

Familie: Enterobacteriaceae

Gattung: Salmonella mit den Spezies *S. enterica* und *S. bongori*. Innerhalb der Spezies *S. enterica* werden sechs Subspezies unterschieden: subsp. *enterica* (I), subsp. *salamae* (II), subsp. *arizonae* (IIIa), subsp. *diarizonae* (IIIb), subsp. *houtenae* (IV), subsp. *indica* (VI). Mittels serologischer Methoden werden innerhalb der Subspezies Serovare unterschieden, deren Typnamen mit Großbuchstaben beginnen (z. B. *S. Heidelberg*, *S. Typhi*, *S. Enteritidis* u. a.).

Historie

C. J. Eberth wies 1880 die Typhuserreger in pathologischem Material nach, die Anzüchtung gelang Georg Gaffky 1884. 1887 wurde dann in einer anonymen Arbeit der Nachweis von *S. choleraesuis* publiziert, der Theobald Smith gelang, aber fälschlicherweise seinem Chef D. E. Salmon zugeschrieben wurde. Dies führte dazu, dass Lignières 1900 als Gattungsbezeichnung für die neuen Erreger den Namen Salmonella vorschlug. 1888 isolierte August Gärtner *S. enteritidis* und 1892 Friedrich Loeffler den Erreger des „Mäusetyphus“ *S. typhimurium*.

Morphologie

Gramnegative, kapsellose, nicht sporenbildende Stäbchenbakterien von 2–6 µm Länge und 1,1–1,5 µm Breite.

Genom

Die Gesamtgenome von *S. enterica* subsp. *arizona*, und den Serovaren *S. choleraesuis*, *S. enteritidis*, *S. typhi*, *S. paratyphi* sind bisher sequenziert. Das Genom von *S. typhimurium* hat mit etwa 4×10^6 bp große Ähnlichkeit mit dem von *E. coli* (► *Escherichia coli*).

Vermehrung

Typhuserreger werden intestinal aufgenommen, vermehren sich primär im lymphatischen Gewebe und gelangen dann in den Darm zurück. Enteritische Salmonellen vermehren sich nach der Magenpassage primär im Dünndarm und verbreiten sich dann im gesamten Darm, insbesondere auch im Kolon.

Pathogenität, Virulenz, Antigenvariabilität

Salmonellen sind omnipotente Krankheitserreger mit einer Vielzahl möglicher Virulenzgene, die überwiegend auf sogenannten Pathogenitätsinseln (SPI) kodiert sind, deren Produkte jedoch häufig nur von bestimmten Stämmen exprimiert werden. Entsprechende Untersuchungen wurden überwiegend mit *S. typhimurium*, *S. dublin* und *S. enteritidis* bei der Maus, bei Kälbern oder in isolierten Darmschlingen von Kalb und Kaninchen durchgeführt. Gene der SPI1 scheinen demnach primär für die Enteropathogenität, inkl. Kolonisierung und Invasivität, Gene der SPI2 für die intrazelluläre Vermehrung und Streuung im Wirt verantwortlich zu sein. Auf beiden SPI befinden sich Gencluster, die so genannte Typ-III-Sekretionssysteme kodieren. Die Entzündung, Wasser- und Elektrolytsekretion des Darmepithels wird zudem durch die erregerinduzierte Bildung von Prostaglandinen sowie die Infiltration der Mukosa durch neutrophile Granulozyten bestimmt. Wirtsadaptierte Serovare (z. B. *S. choleraesuis*, *S. dublin*, *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. gallinarum* u. a., mit Ausnahme von *S. typhi*) besitzen ein serovarspezifisches, evolutionsgenetisch identisches Plasmid, mit einer ca. 8 kb großen *spv* (*Salmonella* plasmid virulence)-Region, der vermutlich eine Verstärkerfunktion bei der Generalisation im Wirt zukommt. Diese Plasmide sind für die Infektion des Menschen ohne Bedeutung. Einige Serovare, wie *S. wien*, *S. isangi*, *S. typhimurium*, *S. enteritidis* u. a., tragen u. U. ca. 150 kbp große Plasmide, die für die Bildung von Aerobactin kodieren und den Erregern ein Überleben unter eisenarmen intrazellulären oder extraintestinalen Bedingungen ermöglichen. Solche Stämme werden vermehrt direkt von Mensch zu Mensch übertragen.

Verschiedene Fimbrien und fimbrienähnliche Zellwandstrukturen mit unterschiedlicher genetischer Organisation sind bei der Adhärenz und Kolonisation des Dünndarms beteiligt und spielen möglicherweise eine Rolle bei der Wirtsspezifität. Das Salmonella-Enterotoxin (Stn), das mit dem Auftreten von wässrigem Durchfall in Zusammenhang gebracht und das bei allen untersuchten Serovaren von *S. enterica*, aber noch nicht bei *S. bongori* nachgewiesen wurde, scheint nach

neueren Untersuchungen keine wesentliche enteropathogenetische Rolle zu spielen.

Erkrankungen

1. Typhus/Paratyphus

Inkubationszeit

5–21 Tage.

Leitsymptome

Hohes Fieber (39–41°C), Husten, Kopf- und Muskelschmerzen, Obstipation.

Symptome

Typhus und Paratyphus: Nach einer Inkubationszeit von 5–21 Tagen Beginn häufig mit Husten, Kopf- und Muskelschmerzen, steigendem Fieber (39–41 °C), das bis zu 3 Wochen anhalten kann und in der vierten Krankheitswoche remittierend in die Entfieberung übergeht. Relative Bradykardie (50 %), Hepatosplenomegalie (50 %) und abdominelle Roseolen (30 %). Häufig Leukopenie, Anämie und Trombozytopenie. Ab der zweiten Woche breiartige Durchfälle, Benommenheit. Häufig leichtere oder abortive Verläufe, insbesondere bei früher Antibiotikabehandlung, durch die der Fieberzustand auf 3–5 Tage reduziert werden kann. 1–4 % scheiden den Erreger länger als ein Jahr aus (Dauerausscheider). Erreger des schweren Krankheitsbildes sind in erster Linie *S. typhi*, seltener auch die Paratyphuserreger *S. paratyphi* A und C. *S. paratyphi* B führt häufig nur zu fieberhaft enteritischem Verlauf.

Pathophysiologie

Stadium I (Inkubation): Durchdringung der Dünndarmmukosa über Peyer'sche Plaques zur Lamina propria. Aufnahme durch Makrophagen und Retikulumzellen der Peyer'schen Plaques. Einwanderung in Mesenteriallymphknoten und zum Teil in die Blutbahn, leichte Bakteriämie.

Stadium II (Generalisation): Sekundäre Bakteriämie mit anschließender Ansiedlung der Bakterien in Leber, Milz, Knochenmark, Herz, Gehirn, Haut, Nieren sowie erneut in Peyer'schen Plaques des Dünndarms.

Stadium III (Organmanifestation): Nach Beginn der Antikörperentwicklung am Ende der ersten Krankheitswoche, Verschwinden der Bakterien aus der Blutbahn und Verbleib in Makrophagen der Organe. Entwicklung von Typhomen in Organen.

Immunantwort

Nach Abdominaltyphus zelluläre und humorale Immunität, wahrscheinlich basierend auf anti-Vi Immunantwort. Reinfektionen kommen vor, vermehrt nach früher Antibiose.

Differenzialdiagnose

Klinisch und pathogenetisch sind Infektionen durch wirtsadaptierte Serovare (beim Menschen *S. typhi*,

S. paratyphi A, weniger schwer *S. paratyphi* B und *S. paratyphi* C) von den so genannten Enteritis-Salmonellen zu unterscheiden. Erstere führen zur systemischen und generalisierten Erkrankung, letztere in der Regel zur selbstlimitierenden Lokalinfektion im Dünndarm. Zum Abdominaltyphus (nach Auslandsreise) Malaria, viszerale Leishmaniase, Amöben-Leberabszess, virale Fieber z. B. Dengue.

2. Gastroenteritis

Inkubationszeit

5–48 (bis 72) Stunden.

Leitsymptome

Durchfall.

Symptome

Nach Inkubationszeit 5–48 (72) Stunden, akuter Krankheitsbeginn mit wässrigem Durchfall, Brechreiz, u. U. Erbrechen, abdominellen Schmerzen, ggf. Fieber bis 39 °C. Selten ruhrartiges Bild mit Blut- und Schleimbeimischungen im Stuhl, häufiger voluminöse, wässrige bis choleriforme Ausscheidungen. Die Krankheitsdauer beträgt 4–10 Tage, leichte Verläufe sind häufig. Hohe Letalität (bis 10 %) in Altenheimen. Asymptomatische Ausscheidung ca. 4 Wochen, Dauerausscheider < 1 %. Typhus/Paratyphus und Gastroenteritis können sich im Hinblick auf Schweregrad und Symptomatik überschneiden, sodass nur die bakteriologische Diagnostik die Ursache abklären kann. Invasion und Durchdringen der Darmwand kann zur Generalisation auf dem Blutweg führen. Bakteriämie mit Fieber (besonders bei *S. dublin*, *S. choleraesuis*, *S. sendai*), Milz- und Leberabszesse (*S. typhi*), Cholezystitis, Pankreatitis, Orchitis, Osteomyelitis, arterielle Infektionen (Aortenaneurisma, atherosklerotische Plaques), Meningitis (bei Neugeborenen) und septische Arthritis treten als Komplikationen bei verschiedenen Serovaren auf, besonders bei immunsupprimierten, älteren und rezistenzgeminderten Patienten sowie bei Patienten mit Sichelzellanämie. Bei AIDS-Patienten führen Salmonella-Infektionen häufig zur rekurrenden Bakteriämie. Salmonella-Infektionen können gelegentlich auch eine reaktive Infektarthritis bis hin zum inkompletten oder kompletten Reiter'schen Syndrom zur Folge haben; gefährdet sind besonders HLA-B27-positive Patienten.

Pathophysiologie

Neuere Untersuchungen (Hardt, ETH Zürich, 2009) weisen darauf hin, dass bei einer Salmonellen Infektion 15 % der Erregerpopulation in die Darmmukosa eindringen, dort eine Entzündungsreaktion auslösen und dabei eliminiert werden. Die mit der Entzündung freigesetzten Muzine fördern das Wachstum der im Darm verbliebenen Salmonellen, da diese durch ihre Beweglichkeit (Flagellen) zielgerichtet die Muzine verstoffwechseln können. So wird ein „circulus vitiosus“ in Gang gesetzt.

Immunantwort

Zur Bedeutung der Immunreaktion gegen Enteritis-Salmonellen und des intestinalen sekretorischen IgA ist wenig bekannt.

Differenzialdiagnose

Zur Gastroenteritis andere Durchfallkrankheiten infektiöser Genese, vor allem Infektionen mit enteropathogenen *Campylobacter* spp., Yersinien, Shigellen, enteropathogenen und enterohämorrhagischen *E. coli* und *Clostridium difficile*. Weiterhin Amöbenruhr und akute Schübe chronisch entzündlicher Darmkrankheiten (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn).

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blut, Stuhl.

Diagnostische Verfahren

Kulturelle Anzüchtung: Bei systemischen Erkrankungsformen, insbesondere auch beim Typhus, werden die Erreger mittels üblicher Methodik aus dem Blut angezüchtet; auch die Anzüchtung aus Organgewebe bedarf keiner besonderen Verfahren. Bei mischinfiziertem Material, z. B. Stuhlproben, erfolgt die Anzüchtung nach Anreicherung in Selenitbouillon (37 °C) (wichtig bei Typhus!), Tetrathionatbouillon (37 °C oder 43 °C) oder Rappaport-Vassiliadis-Bouillon (42 °C) mit Subkultur auf festen Selektivnährböden (18 h bei 37 °C).

Bei Typhus und Paratyphus A und B können agglutinierende Antikörper gegen die O- und H-Antigene mittels Widal-Reaktion nachgewiesen werden. Titer $\geq 1:200$ oder ein vierfacher Titeranstieg weisen auf eine bestehende oder zurückliegende Infektion hin. Da gleiche Antigene auch bei anderen Salmonella-Serovaren vorkommen (z. B. *S. typhi*, *S. enteritidis*), sind positive Ergebnisse kritisch zu bewerten.

Kulturelle und biochemische Identifizierung: Salmonellen wachsen nach 24 h mit glatten Kolonien von 1–2 mm Durchmesser; die Farbe richtet sich nach dem jeweiligen Indikatorsystem des Nährbodens. Zur vorläufigen Diagnose Objektglasagglutination mit omnivalenten oder polyvalenten O-Gruppen Antisera. Antigengemeinschaften mit O-Antigenen anderer Enterobacteriaceae können zu falsch-positiven Ergebnissen führen; daher grundsätzlich biochemische Überprüfung oder vollständige Serotypisierung (H-Antigene sind Salmonella spezifisch).

Serologische Typisierung: Charakterisierung der somatischen Antigene (O) bzw. der Geißelantigene (H), die häufig aus mehreren Faktoren zusammengesetzt sind, mittels poly- und monovalenter Antisera in der Objektglasagglutination. Geißelantigene können zusätzlich bei vielen Serovaren in zwei Spezifitäten vorliegen. Die Serovare sind im Antigeneschema nach Kauffmann und White zusammengefasst, das vom WHO Collaborating Centre for Reference and

search on Salmonella am Institut Pasteur Paris herausgegeben und durch jährliche Supplemente aktualisiert wird.

Systeme der **Phagentypisierung** sind für die wichtigsten Serovare verfügbar (*S. typhi*, *S. paratyphi* B, *S. typhimurium*, *S. enteritidis* u. a.). Im Übrigen können alle Salmonella-Serovare mit verschiedenen molekular-epidemiologischen Methoden charakterisiert und im Hinblick auf ihre klonale Identität untersucht werden (Plasmidanalyse, Pulsfeld-Gelelektrophorese, Bestimmung des IS-200-Musters, Ribotypisierung, RAPD-PCR u. a.).

Befund / Interpretation

Erregernachweis und Charakterisierung sind ausschlaggebend für den Befund.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Zur Therapie des Typhus abdominalis wird Ciprofloxacin (500 mg oral 2-mal täglich über 10–14 Tage) empfohlen. Wegen zunehmender Resistenz gegen Nalidixinsäure bei *S.-typhi*-Stämmen in Indien muss ggf. bei Patienten aus dieser Region die Höchstdosis von 10 mg/kg KG 2-mal täglich verabreicht werden. Alternativ Ceftriaxon oder Cefotaxim über 10–14 Tage. Grundsätzlich wird eine Resistenzbestimmung der zu behandelnden Salmonella-Stämme gefordert.

Bei unkompliziert verlaufender Gastroenteritis symptomatische Behandlung mit Flüssigkeits- und Elektrolytersatz. Keine Antibiotika, da hierdurch die Krankheitsdauer nicht beeinflusst wird, aber die Ausscheidungsdauer verlängert sein kann. Bei Risikopatienten prophylaktische orale Medikation von Ciprofloxacin oder Co-Trimoxazol. Bei Bakteriämie und anderen extraintestinalen Verlaufsformen, ebenso wie bei AIDS-Patienten, Ciprofloxacin oder Ceftriaxon. Zur Behandlung einer Salmonella-Meningitis Cefotaxim oder Ceftriaxon.

Resistenz

Zunehmende Resistenzentwicklung gegen Antibiotika, insbesondere gegen Tetrazyklin, Ampicillin, Sulfamethoxazol-Trimethoprim und vereinzelt gegen Fluorchinolone, vor allem in Südost-Asien, Afrika und Südamerika.

S. typhimurium PT 104 ist resistent gegen Ampicillin, Chloramphenicol, Streptomycin, Sulfonamide und Tetrazyklin, zunehmend auch gegen Trimethoprim und Fluorchinolone.

Epidemiologie

Verbreitung

Nach einem Gipfel mit 195.378 in 1992 gemeldeten Salmonellose-Fällen langsamer Rückgang der Infektionen (1995: 114.113 Fälle; 1999: 85.146 Fälle; 2005: 55.200 Fälle; 2009: 31.185 Fälle, entsprechend jährlichen Inzidenzraten von 139,8/100.000 bzw. 104/100.000

bzw. 68,2/100.000 bzw. 38/100.000). Es wird geschätzt, dass nur 1–10 % der Fälle über die Meldepflicht statistisch erfasst werden. Die wichtigsten Reservoirs für die Salmonellosen des Menschen sind landwirtschaftliche Nutztiere, in denen sich bestimmte Klone ausbreiten und über tierische Lebensmittel auf den Menschen übertragen werden. Diese beherrschen dann für einige Jahre das Infektionsgeschehen, so z. B. seit ca. 1986 *S. enteritidis* (Phagentyp 4) mit Vorkommen in Hühnerbeständen (Infektion über Eier und Geflügelfleisch) oder seit 1996 zunehmend *S. typhimurium* DT104, ein multiresistenter Stamm mit Verbreitung in Rinderbeständen. 1993 kam es zu einem bundesweiten Ausbruch mit einer Vielzahl ungewöhnlicher Salmonellatypen über kontaminiertes Paprikapulver. Typhus- und Paratyphuserreger sind in Deutschland unter Kontrolle (1999: 193 Fälle, 2005: 80 Fälle, 2009 63/74 Fälle); davon waren jeweils über 80% aus tropischen und subtropischen Endemiegebieten eingeschleppt.

Wirtsbereich / Reservoir

Nur wirtsadaptierte Serovaren sind auf einen oder wenige Wirte beschränkt (beim Menschen *S. typhi*, *S. paratyphi A*). Enteritis-Salmonellen der Subspezies I von *S. enterica* kommen in erster Linie bei Mensch und warmblütigen Tieren vor. Subspezies II ist bei Tieren, Subspezies IIIa und IIIb bei Warm- und Kaltblütern (Reptilien), Subspezies IV und *S. bongori* in der Umwelt verbreitet.

Risikogruppen

Neugeborene und alte Menschen, immunsupprimierte Patienten (AIDS, Transplantation, Neoplasma), Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (Atherosklerose, Aneurysma), mit Malaria, Schistosomiasis oder Sichelzellanämie.

Transmission / Vektoren

Salmonellen einschl. *S. typhi* werden in der Regel über kontaminierte Lebensmittel und Trinkwasser (besonders *S. typhi*) übertragen. Eine Direktübertragung von Mensch oder Tier zum Menschen ist die Ausnahme und kommt im Wesentlichen bei Neugeborenen und Immunsupprimierten vor.

Prävention / Impfstoffe

Impfstoffe stehen nur zur Prävention von Typhus abdominalis zur Verfügung:

- Lebendimpfung mit dem abgeschwächten Stamm Ty21 von *S. typhi*, 3 Kapseln oral an Tag 1, 3 und 5 (eine Stunde vor der Mahlzeit), verleiht etwa 60–70 % Impfschutz für 1–3 Jahre; Auffrischimpfung nach 1 Jahr. Nicht gleichzeitig mit Antibiotika und Malaria Mitteln einnehmen. In Deutschland als Typhoral L[®] (Behringwerke) oder Vivotif Berna (Hormosan) erhältlich.
- Parenterale Impfung (i.m., s.c.) mit Vakzine aus ge-

reinigtem Vi-Kapselpolysaccharid von *S. typhi*-Stamm Ty2 als einmalige Dosis (0,5 ml) bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren. Impfschutz bis zu drei Jahren, Typhim Vi[®] (Pasteur Mérieux MSD).

Präventivmaßnahmen zur Vermeidung von Salmonellosen umfassen Maßnahmen bei landwirtschaftlichen Nutztieren (salmonellosefreie Bestände durch Impfung und Hygiene) sowie vor allem bei der Produktion (Betrieb) und Zubereitung von Lebensmitteln und Speisen (gewerbliche Küche, Haushalt).

Ausbruchmanagement

Schnelle Aufdeckung der Infektionsquelle durch ein entsprechendes Managementsystem, vor allem im Rahmen der Nahrungsmittelkontrolle.

Meldepflicht

Nach § 6 IfSG im Sinne der „akuten infektiösen Gastroenteritis“, allerdings nur wenn Erkrankte in Lebensmittelbetrieb tätig sind oder zwei oder mehr epidemiologisch zusammenhängende Erkrankungen auftreten. Der Nachweis von Salmonellen, einschließlich Typhus- und Paratyphuserreger unterliegt allerdings der Labormeldepflicht nach § 7 IfSG.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger des RKI, Arbeitsgruppen Hamburg und Wernigerode.
- Arbeitsgruppe Hamburg: Hygiene Institut Hamburg, Abteilung Bakteriologie, Marckmannstr. 129a, 20539 Hamburg. Tel.: (040) 78964–201 oder 215
- Arbeitsgruppe Wernigerode: Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, Burgstr. 37, 38855 Wernigerode. Tel.: (03943) 6790

Web-Adressen

- <http://www.rki.de>

Schlüsselliteratur

1. Bockemühl J (1992) Enterobacteriaceae. In Burkhardt F (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik. Thieme, Stuttgart, S119–153
2. Darwin KH, Miller VL (1999) Molecular basis of the interaction of Salmonella with the intestinal mucosa. Clinical Microbiological Reviews 12:405–428
3. Hensel M (2000) Salmonella pathogenicity island 2. Molecular Microbiology 36:1015–1023
4. Miller SI, Pegues DA (2000) Salmonella species, including Salmonella typhi. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, 5. Aufl. Churchill Livingstone, New York-London, pp2344–2363
5. Tschäpe H, Prager R, Fruth A (1996) Virulenzfaktoren und Pathogenese. In: Kühn H, Tschäpe H (Hrsg) Salmonellosen des Menschen. RKI-Schriften 3/95, MMV Medizin Verlag, München, S159–183

San Joaquin Fever

- ▶ *Coccidioides immitis*

Sandfliegenfieber

- ▶ Bunyaviren

Sandfliegenfieber-Virus

- ▶ Bunyaviren

Sandfloh

- ▶ *Tunga penetrans*

Sarcocystis

HORST ZAHNER

Erreger

Synonym(e)

Für *S. hominis*: *S. bovi hominis*, *S. fusiformis*.

Erregerspezies

Sarcocystis hominis, *S. suihominis*, *S. lindemanni* (nomen nudum)

Taxonomie

Stamm: Alveolata; Unterstamm: Apicomplexa; Klasse: Coccidea; Ordnung: Eimeriida; Familie: Sarcocystidae; Gattung: *Sarcocystis*

Historie

1843 beobachtete der Schweizer Anatom F. Miescher weiße, fadenförmige Zysten in quergestreiften Muskeln einer Hausmaus. Die systematische Zuordnung der Erreger blieb lange offen – zeitweise wurden sie als Pilze angesehen – bis nach elektronenmikroskopischen Studien ihre Zugehörigkeit zu den Apicomplexa erkannt wurde. Aufschlüsse über die Biologie der Erreger ergaben sich in den 1970er Jahren, als gezeigt werden konnte, dass Zysten Zwischenwirtsstadien darstellen (isolierte Zystozoitien entwickeln sich in vitro in Säugerzellen zu geschlechtlichen Stadien). In Übertragungsexperimenten konnten daraufhin für zahlreiche Spezies die spezifischen Endwirte und Zwischenwirte definiert werden.

Morphologie

Vom Menschen als Endwirt werden mit den Fäzes sporulierte Oozysten mit 2 Sporozysten oder (meistens) freie, ca. 15 × 9 µm große, 4 Sporozoitien enthaltende Sporozysten ausgeschieden, die sich morphologisch nicht artmäßig differenzieren lassen. Im Men-

schen gefundene Zysten variierten in der Länge (bis 10 mm), waren meist dünnwandig, gekammert und enthielten zahlreiche 10–15 µm lange Zystozoitien (Merozoiten).

Vermehrung

Sarkosporidien sind relativ wirtsspezifisch und entwickeln sich in einem zweiwirtigen Zyklus mit Karnivoren/Omnivoren als Endwirte und meist Herbivoren oder auch Omnivoren als Zwischenwirte. Im Falle von *S. hominis* und *S. suicanis* ist der Mensch der Endwirt, Rind bzw. Schwein dienen als Zwischenwirte. Zur Infektion des Menschen kommt es durch die orale Aufnahme von unzureichend zubereitetem, zystenhaltigem Muskelgewebe der Zwischenwirte. Die Merozoiten (Zystozoitien) aus den Zysten dringen in Zellen der Lamina propria des Dünndarms ein und entwickeln sich direkt, d. h. ohne weitere Vermehrung, zu den geschlechtlich determinierten Gamonten. Nach Syngamie entstehen Oozysten, die noch in der Wirtszelle sporulieren (Bildung von jeweils 2 Sporozysten mit 4 Sporozoitien) und nach und nach, meist als freie Sporozysten, aus der Schleimhaut freigesetzt und mit den Fäzes ausgeschieden werden. Die Präpatenz beträgt 10–14 Tage. Gewöhnlich liegt das Ausscheidungsmaximum noch in der 2. Woche nach der Infektion, doch können noch nach Monaten Oozysten / Sporozysten im Stuhl auftreten.

Die Zwischenwirte infizieren sich durch die orale Aufnahme sporulierter Oozysten/Sporozysten. Freiwerdende Sporozoitien dringen durch die Darmwand und besiedeln Endothelzellen in Arteriolen und Arterien des Darms sowie anderer Parenchyme und vermehren sich über 2 Merogonien, ehe die entstandenen Merozoiten der zweiten Generation in Zellen der Skelett- und Herzmuskulatur eindringen. Dort kommt es über einen Zeitraum von 2–3 Monaten zur Ausbildung von Zysten mit vielen Zystozoitien. Reife Zysten persistieren im Zwischenwirt oft lebenslang.

Die Endwirte der mit Nomen nudum *S. lindemanni* belegten Erreger, die im Menschen Zysten bilden, sind nicht bekannt; offensichtlich sind es aber mehrere Sarkosporidienarten, die den Menschen so befallen können.

Pathogenität/Virulenz

Viele der Infektionen verlaufen beim Menschen bland, doch kann es nach der Aufnahme vieler Zystozoitien insbesondere von *S. suihominis* zu schweren Erkrankungen kommen. Eine Infektion mit Oozysten/Sporozysten mit anschließendem Befall der Muskelzellen wirkt sich wohl nur in besonderen Fällen klinisch aus.

Erkrankung

Sarkosporidiose

Inkubationszeit

4–24 Stunden.

Leitsymptome

Bei massivem intestinalem Befall Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Nausea über 1–2 Tage. Bei Muskelbefall wurde von akuter, eosinophiler Myositis und Fieber berichtet.

Symptome

Symptome können bereits Stunden nach dem Verzehr zystenhaltigen Fleisches mit plötzlich einsetzender, profuser, wässriger Diarrhoe, kolikartigen Leibschmerzen und Kreislaufaffektionen beginnen. Gewöhnlich klingen sie über die nächsten 1–2 Tage ab. Schwache Infektionen verlaufen wohl meist symptomlos.

Infektionen, die zu einem Befall der Muskulatur führen, können zu komplexen klinischen Bildern führen. Anfänglich treten Vaskulitis und Fieber auf, später stehen Myositiden im Vordergrund.

Immunantwort

Beim Menschen nicht untersucht.

Differentialdiagnose

Bei Darminfektionen Durchfall anderer Genese, Intoxikationen.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Fäzes, Muskelbiopate.

Diagnostische Verfahren

Stuhluntersuchungen zum Nachweis von Oozysten/Sporozysten mittels Flotationsverfahren unter Verwendung gesättigter Lösungen von NaCl, ZnCl₂ u. a. oder mittels SAFC-Verfahren. Bei Verdacht auf Muskelzysten Untersuchung von Biopaten.

Befund/Interpretation

Der Nachweis der sporulierten Oozysten/Sporozysten im frischen Stuhl ist beweisend, kann in Anbetracht der Inkubationszeit von 4–24 Stunden und der Präpatenz von 10–14 Tagen nicht zur Abklärung akuter Zustände verwendet werden. Hier steht die anamnestiche Erhebung (Verzehr von unzureichend zubereitetem Muskelgewebe vom Schwein oder vom Rind?) im Vordergrund.

Therapie

Etablierte Behandlungsverfahren für Sarcocystis-Infektionen des Menschen gibt es nicht. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

Epidemiologie**Verbreitung**

Sarcocystosen beim Menschen kommen weltweit vor. In Zentraleuropa scheiden 1–2 % der Bevölkerung Sarcocystis-Oozysten/Sporozysten aus. Befallsraten

werden entscheidend von den Ernährungsgewohnheiten (z. B. Verzehr von rohem Muskelfleisch) bestimmt. Die Prävalenzen bei Zwischenwirten variieren in Abhängigkeit vom Hygienestand der Tierhaltung. *S. hominis* wurde in Mitteleuropa bei 21–64 % der Schlachtrinder gefunden. Schweine sind in Deutschland bei hoher Variabilität im Durchschnitt zu etwa 5 % Träger von *S.-suihominis*-Zysten.

Wirtsbereiche/Reservoir

S. hominis und *S. suihominis* kommen beim Menschen und allenfalls noch bei verschiedenen Affen als Endwirte vor. Ausschließliche Zwischenwirte sind Rinder bzw. Schweine.

Transmission/Vektoren

Menschen infizieren sich mit *S. hominis* oder *S. suihominis* durch den Verzehr von mit Zysten befallenen Rind- bzw. Schweinefleisch. Die Übertragung der Erreger auf die Zwischenwirte erfolgt gleichfalls oral durch die Aufnahme von Oozysten/Sporozysten, z. B. über kontaminierte Futterpflanzen auf der Weide.

Prävention

Rind- und Schweinefleisch sollten nur in ausreichend gegartem Zustand verzehrt werden.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren/Expertenlaboratorien**

Referenzzentren bestehen nicht. Fachkenntnisse bestehen z. B. in Parasitologischen Instituten der veterinärmedizinischen und medizinischen Bildungsstätten.

Schlüsselliteratur

1. Krauss H, Weber A, Appel M, Enders B, Graevenitz v. A, Isenberg HD, Schiefer HG, Slenczka W, Zahner H (2004) Zoonosen. Von Tier zu Mensch übertragbare Infektionskrankheiten, 3. Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag Köln
2. Fayer R (2004) Sarcocystis spp. in human infections. Clin Microbiol Rev 17: 894–902

Sarcoma idiopathicum multiplex hemorrhagicum

- Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

Sarcophaga spp.

- Myiasis-Erreger

Sarcoptes scabiei

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)
- ▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

Sarkosporidiose

- ▶ *Sarcocystis*

SARS (Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom)

- ▶ Coronavirus, humanpathogenes
- ▶ SARS-Coronavirus (SARS-CoV)

SARS-Corona-Virus (SARS-CoV)

ROLAND KEHM

Erreger

Humanes SARS-Corona-Virus

Synonym(e)

Erreger des schweren akuten respiratorischen Syndroms, SARS-Erreger, SARS-assoziiertes Coronavirus, SARS-CoV.

Erregerspezies

SARS-Coronavirus

Taxonomie

Genus *Coronavirus* in der Familie *Coronaviridae*; als Mitglied der Ordnung *Nidovirales* klassifiziert. SARS-CoV ist mit dem „severe acute respiratory syndrome“ assoziiert und wird innerhalb des Genus *Coronavirus* eigenständig eingruppiert.

Historie

Das SARS-CoV wurde erstmals 2003 isoliert und sequenziert. Die Identifikation und Charakterisierung des Virus gelang, nachdem Tausende von Patienten am SAR-Syndrom (severe acute respiratory syndrome) erkrankten. Ausgehend von der chinesischen Provinz Guangdong verbreitete sich die SARS Epidemie in zwei Erkrankungswellen weltweit über Hongkong und Vietnam, wobei knapp 8.100 WHO-registrierte SARS-Fälle auftraten. Die Letalitätsrate lag bei knapp 10 %, wobei mehr als 40 % der älteren Patienten post infectionem verstarben.

Als Tierreservoir werden vor allem verschiedene Fledermausarten-in Zentralasien, Europa und Afrika angesehen. Isolate aus Schleichkatzen sind mit dem SARS-Virus ebenfalls genetisch eng verwandt. Als zoonotischer Übertragungsweg gilt der Verzehr von

Wildtieren in den zuerst betroffenen chinesischen Provinzen als Delikatesse. Da SARS-CoV effizient von Mensch zu Mensch übertragen wird, ist das Tierreservoir für die Aufrechterhaltung einer Epidemie nicht erforderlich. Infolge durchgeführter Hygienekampagnen durch die WHO, ist das Virus seit Mitte 2003 epidemiologisch nicht mehr in Erscheinung getreten.

Morphologie

Das SARS-Virus ist, wie das der Virionen anderer Coronaviren, umhüllt von pleomorpher, in der Regel sphärischer Struktur (12.060 nm). Das virale Genom (ss-RNA, Plus-Strang, ca. 29.700 b) bildet mit dem viralen Nukleokapsidprotein (N) ein helikales Nukleokapsid. Mit der Virushülle sind 2–4 Proteine assoziiert, das S-Protein, das sich zu trommelschlegelförmigen Oligomeren assoziiert, das M-Protein und bei verschiedenen Spezies und Serotypen (z. B. HCoV-OC43) das Hämagglutinin-Esterase-Protein (HE).

Genom

Die Virionen verfügen über ein nicht segmentiertes, einzelsträngiges RNA-Genom mit Plusstrangpolarität von ca. 29,7 kb. Die virale RNA wird monocistronisch transkribiert. Translatiert werden i. d. R. drei Glykoproteingene, das Gen des HE-Proteins und das des Nukleokapsidproteins. Das virale Genom besitzt am 5'-Ende eine Cap-Struktur und ist am 3'-Ende polyadenyliert. Es liegen eine Vielzahl an Sequenzen aus Patientenisolaten vor. Die Sequenzen der Erstisolate sind unter der NCBI-Nummer NC_004718 und AY 278491 abrufbar.

Vermehrung

Die Vermehrung erfolgt primär in den Epithelialzellen des oberen Respirationstraktes. Im weiteren Verlauf der Infektion erfolgt die virale Replikation in den Epithelien des Pharynx und des broncho-alveolaren Traktes.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Bei Kindern beobachtet man in der Regel einen milden Verlauf der Erkrankung. Bei älteren Patienten verläuft die Erkrankung oft schwer und geht mit hoher Letalitätsrate einher. Im fortgeschrittenen Erwachsenenalter resultieren die meisten Infektionen in einer Pneumonie.

Erkrankung

Akutes Respiratorisches Syndrom

Die Patienten zeigen in der Regel respiratorische Symptome, die mit Fieber, trockenem Husten, Kurzatmigkeit und Hypoxämie einhergeht. Abdominale und Kopfschmerzen sowie Schwindel und Myalgien treten ebenfalls gehäuft auf. Virale Pneumonien kommen gehäuft vor, ebenso abortive Infektverläufe. Knapp 90 % der infizierten Personen mit SARS erholen sich innerhalb einer Woche nach Krankheitsbeginn.

Synonym(e)

SARS, Severe Acute Respiratory Syndrome.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 2–10 (20) Tage.

Leitsymptome

Die SARS-Falldefinition der WHO mit dem Stand vom Oktober 2004 sieht den Verdacht auf ein schweres akutes respiratorisches Syndrom unklarer Ursache (SARS) nach folgenden Kriterien erfüllt: Fieber oberhalb 38 °C, Anzeichen einer Pneumonie, mindestens ein respiratorisches Symptom tritt auf. Weiterhin besteht Verdacht bei engem Kontakt innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Symptome mit einem wahrscheinlichen Fall von SARS oder bei Aufenthalt in einer Region mit gehäuftem Auftreten von SARS. Ein wahrscheinlicher Fall von SARS ist gegeben, wenn die Kriterien für einen Verdacht erfüllt sind und ein Röntgenbefund auf eine Pneumonie oder ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) hinweist. Ferner, wenn eine ungeklärte Atemwegserkrankung mit Todesfolge oder ein Autopsiebefund mit Hinweisen auf ein akutes Atemnotsyndrom vorliegt.

Symptome

Das SAR-Syndrom imponiert mit einer Trias an Erkrankungsphasen. Die Prodromale Phase geht einher mit grippalen Symptomen, Fieber bis 40 °C, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Myalgie, Husten und leichten Infiltraten im unteren Respirationstrakt. Die Phase 2 geht mit einer massiveren Symptomatik, einem Wiederanstieg des Fiebers nach zwischenzeitlichem Abfall, Kopfschmerzen, Husten, einer wässrigen Diarrhoe und einer hypoxischen Dispnose auf. Der Röntgenbefund zeigt eine deutliche interstitielle Pneumonie, seltener ein Pneumomediastinum. Die Viruslast erreicht in dieser Zeit ihr Maximum. Phase 3 mündet in ein Akutes Respiratorisches Distress Syndrom mit Ödembildung, Tachykardie und Koagulopathie, oft begleitet von Exazerbationen durch bakterielle Superinfektion. Für Patienten über 65 Jahre sowie bei Immundefekten und Patienten mit Diabetes mellitus Typ II ist die Prognose oft schlecht.

Pathophysiologie

Die virale Vermehrung erfolgt zunächst in den Epithelzellen des oberen respiratorischen Traktes. Zelluläre Proteasen steigern die Infektiosität. Das Virus dringt über die Trachealzellen in das Gewebe der Bronchien, Bronchioli und Alveolen ein. Über die Infektion residerter, einwandernder und zirkulierender Immunzellen breitet sich das Virus auch auf andere Organe und lymphatisches Gewebe aus und infiziert und zerstört dort unter anderem T-Lymphozyten und Monozyten. Die Ausbreitung erfolgt hämatogen. Im Verlauf der Infektion ist SARS-CoV im Stuhl, der Niere, aber auch im Hirn und der Leber nachweisbar. Röntgenologisch ist SARS durch eine stark vergrößerte

Lunge gekennzeichnet. Histologisch zeigt sich eine ausgedehnte Zerstörung des Lungenparenchyms mit extensiven Fibrinexsudaten, sowie ödematöses Gewebe mit interstitieller Anschwellung, ausgeprägte membranöse Hyalinstrukturen, Synzytienbildung und Vasculitis. Die Alveolen sind mit proteinhaltiger Flüssigkeit gefüllt. Infiltrate bestehen vorwiegend aus Makrophagen, deren Zytokin-Dysregulation offenbar in einer verstärkten Hämophagolytose resultiert. Das klinische SARS-Vollbild zeigt starke Produktion von IFN- γ , IL-8, IL-18 und MCP-1 bei gleichzeitiger Absenkung von IFN- α/β , Interleukin 2, 4 und 10 sowie TNF- α . Als Folgeschaden wird bisweilen eine Lungenfibrose beobachtet. Das Vorhandensein von Autoimmunantikörpern, die das Lungengewebe im Verlauf der Infektion attackieren, wird diskutiert. Gestützt wird dieser Befund durch die Beobachtung, dass die Gabe von Glukokortikoiden den Infektverlauf häufig günstig beeinflusst.

Immunantwort

Die Immunantwort richtet sich gegen das S-Protein nach Virusinfektion. An der Infektabwehr ist sowohl das humorale als auch das zelluläre Immunsystem beteiligt.

Differenzialdiagnose

Infektionen mit RSV, Influenza, Parainfluenzaviren, *Metapneumovirus*, Chlamydien, bakterielle respiratorische Infekte, hämorrhagische Fieber.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Die Virusanzucht ist aus Nasopharyngeal- und Trachealsekret, Pleuralflüssigkeit, Urin, Stuhl, Konjunktiva möglich.

Diagnostische Verfahren

Der Nachweis auf SARS-CoV-Infektion ist durch Reverse-Nested-PCR oder durch ELISA möglich, wobei der PCR-Test breiteste Anwendung findet, da er eine Infektion rascher nachweist. RT-PCR-Test-Kits und ELISA sind kommerziell erhältlich. Das Virus ist in Zellkultur anzüchtbar.

Labor: Während der akuten Phase der Erkrankung ist in etwa 50 % der Fälle eine Leukopenie und Thrombozytopenie nachweisbar. Erhöhte Werte der Kreatin-Phosphokinase, der Transaminasen und LDH sind oft während der frühen respiratorischen Phase der Erkrankung feststellbar. Der CRP ist meist erhöht.

Für die klinische Abklärung, ob eine SARS-induzierte Pneumonie vorliegt, ist nach den WHO-Vorgaben ein Röntgenbild erforderlich. Bei unklaren und atypischen Verläufen hat sich der Einsatz des CT bewährt.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Die Therapie von SARS erfolgt symptomatisch unter

Kontrolle der Blutgaswerte. Bei einem Teil (10–20 %) der Erkrankten ist Intubation erforderlich. So werden Antibiotika, antivirale Agenzien, wie Oseltamivir und Ribavirin sowie Steroide, auch in Kombination mit Interferon und/oder antiviralen Agenzien verwendet. Die Gabe von Ribavirin hatte wohl nur in seltenen Fällen bei schweren Krankheitsverläufen einen positiven Effekt. Die Gabe von Antibiotika und Neuraminidasehemmern wird unterschiedlich eingeschätzt. Der Einsatz von Steroiden und anderen antiinflammatorischen Medikamenten in Kombination mit Antibiotika beeinflusst den Verlauf der Erkrankung offenbar günstig. In einigen klinischen Studien hat sich dabei eine hoch dosierte Pulstherapie mit Kortikosteroiden zu Beginn der Krankheit und die Kombination mit rekombinantem Interferon als bisher effektivstes Behandlungsschema erwiesen.

Epidemiologie

Verbreitung

Das Virus ist im Asiatischen Raum endemisch und wird durch Tröpfcheninfektion übertragen, sowie durch Kontakt und Verzehr von infizierten Tieren. Ferner sind Schmierinfektion, Aerosolübertragung und Infektion durch kontaminierte Abwässer als Übertragungswege wahrscheinlich.

Die Epidemie 2003 erfasste vor allem die nördliche Hemisphäre. Je nach untersuchter Population sind 20–80 % der Bevölkerung weltweit seropositiv für Antikörper gegen Coronaviren. Die Seroprävalenz in der Bevölkerung gegenüber SARS-CoV ist noch nicht erfasst.

Wirtsbereich / Reservoir

Bei SARS-CoV wird eine Virusübertragung von Tierespezies, wie bestimmten in Zentralasien verbreiteten Schleichkatzen und vor allem Fledermäusen, diskutiert, die als Nahrung oder als Heilmittel Verwendung finden. Vor allem Wildtiere aus der chinesischen Provinz Guandong sind in den Verdacht geraten, SARS-Überträger zu sein. Neuere Daten belegen vor allem die hohe Durchseuchung der Chinesischen Hufeisennase. Auch in Afrika wurden aus verwandten Tieren dieser Fledermausart eine Reihe an Coronaviren isoliert, darunter auch solche, die phylogenetisch dem SARS-Virus sehr nahe stehen.

Risikogruppen

Erkrankungen treten bei Personen aller Bevölkerungsschichten und jeden Alters auf. Es hat sich gezeigt, dass der Infektionsverlauf bei älteren Personen, chronisch Erkrankten, sowie Personen mit unzureichendem Immunstatus schwerwiegender verläuft.

Prävention / Impfstoffe

Die Entwicklung einer Immunprophylaxe ist schwierig, da Schutzimpfungen nur einen zeitlich sehr begrenzten Schutz gegen Viren des gleichen Serotyps

bewirken. Experimentelle Therapieansätze mit Inhibitoren gegen die virale RNA-Polymerase zeigen ansatzweise eine positive Beeinflussung des klinischen Verlaufs und sind in verschiedene Therapieschemata klinischer Studien eingeflossen.

Eine wirksame, klinisch erprobte Immunprophylaxe existiert nicht. Natürliche Infektionen mit Coronaviren verleihen einen bedingten Schutz über einen Zeitraum von etwa 1 Jahr gegenüber einer Reinfektion mit dem betreffenden Coronavirus-Serotyp. Die Entdeckung antiviraler Substanzen gegen SARS-CoV steht im Focus wissenschaftlicher Bemühungen und es wird auf allen Ebenen der Virusreplikation danach geforscht. Das Stadium der Marktreife hat indes noch kein neu entwickeltes Produkt erreicht.

Ausbruchmanagement

Am 15. März 2003 wurde von der WHO eine Reisewarnung für die betroffenen Gebiete Asiens ausgesprochen. Am 24. Juni 2003 ist die Reisewarnung von der WHO vollständig aufgehoben worden, da seitdem keine neuen SARS-Fälle mehr aufgetreten sind.

Für das Auftreten von SARS hat die WHO die Richtlinien für eine SARS-Diagnostik noch einmal spezifiziert und das Vorgehen bei Verdacht auf eine SARS-Infektion festgelegt (siehe Webadressen).

Meldepflicht

Alle Verdachtsfälle von SARS, ermittelt nach der Falldefinition, sind den zuständigen Gesundheitsämtern zu melden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Referenzzentrum für tropische Infektionserreger: Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg und das Robert-Koch-Institut, Berlin. SARS-Labordiagnostik wird in einer Reihe von Universitätskliniken und niedergelassenen Labors durchgeführt.

Web-Adressen

- Who.org: WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS) Updated recommendations, October 2004

Schlüsselliteratur

1. Lai MMC, Perlman S, Anderson LJ (2007) Coronaviridae. In: Knipe DM et al (eds) Fields Virology, 5th edn. Lippincott-Raven Publ, pp 1305–1337

Säuglingsbotulismus

- ▶ Clostridium botulinum

Säuglingsenteritis

- ▶ Escherichia coli

Säuglingsmeningitis

- ▶ Streptococcus agalactiae

Scedosporidiose

- ▶ Scedosporium

Scedosporium

REINHARD KAPPE, DAGMAR RIMEK

Erreger

Synonym(e)

S. apiospermum: Teleomorph: *Pseudallescheria boydii*, Synanamorph: *Graphium eumorphum*.

Erregerspezies

S. apiospermum, *S. prolificans*

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Microascales; Familie: Microasaceae; Gattung: *Pseudallescheria* (Anamorph: *Scedosporium*)

Historie

S. apiospermum wurde von Saccardo erstmals 1911 bei einem italienischen Patienten aus einem Myzetom isoliert und als *Monosporium apiospermum* bezeichnet. 1922 wurde der Lebenszyklus eines Ascomyzeten von einem texanischen Patienten mit Myzetom beschrieben und *Allescheria boydii* benannt. Erst 1944 wurde erkannt, dass *M. apiospermum* die asexuelle Form von *A. boydii* darstellt. Beide Stadien wurden bis zur heute gültigen Nomenklatur mehrfach umbenannt. *S. prolificans* wurde zuerst 1984 beschrieben als Isolat aus einer subkutanen Wunde am rechten Fuß eines Kindes. DNA-Analysen ergaben 100 %ige Homologie zu den vorher beschriebenen Spezies *Lomentospora prolificans* und *Scedosporium inflatum*, die beide 1991 in *S. prolificans* umbenannt wurden.

Morphologie

Histologisch finden sich im Wirtsgewebe Hyphen mit einer Affinität zu Blutgefäßen mit Einwachsen in das Lumen wie bei *Aspergillus*. Die Hyphen von *S. apiospermum* lassen sich morphologisch nicht von *Aspergillus* oder *Fusarium* unterscheiden. Bisweilen sind sie mit der H&E-Färbung anfärbbar, am besten lassen sie sich mit der Grocott-Gomori-Versilberung oder dem Perjodsäure-Schiff-Reagenz (PAS) erkennen.

Eumyzetom-Drusen mit *S. apiospermum* enthalten 2–6 µm starke hyaline Hyphen, die oft große, runde, aufgetriebene Zellen am Rand aufweisen.

In der Kultur finden sich rasch wachsende (4 mm/1 d) Kolonien. *S. apiospermum* bildet Kolonien mit weißem, baumwollartigem Luftmyzel, das sich später grau

oder braun färbt. *S. prolificans* wächst mit grauschwarzen Kolonien, die zunächst feucht (hefeartig) erscheinen. Reife Kolonien sind dunkelgrau bis schwarz und bilden zentral Büschel von kurzem weißem Luftmyzel.

Mikroskopische Merkmale: Teleomorph (*Pseudallescheria boydii*): Ausbildung sphärischer, hellbrauner bis schwarzer Cleistothecien (140–20 µm) mit dünner Wand (Peridium), die aus puzzleteilartigen Zellen besteht. Die Asci enthalten acht einzellige, zitronenförmige, 6–7 × 4–4,5 µm, glattwandige, blassgelbe bis goldbraune Ascosporen mit je zwei endständigen Keimporen.

Anamorph: *Graphium eumorphum*: aufrechte Bündel von Traghypen (Synnemata) produzieren breit keulenförmige, subhyaline bis blassbraune Konidien, 6–12 × 3,5–4 µm. *S. apiospermum*: zylindrische, konidiogene Zellen zweigen von undifferenzierten Hyphen ab und tragen schleimige Köpfchen einzelliger, glattwandiger, subhyaliner bis brauner, subsphärischer bis elongierter, 6–12 × 3,5–6 µm, Konidien, die nach ihrer Freisetzung anschwellen und braun und dickwandig werden.

Die verwandte Art *S. prolificans* hat aufgetriebene konidiogene Zellen.

Genom

Scedosporium spp. sind eukaryote Organismen, über deren Genomgröße und Chromosomenzahl noch keine Daten vorliegen. Es sind bisher nur Teile der Genome sequenziert.

Vermehrung

In vitro zeichnen sich die humanpathogenen *Scedosporium* spp. durch rasches Wachstum aus.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

S. apiospermum und *S. prolificans* sind in Risikogruppe 2 eingeordnet. Im Mausmodell scheint *S. prolificans* virulenter zu sein als *S. apiospermum*. Virulenzfaktoren sind bei beiden Arten nicht bekannt.

Erkrankungen

1. Scedosporiose

Synonym(e)

Pseudallescheriose, Invasive *Scedosporium*-Infektion.

Inkubationszeit

Disseminierte Infektionen entwickeln sich bei Patienten nach Knochenmarktransplantation meist während der ersten 30 Tage nach Transplantation. Zerebrale Läsionen entstehen typischerweise 1–2 Wochen nach Beinahe-Ertrinken von Kleinkindern in verschmutztem Süßwasser.

Leitsymptome

Antibiotikarefraktäres Fieber, Neutropenie, Dyspnoe, intrazerebrale Herde.

Symptome

Bei neutropenischen hämatologischen Patienten tritt eine disseminierte Erkrankung auf, bei der nahezu jedes Organ befallen sein kann. Typisch sind antibiotikarefraktäres Fieber, Dyspnoe und Brustschmerzen, Lungeninfiltrate, neurologische Symptome, die auf eine ZNS-Beteiligung hinweisen, Sehverschlechterung aufgrund einer Endophthalmitis und multiple papuläre Hautläsionen z. T. mit zentraler Nekrose. Auch eine Endokarditis kann auftreten. Häufig ist bereits eine empirische antimykotische Therapie mit Amphotericin B vorausgegangen. *Scedosporium* spp. werden auch aus Blutkulturen angezüchtet.

Krampfanfälle bei Patienten nach Beinahe-Ertrinken in verschmutztem Süßwasser sind auf die Ausbildung meist multipler zerebraler Abszesse zurückzuführen.

Pathophysiologie

Nach Inhalation der Sporen oder Inokulation über gastrointestinale Ulzera, chirurgische Wunden oder Kathetereintrittsstellen kommt es zur hämatogenen Streuung. Die Sporen gelangen in innere Organe, wo sie Hyphen ausbilden und in das Gewebe einwachsen. Prädispositionsstellen sind Lunge, Gehirn und Nieren. Darüber hinaus sind *Scedosporien* in der Lage im Gewebe Sporen zu bilden, die ihrerseits wiederum über den Blutweg in weitere Organe streuen.

Zur Entstehung von Hirn-Abszessen nach Beinahe-Ertrinken mit längeren Unter-Wasser-Verbleibzeiten gibt es zwei Theorien:

- Die Sporen gelangen in die Siebbeinhöhle und wachsen von dort aus per continuitatem in benachbarte zerebrale Regionen.
- Die Aspiration sporenhaltigen Wassers führt zu einer Pneumonie mit nachfolgender hämatogener Streuung in das ZNS.

Immunantwort

Keine Daten verfügbar.

Differenzialdiagnose

Andere Schimmelpilzkrankungen: Aspergillose, Fusariose, Zygomycose; Nocardiose; bakteriell bedingte Endophthalmitis bzw. Hirnabszess.

2. Lokalisierte *Scedosporium*-Infektion

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Myzetom, Osteomyelitis, septische Arthritis, Pneumonie, Keratitis.

Symptome

Bei immunkompetenten Patienten können nach traumatischer Inokulation lokalisierte Herde entstehen. *S. apiospermum* spielt als Erreger des Myzetoms eine Rolle. Hierbei handelt es sich um chronisch-prolifera-

tive, destruktive, tumoröse und fistelnde Prozesse in der Unterhaut, oft auf die Knochen übergreifend. Die Erreger finden sich in Granula (Drusen) im Eiter. *S. prolificans* führt zu chronischen subkutanen Abszessen sowie Osteomyelitis und septischer Arthritis.

Am Auge können Hornhautverletzungen zu Keratitis und Endophthalmitis führen. Ein Befall des Respirationstrakts äußert sich mit allergischer Reaktion, Sinusitis oder Pneumonie. Bei Mukoviszidose-Patienten findet sich gelegentlich eine subklinische Besiedlung der Lungen.

Pathophysiologie

Bei Immunkompetenten entstehen nach traumatischer Inokulation lokalisierte Pilzherde.

Immunantwort

Keine Daten verfügbar.

Differenzialdiagnose

Kutaner Befall: Sporotrichose, Basidiobolomykose, Myzetom durch andere Erreger; bakteriell bedingte Osteomyelitis und Arthritis; Auge: Keratitis durch andere Schimmelpilze, Herpesvirus-Infektion.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Respirationstraktproben, Blutkulturen, Katheterspitzen, Hautbiopsien, Gelenkpunktat, Hornhaut vom Auge, Glaskörperpunktat, Hirnbiopiate, Granula (so genannte Drusen) aus eiternden oder fistelnden Myzetom-Herden (ca. 1 mm große, weißliche, weiche, gelappte Körnchen).

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Die histologische Untersuchung befallenen Gewebes erlaubt die Diagnose Hyalohyphomykose (z. B. Aspergillose, Fusariose, Scedosporiose). Auch die Calcofluorweiß-Färbung stellt die Hyphen dar. Drusen werden in 10 % KOH auf einen Objektträger gebracht und durch Aufdrücken eines Deckgläschens aufgebrochen. Die Mikromorphologie erlaubt die Unterscheidung zwischen einem Pilzmyzetom (Eumyzetom) und einem bakteriellen (aktinomykotischen) Myzetom.

Kultur: Das Untersuchungsmaterial wird auf Sabouraud-Glukose-Agar-Platten mit antibakteriellen Zusätzen ausgestrichen und 3 Wochen bei 28 °C und bei 37 °C inkubiert. Nach 1–2 Wochen wachsen weißliche oder bräunliche Kolonien. Die Spezies-Identifizierung erfolgt mikromorphologisch.

Serologie: Es sind weder Antigen- noch Antikörpernachweise verfügbar.

Befund / Interpretation

Scedosporien treten im mikrobiologischen Labor in der Kultur häufiger als Kontaminanten denn als ätiologisch relevante Erreger auf. Daher sind vor jeder

Speziesbestimmung eines Isolates der klinische Hintergrund und Ergebnisse weiterer mikrobiologischer Untersuchungen zu berücksichtigen.

Der mikroskopische Nachweis von Pilzhypen erlaubt die Diagnose Hyalohyphomykose. Erst die kulturelle Anzucht bestätigt in diesem Fall eine Scedosporiose. Die Speziesbestimmung und Sensibilitätstestung hat im Fall einer invasiven Scedosporiose therapeutische Konsequenzen.

Myzetome und lokalisierte Infektionen: Aufgrund von Farbe, Konsistenz, Größe und Form der Granula kann oft eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose der Erregerspezies gestellt werden. Der kulturell nachgewiesene Pilz muss zur Morphologie der Granula passen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Bei lokalisierten Infektionen ist eine frühzeitige chirurgische Sanierung anzustreben. Débridement mit Exzision nekrotischen Gewebes und Eiterableitung ist bei Weichteil-, Pleura- und Nebenhöhlen-Infektionen angezeigt. Die operative Entfernung nicht invasiver Pilzbälle aus den Nebenhöhlen ist im Allgemeinen kurativ.

Für die antimykotische Chemotherapie gibt es keine allgemein gültige Therapieempfehlung. Aufgrund der hohen Resistenz, insbesondere von *S. prolificans*, verlaufen disseminierte Infektionen meist fatal. Amphoterin B ist unwirksam gegen Scedosporium. Voriconazol oder Posaconazol sowie Kombinationstherapien eines Triazols mit Terbinafin können gegen *S. prolificans* wirksam sein. Patienten mit *S.-apiospermum*-Infektionen wurden erfolgreich mit Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol behandelt.

Resistenz

Scedosporium-Arten sind resistent gegen Amphotericin B und Fluconazol. *In vitro* sind Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Caspofungin wirksam gegen *S. apiospermum*. *S. prolificans* zeigt hohe MHK-Werte gegen alle diese Substanzen.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Scedosporidiose ist weltweit in gemäßigten und subtropischen Regionen verbreitet. Patienten mit Tuberkulose oder Mukoviszidose können pulmonal kolonisiert sein. Insgesamt ist die Mykose selten: Inzidenz ca. 1:1.000.000. Scedosporium tritt zunehmend als Erreger disseminierter Mykosen immunsupprimierter Patienten auf.

Wirtsbereich / Reservoir

Scedosporium spp. wurden weltweit aus einer Vielzahl natürlicher Substrate isoliert: Erdboden, verschmutztes Wasser, Abwasser, Sumpfe, Material von Gezeitenzonen (z. B. Algen), Rinder- und Geflügeldung.

Risikogruppen

Lokalisierte Infektionen: Patienten mit offenen, verschmutzten Wunden, z. B. nach Unfall.

Kolonisation Respirationstrakt: Mukoviszidose-Patienten.

Myzetome: Barfuß gehende Bevölkerung.

Invasive, disseminierte Scedosporiose: Immunsupprimierte Patienten, z. B. mit Leukämie, nach Knochenmarktransplantation, nach Organtransplantation oder unter längerfristiger Steroidbehandlung.

ZNS-Abszess-Bildung: Personen, die ein Beinahe-Ertrinken (prolongierte, mehrminütige Apnoe) mit Aspiration verschmutzten Süßwassers überlebten (oft Kinder).

Transmission / Vektoren

Lokalisierte Infektionen entstehen durch traumatische Inokulation von Sporen in Wunden, pulmonale Besiedlungen und Infektionen durch die Inhalation der Sporen. Ursache lokalisierter ZNS-Herde ist die Aspiration von verschmutztem Süßwasser bei Beinahe-Ertrinken. Disseminierte Scedosporiosen entstehen vor allem nach Inhalation von Sporen, aber auch eine Inokulation über gastrointestinale Ulzera, chirurgische Wunden oder Kathetereintrittsstellen ist möglich.

Prävention / Impfstoffe

Zur Prävention von Hautinfektionen ist die Benetzung von Wunden mit verschmutztem Süßwasser zu vermeiden sowie eine sorgfältige Wundtoilette bei offenen Wunden nach Verkehrsunfall durchzuführen. Nach Beinahe-Ertrinken mit Aspiration verschmutzten Oberflächenwassers sind die Belüftung der Nebenhöhlen sowie der neurologische Status engmaschig zu überwachen. Zur Vermeidung invasiver Scedosporiosen sollten Hochrisikopatienten, z. B. Knochenmarktransplantierte in der Phase der Neutropenie die Inhalation von Scedosporium-Konidiosporen vermeiden. Dies ist in Räumen, die mit HEPA-Luftfiltern ausgestattet sind, gewährleistet.

Ausbruchmanagement

Die Erkrankung ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar. Nosokomiale Ausbrüche sind selten; spezifische Infektionsquellen wurden in diesen Fällen nicht gefunden.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für die Scedosporium-Infektion in Deutschland keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für *Pseudallescheria boydii* / *Scedosporium* sp. und Erreger außereuropäischer Systemmykosen, Robert Koch Institut, Mykologie, Fr. Dr. Kathrin

Tintelnot, Nordufer 20, 13353 Berlin, Tel.: 01888-754-2208, Fax: 01888-754-2614, E-Mail: tintelnotk@rki.de

- Arbeitsgruppe der European Confederation of Medical Mycology (ECMM) über *Pseudallescheria/Scedosporium*-Infektionen: G. Sybren de Hoog, Centraalbureau voor Schimmelcultures, Uppsalalaan 8, 3584 CT Utrecht, PO Box 85167, 3508 AD Utrecht, Tel: +31-30-2122663, Fax: +31-30-2512097, E-Mail: dehoog@cbs.knaw.nl

Web-Adressen

- DoctorFungus Corporation: <http://www.doctorfungus.org/thefungi/Scedosporium.htm>
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, Niederlande: <http://www.cbs.knaw.nl>
- ECMM-Arbeitsgruppe: <http://www.scedosporium-ecmm.com>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, *Pseudallescheria*, pp 305–309, *Scedosporium*, pp 899–901
2. De Hoog GS, Vitale RG (2007) *Bipolaris*, *Exophiala*, *Scedosporium*, *Sporothrix*, and other dematiaceous fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology, vol 2, 9th edn. ASM Press, Washington DC, Chapter 125
3. Kappe R, Rimek D (2009) *Hyalohyphomyzeten*. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 673–687
4. Steinbach WJ, Perfect JR (2003) *Scedosporium* species infections and treatments. *J Chemother* 15:16–27

Schamlaus

- ▶ Läuse

Scharlach

- ▶ *Streptococcus pyogenes*

Schistosomen

PATRICK SCHEID

Erreger

Synonym(e)

Bilharzia sp., Pärchenegel, Darmpärchenegel, Blasenpärchenegel, Japanischer Pärchenegel, Asiatischer Pärchenegel, *Haematobium dispar* (gem. Bilharz 1851), bis 1856 *Distomium haematobium* (gem. Siebold), ab 1856 *Bilharzia haematobium* (gem. Meckel), ab 1858 *Schistosoma haematobium* (gem. Weinland).

Erregerspezies

Schistosoma mansoni; *S. haematobium*, *S. japonicum*; *S. intercalatum*; *S. mekongi*; darüber hinaus wurden

S. malayi und *S. mattheei* ebenfalls im Menschen nachgewiesen.

Taxonomie

Stamm: Plathelminthes (Plattwürmer); Klasse: Trematoda (Saugwürmer); Unterklasse: Digenea; Ordnung: Strigeata; Familie Schistosomatidae; Gattung *Schistosoma*

Historie

1847 beschrieb Fuji in Japan die Schistosomiasis in seinen Katayama-Berichten. 1851 erwähnte Maximilian Theodor Bilharz (1825–1862) neue menschliche Eingeweidewürmer, darunter *Distomium haematobium* (▶ Synonyme). 1903 erkannte Patrick Manson, dass es sich bei den beiden Eiformen, die T. Bilharz bereits 1851 gezeichnet hatte, um zwei verschiedene Arten der gleichen Gattung handelte. 1910 veröffentlichte Sir Marc Armand Ruffer im British Medical Journal den Fund von verkalkten Schistosomeneiern in den Mumien der 20. Dynastie (1200–1090 v. Chr.). Auch in über 5.000 Jahre alten Mumien wurden Eier des Pärchenegels gefunden. 1914 identifizierten die Japaner Keinosuke Miyairi und Minoru Suzuki die *Oncomelania*-Schnecke als Zwischenwirt der 1904 von Fujiro Katsurada beschriebenen *Bilharzia japonica*. 1915 klärte eine Studienkommission unter Robert Thomson Leiper den Zyklus von *S. haematobium* und *S. mansoni* endgültig auf. Schistosomen-Infektionen in der neuen Welt werden mit dem Sklavenhandel im 16. und 17. Jahrhundert des letzten Jahrtausends in Verbindung gebracht. Die Schistosomiasis ist nach der Malaria die weltweit zweithäufigste Parasitose.

Morphologie

Die Erreger der Schistosomiasis sind getrenntgeschlechtliche Trematoden, die in den Blut- und Lymphgefäßen ihres Wirtes wandern und paarweise zusammenleben (daher der Name Pärchenegel). Der kräftigere, 6–15 mm große, dorsoventral abgeplattete, männliche Wurm hält das drehrunde, bis zu 2,5 cm lange Weibchen in einer schlauchförmigen Bauchfalte, dem *Canalis gynaecophorus*, umklammert. Die Pärchenegel besitzen zwei Saugnäpfe, die Männchen zusätzlich zahlreiche oberflächliche Papillen bzw. Noppen. Das Pärchen fixiert sich mit den Bauch- und Mundsaugnäpfen in den Gefäßen. Der einfache, gegabelte und blind endende Darm ist gefüllt mit aufgenommenen Erythrozyten.

Die artspezifische Morphologie der Eier dient der Speziesdifferenzierung (▶ Tab. 1).

Genom

Das DNA-Genom hat eine Größe von 270 Mbp und ist in sieben Paaren autosomaler Chromosomen und einem Paar Geschlechtschromosomen organisiert.

Die Forschung in Bezug auf weitere Genomdetails erfolgt z. B. im *Schistosoma*-Genom-Netzwerk (▶ Web-Adressen).

▣ **Tab. 1. Eimorphologie der Schistosomenspezies.**

Erreger	Größe	Morphologie
<i>S. mansoni</i>	ca. 150 × 50 µm	gelbbraun; Stachel weicht im Winkel von ca. 45° von der Längsachse ab
<i>S. haematobium</i>	ca. 160 × 60 µm	Endstachel
<i>S. japonicum</i>	ca. 90 × 55 µm	Ei kugelig; weniger ausgeprägter seitlicher Stachel
<i>S. intercalatum</i>	ca. 60 × 160 µm	Endstachel
<i>S. mekongi</i>	55 × 45 µm	ähnel dem Ei von <i>S. japonicum</i> ; kleiner Endstachel

Vermehrung

Die Hauptvermehrungsphase der Pärchenegel findet ungeschlechtlich über mehrere Stadien (Bildung von Zerkarien) im Zwischenwirt (Schnecken) statt. Die Vermehrung im Endwirt (Mensch) besteht in der Produktion von Eiern, die zur Weiterentwicklung in die Umwelt abgegeben werden und ins Wasser gelangen müssen. 300–3.000 Eier werden täglich von einem Weibchen produziert. Die Lebensdauer eines Pärchens beträgt 5–40 Jahre.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die granulomatöse Immunantwort auf die Schistosomeneier ist die pathogenetische Grundlage der chronischen Schistosomiasis. Die in den Eiern befindlichen Mirazidien produzieren unter anderem eine Zysteinprotease, die in das extrazelluläre Milieu sezerniert wird. Zysteinproteasen sind als Immunogene und Allergene bekannt. Unter den von invadierenden Schistosomen-Larven produzierten Proteinen dominiert mengenmäßig eine Serinprotease. Welche Rolle sie bei der Immunevasion der Schistosomen spielt, etwa durch Immunglobulin-Degradation, ist derzeit Forschungsgegenstand.

Erkrankung

Allgemein: Schistosomiasis

Speziell: Darmbilharziose, Blasenbilharziose

Synonym(e)

Schistosomose, Katayama-Krankheit, Bilharziose, Leberbilharziose; Intestinale Bilharziose; Urogenitale Bilharziose.

Inkubationszeit

S. haematobium: 4–7 Wochen; *S. mansoni*: 2–3 Wochen; *S. japonicum*: 1–3 Wochen; *S. intercalatum*: 4–7 Wochen.

Leitsymptome

Enzephalitis, Meningitis, papulöses Exanthem, Katayama-Syndrom, Diarrhoe, Leberfibrose, Hämaturie, Blasenkarzinom.

Symptome

Allgemeine Symptome

Je nach Spezies und Krankheitsdauer sind die Krankheitsbilder der Schistosomiasis unterschiedlich, jedoch sind alle direkt oder indirekt eine Folge der Immunreaktion des Menschen auf verschiedene Stadien der Parasiten. Zahlreiche Infektionen verlaufen asymptomatisch (gerade auch bei Tropenrückkehrern). Verursacher der klassischen Krankheitssymptome der Schistosomiasis sind nicht primär die adulten Schistosomen, die sich vom Immunsystem relativ unbehelligt im menschlichen Körper aufhalten können, sondern die Eier, die ihr Bestimmungsziel, den Hohlraum von Blase bzw. Darm nicht erreichen und sich im Gewebe ablagern. Durch Eigranulombildung kann es zu neuromotorischen Ausfallerscheinungen, Lähmungen und Krämpfen kommen, häufig von Symptomen einer diffusen Enzephalitis oder Meningitis begleitet. Eine zerebrale oder spinale Schistosomiasis wird bei Reiserückkehrern selten beobachtet. Insbesondere bei *S. japonicum* kann es zu zerebralen Symptomen kommen. Das Ausmaß der klinischen Symptomatik (mit Fieber, Abgeschlagenheit etc.) hängt auch von der Zahl der sich entwickelnden Würmer, dem Ort ihrer Einnistung sowie der Dauer der Infektion ab. Generell wird zwischen einer akuten (kann bis 40 Tage andauern) und einer chronischen Schistosomiasis (bis zum Lebensende) unterschieden. Ein zentrales Problem in den Tropen ist jedoch ein Massenbefall infolge andauernder Neuinfektionen. Schistosomeninfektionen in Endemiegebieten führen bei Kindern zu retardiertem Wachstum, Anämie, verringerten kognitiven Fähigkeiten und Lerndefiziten. Die sogenannte benigne Darmbilharziose wird durch *S. intercalatum* hervorgerufen. Generell lässt sich feststellen, dass die Symptomatik mit der Befallsstärke korreliert.

Kutane Schistosomiasis

Drei Formen der kutanen Schistosomiasis werden differenziert:

- An den Eindringstellen der Zerkarien kann eine lokale, juckende papulöse Eruption („Kabure Itch“)

entstehen. Eine Zerkariendermatitis (Dermatitis schistosomica) an dieser Penetrationsstelle ist möglich, entzündliche Reaktionen klingen nach 2–3 Tagen wieder ab.

- Die Bilharziosis cutanea tarda mit granulomatöser Reaktion im Gefäßplexus der Haut als Antwort auf eine seltene Hauteiablage der Pärcheneigel.
- Die Bilharzide oder Schistosomide als allergische, kutane Reaktion auf die Schistosomenreifung und hautferne Eiablage.

Blasenbilharziose (Erreger: *S. haematobium*)

Die Leitsymptome sind in der akuten Phase wenig ausgeprägt. Fieber, Kopfschmerzen, generalisierte, besonders perineale Schmerzen, Schwindel, Erbrechen sind Symptome, die etwa nach 6–8 Wochen manifest werden. Im Pfortadersystem und im Venengeflecht der Blase kommt es zu einer hämorrhagischen Blasenentzündung mit blutig verfärbtem Harn (Blutharnruhr aufgrund der Hämaturie). Eine Hämaturie tritt häufig erst 2 Monate bis 2 Jahre nach Infektion auf. Brennen in der Harnröhre, Harndrang, Harnleitererweiterung, Granulome (evtl. sichtbar als Pseudotuberkel), Blasenpapillome und Blasenkarzinome sind weitere Folgen.

Darmbilharziose (Erreger *S. mansoni*; *S. japonicum*; *S. mekongi* und *S. intercalatum*)

Noch in der Präpatenzphase können Fieber, Kopfschmerzen, Lymphadenopathie und Eosinophilie auftreten. Häufig ist das nach einer Inkubationszeit von ca. 4–7 Wochen auftretende Katayama-Syndrom (Anfangsfieber) infolge der Lungenpassage der Larven und deren schnellen Wachstums in den Mesenterialvenen, das mit Fieber, Quaddeln, lokalen Ödemen, Leber- und Milzschwellung sowie Gelenk- und Bauchschmerzen und Störungen der Darmfunktion (Durchfälle wechselnd mit Obstipation) einhergeht. Bei der Darmbilharziose sind blutig-schleimige Durchfälle (okkultes Blut) sowie die Vergrößerung von Leber und Milz typisch. Eier, die nicht ausgeschieden werden, können in Darmwand oder Leber abgelagert werden und führen dort zu Granulombildung und Fibrosierung. Leberfibrose und Darmwandulzerationen sind typische Veränderungen im Rahmen einer chronischen Schistosomiasis. *S. japonicum* befällt den Verdauungstrakt sowie Leber und Milz.

Bade- oder Zerkariendermatitis

Bei einigen zoophilen Arten der Schistosomatidae, die eigentlich Vögel (Wasservögel) befallen (z. B. *Trichobilharzia* spp. und *Gigantobilharzia* spp.), dringen die Zerkarien auch in die Haut des Menschen ein (Bade- oder Zerkariendermatitis). Da der Mensch jedoch lediglich ein „zeitweiliger Wirt“ ist, sterben diese im Unterhautbindegewebe ab und können auch in unseren Breiten dieses Krankheitsbild hervorrufen. Nach mehrmaligen Zerkarienkontakten in einheimischen

Gewässern kann eine Urtikaria mit Papeln, Papulovesikeln und einem brennenden Juckreiz auftreten.

Pathophysiologie

Für die Pathologie der Schistosomiasis sind hauptsächlich die Schistosomeneier verantwortlich. Je schwerer die Infektion, desto mehr Eier werden gebildet und desto ausgeprägter sind die pathologischen Veränderungen. Die Eier durchdringen die Dickdarmwand bzw. die Wände des Urogenitaltraktes und werden mit dem Stuhl bzw. Urin ausgeschieden oder in den Wänden des Darms bzw. des Urogenitalsystems deponiert. Dort führen sie zu entzündlichen Reaktionen und zur Granulombildung. Die über den Pfortaderkreislauf in die Leber verschleppten Eier führen dort ebenfalls zu Entzündungen. Der dadurch verursachte Rückstau des Blutes führt zur Milzvergrößerung sowie zur Ausbildung von Krampfadern an der Speiseröhre. Die chronische Schistosomiasis ist gekennzeichnet durch fibrotische Veränderungen mit Kalzifizierung, in der Leber typischerweise als Tropfenpeifenstiel-Fibrose. Bei Verschleppung von Eiern in die Lunge kann es infolge der dort entstehenden Endarteritis obliterans zur pulmonalen Hypertension und zum Cor pulmonale kommen. Die Verkalkung der Harnblase führt zur Deformation der ableitenden Harnwege. Es kommt zur Nierenschädigung und aufsteigende Infektionen durch Harnstau. Eosinophilie ist häufiger, eine Myokarditis seltener bei Schistosomeninfektionen beschrieben.

Immunantwort

Nach Entwicklung zum Schistosomulum-Stadium wird ein Oberflächen-Antigen ausgebildet, das eine Immunantwort des Wirtes hervorruft (humanes Komplementsystem). Schistosomen sind durch Wirtsantigene sowie doppelte Oberflächenmembranen so geschützt, dass sie sehr resistent gegenüber den Abwehrmaßnahmen des Wirt-Immunsystems werden, die Effektorfunktion des Komplementsystems ist eingeschränkt. In den Surface coat des Integuments wird eine Membranocalyx mit Wirtsbestandteilen (HLA-Moleküle, Immunglobuline, Lipoproteine und andere Proteine) eingebaut, sodass der Wurm vom Immunsystem des Wirtes nicht erkannt wird (molekulare Mimikry). Proteasen führen zur Inaktivierung von Antikörpern und Komplementfaktoren. Im Wirt kommt es zur Bildung von IgG, IgA, IgM und IgE, zu zirkulierenden Immunkomplexen und zur Aktivierung verschiedener immunkompetenter Zellpopulationen. Die Immunantwort gegen Schistosomen führt aber zur Auflösung, nicht zur Begrenzung der Symptome.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist sowohl die Darm- als auch Blasenbilharziose von verschiedenen Erkrankungen anderer Genese zu unterscheiden, so z. B. beim Katayama-Syndrom von Paratyphus und Abdominalty-

phus. Eine Reihe parasitärer Infektionen sowie Infektionen durch andere Enteritiserreger sind sowohl in der akuten als auch der chronischen Phase abzugrenzen. Bei der chronischen Schistosomiasis sind Leberzirrhosen anderer Genese zu beachten. Auch bei Lungenerkrankungen kommen andere Ursachen bzw. auch eine Reihe verschiedener Parasitosen in Frage. Röntgenbefunde einer Schistosomiasis der Lungen ähneln denen einer Lungentuberkulose oder einer Sarkoidose. Zudem ist zu beachten, dass bei einer Schistosomiasis in Endemiegebieten häufig Koinfektionen mit anderen Parasiten (z. B. Geohelminthen) vorliegen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Bei Verdacht auf Darmbilharziose ist eine mehrfache Stuhluntersuchung (Frischstuhl, nativer Stuhl, fixierter Stuhl) durchzuführen. Spezielle Untersuchungen, wie z. B. der Mirazidien-Schlüpfversuch können nur im möglichst frischen, nativen Stuhl durchgeführt werden. Selten werden auch *S.-haematobium*-Eier im Stuhl gefunden.

Beim Verdacht auf Blasenbilharziose ist eine mehrfache Urinuntersuchung durchzuführen. Die Eiausscheidung ist um die Mittagszeit am höchsten; daher ist Sammelurin zwischen 10:00 Uhr und 14:00 Uhr geeignet, alternativ 24-Stunden-Urin. Selten werden auch *S.-mansoni*-Eier in Urin gefunden.

In der Regel benötigt man für serologische Untersuchungen gepaarte Seren der Patienten.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Diagnostik (Goldstandard):

- Bei Verdacht auf Darmbilharziose ist der direkte Nachweis der Eier durch mikroskopische Verfahren (Sedimentationsverfahren, MIFC, SAF) anzustreben. Eine dreifache Stuhluntersuchung erhöht die Sensitivität maßgeblich.
- Analog gilt dies für die Urinuntersuchung bei Verdacht auf eine Blasenbilharziose (Untersuchung des Urinsediments).
- Zur Therapiekontrolle werden obige Nachweisverfahren für einen Zeitraum bis zu einem Jahr vorge schlagen.
- Der Mirazidienschlüpfversuch wird in spezialisierten parasitologischen Laboren durchgeführt.
- Der Nachweis von Eiern in Biopsaten (Rektum/Kolon-, Blasen- oder Leberbiopsie) erfolgt mittels Quetschpräparaten.

Serologische Diagnostik: Antikörpernachweise (wie IgG und IgM) gegen Zerkarien-, Adultwurm- und/oder Eiantigene können mit verschiedenen Verfahren (ELISA, IIFT, IHA, Zerkarienhüllenreaktion, EITB, APIA, Immunoblot) nachgewiesen werden. Kreuzreaktionen zahlreicher serologischer Tests mit anderen Helminthen-Infektionen sind bekannt. Die Antikör-

per sind auch nach erfolgter Therapie persistent. Der Nachweis von IgA kann zur Differenzierung zwischen akuter und chronischer Schistosomiasis genutzt werden. Eine IgE-Erhöhung kann insbesondere bei akuten Infektionen ein Hinweis auf eine Infektion sein.

Weitere Laboruntersuchungen ergeben z. B. eine Bluteosinophilie (akutes Invasionsstadium). Anämie, Hypoalbuminämie, erhöhte Kreatininwerte und Hypergammaglobulinämie, Hämoglobinurie und Proteinurie können vorliegen.

Zusätzlich werden Ultraschalluntersuchungen und Computertomographie genutzt, um eine Hepatosplenomegalie gemäß WHO-Kriterien nachzuweisen.

Die Sensitivität und Spezifität einer PCR liegen bislang unter denen des Goldstandards (mikroskopische Untersuchung von Stuhlproben).

Befund / Interpretation

Aufgrund des Infektionsweges bei Wasserkontakt in Endemiegebieten spielt die Anamnese eine wesentliche Rolle. Die Laborparameter, Anamnese und klinische Symptomatik müssen in der Zusammenschau gesehen werden. Anzustreben ist der direkte mikroskopische Nachweis von Schistosomeneiern in Stuhl oder Urin. Diese sind nach Ablauf der Präpatenzzeit nachweisbar; die Anzahl der Eier hängt von der Befallsdichte ab.

Mehrfache Stuhl- bzw. Urinuntersuchungen sind essenziell. Ein positiver Antikörpernachweis ist nur in Zusammenhang mit dem Einachweis und klinischen Befunden eine Indikation zur Therapie.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Mittel der Wahl ist Praziquantel, ein Pyrazinoisoquinolon, das jedoch nur gegen die adulten Würmer wirkt. Zudem wird eine Reinfektion nicht verhindert. Oxamniquin, ein Tetrahydroquinolon, ist nur gegen *S. mansoni* wirksam. Artemisinderivate werden in einigen Ländern gegen heranreifende Schistosomen sowie als Prophylaxemaßnahme eingesetzt (Cave: in Malaria gebieten). In einigen Gebieten wird auch Metrifonat, ein Organophosphat, bei *S.-haematobium*-Infektionen gegeben. Die Gabe von Kortikosteroiden ist bei bedrohlich verlaufendem Katayama-Syndrom bzw. zerebraler Schistosomiasis beschrieben. Der Einsatz von Oltipraz wird für den klinischen Gebrauch aufgrund der vorliegenden Toxizität nicht weiter verfolgt. Myrrhe-Extrakte wurden als schistosomizid bezeichnet, zeigen jedoch keine bzw. keine effektive Wirkung. Der Therapieerfolg ist in Endemiegebieten maßgeblich von flankierenden Maßnahmen wie z. B. Brunnen- und Wasserleitungsbau abhängig. Hygiene sowie die Aufklärung der Bevölkerung sind ebenfalls flankierende Maßnahmen, die eine Therapie zur Vermeidung von Reinfektionen ergänzen sollten.

Resistenz

Über Resistenzen gegen Praziquantel gibt es sporadisch

sche Berichte (beim Menschen sowie im Tiermodell). Auswertungen von epidemiologischen Netzwerken ergeben ansonsten kaum Hinweise auf Resistenzen oder Nebenwirkungen. Aus einigen Regionen von Ägypten und Kenia ist bekannt, dass selbst mehrfache Praziquantel-Therapien von *S. haematobium* und *S. mansoni* erfolglos blieben, was unter Umständen mit Veränderungen im Tegumentaufbau der Würmer zusammenhängt. Aufgrund der sexuellen Vermehrung sowie der langen Generationszeiten sind Resistenzen weniger ausgeprägt als bei Bakterien oder Protozoen.

Epidemiologie

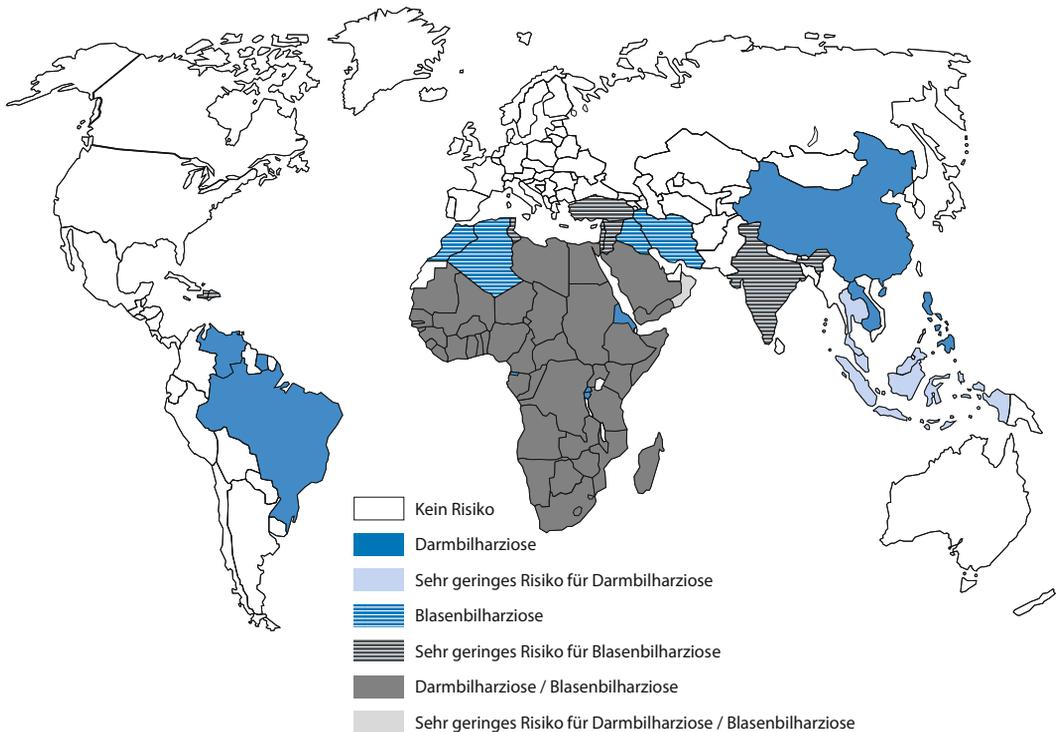
Verbreitung

Über 200 Millionen Menschen sind weltweit (in mehr als 75 Ländern) von Schistosomen befallen. Etwa 85% der Infizierten leben in Afrika. Als wichtige Infektionsländer für Reisende gelten Ghana, Togo, Tansania, Malawi, Ägypten und der Jemen. Etwa 800 Millionen Menschen leben in Risikogebieten. Weltweit kommt es zu ca. 200.000 Todesfällen pro Jahr. Trotz entsprechender Maßnahmen breitet sich die Schistosomiasis in neue Gebiete aus (aktuelle Verbreitungsgebiete ► Web-Adressen). Die Verbreitung der Zwischenwirtschnecken determiniert hierbei die Verbreitung der Schisto-

somen. Als Signalmoleküle dienen den Mirazidien makromolekulare Glykoproteine, die von den Schnecken in geringen Konzentrationen ins Wasser abgegeben werden.

- *S. haematobium*: Ägypten, Sudan, Madagaskar, Ost-, West- und Südafrika, Nildelta bis Südafrika, Irak, Teile von Indien, Portugal.
- *S. mansoni*: Teile Brasiliens, Venezuela, Karibik, Südamerika, Surinam, Puerto Rico, westindische Inseln, Madagaskar.
- *S. japonicum*: Ostasien (China, Indonesien, Philippinen, Kambodscha, Japan).
- *S. intercalatum*: West- und Zentralafrika (v. a. Kamerun, DR Kongo, Gabun).
- *S. mekongi*: Gebiet des Mekong in Laos und Kambodscha.

Anthropogene Umweltveränderungen (künstliche Bewässerungen oder Staudammprojekte, z. B. Bau des Assuan-Staudammes), Migration, Bevölkerungsentwicklung und der Umgang mit Wasserressourcen werden als primäre Trigger für die Verbreitung der Schistosomiasis angegeben. In Afrika hat der Bau von Bewässerungssystemen zur Transmissionserhöhung durch die Vermehrung der Zwischenwirte geführt (► Abb. 1).



■ Abb. 1. Verbreitungsgebiet der Bilharziose

Wirtsbereich / Reservoir

Bei der ostasiatischen Art (*S. japonicum*) fungieren als Endwirte auch Rinder, Wasserbüffel, Esel, Maultiere, Ziegen, Hunde, Nager und Schweine. Außer einigen wenigen Tieren (z. B. Affen) kommt als Wirt für *S. haematobium* nur der Mensch in Frage. *S. intercalatum* ist fast ausschließlich ein Parasit des Menschen. Hunde und Schweine sind Tierreservoir für *S. mekongi*. Für *S. mansoni* sind außer dem Menschen nur andere Primaten als Reservoir bekannt. Alle Schistosomen-Arten bevorzugen bestimmte Schnecken als Zwischenwirte, z. B.

S. mansoni: Biomphalaria spp.; Tropicorbis spp.; Planorbis spp.

S. haematobium: Bulinus spp.

S. japonicum: Oncomelania spp.

S. intercalatum: Bulinus spp.; Physopsis spp.

S. mekongi: Lithoglyphopsis spp.; Tricula spp., Neotricula spp.

Risikogruppen

Für Reisende in Endemiegebiete besteht Gefahr bei Süßwasserkontakt. Insbesondere der Malawi-See, der Karibasee und der Zambesi-Fluss sind in Afrika als sehr gefährlich eingestuft. Selbst geringer und kurzer Wasserkontakt genügt oft, um infiziert zu werden. Eine Zerkarien-Penetration erfolgt bereits binnen 20 Sekunden. In Endemiegebieten ist praktisch die gesamte ländliche Bevölkerung mit Süßwasserkontakt gefährdet, da nahezu alle im Rahmen ihrer Tätigkeiten (z. B. Reisanbau, Wäsche waschen etc.) mit zerkarienhaltigem Wasser in Kontakt kommen können.

Transmission / Vektoren

Viele Schistosomeneier durchdringen die Dickdarmwand bzw. die Wände des Urogenitaltraktes. Mit den menschlichen Ausscheidungen gelangen sie in den Endemiegebieten in Wasserläufe und Bewässerungskanäle. Aus den Eiern schlüpfen Mirazidien (Wimpernlarven), die artabhängig bestimmte Zwischenwirte (Süßwasserschnecken) aufsuchen, in denen sie sich zu Sporozysten wandeln. Diese beginnen innerhalb von 20–40 Tagen ca. 0,5 mm große Gabelschwanz-Zerkarien zu bilden, die über die Atemhöhle der Schnecken ins freie Wasser gelangen, wo sie die Haut des Menschen innerhalb von Sekunden bei Kontakt mit Süßwasser unter Abwerfen ihres Schwanzes penetrieren können. Nach Aufenthalt in der Haut (Schistosomulum-Stadium) und in der Lunge (zur Anpassung an das Immunsystem der Wirte) wird schließlich das Blutgefäßsystem aufgesucht.

Prävention / Impfstoffe

Trotz intensiver Forschung seit 20 Jahren ist ein Impfstoff noch nicht entwickelt. Impfmodelle und Studien liegen vor. Insbesondere das Integument der Schistosomen ist intensiv untersucht worden, um Antigene für einen Impfstoff zu finden. Der Einsatz von Mollu-

skiziden gegen die obligaten Zwischenwirte der Schistosomen wurde ab 1959 mit dem von Bayer entwickelten Baylucid®, in Endemiegebieten durchgeführt. Ab den 60er und 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden in Ägypten mehrere Großbehandlungen von Wasserläufen zur Infektkettenunterbrechung durchgeführt. Ab Mitte der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts ist die Bekämpfung der Zwischenwirte der großangelegten Chemotherapie der Patienten gewichen. Zur Prävention beim Aufenthalt in Endemiegebieten sollte Wasser (Flüsse, Seen, Tümpel, Reisfelder, Irrigationssysteme), selbst Spritzwasser gemieden werden. Adäquate Schutzkleidung (Stiefel, Handschuhe) sollte getragen werden. Als Prophylaxemittel wird Arthemeter diskutiert, dieses kann jedoch in Malaria-Endemiegebieten aufgrund der Resistenzförderung bei *Plasmodium-falciparum*-Stämmen keine Verwendung finden. Das Schistosomulum-Stadium scheint die Hauptzielstruktur für Impfstoffkandidaten zu sein. Auch bei erfolgreicher Entwicklung eines Impfstoffes wird dieser, neben Habitatveränderung und Zwischenwirtbekämpfung, nur eine Komponente in entsprechenden Bekämpfungsprogrammen in den Endemiegebieten sein.

Ausbruchmanagement

Neben der Aufklärung der Bevölkerung gelten die sofortige Individualtherapie nach erfolgter Diagnosestellung sowie die Bekämpfung der Zwischenwirte als probate Maßnahmen bei einem Ausbruch. Die Schneckenbekämpfung kann durch den Einsatz von Molluskiziden oder biologischen Verfahren (Einsatz von Prädatoren oder anderen Schneckenpezies, welche die gleiche Biozönose bevorzugen) umgesetzt werden. In Endemiegebieten werden sekundäre Pflanzenstoffe aus der endemischen Pflanzenwelt häufig zur Bekämpfung der Zwischenwirte eingesetzt. Habitatveränderungen, allgemeine Hygienemaßnahmen, die geordnete Beseitigung menschlicher Fäkalien sowie Aufklärungskampagnen sollten initial stattfinden; Reisende sollten gemäß dem aktuell gemeldeten Ausbruchsgeschehen in reisemedizinischen Beratungen sensibilisiert werden.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht. Netzwerke wie TropNet-Europe oder SIMPID überwachen den Import von Infektionskrankheiten mittels der Meldediagnose Schistosomiasis.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Als fachlich qualifiziert anzusehen sind parasitologische und tropenmedizinische Institutionen.

Web-Adressen

- Zur Verbreitung und dem aktuellen epidemiologischen Geschehen siehe: <http://www.who.int/ctd/schisto/epidemio.htm>

- CDC (Center for Disease Control and Prevention): http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/submenus/sub_schistosomiasis.htm
- Identifikation/Diagnose: www.dpd.cdc.gov/dpdx
- Schistosoma Genom Netzwerk: www.nhm.ac.uk/hosted_sites/schisto

Schlüsselliteratur

1. Garcia LS (2001) Diagnostic Medical Parasitology, 4th edn. ASM Press, Washington
2. Mehlhorn H (2007) Encyclopedia of Parasitology, 3rd edn. Springer-Verlag, Berlin
3. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen, 2. Aufl. Fischer-Verlag, Stuttgart

Schistosomiasis

- ▶ Schistosomen

Schlachthausfieber

- ▶ Coxiellen

Schlafkrankheit

- ▶ Trypanosoma brucei

Schlafkrankheitserreger

- ▶ Trypanosoma brucei

Schnupfenviren

- ▶ Rhinoviren

Schützengrabenfieber

- ▶ Bartonella

Schwarze Haarnötchenkrankheit

- ▶ Piedraia hortae

Schwarze Piedra

- ▶ Piedraia hortae

Schwärzepilze

- ▶ Phaeohyphomycetes

Schweinebandwurm

- ▶ Taenien

Schweinefinnenbandwurm

- ▶ Taenien

Schwimmbadamöbiasis

- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamöben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)

Schwimmbadgranulom

- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)

Schwimmerulkus

- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)

Schwindsucht

- ▶ Tuberkulosebakterien

Scopulariopsis brevicaulis

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Scopulariopsis hominis, *Scopulariopsis rufulus*, *Penicillium brevicaulis*.

Erregerspezies

Zur Gattung *Scopulariopsis* gehören neben *S. brevicaulis* weitere humanmedizinisch relevante Spezies: *S. brumptii*, *S. chartarum*, *S. acremonium*, *S. koningii*, *S. fusca*, *S. flava*, *S. asperula* u. a.

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Microascales; Familie: Microascaceae; Spezies: Anamorph: *Scopulariopsis brevicaulis*, Teleomorph: *Microascus brevicaulis* Abbott 1998

Historie

Der Pilz wurde 1881 von Saccardo als *Penicillium brevicaulis* beschrieben.

Morphologie

S. brevicaulis ist ein schnell wachsender Schimmelpilz.

Makromorphologie der Kultur: Oberseite pudrig, radiäre Furchen, zimtbraun; Unterseite: gelblich braun. Mikromorphologie der Kulturform: pinselartig verzweigte Konidienträger mit Konidienketten, die jeweils von einem Annelophor abgeschnürt werden. Rundliche Konidien (5–10 µm) mit rauer Außenwand und abgeflachter Basis.

Genom

Nur wenige Teilsequenzen bekannt.

Vermehrung

Vermehrung erfolgt durch Verbreitung von asexuellen Konidien. Daneben bildet *M. brevicaulis* in einem sexuellen Vermehrungszyklus Asci aus, welche jeweils acht Ascosporen enthalten.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Keratinolytische Enzyme sowie eine Endoglucanase werden mit Virulenz assoziiert.

Erkrankungen

1. Onychomykose

Scopulariopsidosis-unguium-Onychomykose.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Gelb-braune Verfärbung des Nagels sowie Hyperkeratose.

Symptome

Langsam fortschreitende Zerstörung der Nagelplatte, einhergehend mit Verfärbung und Verdickung. Betroffen sind die Fußnägel, insbesondere die Großzehennägel, sehr selten die Fingernägel.

Pathophysiologie

S. brevicaulis ist keratinophil und produziert keratinolytische Enzyme. Als opportunistischer Pilz kann der Pilz den Nagel nicht primär befallen, ihn jedoch posttraumatisch und bei trophischen Störungen besiedeln und weiter zerstören. Nicht selten liegt eine Infektion mit einem Dermatophyten zugrunde. Diese begünstigt ebenfalls die Ausbreitung von *S. brevicaulis* im Nagel. Chronischer Verlauf, keine Selbstheilung.

Immunantwort

Eine spezifische Immunantwort ist unbekannt.

Differenzialdiagnose

Nagelmykosen durch andere Dermatophyten, Hefe- und Schimmelpilze. Nagelpsoriasis (Ekzemannagel), Lichen ruber des Nagelorgans, chronische Nageldystrophien.

2. Invasive lokale und systemische Mykosen

Invasive lokale und systemische Mykose; posttrauma-

tische Mykose; Endokarditis, Otitis, Pneumonie, Keratitis, Endophthalmitis.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Variabel entsprechend Manifestation.

Symptome

Variabel entsprechend Manifestation.

Pathophysiologie

Bei immunsupprimierten Patienten (Leukämie, Organtransplantation, AIDS) können sich die Pilze systemisch ausbreiten und disseminierte Hautläsionen (bei AIDS), Endokarditis, Pneumonie sowie lokal invasive Mykosen (Otitis externa) verursachen. Nach Verletzung des Auges mit kontaminierten Pflanzenteilen kann sich eine Keratitis und Endophthalmitis entwickeln.

Immunantwort

Unbekannt.

Differenzialdiagnose

Invasive und posttraumatische Mykosen, verursacht durch andere Hefe- und Schimmelpilze, bakterielle Erreger opportunistischer Infektionen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Nagelspäne bei Verdacht auf Onychomykose; bei systemischer Mykose Gewebeproben, Abstriche, Blutkultur.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Untersuchung von Haut- und Nagelmaterial im KOH-Deckglaspräparat bzw. Gewebeproben und Eiter (bei Letzteren Anwendung der PAS- und Gomori-Grocott-Färbung): Ketten von Konidien, Pilzmyzelien.

Kulturelle Anzüchtung: auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 5–10 Tagen bei 30–37 °C.

Befund / Interpretation

Der kulturelle Nachweis von *S. brevicaulis* aus Nagelmaterial ist beweisend für eine Onychomykose; der Nachweis aus primär sterilen Materialien ist beweisend für eine invasive Infektion.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Onychomykose: Ciclopirox oder Amorolfing als lokale antimykotische Therapie (Nagellack). Bei Doppelinfektion mit Dermatophyten und/oder einem Befallsgrad > 50 % und bei Matrixbefall Kombinationstherapie mit Terbinafin oder Itraconazol sinnvoll. Alternativ

atraumatische Nagelablösung mit 20 % Harnstoff (z. B. Onychomal).

Invasive Mykose: Amphotericin B, Itraconazol, Voriconazol.

Resistenz

Griseofulvin, Fluconazol.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweite Verbreitung.

Wirtsbereich / Reservoir

Mensch, (im Erdboden lebende) Tiere, Insekten, Pflanzen.

Risikogruppen

Onychomykose der Fußnägel: Stoffwechselstörungen (z. B. Diabetes mellitus), Fußfehlstellungen, peripheren Neuropathien, wiederholte Traumen (Sportler).

Invasive Mykose: immunsupprimierte Patienten (Leukämie, Organtransplantation, AIDS).

Transmission / Vektoren

Direkte Übertragung aus der Umwelt (Erdboden, Pflanzen).

Prävention / Impfstoffe

Gesunderhaltung der Fußnägel, angemessenes Schuhwerk. Während antimykotischer Therapie bei Onychomykose empfiehlt es sich, Stümpfe und Schuhwerk zu desinfizieren.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-003.htm
- www.infektionsnetz.at/PilzeScopulariopsis.phtml
- <http://www.clinical-mycology.com/>
- <http://www.mycology.adelaide.edu.au>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn, vol 1. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands
2. Del Prete A, Sepe G, Ferrante M, Loffredo C, Masciello M, Sebastiani A (1994) Fungal keratitis due to *Scopulariopsis brevicaulis* in an eye previously suffering from herpetic keratitis. *Ophthalmologica* 208:333–335
3. Gariano R F, Kalina RE (1997) Posttraumatic fungal en-

dophthalmitis resulting from *Scopulariopsis brevicaulis*. *Retina* 17:256–258

4. Gentry LO, Nasser MM, Kielhofner M (1995) *Scopulariopsis* endocarditis associated with Duran ring valvuloplasty. *Tex Heart Inst J* 22:81–85
5. Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Lorenzi S (1996) Onychomycosis due to *Scopulariopsis brevicaulis*: clinical features and response to systemic antifungals. *Br J Dermatol* 135:799–802

Scrapie-Erreger

- ▶ Prione

Seborrhoische Dermatitis

- ▶ Malassezia

Selenomonas

HEINRICH K. GEISS, ARNE C. RODLOFF

Erreger

Erregerspezies

S. artemidis, *S. bovis*, *S. diana*e, *S. flueggei*, *S. infelix*, *S. noxia*, *S. sputigena*

Taxonomie

Phylum: Firmicutes; Familie: wahrscheinlich Actinomycetaceae; Genus: *Selenomonas*; Spezies: *S. artemidis*, *S. diana*e, *S. flueggei*, *S. infelix*, *S. lacticifex*, *S. lipolytica*, *S. noxia*, *S. sputigena*, *S. ruminantium*

Historie

Wahrscheinlich erstmals von A. van Leeuwenhoek beobachtet, der spiralige „Tierchen“ in mikroskopischen Präparaten von Zahnbelägen sah. 1887 beschrieb Miller diese Mikroorganismen aus der menschlichen Mundflora als *Spirillum sputigenum*, die dann 1984 mit mindestens sechs Spezies als eigene Gattung *Selenomonas* klassifiziert wurden. Die ursprüngliche taxonomische Einordnung in die Familie der Bacteroidaceae ist aufgrund phylogenetischer Untersuchungen nicht gerechtfertigt. Es besteht zusammen mit den Gattungen *Pectinatus*, *Centipeda*, *Sporomusa* und *Megasphaera* eine enge Verwandtschaft zu *Veillonella* spp. Diese Gruppe besitzt eine deutliche höhere 16S rRNA-Homologie zu grampositiven Bakterien (*Clostridien*, *Bacillus* spp. und *Enterokokken*) und wird deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit der Familie Actinomycetaceae zugeordnet werden.

Morphologie

Gramnegative, nicht sporenbildende, gekrümmte bis halbmondförmige Stäbchenbakterien. Die taumelnde Beweglichkeit wird durch ein auf der Konkavseite in-

serierendes Büschel von Geißeln hervorgerufen. Die Zellgröße liegt bei $1 \times 3\text{--}5 \mu\text{m}$.

Genom

S. diana AF287801, *S. bovis* AF139191, *S. flueggei* AF287803, *S. infelix* AF287802, *S. lactificex* AF139191, *S. lipolytica* AF139191, *S. noxia* AF287799, *S. sputigena* AF287793, *S. ruminantium* DQ186901.

Vermehrung

Eine Vermehrung von *Selenomonas* spp. findet ausschließlich unter anaeroben Bedingungen statt. Entsprechende Bedingungen finden sich auf Schleimhäuten von Mensch und Tier. *In vitro* bietet ein Gasgemisch aus 80 % N_2 , 15 % CO_2 und 5 % H_2 eine hinreichende Atmosphäre. Aufgrund der begrenzten Energieausbeute der anaeroben Glykolyse ist die Generationszeit z. B. gegenüber Enterobacteriaceae verlängert.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Zellwandlipopolysaccharide mit endotoxinähnlicher Wirkung

Erkrankung

Gingivitis/Parodontitis

Synonym(e)

Periodontitis.

Inkubationszeit

Unspezifisch.

Symptome

Während die Gingivitis eine entzündliche Veränderung des Weichgewebes darstellt, ist die Parodontitis durch die Ausbildung von entzündlichen Veränderungen des Zahnhalteapparates gekennzeichnet. Es kommt zur Taschenbildung, Gingivaregredienz und schließlich zur Zahnlockerung und zum Zahnverlust.

Pathophysiologie

Ursächlich für die Entzündungsreaktion ist die Ausbildung eines Zahn-adhärenenten Biofilms, der von einer Mischflora aus verschiedenen Bakterienspezies gebildet wird. Dabei spielen die Spezies des so genannten Roten Komplex (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* und *Tannerella forsythesis* und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) eine herausragende Rolle, Aber auch *Selenomonaden* wird eine Rolle zugeschrieben. Die getriggerte Entzündung führt zum Untergang von Weichgewebe und zur Aktivierung von Osteoklasten.

Immunantwort

Eine bleibende Immunität nach Infektion entsteht nicht.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Untersuchungsmaterialien, die mit physiologischer Standortflora kontaminiert sind (z. B. Gingivaabstrich) sind ungeeignet. Biopate und Aspirate müssen ggf. auf, während (weniger geeignete) Abstriche in Transportmedien ins Labor verbracht werden, um die toxische Wirkung des Luftsauerstoffs zu minimieren.

Diagnostische Verfahren

Ausbildung kleiner (0,5–1 mm), glatter, konvexer, weißlich bis graugelblicher Kolonien und z. T. rasenförmigem Wachstum.

Biochemische Identifizierung: strikt saccharolytisch mit Produktion von Azetat, Propionat, Laktat und teilweise Succinat. Differenzierung anhand der Säurebildung aus unterschiedlichen Zuckern, Äskulin- und Gelatinehydrolyse, H_2S -Bildung und Nitratreduktion.

Befund / Interpretation

Unklar.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Übliche Maßnahmen bei Parodontitis.

Resistenz

Antibiotikasensibilität besteht gegenüber Clindamycin, Chloramphenicol und Metronidazol.

Epidemiologie

Verbreitung

Ubiquitär.

Wirtsbereich / Reservoir

Selenomonaden werden primär aus dem menschlichen Mund, Wiederkäuermagen (Pansen) und Coecum von Säugetieren isoliert sowie verschiedentlich aus strikt anaeroben Klärschlammproben (*S. acidaminophila*, *S. lipolytica*, *S. lactificex*). *Selenomonaden* sind Bestandteil der menschlichen Gingivalfloora und können bis zu 30 % der gesamten bakteriellen Population ausmachen, wobei bei Patienten mit Gingivitis ein deutlich erhöhter Anteil nachzuweisen ist. *S. ruminantium* spielt bei der Fermentation löslicher Kohlenhydrate im Pansen von Kühen und Schafen eine herausragende Rolle und ist bei anderen Säugetieren regelmäßig in bis zu 20 % der Gesamtpopulation in der Koloniflora nachzuweisen.

Risikogruppen

- Schlechte Mundhygiene mit Zahnbelag (Plaque) und Zahnstein
- Genetische Prädisposition
- Tabakkonsum
- Diabetes mellitus
- Bruxismus (zumeist stressbedingtes Zähneknirschen)

- Ungünstig lokalisierte Piercings im Mundraum (Lippe, Lippenbändchen, Zunge)
- Alkoholabusus

Transmission / Vektoren

Endogene Infektion.

Prävention / Impfstoffe

Mund/Zahnhygiene.

Ausbruchsmangement

Nicht relevant.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektions-epidemiologie des Universitätsklinikums Leipzig, Liebigstr. 21, 04103 Leipzig, Tel. 0341 97 15 200

Schlüsselliteratur

1. Hespell RB, Pater BJ, Dewhirst FD (1991) The Genus *Selenomonas*. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer K-H (Hrsg) *The Prokaryotes*, 2. Aufl. Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg
2. de Lillo A, Ashley FP, Palmer RM, Munson MA, Kyriacou L, Weightman AJ, Wade WG (2006) Novel subgingival bacterial phylotypes detected using multiple universal PCR primer sets. *Oral Microbiol Immunol* 21:61–68

- ▶ *Citrobacter*
- ▶ Clostridien der Gasbrandgruppe
- ▶ *Corynebacterium*, sonstige Spezies
- ▶ *Edwardsiella*
- ▶ *Eikenella*
- ▶ *Enterobacter*
- ▶ Enterokokken
- ▶ *Erysipelothrix*
- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ *Flavobacterium*
- ▶ *Fusobacterium*
- ▶ *Haemophilus ducreyi*
- ▶ *Hafnia*
- ▶ *Kingella*
- ▶ *Klebsiella*
- ▶ Leptospiren
- ▶ *Listeria monocytogenes*
- ▶ *Malassezia*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Neisseria meningitidis*
- ▶ Propionibakterien
- ▶ *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*
- ▶ *Pseudomonas*
- ▶ *Rothia mucilaginosa*
- ▶ *Selenomonas*
- ▶ *Serratia*
- ▶ *Shewanella*
- ▶ *Staphylococcus* (koagulasenegativ)
- ▶ *Staphylococcus aureus*
- ▶ *Stenotrophomonas*
- ▶ *Streptococcus agalactiae*
- ▶ *Streptococcus pneumoniae*
- ▶ *Streptococcus pyogenes*
- ▶ *Yersinia*

Semliki-Forest-Virus

- ▶ Alphaviren

Seoul-Virus

- ▶ Hantaviren

Sepsis

- ▶ *Acinetobacter*
- ▶ *Aggregatibacter*
- ▶ *Alcaligenes/Achromobacter*
- ▶ *Arcanobacterium*
- ▶ *Bacillus*-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
- ▶ *Bacteroides*
- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte
- ▶ *Burkholderia*, *Ralstonia*
- ▶ *Campylobacter*
- ▶ *Candida*
- ▶ *Capnocytophaga*
- ▶ *Cardiobacterium*
- ▶ *Chlamydia*

Sepsis

CHRISTIAN PUTENSEN

Definition

Sepsis ist eine komplexe systemische inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion.

Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock definieren ein Krankheitskontinuum, das über eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organfunktionen definiert wird. Eine Bakteriämie oder ein mikrobiologisch gesicherter Infektionsnachweis findet sich in Abhängigkeit von einer antibiotischen Vorbehandlung nur bei durchschnittlich 30% der Patienten, obwohl eine Infektion nach klinischen Kriterien wahrscheinlich ist.

I. Nachweis der Infektion

Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien;

II. „Severe inflammatory host response“ (SIRS; mindestens 2 Kriterien)

- Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^\circ\text{C}$) bei rektaler, intravasaler oder vesikaler Messung;

- Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min;
- Tachypnoe: Atemfrequenz ≥ 20 /min oder Hyperventilation: $\text{PaCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa} / \leq 33 \text{ mm Hg}$;
- Leukozytose: $\geq 12.000/\text{mm}^3$, Leukopenie: $\leq 4000/\text{mm}^3$ oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild.

III. Akute Organdysfunktion (mindestens 1 Kriterium)

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium;
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % innerhalb von 24 h oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10 \text{ kPa} / 75 \text{ mm Hg}$ unter Raumluft oder ein $\text{paO}_2/\text{FIO}_2$ -Verhältnis von $\leq 33 \text{ kPa} / \leq 250 \text{ mm Hg}$ unter Sauerstoffgabe. Ausschluss einer manifesten Herz- oder Lungenerkrankung als Ursache der Hypoxämie.
- Renale Dysfunktion: Diurese von $\leq 0,5 \text{ ml/kg KG/h}$ für wenigstens 2 h bei ausreichender Volumengabe und/oder Anstieg des Serumkreatinins; > 2 fache Metabolische Azidose: Basenüberschuss $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5$ fache.

Sepsis: Kriterien I und II

Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III

Septischer Schock: Kriterien I und II; $\geq 1 \text{ h}$ systolischer arterieller Blutdruck (SAP) $\leq 90 \text{ mm Hg}$ /mittlerer Blutdruck (MAP) $\leq 65 \text{ mm Hg}$ oder Gabe von Vasopressoren trotz adäquater Volumengabe notwendig, um den SAP $\geq 90 \text{ mm Hg}$ oder MAP $\geq 65 \text{ mm Hg}$ zu halten.

Erregerspektrum

Sepsis ist Folge einer Infektion mit grampositiven oder gramnegativen Bakterien, Pilzen, Viren oder Parasiten. Die häufigsten Sepsiserreger sind: *Staphylococcus aureus*, koagulase negative Staphylokokken, *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., und *Candida* spp.

Epidemiologie

In Deutschland werden pro Jahr 75.000 Einwohner (110 von 100.000) mit einer schweren Sepsis bzw. septischem Schock und 79.000 (116 von 100.000) mit einer Sepsis auf Intensivstationen behandelt. Die Krankenhaussterblichkeit beträgt bei schwerer Sepsis bzw. septischem Schock 54 %. Mit 154.000 Erkrankten stellt die Sepsis die siebthäufigste Krankenhausentlassungsdiagnose unter den lebensbedrohlichen Erkrankungen und mit rund 60.000 Todesfällen die dritthäufigste Todesursache dar.

Beschreibung der Krankheitsbilder

Die Sepsis ist eine komplexe systemische inflammatorische Wirtsreaktion auf eine zunächst lokal begrenzte Infektion (z. B. Pneumonie, Haut-Weichteilinfektion, Meningitis, Endokarditis, Peritonitis, etc.). Jede Infektion kann grundsätzlich zu einer Sepsis führen. Entsprechend der zugrundeliegenden Infektion können zunächst unterschiedliche für die lokale Infektion typische Krankheitssymptome im Vordergrund stehen. Frühe Zeichen einer Sepsis können sein: Verwirrtheit, hohes Fieber, beschleunigte Atmung, beschleunigter Herzschlag und erniedrigter Blutdruck. Diese Zeichen sind sensitiv, jedoch wenig spezifisch, d. h. sie finden sich auch bei einer Vielzahl von Patienten mit anderen Erkrankungen und erschweren die Diagnose.

Zielorgan(e) und Immunreaktion

Bakterien, Pilze oder Viren bewirken über die Aktivierung von Rezeptoren der angeborenen Immunität eine ausgedehnte Immunantwort. Aktivierte neutrophile Granulozyten und Makrophagen produzieren und reagieren auf eine Vielzahl von Zytokinen, Chemokinen, Komplementfaktoren, Gerinnungsfaktoren und andere Mediatoren. Durch Aktivierung immunkompetenter Zellen kommt es zur Ausschüttung der primären Inflammediatoren Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-alpha) und Interleukin-1 (IL-1). Diese proinflammatorischen Stimuli bewirken die Freisetzung sekundärer Mediatoren wie z. B. Lipide und reaktive Sauerstoffradikale, welche die Entzündungsreaktion weiter verstärken. Neben der Hyperinflammation kommt es auch zu einer antiinflammatorischen Reaktion. Dies geschieht durch die Bildung antiinflammatorischer Substanzen (z. B. lösliche TNF-alpha-Rezeptoren, IL-1 Rezeptorantagonisten, IL-4, IL-10) sowie durch programmierten Zelltod (Apoptose) immunkompetenter Zellen. Initial dominiert eine proinflammatorische Reaktion, in den späten Stadien der Sepsis antiinflammatorische Mechanismen bis hin zur Immunanalyse. Unklar ist, welche Auswirkungen das Zusammenspiel pro- und antiinflammatorischer Mechanismen auf den klinischen Verlauf hat.

Pathophysiologie/Molekulare Basis der Organschäden

Risikofaktor für das Entstehen von Organdysfunktionen bei Sepsis ist neben einer inadäquaten Gewebepfusion oder Gewebeoxygenierung die systemische Inflammation (SIRS). All dieses bewirkt zahlreiche Veränderungen im zellulären Stoffwechsel immunkompetenter und parenchymatöser Zellen: Induktion von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren und Metaboliten (NO, Neopterin), Bildung von oxidativen Radikalen und Induktion der Apoptose. Diese können die Funktionsstörungen oder Schädigungen der Organsysteme erklären.

Diagnostische Maßnahmen

Bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis bzw. eines oder mehrerer der folgenden Kriterien: Fieber, Schüttelfrost, Hypothermie, Leukozytose, Linksverschiebung im Differenzialblutbild, Erhöhung von PCT oder C-reaktivem Protein bzw. einer Neutropenie wird empfohlen, Blutkulturen (2–3 Pärchen) schnellstmöglich vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie, bei Patienten unter vorbestehender antimikrobieller Therapie unmittelbar vor der nächsten Gabe abzunehmen.

Prokälzitonin (PCT) hat eine höhere diagnostische Präzision als C-reaktives Protein und ist nach dem infektiösen Stimulus früher nachweisbar. Die frühzeitige Bestimmung von PCT im Serum wird zum Ausschluss bzw. zur Sicherung der Diagnose einer schweren Sepsis empfohlen.

Eine Erregeridentifizierung mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) wie Multiplex-PCR und Breitband-PCR wird gegenwärtig in klinischen Studien untersucht.

Therapie und Prävention

Prävention

Schulungsprogramme und Präventionsprotokolle werden empfohlen, da diese nachweislich die Rate an ventilatorassoziierten Pneumonien, katheterassoziierten Bakteriämien und Harnwegsinfektionen reduzieren. Bei postoperativen Patienten können eine frühe enterale Ernährung, in bestimmten Patientengruppen auch eine Immunnutrition, eine enge Blutzuckerkontrolle mittels intensivierter Insulintherapie oder selektive Darmdekontamination oder orale Dekontamination die Inzidenz der Sepsis reduzieren helfen.

Kausale Therapie

Die vollständige Sanierung der septischen Infektionsquelle ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung der schweren Sepsis. Unzureichende Fokussanierung ist mit einer erhöhten Letalität vergesellschaftet. Eine operative Fokussanierung kann durch Entfernung von Implantaten, Inzision bzw. CT-gestützte Drainage von Abszessen, Wunderöffnung und Nekrektomie, Amputation und Fasziotomie, durch Peritoneallavage, Drainage oder Enterostomie erfolgen.

Eine frühzeitige intravenös verabreichte kalkulierte, am individuellen Risikoprofil des Patienten und der Stations-spezifischen mikrobiologischen Resistenzmuster ausgerichtete antimikrobielle Therapie mit einem Pseudomonas-wirksamen Antibiotikum > 1 h nach Diagnosestellung reduziert die Letalität bei Patienten mit Sepsis. Die antimikrobielle Therapie ist alle 48–72 h anhand klinischer und mikrobiologischer Kriterien neu zu evaluieren um das antimikrobielle Spektrum zu verengen und damit das Risiko von Resistenzen zu verringern.

Die Dauer der antimikrobiellen Therapie ist nach der

klinischen Reaktion auszurichten. Eine Therapiedauer länger als 7–10 Tage ist meist nicht erforderlich

Supportive Therapie

Hämodynamische Stabilisierung: Ziel ist das Erreichen eines adäquaten zellulären O₂-Angebotes. Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring wird empfohlen. Bei Hypovolämie sollten initial 500–1000 ml Kristalloide oder 300–500 ml Kolloide über 30 min verabreicht werden. In der Regel ist der Volumenbedarf von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock initial sehr hoch, sodass wiederholte Volumengaben und Erythrozytenkonzentrate bei Hb < 10 mg/dl erforderlich sind. Folgendes Bündel von hämodynamischen Zielkriterien wird empfohlen: zentralvenöser Druck (ZVD) ≥ 8 bzw. ≥ 12 mm Hg unter mechanischer Beatmung, MAP ≥ 65 mm Hg, Diurese ≥ 0,5 ml/kg KG/h, zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂) ≥ 70 %, Laktat ≤ 1,5 mmol/l bzw. Abfall des Laktats. Besteht trotz Volumentherapie weiterhin ein eingeschränktes Herzzeitvolumen/ScvO₂ < 70 %, wird die Gabe von Dobutamin empfohlen. alternativ kann Adrenalin, Phosphodiesterasehemmer oder Levosimendan erwogen werden. Ist trotz Volumentherapie kein MAP > 65 mm Hg zu erzielen bzw. die Organperfusion aufrechtzuerhalten, wird die Gabe von Noradrenalin empfohlen.

Nierenversagen (ANV): Im Rahmen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks ist ein kontinuierliches, veno-venöses Nierenersatzverfahren zu empfehlen. Bei nicht ausreichender Diurese oder Beginn eines Nierenersatzes wird nicht empfohlen, Diuretika weiter zu verabreichen.

Beatmung: Bei akutem Lungenversagen wird ein Atemzugvolumen von 6 ml/kg Standardkörpergewicht, ein Plateaudruck von < 30 cmH₂O und ein positiv endexpiratorischer Druck eingestellt, um die oximetrische Sauerstoffsättigung über 90 % und den pH-Wert > 7,2 zu halten.

Zusätzlich werden eine Thromboseprophylaxe und eine künstliche Ernährung nach der Substrattoleranz empfohlen. Die enterale Ernährung ist die bevorzugte Form der Ernährung.

Adjunktive Therapie: Zusätzlich zur kausalen und supportiven Therapie der Sepsis kann die Gabe von Glukokortikosteroiden bei therapiefraktärem septischem Schock, von intravenösem Insulin zur Senkung des Glukosespiegels < 150 mg/dl, von rekombinantem aktiviertem Protein C bei hohem Sterberisiko und von IgM-angereicherten Immunglobulinen (ivIgGAM) und Selen erwogen werden.

Schlüsselliteratur

1. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL (2008) International Surviving Sepsis Campaign

Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 Crit Care Med 36(1):296–327. Erratum in: Crit Care Med 36:1394–1396

- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC (2010) The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis Intensive Care Med 36:222–231
- Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, Gerlach H, Gründling M, Kreyman G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stüber F, Weiler N, Welte T, Werdan K (2006) Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI); Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG). Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis: 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Internist (Berl) 47:356, 358–360, 362–368

Wichtige Webseiten und Links

- <http://www.sepsis-gesellschaft.de/>
- <http://www.egms.de/static/de/journals/gms/2010-8/000103.shtml>
- <http://www.esicm.org/Data/ModuleGestionDeContenu/Pages/Genereres/05-research/0A-research/surviving-sepsis-campaign/95.asp>
- <http://www.survivingsepsis.com/>
- <http://www.sepsisforum.org/>
- <http://www.survivesepsis.org/>
- <http://www.nrz-hygiene.de/>

Serratia

UWE ULLMANN

Erreger

Erregerspezies

Serratia marcescens

Taxonomie

Familie: Enterobacteriaceae; Gattung: Serratia; Spezies: *Serratia (S.) marcescens*, *S. liquefaciens*, *S. vicaria* u. a.

Medizinisch bedeutsam: *S. marcescens* und *S. liquefaciens*

Historie

S. marcescens bildet bei Bebrütung bei Temperaturen unter 30 °C ein rotes Pigment (Prodigiosin). Die Geschichte dieses Bakteriums geht bis in das 6. Jahrhundert v. Chr. zurück, als Pythagoras die blutrote Verfärbung beschrieb, die manchmal an Lebensmitteln festzustellen war. 322 v. Chr. zeigten Soldaten während der Belagerung der Stadt Tyrus in Phönizien Alexander des Großen blutartige Flecken auf ihrem Brot. Mazedonische Seher deuteten dies als Zeichen dafür, dass in Tyrus bald Blut fließen werde und Alexander den Sieg davontragen würde. Später wurde die „blutige Hostie“ ein Teil christlicher Tradition, da Kommunionbrot häufig mit Blutstropfen befleckt war. Eine Deutung dieses „Wunders“ war, dass ungläubige Juden das Brot mit ihren Messern verletzt hatten, woraufhin viele von ihnen verfolgt und auch umgebracht wurden. Im Jahre 1819 erkannte der junge italienische Apotheker Bartholomaeo Bizio als erster den wahren Grund für das blutige Brot, indem er nachwies, dass die rote Färbung ein von einer „Mikrobe“ erzeugtes Pigment war. Er benannte „die Mikrobe“ nach dem italienischen Physikers Serafino Serrati und fügte das lateinische Wort „marcescens“ hinzu für „verfallend“, da das Pigment unter Lichteinfluss schnell zerfällt.

Morphologie

Gramnegative Stäbchenbakterien mit abgerundeten Enden. Beweglich durch peritriche Begeißelung.

Genom

Genom von *S. marcescens* ist vollständig sequenziert, siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov.

Vermehrung

Wachstum innerhalb von 24 Stunden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Möglicherweise die Exoenzyme, Proteinasen, Lipase und Desoxyribonuklease, Endotoxin.

Erkrankungen

1. Lokale Prozesse

Atemwegsinfektion bei beatmeten Patienten, Harnwegsinfektionen bei hospitalisierten Patienten, Wundinfektionen, Endokarditis und Osteomyelitis vor allem bei Heroinabhängigen, Peritonitis, Katheterinfektionen.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Symptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Pathophysiologie

Nicht bekannt.

Immunantwort

Siehe fakultativ pathogene *E. coli* (► *Escherichia coli*)

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

2. Generalisierte Erkrankungen

Durch Übertritt in die Blutbahn kann es zur Sepsis kommen, zur septischen Arthritis und Endokarditis.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Fieber, Gelenkschmerzen.

Symptome

Fieber, Gelenkschmerzen.

Pathophysiologie

Nicht bekannt.

Immunantwort

Nicht bekannt.

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

► Enterobacter

Diagnostische Verfahren

Kulturelle Anzüchtung: s. fakultativ pathogene *E. coli* (► *Escherichia coli*).

- Prodigiosinproduktion am besten auf Pepton-Glycerolagar bei 20–35 °C (wasserunlösliches rotes Pigment),
- *Serratia* unterscheidet sich von allen anderen Enterobakterien durch die Produktion von DNase, Gelatinase und Lipase.

Serologische Differenzierung: Bis heute werden 21 O- und 25 H-Antigene unterschieden.

Befund / Interpretation

Erregernachweis ausschlaggebend.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Die Therapie sollte nach Antibiotogramm erfolgen. Wirksam sind häufig Cefotaxim, Carbapeneme, Chinolone und Aminoglykoside.

Resistenz

Häufig Multiresistenz gegenüber Antibiotika durch

induzierbare und konstitutive Breitspektrum-Betalaktamasen.

Epidemiologie**Verbreitung**

Im Gegensatz zu anderen Enterobacteriaceen kolonisiert *Serratia* nicht oder nur selten den Gastrointestinaltrakt des Menschen. Dagegen ist der Atem- und Harnwegstrakt von hospitalisierten Patienten häufig kolonisiert. Bei Neugeborenen kann der Gastrointestinaltrakt ein wichtiges Reservoir für Kreuzkontaminationen darstellen. Wie bei anderen fakultativ pathogenen Bakterien wird *Serratia* im Krankenhaus durch Hand-zu-Hand-Übertragung des Personals in horizontaler Transmission verbreitet.

Die hohe Widerstandskraft gegenüber Austrocknung und Wärme begünstigt die Ausbreitung von *S. marcescens* im Krankenhausmilieu.

Wirtsbereich / Reservoir

Serratia-Arten kommen in der Umwelt häufig vor. Sie werden im Wasser/Abwasser nachgewiesen, im Boden, auf Pflanzen und sind auch bei Insekten weit verbreitet.

Risikogruppen

Für *Serratia*-Infektionen empfänglich sind Drogenabhängige, immunsupprimierte und onkologische Patienten, typischer Erreger von krankenhauserworbenen Infektionen.

Transmission / Vektoren

S. marcescens und *S. liquefaciens* werden durch direkten Kontakt (über die Hände) oder indirekt auch über Gegenstände und Lebensmittel übertragen.

Prävention / Impfstoffe

Siehe fakultativ pathogene *E. coli* (► *Escherichia coli*)

Meldepflicht

§ 23 IfSG Abs. 1: Multiresistenz ist zu dokumentieren.

Weiterführende Informationen**Web-Adressen**

- www.cdc.gov/

Schlüsselliteratur

1. Blaser MJ, Smith Ph D, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL (eds) (1995) *Infections of the Gastrointestinal Tract*. Raven Press, New York
2. Hahn H, SHE Kaufmann, Th F Schulz, S Suerbaum (Hrsg) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 6. Aufl. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2009
3. Kist M, Bockemühl J, Aleksic S, Altwegg M, Autenrieth IB, Bär W, Beutin L, Gerten B, Heintschel von Heinegg E, Karch H, Lehmacher A, Mehnert F, Sonnenborn U, Tschäpe H, v. Eichel-Streiber Chr (2000) *Infektionen des Darms: MiQ 9*. Urban und Fischer, München, Jena
4. Konemann EW, Allen HD, Janda WM, Schreckenberger

PC, Winn WC (eds) (1997) Diagnostic Microbiology, 5th edn. Lippincott, Philadelphia, New York

Serumhepatitis

- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)

Sexuell übertragbare Erkrankungen, sexually transmitted diseases (STD)

- ▶ Chlamydia
- ▶ Haemophilus ducreyi
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)
- ▶ Humane Papillomviren (HPV)
- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)
- ▶ Mycoplasma hominis
- ▶ Neisseria gonorrhoeae
- ▶ Treponemen
- ▶ Trichomonas vaginalis
- ▶ Ureaplasma urealyticum

Shewanella

INGO FENGLER

Erreger

Synonym(e)

Veraltete Bezeichnungen der Typspezies *Shewanella putrefaciens* sind *Alteromonas putrefaciens*, *Achromobacter putrefaciens*, *Pseudomonas putrefaciens* und CDC group Ib.

Erregerspezies

Humanpathogene Relevanz besitzen primär die Spezies *S. putrefaciens* und *S. algae*. Bei mehr als 80% der humanen Isolate handelt es sich um *S. algae*. Aufgrund von Schwierigkeiten bei der biochemischen Differenzierung der beiden Spezies wurden und werden viele *S. algae*-Isolate fälschlicherweise als *S. putrefaciens* klassifiziert ▶ Diagnostische Verfahren.

Taxonomie

Familie *Shewanellaceae*, Gattung *Shewanella*; Typspezies der Gattung ist *Shewanella putrefaciens*.

Historie

In Anerkennung der Arbeiten von James Shewan über fischpathogene Bakterienisolate wurde die Gattung mit dem Namen *Shewanella* belegt. Die Spezies wurde erstmals 1931 von Derby und Hammer als *Achromobacter putrefaciens* beschrieben. 1941 schlugen Long und Hammer vor, die Spezies unter dem Namen *Pseudomonas putrefaciens* in das Genus *Pseudomonas* zu transferieren. Unter anderem wurde aufgrund der Studienergebnisse von Riley et al. 1972 vorgeschlagen,

eine Unterteilung basierend auf der Salztoleranz, Wachstumstemperaturen und der saccharolytischen Aktivität in zwei Biovare vorzunehmen, wobei vor allem dem halophilen Biovar 2 humanpathogene Relevanz zukommt. Nach dem Vorschlag von Lee wurde die Spezies 1977 in *Alteromonas putrefaciens* umbenannt. Angeregt durch molekularbiologische Untersuchungsergebnisse schlugen MacDonell und Colwell 1985 vor, diese Spezies als *Shewanella putrefaciens* zu bezeichnen und die Gattung *Shewanella* in die Familie *Vibrionaceae* einzugliedern. Im Jahre 1990 wurden von Simidu et. al. die neue humanpathogene Spezies *S. algae* beschrieben. Die Schreibweise jenes Namens wurde 1997 von Trüper und De'Clari in *Shewanella algae* korrigiert. Aufgrund der Ergebnisse molekular-genetischer Untersuchungen von Ivanova et al. 2004 wurde die Gattung *Shewanella* einer eigenen Familie der *Shewanellaceae* zugeordnet.

Morphologie

Shewanellen sind bewegliche, gerade oder auch leicht gebogene gramnegative Stäbchen mit einer polaren Geißel. Sie sind mikroskopisch nicht von Vibrionen, Aeromonaden oder Plesiomonaden zu unterscheiden. Auf Blutagar bilden humanpathogene *Shewanella* spp. Kolonien mit bräunlich gelbem bis aprikotfarbenem wasserlöslichem Pigment (*S. algae* mit Hämolyse); sie wachsen auch auf MacConkey-Agar. Shewanellen sind die einzigen Nonfermenter, die eine H₂S-Bildung zeigen, sie wachsen daher z. B. auf Triple-Sugar-Iron-Agar (TSI) als schwarze Kolonien.

Genom

Das Genom des Erregers ist vollständig sequenziert, siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov.

Vermehrung

Wachstum innerhalb von 2 bis 3 Tagen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die pathogene Bedeutung von Shewanellen ist noch nicht vollständig geklärt.

Pathogenitätsstudien lieferten z. T. sehr unterschiedliche Ergebnisse. In einer Studie von Khashe und Janda aus dem Jahr 1998 schien *S. algae* eine höhere Pathogenität als *S. putrefaciens* zu besitzen. Es wurde daher spekuliert, dass die hämolytische Aktivität von *S. algae* ein möglicher Virulenzfaktor sein könnte. Weiterhin konnte bei *S. algae* eine Toleranz gegenüber Gallensalzen sowie die Produktion von extrazellulären Virulenzfaktoren wie Siderophoren und anderen Exoenzymen nachgewiesen werden.

Erkrankung

Ein spezifisches Erkrankungsbild wird von ihnen nicht hervorgerufen. In den meisten Fällen verursachen sie Haut- und Weichteilinfektionen, in Dänemark wurden eine Reihe von durch Shewanellen her-

vorgerufene Infektionen des Ohres beschrieben. Sie lassen sich auch gelegentlich als Bestandteil von Mischinfektionen isolieren. Mit Shewanellen assoziierte Fälle von Bronchitis, Pneumonie (vorwiegend bei untergewichtigen Neugeborenen), Osteomyelitis, Urethritis, Peritonitis, Empyemen sowie Sepsis sind beschrieben.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Symptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Pathophysiologie

Nicht bekannt.

Immunantwort

Nicht bekannt.

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Bei systemischen Infektionen Blutkulturen, bei lokalen Prozessen geeignetes Untersuchungsmaterial aus der entsprechenden Region (z. B. Abstriche, Punktate, BAL, Sputum, Liquor usw.). Shewanellen sind relativ unempfindlich gegenüber äußeren Einflüssen. Es können daher Nativmaterial oder auch Abstriche in gebräuchlichen Transportmedien (z. B. Port-A-Cul, Fa. Becton Dickinson) zur weiteren Untersuchung an das mikrobiologische Labor versandt werden.

Diagnostische Verfahren

Kulturelle Anzucht mit biochemischer Identifizierung und Resistenztestung. Humanpathogene Shewanellen imponieren kolonimorphologisch aufgrund ihrer charakteristischen Pigmentbildung (s. o.). Sie lassen sich durch ihre H₂S-Bildung von anderen Nonfermentern und durch die positive Oxidase-Reaktion von *Enterobacteriaceae* abgrenzen.

Fertig konfektionierte biochemische Identifikationssysteme können häufig nicht zwischen *S. algae* und *S. putrefaciens* differenzieren. Die entsprechenden Identifikationssysteme enthalten nur *S. putrefaciens* in ihrer Datenbasis und identifizieren daher *S.-algae*-Isolate fälschlich als *S. putrefaciens*. Der Einsatz weiterer Tests zur eindeutigen Differenzierung ist daher erforderlich. *S. algae* lässt sich von *S. putrefaciens* durch seine Fähigkeit in 6,5 %iger NaCl-Lösung bei 42 °C zu wachsen sowie durch den Nachweis einer Hämolyse auf Schafblut-Agar differenzieren. Weiterhin säuert *S. algae* nur Ribose (gelegentlich auch Glukose und Fructose), während *S. putrefaciens* Maltose und Glukose (gelegentlich auch Arabinose und Sucrose) säuert.

Befund / Interpretation

Der kulturelle Nachweis in Verbindung mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik spricht für eine Infektion mit dem Erreger.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

In Abhängigkeit von der Erkrankung ggf. systemische Antibiose, wenn möglich unter Berücksichtigung des Antibiotogramms.

Resistenz

Shewanellen sind resistent gegen Penicilline und Basisecephalosporinen, aber empfindlich gegenüber den meisten Cephalosporinen der 2. und 3. Generation sowie gegenüber Piperacillin. Es besteht meistens eine Empfindlichkeit gegenüber Aminoglykosiden, Chloramphenicol, und Ciprofloxacin. Aus Südafrika wurde von Imipenem resistenten Isolaten berichtet.

Epidemiologie

Verbreitung

Shewanella ist in der Umwelt weit verbreitet. *Shewanella* spp. lassen sich weltweit aus Gewässern, Pflanzen, Boden und von Tieren isolieren. Einige der in den letzten Jahren neu beschriebenen Arten stammen aus verschiedenen Meeren und dort teilweise aus tieferen Regionen. So wurde beispielsweise bei *Shewanella violacea* eine Barophilie beobachtet.

Den meisten Infektionen geht ein Kontakt mit Meereswasser voraus. Die Häufigkeit der Infektionen korreliert mit dem Salzgehalt und der Temperatur des Wassers. Infektionen können daher ganzjährig in wärmeren Regionen auftreten, in den Ländern mit gemäßigten Temperaturen werden sie vor allem in den Sommermonaten beobachtet.

Wirtsbereich / Reservoir

Bei den bisher bekannten humanpathogenen Spezies gibt es offenbar keine spezifischen Wirte. Bei *Shewanella amazonensis* wird eine Assoziation zu Muscheln (insbesondere Muschelschlamm) vermutet; *S. pealeana* wird zur mikrobiellen Besiedlung von Tintenfischdrüsen gerechnet.

Risikogruppen

Patienten mit Hautläsionen haben ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Kontakt mit Meereswasser. Mit hepatobiliären Erkrankungen und Malignomen assoziierte primäre Bakteriämien sind beschrieben. Weiterhin wurden aus Südafrika Fälle von pädiatrischen Bakteriämien bei untergewichtigen Neugeborenen berichtet.

Meldepflicht

Dem Gesundheitsamt ist unverzüglich das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird, als Ausbruch nichtnamentlich zu mel-

den. Die Meldung nach Satz 1 hat gemäß § 8 Abs. 1 Nr. 1, 3 und 5, § 10 Abs. 1 Satz 3, Abs. 3 und 4 Satz 3 zu erfolgen.

Weiterführende Informationen

Web-Adressen

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/>

Schlüsselliteratur

1. Holt HM, Gahrn-Hansen B, Bruun B (2005) Shewanella algae and Shewanella putrefaciens: clinical and microbiological characteristics. Clin Microbiol Infect 11:347–352
2. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Hollis DG (2007) Acinetobacter, Achromobacter, Chryseobacterium, Moraxella, and Other Nonfermentative Gram-Negative Rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology, 9th edition, Volume 1, ASM Press, Washington D.C.
3. Steinberg JP, Burd EM (2010) Other Gram-Negative and Gram-Variable Bacilli. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Mandell, Douglas and Benett's: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition, Volume 2, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia
4. Tammer I, Clarici A, Thies F, König B, König W (2009) Nonfermenter: Pseudomonas spp. und verwandte Spezies. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (eds) Mikrobiologische Diagnostik, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Shigella

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger

Synonym(e)

Keine gültigen.

Erregerspezies

Shigella

Taxonomie

Familie: Enterobacteriaceae

Gattung: Shigella mit den Spezies *Sh. dysenteriae* (Gruppe A), *Sh. flexneri* (Gruppe B), *Sh. boydii* (Gruppe C), *Sh. sonnei* (Gruppe D). Die Verwandtschaft der Shigellen mit *Escherichia coli* ist sehr eng. Unter Berücksichtigung der heutigen taxonomischen Prinzipien müssten sie mit diesen in einer Spezies vereinigt werden; die Trennung wird nur aus seuchenhygienischen Gründen aufrechterhalten.

Historie

Die Entdeckung wird dem japanischen Bakteriologen Kiyoshi Shiga (1898) zugeschrieben, obwohl wahrscheinlich schon Chantemesse und Widal 1888 in Frankreich bzw. Ogata 1892 in Japan die Erreger erfolgreich angezüchtet haben. Der Erstbeschreibung folgten zahlreiche widersprüchliche Publikationen; erst 1954 wurde das heutige Schema der vier Spezies aufgestellt.

Morphologie

Gramnegative, kapsellose, nicht Sporenbildende Stäbchenbakterien von 2–6 µm Länge und 1,1–1,5 µm Breite.

Genom

Das Genom von Shigellen hat mit etwa 4×10^6 bp große Ähnlichkeit mit dem von *E. coli*. Die Gesamtgenome von *Sh. dysenteriae*, *Sh. flexneri*, *Sh. boydii* und *Sh. sonnei* sind sequenziert. (siehe <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

Vermehrung

Nach der Infektion zunächst Vermehrung der Erreger im Dünndarm bis zu 10^7 – 10^9 Keime/ml Darminhalt. Innerhalb weniger Tage erfolgt die Kolonisierung des Dickdarms mit Invasion und Ausbreitung der Shigellen in den Kolon-Enterozyten.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

- Zytotoxinbildung bei *Sh. dysenteriae* Serovar 1 (Shiga-Toxin). Nahezu identisch mit Shiga-Toxin 1 (Verotoxin 1) bei enterohämorrhagischen *E. coli* (EHEC – ► *Escherichia coli*).
- Auf dem Virulenzplasmid (120–140 MDa) kodierte Fähigkeit zur Bildung von sekretorischem Shigella-Enterotoxin 2 (ShET2); bei *Sh. flexneri* zusätzlich chromosomal kodiertes ShET1.
- Plasmid- (invasion plasmid antigens, Ipa; intercellular spread proteins, Ics) und chromosomal kodierte Fähigkeit (verschiedene Regulatorgene) zur Invasion in Epithelzellen.
- Kurzzeitige Säuretoleranz (ca. pH 2,5) mit Überstehen der Magensaftwirkung; daher geringe Infektionsdosis (10–200 Keime).

Erkrankung

Shigellen-Dysenterie

Synonym(e)

Ruhr (Shigellen-Ruhr).

Inkubationszeit

1–4 Tage.

Leitsymptome

Wässriger Durchfall, Erbrechen, kolikartige Unterbauchschmerzen.

Symptome

Krankheitsbeginn mit Bauchschmerzen, leichtem Fieber, wässrigem Durchfall und Erbrechen. Nach 1–2 Tagen häufiger schmerzhafter Stuhldrang mit Entleerung kleiner Mengen blutig-schleimigen Stuhls mit schweren kolikartigen Unterbauchschmerzen. Schweres Krankheitsgefühl. Bildung von Mikroabszessen in der Kolonschleimhaut, die zu größeren Ulzerationen konfluieren können. Die Infektion bleibt auf den Darm beschränkt; eine Generalisation der Erreger auf

dem Blutweg ist extrem selten. Der geschilderte schwere Verlauf ist typisch für Infektionen mit *Sh. dysenteriae*, die (ebenso wie *Sh. boydii*) weltweit in tropischen und subtropischen Ländern vorkommen. In Mitteleuropa herrschen *Sh. flexneri* und *Sh. sonnei* vor, die in der Regel zu leichteren klinischen Verläufen und bei Kindern oft nur zur wässrigen Diarrhoe mit Bauchschmerzen führen. Unbehandelt dauert die Krankheit zwischen 1 Tag und 1 Monat mit einer Durchschnittsdauer von ca. 7 Tagen.

Pathophysiologie

Sh. dysenteriae Serovar 1 bildet ein Zytotoxin (Shiga-Toxin), das mit dem Shiga-Toxin 1 (Verotoxin 1) enterohämorrhagischer *E. coli* (EHEC) nahezu identisch ist und als extraintestinale Komplikation zum hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) führen kann. Als Folge einer Shigella-Infektion kann es weiterhin zur Infektarthritis bis hin zum kompletten Reiter-Syndrom kommen.

Immunantwort

Vorübergehend schützende humorale Immunantwort, vor allem durch intestinales sekretorisches IgA. Serumantikörper unregelmäßig und protektiv, wahrscheinlich ohne Bedeutung.

Differenzialdiagnose

Andere Durchfallerkrankungen infektiöser Genese, vor allem Infektionen mit enteropathogenen *Campylobacter* spp., Salmonellen, enteroinvasiven und enterohämorrhagischen *E. coli* und *Clostridium difficile*. Weiterhin Amöbenruhr und akute Schübe chronisch entzündlicher Darmkrankheiten (Colitis ulcerosa).

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Möglichst frischer Stuhl (nicht Rektalabstrich).

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Gramnegative Stäbchenbakterien von 2–6 µm Länge und 1,1–1,5 µm Breite. Im Stuhl akut Erkrankter lassen sich insbesondere in Schleimflocken mittels Methyleneblaufärbung massenhaft fäkale Leukozyten nachweisen (Feuchtpräparat).

Kulturelle Anzüchtung: Erfolgt am besten aus möglichst frischem Stuhl (nicht Rektalabstrich) durch Direktkultur auf MacConkey-, Xylose-Lysin-Desoxycholat-, Salmonella-Shigella-, Desoxycholat-Citrat-Agar oder vergleichbaren Nährböden bei 37 °C. Kein Wachstum auf Brillantgrün-Phenolrot- oder Bismut-sulfit-Agar. Ein spezifisches Anreicherungsmedium steht nicht zur Verfügung; Anreicherung in Peptonbouillon mit Novobiocinzusatz, Gramnegative Broth (Hajna) oder Selenitbouillon bei 37 °C nicht über 6 h(!) kann versucht werden. Bei Verdacht auf Shigellose oder Umgebungsuntersuchungen sollte vom Labor für den Versand der Stuhlproben ein Transport-

medium zur Verfügung gestellt werden, z. B. Enterobacteriaceae-Transport- und Anreicherungsmedium nach Hajna, gepufferte Glycerin-Kochsalzlösung, Cary-Blair- oder Stuart-Transportmedium mit reduziertem Agargehalt (0,2 %).

Kulturelle und biochemische Identifizierung: Auf den Selektivnährböden nach 24 h Wachstum flacher, glatter oder beginnend rauer Kolonien von 1–2 mm Durchmesser in der Eigenfarbe des Nährbodens. Objektglasagglutination mit Gruppenserien. Cave: Identische oder verwandte O-Antigene bei *E. coli* können zur falsch-positiven Diagnose führen! Daher grundsätzlich biochemische Überprüfung zur Bestätigung der Diagnose Shigella.

Die Unterscheidung von *E. coli*, insbesondere dem enteroinvasiven Pathotyp (EIEC), kann schwierig sein, die Übergänge zwischen *E. coli* und den Shigella-Spezies sind fließend. Shigellen sind stets unbeweglich und negativ in den Reaktionen Lysin-decarboxylase, Arginindihydrolase und Na-Azetat-Verwertung. Gasbildung aus Glukose wird nur in ganz seltenen Ausnahmen beobachtet.

Serologische Typisierung: Mit Unterscheidung von 13 Serovaren bei *Sh. dysenteriae*, 8 Serovaren bei *Sh. flexneri*, 18 Serovaren bei *Sh. boydii* und 1 Serovar (2 serologische Formen) bei *Sh. sonnei*.

Phagen- und Colicintypisierung: Aufwändig und von begrenztem Wert.

Befund / Interpretation

Erregernachweis und -charakterisierung.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Wie bei allen Durchfallerkrankungen Ersatz von Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten (oral oder parenteral).

Antibiotische Therapie nach Resistenztestung. Prinzipiell geeignet sind Ampicillin, Tetrazyklin, Doxycyclin, Trimethoprim (TMP)/Sulfamethoxazol (SMX), Chinolone. Nach DuPont (2000) können folgende Dosierungen empfohlen werden: Kinder: TMP 10 mg/SMX 50 mg pro kg KG/Tag, in zwei gleiche Dosen aufgeteilt. Erwachsene: TMP 160 mg/SMX 800 mg 2-mal täglich über 3–5 Tage, alternativ Ciprofloxacin (500 mg), Norfloxacin (400 mg) oder Ofloxacin (300 mg) 2-mal täglich über 3–5 Tage.

Keine Motilitätshemmer!

Resistenz

Zunehmende Resistenzentwicklung gegen Antibiotika, insbesondere gegen Tetrazyklin, Ampicillin, Sulfamethoxazol-Trimethoprim und vereinzelt gegen Fluorchinolone vor allem in Südost-Asien, Afrika und Südamerika.

Epidemiologie

Verbreitung

In Deutschland wurden 2009 insgesamt 612 Shigellose-Fälle nach § 3 Bundes-Seuchengesetz gemeldet. Nur *Sh. flexneri* und *Sh. sonnei* sind hier endemisch. Derzeit sind etwa 80 % der in Deutschland diagnostizierten Shigellose-Fälle importiert, darunter praktisch alle Infektionen mit *Sh. dysenteriae* und *Sh. boydii*. Wichtigste Infektionsgebiete für die deutsche Bevölkerung sind derzeit Ägypten, Indien und die Türkei. Die höchste Inzidenz ist im Sommer und Herbst (Urlaubszeit).

Die Ausscheidungsdauer bei Rekonvaleszenten ist in der Regel kurz (1–4 Wochen); im Gegensatz zu den Salmonellen bleibt das Kolon das einzig infizierte Organ. Über Langzeitausscheidung (Monate) wurde nur in Einzelfällen berichtet.

Wirtsbereich / Reservoir

Der Mensch ist das einzige relevante Erregerreservoir. Primaten können ebenfalls erkranken, sind aber natürlicherweise, abgesehen von Einzelbeobachtungen bei wild lebenden Affen in Südafrika, nicht mit Shigellen infiziert.

Risikogruppen

Risikogruppen sind Kleinkinder (in tropischen Ländern auch Säuglinge), alte Menschen und weiterhin resistenzgeminderte (schwere Grundleiden) oder immunsupprimierte Patienten.

Transmission / Vektoren

Shigellen werden überwiegend durch direkten Kontakt von Mensch zu Mensch übertragen (geringe Infektionsdosis). Ausbrüche treten bei engem Personenkontakt auf, z. B. in Familien, Kindertagesstätten, Altenheimen, psychiatrischen Einrichtungen u. a. oder in Lagern in Kriegs- und Katastrophenzeiten. In tropischen Ländern, an Bord von Schiffen oder in militärischen Einrichtungen sind auch Infektionen durch kontaminiertes Wasser oder Lebensmittel beschrieben worden.

Prävention / Impfstoffe

Händehygiene, Lebensmittelhygiene und sauberes (ggf. gechlortes) Trinkwasser sind essentiell. In den Tropen Vorsicht vor unsicherem Trinkwasser und ungekochten Speisen (Salate etc.). Schutzimpfungen stehen nicht zur Verfügung.

Ausbruchmanagement

Da der Mensch der einzige Wirt ist, sind die frühzeitige Diagnose und Behandlung des Patienten sowie Kontrolluntersuchungen der Kontaktpersonen bzw. des Umfelds des Patienten von größter Bedeutung, um Sekundärinfektionen zu verhindern. Schutzimpfungen stehen nicht zur Verfügung.

Meldepflicht

Nach § 6 IfSG im Sinne der „akuten infektiösen Gastroenteritis“, allerdings nur wenn Erkrankte in einem Lebensmittelbetrieb tätig sind oder zwei oder mehr epidemiologisch zusammenhängende Erkrankungen auftreten. Der Nachweis von Shigellen unterliegt allerdings der Labormeldepflicht nach § 7 IfSG.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren

- Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger des RKI, Arbeitsgruppen Hamburg und Wernigerode.
- Arbeitsgruppe Hamburg: Hygiene Institut Hamburg, Abteilung Bakteriologie, Marckmannstr. 129a, 20539 Hamburg. Tel.: (040) 78964–201 oder 215
- Arbeitsgruppe Wernigerode: Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, Burgstr. 37, 38855 Wernigerode, Tel.: (03943) 6790

Web-Adressen

- <http://www.rki.de>

Schlüsselliteratur

1. Altwegg M, Bockemühl J (1997) *Escherichia* and *Shigella*. In: Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 9th edn, vol. 2, chapter 39. Arnold, London
2. Bockemühl J (1992) Enterobacteriaceae. In: Burkhardt F (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik. Thieme Verlag, Stuttgart, S 119–153
3. DuPont HL (2000) *Shigella* species (bacillary dysentery). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, 5. Aufl. Churchill Livingstone, New York-London, S 2363–2369

Shigellen-Dysenterie

- ▶ *Shigella*

Shigellen-Ruhr

- ▶ *Shigella*

Shokwe-Virus

- ▶ Bunyaviren

Shuni-Virus

- ▶ Bunyaviren

Sicca-Syndrom

- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Siebentagefieber

- ▶ Coxiellen

Sindbis-Fieber

- ▶ Alphaviren

Sindbis-Virus

- ▶ Alphaviren

Sin-Nombre-Virus

- ▶ Hantaviren

Sinusitis

- ▶ Arcanobakterium
- ▶ Aspergillus
- ▶ Chlamydia
- ▶ Fusarium
- ▶ Haemophilus influenzae
- ▶ Moraxella catarrhalis
- ▶ Neisseria meningitidis
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Rhinosporidium seeberi
- ▶ Scedosporium
- ▶ Sporothrix schenckii
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Streptococcus pneumoniae
- ▶ Streptococcus pyogenes

Skabies

- ▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

Slow Virus Disease

- ▶ Prione

Snowshoe-Hare-Virus

- ▶ Bunyaviren

Sommergrippe

- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren

Soor

- ▶ Candida

Soorösophagitis

- ▶ Candida

Sparganose

- ▶ Cestoden, seltene Arten

Spondveni-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Sporothrix schenckii

REINHARD KAPPE, DAGMAR RIMEK

Erreger

Erregerspezies

Sporothrix schenckii

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Ophiostomatales; Familie: Ophiostomataceae; Gattung: Sporothrix

Historie

Den ersten Fall einer Sporotrichose berichtete 1898 Schenck (Baltimore, USA) mit sorgfältig beschriebenen klinischem Bild und Isolierung des Pilzes.

Morphologie

Im Wirtsgewebe: Nur sehr wenige, tränen- oder keulenförmige Hefezellen sind mittels Grocott-Methenamin-Silber (GMS)-Färbung nachweisbar.

In der Kultur: Kolonie, Oberfläche glatt und runzelig, schmutzig-weiß; Rückseite grau bis braun-schwarz. Mikroskopisch: Die farblosen Hyphen sind 1–2 µm stark. Die konidiogenen Zellen erheben sich von undifferenzierten Zellen und bilden Gruppen von Konidien auf kleinen zusammengedrängten Dentikeln. Die Konidien sind einzellig und tränen- oder keulenförmig (2,5–5,5 × 1,5–2,5 µm). Zudem werden oft dünn- oder dickwandige, hyaline oder braune Konidien direkt seitlich an den Hyphen gebildet.

Genom

S. schenckii ist ein eukaryonter Organismus, über dessen Genomgröße und Chromosomenzahl noch keine Daten vorliegen. Es sind bisher nur Teile des Genoms sequenziert.

Vermehrung

Temperaturdimorpher Schimmelpilz. Bei 28 °C farblose Myzelien (Hyalohyphomyzet), bei 37 °C entwickelt sich eine multilateral sprossende Hefeform.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Eingeordnet in Risikogruppe 2. Ansonsten keine Daten verfügbar.

Erkrankungen**1. Sporotrichose****Synonym(e)**

Sporothrix-Infektion.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Subkutane Papeln, noduläre Lymphangitis.

Symptome

Erythematöse Papel an der Stelle eines Mikrotraumas, oft an einer Extremität, mit einer Reihe weiterer subkutaner Läsionen entlang der Lymphdrainage des Primäraffektes (noduläre Lymphangitis). Häufig chronisch verlaufend.

Pathophysiologie

Bei Immunkompetenten entstehen nach traumatischer Inokulation lokalisierte Pilzherde.

Immunantwort

Es wird eine spezifische humorale Immunantwort induziert. Bei akuten Sporotrichosen sind spezifische IgM-Antikörper nachweisbar.

Differenzialdiagnose

Verletzungsmykosen durch andere Schimmelpilze, Myzetom, Conidiobolomykose, Hauttuberkulose (Lupus vulgaris), Syphilis Stadium III, Pyoderma gangränosum.

2. Invasive Sporotrichose**Synonym(e)**

Keine.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Fieber, Pneumonie, Gelenkschwellung.

Symptome

Pulmonale Sporotrichose mit Pneumonie, osteoartikuläre Sporotrichose, Bursitis, Endophthalmitis, Meningitis, invasive Sinusitis, hämatogen disseminierte Sporotrichose.

Pathophysiologie

Die invasive Sporotrichose entsteht nach lokaler subkutaner Infektion durch hämatogene Streuung oder nach Inhalation der Sporen primär in der Lunge. Die Schwere des Krankheitsbildes hängt vom Ausmaß der Immunsuppression ab.

Immunantwort

Bei schwer immunsupprimierten Patienten ist zunächst oft keine Immunantwort messbar. Bei chronischen Verläufen und Rekonvaleszenten werden spezifische Antikörper nachweisbar.

Differenzialdiagnose

Infektionen durch andere Erreger.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Hautbiopsie, Gelenkpunktat, Sputum, Blutkultur.

Diagnostische Verfahren

Histopathologie: ► Morphologie. Wegen der geringen Zahl der Erreger müssen viele Präparate und viele Gesichtsfelder durchgemustert werden.

Kultur: Nach Homogenisierung wird das Material auf zwei Sabouraud-Glukose-Agar-Platten ausgestrichen und bei 28 °C und 37 °C drei Wochen inkubiert. Oft wachsen Primärkulturen von klinischem Material nicht bei 37 °C, sondern nur bei 28 °C. Nach wenigen Tagen entstehen feuchte, schmutzig-weiße bis cremefarbene Kolonien, die nach 10–14 Tagen braun oder schwarz werden.

Mikromorphologie: siehe oben.

Serologie: Ein kommerzieller Latexagglutinationstest zum Nachweis von IgM-Antikörpern gegen *S. schenckii* ist verfügbar.

Befund / Interpretation

S. schenckii-Isolate aus Läsionen sind diagnostisch. *S. schenckii* tritt nicht als Labor-Kontaminante auf.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Subkutane Sporotrichose: gutes Ansprechen auf die Behandlung mit Amphotericin B oder Itraconazol. Pulmonale, osteoartikuläre und disseminierte Sporotrichose: initial Amphotericin B, gefolgt von einer langfristigen Erhaltungstherapie mit Itraconazol.

Resistenz

Es wurden Amphotericin B und Itraconazol resistente Stämme beschrieben. Von den Azolen hat Itraconazol die höchste *In-vitro*-Aktivität.

Epidemiologie**Verbreitung**

Die Sporotrichose ist weltweit verbreitet mit vermehr-

tem Vorkommen in bestimmten Regionen, jedoch insgesamt selten.

Wirtsbereich / Reservoir

S. schenckii kommt weltweit in der Natur als Saprophyt auf lebender oder abgestorbener Vegetation, in Tierexkrementen und im Erdboden vor.

Risikogruppen

Patienten mit kutaner Sporotrichose sind im Allgemeinen anderweitig gesunde junge Erwachsene. Gefährdete Berufsgruppen: Gärtner, Landwirte, Floristen. Die übrigen Formen der Sporotrichose betreffen nahezu ausschließlich schwer immunsupprimierte Patienten, z. B. AIDS-Patienten, Diabetiker, Alkoholiker.

Transmission / Vektoren

S. schenckii gelangt im Allgemeinen durch traumatische Implantation in den Körper, d. h. durch Mikroverletzungen (Dornen, Splitter, scharfkantige Gräser, Bisswunden von Nagern, Papageien, Katzen, Hunden, Pferden und Hühnern sowie Insektenstiche), die mit Pflanzenmaterialien, Erde oder Tierexkrementen kontaminiert wurden. Sporen von *S. schenckii* können auch eingeatmet werden und so direkt eine pulmonale Sporotrichose induzieren. Nur äußerst selten wird die Erkrankung von Mensch zu Mensch übertragen: In einem Fall wurde die Wange eines Kindes durch die betroffene Wange der Mutter infiziert. Insgesamt wurden 10 Fälle von Laborinfektionen bekannt.

Prävention / Impfstoffe

Sorgfältige Desinfektion auch kleiner, unauffälliger Wunden.

Ausbruchmanagement

Die Erkrankung ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für die Sporotrichose in Deutschland keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Erreger außereuropäischer Systemmykosen, Robert-Koch-Institut, Mykologie, Fr. Dr. Kathrin Tintelnot, Nordufer 20, 13353 Berlin
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, PO Box 85167, NL-3508 AD Utrecht, The Netherlands. Phone: +31-30-2122600, fax +31-30-2512097, E-Mail: info@cbs.knaw.nl

Web-Adressen

- DoctorFungus Corporation: <http://www.doctorfungus.org/thefungi/Sporothrix.htm>
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, Niederlande: <http://www.cbs.knaw.nl>

Schlüsselliteratur

1. Bustamante B, Campos PE (2001) Endemic sporotrichosis. *Curr Opin Infect Dis* 14:145–149
2. De Hoog GS, Vitale RG (2007) *Bipolaris*, *Exophiala*, *Scedosporium*, *Sporothrix*, and other dematiaceous fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) *Manual of Clinical Microbiology*, vol 2, 9th edn. ASM Press, Washington DC, Chapter 125
3. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) *Atlas of Clinical Fungi*, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, *Sporothrix*, pp 924–927
4. Kappe R, Rimek D (2009) *Hyalohyphomyceten*. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) *Mikrobiologische Diagnostik*, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 673–687

Sporotrichose

- ▶ *Sporothrix schenckii*

Spulwurm

- ▶ *Ascaris lumbricoides*

St.-Louis-Enzephalitis-Virus (SLE-V)

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)

- ▶ *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus

KARSTEN BECKER, GEORG PETERS

Erreger

Synonym(e)

Staphylococcus pyogenes aureus (obsolet).

Erregerspezies

S. aureus

Taxonomie

Gattung: *Staphylococcus* [zur Taxonomie der Gattung ▶ *Staphylococcus* (koagulasenegativ)]

Spezies und Subspezies: *Staphylococcus aureus* wird in zwei Subspezies unterteilt. Da *S. aureus* subsp. *anaerobius* als streng schafadaptierte Unterart keine humanmedizinische Relevanz besitzt, wird im medizinischen Schrifttum verkürzend der Terminus *S. aureus* stellvertretend für die humanpathogene Subspezies *S. aureus* subsp. *aureus* eingesetzt. Weitere koagulasepositive bzw. -variable Spezies bzw. Subspezies (*S. delphini*, *S. hyicus*, *S. intermedius*, *S. lutrae*, *S. pseudintermedius*,

S. schleiferi subsp. *coagulans*) werden als primär tierassozierte Erreger nur selten bis nie aus menschlichem Untersuchungsmaterial isoliert (im Zusammenhang mit Hundebissen: *S. pseudintermedius*/*S. intermedius*).

Historie

1874 beschrieb Th. Billroth kugelförmige Mikroorganismen in Eitermaterialien. R. Koch konnte 1878 die Erregernatur von Staphylokokken nachweisen. Im Jahr 1880 gelang R. Pasteur die Anzucht des Erregers aus klinischem Material. A. Ogston definierte im gleichen Jahr die klinische Bedeutung und gab dem Erreger den Namen. F. J. Rosenbach erarbeitete 1884 eine erste Klassifizierung nach der Pigmentierung und unterteilte die Staphylokokken in *Staphylococcus pyogenes aureus* und *Staphylococcus pyogenes albus*. Allerdings erkannte erst J. v. Darányi (1926) den Zusammenhang zwischen Koagulaseaktivität und pathogener Bedeutung.

Morphologie

Der Erreger erscheint als grampositive, in Haufen gelagerte Kokken.

Genom

S. aureus besitzt einen niedrigen GC-Gehalt von ca. 33 %. 2010 liegen für > 75 *S. aureus*-Stämme Komplettssequenzierungen des Genoms vor bzw. sind in Bearbeitung. Es besteht aus einem zirkulären Chromosom von ungefähr 2,8 Mbp sowie verschiedenen Plasmiden. Die Komplettssequenzierung des Genoms ergab ca. 2.600 proteinkodierende Regionen. Etwa ein Viertel des *S. aureus*-Genoms ist aus variablen Bereichen zusammengesetzt, das mehrheitlich mobile genetische Elemente (Bakteriophagen, Genom- und Pathogenitätsinseln, chromosomale Kassetten, Plasmide und Transposons) umfasst, die horizontal ausgetauscht werden können. Eine Regulation erfolgt über das *agr*-System und weitere Loci (*sarA*, *SarH1*, *rot*, *sae*, 1E3).

Vermehrung

S. aureus subsp. *aureus* wächst fakultativ anaerob. Die Subspezies *S. aureus anaerobius* ist strikt anaerob.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

S. aureus ist ein primär extrazellulärer Erreger, der jedoch auch intrazellulär persistieren kann. Mehr als 40 extrazelluläre bzw. zellwandassoziierte Proteine sind als Virulenzfaktoren für die Adhäsion, die Evasion der Wirtsabwehr und für die Invasion beschrieben. Die aktuellen Genomsequenzierungen ermittelten mehr als weitere 70 Kandidaten.

Als Virulenzfaktoren beschrieben sind u. a.:

- Protein A → Zellwand-Oberflächenprotein, das spezifisch den Fc-Teil dreier IgG-Klassen sowie den von Willebrand-Faktor bindet,
- MSCRAMMs (microbial surface components re-

cognizing adhesive matrix molecules): u. a. Clumping factor (= Fibrinogenrezeptor; ClfA, ClfB), Fibrinogen-, Fibronectin- (FnBPA/B), Elastin- (EBPS), Kollagen (CNA)-bindende Proteine, Polysaccharid-Adhäsine (PIA) zur Anheftung an Wirtszellen und extrazelluläre Matrixproteine (= Adhäsine),

- SERAMs (secretable expanded repertoire adhesive molecules): u. a. Fibrinogen binding protein A (FbpA), Plasmakoagulase (→ Aktivierung von Fibrinmonomeren), Extracellular fibrinogen binding protein (Efb), Extracellular adhesive protein (Eap/Map), Extracellular matrix binding protein (Emp) → Adhäsine mit erweitertem Funktionsrepertoire (z. B. Immunmodulation)
- Teichonsäure → Adhäsion, Aktivierung des Komplementsystems,
- Enzyme: (Metallo-)Proteasen, hitzestabile DNase, Phospholipase C, Hyaluronidase, Staphylokinase, Lipase → u. a. zur schubweisen Ausbreitung des Erregers im infizierten Gewebe,
- porenformende Toxine: α-Toxin (α-Hämolsin) und Bikomponenten-Leukocidine (= synergohymentrope Toxine: γ-Hämolsin, Leukocidin, Pantone-Valentine-Leukocidin (PVL) u. a.) → porenbildende zytotoxische Peptide, die eukaryote Zellen (z. B. Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten) lysieren und zu Gewebnekrosen führen; PVL assoziiert mit nekrotisierender Pneumonie sowie Haut- und Weichteilinfektionen („spider-bite“-ähnlich),
- Exfoliativtoxine: ETA, ETB, ETC (nur bei Pferdeisolaten), ETD → ▶ Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (Erkrankung 2),
- Pyrogene Superantigen-Toxine: Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1 [obsolet: SEF]), Enterotoxine und Enterotoxin-like Toxine (klassisch: SEA, SEB, SEC, SED, SEE; neu: SEG bis SEU) → ▶ Toxic-Shock-Syndrom und Septic Shock-Like-Illness (Erkrankung 3) und ▶ *S. aureus*-Lebensmittelintoxikation (Erkrankung 4),
- „Mikro“-Polysaccharidkapsel → antiphagozytäre Wirkung.

Der Small-Colony-Variant (SCV)-Phänotyp besitzt die Fähigkeit zur intrazellulären Persistenz und wird mit chronisch-persistierenden/-rezidivierenden, oft therapierefraktären Infektionen assoziiert.

Erkrankungen

1. Pyogene, invasive Infektionen

Inkubationszeit

Je nach Lokalisation und Erregereinsaat.

Leitsymptome

Je nach Art, Lokalisation und Schwere der Infektion lokale und/oder systemische Zeichen der Entzündung.

Symptome

S. aureus verursacht pyogene, invasive Infektionen, die unterschieden werden in:

- lokal-oberflächliche Entzündungen wie Folliculitis, Furunkel, Karbunkel, Impetigo contagiosa, Pyodermie und Wundinfektion,
- tiefe Prozesse wie Mastitis, Otitis media, Sinusitis, Parotitis, Dakryozystitis, Hordeolum, Mastoiditis, (sekundäre) Meningitis, Pharyngitis, Pneumonie, Abszess, Cellulitis, Fasziiitis, Pyomyositis, Thrombophlebitis, posttraumatische/-operative Osteomyelitis und Empyem,
- systemische Infektionen wie Nativklappen-Endokarditis, Sepsis und die primär hämatogene Osteomyelitis,
- Fremdkörper-assoziierte Prozesse [▶ *Staphylococcus* (koagulasenegativ)],
- chronisch-persistierende/-rezidivierende Osteomyelitiden, Haut- und Weichteilinfektionen können durch Isolate mit Ausprägung des Small-Colony-Variant (SCV)-Phänotyps verursacht werden. Der SCV-Phänotyp ist auch mit der Kolonisation/Infektion der Lunge von Mukoviszidose-Patienten assoziiert.

Pathophysiologie

Die Art, Schwere und der Verlauf pyogener *S.-aureus*-Infektionen beruht auf dem Zusammenwirken eines umfangreichen Arsenal an spezies- und stammspezifischen Virulenzfaktoren. Wichtige Teilprozesse umfassen die Anheftung (Adhärenz) des Erregers an Wirtszellen und extrazelluläre Matrixproteine, die Invasion in das Wirtsgewebe sowie die Etablierung der Infektion. Hierbei sind Strategien des Erregers zur Phagozytoseabwehr von besonderer Bedeutung.

Immunantwort

Als Antwort auf pyogene *S.-aureus*-Infektionen werden Phagozytoseprozesse im Zusammenwirken mit dem Komplementsystem und spezifischen Antikörpern initiiert. Durch vielfältige Evasionsmechanismen (▶ Pathogenität) erreicht der Erreger, dass durch den Wirt keine Infektionsimmunität gegenüber pyogenen Infektionen ausgebildet wird.

Differenzialdiagnose

Abzugrenzen sind pyogene Infektionen durch andere grampositive (z. B. hämolysierende Streptokokken) und gramnegative Erreger.

2. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)

Synonym(e)

Morbus Ritter von Rittershain, Dermatitis exfoliativa neonatorum Ritter von Rittershain, Staphylo-dermia superficialis bullosa neonatorum et infantum, Pemphigus acutus neonatorum, Pemphigus der Säuglinge, Staphylogenes Lyell-Syndrom (obsolet).

Leitsymptome

Bild der „verbrühten“ Haut, Fieber, intraepidermale Spaltbildung, Epidermolysen, subkorneale Blasenbildung, positives Nikolski-Zeichen.

Symptome

Das SSSS ist durch einen plötzlichen Krankheitsbeginn charakterisiert und setzt mit einem generalisierten Erythem und Fieber ein (erythematöses Stadium). Nach sich anschließender intraepidermaler Spaltbildung kommt es zu einer großflächigen Epidermolysen mit subkornealer Blasenbildung (epidermolytisches Stadium). Klinisch imponiert das Bild der „verbrühten“ Haut. Im regenerativen Stadium verkrusten die befallenen Hautareale und es erscheinen die neu gebildeten oberen Epidermisanteile. Komplikationen sind durch Volumenmangelsymptomatik bis hin zum Schock gekennzeichnet. Ein generalisiertes SSSS findet sich bei immunsupprimierten Erwachsenen. Bei lokal begrenzter Toxinproduktion und/oder bei Verhinderung einer Toxingeneralisation durch bereits vorhandene spezifische Antikörper kann eine lokalisierte Verlaufsform des SSSS (Pemphigus neonatorum) auftreten.

Pathophysiologie

Das SSSS wird durch Exfoliativtoxine (ETA, ETB) verursacht, deren spezifische Wirkung auf einer Zelldesintegration beruht. Diese führt zu einer intraepidermalen Spaltbildung mit nachfolgendem Ödem. Als Zielstruktur dient Desmoglein 1, ein desmosomales Cadherin. Die Erkrankung verläuft adäquat therapiert mit geringer Mortalität. Eine Ausnahme bildet das generalisierte SSSS, das bei immunsupprimierten Erwachsenen auftritt und eine hohe Letalität (bis zu 50 %) aufweist.

Immunantwort

Ein protektiver spezifischer Antikörperschutz kann ausgebildet werden.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist die Epidermolysis acuta toxica (auch Necrolysis acuta toxica, medikamentöses Lyell-Syndrom) abzugrenzen, die eine schwere Form des Arzneimittel-exanthems darstellt. Letztere ist histologisch durch eine subepidermale Spaltbildung definiert. Weiterhin sind andere, nicht staphylogene Dermatitiden zu berücksichtigen.

3. Toxic Shock Syndrome (TSS) und Septic Shock-Like-Illness

Inkubationszeit

Die mittlere Inkubationszeit beträgt ca. 2 Tage.

Leitsymptome

Fieber, Hypotonie, Exanthem, Desquamation, Multiorganversagen.

Symptome

Das TSS stellt eine toxische Multiorganerkrankung dar mit den obligaten Leitsymptomen hohes Fieber ($> 38,9\text{ }^{\circ}\text{C}$), hypotone Kreislaufdysregulation bis hin zum Schock sowie Exanthem in der Akutphase, gefolgt von großblammellöser Desquamation (Palmar- bzw. Plantarflächen der Hände und Füße) in der Rekonvaleszenzphase (nach ca. 1–2 Wochen). Das Exanthem erscheint scarlatiniform bis hin zur diffus-makulären Erythrodermie. Obligat ist die Beeinträchtigung mindestens dreier weiterer Organsysteme (Multiorganversagen) mit Komplikationen wie: Herzkreislauf-Versagen, respiratorische Insuffizienz, Niereninsuffizienz und Verbrauchskoagulopathie. Überwiegend ist das TSS menstruationsassoziiert und erscheint ohne klinisch apparenten Infektionsherd.

Bedingt durch die Superantigen-Wirkung sind auch Staphylokokken-Enterotoxine (insbesondere SEB) in der Lage, TSS-ähnliche Erkrankungsbilder (Septic Shock-Like-Illness).

Pathophysiologie

TSST-1 löst eine Dysregulation des Immunsystems mit massiver Freisetzung von Zytokinen aus. Als Superantigen ist es in der Lage, hohes Fieber auszulösen und die Wirtsempfänglichkeit für einen Endotoxinschock um den Faktor 10^5 – 10^6 zu verstärken. Superantigene stimulieren antigenunspezifisch die T-Lymphozyten-Proliferation. Die Gesamtleletalität des TSS beträgt ca. 5 %.

Immunantwort

Ein protektiver spezifischer Antikörperschutz kann ausgebildet werden.

Differenzialdiagnose

Streptokokken-TSS.

4. *S.-aureus*-Lebensmittelintoxikation**Synonym(e)**

S.-aureus-Enterotoxikose.

Inkubationszeit

Auffällig kurze Inkubationszeit (2–6 Stunden nach Ingestion).

Leitsymptome

Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen.

Symptome

Typisch sind plötzlich einsetzende Übelkeit, heftiges Erbrechen, Abdominalschmerzen, gefolgt von Diarrhoen. Die Symptome halten für 8–24 Stunden an und klingen selbstlimitierend ohne Spätfolgen ab.

Pathophysiologie

Die Symptomatik wird durch Ingestion der in Lebensmitteln präformierten, hitzestabilen Enterotoxine ver-

ursacht. Zusätzlich zu den durch Superantigene bedingten Charakteristika (▶ TSST-1: Erkrankung 3) besitzen die Enterotoxine eine emetische Wirkung.

Immunantwort

Eine Immunität gegenüber *S.-aureus*-Lebensmittelintoxikationen wird nicht entwickelt.

Differenzialdiagnose

Abzugrenzen sind Lebensmitteltoxikosen und -infektionen anderer Genese. Infektionen durch darmpathogene Erreger sind i. d. R. durch längere Inkubationszeiten gekennzeichnet.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Die Probenart ist von Art und Ort der vermuteten *S.-aureus*-Infektion abhängig. Die mögliche Kolonisation der Haut und der Schleimhäute mit dem Erreger erfordert eine sorgfältige, kontaminationsfreie Probenentnahme vom Fokus der Infektion.

Diagnostische Verfahren

Als anspruchslose Bakterien lassen sich Staphylokokken auf einem breiten Spektrum fester und flüssiger Nährmedien anzüchten. Üblicherweise werden neben einer Anreicherungs-Bouillon einfache Nährböden (z. B. Schafblutagar) eingesetzt, die über 1–2 Tage (bei SCV-Verdacht bis zu 4 Tage) bei 35 – $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ bebrütet werden. Für Fragestellungen in der Lebensmittel- und Krankenhaus-Hygiene bzw. zum MRSA-Screening sind zusätzlich chromogene und Selektivnährmedien verfügbar.

Basierend auf der Koloniemorphologie, dem mikroskopischen Bild und der Prüfung von Grundkriterien (positive Katalase-, negative Oxidase-reaktion) werden biochemische Charakteristika bestimmt. Als phänotypischer Goldstandard zur Abgrenzung von koagulase-negativen Staphylokokken gilt der Röhrenkoagulasetest, der unter Routinebedingungen zunehmend durch kommerzielle Objektträger-Agglutinationstests ersetzt wird. Diese weisen simultan den Clumping factor (Fibrinogenrezeptor), Protein A sowie weitere *S. aureus*-spezifische Oberflächenstrukturen (z. B. Kapselantigene) nach. Der molekularbiologische Nachweis *S.-aureus*-spezifischer Targetgene (Thermonuklease-Gen *nuc*, EAP-Gen *eap*) kann diagnostische Zweifelsfälle klären (Speziallaboratorien).

Der Nachweis einer spezifischen Toxinproduktion durch *S.-aureus*-Stämme beim Verdacht auf toxinvermittelte Krankheitsbilder (TSS, SSSS, Enterotoxikose) kann immunologisch in Kulturüberständen oder mit geringerer Sensitivität in Untersuchungsproben versucht werden. Die kodierenden Toxingene können mittels PCR bei Kulturisolaten nachgewiesen werden. Zur TSS-Ausschlussdiagnostik dient die Bestimmung protektiver Antikörperspiegel im Patientenserum (Speziallaboratorien).

Eine besondere therapeutische und krankenhaushygiene Relevanz besitzt der Nachweis der Methicillin-Resistenz. Das Phänomen der Heteroresistenz (*in vitro* exprimiert nur ein sehr kleiner Anteil der Erregerpopulation die Methicillin-Resistenz) kann zu falsch-sensitiven Ergebnissen bei phänotypischen Verfahren führen. Ein spezifischer Nachweis der Methicillin-Resistenz in Staphylokokken-Kulturisolaten gelingt durch den Einsatz von anti-PBP-2a Antikörpern (Latextests) oder mittels molekularer Verfahren zum *mecA*-Gen-Nachweis. Zum molekularen MRSA-Screening finden single-locus-PCR-Verfahren (Nachweis der *SCCmec-orfX*-Übergangsregion) und/oder multiple-loci-PCR-Verfahren Anwendung (simultaner Nachweis des *mecA*-Gens und eines *S. aureus*-spezifischen Gens).

Zur Typisierung von Isolaten (z. B. im Rahmen der MRSA-Überwachung) sollten molekulare Verfahren (z. B. DNA-Restriktionsanalyse mit der Pulsfeldgelelektrophorese, *spa*-Typisierung, Multilocussequenzierung) zum Einsatz kommen.

Befund / Interpretation

Generell besitzt der Nachweis von *S. aureus* im Zusammenhang mit infektiösen Prozessen eine hohe klinische Relevanz. Der Nachweis von MRSA (auch als Kolonisation) erfordert krankenhaushygiene Maßnahmen.

Bei toxinvermittelten Syndromen durch *S. aureus* spricht das Vorhandensein protektiver Antikörperspiegel gegen das Vorliegen einer solchen Erkrankung.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Mittel der Wahl zur Therapie von *S. aureus*-Infektionen sind je nach Empfindlichkeit Vertreter der β -Laktamantibiotika. Für sicher nicht penicillinasebildende Stämme stellt Benzylpenicillin (Penicillin G) die Substanz mit höchster bakterizider Aktivität dar. Für penicillinasebildende Stämme sind Isoxazolylpenicilline (z. B. Flucloxacillin) oder alternativ Cephalosporine der 1. bzw. 2. Generation einzusetzen. Für MRSA-Infektionen bzw. bei β -Laktamantibiotika-Allergie stellen Glykopeptide Mittel der Wahl dar. Alternative Substanzen insbesondere für die MRSA-Therapie sind Oxazolidinone (Linezolid), Tigecyclin oder Daptomycin. Für schwere Infektionen mit *S. aureus* ist je nach Lokalisation der Infektion und Ergebnis der Resistenztestung zusätzlich eine Kombination mit Antibiotika anderer Substanzklassen zu erwägen. Synergistische Wirkungen mit β -Laktamantibiotika und Glykopeptiden besitzen Aminoglykoside. Weiterhin sind als Kombinationspartner und/oder als alternative Substanzen Clindamycin (besonders für Haut- und Weichteilinfektionen) und Trimethoprim-Sulfamethoxazol einsetzbar. Aufgrund ihrer schnellen Resistenzentwicklung sind Rifampicin, Fusidinsäure und

Fosfomycin nur in Kombination mit anderen staphylokokkenwirksamen Antibiotika einzusetzen.

Beim Vorliegen von Fremdkörper-assoziierten Infektionen sollte der Fremdkörper möglichst entfernt und zusätzlich eine antibiotische Therapie durchgeführt werden. Wo notwendig (z. B. bei Abszessen, Empyemen) sind die entsprechenden chirurgischen Maßnahmen unerlässlich.

Bei toxinvermittelten *S. aureus*-Erkrankungen steht die symptomatische Therapie (Flüssigkeits- und Elektrolytersatz, Schocktherapie) im Vordergrund. Die zusätzliche antibiotische Therapie (Mittel der Wahl: Clindamycin) dient der Unterbindung einer weiteren Toxinproduktion. Die Lebensmittelvergiftung durch *S. aureus* wird ausschließlich symptomatisch therapiert.

Resistenz

Die Bildung von β -Laktamasen (Staphylokokken-Penicillinasen) führt zur Inaktivierung von Benzyl-, Amino- und Acylamino- (Ureido-) Penicillinen. Gegenwärtig sind ca. 80–85 % der klinischen *S. aureus*-Isolate resistent gegenüber nicht β -laktamasefesten Penicillinen.

Besondere Bedeutung besitzen Methicillin/Oxacillin-resistente *S. aureus*-Stämme (MRSA, auch ORSA), die zur Unwirksamkeit derzeit marktverfügbarer β -Laktamantibiotika führt. In Deutschland beträgt der MRSA-Anteil etwa 20 %. Die Methicillin-Resistenz wird sowohl bei *S. aureus* – als auch bei den anderen Staphylokokken-Spezies – durch ein im Chromosom integriertes, mobiles genetisches Element (staphylococcal cassette chromosome *mec*, abgekürzt *SCCmec*) bedingt. Derzeit sind sieben *SCCmec*-Typen und viele Subtypen beschrieben. Sie beinhalten das *mecA*-Gen, das für ein zusätzliches Penicillinbindeprotein (PBP2a) kodiert. PBP2a zeigt eine verminderte Affinität zu β -Laktamantibiotika und übernimmt in Anwesenheit hoher β -Laktamkonzentrationen die Funktionen der anderen PBPs. Im Krankenhaus erworbene MRSA (hospital-acquired MRSA) zeichnen sich in der Regel durch ihre Multiresistenz, d. h. eine Resistenz gegenüber weiteren Antibiotika-Substanzklassen (z. B. Aminoglykoside und Makrolide) aus. Die aktuell vermehrt nachgewiesenen, außerhalb des Krankenhauses erworbenen, community acquired-MRSA (CA-MRSA) sind zumeist noch durch das Fehlen einer Multiresistenz und häufigem Besitz von PVL u. a. Toxinen charakterisiert. Zurzeit noch selten in Deutschland finden sich MRSA mit verminderter Glykopeptidempfindlichkeit (vancomycin intermediate-susceptible *S. aureus* = VISA). Erste Stämme mit *vanA*-kodierter Glykopeptidresistenz (vancomycin resistant *S. aureus* = VRSA) sind beschrieben. Die Bedeutung von lifestock-associated MRSA (ST398), die insbesondere im Zusammenhang mit der Schweinehaltung gefunden werden, ist noch unklar

Epidemiologie

Verbreitung

Die Nasenvorhöfe sind das natürliche Habitat von *S. aureus*. Circa 30 % der Menschen sind permanent, die anderen intermittierend bzw. nie kolonisiert. Ausgehend von der Nase kann eine Kontamination und Kolonisation der übrigen Haut- und Schleimhautareale erfolgen. Ein Überleben des Erregers (keine Vermehrung) ist auf kontaminierten, unbelebten Oberflächen möglich.

Wirtsbereich / Reservoir

Mensch und Tier (Schweine, Rinder, Geflügel, Pferde u. a.).

Risikogruppen

S. aureus ist auch für Gesunde prinzipiell pathogen, wenn es ihm gelingt, die Haut- bzw. Schleimhautbarriere zu überwinden. Besondere Prädispositionen bestehen für Patienten in Aplasie, mit implantierten Fremdkörpern, Diabetes, Verbrennungen, Mukoviszidose, Granulozytendefekten und definierten Immunglobulinmangelsyndromen. Die vorgeschädigte Haut bei chronischen Hauterkrankungen (z. B. atopische Dermatitis, Psoriasis) stellt eine potenzielle Eintrittspforte für den Erreger dar.

Das SSSS manifestiert sich bei Säuglingen ohne protektiven Antikörperschutz bzw. bei immunsupprimierten Erwachsenen. TSS-gefährdet sind menstruierende Frauen mit Verwendung von Tampons mit längerer vaginaler Verweildauer.

Transmission / Vektoren

Endogene und exogene Infektionen sind möglich. Eine exogene Übertragung erfolgt durch direkten (Händel!) oder indirekten (Gegenstände, Lebensmittel) Kontakt.

Prävention / Impfstoffe

Durch eine strikte Einhaltung von Hygieneregeln sind nosokomiale *S.-aureus*-Infektionen zu verhindern. MRSA-kolonisierte bzw. -infizierte Patienten sind durch geeignetes Screening (mindestens Nasenabstriche und Abstriche von evtl. vorhandenen Wunden) bei Aufnahme zu erkennen und zu isolieren. Die Sanierung von nasal MRSA-kolonisierten Patienten basiert auf einer topischen Applikation von Mupirocin. Impfstoffe gegen *S. aureus* sind in Entwicklung, aber in absehbarer Zeit nicht verfügbar.

Ausbruchmanagement

Die konsequente Umsetzung von Hygienemaßnahmen nach den Richtlinien der Fachgesellschaften ist zur Vorbeugung nosokomialer Infektionen unerlässlich. Besondere präventive Maßnahmen betreffen Infektionskontrollmaßnahmen zur Verhinderung von MRSA-Übertragungen. Neben der Schulung zählen hierzu u. a. das frühzeitige Erkennen von MRSA-Stämmen (Eingangsscreening von Risikopatienten,

Monitoring), die konsequente Isolierung MRSA-kolonisierter bzw. -infizierter Patienten und die Sanierung einer MRSA-Besiedlung. Bei MRSA-Besiedlung der Haut sind antiseptisch wirkende Seifen und Lösungen zur Ganzkörperwaschung zu empfehlen. Der Erfolg von Sanierungsmaßnahmen ist zu kontrollieren. Bei Ausbrüchen mit MRSA ist die Sanierung von MRSA-Trägern bei Patienten und Personal essenziell.

Meldepflicht

MRSA-Ausbrüche sind in Deutschland lt. Infektionsschutzgesetz meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken, Robert Koch Institut, Bereich Wernigerode, Burgstr. 37, 38855 Wernigerode

Web-Adressen

- RKI, Ratgeber-Infektionskrankheiten, Staphylokokken, einschl. MRSA: http://www.rki.de/cn_160/nn_196658/DE/Content/InfAZ/S/Staphylokokken/Staphylokokken.html?__nnn=true
- MRSA-Nachweis: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_lab_mrsa.html
- *S.-aureus*-Genomprojekte: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=genomeprj&cmd=Retrieve&dopt=Overview&list_uids=12304

Schlüsselliteratur

1. Bannerman TL, Peacock SJ (2007) Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase-positive cocci. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology. 9th edn. ASM Press, Washington, DC2.
2. Becker K, Peters G (2009) 17.2 "Staphylococcaceae", Micrococcaceae und Dermacoccaceae; 15.4 Resistenzen bei Staphylokokken (PRSA, MRSA, VISA, VRSA). In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrg.) Mikrobiologische Diagnostik. 2. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York
3. Crossley KB, Jefferson KK, Archer GL, Fowler VG (2009) Staphylococci in Human Disease. John Wiley & Sons, Chichester
4. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G for the Study group (2001) Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteremia. N Engl J Med 344(1):11–16
5. Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, Peters G (2006) Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. Nat Rev Microbiol 4(4):295–305

Staphylococcus (koagulasenegativ)

KARSTEN BECKER, GEORG PETERS

Erreger

Synonym(e)

Staphylococcus (pyogenes) albus (obsolet).

Erregerspezies

Staphylococcus epidermidis, *S. auricularis*, *S. capitis subsp. capitis* und *subsp. urealyticus*, *S. caprae*, *S. cohnii subsp. cohnii* und *subsp. urealyticus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis subsp. hominis* und *subsp. novobiosepticus*, *S. lugdunensis*, *S. pasteurii*, *S. pettenkoferi*, *S. saccharolyticus*, *S. saprophyticus subsp. bovis* und *subsp. saprophyticus*, *S. warneri* sowie mehr als 20 weitere, vorwiegend Tier-assoziierte koagulasenegative Spezies und Subspezies

Taxonomie

Nach der Neuklassifizierung der Familie Micrococaceae (► *Micrococcus*, *Dermaococcus*, *Kocuria* und *Kytococcus*), die ehemals neben der Staphylokokken-Gattung die Gattungen *Micrococcus*, *Planococcus* und *Stomatococcus* (► *Rothia mucilaginosus*) umfasste, wurde eine neue Familie der „Staphylococaceae“ vorgeschlagen, die zusammen mit den *Bacillaceae*, *Planococaceae*, „*Listeriaceae*“ sowie fünf weiteren Familien in die Ordnung *Bacillales* (Stamm *Firmicutes*) eingeordnet wurde. Derzeit (Stand 2010) sind 43 valide beschriebene Staphylokokken-Spezies bekannt, von denen zehn in insgesamt 21 Subspezies unterteilt sind. Sechs Spezies und eine Subspezies sind koagulasen positiv bzw. -variabel (► *Staphylococcus aureus*), die anderen sind koagulasen negativ. Letztere werden nach ihrer Novobiocin-Empfindlichkeit eingeteilt. Unter den in menschlichem Untersuchungsmaterial selten bis regelmäßig vorkommenden koagulasen negativen Staphylokokken sind *S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saccharolyticus* und *S. warneri* sowie weitere Spezies, u. a. *S. auricularis*, *S. chromogenes*, *S. lugdunensis*, *S. pasteurii*, *S. pettenkoferi* und *S. simulans* novobiocinempfindlich. Novobiocinresistent ist *S. saprophyticus*. Weitere novobiocinresistente Spezies werden nur selten aus menschlichen Proben isoliert, wie z. B. *S. cohnii*, *S. sciuri* und *S. xylosus*.

Historie

Koagulasenegative Staphylokokken wurden früher unter der Bezeichnung *S. albus* zusammengefasst und bis etwa Ende der 1960er Jahre als generell apathogen angesehen. Seitdem hat sich ein deutlicher Wandel vollzogen, die pathogene Bedeutung dieser Staphylokokken-Spezies wird heute wesentlich differenzierter beurteilt. Parallel mit der zunehmenden Verwendung von Polymeren und anderen Fremdkörpern zur Diagnostik und Therapie sowie mit der zunehmenden Anzahl immunsupprimierter Patienten verstärkte sich die klinische Signifikanz koagulasen negativer Staphylokokken. Mit der Sequenzierung des *S. epidermidis*-Stammes ATCC 12228 wurde 2003 die erste komplette Genomsequenzierung einer koagulasen negativen Staphylokokken-Spezies veröffentlicht.

Morphologie

Es handelt sich um grampositive, überwiegend in Haufenform gelagerte Kokken.

Genom

Staphylokokken zählen zu den Bakterien mit niedrigem GC-Gehalt (30–39 %). Bisher (2006) liegen komplette Genomsequenzierungen für sieben *S. epidermidis*-Stämme sowie für je einen *S. capitis*-, *S. carnosus*-, *S. haemolyticus*-, *S. hominis*-, *S. lugdunensis*-, *S. saprophyticus*-*subsp. saprophyticus*- und *S. warneri*-Stamm vor oder sind in Kürze verfügbar. Die Staphylokokken-Genome setzen sich aus einem zirkulären Chromosom mit vielen mobilen genetischen Elementen sowie verschiedenen Plasmiden zusammen. Die Genomgrößen betragen etwa: *S. carnosus*: 2,6 Mbp; *S. epidermidis*: 2,5–2,6 Mbp; *S. haemolyticus*: 2,7 Mbp; *S. hominis*: 2,2 Mbp; *S. lugdunensis*: 2,7 Mbp; *S. saprophyticus subsp. saprophyticus*: 2,5 Mbp. Die Komplettssequenzierungen dieser Genome ergab ca. 2.100–2.600 proteinkodierende Bereiche.

Vermehrung

Koagulasenegative Staphylokokken sind fakultative Anaerobier.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Obwohl das klinische Bild der Infektionen durch koagulasenegative Staphylokokken überwiegend durch einen nicht fulminanten, chronisch-larvierten Verlauf gekennzeichnet ist, kann es ohne Eliminierung des Infektionsherdes auch hier zur generalisierten und abszedierenden Metastasierung des Erregers in parenchymatöse Organe kommen.

Infektionen mit novobiocinsensiblen koagulasen negativen Staphylokokken werden besonders bei Patienten mit eingeschränkter Opsonophagozytose-Aktivität (z. B. neutropenische Patienten unter zytostatischer Therapie, unreife Frühgeborene) beobachtet.

Bei parenteral Drogenabhängigen ist die Entstehung einer Reichtsherzendokarditis durch *S. epidermidis* typisch. Für *S. lugdunensis* sind Endokarditiden beschrieben, die durch einen akuten, aggressiven klinischen Verlauf mit Klappendestruktion, Abszessbildung und embolischen Komplikationen, oft trotz adäquater antibiotischer Therapie, charakterisiert sind. Typisch für koagulasenegative Staphylokokken sind Infektionen im Zusammenhang mit intravasalen oder implantierten Fremdkörpern. Ursache hierfür ist die besondere Fähigkeit der Erreger, sich irreversibel an biotische oder abiotische Oberflächen anzulagern, diese zu besiedeln und einen Biofilm zu bilden. Hierzu besitzen sie spezies- und stammspezifisch ein umfangreiches Repertoire an Adhäsinen. In die Adhäsion und Akkumulation sind involviert: Staphylococcal surface proteins (SSP-1, SSP-2), Oberflächen-assoziiertes Autolysin (AtLE), Polysaccharid intercellular adhesin (PIA) bzw. Slime-associated antigen (SAA) und Accumulation-associated protein (AAP).

In unterschiedlichem Ausmaß wird auch das Vorkommen einer Reihe weiterer Virulenzfaktoren (Proteasen, Lipasen u. a. Enzyme, Hämolyse) bei den koagulasen negativen Staphylokokken anangenommen.

Für *S. saprophyticus* wurden verschiedene Virulenzfaktoren beschrieben, die das pathogene Potenzial und die spezifische Affinität zum Uroepithelium erklären können. Für die Zerstörung des Uroepithels scheint eine Urease primäre Bedeutung zu besitzen. Neben der Lipoteichonsäure agieren verschiedene Oberflächenproteine als Adhäsine (*S. saprophyticus* surface-associated protein, SSP), die zum Teil auch als Hämagglutinine und/oder als Lektine wirken.

Erkrankungen

1. Fremdkörper-assoziierte Infektionen

Synonym(e)

Polymer-assoziierte Infektionen, „Plastitis“ (obsolet).

Inkubationszeit

Tage bis Wochen.

Leitsymptome

Je nach Lokalisation des Fremdkörpers finden sich Zeichen der lokalen und/oder systemischen Entzündung.

Symptome

Entsprechend des zunehmenden diagnostischen und therapeutischen Einsatzes transient oder permanent implantierter Fremdkörper bzw. intravasaler Katheter existiert eine Vielzahl assoziierter Krankheitsentitäten, wie Thrombophlebitis, Sepsis, Ventrikulitis, Endokarditis, Peritonitis, Gelenkprothesenlockerung, Kapselinfektion, late-onset Endophthalmitis.

Pathophysiologie

Pathogenetisch liegt den Fremdkörper-assoziierten Staphylokokken-Infektionen die Fähigkeit der Erreger zugrunde, irreversibel insbesondere an Polymeroberflächen zu adhären und diese durch Proliferation zu besiedeln. Im Verlauf der Kolonisierung der Fremdkörperoberfläche kommt es durch interzelluläre Adhäsion und Produktion einer extrazellulären Polysaccharidsubstanz („Schleim“) zum Aufbau eines Biofilms aus multiplen Staphylokokkenzelllagen und Serumproteinen. Im Biofilm sind die Erreger gegen die Wirtsabwehrmechanismen und die Wirkung von Antibiotika geschützt.

Immunantwort

Ähnlich wie bei *S. aureus*-Infektion spielt die Opsonophagozytose die entscheidende Rolle in der Immunabwehr.

Differenzialdiagnose

Fremdkörper-assoziierte Infektionen durch andere bakterielle Erreger oder Sprosspilze.

2. Dysurie-Syndrom, unspezifische Urethritis

Synonym(e)

„Honeymoon“ Disease.

Leitsymptome

Hämaturie, Pyurie, Flankenschmerz.

Symptome

Bei den häufig jüngeren, geschlechtsaktiven Patienten stehen zumeist dysurische Beschwerden ohne Fieber im Vordergrund. Vereinzelt kann es auch zur Zystitis, Pyelonephritis oder sogar zur Urosepsis kommen.

Pathophysiologie

Betroffen von Harnwegsinfektionen mit *S. saprophyticus* subsp. *saprophyticus* sind in erster Linie junge sexuell aktive Frauen. Männer sind eher beim Vorliegen von Harnwegsinfektionen begünstigenden Faktoren (z. B. Urethrakatheter, Strikturen der Harnwege) betroffen. Eine Reihe von Faktoren scheint für die Infektionsgenese eine Rolle zu spielen, so u. a. ein Hämagglutinin, ein Hämolyysin, die Urease und das „*S. saprophyticus* surface-associated protein“ (SSP). Die Adhärenz des Erregers an das Uroepithel und eine Biofilmproduktion sind wahrscheinlich wichtige Schritte zur Etablierung der Infektion. Für die Übertragung des Erregers spielt der Geschlechtsverkehr die größte Rolle.

Differenzialdiagnose

Andere Ursachen einer unspezifischen Urethritis und Zystitis sind zu berücksichtigen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Die Probenart ist von Art und Ort der vermuteten Infektion abhängig. Die mögliche Kolonisation der Haut und der Schleimhäute mit dem Erreger erfordert eine sorgfältige, kontaminationsfreie Probengewinnung vom Fokus der Infektion. Bei Verdacht auf Fremdkörper-assoziierte Infektionen sollte der Fremdkörper – möglichst semiquantitativ – untersucht werden.

Diagnostische Verfahren

Staphylokokken wachsen nach 1- bis 2-tägiger Bebrütung bei 35 °C in Nährbouillon (z. B. Traubenzucker) und auf einfachen Nährböden (z. B. Blutagar). Sie werden durch eine positive Katalasereaktion, meist fehlende Kapselbildung und Wachstum bei 5 % NaCl (Abgrenzung gegen *R. mucilaginosa*), Empfindlichkeit gegen Lysozym und Resistenz gegen Bacitracin (Abgrenzung gegen „Mikrokokken“) identifiziert. Die negative Koagulasereaktion grenzt sie gegenüber *S. aureus* und anderen koagulasepositiven Staphylokokken ab. Sie sind Clumping-Faktor-negativ (Ausnahmen: *S. lugdunensis*, *S. schleiferi* subsp. *schleiferi*, *S. sciuri* subsp. *carnaticus* und subsp. *rodentium*), Protein-A-negativ und fast immer DNase-negativ (Abgrenzung gegen *S. aureus*). Die biochemische Speziesdifferenzierung erfolgt klassisch nach dem Kloos-Schleifer-Schema, heute angepasst an kommerziell erhältliche Identifizierungssysteme. Zur Typisierung

von Isolaten können biochemische und Resistenzeigenschaften, besser molekulare Verfahren (z. B. Restriktionsanalyse der chromosomalen DNA mit der Pulsfeldgelelektrophorese) herangezogen werden.

Befund / Interpretation

Notwendig ist eine Differenzierung zwischen Staphylokokken-Isolaten, die ursächlich für eine Infektion verantwortlich sind, und solchen, die nur kolonisierend oder kontaminierend in Erscheinung treten. Die Befundrelevanz klären kann hier nur die Zusammenführung der mikrobiologischen Daten (Spezies, Stamm, Nachweishäufigkeit, Resistenzeigenschaften) mit den klinischen Symptomen und Daten (u. a. Materialart und -gewinnung, Immunstatus, Infektionsparameter). Ein mehrfacher Nachweis von Isolaten des gleichen Stammes spricht für die ätiopathogenetische Relevanz des Nachweises koagulasenegativer Staphylokokken im Untersuchungsmaterial.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Generell richtet sich die Therapie koagulasenegativer Staphylokokken nach dem Antibiotogramm. Bedingt durch den hohen Anteil methicillinresistenter Stämme im Krankenhaus, basiert die kalkulierte antibiotische Therapie auf der Gabe von Glykopeptiden (vorzugsweise Vancomycin), bei Notwendigkeit kombiniert mit einem Aminoglykosid. Aufgrund ihrer schnellen Resistenzentwicklung sind die sehr gut staphylokokkenaktiven Antibiotika Rifampicin, Fusidinsäure und Fosfomycin nur in Kombination mit anderen staphylokokkenwirksamen Antibiotika einzusetzen.

Da die Bakterien in Biofilmen weitgehend vor der Wirkung von Antibiotika sowie dem Immunsystem geschützt sind, ist in der Regel die Entfernung des infizierten Fremdmaterials notwendig. Bei aus medizinischen Gründen (vorläufig) nicht entfernbaren Fremdkörpern kann eine (temporäre) antibiotische, klinisch und mikrobiologisch engmaschig überwachte Suppressionstherapie in Frage kommen. Bei essenziellen, zentralen intravasalen Kathetern kann eine intraluminal Therapie mit der Installation von antibiotisch wirksamen Substanzen („Antibiotic-Lock“-Technik) erfolgreich sein.

Resistenz

S. saprophyticus-Stämme sind überwiegend gegenüber den meisten Antibiotika, die zur Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen eingesetzt werden, empfindlich. Dagegen sind nosokomiale Isolate, vor allem von *S. epidermidis* und *S. haemolyticus*, fast immer β -Lactamasebildner. Weiterhin muss in einem hohen Prozentsatz (50–80 %) mit Methicillin-(Oxacillin-)Resistenz (Grundlagen ► *S. aureus*) in Kombination mit Multiresistenzen gerechnet werden. Im Gegensatz zu *S. aureus* ist bei koagulasenegativen

Staphylokokken (insbes. *S. haemolyticus*) eher mit dem Auftreten glykopeptidresistenter Stämme (vorwiegend gegenüber Teicoplanin) zu rechnen.

Epidemiologie

Verbreitung

Koagulasenegative Staphylokokken sind ubiquitär verbreitet. Als Bestandteil der Haut- und Schleimhautflora sind sie auf allen Grenzflächen des menschlichen Organismus zur Außenwelt anzutreffen, wie auf der Haut, im Respirations-, Intestinal- und Urogenitaltrakt. Hierbei bevorzugen einige der Staphylokokken-Spezies bestimmte Areale auf dem Körper ihrer Wirte als Lebensräume: So findet sich z. B. *S. capitis* besonders häufig am Kopf (Stirn und Haaransatz), *S. auricularis* dagegen im äußeren Gehörgang. *S. hominis* und *S. haemolyticus* sind bevorzugt in der Umgebung apokriner Drüsen (Achselhöhlen, Genitalbereich) zu finden. *S. saprophyticus* subsp. *saprophyticus* besiedelt die Schleimhaut des äußeren Genitales.

Wirtsbereich / Reservoir

Koagulasenegative Staphylokokken finden sich weit verbreitet im Tierreich als Haut- und Schleimhautbesiedler. Während einige Spezies ubiquitär bei verschiedenen tierischen Wirten vorkommen (z. B. *S. epidermidis*, *S. sciuri*, *S. simulans*, *S. warneri*, *S. xylosus*) sind andere Spezies mehr oder weniger streng an die Besiedlung einzelner Wirte (z. B. *S. muscae* bei Fliegen, *S. felis* bei Katzen) adaptiert. Andere Arten werden regelmäßig von tierischen und pflanzlichen Produkten isoliert (z. B. *S. carnosus*, *S. condimenti*, *S. fleurettii*, *S. piscifermentans*, *S. succinus* subsp. *casei*).

Risikogruppen

Zu den Risikogruppen für Infektionen mit Erregern der *S. epidermidis*-Gruppe zählen unreife Neugeborene, neutropenische Patienten sowie Patienten mit intravasalen und implantierten (Polymer-)Fremdkörpern. Sexuell aktive junge Frauen sind besonders empfänglich für Harnwegsinfektionen mit *S. saprophyticus* subsp. *saprophyticus*; bei Männern sind es Personen mit prädisponierenden Bedingungen (u. a. Harnwegskatheter, Harnwegsverengungen).

Transmission / Vektoren

Endogene und exogene Infektionen sind möglich. Eine exogene Übertragung erfolgt durch direkten (Hände!) oder indirekten (Gegenstände, Lebensmittel, Tiere) Kontakt.

Prävention / Impfstoffe

Durch eine strikte Einhaltung von Hygieneregeln sind nosokomiale Infektionen mit koagulasenegativen Staphylokokken, insbesondere Fremdkörper-assoziierte Infektionen, zu verhindern. Wichtige Strategien zur Verhinderung von Katheter-assoziierten Infektionen sind in den „Guidelines for the prevention of intravas-

cular catheter-related infections“ der CDC niedergelegt und umfassen u. a. die Standardisierung hygienischer Maßnahmen (Hautdesinfektion!) und die Wahl der Katheterinsertionsstelle. Modifizierte Materialien mit reduzierter Adhäsion von Erregern bzw. imprägniert mit antibakteriellen Substanzen (cave: Resistenzentwicklung) zur beabsichtigten Verhinderung von Fremdkörper-assoziierten Infektionen sind in klinischer Evaluation. Eine prophylaktische Antibiotikagabe zur Vermeidung von Katheterinfektionen wird wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung nicht empfohlen. Impfstoffe zur Verhinderung von Infektionen durch koagulasenegative Staphylokokken sind nicht existent.

Ausbruchmanagement

Ausbrüche werden in der Regel nicht beobachtet.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken, Robert Koch Institut, Bereich Wernigerode, Burgstr. 37, 38855 Wernigerode

Web-Adressen

- Prävention katheterassoziierter Infektionen: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_intravascular.html
- Staphylokokken-Taxonomie: <http://www.bacterio.cict.fr/s/staphylococcus.html>
- Genomprojekte: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

Schlüsselliteratur

1. Bannerman TL, Peacock SJ (2007) Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase-positive cocci. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology. 9th edn. ASM Press, Washington, DC
2. Becker K, Peters G (2009) 17.2 “Staphylococcaceae”, Micrococcaceae und Dermacoccaceae.; 15.4 Resistenzen bei Staphylokokken (PRSA, MRSA, VISA, VRSA). In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg.) Mikrobiologische Diagnostik. 2. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York
3. Crossley KB, Jefferson KK, Archer GL, Fowler VG (2009) Staphylococci in Human Disease. John Wiley & Sons, Chichester
4. von Eiff C, Jansen B, Kohlen W, Becker K (2005) Infections associated with medical devices: pathogenesis, management and prophylaxis. Drugs 65(2):179–214
5. Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Rood JJ (2006) Gram-Positive Pathogens, 2nd edn. ASM Press, Washington

Staphylococcus aureus neonatorum et infantum

- ▶ Staphylococcus aureus

Stechmücken

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Stegomyia spp.

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Stenotrophomonas

MICHAEL HOGARDT, ISABEL SPÄTH

Erreger

Erregerspezies

Die Gattung Stenotrophomonas umfasst derzeit acht Spezies: *S. maltophilia*, *S. acidaminiphila*, *S. koreensis*, *S. nitritireducens*, *S. rhizophila*, *S. chelatiphaga*, *S. terrae* und *S. humi*. Nur *S. maltophilia* verursacht Infektionen beim Menschen.

Taxonomie

Familie: Xanthomonadaceae; Gattung: Stenotrophomonas; Typspezies: *S. maltophilia*

Historie

S. maltophilia wurde erstmals 1961 von Hugh und Ryschenko beschrieben (*Pseudomonas maltophilia*), 1983 der Gattung Xanthomonas zugeordnet (*X. maltophilia*) und 1993 schließlich als Typspezies der Gattung Stenotrophomonas definiert („Stenos“, eng; „trophus“, der Nährende; „monas“, die Einheit; Stenotrophomonas: die sich von wenigen Substraten ernährende Einheit).

Morphologie

S. maltophilia ist ein kleines, gramnegatives, polar multitrich begeißeltes, 0,7–1,8 × 0,4–0,7 µm großes Stäbchenbakterium.

Genom

Genomsequenzen von *S. maltophilia* R551-3 (4,6 Mb; Umweltisolat) und K279a (4,8 Mb; Patientenisolat, Bakteriämie) sind verfügbar. K279a gehört der phylogenetischen Gruppe A an, deren Vertreter häufiger bei humanen Infektionen angetroffen werden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

S. maltophilia besitzt nur ein geringes Virulenzpotenzial. Die Unterscheidung zwischen Besiedelung oder Infektion ist oft schwierig. Bei Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) wird *S. maltophilia* in bis zu 25 % nachgewiesen, z. T. ohne dass eine Schädigung der Lungenfunktion nachweisbar ist. Über Virulenzfaktoren von *S. maltophilia* ist wenig bekannt. Der Erreger bildet extrazelluläre Enzyme, wie Proteasen, Elastase,

RNase, DNase, Hyaluronidase und Lipase, verursacht im Mausmodell eine pulmonale Entzündung und ist in der Lage auf Fremdmaterialien Biofilme zu bilden.

Erkrankung

S. maltophilia ist ein opportunistischer Krankheitserreger. Infektionen werden fast ausschließlich im Krankenhaus erworben. Die nosokomiale beatmungsassoziierte Pneumonie gefolgt von Bakteriämie bzw. Sepsis sind am häufigsten und gehen mit einer hohen Mortalität (20–30 %) einher. Darüber hinaus sind andere Erkrankungen z. B. Harnwegsinfekte, Haut- und Weichteilinfekte, Meningitis, Endokarditis, Infektionen des Auges (Konjunktivitis, Keratitis, Endophthalmitis) und Peritonitis beschrieben.

Leitsymptome

Die klinische Symptomatik ist unspezifisch und abhängig von der Lokalisation der Infektion.

Differenzialdiagnose

Infektionen durch andere nosokomiale Erreger.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Respiratorische Materialien, Blutkulturen, Urin, Haut- und Wundabstriche, Liquor, Augenabstriche, Aszites etc.

Diagnostische Verfahren

S. maltophilia wächst aerob bei 37 °C auf den meisten Medien in kleinen, blassgelben bis gräulichen Kolonien bzw. Laktose-negativ auf MacConkey-Agar. Typisch sind der leichte Ammoniakgeruch der Kulturen, die negative Oxidasereaktion, die positive Katalasereaktion, der Nachweis von DNase, die Säurebildung aus Maltose und die intrinsische Resistenz gegenüber Carbapenemen.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von *S. maltophilia* aus primär nicht sterilen klinischen Materialien muss im Einzelfall hinsichtlich seiner klinischen Relevanz (Besiedelung/Infektion) überprüft werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Wahl bei nachgewiesener Empfindlichkeit ist trotz der lediglich bakteriostatischen Wirkung Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Alternativen sind Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Doxycyclin, Tigecyclin oder Ticarcillin/Clavulansäure sowie Kombinationen der dieser Antibiotika. Polymyxin kann bei schweren Infektionen als Reserveantibiotikum in Frage kommen, obwohl für ein systemische Applikation nicht zugelassen.

Resistenz

S. maltophilia ist gegen zahlreiche Antibiotika einschließlich der meisten β -Laktame und aller Aminoglykoside und Carbapeneme intrinsisch resistent (Impermeabilität, Efflux-Pumpen, Metallo- β -Laktamasen, Aminoglykosid-Acetyltransferase etc.).

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

S. maltophilia ist ein ubiquitär vorkommender Umweltkeim, der in wässrigen Habitaten (Feuchtkeim), im Erdboden und auf Pflanzen zu finden ist.

Risikogruppen

Betroffen sind Patienten auf Intensivstationen bzw. immunsupprimierte Patienten mit Neutropenie, Malignomen bzw. prädisponierenden Faktoren (maschinelle Beatmung, Verbrennungen, Venen-, Blasenkatheeter etc.) und Lungenvorerkrankungen (COPD, CF).

Transmission / Vektoren

Die Transmission erfolgt meist über verunreinigte Vernebler-, Inkubator-, Respirator-, Spül- oder Waschflüssigkeiten.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach IfSG besteht im Rahmen nosokomialer Häufungen (§ 6 Absatz 1, Nr. 2).

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Keine bekannt.

Schlüsselliteratur

1. Denton M, Kerr KG (1998) Microbiological and Clinical Aspects of Infection Associated with *S. maltophilia*. Clin Microbiol Rev 11:57–80
2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) (2009) Mandell, Douglas, and Benett's Principles and Practices of Infectious Diseases. Seventh edition, Elsevier Churchill Livingstone

Stich (Insekten, Zecken, Wanzen, Milben)

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Stomatokokken

- ▶ *Rothia mucilaginosa*

Streptobacillus

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger

Erregerspezies

Streptobacillus moniliformis

Taxonomie

Gruppe 5: fakultativ anaerobe gramnegative Stäbchen;
Gattung: Streptobacillus

Historie

Charakteristische Symptome des Rattenbiss-Fiebers erstmals von Wilcox (1839) in den USA beschrieben. Erstisolierung von einem Patienten durch Blake (1916), als *Streptothrix muris ratti* bezeichnet. Nach einer weiteren Isolierung aus der Blutkultur eines Tierpflegers mit Fieber, Erythem und Arthritis (Levadidi et al. 1925).

Morphologie

Pleomorphe, gramnegative, unbekapselte Stäbchen, 1–5 µm lang und 0,3–0,7 µm breit, die häufig in langen perlenkettenähnlichen, z. T. aufgetriebenen, unverzweigten Fäden bis zu 150 µm Länge vorkommen. Neubenennung als *Streptobacillus moniliformis*. Der Erreger des „Haverhill-Fiebers“ *Haverhillia multififormis* (Parker und Hudson 1926) wurde später ebenfalls als *S. moniliformis* identifiziert.

Genom

Das Gesamtgenom ist sequenziert. (siehe <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Vermehrung

2–6 Tage auf Spezialnährmedien.

Pathogenität, Virulenz, Antigenvariabilität

Erreger neigt zur spontanen Ausbildung von L-Formen. Sonst wenig bekannt.

Erkrankung

Rattenbiss-Fieber, Haverhill-Fieber

Synonym(e)

Nicht bekannt.

Inkubationszeit

Bis zu 10 Tagen, nach primärer Wundinfektion septische Streuung.

Leitsymptome

Nach Bisswunde Fieber, Schüttelfrost, Gelenk- und Gliederschmerzen, makulo-papulöses Exanthem.

Symptome

Die durch *S. moniliformis* verursachten Krankheitsbilder sind abhängig vom Inokulationsweg: Rattenbiss-

Fieber bei perkutaner Inokulation und Haverhill-Fieber bei oraler Ingestion des Erregers.

Rattenbiss-Fieber: Innerhalb von 10 Tagen nach Rattenbiss akuter Beginn mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Gelenk- und Gliederschmerzen. Bisswunde zu dieser Zeit meist abgeheilt. Zwei bis vier Tage nach Krankheitsbeginn Ausbreitung eines makulopapulösen oder petechialen Exanthems meist an den Extremitäten, palmar bzw. plantar betont, das konfluieren und sich lamellär ablösen kann. In 50 % der Fälle asymmetrische Polyarthritiden oder septische Arthritis. Abklingen des Fiebers nach 3–5 Tagen, Abheilung nach 2 Wochen. Symptome, insbesondere die Arthritis, können jedoch auch bis über Jahre rezidivieren. Komplikationen: Endokarditis, Myokarditis, Perikarditis, Meningitis, Hepatitis, Nephritis und Pneumonie sowie Abszedierungen in diversen Organen. Die Mortalität un behandelter Fälle wird mit 13 % angegeben.

Haverhill-Fieber: Wie Rattenbiss-Fieber, jedoch häufiger mit schwerem Erbrechen und Pharyngitis.

Pathophysiologie

Nicht bekannt.

Immunantwort

Humorale Immunantwort ab dem 10. Krankheitstag mit Maximum bei 1–3 Monaten.

Differentialdiagnose

Alle fieberhaften Infektionen, die mit einem Exanthem einhergehen können, z. B. Abdominaltyphus, Rückfallfieber, Dengue-Fieber, Rickettsiosen und Ehrlichiose.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blutkultur, Gelenkpunktat.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Pleomorphe, gramnegative, unbekapselte Stäbchen, die häufig in langen perlenkettenähnlichen, z. T. aufgetriebenen, unverzweigten Fäden bis zu 150 µm Länge vorkommen.

Kulturelle Anzuchtung: Geeignete Untersuchungsmaterialien sind Blutkultur und Gelenkpunktat. Anzucht kann auf Blutagar oder in reichen flüssigen Medien, denen Kaninchen- oder Pferdeserum bzw. Aszites zugesetzt wurde, bei 36 °C und 8–10 % CO₂ über 2–6 Tage erfolgen. Blutkulturmedium darf kein Liquid enthalten.

Biochemische Differenzierung:

- Katalase-, Oxidase- und Indol-negativ,
- keine Nitratreduktion,
- Glukose und einige andere Kohlenhydrate (Fruktose, Galaktose, Glykogen, Inulin, Maltose, Mannose, Salizin und Stärke) werden ohne Gasbildung fermentiert,
- Fettsäureanalyse mit der Gaschromatographie.

Serologie: Das Auftreten von Agglutininen ab dem 10. Tag nach Krankheitsbeginn mit Maximum nach 1–3 Monaten wird beschrieben.

Befund / Interpretation

Erregernachweis beweisend für Erkrankung.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Parenterales Penicillin G ist Mittel der Wahl, alternativ Doxycyclin oral oder Streptomycin für 5–7 Tage. Dann ggf. eine weitere Woche Penicillin V oral. Bei Endokarditis 4 Wochen parenterale Antibiose.

Resistenz

Keine Hinweise für zunehmende Antibiotikaresistenz.

Epidemiologie

Verbreitung

Rattenbiss-Fieber, verursacht durch *S. moniliformis*, tritt überwiegend sporadisch auf. Hauptendemiegebiet ist Amerika. Das asiatische Rattenbiss-Fieber wird durch ein spiralförmiges Bakterium, *Spirillum minus*, übertragen. Ausbrüche, verursacht durch von Ratten kontaminierte Lebensmittel (Haverhill-Fieber) werden nur durch *S. moniliformis* verursacht und sind selten.

Wirtsbereich / Reservoir

Natürliche Wirte sind wilde Ratten und Laborratten, bei denen die Erreger den Nasopharynx symptomlos besiedeln, aber auch epizootische Ausbrüche mit septischen Erkrankungen verursachen können, für die auch Mäuse empfänglich sind.

Risikogruppen

Laborpersonal, Tierpfleger, Bewohner, insbesondere Kinder, von rattenverseuchten Slumsiedlungen.

Transmission / Vektoren

Übertragung erfolgt in der Regel durch Rattenbiss, seltener durch Verletzungen durch Mäuse, Eichhörnchen oder ähnliche Nagetiere, oder durch den Biss von Tieren, die Nager als Beutetiere haben (z. B. Katzen oder Hunde).

Eine orale Ingestion der Erreger kann über mit Rattenexkrementen verseuchte Lebensmittel, Milch und Wasser erfolgen.

Prävention / Impfstoffe

Vorsicht beim Umgang mit Labor- und wilden Ratten (Handschuhe). Allgemeine Rattenbekämpfungsmaßnahmen. Keine Impfung verfügbar.

Ausbruchsmangement

► Prävention.

Meldepflicht

Nach IfSG nicht meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Schlüsselliteratur

- Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST (Hrsg) (1994) Bergeys Manual of Determinative Bacteriology, 9th edn. Williams und Wilkins-Verlag
- Mutters R (1999) Actinobacillus, Capnocytophaga, Eikenella, Kingella, and other fastidious or rarely encountered gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds) Manual of Clinical Microbiology, 7th edn. ASM Press
- Washburn RG (2000) Streptobacillus moniliformis (Rat-Bite Fever) In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th edn. Churchill Livingstone-Verlag, pp 2422–2424

Streptococcus agalactiae

OLIVER NOLTE

Erreger

Synonym(e)

B-Streptokokken, GBS, *Streptococcus β-haemolyticus* group B; ungültige Synonyme: *Streptococcus de la mammite* (Nocard & Mollereau, 1887), *Streptococcus agalactiae contagiosae* (Kitt, 1893), *Streptococcus mastitidis* (Mignola 1900) sowie *Streptococcus difficilis* (korrigiertes heterotypisches Synonym, 1995).

Erregerspezies

Streptococcus agalactiae Lehmann & Neumann (1896)

Taxonomie

Firmicutes; Lactobacillales; Familie: Streptococcaceae; Gattung: Streptococcus

Historie

Zur Geschichte der Einteilung der Streptokokken siehe die Hinweise im Kapitel *Streptococcus pyogenes*. B-Streptokokken wurden ursprünglich in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts nur im Veterinärbereich als Auslöser der Mastitis beim Rind beachtet. Fry berichtete 1937, dass auch B-Streptokokken das Kindbettfieber auslösen können. In den 1970er Jahren nahmen dann invasive B-Streptokokken-Fälle (Sepsis und Meningitis) bei Neugeborenen zunächst in den USA in auffälliger Weise zu, wodurch die B-Streptokokken in den Fokus des Interesses gelangten. Das Center for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta/Georgia publizierte 1996 erstmals Empfehlungen zur antibiotischen intrapartum Prophylaxe kurz vor der Geburt bei Schwangeren mit Nachweis von *S. agalactiae*-Besiedlung. Seither konnte die Häufigkeit der frühen Neugeborenen-sepsis in den USA signifikant gesenkt werden.

Morphologie

Im Grampräparat stellen sich die B-Streptokokken als grampositive Kokken in kürzeren Ketten dar.

Genom

Mehrere Genomsequenzen sowie ein umfangreicher Genomvergleich liegen vor. Die *S.-agalactiae*-Stämme 2603V/R (serotype V), NEM316 (Serotyp III), A909 (Serotyp Ia), 515 (Serotyp Ia), H36B (Serotyp Ib), 18R21 (Serotyp II), COH1 (Serotyp III) und CJB111 (Serotyp V) wurden sequenziert und die Genome einem Vergleich unterzogen. Die Anzahl der Gene wurde mit 2.169, 2.118, 2.034, 2.137, 2.455, 2.151, 24.81 und 2.233 bestimmt. Zwischen 14 und 61 Gene sind spezifisch für einen der Stämme, wurden also bei den jeweils anderen Stämmen nicht nachgewiesen. Die Länge der Genome schwankte von 2,11 Mio. bp bis 2,23 Mio. bp. Der GC-Gehalt lag zwischen 35 und 36 %. Die genetische Variabilität zwischen verschiedenen Isolaten/Stämmen einer Art kann mittels Multi Locus Sequence Typing (MLST) bestimmt werden. Aus den Unterschieden zwischen den DNA-Sequenzen mehrerer ‚housekeeping genes‘ lässt sich die genetische Beziehung zwischen den untersuchten Stämmen bzw. Isolaten berechnen. Mit diesem Ansatz wurde gezeigt, dass sich die GBS-Stämme von Rindern mit Mastitis (große Bedeutung in der Veterinärmedizin) und die Stämme von bestätigter Säuglingsmeningitis in zwei distinkte Gruppen trennen lassen.

Vermehrung

S. agalactiae sind schnell wachsende, fakultativ anaerobe Bakterien.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Charakteristisch für *S. agalactiae* ist der Besitz einer Kapsel aus Polysacchariden, deren Heterogenität die serologische Einteilung der Art in die neun Serotypen Ia bzw. Ib und II bis VIII ermöglicht. Die Kapsel ist das wesentliche Pathogenitätsmerkmal. Daneben haben offenbar auch Proteine der Kapsel wie z. B. Protein C oder das rib-Protein eine Rolle in der Virulenz der B-Streptokokken.

Die für die Besiedelung des Wirtes erforderliche Adhärenz geschieht über Fibronogen-bindende Proteine. Antikörper gegen das Kapselpolysaccharid opsonisieren homologe Streptokokken. Das Fehlen mütterlicher Antikörper gegen die Kapselsubstanz erhöht das Risiko einer Neugeborenen-Infektion. Als weitere Pathogenitätsfaktoren gelten das Hämolyysin, der CAMP-Faktor, der zusammen mit Phospholipase eine Zellauflösung bewirkt und weitere extrazelluläre Enzyme wie Hyaluronidase, DNase und Neuraminidase.

Erkrankungen

1. Infektionen bei Neugeborenen

Gruppe-B-Streptokokken-Infektionen beim Neugeborenen – Early- und Late-onset-Sepsis.

GBS sind die häufigste Ursache für Sepsis und Meningitis bei Neugeborenen. Unterschieden wird in die Early-onset-Sepsis und Late-onset-Meningitis, abhängig vom Zeitpunkt des Krankheitsbeginns und damit der Übertragung. Die Early-onset-Sepsis tritt in mehr als 80 % bei Neugeborenen am ersten Tag (im Mittel innerhalb 20 h) nach der Geburt auf, während die Late-onset-Meningitis der Säuglinge im Alter zwischen einer Woche und zwei bis drei Monaten post partum auftritt. Die Letalität der Early-onset-Erkrankung liegt bei etwa 4 %, während beim Late-onset-Typ eine Letalität bis zu 25 % beschrieben wird. Hinzu kommen bei der Late-onset-Meningitis Defektheilungen. Die wesentlichen Krankheitsmanifestationen der B-Streptokokken-Infektion der Säuglinge sind Sepsis, Meningitis und Pneumonie. Daneben sind Cellulitis, Osteomyelitis und septische Arthritis beschrieben worden.

Synonym(e)

Säuglingsmeningitis.

Inkubationszeit

Wie bei vielen typischen opportunistischen Erkrankungen ist die Inkubationszeit der B-Streptokokken-Infektionen sehr variabel und vor allem abhängig vom Immunstatus des Patienten. Die Early-onset-Neugeborenen-Infektion kann eine Inkubationszeit von wenigen Stunden bis definitionsgemäß einer Woche zeigen, Erkrankungen vom Late-onset-Typ treten typischerweise zwischen 7 Tagen und 3 Monaten postnatal auf.

Leitsymptome

Early-onset: gestörte Hautperfusion und Atemstörung, Sepsis, Pneumonie; late onset: Meningitis, Sepsis.

Pathophysiologie

Die Erreger kolonisieren die Vaginalschleimhaut und können ascendieren. Bereits während der Schwangerschaft kann es – nach Übertritt der Erreger in die Amnionflüssigkeit – durch Inhalation zur Infektion des Fötus kommen. Häufiger erfolgt die Infektion während der Geburt (ebenfalls inhalativ) oder unmittelbar danach, dann im Sinne einer Schmierinfektion. Aufgrund der antiphagozytären Wirkung der Polysaccharidkapsel und mangelnder eigener Leistung des Immunsystems gelingt den Erregern die Vermehrung im Blut des Säuglings. Nach Passage der Blut-Hirn-Schranke kommt es zur Meningitis.

Immunantwort

Besiedelte Frauen bilden gegen die Typenpolysaccharide der B-Streptokokken spezifische Antikörper, die für das Neugeborene protektiven Charakter haben.

Differenzialdiagnose

Meningitiden und/oder systemische Erkrankungen bei Säuglingen können durch eine Reihe anderer Erre-

ger ausgelöst werden. In Frage kommen hier *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* u. a. Die Inkubationszeiten unterscheiden sich bei diesen Erregern allerdings von den bei den Early-onset-Erkrankungen bekannten. Selten werden tuberkulöse Meningitiden (*Mycobacterium tuberculosis*) beobachtet; diese sind differenzialdiagnostisch von den anderen bakteriellen bzw. eitrigen Meningitiden durch fehlende Liquortrübung und einen stark erniedrigten Glukosewert im Liquor charakterisiert. Virale Meningitiden führen ebenfalls nicht zu einer Trübung des Liquors. Im Gegensatz zur tuberkulösen Meningitis bleibt bei viraler Genese der Glukosewert im Liquor jedoch normal.

2. Infektionen bei Schwangeren

Gruppe-B-Streptokokken-Infektionen bei Schwangeren.

GBS können bei Schwangeren und bei Wöchnerinnen zu ernsthaften Erkrankungen führen. Neben Endometritis, Zystitis und Pyelonephritis sind systemische Infektionen beschrieben. Nach Sectio caesarea sind Fälle von Endomyometritis berichtet worden. Vereinzelt wird auch das Kindbettfieber von B-Streptokokken ausgelöst.

Inkubationszeit

Bei den Erkrankungen im Erwachsenenalter ist meist der Zeitpunkt der Infektion wegen des endogenen Charakters nicht sicher zu bestimmen.

3. Infektionen bei Erwachsenen

Gruppe-B-Streptokokken-Infektionen bei Erwachsenen.

Erkrankungen beim Erwachsenen (mit Ausnahme der oben beschriebenen Schwangeren) kommen vorwiegend bei Patienten mit bestehenden Grunderkrankungen vor. Hierzu zählen Tumoren, Schädigungen des Immunsystems und Diabetes mellitus. Mit einer gewissen Regelmäßigkeit werden GBS aus dem Ulcus-Grund des Ulcus cruris bei Diabetischem Fuß-Syndrom isoliert. Selten kommen Abszessbildungen durch GBS vor (selten bei Frauen mit kutanen Abszessen im Perianal- und Genitalbereich). Daneben sind Bakteriämien, Endokarditiden, Harnwegsinfektionen und Urosepsis, Pneumonien, Peritonitiden und Osteomyelitiden berichtet worden. Vereinzelt wurde in letzter Zeit über Fälle von Fasciitis necroticans berichtet, die offenbar durch *S. agalactiae* verursacht wurden.

Inkubationszeit

► Infektionen bei Schwangeren (Erkrankung 2)

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Pränatales Screening bei Schwangeren: Vaginal- und/oder Rektalabstrich. Die Abnahme beider Abstriche erhöht die Nachweiswahrscheinlichkeit erheblich ge-

genüber dem einzelnen Abstrich. Zervikal-Abstriche haben sich nicht als zuverlässig erwiesen.

Säuglinge: Bei klinischem Sepsis-Verdacht kommen sterile Körperflüssigkeiten (Blut, Liquor) zur Untersuchung. Allerdings weisen nur etwa 10–20% der an einer Neugeborenensepsis leidenden Säuglinge positive Blutkulturen auf. Alternativ können mehrere Abstriche von der Hautoberfläche und von Körperöffnungen genommen werden.

Diagnostische Verfahren

Das Gruppe-B-Streptokokken-Screening in der Schwangerschaft ► Prophylaxe, ist eine von der Schwangeren selbst zu zahlende Individuelle Gesundheitseinzelleistung (IGEL).

Kultur: Die Methode der Wahl ist nach wie vor die kulturelle Untersuchung der genommenen Abstriche. Die Sensitivität der Kultur ist offenbar vergleichbar mit der der PCR. Die PCR als Routineuntersuchung bringt beim pränatalen Screening daher keinen Vorteil, birgt aber den Nachteil höherer Kosten. Die Abstriche für die Kulturen sollten in gängigen Transportmedien gelagert werden, da der Erreger eine gewisse Umweltempfindlichkeit zeigt. Für die Anzucht empfehlen sich Antibiotika-supplementierte Selektivmedien da die Sensitivität der Blutmedien wegen der in Vaginal- und/oder Rektalabstrichen zu erwartenden Begleitflora oft nicht ausreicht. Schnellteste auf Basis von Antigennachweisen sind in ihrer Sensitivität derjenigen der Kultur unterlegen, weswegen solche Tests über eine Kultur abgesichert werden müssen und daher nicht zu empfehlen sind.

Differenzierung: Eine sichere Identifizierung ist über das Gruppen-Antigen möglich. *S. agalactiae* besitzt als einziges Mitglied des Genus Streptococcus das Gruppenantigen B, in seltenen Fällen (*Streptococcus porcinus*) kann es zu Kreuzreaktionen kommen, im CAMP-Test zeigen B-Streptokokken eine typische Hämolyseveränderung.

Allgemeine Hinweise: Zur optimalen Durchführung des Screenings ist eine gute Kommunikation zwischen Kliniker (klare Kennzeichnung des Abstrichs für GBS-Screening) und mikrobiologischem Labor (Beschränkung auf GBS bei Identifizierung und Befund) notwendig. Ist bei der Schwangeren eine Penicillinallergie bekannt, sollte von Seiten des Kliniklers auf eine Resistenztestung der nachgewiesenen Streptokokken hingewiesen werden (► Prävention/Impfstoffe).

Befund / Interpretation

Säuglingsmeningitis: Kulturelle Befunde bei Säuglingen mit Säuglingsmeningitis haben i. d. R. nur noch bestätigenden Charakter, da die rapide Verschlechterung des Allgemeinzustandes und die Schwere der Erkrankung eine sofortige antibiotische Therapie erzwingen. Beim Nachweis von GBS aus Blut und/oder Liquor von Säuglingen mit klinischem Verdacht auf Säuglingsmeningitis können falsch-negative kulturelle

Befunde auftreten, wenn während der Geburt eine antibiotische Prophylaxe angesetzt worden war. Wenn gleich systematische Studien fehlen, wird doch davon ausgegangen, dass der Anteil solcher falsch-negativen Befunde beträchtlich ist.

Schwangeren-Screening: Der Nachweis von Gruppe-B-Streptokokken bei Schwangeren bedeutet allein für sich genommen noch keinen Risikofaktor für den Fötus bzw. Säugling, da der Manifestationsindex bei Säuglingen etwa bei 10 % liegt und für die Genese der Säuglingsmeningitis im Regelfall prädisponierende Faktoren beim Säugling hinzukommen müssen. Gleichwohl würde die konsequente antibiotische Prophylaxe GBS-positiver Schwangerer während der Geburt die Inzidenz der Säuglingsmeningitis um geschätzt 50 % reduzieren.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Penicilline sind noch immer Mittel der Wahl in der Therapie der GBS-Infektionen wie auch in der antibiotischen Prophylaxe (siehe unten). Alternativen sind Benzylpenicillin und Glycopeptide. Schwangere mit GBS-Nachweis in der 35. bis 37. Schwangerschaftswoche sollten nicht therapiert werden, da es relativ schnell zu Neu- bzw. Wiederbesiedlung kommt. (siehe jedoch subpartale Antibiotikaprophylaxe ► Prävention/Impfstoffe).

Bei Säuglingsmeningitis sollten mit Penicillin oder Ampicillin behandelt werden.

Resistenz

Klinisch relevante Resistenzen gegen Penicilline sind bislang nicht bekannt. Gelegentlich werden *in vitro* penicillintolerante Isolate oder auch Makrolidresistente Isolate beobachtet. Cefoxitin zeigt keine Wirkung. B-Streptokokken sind natürlicherweise resistent gegen Aminoglycoside und TMP.

Epidemiologie

Verbreitung

Etwa 20–30 % aller jungen Frauen sind asymptomatische Trägerinnen (vaginale und/oder rektale Kolonisation) von *S. agalactiae* und damit Hauptquelle der B-Streptokokken-Infektionen (vertikale Übertragung). Bei nur etwa einem Drittel der Trägerinnen ist die Besiedlung des Urogenitaltraktes während der gesamten Schwangerschaft nachzuweisen, bei anderen scheint die Kolonisierung vorübergehend oder intermittierend zu sein. Einmalige Abstriche während der Schwangerschaft sind deshalb nur von begrenzter Aussagekraft für den Zustand während der Geburt. Abhängig vom Ausmaß der Kolonisierung der Mütter werden etwa 40–70 % dieser Neugeborenen ebenfalls mit B-Streptokokken kolonisiert. Bei Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren (siehe unten) kann sich aus dieser Kolonisierung die konnatale Infektion des

Early-onset-Typs entwickeln. Die Häufigkeit der frühen Form der Neugeborenensepsis beträgt etwa 2–5 auf 1.000 Lebendgeburten, die der postnatalen vom Late-onset-Infektionen etwa 1 auf 1.000 Lebendgeburten. Seit Einführung der antibiotischen Prophylaxe hat sich die Gesamthäufigkeit von Early- und Late-onset-Infektionen in etwa angeglichen (vorher ca. 80:20).

Wirtsbereich / Reservoir

S. agalactiae besiedelt die Schleimhäute von Mensch und anderen Warmblütern und ist sowohl in der Veterinärmedizin als auch in der Humanmedizin als Infektionserreger bekannt. Beim Menschen besiedelt er vor allem Urogenitaltrakt und Rektum symptomloser erwachsener junger Frauen, kommt aber in geringerer Häufigkeit bei beiden Geschlechtern auch auf anderen Schleimhäuten vor.

Risikogruppen

Die wichtigste Risikogruppe sind Neugeborene von B-Streptokokken-Trägerinnen, unter ihnen besonders Frühgeborene, Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht oder anderen Zeichen der Unreife. Mehrlingsgeburten, Geburtskomplikationen und eine Dauer von mehr als 24 Stunden zwischen Blasensprung und Geburt erhöhen das Risiko einer konnatalen Infektion. Junge Frauen, die sexuell sehr aktiv sind, Frauen, die Intrauterinpeessare tragen oder sich in der ersten Gravität befinden, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, B-Streptokokken-Trägerinnen zu sein. Unter den Erwachsenen unterliegen besonders Wöchnerinnen der Gefahr einer postpartalen B-Streptokokken-Infektion. Die dritte Risikogruppe stellen Erwachsene mit reduzierter Immunabwehr, besonders durch Diabetes mellitus, chronische Leberschäden oder immunsuppressive Therapie dar.

Transmission / Vektoren

Für das Entstehen der frühen Neugeborenen-Infektion ist der Zusammenhang zwischen asymptomatischer Besiedlung des mütterlichen Genitaltraktes und peripartaler Übertragung auf das Kind gut dokumentiert. Durch Aszendierung gelangen die Erreger in die Amnionflüssigkeit, wo sie bereits in utero durch Aspiration vom Fötus aufgenommen werden; auch die Übertragung während oder kurz nach der Geburt ist möglich. Die Late-onset-Infektion kann als Schmierinfektion, meist im Sinne einer nosokomialen, horizontalen Infektion, erfolgen. Auch die B-Streptokokken-Infektionen des Erwachsenenalters sind in aller Regel Schmierinfektionen, wobei es über den natürlichen Standort dieser Streptokokken außerhalb des weiblichen Genitaltraktes wenig Informationen gibt. Zwar sind B-Streptokokken auch in der Veterinärmedizin bekannt, da aber tierische und menschliche B-Streptokokken-Populationen sowohl biochemisch als auch molekularbiologisch (MLST) unterscheidbar

sind, konnte eine Übertragung vom Rind oder durch Milch auf den Menschen in fast allen Fällen ausgeschlossen werden.

Prävention / Impfstoffe

Antibiotische Prophylaxe

Zur Vorbeugung der Early-onset-Infektion der Neugeborenen wird bei positivem GBS-Nachweis im Rahmen des Screenings zwischen der 35. bis 37. Schwangerschaftswoche eine subpartum Prophylaxe durchgeführt. Mindestens 4 Stunden vor dem erwarteten Geburtstermin wird Penicillin G in vierstündigen Intervallen gegeben. Die erste Gabe umfasst 5 Mio. E i.v., während die nachfolgenden Gaben 2,5 Mio. E umfassen. Liegt bei der betroffenen Gebärenden eine bekannte Penicillin-Allergie vor, kann entweder Cefazolin in vierstündigen, oder bei Gefahr einer Anaphylaxie alternativ Clindamycin in achtstündigen Intervallen gegeben werden (Resistenztestung erforderlich ▶ Diagnostik). Bei Kolonisation mit bekanntermaßen Clindamycinresistenten GBS und Vorliegen einer Allergie mit Anaphylaxie-Risiko bleibt Vancomycin als mögliche Alternative für die mütterliche Prophylaxe. Die derzeitigen Leitlinien empfehlen bei Säuglingen ohne klinische Symptome aber mit Risikofaktoren eine engmaschige klinische Kontrolle über mindestens 48 Stunden und entsprechende Laborchemische Untersuchungen. Weitere Hinweise zur Prophylaxe siehe AWMF (2008) ▶ Schlüsselliteratur.

Impfstoffe

Ein B-Streptokokken-Impfstoff ist bislang nicht verfügbar.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht nach IfSG.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Streptokokken am Institut für Medizinische Mikrobiologie des UKA. Leitung: Dr. rer. nat. van der Linden, mlinden@ukaachen.de, <http://www.nrz-streptococcus.de>

Web-Adressen

- <http://cmr.jcvi.org/tigr-scripts/CMR/CmrHomePage.cgi> (Genome)

Schlüsselliteratur

1. AWMF online (2008) Prophylaxe der Neugeborenensepis – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B. (AWMF Leitlinie Nr. 024/020; <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/024-020.htm>)
2. Bohnsack JF, Whiting AA, Martinez G, Jones N, Adderson EE, Detrick S et al. (2004) Serotype III Streptococcus agalactiae from bovine milk and human neonatal infections. Emerg Infect Dis: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no8/03-0917.htm>
3. Masignani V, Cieslewicz MJ (2005) Genome analysis of

multiple pathogenic isolates of Streptococcus agalactiae: Implications for the microbial „pan-genome“. Proc Natl Acad Sci 102(39):13950–13955

Streptococcus pneumoniae

OLIVER NOLTE

Erreger

Synonym(e)

Pneumokokken; ältere, ungültige Synonyme: *Micrococcus pneumoniae* (Klein, 1884), *Diplococcus pneumoniae* (Weichselbaum, 1886).

Erregerspezies

S. pneumoniae

Taxonomie

Familie: Streptococcaceae; Gattung (Genus): Streptococcus

Historie

Die Prägung des Gattungsnamens erfolgte 1874 durch Billroth; Fraenkel führte 1886 den Namen „Pneumococcus“ ein. Der bis heute valide Artname *S. pneumoniae* geht auf Chester (1901) zurück. 1919 wurde die Unterscheidung des Hämolyseverhaltens von Streptokokken auf Blutagar durch Brown beschrieben. In den USA wurden Pneumokokken ab 1920 als *Diplococcus pneumoniae* angesprochen, ein Artname, der bis 1974 in den USA Gültigkeit behielt.

Im Jahr 1944 führten Avery, MacLeod und McCarthy durch Transformationsexperimente an Pneumokokken den Nachweis, dass nicht – wie angenommen – chromosomale Proteine, sondern die DNA das Molekül ist, welches genetische Informationen trägt und weitergibt. Dieser für die Molekularbiologie fundamentale Nachweis gelang durch Übertragung der Erbsubstanz aus einem zellfreien Extrakt kapselbildender Pneumokokken auf aktive aber zunächst unbekapselte Pneumokokken, die daraufhin eine Kapselbildung zeigten.

Morphologie

Es handelt sich um grampositive, bekapselte oder unbekapselte, ovale bis lanzettliche Kokken, die in Paaren (Diplokokken) oder kurzen Ketten gelagert sind.

Genom

Die Genome mehrerer Referenzstämme wurden sequenziert und von verschiedenen Arbeitsgruppen analysiert. Aufgrund natürlicher Rekombinationsvorgänge, die zu mosaikartigen Genomstrukturen führen, ist die Sequenzierung mehrerer Stämmen von *S. pneumoniae* daher von Interesse.

Als Basis für weitere Sequenzierungsprojekte gilt die Sequenz des *S.-pneumoniae*-Stammes R6 (GenBank Ac.-No.: AE007317) aus dem Jahr 2001. Die Länge des

Genoms dieses avirulenten, unbekapselten Stammes beträgt exakt 2.038.615 Basenpaare (bp). Der GC-Gehalt der genomischen DNA beläuft sich auf 39,71 %. Insgesamt wurden 2.043 Sequenzen Genen zugeordnet. Im Vergleich zu der ebenfalls verfügbaren genomischen Sequenz des bekapselten Parentalstammes *S. pneumoniae* D39 (Serotyp 2) weist R6 eine Deletion in der Größe von 7.504 bp in der Kassette der Kapselbiosynthesegene auf. Stamm D39 wurde 1916 von einem Patienten isoliert. Über mehrere Modifikationen entstanden u. a. der Stamm R6 sowie weitere Referenzstämme. Genomsequenzen liegen u. a. von den Stämmen TIGR4, 19F-14, 19A-6, JJA und P1031 vor.

Vermehrung

Pneumokokken sind schnell wachsende, fakultativ anaerobe Bakterien, die Bestandteil der physiologischen Flora sein können. Sie können zumindest phasenweise intrazellulär überleben.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Das wesentliche Pathogenitätsmerkmal der Pneumokokken ist die Kapsel. Die Fähigkeit zur Kapselbildung kann variieren und insbesondere nach mehrfacher kultureller Passage verloren gehen. Beim Menschen kommen im Nasenrachenraum bekapselte und unbekapselte Stämme von *S. pneumoniae* vor. Die Kapsel wirkt antiphagozytär und verleiht den Bakterien damit einen gewissen Schutz gegenüber den Abwehrmechanismen des Wirtes. Bekapselte Stämme weisen eine allgemein höhere Virulenz auf als unbekapselte Stämme. Letztere adhären leichter an (geschädigte bzw. geschwächte) Schleimhautepithelien.

Das Kapselpolysaccharid der Pneumokokken ist sehr variabel. Diese Variabilität hat bis heute zur Einteilung in mehr als 90 Serotypen geführt. Die humorale kapseltypspezifische Immunität hat Auswirkungen auf die aktiven Immunisierungsmöglichkeiten (siehe unten).

Erkrankungen

1. Pneumonie (primäre Pneumonie, Lobärpneumonie, Bronchopneumonie)

S. pneumoniae ist ein häufiger Erreger von Infektionen des oberen Respirationstraktes und hier der Pneumonie. Unterschieden wird nach *community acquired pneumonia* (CAP) und noskomialer *hospital* (HAP) oder „*ventilator associated pneumonia*“ (VAP). Während bei HAP (auftreten frühestens 48 Stunden nach Aufnahme in die Klinik) und VAP (auftreten 48 Stunden oder länger nach Intubation) Erreger wie *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* oder Enterobacteriaceae eine große Rolle spielen dominieren bei CAP, sowie bei der „*healthcare associated pneumonia*“ (HCAP) bzw. bei fehlendem Grundleiden die Pneumokokken als häufigste Pneumonie-Erreger. Als typische opportunistische Erreger rufen Pneumokokken v. a. bei Patienten mit chronischem Grundleiden oder verminderter Immunität (insbesondere bei Pati-

enten mit Defiziten in der Phagozytoseleistung) oder als Nachfolgererger nach vorangegangenen Infektionen (z. B. Influenza) Krankheiten hervor. Bei bestimmten Risikogruppen (siehe unten) geht die Pneumokokken-Pneumonie oft mit septischem Verlauf und schweren Komplikationen einher. So ist das „*overwhelming post-splenectomy infection*“-Syndrom (OPSI-Syndrom) eine gefürchtete Komplikation bei splenektomierten Patienten (Notwendigkeit der Immunisierung; siehe unten). Eine schwerwiegende Folge von Pneumokokken-Infektionen ist die Pneumokokken-Meningitis. Pneumokokken-Meningitiden dominieren im Kindes- und Erwachsenenalter, gefolgt von Meningokokken. Seltener werden Pneumokokken als Erreger von Endokarditiden oder Peritonitiden gefunden. Infektionen durch Pneumokokken fordern bei den unter 5-Jährigen jährlich weltweit mehr als 800.000 Todesopfer, etwa 8–12 % der infektbedingten Kindersterblichkeit findet seine Ursache in Pneumokokken.

Synonym(e)

Lungenentzündung.

Inkubationszeit

Keine exakten Angaben, da es sich häufig um endogene Infektionen handelt.

Leitsymptome

Pneumonie mit produktivem Husten, neu auftretendes oder persistierendes Infiltrat im 2-Ebenen-Röntgenthorax.

Symptome

Die Pneumonie ist gekennzeichnet durch hohes Fieber > 38,5 °C (Fälle von Hypothermie mit Temperaturen > 36,5 °C kommen vor!), produktiven Husten (häufig mit Auswurf von purulentem, rostfarbenem Sputum), Atembeschwerden und Tachypnoe. Auskultatorisch ist ein gedämpfter Klopfeschall wahrnehmbar. Die allgemeinen Entzündungsparameter sind erhöht. Bei septischem Verlauf kann es zur Bildung von Petechien kommen.

Pathophysiologie

Wichtiges pathophysiologisches Merkmal der Pneumokokken ist die Polysaccharidkapsel, die Phagozytoseschutz und Serumresistenz bewirkt. Dieser Schutz ermöglicht die Invasion und weitere Vermehrung im Wirtsgewebe. Zellwandbestandteile der Pneumokokken sowie durch (Auto-)Lyse freigesetzte lösliche Moleküle (u. a. Pneumolysin) begünstigen die Aktivierung entzündlicher Kaskaden. Im Zuge der Wirt-Pathogen-Interaktion kommt es zur Expression des „*platelet activating factor* Rezeptor“ (PAFR), u. a. auf Neutrophilen, Makrophagen und Endothelzellen. Die Interaktion der zellwandständigen Phosphorylcholin-Komponente der Pneumokokken mit PAFR trägt zur

Veränderung der Permeabilität des Endothels bei und begünstigt die Invasion der Erreger in Wirtszellen. In der Folge kommt es zur Bildung von Exsudat und dann zum Einstrom von Leukozyten. Es entsteht das typisch purulente Exsudat.

Immunantwort

Das innerhalb der Spezies variable Kapselpolysaccharid führte zur Einteilung in über 90 Kapseltypen. Jeder Kapseltyp induziert eine protektive, streng typenspezifische humorale Immunantwort. Die gebildeten typenspezifischen Antikörper sind in der Regel ohne oder nur mit geringer Kreuzreaktivität mit anderen Kapseltypen. Reinfektionen mit *S. pneumoniae* die einen anderen Kapseltypen als denjenigen vorangegangener Infektion aufweisen sind daher möglich.

Differenzialdiagnose

Der klinische Verlauf der Pneumokokkeninfektionen erlaubt keine sichere Erregerzuordnung. Zur Diagnosestellung ist die Anzucht und Identifizierung des Erregers notwendig. Unterschieden werden typische und atypische Pneumonieerreger, bspw. *Legionella pneumophila*, Mykoplasmen, Chlamydien u. a. sowie respiratorische Viren.

Atypische Pneumonien unterscheiden sich klinisch von den typischen Pneumonien in erster Linie durch das Fehlen eines produktiven Hustens, vielmehr steht ein trockener, unproduktiver Husten im Vordergrund. Der Auskultationsbefund ist i. d. R. diskret. Allgemeinsymptome können stärker ausgeprägt sein als bei der typischen Pneumonie (hier zu nennen wären in erster Linie Kopfschmerzen und Myalgien).

Weiterhin müssen differenzialdiagnostisch das Lungenkarzinom, die Lungentuberkulose, die Lungenembolie oder die Lungenfibrose in Betracht gezogen werden.

Systemische Erkrankungen mit Petechienbildung werden durch Meningokokken ausgelöst; hier fehlen jedoch die typischen Symptome respiratorischer Erkrankungen.

2. Otitis media

Neben den pneumonischen Krankheitsentitäten sind Otitis media und Sinusitis im Kleinkindesalter und Konjunktivitis mit evtl. sich entwickelndem Hornhautulkus typische Pneumokokken-Erkrankungen (etwa 30 % aller Fälle von Otitis media gehen auf Pneumokokken zurück, Gruppe A-Streptokokken werden bei 10 % der Erkrankungen isoliert). Die Otitis media kann ascendierend von Infekten der oberen Atemwege auftreten. Neben chronischen Formen (weniger durch Pneumokokken als durch aerobe/anaerobe Mischinfektionen) kommen rezidivierende Otitiden vor. Diese sind gekennzeichnet durch drei oder mehr Episoden in einem Zeitraum von ca. sechs Monaten. Bei den Rezidiven handelt es sich zumeist um echte Rezidive durch dieselben Pneumokokken, die auch Ursache

der Ersterkrankung waren. Verantwortlich zeichnet eine nasopharyngeale Kolonisation, die trotz antibiotischer Therapie bestehen bleiben kann.

Synonym(e)

Mittelohrentzündung.

Leitsymptome

Ohrenschmerz, „Ohrzwang“.

Symptome

Die Otitis media ist gekennzeichnet durch Ohrenschmerzen, welche die betroffenen Kinder veranlasst, zwanghaft zum Ohr zu greifen („Ohrzwang“). Es kommt zu einer Hörminderung, bei otoskopischer Untersuchung zeigt sich eine Vorwölbung und Trübung des betroffenen Trommelfells. Fieber kann begleitend auftreten.

Differenzialdiagnose

Neben den Pneumokokken, die für ca. 1/3 der Otitis media Episoden im Kindesalter verantwortlich sind, können *Haemophilus influenzae* (ebenfalls ca. 1/3; weit überwiegend unbekapselte Stämme) und seltener *Moraxella catarrhalis* sowie *S. aureus* auftreten.

Insbesondere bei Säuglingen finden sich überwiegend *S. aureus*, *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa* als Verursacher von Otitis media.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Bei Verdacht auf Pneumonie kommt Sputum zur Untersuchung, bei Verdacht auf Pneumokokken-Meningitis Liquor, bei systemisch-invasiven Erkrankungen (Sepsis) Blutkulturen, bei Otitis media Flüssigkeit aus dem mittleren Gehörgang oder ein nasopharyngealer Abstrich bzw. ein nasopharyngeales Aspirat.

Diagnostische Verfahren

Die mikrobiologische Diagnostik der Pneumokokken-Infektionen stützt sich auf die Mikroskopie des Untersuchungsmaterials und die Anzucht und Identifizierung des Erregers.

Mikroskopie: Im Grampräparat stellen sich Pneumokokken als grampositive bis -labile, ovale Kokken in Paaren dar, oft von einer deutlichen Kapsel umgeben. Bei direkter Mikroskopie des Untersuchungsmaterials wird häufig eine deutliche Kapsel (Virulenzfaktor!) sichtbar.

Kultur: Auf bluthaltigen Nährmedien lässt sich *S. pneumoniae* gut anzüchten und entwickelt typische glatte, flache, manchmal schleimige Kolonien mit ausgeprägter vergrünender Hämolyse. Erhöhte CO₂-Spannung fördert das Wachstum und ist für einige Stämme notwendig; die Hämolysebildung geht unter diesen Bedingungen allerdings verloren. Ältere Kolonien zeigen eine zentrale Vertiefung, die auf autolytische Prozesse der Erreger zurückgeht. Der Nachweis

der Optochin-Empfindlichkeit im Blättchentest oder der Nachweis der Auflösung der Zellkapseln unter Nadesoxycholatlösung (Galllöslichkeit) erlaubt während der Kultur in der Regel die Abgrenzung gegen andere vergürnende Streptokokken. In Einzelfällen ist eine eindeutige Abgrenzung zwischen Oralstreptokokken und Pneumokokken nicht oder nur schwer möglich, was möglicherweise auch auf regelmäßigen horizontalen Transfer genetischen Materials zurückzuführen ist. So erfordert die Abgrenzung von *S. pneumoniae* gegenüber dem erst kürzlich beschriebenen *Streptococcus pseudopneumoniae* (ARBIQUE 2005 spec. nov.; Typ-Stamm: ATCC BAA-960) zusätzliche Untersuchungen, da beide Keime in ihren Merkmalen gewisse Schnittmengen aufweisen und Verwechslungen bei der Identifikation nicht ausgeschlossen sind. Die tatsächliche Häufigkeit von *S. pseudopneumoniae* und die Bedeutung möglicher Fehlidentifikationen kann momentan noch nicht bewertet werden.

Serologie: Latex-Agglutinationstests zum serologischen Nachweis von *S.-pneumoniae*-Antigen im Liquor und in anderen Körperflüssigkeiten stehen zur Verfügung. Diese haben zwar nur eine vergleichsweise schwache Sensitivität, im positiven Fall führen sie jedoch zu einer Beschleunigung der Diagnostik und zu einem früheren gezielten Behandlungsbeginn.

Molekularbiologie: Molekularbiologische Verfahren wie die das Multi-Locus Sequence Typing (MLST) gewinnen zunehmend an Bedeutung, um epidemiologische Untersuchungen durchzuführen. Mithilfe der MLST können *S.-pneumoniae*-Stämme von Stämmen anderer vergürnender Streptokokken bedingt unterschieden werden. Das diskriminatorische Potential von MALDI-TOF scheint für die Differenzierung von Pneumokokken und vergürnenden Streptokokken nicht ausreichend zu sein.

Befund / Interpretation

Pneumokokken kommen als Bestandteil der transienten physiologischen Flora auf den Schleimhäuten des Menschen vor. Der Nachweis von Pneumokokken aus Rachenabstrichen allein erlaubt daher keine Aussage über deren klinische Relevanz. Zur Interpretation ist immer das klinische Bild notwendig. Der kulturelle Nachweis aus Mittelohrflüssigkeit oder Nasopharyngeal-aspirat bestätigt bei entsprechenden klinischen Zeichen eine Otitis media.

Der Nachweis von Pneumokokken aus der Blutkultur ist bei entsprechender Klinik beweisend für eine systemische Infektion, der Nachweis aus Liquor (per Schnelltest und/oder kulturell) ist beweisend für eine Pneumokokkenmeningitis.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Für die Behandlung von CAP und HCAP kommen neben der antibiotischen Therapie auch allgemeine Maßnahmen wie Ruhe, Hustenlösung und Fiebersen-

kung in Betracht. Da neben Pneumokokken ein breites Spektrum weiterer Erreger für eine ambulante Pneumonie verantwortlich sein kann, wird in vielen Fällen eine kalkulierte antibiotische Therapie einzuleiten sein, die ggf. nach Vorlage des mikrobiologischen Untersuchungsbefundes angepasst werden muss. Bei kalkulierter Therapie einer Pneumonie muss unterschieden werden nach dem Alter des betroffenen Patienten, nach dem Erwerb der Pneumonie (CAP/HCAP vs. HAP/VAP) und dem Vorliegen möglicher prädisponierender Risikofaktoren.

Makrolide (Erythromycin, Azithromycin, u. a.) werden empirisch bei CAP empfohlen, da sie neben den Pneumokokken auch atypische Pneumonieerreger im Spektrum haben. Geeignet sind auch Amoxicillin oder Cefuroxim-Axetil. Wirksam bei Penicillin- und Erythromycin-doppelresistenten Erregern ist das Tetracyclin. Neuere Fluorochinolone (Moxifloxacin, Levofloxacin), die auch bei PNSP (siehe unten) gut wirksam sind, sollten nicht als First-line-Antibiotika gegeben werden. Aufgrund der Vielfalt möglicher Pneumonieerreger und der sich ausbreitenden Resistenzen sollte immer geeignetes Material mikrobiologisch untersucht und die Behandlung dem Befund entsprechend angepasst werden.

Für die Therapie der Otitis media stehen Aminopenicilline, orale Cephalosporine oder Makrolide zur Verfügung.

Resistenz

PNSP, so genannte *Penicillin non susceptible S. pneumoniae*, treten innerhalb Europas mit einer hohen Dynamik auf. Liegen die Raten an PNSP bei invasiven Isolaten in Mitteleuropa bei etwa 1–10 % werden in einigen süd- und südosteuropäischen Ländern Anteile zwischen > 10 bis über 50 % gemeldet (2008, <http://www.rivm.nl/earss>). Auch gegen Erythromycin, Clindamycin und gegen Tetrazykline sowie gegen Makrolide werden zunehmend Resistenzen beobachtet. Im Mittel 15 % der invasiven Isolate in Europa waren 2008 eingeschränkt oder unempfindlich gegen Erythromycin, wobei wiederum große Schwankungen innerhalb Europas auftraten. Resistenzen gegen häufig verwendete Antibiotika wie Erythromycin, Tetrazykline oder Bactrim sind in der Gruppe der PNSP öfter anzutreffen, als bei den penicillinempfindlichen Stämmen. Die verminderte Empfindlichkeit von *S. pneumoniae* gegenüber Penicillin beruht nicht auf der Bildung von Penicillin hydrolysierenden β -Laktamasen, sondern auf einer auf konsekutiven Punktmutationen beruhenden, allmählichen Veränderung von Penicillin bindenden Proteinen (PBP) in der Zellwand von Pneumokokken. Die horizontale Weitergabe der PBP-kodierenden Gene ist beschrieben. Auf Grund des Resistenzmechanismus bleiben β -Laktamase-Inhibitoren wirkungslos!

Epidemiologie

Verbreitung

S. pneumoniae ist weltweit verbreitet und ein häufiger Besiedler des menschlichen Nasopharynx. Etwa 60 % der Vorschulkinder und 30 % der jungen Erwachsenen sind asymptomatische Träger von *S. pneumoniae*. Mit zunehmendem Alter nimmt die Trägerrate ab. In Deutschland herrschen lt. Pneumoweb die Kapsel-Serotypen 3, 7F, 1, 14, 19A, 4, 6A, 9V, 23F und 22F (alle in den Impfstoffen enthalten) vor. Wegen der Häufigkeit von bahnnenden Erkältungskrankheiten treten Pneumokokken-Infektionen besonders in den Wintermonaten auf. Der Meldegipfel invasiver Erkrankungen liegt im ersten Quartal.

Wirtsbereich / Reservoir

S. pneumoniae besiedelt als fakultativ pathogener Keim nicht nur die Schleimhäute der oberen Atemwege des Menschen, sondern auch vieler Säugetiere. Beschrieben sind Atemwegsinfektionen bei Affen sowie Mastitiden und Septikämien bei Kühen, Schafen und Ziegen.

Risikogruppen

Pneumokokken-Infektionen betreffen besonders Patienten mit zeitweiliger oder andauernder lokaler oder allgemeiner Schwäche der Infektabwehr. Vorangehende Virusinfektionen als Risikofaktoren wurden schon genannt. Weitere Risikogruppen stellen ältere Menschen sowie Patienten mit Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Menschen mit eingeschränkter Lungenfunktion, Raucher oder Alkoholiker dar. Besonders schwere septische Verläufe treten bei Patienten mit HIV-Infektion, mit chronischer Nierenerkrankung, Sichelzellanämie und bei Milz extirpierten Patienten auf.

Transmission / Vektoren

Die typischen Pneumokokken-Erkrankungen sind endogene Infektionen, meist nach vorangegangener Schädigung der Schleimhäute des oberen Respirationstraktes oder Schwächung der allgemeinen Immunabwehr. Auch Tröpfcheninfektionen sind möglich. Wegen der Hinfälligkeit des Erregers an der Außenwelt sind Schmierinfektionen kein üblicher Übertragungsweg.

Prävention / Impfstoffe

Zur aktiven Immunisierung stehen zwei Konjugat-(Prevenar13® und Synflorix®) und ein Kapselpolysaccharid-Impfstoff (Pneumovax23®) zur Verfügung. Die Impfung gegen Pneumokokken ist bei Kleinkindern bis 2 Jahre (Konjugatimpfstoff) als generelle Impfung Bestandteil des Impfkaltenders, ebenso bei Älteren über 60 als Standardimpfung (Pneumovax23). Prevenar13 und Synflorix enthalten Konjugate von 13 bzw. 10 Serotypen, Pneumovax Kapselpolysaccharide von

23 Serotypen (weitere Informationen siehe Impfkaltender der STIKO).

Zu dem gefährdeten Personenkreis, die sich einer Impfung (und ggf. Auffrischung) unterziehen sollten, gehören Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten (vor allem nach Milzextirpation!) und chronischen Krankheiten wie chronische kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen, chronische Leber- und Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, andere Stoffwechselerkrankungen, HIV-Infizierte oder Personen vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie oder Organtransplantation. In den USA hat sich nach der allgemeinen Einführung der Impfung neben einer Abnahme der Zahl von Pneumokokken-Infektionen auch eine verminderte Rate Penicillin-resistenter Pneumokokken gezeigt.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht nach IfSG.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Streptokokken am Institut für Medizinische Mikrobiologie des UKA. Leitung: Dr. rer. nat. van der Linden, mlinden@ukaachen.de, <http://www.nrz-streptococcus.de>

Web-Adressen

- [http://spneumoniae.mlst.net/\(Streptococcus\)pneumoniae](http://spneumoniae.mlst.net/(Streptococcus)pneumoniae) MLST database)
- [http://www.rivm.nl/earss/Website des European Antimicrobial Resistance Surveillance System](http://www.rivm.nl/earss/Website%20des%20European%20Antimicrobial%20Resistance%20Surveillance%20System)
- <http://cmr.jcvi.org/tigr-scripts/CMR/CmrHomePage.cgi> (Genome)
- <http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Sentinel/Pneumoweb/Monatsstatistik.html> (Pneumoweb Sentinel des RKI und NRZ)

Schlüsselliteratur

1. Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) (2009) Mikrobiologische Diagnostik 2. Auflage Thieme Verlag

Streptococcus pyogenes

OLIVER NOLTE

Erreger

Synonym(e)

A-Streptokokken, GAS; ältere, ungültige Synonyme: *Streptococcus erysipelatos* (Rosenbach, 1884), *Micrococcus scarlatinae* (Klein, 1884), *Streptococcus scarlatinae* (Klein, 1887), *Streptococcus haemolyticus* (Rolly 1911).

Erregerspezies

Streptococcus pyogenes (Rosenbach, 1884) (β -hämolyzierend, Lancefield Gruppe A)

Taxonomie

Abteilung: Firmicutes; Klasse: Bacilli; Ordnung: Lactobacillales; Familie: Streptococcaceae; Gattung (Genus) Streptococcus

Streptococcus pyogenes ist die Typ-Spezies der Gattung Streptococcus.

Historie

Das Wochenbettfieber als postpartale Erkrankung von Wöchnerinnen spielt heute kaum noch eine Rolle. Bekannt ist diese Erkrankung, die im englischen Sprachgebrauch als „puerperal sepsis“ bezeichnet wird, jedoch schon seit mehr als 3.500 Jahren. Aus dieser Zeit finden sich erste Hinweise in indianischen Schriften, die sowohl die Krankheit an sich als auch Maßnahmen zu ihrer Verhütung symbolisch übermitteln. Noch ohne Kenntnis des Erregers führte Semmelweis eine Reduktion der Häufigkeit des Kindbettfiebers herbei, indem er die „Händedesinfektion“ mittels Chlorkalk einführte. Es folgte 1874 die Prägung des Gattungsnamens durch Billroth. Pasteur assoziierte 1879 die Streptokokken mit dem Auftreten des Kindbettfiebers. Die Benennung der Art *S. pyogenes* erfolgte durch Rosenbach (1884), der die Artbenennung jedoch zunächst als Sammelbegriff für solche Streptokokken verstand, die eitrige Entzündungen hervorrufen. 1919 wurde die Unterscheidung des Hämolyseverhaltens von Streptokokken auf Blutagar durch Brown beschrieben. Die bis heute gültige Einteilung in serologische Gruppen erfolgte um 1933 durch Rebecca Lancefield an der Rockefeller University, New York, später wurde die Serotypisierung von *S. pyogenes* aufgrund des unterschiedlichen Aufbaus des M-Proteins – ebenfalls durch Lancefield – und des T-Proteins durch Griffith beschrieben. Die Erstbeschreibung des systemischen „streptococcal toxic shock syndromes“ geht auf die Gruppe von Cone im Jahre 1987 zurück. Heute zählt *S. pyogenes* zu den häufigsten Krankheitserregern, mit geschätzt weltweit mehr als 600 Mio. Fällen akuter Pharyngitiden und mehr als 110 Mio. Pyodermie-Fällen pro Jahr.

Morphologie

A-Streptokokken erscheinen im klinischen Material als runde bis ovale Kokken in kurzen bis längeren Ketten. Nach Kultivierung in nährstoffreicher Bouillon dominieren lange Ketten. Mitunter kommen bekapselte (Hyaluronsäure!) Stämme vor, die auf festen Nährböden eine charakteristische Erscheinung haben.

Genom

Die vereinfachte Genomsequenzierung hat zu einer Redundanz verfügbarer Genome von A-Streptokokken geführt. Von mindestens 11 Genomprojekten werden folgende kurz charakterisiert.

- *Streptococcus pyogenes* Serotyp M1 bzw. SF370 (Wundisolat; University of Oklahoma/TIGR-Institut)

Das Gesamtgenom hat eine Länge von 1,85 Mio. Basenpaaren (bp) bei einem GC-Gehalt von 38,51 % (GenBank AC-No. AE004092.1). Insgesamt wurden 1.897 Gene identifiziert werden. Das Genom enthält einen Bakteriophagen mit dem Gen für das erythrotoxische Toxin C und drei weiteren Genen für Superantigene. Darüber hinaus wurden weitere Phagen und Insertionselemente gefunden, die auf einen regen horizontalen Gentransfer hinweisen.

- *Streptococcus pyogenes* Manfredo M5 (Sanger-Institut)

Der Stamm wurde 1952 in Chicago von einem Patienten mit Rheumatischem Fieber nach Gruppe A-Streptokokken-Infektion isoliert. Die Genomlänge beträgt etwa 1,84 Mio. bp bei einem GC-Gehalt von 38,6 % (GenBank AC-No. AM295007).

- *Streptococcus pyogenes* M3 Stamm SS1 (japanisches Konsortium)

Der Stamm wurde von einem Patienten (invasive A-Streptokokken-Infektion) in Japan isoliert. Die Gesamtgröße des Genoms wurde mit 1,89 Mio. bp angegeben, der GC-Gehalt beträgt 38,55 %. Insgesamt konnten 1.861 Gene identifiziert werden (GenBank Ac-No. BA000034.2).

Vermehrung

A-Streptokokken sind schnell wachsende, fakultativ anaerobe Bakterien, die die Schleimhäute des Menschen besiedeln.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Pathogenität: Gruppe A-Streptokokken (GAS) sind innerhalb der Gattung Streptococcus die Erreger mit dem höchsten pathogenen Potenzial für den Menschen.

Virulenz: Aufgrund einer Vielfalt möglicher Toxine kommen weniger virulente und hoch virulente GAS-Stämme vor. Die wichtigsten Virulenzfaktoren sind erythrotoxische Toxine (Superantigene), die Streptolysine O und S (Hämolysine), die Streptokinase (ein Fibrinolyse), die Hyaluronidase sowie die zellwandständige C-Substanz (Polysaccharid) und das M-Protein.

Antigenvariabilität: Streptokokken werden aufgrund des in der Zellwand lokalisierten C-Polysaccharids in serologische Gruppen nach Lancefield eingeteilt. *S. pyogenes* zeigt β -Hämolyse und besitzt das Gruppenantigen A (► Diagnostik). Weiter gehende Antigenvariabilität geht auf das Zellwandständige M-Protein zurück: bislang sind mehr als 80 Typen dieses M-Proteins (kodiert durch das Gen *emm*) mit spezifischer Immunogenität (= Serotypen) beschrieben worden. Die DNA-Sequenzierung des *emm*-Gens (ca. 150 bekannte Genotypen) wird mittlerweile anstelle der Bestimmung des M-Serotyps für epidemiologische Fragestellungen herangezogen.

Scharlach auslösende A-Streptokokken sind häufig mit einem spezifischen Bakteriophagen lysogenisiert,

der die Gene für die „streptococcal pyrogenic exotoxins“ (SPE) A und/oder C trägt. A-Streptokokken, die mit der nekrotisierenden Faszitis assoziiert sind, weisen ebenfalls einen in ihr Genom integrierten Bakteriophagen auf.

Erkrankungen

Kaum ein anderer Erreger kann beim Menschen derart viele verschiedene Krankheitsmanifestationen auslösen wie *S. pyogenes*. Die Erkrankungen lassen sich in lokale eitrige Infektionen des Rachens oder der Haut, in generalisierte Infektionen, toxinvermittelte oder als Spätfolgen zu betrachtende Krankheitsbilder einteilen.

1. Pharyngitis und Scharlach

A-Streptokokken sind die häufigste Ursache bakterieller Tonsillitiden und Pharyngitiden, hauptsächlich im Kindesalter mit einem Erkrankungsgipfel im Herbst und Winter. Begleitend können eine Sinusitis, Otitis media oder selten eine Pneumonie auftreten. Spätfolge der Pharyngitis ist mit einer Frequenz von etwa 1 in 5.000 Erkrankten das rheumatische Fieber (ARF), das zwei bis drei Wochen nach der Erkrankung auftreten kann. Im Gefolge von Pharyngitis, Pyodermie und anderen Infektionen der Haut kann die akute Glomerulonephritis (AGN) auftreten (siehe unten). Eine Komplikation zumeist nach Pharyngitiden ist der Scharlach. Voraussetzung für den Scharlach ist das Vorhandensein bestimmter Toxine bei den A-Streptokokken (siehe unten). Der Scharlach ist zwar eine typische Kinderkrankheit, kann jedoch auch beim Erwachsenen auftreten.

Synonym(e)

Angina tonsillaris, Mandelentzündung.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der Streptokokken-Pharyngitis beträgt 2–4 Tage.

Leitsymptome

Pharyngitis: Hohes Fieber, sehr schmerzhafte, exsudative Tonsillitis.

Scharlach: Fleckiges Exanthem am weichen Gaumen (Himbeerzunge), generalisiertes Exanthem (manchmal zeitlich versetzt) am Stamm (Leisten, Beugeseiten der Arme) und typische Aussparung sowohl im Bereich der Fuß- und Handinnenflächen als auch im Gesicht im perioralen Bereich.

Symptome

Pharyngitis, Pharyngotonsillitis: Akuter Beginn mit Fieber, Schluckbeschwerden durch Schmerzen im Bereich der Tonsillen. Die Tonsillen selbst sind vergrößert und gerötet, in den Krypten findet sich eitriges Exsudat. Ebenfalls gerötet ist die Rachenschleimhaut. Regionär kommt es zum Anschwellen von Lymph-

knoten. Kinder klagen oft über Bauchschmerzen und Erbrechen. Die Schwere der Symptomatik kann über eine weite Bandbreite schwanken.

Scharlach: Wie oben, Schwellung der Halslymphknoten, Übelkeit mit Erbrechen. Auf der Zunge bildet sich zunächst ein weißer Belag, der sich später löst. Die Zunge erscheint danach rot und nimmt durch Anschwellen der Geschmacksknospen das Aussehen der typischen „Himbeerzunge“ an. Bereits am zweiten Krankheitstag kann sich das scharlachtypische Exanthem entwickeln, welches nach etwa 2 Wochen in eine charakteristische Schuppung übergeht.

ARF: Arthritis der großen Gelenke; Karditis, hohes Fieber.

AGN: Hämaturie, Proteinurie, Oligurie, Hypertonie.

Pathophysiologie

Die Frühphase der Streptokokken-Infektion ist durch rezeptorvermittelte Adhärenz über spezifische Adhäsine (ca. ein Dutzend verschiedene sind beschrieben) gekennzeichnet. Darüber hinaus sind Streptokokken in der Lage, in Epithelzellen des Wirtes einzudringen. Diese Invasion geschieht wahrscheinlich über die M-Proteine und Fibronectinbindeproteine sowie eine Reihe weiterer Rezeptoren für die bakteriellen Adhäsine.

Beim Scharlach handelt es sich um eine Lokalinfektion des Pharynx mit toxinvermittelter Fernwirkung. A-Streptokokken-Stämme, die über die Gene für die SPE's (erythrogene Toxine) A, B und/oder C verfügen, vermögen den Scharlach auslösen. Die Gene für die Toxine A und C sind auf einem temperenten Phagen kodiert (Lysogenisierung), während das Gen für das B-Toxin chromosomal kodiert ist. Bei den Toxinen handelt es sich um solche vom Superantigen-Typ. Die typischen Symptome des Scharlachs, Exanthem, Himbeerzunge und die roten Papeln der Haut, gehen auf die Wirkung der Toxine zurück. Ein gegebener A-Streptokokken-Stamm kann über eines oder mehrere der Gene verfügen. Von den mehr als 80 beschriebenen M-Protein-Typen der A-Streptokokken sind bestimmte Typen mit dem Auftreten der Pharyngitis und des Scharlachs assoziiert. Namentlich handelt es sich um die Typen M1, 3, 4, 6, 14, 18, 19 und 24. Das ARF wird durch kreuzreaktive Antikörper gegen humanes kardiales Myosin bzw. Sarkolemm und synoviale Strukturen getriggert, Immunkomplexe in den Glomeroli werden für die AGN verantwortlich gemacht.

Immunantwort

Die Immunantwort führt zur Bildung von spezifischen Antikörpern gegen extrazelluläre Proteine wie Hämolyysin (Streptolysin O), DNAse B (Dornase) und andere sowie gegen das in der Zellwand verankerte M-Protein. Die Immunität gegen das in mehr als 80 Serotypen vorkommende M-Protein ist nur serotypspezifisch, schützt also gegen Re-Infektion mit dem-

selben M-Typ, jedoch nicht gegen Neuinfektionen mit anderen M-Typen. Wie alle IgG werden auch die nach einer A-Streptokokken-Infektion gebildeten Antikörper transplazentar von der Mutter auf den Fötus weitergegeben. Werden maternale Antikörper gegen Streptolysin O weitergegeben, resultiert offenbar ein belastbarer Nestschutz. Streptokokken-Infektionen bei Kindern jünger als 12 Monate werden nur selten beobachtet. Im Alter zwischen ein und drei Jahren durchlaufen Kinder u. U. mehrere Episoden von A-Streptokokken-Infektionen ohne jedoch signifikante Antikörpertiter zu generieren. Dies geschieht erst in den darauffolgenden Lebensjahren. Auch gegen das Scharlachtoxin werden im Verlauf der Erkrankung Antikörper gebildet. Da auch diese Antikörper spezifisch für das jeweilige induzierende Toxin sind, kann es zu mehrfachen Scharlachepisoden kommen.

Differenzialdiagnose

Bei Kindern ist in bis zu 90 % der Fälle GAS die Ursache der Tonsillopharyngitis, bei Erwachsenen hingegen nur in 20–25 %. Neben den A-Streptokokken werden auch C- und G-Streptokokken isoliert (Abgrenzung im Labor durch Agglutination mit gruppenspezifischen Seren). Des Weiteren müssen beim Erwachsenen *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* sowie Viren als Verursacher in Betracht gezogen werden. Auch eine Reihe unterschiedlicher Erkrankungen muss differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden, bspw. die Masern (Morbilliviren), Röteln (Rötelnvirus), die infektiöse Mononukleose (Epstein-Barr-Virus), die durch atypische Lymphozyten, so genannte Pfeiffer-Zellen im Blutbild charakterisiert ist (Pfeiffer'sches Drüsenfieber) sowie andere Virusinfektionen des Respirationstraktes. Bei den Infektionen bakterieller Genese zählen Erkrankungen durch *Staphylococcus aureus* dazu, oder, bei nicht-infektiöser Genese das Arzneimitteloxanthem. Ein weißer Belag auf der Zunge entsteht bei der Diphtherie. Dabei handelt es sich jedoch um Pseudomembranen, die nach Anheben bluten.

2. Pyodermie und Haut- bzw. Weichteilinfektionen

Zu den durch Gruppe A-Streptokokken ausgelösten Hautinfektionen zählen die Pyodermie (häufig als Mischinfektion zusammen mit *Staphylococcus aureus*), die Impetigo contagiosa, Ecthyma, Erysipel und Phlegmone. Spätfolge: Etwa 3 Wochen nach Hautinfektionen kann es zum Auftreten der akuten Glomerulonephritis (AGN) kommen, i. d. R. entsteht nach Hautinfektionen aber kein akutes rheumatisches Fieber (ARF ► oben). Hautinfektionen und das Auftreten der AGN werden hauptsächlich in den Sommermonaten und vorwiegend in den gemäßigten Klimazonen beobachtet.

Synonym(e)

Bei den Begriffen Impetigo contagiosa, Erysipel und Phlegmone handelt es sich nicht um Synonyme, sondern um eigenständige, abgrenzbare Krankheitsentitäten. Der Begriff Cellulitis wird synonym zum Begriff Phlegmone verwendet. Die genannten Erkrankungen werden unter dem Begriff der Haut- und Weichteilinfektionen subsumiert.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der Pyodermien bzw. Haut- und Weichteilinfektionen lässt sich nicht genau angeben, da der Infektion meist eine Besiedlung der Haut vorgeht und der Ausbruch der Erkrankung stark von hygienischen und anderen sozialen Faktoren abhängig ist.

Leitsymptome

Impetigo contagiosa: Makulöses Erythem, gekennzeichnet durch Bläschen von der Größe eines Stecknadelkopfes. Die Bläschen sind wässrig und gespannt und von einem entzündeten Hof umgeben.

Ecthyma: Ähnlich wie oben, die lokalen Entzündungsherde erodieren jedoch bis in die Dermis. Auftreten bevorzugt an den Beinen.

Erysipel: Betroffen ist zunächst die obere Dermis, danach Ausbreitung über das Lymphgefäßsystem, die Haut ist gespannt und gerötet, dabei überwärmt.

Phlegmone: Schwellung mit dunkler Verfärbung, Fieber, Schüttelfrost, Schwellung regionärer Lymphknoten.

Pathophysiologie

Pyodermie: Das Auftreten der Krankheitssymptome beschränkt sich auf die Epidermis. Betroffen sind vorwiegend die Haut des Gesichts und der Extremitäten. Hauterkrankungen werden durch bestimmte M-Typen des *S. pyogenes* hervorgerufen. Hierbei handelt es sich um die Typen M2, 49, 57, 59, 60 und 61, die eine Assoziation mit Pyodermien und sonstigen Hautinfektionen zeigen. Die Stämme weisen eine hohe Kontagiosität auf.

Immunantwort

Wie oben.

Differenzialdiagnose

Gerade im Bereich der Haut- und Weichteilinfektionen können die hier für Gruppe A-Streptokokken geschilderten Krankheitsbilder auch durch *Staphylococcus aureus* hervorgerufen werden, weswegen im Übrigen die Behandlung der Wahl nicht im Penicillin, sondern in der Auswahl penicillinasefester Antibiotika liegt.

Ecthyma kann auch durch *Pseudomonas aeruginosa* hervorgerufen werden.

3. Invasive Erkrankungen (Nekrotisierende Faszitis, Sepsis und Toxischer Schock)

Synonym(e)

Für die Nekrotisierende Faszitis werden auch die Begriffe Fasciitis necroticans und Myositis verwendet.

Inkubationszeit

Auftreten erster Symptome des Toxic Shock Syndroms etwa zwei bis drei Tage nach Infektion.

Leitsymptome

Streptococcal Toxic Shock Syndrome: schmerzhafte, lokale Schwellung, hohes Fieber, Erythem, später Blutdruckabfall, Organversagen.

Nekrotisierende Faszitis: schnell fortschreitende Nekrose von subkutanem Gewebe, Haut und Weichteilen.

Symptome

Invasive Streptokokken-Infektionen (allgemein): Blutdruckabfall und Schock, Multiorganversagen, systemische Intoxikation, starke lokale Schmerzen, Nekrosen und Gangrän.

Pathophysiologie

Ursächlich für die klinischen Manifestationen „streptococcal toxic shock“ sind auch hier die SPE's A, B, C und D, bei denen es sich um Exotoxine handelt. Strukturell bestehen Homologien zu den Staphylokokken-Enterotoxinen A und C.

Exotoxin F und Streptokokken-Superantigen (SSA), Mitogene SpeA bis SpeJ sowie SmeZ und SmeZ-2 (letztenanntes hatte die stärkste Mitogenwirkung von allen bisher beschriebenen Streptokokken-Superantigenen). Alle genannten Toxine wirken als Superantigen (gleichzeitige Bindung an die äußeren Domänen des MHC und des T-Zellrezeptors, was in einer massiven, unspezifischen T-Zell-Aktivierung resultiert). In der Folge kommt es zu einer übermäßigen Ausschüttung von Interleukinen und inflammatorischen Zytokinen.

Immunantwort

Wie oben.

Differenzialdiagnose

Das Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom gleicht dem durch *Staphylococcus aureus* hervorgerufenen Krankheitsbild.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Das geeignete Untersuchungsmaterial zur Diagnose einer Streptokokken-Pharyngitis ist ein Rachen/Tonsillenabstrich, bei Haut- und Weichteilinfektionen werden Abstriche vom betroffenen Gewebe untersucht. Beim toxischen Schock kann auch der Erregernachweis aus der Blutkultur gelingen.

Ein Schnelltest (Durchführung bis zum Ergebnis in-

nerhalb weniger Minuten) gestattet den Nachweis des Gruppen-Antigens bereits aus einem Abstrichtupfer. Ein negatives Testergebnis schließt jedoch eine A-Streptokokken-Infektion nicht aus, der Test hat nur Screening-Charakter und sollte in jedem Fall durch eine Kultur bestätigt werden.

Diagnostische Verfahren

Kultur: Rachenabstrich und Isolierung von Kolonien mit vollständiger Hämolyse (β -Hämolyse) auf Schafblutagar. Für die präsumtive Ansprache von A-Streptokokken ist dies eine anerkannte, verlässliche und verbreitete Methode. Zur Unterdrückung der Begleitflora kann Trimethoprim-Sulfamethoxazol dem Agar zugesetzt werden, die kulturelle Bestätigung der A-Streptokokken erfolgt über den Test auf Katalaseaktivität (negativ) und die spezifische Agglutination mit Serum gegen die Lancefield-Gruppe A. Durch das Vermögen, Pyrrolidonylarylamid spalten zu können (*S. pyogenes*: positiv) und durch Bacitracin-Auflage (*S. pyogenes*: empfindlich) kann ggf. weiter differenziert werden. Selten kann eine andere Art β -hämolyisierenden Streptokokken mit einer der beiden Nachweisreaktionen ein positives Ergebnis bringen: *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* und *S. anginosus*, die beide das Gruppenantigen A aufweisen können, reagieren in den beiden Nachweisverfahren negativ und sind so gegenüber *S. pyogenes* abzugrenzen.

Serologie: A-Streptokokken-Infektionen sowie deren Folgeerkrankungen, post-Streptokokken-Glomerulonephritis (AGN) und das rheumatische Fieber, können über das Vorhandensein spezifischer Antikörper serologisch nachgewiesen werden. Der humane Wirt bildet i. d. R. Antikörper gegen Streptolysin O (ASO, synonyme Abkürzungen: ASL, AST), DNase B (ADB, synonym: Anti-Streptodornase B), Hyaluronidase und NADase sowie gegen zellwandgebundene Faktoren. Routinemäßig wird nur die Bestimmung des ASO-Titers als diagnostisches Verfahren eingesetzt. Zu epidemiologischen Zwecken ist die Bestimmung der Antikörper gegen das M-Protein möglich.

Befund / Interpretation

Ein kulturell reichlicher Nachweis von A-Streptokokken bei entsprechender Klinik sichert mit großer Wahrscheinlichkeit die Diagnose einer Gruppe A-Streptokokken-Infektion ab. Der Normwerte für ASO- und ADB-Titer liegen bei < 200 Einheiten/mL bei Erwachsenen. Für die Diagnose ist ein Anstieg des Titers relevant (Serumpaar innerhalb 1–2 Wochen). Nach Infektion bleiben die Titer längere Zeit erhöht. Zu berücksichtigen ist, dass auch C- und G-Streptokokken-Infektionen zu Titeranstiegen bei ASO- und ADB-Antikörpern führen können.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

In der antibiotischen Therapie der Streptokokken-In-

fektion kann nach wie vor Penicillin V therapeutisch eingesetzt werden. Die Therapiedauer beträgt 10 Tage. Therapievorsager kommen jedoch vor. Diese können zurückgehen auf Ko-Infektionen oder Kolonisation mit Penicillinase-Bildnern. Therapeutische Alternativen bestehen in der Gabe von Amoxicillin/Clavulanat (bei Anwesenheit von Penicillinase-Bildnern), anderen oralen Cephalosporinen, Erythromycin oder Clindamycin. Die Therapiedauer beträgt hier 5–10 Tage. Eine aktuelle Meta-Analyse von Studien, die die Standardbehandlung über 10 Tage mit verkürzten Behandlungszyklen verglich kommt zu dem Ergebnis, dass kürzere Therapiedauern der Standardtherapie bezüglich Eradikationsraten unterlegen sind.

Eine frühzeitige antibiotische Therapie der A-Streptokokken-Infektion verhindert in gewissem Maße die Bildung von Antikörpern und reduziert damit die Gefahr der Folgeerkrankungen. Daher sollten symptomatische GAS-Infektionen immer antibiotisch behandelt werden. Eine Behandlung von Keimträgern ist nicht sinnvoll.

Nach Auftreten von rheumatischem Fieber sollten betroffene Patienten eine Rezidivprophylaxe in Form mehrjähriger Penicillin-Gabe erhalten. Bei Auftreten von Rezidiven muss diese Prophylaxe u. U. lebenslang beibehalten werden. Die Glomerulonephritis verläuft häufig selbstlimitierend.

Abesse durch *S. pyogenes* können mittels Flucloxacillin oder Cefazolin bzw. Cefuroxim behandelt werden, ebenso Phlegmone oder Ecthyma. Bei invasiven A-Streptokokken-Infektionen, vor allem der Myonekrose oder nekrotisierenden Faszitis besteht die antibiotische Therapie in der Gabe von hoch dosiertem Penicillin G oder Benzylpenicillin in Kombination mit dem die Toxinexpression hemmenden Clindamycin. Daneben muss das weitere therapeutische Vorgehen dem systemischen Zustand entsprechend durchgeführt werden. Die Behandlung der nekrotisierenden Faszitis erfordert die großräumige chirurgische Sanierung betroffener Körperteile.

Das „streptococcal toxic shock syndrome“ wird mit Penicillin in Kombination mit Clindamycin oder Linezolid, alternativ mit einer Kombination aus einem Cephalosporin mit Clindamycin oder Cefazolin bzw. Cefuroxim mit Clindamycin behandelt. Clindamycin und auch Linezolid vermögen sowohl bei Streptokokken als auch bei Staphylokokken die Expression bzw. Bildung von Exotoxinen zu hemmen.

Resistenz

Penicillin-Resistenzen sind bei A-Streptokokken weitgehend unbekannt. Therapievorsager dürften am ehesten auf eine nicht adäquate Dosierung oder Einnahme (mangelnde Compliance), virale (Ko-)Infektionen bei A-Streptokokken-Besiedlung oder die Anwesenheit β -Lactamase-bildender Begleitflora zurückzuführen sein.

Epidemiologie

Verbreitung

Wahrscheinlich weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

S. pyogenes kommt bei asymptomatisch keimtragenden Menschen auf den Schleimhäuten des Rachens und der Nase vor, seltener im Urogenitaltrakt und im Darm. Die Trägerrate bei kleinen Kindern beträgt 15–20 %, bei Erwachsenen ist diese Rate geringer. In den Wintermonaten sind durchschnittliche mehr Menschen asymptomatische Keimträger als in den Sommermonaten.

Risikogruppen

Für *S. pyogenes*-Infektionen lassen sich keine eindeutigen Risikogruppen beschreiben. Sowohl Streptokokken-Pharyngitiden als auch Streptokokken-Pyodermien sind typische Erkrankungen des Kindesalters. Die Pathogenese der Nachfolgeerkrankungen ARF und AGN ist nicht restlos geklärt, immunologische Disposition wird diskutiert. ARF-Patienten unterliegen einem hohen Risiko, nach einer weiteren Streptokokken-Infektion wiederum rheumatisches Fieber zu entwickeln.

Transmission / Vektoren

Die Streptokokken-Pharyngitis wird hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion, ausgehend von einem Erkrankten übertragen, auch endogene Infektionen sind möglich, selten wurden Ausbrüche durch kontaminierte Lebensmittel und Wasser beschrieben. Eitrige Hautinfektionen durch *S. pyogenes* sind als Kontakt- bzw. Schmierinfektionen anzusehen. In Einzelfällen führten durch (menschliche) Bisse übertragene A-Streptokokken zur Myonekrose. Darüber hinaus wurde die iatrogene Übertragung der A-Streptokokken mit der Folge tödlich verlaufender Myonekrosen nach subkutanen Injektionen mit vorhergehendem insuffizientem Hygiene-Management beschrieben.

Prävention / Impfstoffe

ARF-Patienten sollten über mindestens 5 Jahre eine Chemoprophylaxe (bspw. Penicillin V) erhalten. Nach einem Rezidiv sollte die Prophylaxe lebenslang erfolgen. Es existiert kein zugelassener Impfstoff gegen A-Streptokokken. Mehrere Impfstoffkandidaten (N-terminale Fragmente des M-Proteins für typspezifische Immunität und die carboxyterminale Domäne für eine breitere Immunität) werden erforscht oder befinden sich in der Entwicklung.

Ausbruchsmangement

Die Ausbreitung der Erreger in Ausbruchssituationen sollte schnellstmöglich durch adäquate Behandlung auch symptomarm erkrankter Personen begrenzt werden. Das zuständige Gesundheitsamt kann eine bera-

tende Funktion einnehmen, sofern es über die Ausbruchssituation informiert wird.

Meldepflicht

Nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) besteht keine Meldepflicht für Infektionen durch A-Streptokokken. Gemäß § 34 IfSG dürfen an Scharlach oder anderen GAS-Infektionen leidende Personen in Gemeinschaftseinrichtungen (Kindergärten, Horte, Schulen, Heime, etc.; Definition siehe § 33 IfSG) nicht oder nur eingeschränkt arbeiten.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Streptokokken am Institut für Medizinische Mikrobiologie des UKA. Leitung: Dr. rer. nat. van der Linden, mlinden@ukaachen.de, <http://www.nrz-streptococcus.de>

Web-Adressen

- <http://cmr.jcvi.org/tigr-scripts/CMR/CmrHomePage.cgi> (Genome)

Schlüsselliteratur

1. Cunningham MW (2000): Pathogenesis of group A streptococcal infection. *Clinical Microbiology Reviews*, vol 13(3):470–511
2. Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) (2009) *Mikrobiologische Diagnostik 2. Auflage* Thieme Verlag

Streptokokken Toxic Shock Syndrom

- ▶ *Streptococcus pyogenes*

Strongyloides stercoralis

PETER KIMMIG

Erreger

Synonym(e)

Zwergfadenwurm, Kot-Älchen.

Erregerspezies

Strongyloides stercoralis

Taxonomie

Klasse: Nematoda; Ordnung: Rhabditida; Familie: Strongyloididae

Historie

S. stercoralis wurde erstmals von Bavay und Normand 1876 als Verursacher von Darmerkrankungen beschrieben; sie fanden die Parasiten bei Soldaten-Rückkehrern aus Indochina. Die Darstellung der Pathologie erfolgte 1900 durch Askanazy, den komplizierten Entwicklungszyklus konnte Fülleborn 1914 anhand von Tierexperimenten aufklären. Der Nachweis von

Autoinfektionen gelang Nishigori 1928 durch Versuche an Hunden.

Morphologie

Bei *S. stercoralis* treten 2 Generationen nebeneinander auf. In der parasitischen Phase finden sich nur Weibchen, die durch eine lange schlanke Form und eine Länge von ca. 2 mm charakterisiert sind. In der freilebenden Phase kommt es zur Entwicklung einer zweigeschlechtlichen Generation. Die hier auftretenden Weibchen und Männchen sind von vergleichsweise kurzer und plumper Form und erreichen Längen von ca. 1,5 mm bzw. 1 mm.

Genom

Derzeit liegen Sequenzen von ribosomalen und mitochondrialen Genen sowie von Strukturgenen vor, die für den molekularbiologischen Nachweis verwendet werden können. Jedoch existieren bisher keine Daten bezüglich des Gesamtgenoms.

Vermehrung

Die Weibchen der parasitischen Generation leben im Zylinderepithel von Duodenum und oberem Jejunum. Sie produzieren parthenogenetisch Eier, wobei die Embryonalentwicklung und das Schlüpfen der Larven bereits im Darm erfolgen. Die so entstehenden rhabditiformen Erstlarven werden mit dem Stuhl ausgeschieden, die weitere Entwicklung findet im Freien statt; dabei können folgende Formen entstehen:

1. infektiöse filariforme Drittlarven, die zur perkutanen Infektion befähigt sind
2. eine getrenntgeschlechtliche Freilandgeneration von Männchen und Weibchen, die ihrerseits Larven hervorbringen, die sich zu einer neuen Freilandgeneration entwickeln können. Im anderen Fall geht die Entwicklung zu infektiösen filariformen Drittlarven weiter, die dann wieder perkutan in den Wirt eindringen.

Im Wirt kommt es zu einer Larvenwanderung mit dem Blutstrom über Herz und Lunge; über Alveolen, Bronchien und Rachen gelangen die Würmer schließlich in den Dünndarm, wo sie über 2 Häutungen zu adulten Weibchen heranreifen.

Eine Besonderheit unter den Helminthen stellt bei *S. stercoralis* die Fähigkeit zur Autoinfektion dar, indem die Umwandlung zu infektiösen Larven bereits im Darmtrakt oder in der Analregion stattfindet. Von dort bohren sie sich in das Gewebe ein, über eine Herz-Lungen-Wanderung kommt es dann zu einer Superinfektion, die bei Immundefizienz ein Ausmaß mit letalem Ausgang erreichen kann.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die wandernden Larven induzieren granulomatöse und allergisch-infiltrative Reaktionen. Die in der Darmmukosa verankerten Adulten sezernieren lyti-

sche Sekrete, die zu akut-entzündlichen Reaktionen führen.

Erkrankung

Strongyloidiasis

Synonym(e)

Strongyloidose, Zwergfadenwurm-Infektion.

Inkubationszeit

Eine Inkubationszeit lässt sich nicht präzise definieren, da das Entstehen von Krankheitserscheinungen von der Zahl der – in der Regel akkumulativ – eingedrungenen Larven bestimmt wird und zudem vom Ausmaß der Autoinfektion abhängen kann.

Leitsymptome

Serpiginöse Hauterscheinungen, respiratorische Symptome, uncharakteristische gastrointestinale Beschwerden, u. U. Malabsorptions-Syndrom.

Symptome

Zu Beginn der Infektion können bei sensibilisierten Personen stark juckende, serpiginöse Hauterscheinungen auftreten, hervorgerufen durch in der Kutis wandernde Larven (*Larva migrans cutanea*). Die Lungenpassage kann sich in Dyspnoe, Husten und anderen pneumonischen Symptomen äußern. Der Darmbefall geht mit unterschiedlichen gastrointestinalen Beschwerden einher; häufig sind abdominelle, Magen-Ulkus ähnliche Schmerzen und wässrige Diarrhoen z. T. mit schleimig-blutigen Beimengungen; bei langem Verlauf kann ein Malabsorptions-Syndrom mit Gewichtsverlust und Schwäche auftreten.

Pathophysiologie

Bei Massenbefall und bestehender Sensibilisierung werden durch eindringende Parasiten *kutane* entzündliche Infiltrationen verursacht. Die durch wandernde Larven verursachte *pulmonale* Phase ist durch granulomatöse und allergisch-infiltrative Reaktionen mit resultierenden passageren Pneumonien gekennzeichnet. In der *intestinalen* Phase kommt es – hervorgerufen durch lytische Sekrete der in der Mukosa verankerten Adulten – zu entzündlichen Infiltrationen, ödematösen Schwellungen, Ulzerationen und petechialen Blutungen der Darmschleimhaut.

Unter Immunsuppression kann es infolge Autoinfektion zum lebensbedrohlichen „Hyperinfektionssyndrom“ mit Dissemination des Erregers in andere Organe (z. B. Leber, Gehirn) kommen (zahlreiche Todesfälle bei Transplantationspatienten).

Immunantwort

Die durch Zwergfadenwürmer hervorgerufene Immunantwort führt weder zur Abtötung des Parasiten noch schützt sie vor Reinfektionen. Sie scheint jedoch an der Kontrolle der Autoinfektion beteiligt zu sein.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommen in der kutanen Phase tierische Hakenwürmer und Strongyloides-Arten (*Larva migrans cutanea*) in Betracht. Ein eosinophiles Lungensyndrom wird auch durch die Larven von *A. duodenale*, *N. americanus* und *Ascaris lumbricoides* verursacht. Die intestinale Strongyloidiasis ist von anderen intestinalen Helminthosen sowie Protozoosen abzugrenzen; ähnliche Symptome können auch durch chronische bakterielle Enteritiden wie z. B. Yersiniosen hervorgerufen werden. Bei generalisierter Infektion mit hoher Eosinophilie kommt auch eine Trichinose oder ein Katayama-Syndrom (akute Bilharziose) in Frage.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Stuhl, Duodenalsaft: Strongyloides-Larven sind widerstandsfähig, sodass die Materialien in Stuhlröhrchen eingesandt werden können.

Serum: Besondere Abnahmebedingungen bestehen nicht.

Diagnostische Verfahren

Der Nachweis einer Strongyloides-Infektion erfolgt durch Untersuchung von Stuhl oder Duodenalsaft auf die charakteristischen Larven, am effektivsten mit einem Anreicherungsverfahren. Trotz ausgeprägter Antikörper-Bildung sind auch bei Verwendung von Strongyloides-Antigen spezifische und sensitive serologische Tests bisher nicht zur Routinetauglichkeit gediehen; es lassen sich lediglich Anti-Nematoden-Antikörper erfassen

Befund / Interpretation

Der Nachweis von Strongyloides-Larven ist für einen Befall beweisend. Mit der Ausscheidung von Larven ist jedoch frühestens 4–5 Wochen nach Infektion (Präpatenz) zu rechnen. Messbare Antikörper treten jedoch bereits 2 Wochen p.i. auf.

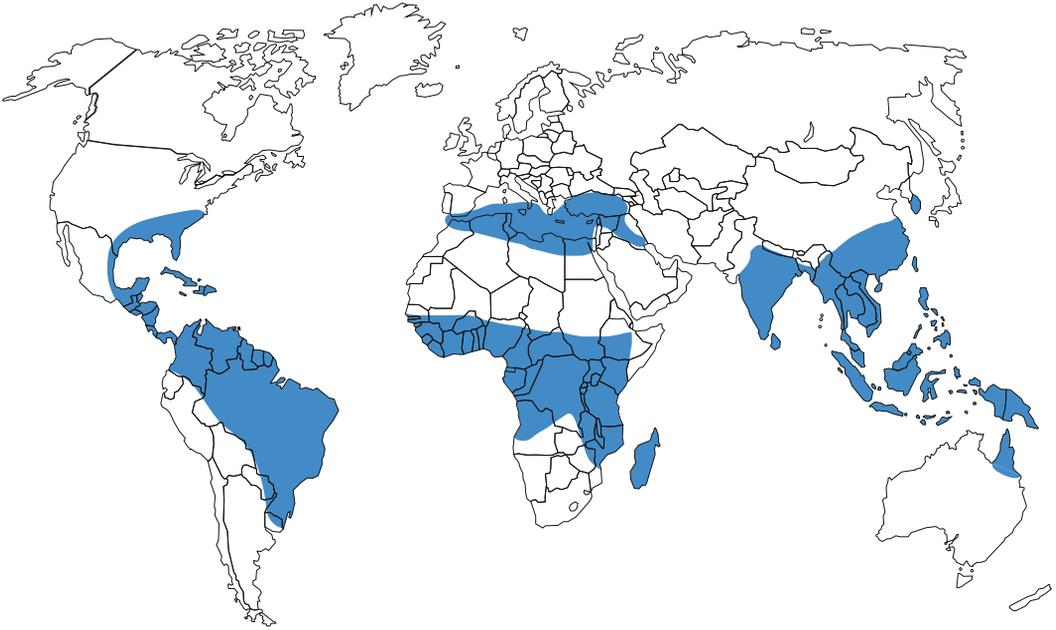
Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Mittel der Wahl ist Albendazol: 2 × 400 mg/d für 3–7 Tage (unter 60 kg KG: 15 mg/kg täglich in 2 Dosen). Gut wirksam ist auch Ivermectin (200 µg/kg an 3 Tagen). Bei Hyperinfektionssyndrom können Behandlungszeiten von bis zu 4 Wochen erforderlich werden (z. B. Albendazol: 12–15 mg/kg täglich in 2 Dosen).

Resistenz

In einigen Fällen kann die chemotherapeutische Eradikation schwierig sein, daher sollten mehrfache Therapiekontrollen über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.



■ **Abb. 1.** Verbreitungsgebiet von *Strongyloides stercoralis*

Epidemiologie

Verbreitung

S. stercoralis ist ein Parasit der Tropen und Subtropen mit Verbreitungsschwerpunkten in Zentralafrika und im nördlichen Südamerika. Weltweit sind ca. 70–80 Mio. Personen infiziert. Begünstigt sind feuchte, schattige Plätze mit sandigem oder lehmigem Untergrund. Entscheidend sind unhygienische Bedingungen, wenn Fäkalien wahllos im Freien abgesetzt werden. Durch die frei lebenden Generationen können die Böden über lange Zeit verseucht sein (► Abb. 1).

Wirtsbereich / Reservoir

Die Wirtsspezifität von *Strongyloides*-Arten ist nicht absolut. Zoonotische Infektionen von Hunden auf Menschen sind möglich, umgekehrt lassen sich Hunde mit vom Menschen stammenden Larven infizieren. Andere *Strongyloides*-Arten der Tiere führen beim Menschen zum Larva migrans cutanea-Syndrom.

Risikogruppen

In Endemiegebieten ist generell die arme Bevölkerung (Barfußgehen!) ländlicher Gebiete exponiert, unter diesen speziell Kinder.

Transmission / Vektoren

Die Infektion erfolgt durch aktives Eindringen der Infektionslarven in die intakte Haut. Autoinfektionen führen bei Immunkompetenten zu einer langen Persistenz des Befalls, in der Regel aber nur zu geringer Erhöhung der Wurmlast.

Prävention / Impfstoffe

Die Prävention besteht generell in der hygienischen Entsorgung menschlicher Fäkalien in Gruben bzw. in dem Verbot einer Verwendung als Dünger. Individuell ist Barfußgehen und Sitzen auf nacktem Boden in Endemiegebieten zu vermeiden.

Ein Impfstoff gegen Strongyloidiasis ist derzeit nicht verfügbar und nicht in Entwicklung.

Ausbruchmanagement

Wegen des indirekten Übertragungswegs sind Ausbruchsgeschehen nicht möglich.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) vom 1.1.2001 ist bei einer Strongyloidiasis weder die Erkrankung noch der Erregernachweis meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Offizielle Referenzzentren existieren nicht; als fachlich qualifiziert anzusehen sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/strongyloides/default.htm>

Schlüsselliteratur

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) *Clinical Parasitology*. 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia

2. Burkhardt F (Begr), Neumeister B, Geiss K, Braun R, Kimmig P (Hrsg) (2009) Mikroskopische Diagnostik: Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
3. Grove DI (ed) (1989) Strongyloidiasis: a major roundworm infection of man. Taylor & Francis, London
4. Grove DI (1966) Human strongyloidiasis. Adv Parasitol 38:251–309
5. Janitschke K, Kimmig P, Seitz HM, Frosch M, Groß U, Hlobil H, Reiter-Owona I (1998) MIQ, Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. 4, Parasitosen, Gustav Fischer, Stuttgart
6. Löscher T, Burchard G D (Hrsg) (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Strongyloidiasis

- ▶ Strongyloides stercoralis

Subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)

- ▶ Masernvirus

Sumpffieber

- ▶ Leptospiren

Syphilis, endemische

- ▶ Treponemen

Syphilis, venerische

- ▶ Treponemen

Tabes dorsalis

- ▶ Treponemen

Tacaiuma-Virus

- ▶ Bunyaviren

Taeniasis

- ▶ Taenien

Taenien

PETER KERN

Erreger

Synonym(e)

Rinderbandwurm (Rinderfinnenbandwurm), Schweinebandwurm (Schweinefinnenbandwurm), *Cysticercus cellulosae*, *Cysticercus racemosus*.

Erregerspezies

Taenia saginata, *Taenia solium*; *Taenia asiatica*

Taxonomie

Unterklasse: Eucestoda; Ordnung: Cyclophyllidea; Familie: Taeniidae; Gattung: Taenia

Historie

T. saginata wurde erstmals 1782 von Johannes Goeze als eigene Art beschrieben und gegenüber der nahe verwandten Art *T. solium* abgegrenzt. Bereits 1675 hatte allerdings Wepfer die Finne beim Rind entdeckt. Es blieb jedoch Rudolf Leuckart (1861) vorbehalten, den Entwicklungszyklus aufzuklären. *T. solium* war bereits in der griechischen Antike bekannt. Erste Beschreibungen der Finne gehen auf Aristophanes und Aristoteles zurück. Die klare Trennung der beiden nahe verwandten Arten *T. solium* und *T. saginata* war das Verdienst von Johannes Goeze (1782), während die Aufklärung des mit Wirtswechsel verbundenen Entwicklungszyklus auf Küchenmeister (1855) und Rudolf Leuckart (1865) zurückgeht. *T. asiatica* wurde erst 1990 entdeckt.

Morphologie

T. saginata: Den Dünndarm bewohnender 6–10 m langer Bandwurm, dessen Skolex vier Saugnäpfe be-

sitzt, dem jedoch ein Rostellum mit Hakenkranz fehlt. An den Skolex schließt sich ein so genannter Halsabschnitt an, von dem die Bildung der Bandwurmglieder (Proglottiden) ausgeht. Die Gliederkette (Strobila) besteht aus ca. 1.000–2.000 Proglottiden. Jede enthält männliche und weibliche Geschlechtsorgane. Der Uterus der ca. 20 mm langen und 5–7 mm breiten graviden Proglottiden besitzt 18 (15–30) Seitenäste und ist mit bis zu 80.000 Eiern (31–34 µm Durchmesser) angefüllt, die jeweils bereits ein erstes Larvenstadium (Onkosphäre) enthalten. Der Metacestode der Taeniden ist ein *Cysticercus*. Die reife Finne (2. Larvenstadium, *Cysticercus bovis*) misst 7–9 mm, ist milchig-weiß, von einer Bindegewebskapsel umhüllt und bereits mit einem in eine Blase eingestülpten Skolex ausgestattet.

T. solium: Den Dünndarm bewohnender 2–7 m langer Bandwurm (Adultus), dessen Skolex vier Saugnäpfe und ein vorstülpbares Rostellum besitzt, das mit einem Doppelkranz großer und kleiner Haken bewaffnet ist. An den Skolex schließt sich ein so genannter Halsabschnitt an, von dem die Bildung der Bandwurmglieder (Proglottiden) ausgeht. Die Gliederkette (Strobila) besteht aus < 1.000 Proglottiden. Jede Proglottide enthält männliche und weibliche Geschlechtsorgane. Der Uterus der 1 cm langen und 5 mm breiten graviden Proglottiden besitzt 9 (7–13) Seitenäste und ist mit bis zu 40.000 Eiern (31–43 µm Durchmesser) angefüllt, die jeweils bereits ein erstes Larvenstadium (Onkosphäre) enthalten.

T. solium Zystizerkus: Die reife Finne (2. Larvenstadium, *Cysticercus cellulosae*) misst normalerweise 6–15 mm, ist ovoid, von einer Bindegewebskapsel umhüllt und bereits mit einem in eine Blase eingestülpten Skolex ausgestattet. Selten wächst die Finne bei Befall des Zentralnervensystems zu einem aus vielen Kammern bestehenden, unregelmäßig geformten Gebilde heran und wird dann als *Cysticercus racemosus* bezeichnet. Charakteristisch ist das Fehlen der Kopfanlagen.

T. asiatica: Molekulare Analysen zeigen eine Verwandtschaft mit *T. saginata*. Die Finnen besiedeln aber nicht das Rind, sondern die Muskulatur von Schweinen. Im Gegensatz zu *T. solium* kann der Mensch nicht von den Zystizerken befallen werden.

Genom

Umfangreiche Transkript-Sequenzierprojekte für *T. solium* wurden begonnen. Zudem ist das Gesamtgenom-Sequenzierungsprojekt für *T. solium* / *Echinococcus multilocularis* nahezu abgeschlossen. (Hinweise zu den Netzwerken ▶ Web-Adressen).

Vermehrung

T. saginata und *T. solium* gehören zu den zweiwirtigen Helminthen. Endwirt ist der Mensch, in dessen Darmtrakt der adulte Bandwurm parasitiert. Ausscheidung der mit bis zu 80.000 Eiern angefüllten Proglottiden mit dem Stuhl → Zerfall der Proglottiden im Freien → orale Aufnahme der Eier durch das Rind → Freisetzung der Onkosphären aus der Eihülle im Darmtrakt → Einwanderung der Onkosphären auf dem Blutwege in die Muskulatur (Skelett-, Ösophagus-, Herzmuskulatur) und Entwicklung zur Finne → orale Aufnahme durch den Endwirt und Entwicklung zum Adultwurm in dessen Darmtrakt. Während sich bei *T. saginata* das Zystizerkus-Stadium nur in Rindern entwickeln kann, führt das Verschlucken von *T. solium*-Eiern beim Menschen zur Etablierung des Zwischenwirtstadiums, das als Zystizerkose bzw. bei Befall des Zentralnervensystems als Neurozystizerkose bezeichnet wird.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Bei der *T. saginata*-Infektion findet sich meist nur ein einzelner Adultus. Bei *T. solium* sind häufiger mehrere Adultwürmer vorhanden. Die Lebensdauer kann mehr als 25 Jahre betragen. Durch Autoinfektion mit Eiern von *T. solium* entwickelt sich beim Menschen die klinisch relevante Zystizerkose.

Erkrankungen**1. Rinderbandwurm-Infektion****Synonym(e)**

T. saginata-Infektion, Rinderbandwurm-Infektion, Taeniasis saginata, Taeniose.

Inkubationszeit

Die Präpatenzzeit beträgt mehrere Wochen.

Leitsymptome

Inappetenz, Gewichtsverlust, unspezifische abdominale Beschwerden, Ausscheidung von Proglottiden.

Symptome

Der Befall mit *T. saginata* kann mit Diarrhoen, Heißhunger, Gewichtsverlust, Verstopfung und Unwohlsein einhergehen. Selten wird eine Appendizitis durch Bandwurmglieder verursacht. Die Erkrankung wird gelegentlich festgestellt, wenn die eigenbeweglichen Bandwurmglieder aus dem After wandern (falscher Freund). Perianaler Juckreiz kann bestehen. In der Regel wird die Infektion nicht bemerkt.

Pathophysiologie

Der Nährstoffverbrauch des Bandwurms sowie toxische Wirkungen können zur starken Abmagerung führen.

Immunantwort

Gegen den Adultwurm im Darm wird keine nennenswerte Immunität aufgebaut. In den Zwischenwirten

treten dagegen sehr effiziente Immunantworten gegen Onkosphären auf, die einen Schutz gegen weitere Infektionen verleihen.

Differenzialdiagnose

Andere Bandwurmerkrankung, konsumierende Erkrankungen.

2. Schweinebandwurm-Infektion**Synonym(e)**

T. solium-Infektion, Schweinebandwurm-Infektion, Taeniasis solium, Taeniose.

Inkubationszeit

Die Entwicklung des Adultstadiums im Darm beträgt 8–10 Wochen.

Leitsymptome

Inappetenz, Gewichtsverlust, unspezifische abdominale Beschwerden, Ausscheidung von Proglottiden.

Symptome

Bei Befall mit Adultwürmern von *T. solium* kommt es zu keinen oder nur geringen Irritationen des Darms. Unstillbarer Hunger, Auszehrung und unspezifische abdominale Beschwerden können bei Mehrfachbefall bestehen. Selten wird eine Appendizitis oder ein Darmverschluss durch Bandwurmglieder verursacht. Die Erkrankung wird gelegentlich festgestellt, wenn die eigenbeweglichen Bandwurmglieder aus dem After wandern (falscher Freund). Perianaler Juckreiz kann bestehen. In der Regel wird die Infektion nicht bemerkt.

Pathophysiologie

Der Nährstoffverbrauch des Bandwurms sowie toxische Wirkungen können zur Abmagerung führen.

Immunantwort

Gegen die Adultwürmer im Darm wird keine nennenswerte Immunität aufgebaut. In den Zwischenwirten treten dagegen sehr effiziente Immunantworten gegen Onkosphären auf, die einen Schutz gegen weitere Infektionen verleihen. Bereits etablierte Zystizerken vermag der Zwischenwirt in der Regel nicht zu eliminieren, da seine Immunantwort durch Evasionsmechanismen des Parasiten abgeschwächt wird.

Differenzialdiagnose

Andere Bandwurmerkrankungen, konsumierende Erkrankungen.

3. Zystizerkose**Synonym(e)**

Neurozystizerkose, *Cysticercus-cellulosa*-Infektion, Zystizerkus racemosus.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit ist sehr variabel und kann sich über viele Monate bis Jahre erstrecken.

Leitsymptome

Partielle oder generalisierte Krampfanfälle, Herdbefunde, kognitive Störungen, Paresen.

Symptome

Häufige Finnenlokalisation ist die Subkutis und die Muskulatur. Diese Manifestationen verursachen selten klinische Symptome. Von herausragender Bedeutung ist allerdings die Neurozystizerkose, d. h. der Befall des Zentralnervensystems. Abhängig von der Lokalisation der Finnen wird ein weites Spektrum von neurologischen Symptomen beobachtet. Die Erkrankung manifestiert sich häufig mit epileptischen Anfällen. Kopfschmerzen sind führendes Symptom. Erhöhter Hirndruck und Hydrozephalus verursachen weitere Beschwerden, z. B. Sehstörungen, psychiatrische Auffälligkeiten. Bei multiplen Zysten (bis über 100 möglich) mit entzündlicher Reaktion kann es zur schwerwiegenden Zystizerkose-Enzephalitis kommen.

Pathophysiologie

Nach Invasion in das ZNS erreichen die Zystizerken innerhalb von wenigen Wochen ihre übliche Größe von 1–2 cm. Man unterscheidet die parenchymale Neurozystizerkose mit Absiedlungen im Gehirnparenchym von der extraparenchymalen Neurozystizerkose mit Absiedlungen in den Ventrikeln, den Hirnhäuten oder dem Rückenmark. Zudem unterteilt man nach klinischem Status in die inaktive Neurozystizerkose (60 % der Infizierten haben keine klinischen Symptome trotz des Nachweises verdächtiger Befunde in der Bildgebung) und in die aktive Neurozystizerkose, bei der die Finne und die resultierende Wirtsreaktion zu klinischen Symptomen führen. Die durchsichtigen Finnen erscheinen weißlich und enthalten nur einen einzelnen eingestülpten Skolex. Die Wand ist dünn und der Inhalt hat bildmorphologisch die gleiche Dichte wie das Hirnparenchym. Daher ist dieses inaktive Stadium schwer zu erkennen. Verliert der Zystizerkus die Kontrolle über die Wirtsantwort, ist die Wandung entzündlich verdickt und darstellbar. Diese Vorgänge unterliegen bei den unterschiedlichen Lokalisationen im ZNS einer breiten Variabilität. In seltenen Fällen kommt es zu einer kompakten Agglomeration von Zysten, in denen charakteristischerweise keine Kopfanlagen vorkommen. Dieses tumorartige Gebilde wird als Zystizerkus racemosus bezeichnet.

Immunantwort

Solange der Zystizerkus intakt ist, werden die inflammatorische Wirtsreaktion und die spezifische Immunantwort unterdrückt. Exkretorische Produkte des Parasiten beeinflussen entscheidend das Zytokinmilieu und modulieren daher die Immunantwort. Nach

dem Absterben des Zystizerkus verursachen die Wirtszellen eine starke Entzündungsreaktion, ehe die Finne über mehrere Stadien hinweg degeneriert und verkalkt. Auch verkalkte Läsionen können den Entzündungsprozess unterhalten und daher klinische Symptome verursachen.

Differenzialdiagnose

Anfallsleiden und neurologische Symptome anderer Genese.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Taeniasis: Stuhlproben, Bandwurmglieder, Blutbild.
Zystizerkose: Serum und/oder Liquor für Immundiagnostik.

Diagnostische Verfahren

Taeniasis

Parasitologie: Wichtig ist die Differenzierung der beiden Taenien-Arten des Menschen, da nur *T. solium* eine Zystizerkose hervorrufen kann. Proglottiden von *T. solium* zeichnen sich durch geringe Größe und Beweglichkeit aus, vor allem aber durch die geringere Zahl der Uterusseitenäste (7–13 gegenüber 15–20 bei *T. saginata*). Nach Glätten und Pressen zwischen zwei Objektträgern gelingt die Spezies-Diagnose (Cave: Infektionsgefahr). Zu berücksichtigen ist, dass die Proglottiden lebhaft beweglich sind und auf abgesetztem Stuhl herumkriechen. Bei Vorliegen des vollständigen Bandwurms kann *T. solium* zusätzlich anhand des Haken-Doppelkranzes am Rostellum mikroskopisch identifiziert werden. Bereits im Darm aus den Proglottiden freigesetzte Eier, die gelegentlich im Stuhl aufgefunden werden, erlauben keine Speziesdiagnose. Die Koproduagnostik auf *T. -saginata*-Antigen ist nicht etabliert.

Bildgebende Verfahren: Nicht erforderlich.

Labor und Immundiagnostik: Diskrete Eosinophilie. Die übrigen Laborwerte sind bis auf ein erhöhtes Gesamt IgE unauffällig. Eine Immundiagnostik ist nicht etabliert.

Zystizerkose

Bildgebung: Bildgebende Verfahren (Computertomografie, Kernspintomografie). Wird um die Läsionen kein Kontrastmittelenhancement nachgewiesen, geht man von einer viablen Finne aus. Läsionen mit Enhancement deuten auf eine inflammatorische Reaktion hin, die zur Abtötung der Finne geführt, daher fehlende Viabilität. Man unterscheidet daher die aktive von der inaktiven Neurozystizerkose. Eine andere Einteilung beschreibt die symptomatische im Gegensatz zur asymptomatischen Neurozystizerkose. Die Begriffe erhalten im Hinblick auf die Therapie eine besondere Bedeutung. Bei subkutan angesiedelten Finnen kann die Palpation Hinweise liefern. Im Glaskörper und in der vorderen Augenkammer liegen die Finnen

frei, sind beweglich und können am Ein- und Ausstülpfen des Skolex erkannt werden.

Immundiagnostik und Labor: ELISA und Immunoblot zum Nachweis spezifischer Antikörper. Selten findet sich eine Eosinophilie oder eine eosinophile Pleozytose.

Befund / Interpretation

Taeniasis

Die Unterscheidung der drei Taenienarten anhand der Proglottiden erfordert parasitologisches Gespür und korrekten Umgang mit den potenziell infektiösen Proben (*T. solium*-Proglottide).

Zystizerkose

Je nach Lokalisation der Zystizerken sind die morphologischen Befunde variabel und erfordern die fachkundige Unterstützung. Der serologische Nachweis gelingt regelmäßig bei absterbenden Finnen. Die Interpretation wird durch die gleichzeitige Untersuchung von Serum und Liquor empfohlen. Kreuzreaktionen mit anderen Helminthen sind häufig.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Taeniasis

Therapie der Wahl ist Praziquantel in einer Einmaldosis von 10–20 mg/kg KG oder Niclosamid (altersabhängig: > 6 Jahre: 1 × 2 g; 2–6 Jahre: 1 × 1 g; < 2 Jahre: 1 × 0,5 g). Gelegentlich muss ein zweiter Behandlungszyklus erfolgen. Auch Mebendazol kann gegeben werden. Die Dosierung beträgt 2 × 100 mg/Tag für 3 Tage.

Zystizerkose

Bei kutaner Zystizerkose genügt in der Regel eine 7-tägige Behandlung mit Praziquantel oder Albendazol.

Bei Vorliegen einer Neurozystizerkose richtet sich die Therapie nach der Lokalisation und dem Stadium. Im Vordergrund stehen symptomatische Maßnahmen (Analgetika, Antikonvulsiva, Shuntanlage etc.). Die spezifische antiparasitäre Therapie wird kontrovers diskutiert und bleibt die Ausnahme. Mittelfristig (geprüft für einen Zeitraum von 18 Monaten) kann die Anfallshäufigkeit bei Kindern mit wenigen, nicht-viablen Läsionen durch eine Albendazolbehandlung vermindert werden. Die Datenlage zu Praziquantel ist unzureichend, um eine Empfehlung zu treffen. Wegen der allgemeinen Nebenwirkungen und der allergischer Reaktionen infolge der eintretenden Wirtsreaktion ist eine Kombination mit Kortikosteroiden (Prednisolon 1 mg/kg KG/d über 10 Tage) erforderlich. Mit dieser Behandlung soll bereits vor Anwendung des Antihelminthikums begonnen werden. Medikamenteninteraktionen sind zudem zu beachten. Mittel der Wahl ist inzwischen Albendazol (15 mg/kg KG/d für 7 Tage). Ebenso wirksam ist Praziquantel, allerdings lie-

gen aus den vergangenen 10 Jahren wenige gut belegte Studien hierzu vor. Patienten mit parenchymalen Läsionen zeigen eine höhere Ansprechrate der antiparasitären Therapie im Vergleich zu Patienten mit extraparenchymalen Manifestationen. Eine auf der Basis randomisierter Studien gesicherte Therapie steht für die Erkrankung derzeit nicht zur Verfügung.

Resistenz

Eine Medikamentenresistenz ist nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

T. saginata ist ein weltweit verbreiteter Parasit. Verbreitungsschwerpunkte befinden sich in den Rinder- und Rentierzuchtgebieten, in denen keine ordnungsmäßige Beseitigung menschlicher Fäkalien stattfindet. Man rechnet weltweit mit etwa 40–50 Mio. Bandwurmträgern.

Die Verbreitung von *T. solium* erstreckt sich vor allem auf diejenigen Gebiete der Erde, in denen Hausschweine gehalten werden. In denselben Gebieten tritt auch die Zystizerkose des Menschen auf. Man rechnet mit ca. 10–15 Mio. infizierten Bandwurmträgern. In Deutschland werden die Taeniasis durch *T. solium* und die Zystizerkose selten diagnostiziert und können als ausgerottet gelten. Dies ist nicht nur eine Folge der amtlichen Fleischschau, sondern auch der modernen Massentierhaltung, die eine Infektion der Schweine weitgehend ausschließt und einer Herabsetzung des Schlachalters der Schweine, die dann angesichts der für die Entwicklung zur Finne notwendigen Dauer von 2–3 Monaten zunehmend seltener infektiöse Stadien beherbergen.

Wirtsbereich / Reservoir

T. saginata gehört zu den Parasiten mit einem sehr engen Wirtsspektrum. Einziger Endwirt ist der Mensch, einzige Zwischenwirte sind Rinder und Rentiere.

Der Mensch ist einziger Endwirt von *T. solium*. Neben dem Hausschwein als wichtigstem Zwischenwirt können (außer dem Menschen) auch Hunde, Affen, Schafe und Katzen Finnen beherbergen.

Risikogruppen

Menschen, für die rohes Rindfleisch zum normalen Bestandteil der Nahrung gehört, sind dem Risiko einer *T. saginata*-Infektion ausgesetzt.

Besonders Bevölkerungsgruppen, die rohes oder ungares Schweinefleisch verzehren, sind dem Risiko einer *T. solium*-Infektion und darüber hinaus dem einer Zystizerkose ausgesetzt.

Transmission / Vektoren

T. saginata: Der Mensch infiziert sich durch den Verzehr von rohem oder ungarem Rindfleisch (z. B. Tatar). Die Infektion des Menschen mit *T. solium* erfolgt durch den Genuss von rohem und ungarem Schwei-

nefleisch, während der Befall mit Finnen eine Folge der oralen Aufnahme von Eiern (d. h. einer Schmutzinfektion) ist.

Prävention / Impfstoffe

Ein sicherer Schutz vor einer Infektion mit dem Rinderbandwurm besteht in der Vermeidung roher oder halbgarer Fleischgerichte, die von Rindern oder Rentieren stammen, oder im Tiefgefrieren des Fleisches. Die gesetzlich vorgeschriebene Fleischschau ist nicht sicher wirksam, da in tieferen Muskelschichten befindliche Finnen übersehen werden. Außerdem sollten menschliche Fäkalien nicht auf Viehweiden gelangen. Die Eier können für Wochen bis Monate infektiös bleiben. Stark finniges Fleisch wird generell als untauglich deklariert, wohingegen schwach finniges Fleisch nach „Brauchbarmachung“ verkauft werden darf. Die Eier von *T. solium* sind unmittelbar nach Verlassen des Wirtes infektionstüchtig. Um den Patienten vor der Autoinfektion und dessen Kontaktpersonen zu schützen, muss jeder *T. solium*-Träger behandelt werden. Es ist darauf zu achten, dass die nach Therapie abgehenden Bandwurmglieder infektiöse Eier enthalten und sicher zu vernichten sind. Eine Vakzine steht nicht zur Verfügung.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Nationale Referenzzentren oder Konsiliarlaboratorium gibt es nicht. Als fachlich qualifiziert anzusehen sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen (Liste unter www.dtg.org).

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Taeniasis.htm>

Schlüsselliteratur

1. Abba K, Ramaratnam S, Ranganathan LN. Anthelmintics for people with neurocysticercosis. Cochrane Database of Systematic
2. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) Clinical Parasitology, 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
3. Despommier DD, Gwadz RW, Hotez PJ (1995) Parasitic Diseases, 3rd edn. Springer-Verlag, New York
4. Garcia LS, Bruckner DA (1993) Diagnostic Medical Parasitology, 2nd edn. American Society for Microbiology, Washington DC
5. Garcia HH, Del Brutto OH (2005) Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. Lancet Neurol 4:653–661
6. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds) (2010) Tropical Infectious Diseases; Principles, Pathogens, and Practice, Third edition. Elsevier, Churchill, Livingstone, Philadelphia
7. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen, 2. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

8. Löscher T, Burchard GD (Hrsg) (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
9. Lucius R, Frank-Loos B (2008) Biologie von Parasiten. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg
10. Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD000215. DOI: 10.1002/14651858.CD000215.pub4
11. White AC (2000) Neurocysticercosis: Updates on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management. Annu Rev Med 51:187–206

Tahyna-Virus

- ▶ Bunyaviren

Tamdy-Virus

- ▶ Bunyaviren

Tanapocken

- ▶ Pockenviren, zoonotische

Tanapockenvirus

- ▶ Pockenviren, zoonotische

Tataguine-Virus

- ▶ Bunyaviren

Tensaw-Virus

- ▶ Bunyaviren

Ternidens deminutus

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Ternidensiasis

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Tetanus

- ▶ Clostridium tetani

Thailand-Virus

- ▶ Hantaviren

Theilovirus

- ▶ Cardioviren

Tinea

- ▶ Epidermophyton floccosum
- ▶ Microsporum audouinii
- ▶ Microsporum canis
- ▶ Microsporum ferrugineum
- ▶ Microsporum gypseum
- ▶ Trichophyton concentricum
- ▶ Trichophyton equinum
- ▶ Trichophyton erinacei
- ▶ Trichophyton interdigitale
- ▶ Trichophyton megninii
- ▶ Trichophyton mentagrophytes
- ▶ Trichophyton rubrum
- ▶ Trichophyton schoenleinii
- ▶ Trichophyton tonsurans
- ▶ Trichophyton verrucosum
- ▶ Trichophyton violaceum

Tollwut

- ▶ Lyssavirus

Tollwutvirus

- ▶ Lyssavirus

Tonate-Virus

- ▶ Alphaviren

Torque Teno Virus

MICHAELA HANDERMANN

Erreger

Synonym(e)

TT-Virus, Transfusion-transmitted virus.

Erregerspezies

Torque Teno Virus (TTV)

Taxonomie

Das *Torque Teno Virus* zählt zum Genus *Anellovirus* und ist bisher keiner Familie und keiner Ordnung zugeteilt. TTV wird in fünf Genogruppen mit mindestens 39 Genotypen untergliedert.

Historie

Die Erstbeschreibung des *Torque Teno Virus* geht auf

Nishizawa und Mitarbeiter zurück, die 1997 das Virus im Serum eines Patienten mit akuter Posttransfusionshepatitis unklarer Ätiologie nachweisen konnten. Der Erreger wurde zunächst nach den Initialen des Patienten als TT-Virus bezeichnet. Später erfolgte unter Berücksichtigung des möglichen Übertragungsweges eine Uminterpretation des Akronyms in Transfusion transmitted virus. Schließlich wurde das Virus in Anlehnung an das zirkuläre, einzelsträngige DNA-Genom in *Torque Teno Virus* (vom Lateinischen „torques“ für Halsreif und „tenuis“ für dünn) umbenannt.

Morphologie

Das TTV Kapsid hat einem Durchmesser von 30–32 nm und ist nicht umhüllt.

Genom

Das TTV Genom ist eine einzelsträngige, zirkuläre DNA negativer Polarität mit einer Länge von ca. 3,8 kb (GenBank Accession-Nummer AB008394 für das *Torque Teno Virus* TA278) und ist antisense organisiert. Die Genotypen zeichnen sich durch eine für DNA-Viren ungewöhnliche Sequenzvariabilität von bis zu 40 % aus, die sich auf Proteinebene in einer Divergenz von ca. 60 % widerspiegelt. Darüber hinaus scheinen auch genomische Rekombinationen zur genetischen Variation beizutragen. Sequenzanalysen deuten auf intragenomische Reorganisation hin, die die Bildung zusätzlicher Proteine annehmen lässt.

Vermehrung

Die Replikation erfolgt vermutlich nach dem Rolling-circle-Mechanismus.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Pathogenität, Virulenz und Antigenvariabilität sind wenig untersucht.

Erkrankung

Bislang konnte TTV keiner spezifischen Erkrankung zugeordnet werden.

Inkubationszeit

Experimentelle Daten stammen aus einer Studie an Rhesusaffen, die mit TTV aus menschlichem Stuhl infiziert worden waren. Hier wurde eine Virämie nach 4–7 Tagen bei intravenöser Infektion und nach 7–10 Tagen bei oraler Inokulation festgestellt.

Leitsymptome

Keine bekannt.

Symptome

Spezifische Symptome einer TTV-Infektion sind bisher nicht bekannt. Vielmehr scheint die TTV-Infektion mit einer Vielzahl von Erkrankungen als Koinfektion vergesellschaftet zu sein. Hierzu zählen beispielsweise Hepatitiden, Infektionen des Respirationstrak-

tes, hämatopoetische Erkrankungen, Tumorerkrankungen und Autoimmunerkrankungen. Auch ein Einfluss auf das Immunsystem, insbesondere bei AIDS-Kranken und bei immunsupprimierten Patienten, wie z. B. bei Nierentransplantierten, Hämodialysepatienten und Diabetikern wird diskutiert.

Insgesamt sprechen Studienlage und die hohe Seroprävalenz in der Bevölkerung dafür, dass TTV ein apathogener Erreger ist. Es wird spekuliert, dass bestimmte TTV-Genotypen als Kofaktoren die Vermehrung anderer Erreger positiv stimulieren, bzw. dass sich das pathogene Potenzial des TTV erst im Zusammenspiel mit anderen Faktoren, zu denen Immunsuppression oder die Koinfektion mit anderen Erregern zählen, entfaltet.

Pathophysiologie

Das *Torque Teno Virus* zeichnet sich durch einen breiten Gewebetropismus aus. Replikative Intermediate konnten in Epithelzellen des Nasopharynx, in Liquor, Milz, lymphatischen Geweben, Pankreas, Niere, Muskeln, Lunge und in Knochenmarkzellen nachgewiesen werden. In Blutzellen wurde die höchste Viruslast in neutrophilen Granulozyten festgestellt. Erythrozyten scheinen nicht betroffen zu sein.

Immunantwort

Die TTV-Infektion wird mit der Bildung von Antikörpern der IgM Klasse (5–11 Wochen) beantwortet. IgG-Antikörper sind auch nach über 4 Jahren im Sinne einer durchlaufenen Infektion im Patienten nachweisbar.

Differenzialdiagnose

Keine.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum.

Diagnostische Verfahren

Polymerasekettenreaktion

Befund / Interpretation

Die hohe Sequenzvariabilität erschwert die Diagnostik erheblich. Es steht mittlerweile eine standardisierte semi-nested PCR zur Verfügung, die einen 113 bp großen Bereich innerhalb der UTR des viralen Genoms amplifiziert, welcher für die bisher bekannten Genotypen stark konserviert ist. Mit serologischen Tests kann häufig nur ein Genotyp erfasst werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine gezielte Therapie scheint nicht angezeigt.

Resistenz

Über bestehende Resistenzen liegen keine Erkenntnisse vor.

Epidemiologie

Verbreitung

Das *Torque Teno Virus* ist ubiquitär verbreitet mit auffallend hoher Prävalenz in der gesunden Bevölkerung. Die Durchseuchungsrate beträgt ca. 90 %. Es wird angenommen, dass TTV im Wirt persistiert.

Wirtsbereich / Reservoir

Als Erregerreservoir gilt der Mensch. Darüber hinaus gibt es nichthumane TTV-Isolate aus Schweinen, Katzen, Hunden, Hühnern, Kühen, Schafen, Tupaia und Primaten.

Risikogruppen

Zu den Risikogruppen zählen Hämophilie-Patienten, Hämodialyse-Patienten, Patienten mit Lebererkrankungen, Transplantatempfänger und Drogenabhängige.

Transmission / Vektoren

Gesichert ist die parenterale Transmission über Blut und Blutprodukte. Darüber hinaus scheint die Tröpfcheninfektion von Bedeutung zu sein, denn TTV konnte in hoher Konzentration in Nasenabstrichen nachgewiesen werden. Der Virusnachweis in Fäzes stützt die fäkal-orale Übertragung. Auch gibt es Hinweise auf eine prä-, peri oder postnatale Transmission von der Mutter auf das Kind, da das Virus in der Muttermilch und im Nabelschnurblut gefunden wird. Die sexuelle Transmission wird kontrovers diskutiert.

Die multiple Infektion eines Individuums mit mehreren TTV Genotypen aus verschiedenen Genogruppen ist mehrfach beschrieben. Die Genogruppen 1 und 3 zeigen eine höhere Prävalenz im Vergleich zu Vertretern der Genogruppen 2 und 4. Die Genogruppe 5 kommt seltener vor. Besonders die Koinfektion mit Vertretern der Genogruppe 1 und 3 scheint eine synergistische Wirkung auf die virale Replikation bzw. eine positive Immunmodulation auszuüben, denn die Viruslast ist exponentiell erhöht.

Prävention / Impfstoffe

Präventivmaßnahmen im Bereich des Blutspende- und Transfusionswesens werden derzeit als nicht indiziert eingeschätzt.

Ausbruchmanagement

Nach heutigem Wissensstand gibt es keinen Handlungsbedarf.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Nicht bekannt.

Web-Adressen

- International Committee on Taxonomy of Viruses: http://www.ictvdb.org/Ictv/fs_anell.htm

Schlüsselliteratur

1. Khudyakov YE, Cong ME, Nichols B et al. (2000) Sequence heterogeneity of TT virus and closely related viruses. *J Virol* 74:2990–3000
2. Maggi E, Pifferi M, Fornai C et al. (2003) TT virus in the nasal secretions of children with acute respiratory disease: relations to viremia und disease severity. *J Virol* 77:2418–2425
3. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K et al. (1997) A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 241:92–97

Toscana-Virus

- ▶ Bunyaviren

Toxic Shock Syndrom (TSS)

- ▶ *Staphylococcus aureus*

Toxocara

PETER KIMMIG

Erreger**Synonym(e)**

Hundespulwurm, Katzenspulwurm.

Erregerspezies*Toxocara canis*, *T. cati* (= *T. mystax*)**Taxonomie**

Klasse: Nematoda; Ordnung: Ascaridida; Familie: Ascarididae

Historie

Perlingiero und György fanden 1947 in einer menschlichen Leber eingekapselte Nematodenlarven, interpretierten diese jedoch irrtümlich als Larven von *Ascaris lumbricoides*. Erst 1952 erfolgte die Beschreibung und korrekte Bestimmung des Erregers als Larve von *Toxocara* sp. durch P. C. Beaver, auf den auch die Bezeichnung des „visceral larva migrans“-Syndroms zurückgeht.

Morphologie

Die Adulten leben im Dünndarm von Carnivoren; sie erreichen Längen von 10–18 cm (Weibchen) bzw. 6–10 cm (Männchen). Sie weisen die Nematoden-typische Morphologie mit Hautmuskelschlauch, Pseudocoel und durchgehendem Darmtrakt auf, am Vorderende befinden sich artspezifische kutikuläre Zervi-

kalfügel. Humanmedizinisch bedeutsam sind allein die langgestreckten, im Querschnitt kreisrunden ca. 500 × 20 µm messenden Larven.

Genom

Derzeit liegen Sequenzen von ribosomalen und mitochondrialen Genen sowie von Strukturgenen vor, die für den molekularbiologischen Nachweis verwendet werden können. Jedoch existieren bisher keine Daten bezüglich des Gesamtgenoms.

Vermehrung

Die Adultwürmer leben im Darm von Caniden (*T. canis*) und Feliden (*T. cati*). Die mit dem Kot ausgeschiedenen Eier embryonieren im Freien und erreichen je nach Temperatur innerhalb von Wochen oder Monaten das Infektionsstadium. Die orale Aufnahme der Eier führt zur Infektion.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die wandernden Larven von *Toxocara* induzieren eosinophile Infiltrationen und beim Absterben durch Freisetzen von Antigen granulomatöse Entzündungsreaktionen.

Erkrankung**Toxocariasis****Synonym(e)**

Toxokarose, Larva migrans visceralis.

Inkubationszeit

Eine Inkubationszeit lässt sich nicht präzise definieren, da das Entstehen von Krankheitserscheinungen von der Zahl der – in der Regel akkumulativ – aufgenommenen infektiösen Eier, dem Ansiedlungsort der Larven und der Dauer der Infektion abhängt.

Leitsymptome

Respiratorische Symptome, neurologische Symptome, Fieber.

Symptome

Klinisch gilt als typisch: Fieber, respiratorische Symptome (z. B. Husten, Bronchitis, asthmatische Beschwerden), viscerale Erscheinungen (z. B. Abdominalschmerzen, Hepatomegalie), dermatologische Symptome (z. B. urtikarielle Hautveränderungen), neurologische Erscheinungen (z. B. MS-artige Symptome, einseitige Sehstörungen).

Pathophysiologie

Nach oraler Aufnahme embryonierter *Toxocara*-Eier schlüpfen im Dünndarm die Zweitlarven und dringen durch die Darmmukosa hindurch ein. Im Menschen als paratenischem Wirt machen sie jedoch keine Herz-Lungen-Wanderung durch, sondern sie gelangen hämatogen, lymphogen oder durch aktive Wanderung in nahezu sämtliche Körperorgane. Ihre Lebensdauer be-

trägt Monate oder sogar Jahre. In der Regel kommt es nur bei Massenbefall mit den Larven von *T. canis* zur Erkrankung (ein Befall mit *T. cati*-Larven ist selten). Allergische Reaktionen, verbunden mit eosinophilen und granulomatösen Entzündungsreaktionen führen dann zu Störungen in Lunge und Leber; am folgenreichsten sind neurologische Krankheitsbilder, die als disseminierte Enzephalitis und als – meist einseitige – diffuse unilaterale subakute Neuroretinitis imponieren.

Immunantwort

Die durch den Befall mit den Larven von Toxocara-Arten beim Menschen hervorgerufene Immunantwort führt weder zur Abtötung der Parasiten noch schützt sie vor Reinfektionen. Der Antikörpernachweis spielt jedoch eine Rolle in der Serodiagnostik.

Differenzialdiagnose

Ein „Larva-migrans-visceralis-Syndrom“ mit Bluteosinophilie kann auch durch andere larvale Nematoden bzw. larvale Invasionsstadien hervorgerufen werden. Bei vorwiegend abdominaler Symptomatik sind intestinale Helminthiasen in Betracht zu ziehen, bei pulmonaler Symptomatik sind allergische Lungenerkrankungen abzugrenzen. Ähnliche neurologische Manifestationen können auch durch Cestoden-Infektionen (Sparganose, Coenurose) verursacht werden. Bei okulärem Befall sind Retinoblastome differenzialdiagnostisch abzugrenzen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum: Besondere Abnahmebedingungen bestehen nicht.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnose einer Toxocara-Infektion ist nur auf serologischem Wege möglich. Am empfindlichsten und spezifischsten hat sich das exkretorisch-sekretorische Protein (ES-Antigen) aus Larvenkulturen von *T. canis* erwiesen, das im ELISA-Test eingesetzt wird. Bluteosinophilie und erhöhte IgE-Werte können Hinweise auf eine Toxocara-Infektion geben.

Befund / Interpretation

Die Toxocara-spezifischen Antikörper bleiben über Jahre erhalten, sodass ein Antikörpernachweis nur in Zusammenhang mit einem entsprechenden Krankheitsbild aussagekräftig ist.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Als Mittel der Wahl gelten heute Benzimidazol-derivate, in erster Linie das Albendazol, das nach einer Schweizer Therapiestudie in einer Tagesdosis von 10–15 mg/kg Körpergewicht eingesetzt wird. Die Therapiedauer wird mit 5–14 Tagen angegeben. Neben Benzi-

midazol wurde auch Diethylcarbamazin (3×3 mg/kg KG täglich für 3 Wochen) therapeutisch eingesetzt.

Resistenz

Die Wirksamkeit einer antihelminthischen Therapie ist nicht ausreichend gesichert.

Epidemiologie

Verbreitung

Toxocara-Infektionen kommen weltweit vor. Wegen der vielfältigen und speziellen Übertragungswege sind Welpen zu 80–90 % infiziert. Eine enge Gemeinschaft von Hunden, Katzen und Menschen unter einfachsten Bedingungen wie etwa in Entwicklungsländern begünstigt die Übertragung. Die Parasitose ist jedoch auch in landwirtschaftlichen Gebieten gemäßigter Zonen sehr verbreitet. Seroepidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass 23 % der Landwirte in Deutschland Antikörper gegen Toxocara aufweisen.

Wirtsbereich / Reservoir

Die Toxocariasis stellt eine Zoonose mit Caniden und Feliden als Endwirten dar. Daneben fungieren zahlreiche Tierarten als paratenische Wirte (Wartewirte), zu denen auch der Mensch gehört.

Risikogruppen

Als klassische Risikogruppe gelten Kinder (Geophagie!). Generell sind jedoch alle Personen exponiert, die sich beruflich oder privat im ländlichen bzw. kontaminierten Bereich (Hundewiesen!) aufhalten wie z. B. Landwirte, Nutztierhalter, Hunde- und Katzenhalter.

Transmission / Vektoren

Der Mensch infiziert sich ausschließlich durch orale Aufnahme embryonierter Toxocara-Eier aus einem Milieu, das mit Hunde- oder Katzenkot kontaminiert ist. Eine direkte Infektion durch Hunde oder Katzen ist wegen der langen Reifungszeit der Eier nicht möglich. Bei den Endwirten existieren drei Infektionswege:

1. **Orale Infektion:** Bei Jungtieren führt die Aufnahme infektiöser Eier über den trachealen Wanderweg zur patenten Infektion mit Entwicklung von adulten Würmern im Darm. Derselbe Infektionsverlauf tritt bei jungen und alten Tieren ein, wenn diese paratenische Wirte (z. B. Nagetiere) fressen, die eingekapselte Larven beherbergen. Die orale Aufnahme von *T. canis*-Eiern durch ältere Hunde führt hingegen zu einem somatischen Wanderweg der Larven, in deren Verlauf sie sich in verschiedenen Organen ansiedeln.
2. **Hämatogene Infektion:** Bei Trächtigkeit der Hündin werden im Gewebe ruhende Larven durch Hormoneinwirkung reaktiviert und dringen über Blutbahn und Plazenta in den Fetus ein, sodass es zu einer pränatalen Infektion mit Entwicklung von Adultwürmern im Darm der Welpen kommt.

3. **Galaktogene Infektion:** Im Blut der Hündin zirkulierende Larven gelangen in die Milchdrüse und führen über die Milch zu einer patenten Infektion der Welpen.

Prävention / Impfstoffe

Die wichtigsten prophylaktischen Maßnahmen bestehen in der systematischen Entwurmung von Welpen und Junghunden, dem Sauberhalten öffentlicher Spielplätze und dem regelmäßigen Auswechseln des Spielandes.

Impfstoffe gegen Toxocariasis sind derzeit nicht verfügbar, sie sind auch nicht in Entwicklung

Ausbruchmanagement

Wegen des indirekten Infektionsweges sind Ausbruchsgeschehen nicht möglich.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz (1.1.2001) ist bei einer Toxocariasis weder die Erkrankung noch der Erregernachweis meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Offizielle Referenzzentren existieren nicht, als fachlich qualifiziert anzusehen sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Einrichtungen.

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/submenus/sub_toxocariasis.htm

Schlüsselliteratur

4. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) *Clinical Parasitology*, 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
5. Burkhardt F (Begr), Neumeister B, Geiss K, Braun R, Kimmig P (Hrsg) (2009) *Mikroskopische Diagnostik: Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
6. Despommier, DD, Gwadz RW, Hotez PJ, Knirsch, CA (2005) *Parasitic diseases*, 5th edn. Springer Verlag, New York
7. Gilles HM, Ball PAJ (eds) (1991) *Hookworm infections. Human Parasitic Diseases*, vol 4. Elsevier, Amsterdam
8. Kimmig P, Naser K, Frank W (1991) Seroepidemiologische Untersuchungen zur Toxokariasis des Menschen. *Zbl Hyg* 191:406–422
9. Löscher T, Burchard GD (Hrsg) (2010) *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Toxocariasis

- Toxocara

Toxoplasma gondii

MARKUS M. HEIMESAAT

Erreger

Erregerspezies

Toxoplasma gondii

Taxonomie

Protozoen; Stamm: Apicomplexa; Klasse: Sporozoa; Ordnung: Eucoccidiida; Familie: Sarcocystidae

Historie

1908 durch Nicolle und Manceaux als Parasit eines Nagetiers, des Gundi, entdeckt und zunächst der Gattung *Leishmania* zugeordnet, sodann als eigenständiges Taxon erkannt. 1923 erste Beschreibung einer Erkrankung beim Menschen. 1939 Nachweis der diaplazentaren Übertragung. 1965–1970 Aufklärung des Entwicklungszyklus.

Morphologie

Es handelt sich um intrazelluläre Protozoen, die in ihrer Entwicklung als Sporozoit, Tachyzoit, Bradyzoit und Oozyste auftreten. Die halbmondförmigen Tachy- und Bradyzoiten weisen die für die Apicomplexa charakteristische Morphologie mit komplizierten Strukturen am apikalen Pol auf (Conoid, Polring, Rhoptrien, Microneme).

Genom

Die Sequenzierung des Genoms von *T. gondii* ist abgeschlossen (<http://www.toxodb.org/toxo/home.jsp>).

Vermehrung

Menschen nehmen Oozysten aus kontaminierter Umgebung oder Bradyzoiten in Gewebezysten beim Verzehr von ungenügend gekochtem oder rohem Fleisch oral auf. Bei Aufnahme von Oozysten kommt es zur Infektion subepithelialer Zellen durch Sporozoiten, die aus Oozysten freigesetzt werden. Nach Stadienkonversion zu Tachyzoiten im Darm kommt es zur Dissemination im Wirtsorganismus und nachfolgend zur Konversion in Bradyzoiten, die lebenslang in Gewebezysten persistieren.

Bei Verzehr von rohem oder ungenügend gekochtem Fleisch infizierter Zwischenwirte werden Bradyzoiten frei, die in Darmepithelzellen eindringen, sich in Tachyzoiten umwandeln, im Wirtsorganismus disseminieren, um sich schließlich im Zwischenwirt in langsam teilende Bradyzoiten unter Bildung von persistierenden Gewebezysten zu verwandeln. Hauskatzen und verwandte Feliden dienen als Endwirte, die sich durch den Verzehr von Zwischenwirten (in der Regel Mäuse) oder die Aufnahme von Oozysten aus kontaminierter Umgebung infizieren. Die Katze nimmt oral Bradyzoiten auf, die sich in Gewebezysten in Zwischenwirten finden; diese durchwandern Dünndar-

mepithelzellen, machen geschlechtliche Vermehrung durch Schizogonie und Gamogonie durch und werden als unsporulierte Oozysten mit dem Kot ausgeschieden. In der Umwelt findet die Sporogonie mit Bildung von zwei Sporozysten mit je vier Sporozoiten innerhalb der Oozyste statt.

Pathogenität/Virulenz/Antigenvariabilität

Pathogenität wird durch schnell replizierende Tachyzoiten ausgelöst. Verschiedene Organellen wie Microsome und Rhoptrien sind an der aktiven Invasion von Wirtszellen beteiligt. Es sind verschiedene „Escape“-Mechanismen zur Umgehung des Immunsystems beschrieben. Durch intrazelluläre Replikation kommt es zum Platzen der Wirtszelle, Infektion von Nachbarzellen und bei Immunsupprimierten zu nekrotischen Läsionen.

Erkrankungen

1. Postnatale Toxoplasma-Infektion

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 2–3 Wochen.

Leitsymptome

In der Regel ist der Verlauf asymptomatisch, in ca. 5 % der Fälle treten Fieber und Lymphadenitis im Halsbereich auf.

Symptome

Bei Immunkompetenten treten meist keine Symptome auf. Unspezifische „grippale“ Symptome oder mehrtägliches Fieber und Lymphadenitiden – vor allem im Halsbereich – können in ca. 5 % der Fälle auftreten. Toxoplasma-Zysten entwickeln sich im ZNS und Muskelgewebe und persistieren symptomlos lebenslang. Bei Immundefizienten können jedoch Bradyzoiten aus den Zysten freigesetzt werden und nekrotische Läsionen, v. a. im ZNS, verursachen (Toxoplasma-Enzephalitis).

Immunantwort

Die Erkrankung löst eine starke T-Zell-vermittelte Immunantwort (so genannte Th1-Antwort) aus, bei der Interferon-gamma das Schlüsselzytokin darstellt. Zusätzlich werden Antikörper der Klassen IgM, IgA, IgG und IgE gebildet.

Differentialdiagnose

Lymphadenitiden anderer Genese, Katzenkratzkrankheit, hämatologische Erkrankungen, z. B. Morbus Hodgkin.

2. Konnatale Toxoplasmose des Neugeborenen

Leitsymptome

In 50 % der Fälle verläuft die Infektion bei Schwangeren und beim Neugeborenen asymptomatisch, v. a. wenn sie in der Spätschwangerschaft erworben wurde. In der Frühschwangerschaft kommt es bei der Frucht

v. a. zu Hydrozephalus, intrazerebralen Verkalkungen, Retinochorioiditis.

Symptome

Bei Erstinfektion während der Schwangerschaft gehen in 50 % der Fälle Tachyzoiten auf Embryo bzw. Fetus über. Im 1. und 2. Trimenon kann dies zum Abort oder aber zur Geburt missgebildeter Kinder (Hydrozephalus, intrazerebrale Verkalkungen, Retinochorioiditis) führen. Bei Erregerübertritt im 3. Trimenon sind bei Geburt Symptome selten, bei diesen meist asymptomatisch geborenen Kindern können in der 2. und 3. Lebensdekade Retinochorioiditis und geistige Retardierung auftreten.

Immunantwort

Die Erkrankung löst eine starke T-Zell-vermittelte Immunantwort aus. Antikörper der Klassen IgM, IgA, IgG sind nachweisbar.

Differenzialdiagnose

Andere konnatale Infektionen (v. a. CMV).

3. Toxoplasma-Enzephalitis

Leitsymptome

Neurologische und/oder psychiatrische Auffälligkeiten, v. a. Nervenlähmungen.

Symptome

Die Symptome sind die der Enzephalitis mit unterschiedlichen neurologischen und/oder psychiatrischen Auffälligkeiten.

Pathophysiologie

Ausgehend von den lebenslang persistierenden Gewebezysten im ZNS kommt es zu einer Reaktivierung der Infektion. Bradyzoiten werden aus den zerfallenden Zysten freigesetzt, wandeln sich in Tachyzoiten um und verursachen durch intrazelluläre Replikation nekrotische Läsionen, die sich v. a. im Bereich der Stammganglien finden.

Differenzialdiagnose

Enzephalitiden anderer Ursache, bakterielle Hirnabszesse, primäre Lymphome.

4. Toxoplasma-Retinochorioiditis

Leitsymptome

Akut auftretende Visusminderung, „verschwommenes Sehen“.

Symptome

Patienten mit einer aktiven Toxoplasma-Retinochorioiditis klagen über akut auftretende Visusminderung, „verschwommenes Sehen“, Flecken im Gesichtsfeld und Metamorphopsien. Ist die Makula mitbetroffen, so kommt es zu einer deutlichen Visusminderung.

Pathophysiologie/Immunantwort

Ausgehend von den lebenslang persistierenden Gewebezysten in der Retina kommt es zu fokalen Läsionen mit nekrotisierender Entzündung von Netz- und Aderhaut. Parasiten und/oder die Immunantwort sind an den pathologischen Veränderungen beteiligt. Die Immunantwort ist durch eine zelluläre und humorale Reaktion charakterisiert. Bei Patienten mit Toxoplasma-Infektion können IgM-, IgG- und IgA-Antikörper in Serum und Kammerwasser nachgewiesen werden.

Differenzialdiagnose

Atypische Verläufe, u. a. als retinale Vaskulitis, akute Netzhautnekrose oder multifokale Retinochorioiditis. Andere Infektionen wie Syphilis, Tuberkulose, Histoplasmose, Herpes-simplex-Virus- oder Cytomegalie-Virus-Infektionen können eine Toxoplasma-Retinochorioiditis vortäuschen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum, Organbiopate, Kammerwasser, Fruchtwasser.

Diagnostische Verfahren

Der Nachweis der Infektion kann indirekt durch Antikörpertests oder direkt durch Parasitennachweis aus Biopaten oder Körperflüssigkeiten geführt werden. Bei Immungesunden steht der Antikörpernachweis im Vordergrund, während bei Immunsupprimierten vor allem Direktnachweise angezeigt sind.

Serologische Diagnostik: Zur serologischen Diagnose der Toxoplasmose des Immungesunden wird meist ein zweistufiges Vorgehen angewendet: 1) Antikörper-Suchtest. Untersuchung auf IgG- und IgM-Antikörper durch Enzymimmunoassay. 2) Bei positivem Ausfall Abklärungstests wie Avidität der IgG-Antikörper. Aus der Konstellation der verschiedenen Ergebnisse wird auf eine inaktive, abklingende, kürzlich erworbene oder akute Infektion geschlossen.

PCR: Der Direktnachweis von Erregern durch Polymerasekettenreaktion kommt v. a. bei der Schwangerendiagnostik aus dem Fruchtwasser zur Anwendung.

Histologie: Aus Gewebepiopsaten kann der direkte Nachweis des Erregers in immunhistologischen Färbungen geführt werden. Der Nachweis von Tachyzoiten-assoziierten nekrotischen Läsionen ist charakteristisch für die Reaktivierungstoxoplasmose des Immunsupprimierten. Bei der Lymphadenitis finden sich ebenfalls charakteristische histopathologische Veränderungen, aber keine Parasiten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Standardtherapie besteht in der oralen Verabreichung von Sulfadiazin plus Pyrimethamin in Kombination mit Folsäure zur Vorbeugung von Störungen der Hämatopoese. Diese mindestens vierwöchige

Kombinationsbehandlung erhalten Erwachsene bei persistierender symptomatischer Toxoplasmose, Schwangere bei Erstinfektion während der Gravidität ab der 16. Schwangerschaftswoche, Immunsupprimierte (vor allem AIDS-Patienten) bei Reaktivierungstoxoplasmose sowie Neugeborene und Säuglinge bei gesicherter pränataler Infektion. Letztere werden bei ZNS- oder Augensymptomatik zusätzlich bis zum Abklingen der Symptome mit Kortikosteroiden behandelt. Erfolgt die Erstinfektion einer Schwangeren vor der 16. Schwangerschaftswoche, dann besteht die Therapie in der Verabreichung von Spiramycin bis zum Ende der 15. Schwangerschaftswoche und anschließender Gabe von Sulfadiazin und Pyrimethamin über vier Wochen. Bei allergischen Reaktionen auf Sulfadiazin kann Pyrimethamin mit Clindamycin kombiniert werden.

Epidemiologie

Verbreitung

T. gondii ist weltweit verbreitet. Etwa 1/3 der Menschheit ist infiziert. Die Verbreitung hängt von den Essgewohnheiten und der Häufigkeit frei laufender Katzen ab. Pränatale Infektionen treten in Mitteleuropa in 1–5 Fällen pro 1.000–10.000 Lebendgeburten auf.

Wirtsbereich/Reservoir

Neben Katzen als Endwirten sind Nutztiere als Zwischenwirte von Bedeutung.

Risikogruppen

Zu den Risikogruppen für die konnatale Infektion gehören nicht-immune Schwangere, für die Reaktivierung AIDS- und Transplantationspatienten mit latenter Infektion.

Transmission/Vektoren

Der Mensch stellt für *T. gondii* einen Fehlwirt dar. Die Übertragung des Erregers kann (wie bei allen Zwischenwirten) durch orale Aufnahme sporulierter Oozysten aus mit Katzenkot kontaminierter Umgebung oder durch Verzehr von Fleisch infizierter Zwischenwirte erfolgen (Lamm, Wildbret, Schwein).

Prävention/Impfstoffe

Ein routinemäßiges Screening auf Toxoplasma-Antikörper in der Schwangerschaft ist sinnvoll, aber in Deutschland nicht Gegenstand der Mutterschaftsrichtlinien und wird daher nicht durch die Krankenkassen bezahlt (IGeL = Individuelle Gesundheitsleistung). Lediglich bei Vorliegen eines Verdachts auf eine Toxoplasmose ist eine serologische Untersuchung vorgesehen. Das Robert-Koch-Institut hat die Erweiterung der Mutterschaftsrichtlinien im Hinblick auf ein Routine-Screening gefordert.

Nicht-immune Schwangere sollten kein rohes Fleisch verzehren und nach der Zubereitung rohen Fleisches und Kontakt mit Erde die Hände waschen. Bei er-

kannter Erstinfektion in der Frühschwangerschaft ist eine Chemotherapie indiziert (siehe oben).

Bei Immunsupprimierten sollten serologische und molekularbiologische Verlaufsuntersuchungen sowie eine klinische Überwachung durchgeführt werden.

Meldepflicht

Fälle konnataler Infektionen sind nach § 7 Abs. 3 IfSG meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren, Expertenlaboratorien

- Es existieren derzeit 15 Beratungsstellen, einschließlich eines Konsiliarlaboratoriums (www.rki.de).

Web-Adressen

- <http://www.rki.de> (Suchbegriff: Toxoplasmose)
- <http://www.toxodb.org/toxo/home.jsp>
- <http://www.toxoplasma-gondii.de>

Schlüsselliteratur

1. Montoya JG, Liesenfeld O (2004) Toxoplasmosis. *Lancet* 363:1965–1976
2. Pleyer U, Torun N, Liesenfeld O (2007) Okuläre Toxoplasmose. *Ophthalmologie* 104:603–615
3. Robert Koch-Institut und Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (1999) Toxoplasmose bei Mutter und Kind - Erkennung, Behandlung und Verhütung. Merkblatt für Ärzte. *Bundesgesundheitsbl* 42:606–609

Toxoplasmose

- ▶ *Toxoplasma gondii*

Tracheobronchitis

- ▶ Chlamydia
- ▶ Coronavirus, humanpathogenes
- ▶ Haemophilus influenzae
- ▶ Influenza-Virus
- ▶ Masernvirus
- ▶ Moraxella catarrhalis
- ▶ Mycoplasma pneumoniae
- ▶ Parainfluenzaviren
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Respiratory Syncytial Virus

Trachipleistophora hominis

- ▶ Mikrosporidien

Trachom

- ▶ Chlamydia

Transfusionshepatitis

- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)

Transfusion-transmitted Virus

- ▶ Torque Teno Virus

Transiente aplastische Krise (TAC)

- ▶ Parvoviren

Transmissible Spongiforme Enzephalopathie (TSE)

- ▶ Prione

Trench-Fieber

- ▶ Rickettsien

Treponemen

LOTHAR ZÖLLER

Erreger

Erregerspezies

Treponema pallidum, *Treponema carateum*, *Treponema vincentii*, *Treponema spp.*

Taxonomie

Ordnung: Spirochaetales; Familie: Spirochaetaceae; Genus: Treponema
Unterhalb der Genusebene Einteilung in Spezies und Subspezies (▶ Tab. 1).

Historie

Die Syphilis wurde 1493 von den Conquistadores aus Amerika nach Spanien gebracht. Sie verbreitete sich innerhalb weniger Jahre zunächst in Europa, dann in der ganzen Welt und löste eine Pandemie aus, die bis heute anhält. Johannes Widmann (Salicet, 1440–1524) erkannte 1497, dass die Syphilis durch Geschlechtsverkehr übertragen wird. Paracelsus (1493–1541) führte die Anwendung von Quecksilber in Kombination mit Schwitzkuren in die Therapie ein. Richard Schaudinn (1871–1906) entdeckte 1905 den Erreger der Syphilis und nannte ihn *Spirochaeta pallida*. Paul Ehrlich (1854–1915) entwickelte die Arsenpräparation Salvarsan zur Behandlung. In den 1940er Jahren wurde dann die Monotherapie mit Penicillin eingeführt.

▣ **Tab. 1.** Humanmedizinisch relevante Treponemen

Spezies, Subspezies	Krankheitsbild	Verbreitung
Nicht kultivierbar		
<i>T. carateum</i>	Pinta	Semiaride Klimazonen Zentral- und Südamerikas
<i>T. pallidum</i>		
– ssp. <i>endemicum</i>	Endemische Syphilis	Aride Klimazonen im mittleren Osten und Afrika
– ssp. <i>pallidum</i>	Syphilis	weltweit
– ssp. <i>pertenue</i>	Frambösie	Tropische Länder Afrikas und Südamerikas, Karibik, Indonesien
Anaerob kultivierbar, saprophytär		
<i>T. amylovorum</i>	Mundhöhle	
<i>T. denticola</i>	Mundhöhle	
<i>T. maltophilum</i>	Mundhöhle	
<i>T. medium</i>	Mundhöhle	
<i>T. minutum</i>	Genitaltrakt	
<i>T. parvum</i>	Mundhöhle	
<i>T. phagedenis</i>	Genitaltrakt	
<i>T. pectinovorum</i>	Mundhöhle	
<i>T. refringens</i>	Genitaltrakt	
<i>T. skolidontum</i>	Mundhöhle	
<i>T. socranskii</i>	Mundhöhle	
<i>T. vincentii</i>	Mundhöhle	Angina Plaut-Vincent (Mischinfektion <i>T. vincentii</i> und <i>Fusobacterium</i> spp.)

Morphologie

Alle Spirochaeten besitzen eine einheitliche und einzigartige Zellmorphologie. Es handelt sich um sehr bewegliche, schraubenförmig gewundene Bakterien mit schwach gramnegativem Färbeverhalten, die sich aufgrund ihres geringen Durchmessers und der Zellwandstruktur am besten mittels *Dunkelfeldmikroskopie* darstellen lassen. Charakteristisch für Spirochäten ist das Vorhandensein von zwei periplasmatischen Flagellen, von denen jeweils eine an jedem Ende verankert ist und frei in der Zellmitte endet. Treponemen besitzen einen Durchmesser von 0,1–0,4 µm und eine Länge von 5–20 µm.

Genom

T. pallidum ssp. *pallidum* hat eines der kleinsten bakteriellen Genome mit ungefähr 1,14 Millionen Basen-

paaren, ein Ergebnis seiner Adaptation an das substratreiche menschliche Gewebe unter weitgehender Reduktion eigener metabolischer Fähigkeiten. Die vollständige Sequenz des *T. pallidum*-Genoms wurde 1998 veröffentlicht. Die in Genbanken hinterlegten und veröffentlichten Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von *Treponema* spp. sind auf folgender Internetseite abrufbar: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Vermehrung

Treponemen sind strikt anaerobe oder mikroaerophile Organismen. Die Treponematose-Erreger sind *in vitro* nicht kultivierbar. Ihre Vermehrung gelingt nur im Versuchstier. *T. phagedenis* und viele andere auf den Schleimhäuten des Mundes, der Urethra oder des Intestinaltraktes vorkommende Treponemen sind in artifizialen Medien anzüchtbar.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Im Wirtsorganismus verursachen pathogene Treponemen Systeminfektionen mit Affinität zu bestimmten Organen. Die Treponematoxe-Erreger (Subspezies der Spezies *T. pallidum* und Spezies *T. carateum*) sind morphologisch nicht unterscheidbar und weisen eine DNA-Homologie von über 95 % auf. Die bisher sequenzierten Gene unterscheiden sich nur in wenigen Basenpaaren. Die Proteinprofile sind nahezu identisch und zeigen auch immunologisch sehr homologe Reaktionsmuster mit monoklonalen Antikörpern. Unterscheidbar sind die Treponematoxe-Erreger lediglich durch ihre pathogenen Eigenschaften im Menschen und im Versuchstier. Im Gegensatz zu den Homologien der pathogenen Treponemen weist *T. pallidum* ssp. *pallidum* nur eine DNA-Homologie von unter 5 % mit nicht pathogenen Spirochäten wie *T. phagedenis* auf. Eine evolutionäre Verwandtschaftsbeziehung lässt sich lediglich aus den Sequenzhomologien der rRNA ableiten. Virulenzfaktoren, die die bekannten Manifestationen der Treponematoxen hervorrufen, sind nicht identifiziert. So sind z. B. keine Toxine bekannt. Die Strategie der Treponemen liegt vielmehr in ihrer Fähigkeit, nur geringe Gewebsschädigung hervorzurufen und im Organismus während der Latenzphasen unbemerkt zu persistieren.

Bei den oralen Treponemen ist *T. denticola* hinsichtlich seiner Virulenzfaktoren am besten untersucht. Proteolytische, peptidolytische und hämolytische Enzyme wurden identifiziert. Die Mikroorganismen haben die Fähigkeit, Wirtsmembranen zu schädigen und die Knochenresorption zu induzieren.

Erkrankungen

1. Parodontitis (orale Treponemen)

Leitsymptome

Zahnfleischbluten, vertiefte Zahntaschen, Gingivitis.

Symptome

Die Parodontitis ist eine bakteriell bedingte oder unterhaltene entzündliche Erkrankung des Parodonts, die mit einer Vertiefung der Zahntaschen, entzündlichen Zahnfleischveränderungen, Zahnfleischbluten und einer Degeneration des Zahnhalteapparats einhergeht.

Pathophysiologie

Das saprophytäre Vorkommen von Treponemen auf der Mundschleimhaut ist seit Langem bekannt. Man findet sie auch in hoher Zahl in dentaler Plaque sowie vor allem in tiefen Zahntaschen. Parodontitiden werden durch einen Biofilm verursacht, dessen Zusammensetzung hohe interindividuelle Variabilität aufweist. Zahlreiche Treponemen-Spezies sind neben anderen Bakterien mit der Parodontitis assoziiert.

Immunantwort

Die Bildung spezifischer Antikörper ist für die Opso-

nisierung und Phagozytose parodontopathogener Bakterien wichtig. Bei der konservativen Parodontitis-therapie (Debridement der parodontalen Taschen) kommt es zur Exposition der bakteriellen Antigene gegenüber dem Immunsystem und zur Antikörperbildung.

2. Angina Plaut-Vincent (*T. vincentii*)

Synonym(e)

Angina ulceromembranacea, Vincent Angina.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Tonsillenulzeration, Lymphknotenschwellung, Pseudomembran.

Symptome

Es handelt sich um eine sich langsam entwickelnde einseitige Tonsillenulzeration mit kraterförmigem Geschwür am oberen Tonsillenpol und schmerzhafter Lymphknotenschwellung im Kieferwinkel. Das Geschwür ist mit einer schmierigen Pseudomembran belegt, in der ulzerativen Phase nicht schmerzhaft und geht mit einem fötiden Geruch, aber nur geringer Allgemeinsymptomatik einher. Andere Lokalisationen an der Mundschleimhaut sind möglich.

Pathophysiologie

Eine anaerobe Mischinfektion mit *T. vincentii* und Fusobakterien ist ursächlich verantwortlich für das Krankheitsbild. Ob diese Mikroorganismen, die auch zur normalen Mundflora gehören, das Krankheitsbild auslösen oder nur sekundär unterhalten, ist nicht geklärt. Als prädisponierender Faktor wurde mangelnde Mundhygiene diskutiert.

Differenzialdiagnose

Infektiöse Mononukleose, Diphtherie, Lues.

3. Venerische Syphilis (*T. pallidum* ssp. *pallidum*)

Synonym(e)

Syphilis, Lues.

Inkubationszeit

10–90 Tage (durchschnittlich 21 Tage).

Leitsymptome

Harter Schanker, Exanthem, Condylomata lata, Alopecie, Gummien, Aortenaneurysma, Neurosyphilis, Tabes dorsalis, Opticusatrophie, progressive Paralyse, bullöses Pemphigoid, Osteochondritis, Hörstörungen, Säbelscheidentibia, Sattelnase, Hutchinson-Zähne.

Symptome

Charakteristisch ist der stadienhafte Verlauf der venerischen Syphilis. Allerdings werden die Stadien nicht

zwangsläufig durchlaufen. Eine spontane Ausheilung ist in jedem Stadium möglich und jedes Stadium kann im Krankheitsverlauf übersprungen werden.

Primärstadium (lokale Infektion). Harter Schanker: Einzelne oder multiple ulzeröse, indurierte, schmerzlose, bei extragenitaler Lokalisation auch schmerzhafte Läsionen, wenige Millimeter bis zu 2 cm groß, an Haut oder Schleimhaut der Inokulationsstelle lokalisiert; nahezu immer Übergang ins Stadium der disseminierten Infektion.

Frühes Latenzstadium. Klinisch asymptomatische Phase von bis zu einem Jahr Dauer nach dem Primärstadium; ca. ein Drittel der Infektionen bleibt lebenslang latent, ohne jedoch auszuheilen.

Sekundärstadium (disseminierte Infektion). Klinische Manifestationsrate: ca. 25 % der Infizierten; Auftreten der Symptome 3 Wochen bis 6 Monate nach Infektionsbeginn, Wochen bis Monate andauernd. Multiple makulöse, papulöse, follikuläre, papulo-squamöse oder pustulöse Sekundärläsionen an Haut und/oder Schleimhäuten (Syphilide), die eine große Zahl an Erregern enthalten. Weitere Manifestationen: Condylomata lata, Alopezie, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, generalisierte Lymphadenopathie, asymptomatische oder symptomatische ZNS-Beteiligung (Meningitis).

Stadium der späten Latenz. Klinisch asymptomatische Phase.

Spätstadium (chronisches Stadium, persistierende Infektion). Klinische Manifestationsrate: ca. ein Drittel der Infizierten; Auftreten der Symptome 12 Monate bis 10 Jahre nach Infektionsbeginn. Manifestationen an der Haut: disseminierte destruierende Effloreszenzen; Gummen (monozytische Infiltrate, Gewebsdestruktion, jedes Organ kann betroffen sein); kardiovaskuläre Beteiligung (Aortenaneurysma); Neurosyphilis mit:

1. Meningovaskuläre Syphilis (ca. 5–7 Jahre nach der Primärinfektion): Sie manifestiert sich, bedingt durch eine obliterierende Endarteriitis, mit neurologischen Herdsymptomen. Besonders betroffen sind größere Arterien an der Hirnbasis, nämlich die A. cerebri media und Äste der A. basilaris. Als Prodromalzeichen gelten Kopfschmerzen und Persönlichkeitsänderungen.
2. Tabes dorsalis (ca. 10–20 Jahre nach der Primärinfektion): Entzündlich-degenerative Läsionen an den hinteren Wurzeln, der Pia und den Hintersträngen des Rückenmarks, Entzündung des Sehnerven; klinisch Visusverfall und Gesichtsfeldeinschränkungen aufgrund der tabischen Optikusatrophy, sensible Reiz- und Ausfallerscheinungen wie Parästhesien, Kältehyperpathie und lanzinierende Schmerzen aufgrund der Schädigung der Hinterwurzeln, später sensible Ataxie, Störung der Schmerzempfindung, Erlöschen der Potenz, Inkontinenz.
3. Progressive Paralyse (ca. 10–20 Jahre nach der Pri-

märinfektion): Durch Spirochäteninvasion ins Gehirn und in die Hirnhäute ausgelöste schleichende Erkrankung mit Gedächtnisstörungen, Persönlichkeitsveränderung, Sprachstörungen, flüchtigen Paresen, Dementia paralytica.

Kongenitale Syphilis. Da die fetale Erkrankung eine Folge der Immunreaktion auf die Erreger ist, setzt eine Gefährdung des Feten erst nach hinreichender Reifung des Immunsystems, etwa ab dem vierten bis fünften Schwangerschaftsmonat ein. Bei unbehandeltem Primär- oder Sekundärsyphilis der Mutter kommt es in ca. 50 % der Fälle zur Totgeburt, fast alle Lebendgeborenen erkranken an einer Syphilis connata. Bei unbehandeltem Syphilis im Stadium der frühen Latenz kommt es in 20 % der Fälle zur Frühgeburt, in 16 % zur Totgeburt, 4 % der Kinder sterben perinatal und 40 % haben eine Syphilis connata. 70 % der Kinder sind hingegen gesund, wenn die Mutter eine Spätsyphilis hat.

Early onset (< 2. Lebensjahr): Fulminante disseminierte Infektion; mukokutane Läsionen, bullöses Pemphigoid, Osteochondritis, Anämie, Hepatosplenomegalie, ZNS-Beteiligung.

Spätmanifestationen (Syphilis connata tarda): Interstitielle Keratitis, Knochen- und Gebissdeformationen (Hutchinson-Zähne = tonnenförmige Zahn deformation, Säbelscheidentibia, Sattelnase), Hörstörungen bis zur Taubheit, Neurosyphilis oder andere Tertiärmanifestationen.

Pathophysiologie

T. pallidum ssp. *pallidum* kann an multiplen Zelltypen adhären und zahlreiche Organe infizieren. Ein Hyaluronsäure-degradierendes Enzym trägt möglicherweise zur raschen Dissemination bei. Außerdem ist die Motilität der Bakterien wichtig für die Gewebsinvasivität. Endothel wird ebenfalls rasch penetriert. Die immunologische Reaktion des Wirts spielt bei der Pathogenese der klinischen Manifestationen die größte Rolle. Prädominantes histologisches Substrat des Entzündungsprozesses sind perivaskuläre entzündliche Infiltrate. Früh im Infektionsverlauf kommt es bereits zur ZNS-Invasion, auch wenn klinische Zeichen einer ZNS-Beteiligung noch fehlen.

Immunantwort

Wichtige Proteinantigene von *T. pallidum* wurden charakterisiert, sequenziert und stehen teilweise rekombinant für diagnostische Tests zur Verfügung. Während aller Stadien der Syphilis werden verschiedene immundominante Lipoproteine der äußeren Membran oder der Zytoplasmamembran durch die IgG- und IgM-Immunantwort erkannt. Offenbar besitzt *T. pallidum* (im Gegensatz zu *T. phagedenis*) kein LPS. Die Immunantwort gegen verschiedene Treponematoxe-Erreger ist serologisch nicht unterscheidbar. Viele Proteinantigene sind darüber hinaus durch An-

tigenverwandtschaft innerhalb der Familie Spirochaetaceae, teilweise auch durch Homologien mit anderen Bakterien, kreuzreaktiv.

Differenzialdiagnose

Die Syphilis ist aufgrund ihrer vielfältigen, relativ unspezifischen klinischen Manifestationen differenzialdiagnostisch häufig in Erwägung zu ziehen. Darüber hinaus ist die Infektion in der Latenzphase nach klinischen Kriterien nicht zu erkennen. Aus diesem Grund sollte auf ein möglichst breit angelegtes Syphilis-Screening im ambulanten und stationären Bereich auch heute nicht verzichtet werden. Ein Syphilis-Suchtest ist in Deutschland vorgeschrieben für Blutspender und im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge.

4. Frambösie (*T. pallidum* ssp. *pertenue*)

Inkubationszeit

9–90 Tage, durchschnittlich 21 Tage.

Leitsymptome

Papulöse Hautläsionen, Osteitis, Periostitis, Gummen.

Symptome

Frühstadium. Primärläsion: papulöse, nicht schmerzende, oft juckende, ulzeröse und verschorfte Hautveränderung; Die Läsionen vergrößern sich und sondern ein seröses Sekret ab, in dem zahlreiche Treponemen nachgewiesen werden können. Diese Läsionen heilen in der Regel nach einem bis mehreren Monaten ab und hinterlassen eine atrophische Narbe.

Sekundärstadium (Dissemination). Läsionen ähnlich der Primärläsion, bis zu 5 cm groß werdend, zuerst im Gesicht und in feuchten Körperregionen, dann am Rumpf und an den Armen; charakteristisch ist auch der Befall der Handflächen und Fußsohlen; allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber, Lymphadenopathie; Osteitis, Periostitis, andere Knochen- und Gelenkmanifestationen.

Latenzstadium. Keine klinischen Manifestationen.

Spätstadium. Klinische Manifestationsrate: 10 % der Infizierten. Destruktive Knochen- und Gelenkmanifestationen, Gummenbildung, insbesondere in den langen Röhrenknochen; hyperkeratotische Hautläsionen.

Pathophysiologie

Ähnlich der venerischen Syphilis (► Erkrankung 3 „Venerische Syphilis“).

Immunantwort

Die Immunantwort gegen verschiedene Treponematox-Erreger ist serologisch nicht unterscheidbar. Daher werden bei der Frambösie auch die Lues-spezifischen serologischen Tests positiv.

Differenzialdiagnose

► Erkrankung 3 „Venerische Syphilis“

5. Pinta (*T. carateum*)

Inkubationszeit

1–3 Wochen.

Leitsymptome

Papulöses Exanthem, Hyperpigmentation, Hypopigmentation.

Symptome

Bei der Pinta treten nur Hautmanifestationen auf.

Frühstadium. Primärläsion: flache, erythematöse, später hyperkeratotische, pigmentierte Papel oder Gruppe von Papeln.

Sekundärstadium. Die Läsionen treten nach 2–18 Monaten auf und können ulzerieren; typische Lokalisationen sind Hände, Füße und Kopfhaut; regionale Lymphadenopathie.

Spätstadium. Pigmentveränderungen der Haut (Hyper- bzw. Hypopigmentation).

Pathophysiologie

Ähnlich der venerischen Syphilis (► Erkrankung 3 „Venerische Syphilis“).

Immunantwort

Die Immunantwort gegen verschiedene Treponematox-Erreger ist serologisch nicht unterscheidbar. Daher werden bei der Pinta auch die Lues-spezifischen serologischen Tests positiv.

Differenzialdiagnose

► Erkrankung 3 „Venerische Syphilis“

6. Endemische Syphilis (*T. pallidum* ssp. *endemicum*)

Synonym(e)

Bejel.

Inkubationszeit

3 Wochen bis 3 Monate.

Leitsymptome

Papulöses Exanthem, Gummatöse Hautläsionen, Destruktive Knochenläsionen.

Symptome

Primärstadium. Eintrittspforte ist meist die Mundschleimhaut oder die Bindehaut. Eine Primärläsion in Form einer kleinen Papel findet man nur bei 1 % der Fälle.

Sekundärstadium. Multiple papulöse oropharyngeale und/oder kutane Läsionen.

Latenzstadium. Keine klinischen Manifestationen.

Spätstadium. Oberflächliche, knotige Hautveränderungen bis hin zu destruktiven gummatösen Knorpel-, Haut- und Knochenläsionen. Letztere sind häufig in der Tibia lokalisiert.

Pathophysiologie

Ähnlich der venerischen Syphilis (► Erkrankung 3 „Venerische Syphilis“).

Immunantwort

Die Immunantwort gegen verschiedene Treponematox-Erreger ist serologisch nicht unterscheidbar. Daher werden bei der Pinta auch die Lues-spezifischen serologischen Tests positiv.

Differenzialdiagnose

► Erkrankung 3 „Venerische Syphilis“

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Angina Plaut-Vincent

Abstrich aus dem Ulkusbereich (Pseudomembran).

Treponematosen

Mikroskopischer Direktnachweis: Gewinnung eines so genannten Reizserums (dabei handelt es sich um das bei Reibung aus der Primärläsion oder aus Hautpapeln austretende Serum).

PCR, Tierversuch: Gewebsmaterial aus Läsionen.

Serologie: Vollblut ohne Zusätze oder Serum.

Diagnostische Verfahren

Angina Plaut-Vincent

Mikroskopisches Präparat nach Färbung mit Fuchsin: Im typischen Fall erkennt man eine Mischflora aus Treponemen und Fusobakterien.

Treponematosen

Nachweis von Treponemen in Gewebläsionen

Mikroskopie: Die Darstellung der Treponemen aus charakteristischen Frühläsionen gelingt im Dunkelfeldmikroskop oder mithilfe des direkten Immunfluoreszenztests, bei dem spezifische monoklonale Antikörper eingesetzt werden. Im Organmaterial besteht die Möglichkeit der Darstellung der Treponemen mittels Silberfärbung.

Tierversuch: Die pathogenen Treponemen mit Ausnahme von *T. carateum* können in geeigneten Laboratorien vermehrt werden. Unter optimalen Bedingungen können auf diese Weise noch Mengen von ein bis zwei infektiösen Treponemen im Ausgangsmaterial nachgewiesen werden.

PCR: Der Nachweis *T. pallidum*-spezifischer DNA in Blut, Liquor, Amnionflüssigkeit oder Urin mittels PCR beruht auf der Amplifikation von Zielsequenzen aus dem Gen für das Membranprotein TpN47 oder anderen Genen. Bei hoher Spezifität wird die Sensitivität der Methode jedoch unterschiedlich bewertet. Die Indikationen sind augenblicklich nicht ausreichend geklärt. Daher ist die PCR gegenwärtig keine Routine-methode in der Syphilis-Diagnostik. Die PCR sollte nur bei speziellen Fragestellungen in Speziallaboratorien als ergänzendes Verfahren angewendet werden.

Serologische Tests

Nicht-treponemenspezifische Testverfahren: Der VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)-Test ist eine Flockungsreaktion zum Nachweis antilipoidaler Antikörper, die in den USA und anderen Ländern qualitativ als Suchreaktion, ansonsten aber quantitativ zur Verlaufskontrolle bei Treponematosen eingesetzt wird. Gemessen werden IgG- und IgM-Antikörper gegen Cardiolipin, das von untergehenden Wirtszellen freigesetzt wird, sowie Antikörper gegen Lipide und Lipoproteine, die durch die Treponemen produziert werden. Ihr Nachweis korreliert mit der Krankheitsaktivität und der Behandlungsbedürftigkeit. Antilipoidale Antikörper treten auch bei zahlreichen anderen Krankheiten auf. Als Alternative zum VDRL-Test kann die Cardiolipin-Komplementbindungsreaktion (Cardiolipin-KBR) eingesetzt werden.

Treponemenspezifische Testverfahren: Serologische Verfahren differenzieren nicht zwischen Infektionen mit den verschiedenen pathogenen Treponema-Spezies (*T. carateum*, *T. pallidum*). Da die tropischen Treponematosen in Europa nicht vorkommen, werden die Tests hier ausschließlich zur Lues-Diagnostik verwendet.

TPHA/TPPA (*T. pallidum*-Hämagglutinationstest, *T. pallidum*-Partikel-Agglutinationstest): Dabei handelt es sich um eine im Mikrotitersystem angesetzte, passive Agglutinationsreaktion. Antigenträger sind Erythrozyten bzw. Kunststoffpartikel. Kreuzreaktive Antikörper gegen apathogene Treponemen-Spezies führen nicht zu falsch-positiven Ergebnissen, da sie durch Zusatz von Reiter-Treponemen- (*T. phagedenis*)-Sonikaten zum Probenverdünnungspuffer absorbiert werden. Die Tests besitzen eine Sensitivität von 70–90 % im Primärstadium und 95–100 % bei den postprimären Stadien der Syphilis. Die Spezifität beträgt ca. 98 %.

Enzymimmuntest (ELISA): Der polyvalente ELISA ist dem TPHA/TPPA hinsichtlich Sensitivität und Spezifität äquivalent. Der IgM-ELISA (μ -capture-Format) ist für den Nachweis von Syphilis-Antikörpern im Primär- und Sekundärstadium der Infektion gut geeignet, weist aber erhebliche Schwächen bei der Diagnostik der Spätstadien (z. B. Neurosyphilis) sowie bei Zweitinfektionen oder Reaktivierungen auf. Der IgM-spezifische Test ist anwendbar für die erweiterte Diagnostik (► Stufendiagnostik) und Therapieüberwachung unkomplizierter Syphilis-Fälle.

FTA-ABS (Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorptionstest): Der Test beruht auf dem Prinzip des indirekten Immunfluoreszenztests. Abweichend von der normalen Testtechnik ist es bei der Verwendung von Treponemen als Antigen notwendig, das Patientenserum vor der Untersuchung mit einem Ultraschall von *T. phagedenis* zu absorbieren, um kreuzreagierende Antikörper aus dem Serum zu eliminieren. Der Test besitzt eine Sensitivität von 80 % bei der Primär- und nahezu 100 % bei der Sekundär- und Tertiärsy-

philis. Die Spezifität beträgt ebenfalls fast 100 %. Der 19-S-IgM-FTA-ABS-Test wird wie der FTA-ABS-Test durchgeführt, wobei man lediglich die durch Gelfiltration, Ultrazentrifugation, Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder Ionenaustauschchromatographie gewonnene 19-S-IgM-Fraktion als Probe einsetzt. Der IgM-Nachweis ist insbesondere für die Beurteilung der Krankheitsaktivität und der Behandlungsindikation im Falle von Zweitinfektionen, Reaktivierungen, unklarer Behandlungsanamnese etc. von Bedeutung.

Immunblot: Der Immunblot zum Nachweis von Antikörpern gegen spezifische *T. pallidum*-Proteine kann in Zweifelsfällen als Bestätigungsreaktion eingesetzt werden. Der Nachweis von Antikörpern gegen immunreaktive Membranproteine mit Molekulargewichten von 15, 17, und 47 kD sowie das TmpA (Mol.Gew. 42 kD) wird gegenwärtig als diagnostisch für die Syphilis angesehen. Die Sensitivität des Tests ist mit der des FTA-ABS vergleichbar.

Befund / Interpretation

Stufendiagnostik. Ein TPHA/TPPA oder ein polyvalenter Enzymimmuntest wird als Suchreaktion eingesetzt. Bei positivem Ergebnis wird zur Absicherung der Spezifität ein zweites *T. pallidum*-spezifisches Verfahren angeschlossen. Hierfür eignet sich in erster Linie der FTA-ABS-Test. Ist dieser ebenfalls positiv, kann die Aktivität der Infektion und damit die Behandlungsbedürftigkeit mittels des 19S-FTA-ABS-IgM-Tests (Referenzverfahren), durch den quantitativen Nachweis von Lipoidantikörpern (siehe oben) oder mithilfe eines IgM-Enzymimmuntests festgestellt werden. Die Neurosyphilis wird durch den Nachweis einer intrathekalen Antikörperantwort gegen *T. pallidum* diagnostiziert. Die mit dem TPHA/TPPA ermittelten Antikörpertiter in Liquor und Serum werden auf den jeweiligen Gesamt-IgG-Gehalt bezogen und ein spezifischer Index ermittelt, der Auskunft darüber gibt, ob spezifische Antikörper intrathekal synthetisiert werden.

Diagnostik der Neugeborenen-Syphilis. Der Säugling wird zunächst mithilfe des TPHA/TPPA untersucht. Bei positivem Ausfall werden weitere Testverfahren wie oben beschrieben eingesetzt. Der positive IgM-Antikörpernachweis im Serum des Neugeborenen ist das wichtigste Merkmal für eine intrauterin durchgemachte Infektion, während die sonstigen serologischen Befunde lediglich ein Spiegelbild der mütterlichen Antikörperwerte bieten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Venerische Syphilis: Mittel der Wahl ist Penicillin. Für eine ausreichende Behandlung muss ein Penicillinspiegel von mindestens 0,03 IE/ml Serum während zwei bis drei Wochen gefordert werden. Grundsätzlich sollte die Applikation des Antibiotikums intramuskulär erfolgen.

Bei der Frühsyphilis (Primär-/Sekundär-) wird die einmalige Gabe von Benzathin-Penicillin G in einer Dosierung von 2,4 Mio. IE empfohlen. In der späten Latenzphase und bei der Spätsyphilis muss höher dosiert werden (dreimalige Gabe von 2,4 Mio. IE Benzathin-Penicillin G an den Tagen 1, 8 und 15). Als Alternativtherapie bei vorliegender Penicillinallergie kann Doxycyclin oral in einer Dosierung von 200 mg/die oder Erythromycin in einer Dosierung von 4 × 500 mg/die jeweils für 14 Tage (Frühsyphilis) bzw. 28 Tage (Spätsyphilis) gegeben werden. Bei bestehender Schwangerschaft sind Tetracycline allerdings kontraindiziert. Nach Ausschluss einer Parallelallergie mit Penicillin kann Ceftriaxon als Alternativpräparat eingesetzt werden (Dosierung: 1 g/die i.v. für 10 [Frühsyphilis] bzw. 2 g/die i.v. für 14 [Spätsyphilis] Tage). Bei der Neurosyphilis ist die Therapie mit Penicillin G i.v. in einer Dosierung von 18–24 Mio. IE/die, verteilt auf sechs Einzeldosen, über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen die Therapie der ersten Wahl. Bei der Lues connata wird Procain-Penicillin G in einer Dosierung von 200.000–250.000 IE/kg KG/die, verteilt auf 2–3 Einzeldosen für mindestens 14 Tage gegeben. Bei 50–80 % der Patienten mit Frühsyphilis wird nach Therapie eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion beobachtet. Sie ist selten schwerwiegend und verschwindet innerhalb von 12–48 Stunden.

Die aktuelle AWMF-Leitlinie zur Therapie der Syphilis findet sich unter folgender Internetadresse: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/059-002.htm>

Endemische Treponemosen: Die Behandlung erfolgt mit Penicillin. Es genügt eine einzige Injektion von Benzathin-Penicillin G (1,2 Mio. IE i.m.; bei Patienten unter 10 Jahren 0,6 Mio. IE). Bei Patienten mit Penicillin-Allergie kommen Tetracyclin, Doxycyclin oder Erythromycin in Betracht.

Resistenz

Daten über die Antibiotikaempfindlichkeit der Treponemose-Erreger resultieren nur aus Tierversuchen. Die Empfindlichkeit gegenüber Penicillin ist gut belegt. Die als Raritäten zu betrachtenden Nachweise eines Penicillinase-produzierenden und eines Erythromycin-resistenten *T. pallidum*-Stammes spielten in der Vergangenheit keine Rolle, jedoch mehren sich die Hinweise auf eine zunehmende Makrolidresistenz der Treponemen, insbesondere auf Azithromycin.

Epidemiologie

Verbreitung

Venerische Syphilis: Im Jahre 1999 betrug weltweit die Zahl der Syphilis-Fälle nach Schätzungen der WHO 12 Millionen. Die Entwicklungsländer in Süd- und Südostasien bzw. in Afrika sind vorwiegend betroffen. Aber auch in den Nachfolgestaaten der früheren Sowjetunion stieg die Zahl der Neuerkrankungen von 4,2/100.000 Einwohner im Jahre 1988 auf 263/100.000 Einwohner im Jahre 1996. In Westeuropa

und den USA nimmt die Syphilis-Inzidenz hingegen bereits seit dem Zweiten Weltkrieg kontinuierlich ab. In den USA betrug die Inzidenz im Jahr 2004 noch 2,7/100.000 Einwohner. In Deutschland stieg nach der Einführung einer Labormeldepflicht für Syphilis-Diagnosen durch das Infektionsschutzgesetz (IfSG) im Jahr 2001 die Zahl der an das Robert-Koch-Institut (RKI) gemeldeten Infektionen zunächst von 1.697 im Jahr 2001 auf 3.352 im Jahr 2004 an. Seither stabilisieren sich die Meldezahlen für Syphilis bundesweit auf einem Niveau zwischen 3.000 und 3.500 pro Jahr, das entspricht einer Inzidenz zwischen 3,7 und 4,3/100.000 Einwohner.

Endemische Treponematosen: Die Frambösie ist eine Erkrankung der feuchten Tropengebiete der Welt. Das Vorkommen der Pinta ist auf Teile Lateinamerikas und die Karibik beschränkt. Die endemische Syphilis kommt in kühleren, trockeneren Klimagebieten der Erde mit Ausnahme Amerikas vor. Die einst in den Tropen und Subtropen weit verbreiteten endemischen Treponematosen wurden durch die Massenbehandlungskampagnen mit Penicillin in ihrer Inzidenz erheblich reduziert und in manchen Regionen sogar eradiziert. Sie kommen aber immer noch in entlegenen ländlichen Gemeinden, die unter schlechten Hygienebedingungen leben, vor (► Abb. 1).

Wirtsbereich / Reservoir

Der Mensch ist einziger Wirt. Bei der Frambösie gibt es möglicherweise außerdem einen noch nicht identifizierten tierischen Wirt.

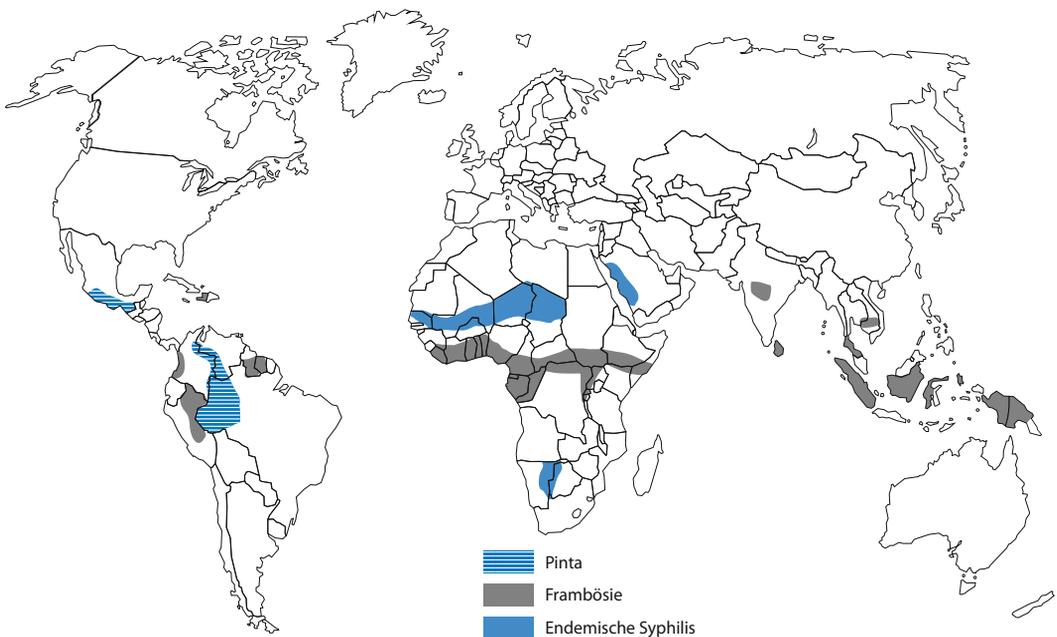
Risikogruppen

Venerische Syphilis: Hauptrisikogruppen sind Personen mit häufig wechselnden Geschlechtspartnern, Prostituierte und ihre Kunden.

Endemische Treponematosen: Das höchste Übertragungsrisiko besteht bei engem Zusammenleben in feucht-warmem Klima (Frambösie, Pinta) unter den Bedingungen mangelhafter Hygiene und spärlicher Bekleidung.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung der Treponematosen erfolgt durch direkten Kontakt mit aktiven Läsionen. Theoretisch besteht außerdem eine Übertragungsmöglichkeit durch Bluttransfusion. Bei der primären und sekundären Syphilis sind die Läsionen infektiös und enthalten Treponemen in großer Zahl. Diese können offenbar Schleimhäute sowie die verletzte Epidermis penetrieren, an der Eintrittspforte eine dermale Infektion hervorrufen und rasch disseminieren. Die venerische Syphilis wird nahezu ausschließlich durch sexuellen Kontakt übertragen. Die Kontagiosität ist im Primär- und Sekundärstadium am größten. Beim Sexualverkehr infizieren sich 50–100 % der suszeptiblen Partner. Bei den endemischen Treponematosen erfolgt die Übertragung durch direkten Kontakt mit den frühen Läsionen, durch kontaminierte Finger oder Gebrauchsgegenstände. Eine sexuelle Übertragung ist bei den endemischen Treponematosen selten, da kaum genitale Läsionen auftreten. Frambösie und endemische Syphilis werden bereits im Kindesalter übertra-



■ Abb. 1. Geografische Verbreitung der endemischen Treponematosen in den frühen 1990er Jahren

gen, bei der Pinta liegt das Prädilektionsalter zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr. Eine kongenitale Transmission kommt nur bei der venerischen Syphilis vor. Die Erkrankungs-wahrscheinlichkeit des Feten hängt vom Infektionsstadium der Mutter und dem Zeitpunkt der Übertragung während der Schwangerschaft ab. Das Risiko einer fetalen Infektion ist im ersten Jahr nach der Ansteckung der Mutter am größten. Infektionen der Frucht vor dem vierten Gestationsmonat sind selten.

Prävention / Impfstoffe

Venerische Syphilis: Anwendung von Kondomen bei sexuellen Kontakten mit Risikopersonen.

Endemische Treponematosen: Regelmäßiges Waschen mit Wasser und Seife.

Ausbruchsmangement

Venerische Syphilis: Allgemeine Gesundheits- und Sexualerziehung, Durchführung der Syphilis-Serologie bei allen Fällen sexuell übertragbarer Erkrankungen, Durchführung der Syphilis-Serologie bei Schwangeren, Überwachung sexuell übertragbarer Erkrankungen bei Prostituierten, Anwendung von Kondomen bei sexuellen Kontakten mit Risikopersonen.

Endemische Treponematosen: Die präventiven Maßnahmen zielen in erster Linie auf die Verbesserung der sozioökonomischen und hygienischen Lebensbedingungen der betroffenen Bevölkerung ab: Gesundheits-erziehung, Verbesserung der Hygienebedingungen, Erziehung zum Gebrauch von Wasser und Seife, Verbesserung der sozialen und ökonomischen Bedingungen, systematische Untersuchung der gesamten Bevölkerung einer erkannten endemischen Region, Penicillin-Behandlung diagnostizierter Fälle, periodische Überwachung endemischer Populationen in geeigneten zeitlichen Abständen sowie Bereitstellung von Ausrüstung und Einrichtung für die Frühdiagnose und Behandlung.

Meldepflicht

Für die Lues bzw. den direkten oder indirekten Nachweis einer Infektion durch *T. pallidum* besteht eine Meldepflicht nach 7 Abs 3 Infektionsschutzgesetz.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Treponema (Diagnostik/Therapie), Erreger: *Treponema pallidum*
Institution: Labor Dr. med. Krone und Partner, Medizin-
aluntersuchungsstelle, Lübbertorwall 18, 32052 Herford
Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. med. habil. H.-J. Hagedorn,
Tel.: 0 52 21.126-0 oder -143, Fax: 0 52 21.126-163,
E-Mail: info@labkrone.de
- Konsiliarlaboratorium für Treponema (Erreger-Differenzierung), Erreger: *Treponema* spp.
Institution: Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Mitte,
Dorotheenstraße 96, 10117 Berlin

Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. Dr. U. Göbel, Frau Dr. A. Moter, Tel.: 030.4 50 52-42 26 oder -40 37, Fax: 030.4 50 52-49 02, E-Mail: annette.moter@charite.de

Web-Adressen

- The Treponema Molecular Genetics Server: <http://dpalm.med.uth.tmc.edu/treponema/tpall.html>
- CCHS Digital Library: <http://cchs-dl.slis.ua.edu/clinical/infectious/byorganism/bacterial/spirochetes/index.htm>
- AWMF-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Syphilis: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/059-002.htm>

Schlüsselliteratur

1. Hagedorn H-J (2001) Syphilis. In: Mauch H, Lütticken R (Hrsg), MIQ (Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik) 16. Urban & Fischer, München
2. Heymann DL (Hrsg) (2004) Control of Communicable Diseases Manual, 18. Ausgabe American Public Health Association, Washington
3. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson J, Isselbacher KJ (Hrsg) (2005) Harrison's Principles of Internal Medicine, 16. Ausgabe, Teil 6 (Infectious Diseases), Kap. 153 (Syphilis)
4. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson J, Isselbacher KJ (Hrsg) (2005) Harrison's Principles of Internal Medicine, 16. Ausgabe, Teil 6 (Infectious Diseases), Kap. 154 (Endemic Treponematoses)
5. Larsen SA, Norris SJ, Pope V (1999) Treponema and other host-associated spirochetes. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (Hrsg) (1999) Manual of Clinical Microbiology, 7th edn. ASM Press, Washington, pp 759–776

Triatoma infestans

▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Trichinella spiralis

PETER KIMMIG

Erreger

Synonym(e)

Trichine, Trichinelle.

Erregerspezies

Unter dem Begriff Trichinen werden heute mehrere Arten subsumiert. Neben *Trichinella spiralis*, der in Europa häufigsten Art, sind jetzt noch weitere Spezies bekannt (*T. nativa*, *T. britovi*, *T. nelsoni*, *T. murrelli*, *T. pseudospiralis*, *T. papuae*), die sich jedoch nur mit molekularbiologischen Verfahren unterscheiden lassen.

Taxonomie

Klasse: Nematoda; Ordnung: Enoplida; Familie: Trichinellidae

Historie

Die Erstnachweise eingekapselter Muskellarven gehen auf Peacock (1828), Hilton (1833) und Paget (1835), ihre Erstbeschreibung auf Owen (1835) zurück. Die Aufklärung des Entwicklungszyklus verdanken wir R. Leuckart (1859) und R. Virchow (1859), während Zenker (1860) das Verdienst zukommt, die medizinische Bedeutung erkannt zu haben.

Morphologie

Die adulten Trichinen weisen keine auffallenden äußeren Merkmale auf. Die Männchen sind mit $1,6 \text{ mm} \times 40 \text{ }\mu\text{m}$ deutlich kleiner als die Weibchen ($3\text{--}4 \text{ mm} \times 70\text{--}90 \text{ }\mu\text{m}$). Letztere sind ovovivipar, die von ihnen abgegebenen Larven messen $100\text{--}160 \times 6\text{--}7 \text{ }\mu\text{m}$. Die charakteristisch aufgerollten Muskellarven erreichen eine Länge von 0,8–1 mm.

Genom

Derzeit liegen Sequenzen von ribosomalen und mitochondrialen Genen sowie von Strukturgenen vor, die für den molekularbiologischen Nachweis sowie für epidemiologische Untersuchungen verwendet werden können. Daten bezüglich des Gesamtgenoms existieren derzeit nicht.

Vermehrung

Bei Aufnahme von rohem, trichinenthaltigem Fleisch werden unter Wirkung der Verdauungsenzyme die Larven frei, die sich im oberen Dünndarm in der Mukosa einnisten. Nach Durchlaufen von vier Häutungen erreichen sie nach 30 Stunden das Adultstadium, 5 Tage später beginnt das Weibchen mit der Abgabe lebender Larven für 5–10 Tage, bis zu einer Gesamtmenge von ca. 1.000 Larven. Über Lymph- und Blutstrom gelangen diese in die quergestreiften Muskelzellen, wo sie durch eine spezielle Gewebsreaktion mit einer Kapsel umgeben werden, in der die Larven über Jahre (nach Literaturangabe bis zu 31 Jahren!) vital und infektiös bleiben. Mit dem Verzehr des rohen Muskelfleisches eines infizierten Tieres durch Mensch oder Tier schließt sich der Infektionskreislauf.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die heranwachsenden Adulten und der Beginn der Larvenfreisetzung induzieren eine eosinophile Infiltration der Mukosa.

Im Muskel lösen die Larven zunächst eine akut entzündliche Reaktion mit Hyperämie, Ödembildung sowie Infiltration von Eosinophilen und Neutrophilen aus. Toxische Abbauprodukte der Larven werden als Ursache von Myokarditiden und Meningoenzephalitiden angesehen. In der Ausheilungsphase kommt es über die Sarkolemm-Membran zur Zystenbildung um die Larven.

Erkrankung**Trichinellose****Synonym(e)**

Trichinen-Infektion.

Inkubationszeit

Nach 3–4 Tagen p. i. können allgemeine, gastrointestinale Symptome auftreten.

Leitsymptome

Myositis, periorbitale Ödeme, Fieber, Eosinophilie.

Symptome

Die Symptomatik einer Trichinellose ist abhängig von der Phase der Infektion. Die intestinale Phase (Darmtrichinellose) äußert sich in Übelkeit, Diarrhoe und Abdominalschmerzen, die schon 3–4 Tage nach Infektion auftreten können. In der Phase der Muskelinvasion (Muskeltrichinellose) ab dem 9. Tag p. i. treten rheumaartige Myalgien auf, begleitet von allgemeinem Unwohlsein, Kopfschmerzen, Fieber sowie periorbitale Gesichtsoedemen, urtikariellen und makulo-papulösen Exanthenen; diese Symptome halten ca. 4 Wochen an. Myokarditiden und Enzephalitiden, die u. U. tödlich verlaufen, treten in einem kleineren Teil der Infektionen i. d. R. 4–8 Wochen p. i. auf.

Pathophysiologie

Die in das Zylinderepithel der Mukosa eindringenden und sich hier zu Adulten entwickelnden Larven verursachen eosinophile Infiltrationen der Darmschleimhaut mit Hämorrhagien. Das wesentliche pathogene Agens stellen jedoch die über die Lymph- und Blutbahn in die Muskulatur (v. a. Zwerchfell-, Zungen-, Kau-, Augen- und Extremitätenmuskulatur), aber auch in andere Gewebe eindringenden Larven dar, die ab dem 7. Tag p. i. von den Weibchen abgegeben werden. Sie verursachen vorzugsweise eine generalisierte Myositis mit neutrophilen/eosinophilen Infiltrationen, begleitet von allgemeinen allergischen Reaktionen. Bei schweren Infektionen treten auch lebensbedrohende Myokarditiden sowie Meningoenzephalitiden auf, die als Reaktion auf Abbauprodukte toter Larven interpretiert werden. Mit Einkapselung der Larven in der Muskulatur heilt die Infektion i. d. R. aus.

Immunantwort

Die durch Trichinen hervorgerufene Immunantwort führt weder zur Abtötung der Parasiten noch schützt sie vor Reinfektionen. Der Antikörpernachweis spielt jedoch eine Rolle in der Serodiagnostik.

Differenzialdiagnose

Die Leitsymptome einer akuten Trichinellose – Fieber, Myositis, Eosinophilie – finden sich auch bei generalisierter Strongyloidiasis und beim Katayama-Syndrom (akute Bilharziose). Zu berücksichtigen sind hierbei

aber auch nicht infektiöse Kollagenosen, Vaskulitiden und Myositiden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Der Nachweis adulter *T. spiralis* im Stuhl sowie der mikroskopische Nachweis von Larven in Blut und/oder Muskel wird wegen geringer Erfolgsaussichten kaum mehr durchgeführt, die Diagnostik erfolgt überwiegend serologisch.

Serum: Besondere Abnahmebedingungen bestehen nicht.

Diagnostische Verfahren

Für den serologischen Nachweis einer Trichineninfektion eignen sich verschiedene Methoden wie die Indirekte Immunfluoreszenz, ELISA, Western Blot. Als sensitivstes Verfahren gilt heute der ELISA mit exkretorisch-sekretorischen (E/S) Larvalantigenen, der auch eine vergleichsweise gute Spezifität aufweist.

Befund / Interpretation

Richtungsweisend sind Anamnese (Verzehr von rohem Fleisch) und klinisches Bild. Typisch ist eine Bluteosinophilie, die sich ab dem 12. Tag p. i. entwickelt. Antikörper können schon 1–2 Wochen p. i. auftreten, bei schwachen Infektionen u. U. aber erst in der 3. bis 4. Krankheitswoche. Circa 2 Wochen p. i. ist der Nachweis von IgM-Antikörpern möglich, kurz danach von IgG und IgA. Die höchsten IgM- und IgG-Titer finden sich nach 4–8 Wochen, dann fallen sie langsam ab; prinzipiell können die Antikörper jedoch über Jahre persistieren.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Für die Therapie der Trichinellose gelten die Benzimidazole Derivate Mebendazol und Albendazol als Mittel der Wahl; für Mebendazol wird eine tägliche Dosis von 20–50 mg/kg KG, für Albendazol von 400 mg (nach anderen Autoren 2×400 mg) für die Dauer von 14 Tagen angegeben. Bei schweren Fällen ist eine initiale Kombinationsbehandlung mit Kortikosteroiden angezeigt.

Resistenz

Die Wirksamkeit von Benzimidazolen gegenüber bereits enzystierten Larven ist unsicher, eine möglichst frühzeitige Behandlung ist daher anzustreben.

Epidemiologie

Verbreitung

Trichinen sind die Erreger einer weltweit verbreiteten Säugetierzoonose, die wegen des Fehlens freier Parasitenstadien unabhängig von klimatischen Bedingungen ist. Während im 19. Jahrhundert mehr als 15.000 Menschen in Deutschland an Trichinellose erkrank-

ten, ist ihre Häufigkeit in den vergangenen 100 Jahren stark zurückgegangen. Dennoch kommt es immer wieder sporadisch zu kleineren Epidemien wie zuletzt zur Jahreswende 1998/1999 mit 52 Fällen in Nordrhein-Westfalen.

Wirtsbereich / Reservoir

Die Trichinen weisen ein großes Wirtsspektrum auf. Prinzipiell lassen sich alle Arten von Säugetieren experimentell infizieren. Unter natürlichen Umständen dienen in erster Linie Carnivoren (Caniden, Feliden, Bären, Robben u. a.) und Omnivoren (Schweine, Ratten u. a.) einschließlich des Menschen als Wirt.

Risikogruppen

Prinzipiell gefährdet sind alle Personen in Endemiegebieten, die ungenügend erhitztes Fleisch infizierter Tiere verzehren.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt ausschließlich durch Verzehr von rohem oder ungarem Fleisch infizierter Tiere.

Prävention / Impfstoffe

Ein sicherer Schutz vor einer *Trichinella*-Infektion besteht allein in der Vermeidung roher oder ungarer Fleischgerichte, die von potenziellen Wirten des Parasiten stammen. Fleisch sollte auf mindestens 80 °C erhitzt werden. Tiefgefrieren tötet die Muskeltrichinen (außer denen von *T. nativa*) ebenfalls ab, und zwar innerhalb von 10–20 Tagen. Räuchern, Pökeln, und Trocknen des Fleisches sind dagegen unzureichend. Die wesentlichste Maßnahme der allgemeinen Prophylaxe stellt die Einführung der obligatorischen Trichinenschau dar. Ein Impfstoff gegen Trichinellose ist derzeit nicht verfügbar und ist nicht in Entwicklung.

Ausbruchmanagement

Trichinellosen treten meist als Gruppenerkrankungen nach gemeinsamem Verzehr von trichinienhaltigem Fleisch auf. Die wesentliche Maßnahme besteht in der Erfassung, Diagnostizierung und ggf. Therapie aller Teilnehmer. Etwa noch vorhandene Vorräte des fraglichen Fleisches sind zu vernichten.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz ist bei einer Trichinellose der direkte oder indirekte Erregernachweis namentlich zu melden, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion hinweisen.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Offizielle Referenzzentren existieren nicht; als fachlich qualifiziert anzusehen sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/trichinosis/default.htm>

Schlüsselliteratur

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) *Clinical Parasitology*, 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
2. Burkhardt F (Begr.), Neumeister B, Geiss K, Braun R, Kimmig P (Hrsg.) (2009) *Mikroskopische Diagnostik: Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
3. Despoimier, DD, Gwadz RW, Hotez PJ, Knirsch, CA (2005) *Parasitic diseases*, 5th edn. Springer Verlag, New York
4. Janitschke K, Kimmig P, Seitz HM, Frosch M, Groß U, Hlobil H, Reiter-Owona I (1998) MIQ, Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. 4, Parasitosen, Gustav Fischer, Stuttgart
5. Löscher T, Burchard, GD Hrsg. (2010) *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
6. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) *Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen*, 2. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

Trichinellose

- ▶ *Trichinella spiralis*

Trichomonas tenax

- ▶ Darmflagellaten

Trichomonas vaginalis

TANIA WELZEL, KARL RAAB

Erreger**Synonym(e)***Trichomonas urogenitalis***Erregerspezies***Trichomonas vaginalis***Taxonomie***T. vaginalis* gehört zu den Protozoen.

Stamm: Mastigophora (Flagellata, Geißeltierchen);
 Ordnung: Trichomonadida; Familie: Trichomonadida;
 Gattung: Trichomonas

Historie

Trichomonaden wurden erstmals 1836 von Alfred Donné (Paris) beschrieben. Über viele Jahre hinweg wurden sie als ebenso häufige wie harmlose Bestandteile der Flora des weiblichen Genitaltraktes angesehen. Erste Berichte über die Rolle von *T. vaginalis* als Erreger einer Kolpitis stammen von dem deutschen

Gynäkologen Höhne und wurden 1916 im „Centralblatt Gynäkologie“ veröffentlicht.

Morphologie

T. vaginalis ist ein birnenförmiges Protozoon mit einer Länge von 4–45 µm und einer Breite von 2–14 µm. Zellkern und Parabasalapparat sind am vorderen Pol gelegen. Seinen Namen hat die Gattung Trichomonas von den Geißeln (Trichoris), die von dem Parabasalapparat ausgehen. Vier der Geißeln treten nach vorne frei aus dem Zelleib aus, während eine fünfte den Randfaden einer undulierenden Membran bildet, die nur bis kurz über die Körpermitte nach hinten reicht. Ein Achsenstab (Axostyl) durchzieht den ganzen Zelleib und tritt am Hinterende als freie Spitze aus der Zelle hervor.

Im Gegensatz zu den meisten Eukaryonten besitzt *T. vaginalis* keine Mitochondrien, sondern Hydrogenosome.

Genom

Derzeit sind > 220 Gen-/Nukleinsäuresequenzen und entsprechende Proteinsequenzen von *T. vaginalis* veröffentlicht. Weiterführende Informationen (NCBI) finden sich unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Vermehrung

Die Vermehrung von *T. vaginalis* erfolgt durch longitudinale Zweiteilung im Lumen und auf der Schleimhautoberfläche des menschlichen Urogenitaltraktes. Zystische Formen wie bei der Vermehrung anderer Protozoen sind nicht bekannt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Infektion mit *T. vaginalis* wird begünstigt durch Störungen der physiologischen Zusammensetzung der Vaginalflora, die für die Aufrechterhaltung eines sauren pH-Wertes und damit für die lokale Infektabwehr notwendig ist (z. B. bei Abwehrschwäche, Immunsuppression, Diabetes mellitus, Östrogenmangel, Vaginalspülungen, Medikamente wie z. B. Antibiotika und Hormone). In Abhängigkeit von der Keimzahl und den spezifischen Eigenschaften verschiedener *T. vaginalis*-Stämme kann die Infektion symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen. P270, ein 270 kD großes, immunogenes Oberflächenprotein, wird in unterschiedlicher Menge von verschiedenen *T. vaginalis*-Stämmen exprimiert und erlaubt in HeLa-Zellkulturen eine Einschätzung der Virulenz des Parasiten. Bislang wurden vier, ebenfalls immunogene Adhärenzproteine (65, 51, 33, 23 kD) beschrieben, die zusammen mit der Freisetzung verschiedener Proteasen, für die direkte Zytotoxizität von *T. vaginalis* von Bedeutung sind. Serologische und molekularbiologische Untersuchungen verschiedener Stämme ergaben eine große Antigenvariabilität: Es existieren mindestens 20 verschiedene, immunogene Polypeptide, von denen einige stammspezifisch sind, andere jedoch auch von

Antikörpern gegen heterologe Stämme erkannt werden. Der Infektion von *T. vaginalis* mit einem doppelsträngigen RNA-Virus scheint eine weitere Bedeutung hinsichtlich der phänotypischen Variabilität von *T. vaginalis* zuzukommen. Die Infektion mit *T. vaginalis* begünstigt die Übertragung von HIV und anderen STD (sexually transmitted diseases).

Erkrankung

Trichomonadenkolpitis (Frau) und -urethritis (Mann und Frau)

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit ist unbekannt, aufgrund von *In vitro*-Studien geht man von 4–28 Tagen aus.

Leitsymptome

Bei Mann und Frau Juckreiz und Rötungen im Bereich der Urethra, Dysurie. Bei der Frau zudem Ausfluss, ggf. Dyspareunie.

Symptome

Bei Frauen können Infektionen asymptomatisch verlaufen, sich chronifizieren und zu rezidivierenden Phasen mit milden bis zu ausgeprägten klinischen Zeichen führen. Über 50 % der Frauen weisen jedoch typische Symptome einer Vulvovaginitis auf. Diese geht mit vermehrtem grüngelbem, dünnflüssigem, homogenen Fluor bei pH-Werten > 5, starkem Juckreiz der Vulva und Dyspareunie einher. Das Vaginal- und Vulvaepithel ist deutlich gerötet, häufig findet sich eine Schwellung der inguinalen Lymphknoten. Die Beteiligung der Zervix (~ 5 %) führt zu dem für *T. vaginalis*-Infektionen sehr spezifischen Bild der „Erdbeerzervix“ (~ 2 %) durch Erythem und punktförmige, gelbliche Läsionen. Fast regelmäßig findet sich auch ein Befall der Urethra. Die Erkrankung geht mit einer Erhöhung der Frühgeburtenrate einher. *T. vaginalis* spielt auch bei postoperativen Infektionen, Infertilität und zervikalen Neoplasien eine Rolle. Beim Mann verläuft die Infektion zumeist asymptomatisch (50–90 %), sie kann jedoch zu Urethritis und selten zu Prostatitis, Epididymitis und Infertilität führen.

Pathophysiologie

T. vaginalis hat zahlreiche Adhäsionsmoleküle auf seiner Zelloberfläche. Zusammen mit Cystein-Proteinasen sind sie für die Anlagerung an die menschlichen Zellen erforderlich. Rezeptor für die Adhäsionsmoleküle ist Laminin. Dieses ist neben Vitronectin auch Ansatzpunkt des Cell-detaching-Faktors, welcher eine Loslösung der menschlichen Zelle vom Gewebe bewirkt. Des Weiteren produziert *T. vaginalis* zytotoxische Moleküle, die die Plasmamembran der menschlichen Zellen zerstören.

Immunantwort

Infektionen mit *T. vaginalis* führen sowohl zu einer humoralen als auch zu einer zellulären Immunantwort. Antikörper lassen sich gegen P270 (siehe oben) und andere Oberflächenproteine (230 kDa, 115 kDa, 58 kDa, 64 kDa) sowie gegen Proteasen nachweisen, sind diagnostisch aber nicht relevant. Nach Ausheilung einer Infektion lassen sich die protektiven Antikörper im Serum nur 3–6 Monate nachweisen, sodass keine länger andauernde Immunität besteht und Reinfektionen möglich sind.

Differenzialdiagnose

T. vaginalis ist – nach *Gardnerella vaginalis* und *Candida albicans* – drithäufigste Ursache für Vaginalinfektionen. Differenzialdiagnostisch muss man neben den vorher genannten Erregern auch *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *E. coli*, aber auch HSV sowie unspezifische Scheidenirritationen (allergisch, chemisch, mechanisch) oder Entzündungen abgrenzen. Während bei der Frau eine Urethritis zumeist infolge von Harnwegsinfekten und als Mitbeteiligung bei einer Vulvovaginitis auftritt, sind beim Mann vor allem eine gonorrhöische Urethritis sowie Urethritiden durch *Chlamydia trachomatis* sowie *Ureaplasma urealyticum* auszuschließen. Prostatitiden durch *Neisseria gonorrhoeae* sind möglich, jedoch häufiger sind nicht sexuell übertragbare Keime die Ursache. Bei einer Epididymitis sexuell aktiver Männer sind neben *T. vaginalis* v. a. *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae* sowie Enterobacter spp. relevant.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Sekrete und Abstriche von Vagina, Zervix und Urethra.

Diagnostische Verfahren

Der schnellste Nachweis ist die direkte mikroskopische Untersuchung von Vaginal- oder Urethralsekret nach Zugabe von Kochsalzlösung (Sensitivität 75–80 %). Die Untersuchung muss aber 10–20 Minuten nach der Probengewinnung stattfinden. Die Erreger sind unter dem Mikroskop an den taumelnden Bewegungen zu erkennen. Histologische Färbungen (z. B. nach Giemsa: Kern, Achsenstab, Geißeln = rot; Zytoplasma = blau) oder Immunfluoreszenztests sind sinnvoll, wenn Abstriche nicht unmittelbar mikroskopisch untersucht werden können. Diagnostischer „Goldstandard“ ist der kulturelle Nachweis in Diamond's Medium. Aufgrund der geringeren Keimzahl sollte bei Männern eine Kultur aus Morgenurin-sediment und einem Urethralabstrich, der vor dem Wasserlassen durchgeführt wird, angelegt werden. Bei ihnen ist auch eine PCR sinnvoll, während diese bei Frauen keinen diagnostischen Vorteil bringt. Verschie-

dene diagnostische Schnellkits mit DNA-Gensonden und monoklonalen Antikörpern sind verfügbar (Sensitivität: ca. 90 %, Spezifität: ca. 99 %).

Befund / Interpretation

Rundformen sind nur schwer von Leukozyten unterscheidbar.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die antibiotische Therapie erfolgt mit Nitroimidazolen (z. B. Metronidazol) per os oder als Vaginalzäpfchen.

Resistenz

Therapieresistenz erfordert zunächst den Ausschluss einer Reinfektion durch den Partner, mangelnde Compliance oder ungenügende Resorption von Metronidazol. In 2,5–5 % der Behandlungsfälle tritt eine Metronidazol-Resistenz auf, an der möglicherweise die Hydrogenosomen beteiligt sind. Die Resistenz ist jedoch relativ und kann daher teilweise durch eine Dosiserhöhung überwunden werden. Alternativ bietet sich der Wechsel auf ein anderes Imidazol-Präparat an.

Epidemiologie

Verbreitung

T. vaginalis ist weltweit verbreitet. Nach WHO-Angaben erkranken über 200 Mio. Frauen jährlich. In Abhängigkeit von Alter und Risikoverhalten sind ca. 3–20 % aller sexuell aktiven Frauen infiziert, für Risikogruppen (z. B. Prostituierte) werden jedoch Prävalenzen zwischen 55 % und 95 % angegeben. Bei Männern in STD-Kliniken beträgt die Prävalenz 11 %.

Wirtsbereich / Reservoir

T. vaginalis kommt ausschließlich beim Menschen vor.

Risikogruppen

Personen mit häufigem Partnerwechsel, ungeschützter Geschlechtsverkehr.

Transmission / Vektoren

Die Trichomoniasis gehört zu den STD (sexually transmitted diseases), die Übertragung erfolgt durch Geschlechtsverkehr. *T. vaginalis* ist nicht sehr umweltresistent und überlebt in trockener Umgebung nur kurze Zeit. Eine Transmission z. B. über feuchte Badewäsche, Handtücher, oder Toilettensitze konnte bisher nicht eindeutig bewiesen werden. Bei infizierten Müttern erfolgt in 20 % der Fälle eine temporäre Infektion der Neugeborenen.

Prävention / Impfstoffe

Benutzung von Kondomen, Vermeidung spontaner Sexualkontakte. Ein Impfstoff ist nicht verfügbar.

Ausbruchsmangement

Behandlung des Erkrankten sowie der Sexualpartner..

Meldepflicht

Weder die Erkrankung noch der Erreger sind namentlich im Infektionsschutzgesetz aufgeführt.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationale Referenzzentren sowie Konsiliarlaboratorien sind in Deutschland nicht vorhanden.

Web-Adressen

- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov>
- Carlo Denegri Foundation. Atlas of Medical Parasitology: <http://www.cdfound.to.it/HTML/gen2.htm>

Schlüsselliteratur

1. Fiori PL et al. (1999) The flagellated parasite *Trichomonas vaginalis*: New insights into cytopathogenicity mechanisms. *Microbes Infect* 2:149–156
2. Schwelke JR, Burgess D (2004) Trichomoniasis. *Clin Microb Rev* 17:794–803

Trichophytie

- ▶ *Trichophyton equinum*
- ▶ *Trichophyton megninii*
- ▶ *Trichophyton mentagrophytes*

Trichophyton concentricum

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Trichophyton mansonii Castellani, 1905; *Endodermophyton concentricum* Castellani, 1910.

Erregerspezies

T. concentricum Blanchard, 1896 (Fadenpilz, anthropophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *T. concentricum*, Teleomorph: unbekannt

Historie

T. concentricum wurde 1896 erstmals von Blanchard beschrieben.

Morphologie

Kolonie, Oberseite: unscheinbare glabröse, weiße bis

graubraune Kolonie mit unregelmäßiger Oberfläche, später gelblich mit Flaum aus Lufthyphen. Unterseite: gelblich, Farbstoff diffundiert nicht in den Nährboden. Mikrobiologie der Kulturform: Typisch sind die unterschiedlich breiten, dichotom verzweigten Hyphen. Viele Chlamydosporen, die oft hintereinander liegen. Mikrokonidien werden gelegentlich auf Reiskörnern gebildet. Makrokonidien treten sehr selten auf.

Genom

Nicht sequenziert.

Vermehrung

Vermehrung hauptsächlich durch Myzelien und Auskeimung von Chlamydosporen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Nicht bekannt.

Erkrankung

Tinea imbricata mit konzentrischen Schuppenringen

Synonym(e)

Tinea imbricata Tokelau.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–2 Wochen.

Leitsymptome

Schuppige Hauterscheinungen, die sich radiär ausbreiten.

Symptome

T. concentricum befällt die unbehaarte Haut, vorzugsweise den Stamm, die Extremitäten und das Gesicht, gelegentlich auch die Nägel, jedoch nicht die Fußsohlen und den behaarten Kopf. Die Tinea corporis ist als Tinea imbricata ausgeprägt: Konzentrische Ringe überlappender, schuppender Herde breiten sich über den Körper aus, wovon die Speziesbezeichnung „concentricum“ abgeleitet wurde.

Pathophysiologie

Die Disposition zu Tinea imbricata scheint genetisch determiniert zu sein. Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit Sporen. Die aus den Sporen keimenden Hyphen dringen in die Epidermis ein. Haupteintrittspforte sind die Haarfollikel oder kleine Fissuren. Allgemeinerkrankungen und ein feucht-warmes Klima sind begünstigende Faktoren für das Angehen der Infektion. Entsprechend des Wachstumsrhythmus entwickeln sich auf der Haut Rundherde mit randständigen, großlamellosen Schuppen, die – nur einseitig abgelöst – nicht abgestoßen werden. So entsteht das Bild hintereinander liegender Schuppenringe. Den Rundherden fehlt jedoch die bei Trichophytieherden sonst typische zentrale Abheilungstendenz.

Immunantwort

Spezifische humorale Antikörper der Klasse IgG treten auf, haben jedoch keinen protektiven Wert. Der Pilz wird aufgrund fehlender lokaler und ineffektiver systemischer Abwehr nicht ausreichend eliminiert, weshalb die Infektion nicht spontan ausheilt und untherapiert jahrelang bestehen bleibt.

Differenzialdiagnose

Ausschluss von Dermatosen anderer Genese.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Hautschuppen.

Diagnostische Verfahren

Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis.

Mikroskopische Untersuchung von Hautschuppen im KOH-Deckglaspräparat. In der Haut reichlich septierte Hyphen vorhanden; die Haare stets ohne Pilzbefall. Kulturelle Anzucht: Auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 3 Wochen bei 22–30 °C. Extrem langsames Wachstum mit Neigung zu submersen Myzelien, das durch höhere Temperaturen (bis 37 °C) nicht beschleunigt wird. Thiamin stimuliert das Wachstum. Differenzierung von *T. concentricum* anhand der Kolonieform und der Mikromorphologie. Abgrenzung gegenüber *T. schoenleinii* und *T. verrucosum*.

Befund / Interpretation

Der mikroskopische Nachweis von Pilzelementen im KOH-Präparat von Hautschuppen sowie die charakteristische Kulturmorphologie sind bei den typischen Hauterscheinungen der Tinea imbricata beweisend für eine Infektion mit *T. concentricum*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Tinea imbricata lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfin). Kombination lokaler mit systemischer Therapie: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin.

Resistenz

Resistent gegen Poly-antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

Tinea imbricata kommt in feucht-warmen Klimazonen vor. Endemiegebiete gibt es im süd-pazifischen Inselarchipel (daher stammt die Bezeichnung „Tokelau“),

in Sri Lanka, Südchina, Südindien, Südamerika (Matto-Grosso-Central-Plateau) und in Mittelamerika.

Wirtsbereich / Reservoir

T. concentricum ist ein anthropophiler Dermatophyt. Einziger Wirt ist der Mensch. Infektionen bei Tieren wurden nicht beobachtet.

Risikogruppen

Menschen in Endemiegebieten mit feucht-warmem Klima. Es scheint eine erbliche Disposition für Infektionen mit *T. concentricum* zu geben.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Klimatische Faktoren (hohe Luftfeuchtigkeit bei hohen Temperaturen) begünstigen die Verbreitung von *T. concentricum* von Mensch zu Mensch durch direkte und indirekte Übertragung.

Prävention / Impfstoffe

Antimykotische Behandlung der an *Tinea imbricata* erkrankten Menschen. Ohne Therapie bleibt die Erkrankung jahrelang bestehen. Einhaltung eines effektiven persönlichen Hygieneregimes.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland
- Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/imh/freibuch/seeliger_nur_pdf.pdf
- <http://www.clinical-mycology.com/>
- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.ridom.hygiene.uniwuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>

Schlüsselliteratur

1. Bonifaz A, Archer-Dubon C, Saul A (2004) *Tinea imbricata* or Tokelau. *Int J Dermatol* 43:506–510
2. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) *Atlas of clinical fungi*, 2nd edn. Centraalbureau voor Schim-

- melcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
3. Hay RJ (1988) *Tinea imbricata*. *Curr. Topics Med. Mycol* 2:55–72
4. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) *Medical Mycology*, 2nd edn, chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161

Trichophyton equinum

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Ctenomyces equinus (Gedoelst) Nannizzi, 1934.

Erregerspezies

T. equinum (Matruchot et Dassonville) Gedoelst, 1902 (Fadenpilz, zoophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *T. equinum*, Teleomorph: unbekannt

Historie

T. equinum wurde 1898 entdeckt. Einige Autoren hielten es für identisch mit *T. mentagrophytes*. 1957 wurde es als valide Spezies anerkannt. Aufgrund molekularbiologischer Untersuchungen von Gräser wurde *T. equinum* jedoch im Jahr 2000 von De Hoog et al. der Spezies *T. tonsurans* zugeordnet, was jedoch in Fachkreisen nicht generell akzeptiert wurde.

Morphologie

Kolonie, Oberseite: samtig, flaumig oder pudrig mit lockerer Radiärfaltung, weiß. Gelbes Pigment diffundiert in die Umgebung der Kolonie. Unterseite: anfangs leuchtend gelb, bei älteren Kulturen in tief rotbraun übergehend. Mikromorphologie der Kulturform. Ovale bis birnenförmige Mikrokonidien, an schmalen Hyphen lateral angeordnet, stets vorhanden. Keulenförmige Makrokonidien mit dünner glatter Zellwand, vereinzelt auf Kartoffel-Glukose-Agar. Chlamydosporen in älteren Kulturen.

Genom

Ein Projekt zur Sequenzierung des Genoms liegt vor: <http://www.genome.gov/10002154>.

Vermehrung

Wachstum und Vermehrung des Pilzes am und im Haar wie auch im Stratum corneum in Form von Hyphen und Arthrosporen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

T. equinum zeichnet sich durch eine Tendenz zum Befall des Haares aus. Die Infektion induziert eine meist

heftige Entzündungsreaktion. Eintrittspforte ist oft der Haarschaft. Die Sporen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinase und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt. Auch Hämolsine könnten eine pathogenetische Bedeutung haben.

Erkrankung

Tinea capitis, T. barbae und T. corporis

Synonym(e)

Trichophytie, Pseudomyzetom bei Pferden.

Inkubationszeit

Inkubationszeit bei Infektion 1–3 Wochen.

Leitsymptome

Pustulöse, schuppige Hauterscheinungen, stumpf abgebrochene Haare.

Symptome

Tinea corporis: Scheibenförmige, erythrosquamöse, besonders am Rand stärkere schuppige, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Herde, Juckreiz.

Tinea barbae: In einem umschriebenen Bartbereich Rötung und Pusteln. Außer der Haut sind auch die Barthaare mitbefallen. Entlang der Haare kann sich die Infektion zur Tiefe hin ausbreiten.

Tinea capitis: Rundliche, unterschiedlich große Areale mit abgebrochenen stumpfen Haaren und Schuppenbildung auf der Kopfhaut.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit den Pilzsporen. Die aus den Sporen keimenden Hyphen dringen in die keratogenen Zonen des Haarschaftes ein und durchsetzen ihn von innen her. Perifollikulär entwickelt sich ein Infiltrat, das einschmilzt. Tiefe, eitrig Infiltrate entstehen insbesondere im Bartbereich. Ein Teil der Schädigung durch den Pilz ist durch die Entzündungsreaktion geprägt und führt zu einer regionalen Lymphknotenschwellung. Bei Tinea corporis findet sich eine gesteigerte Desquamation der Haut.

Immunantwort

Eine Infektion mit *T. equinum* induziert sowohl unspezifische Abwehrmechanismen als auch spezifische Immunreaktionen. Zellwandantigene werden von Langerhans-Zellen der Haut prozessiert und nach deren Auswanderung in die drainierenden Lymphknoten T-Zellen präsentiert. Die aktivierten T-Zellen wandern zurück in die Epidermis. Die entstehenden entzündlichen Infiltrate bestehen dann hauptsächlich aus CD4⁺-T-Lymphozyten. Bei dieser Tinea-Form steht die TH1-Antwort im Vordergrund. Sie ist cha-

rakterisiert durch Entzündungsreaktionen und eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV durch Bildung von spezifischem IgE. Die spezifische zelluläre Immunität wirkt protektiv.

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Dermatophyten als Erreger der Tinea capitis bzw. Tinea corporis. Differenzialdiagnosen: Psoriasis, ekzematöse Erkrankungen, Seborrhoea capitis, Alopecia areata, Pyodermien, Karbunkel, Lupus erythematoses.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Hautschuppen, ausgezupfte Haare.

Diagnostische Verfahren

Keine Fluoreszenz der infizierten Haare im Woodlicht bei 365 nm. Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis. Mikroskopische Untersuchung von Hautschuppen und Haaren im KOH-Deckglaspräparat. Endoektotricher Haarbefall mit großzelligen Arthrosporen (im Gegensatz zu kleinzelligen Sporen bei Tinea capitis microsporica). In den feinlamellösen Hautschuppen reichlich Hyphen und Arthrosporen.

Kulturelle Anzucht: auf festen Nährböden mit Zusatz von Nikotinsäure innerhalb von 2 Wochen bei 22–30 °C. Kein Wachstum auf vitaminfreien Medien. Differenzierung von *T. equinum* anhand der Koloniform und Mikromorphologie. *T. equinum* ist *T. mentagrophytes* sehr ähnlich. Abgrenzung über die Nikotinsäurebedürftigkeit, die nur bei *T. equinum* vorliegt.

Befund / Interpretation

Nachweis von Pilzelementen im KOH-Präparat von Haut und Haar sowie typische Kultur sind Hinweis auf eine Infektion mit *T. equinum*. Anamnestisch sollte immer auf Kontakt zu Pferden überprüft werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Tinea capitis durch systemische Therapie mit Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin. Zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selendisulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung erforderlich. Zurückschneiden der Haare erleichtert die Behandlung.

Bei Kindern ist für die Therapie der Tinea capitis nur Griseofulvin mikrofein zugelassen, im Rahmen eines individuellen Behandlungsversuches jedoch auch Therapie mit Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin möglich.

Therapie der Tinea corporis lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorol-

fin). Bei Versagen topischer Therapie Kombination lokaler mit systemischer Therapie: Griseofulvin mikroflein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin.

Resistenz

Resistent gegen Polyen-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

T. equinum kommt entsprechend der Verbreitung des Pferdes weltweit in allen Kontinenten vor. Dabei sind epizootische Ausbrüche in Pferde- und Ponyherden möglich.

Wirtsbereich / Reservoir

T. equinum ist ein zoophiler Dermatophyt. Hauptwirt und Infektionsquelle ist das Pferd. Infektionen bei anderen Tieren wurden bisher nicht beobachtet. Auch der Mensch ist selten betroffen.

Risikogruppen

Personen mit engem Kontakt zu Pferden (Reiter, Pferdehalter).

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Die Übertragung findet immer vom Pferd auf den Menschen statt, ist jedoch relativ selten.

Prävention / Impfstoffe

Verringerung des Infektionsrisikos des Menschen durch Behandlung erkrankter Pferde. Mykoseverdächtige Veränderungen bei Pferden beachten, bei Krankheitsfällen Desinfektionsmaßnahmen in den Ställen erforderlich.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland
- Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- <http://www.clinical-mycology.com/>
- <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.ridom.hygien.uniuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>
- <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-002.htm>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
2. Gräser Y, Kuijpers AFA, Presber W, De Hoog GS (1999) Molecular taxonomy of Trichophyton mentagrophytes and Thrichophyton tonsurans. Med Mycol 37:315–330
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161
4. Woodgyer A (2004) The curious adventures of Trichophyton equinum in the realm of molecular biology: a modern fairy tale. Med Mycol 42:397–403

Trichophyton erinacei

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Trichophyton mentagrophytes (Robin) Blanchard var. *erinacei* Smith und Marples, 1963.

Erregerspezies

Trichophyton erinacei (Smith und Marples) Quaife, 1966 (Fadenpilz, zoophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *Trichophyton erinacei*, Teleomorph: *Arthroderma benhamiae* Ajello und Cheng, 1967

Historie

Smith und Marples, die 1963 erstmals eine detaillierte Beschreibung dieses Dermatophyten gaben, ordneten ihn als Variante von *Trichophyton mentagrophytes* (Robin) Blanchard ein. Padhye und Ajello rechneten ihn 1977 ebenfalls zum *T.-mentagrophytes*-Komplex. Im Jahr 2000 wurde der bisherige Status als Variante *erinacei* von De Hoog et al. aufgrund molekulargenetischer Untersuchungen aufgehoben und diese als selbstständige Spezies *Trichophyton erinacei* klassifiziert, was 1966 bereits von Quaife vorgeschlagen worden war.

Morphologie

Kolonie, Oberseite: fein pudrig, flach, weiß bis cremefarben mit strahlenförmigem Randsaum. Unterseite: zitronengelb. Mikromorphologie der Kulturform.

Reichlich längliche Mikrokonidien, seltener dünn- und glattwandige in Form und Größe irreguläre Makrokonidien. Spiralhyphen und knotige Strukturen fehlen.

Genom

Accession-Nr. der Nukleinsäuren- und Proteinsequenzen (Internal transcribed spacer-/IST-/ region, ribosomal DNA): *Trichophyton erinacei*: NCBJ Z 97996.

Vermehrung

Vermehrung in Form von Hyphen und Arthrosporen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

T. erinacei ist für den Menschen zunächst wenig pathogen. Nur durch direkten Kontakt mit infizierten Tieren kommt es zur Infektion an der Kontaktstelle. Eintrittspforte sind oft kleine Verletzungen der Haut der Hände oder der Haarschaft. Von dort aus invadiert der Pilz das keratinhaltige Gewebe. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinasen und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt. Die Infektion induziert eine starke Entzündungsreaktion.

Erkrankung

Tinea corporis, T. manuum und T. barbae

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–2 Wochen.

Leitsymptome

Schuppige hyperkeratotische Herde, palmar.

Symptome

Tinea manuum: Zunächst einseitige Rötung und Schuppung (Hyperkeratose), dann Mitbefall der anderen Hand, vor allem palmar. Später auch Übergang auf Nägel.

Tinea corporis: Scheibenförmige, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Herde mit randbetonter Rötung, Juckreiz, starke Schuppung im Randbereich.

Tinea barbae: In einem umschriebenen Bartbereich Rötung und Pusteln. Außer der Haut sind auch die Barthaare mitbefallen. Tiefe, eitrige Infiltrate im Bartbereich.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit Sporen. Üblicherweise werden die Hände, befallen, nachdem infizierte Igel (Stachelverlust, Schuppung im Kopfbereich) angefasst wurden. Eintrittspforte für *T. erinacei* sind vermutlich kleine Hautläsionen an der Hand oder an den Unterarmen. Die aus den Sporen keimenden Hyphen dringen in die Epidermis ein, was eine entzündliche Reaktion zur Folge hat. Tiefe, eitrige Infiltrate entstehen insbesondere im Bartbereich, hier drin-

gen die Pilze in die keratogenen Zonen des Haarschaftes ein und durchsetzen ihn von innen her. Perifollikulär entwickelt sich ein Infiltrat, das einschmilzt. Ein Teil der Schädigung durch den Pilz ist durch die heftige Entzündungsreaktion geprägt und führt zu einer regionalen Lymphknotenschwellung. Der Haarbefall ist ektotrich.

Immunantwort

Eine Infektion mit *T. erinacei* induziert sowohl unspezifische Abwehrmechanismen als auch spezifische Immunreaktionen. Zellwandantigene werden von Langerhans-Zellen der Haut prozessiert und nach deren Auswanderung in die drainierenden Lymphknoten T-Zellen präsentiert. Die aktivierten T-Zellen wandern zurück in die Epidermis. Die entstehenden entzündlichen Infiltrate bestehen dann hauptsächlich aus CD4⁺-T-Lymphozyten. Bei dieser Tinea-Form steht die TH1-Antwort im Vordergrund. Sie ist charakterisiert durch Entzündungsreaktionen und eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV durch Bildung von spezifischem IgE. Die spezifische zelluläre Immunität wirkt protektiv.

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Dermatophyten als Erreger der Tinea corporis, Tinea manuum und Onychomykose. Weitere Differenzialdiagnosen: Psoriasis, ekzematöse Erkrankungen, insbesondere Palmarekzem, Lupus erythematodes.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Haare, Hautschuppen.

Diagnostische Verfahren

Im Woodlicht bei 365 nm tritt keine Fluoreszenz auf. Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis.

Mikroskopische Untersuchung von Haut- und Haarpartikeln im KOH-Deckglaspräparat. Nachweis von septierten Hyphen und Arthrosporen.

Kulturelle Anzüchtung: Auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 2 Wochen bei 22–30 °C. Auf Sabouraud-Agar kräftiges Wachstum innerhalb von 10 Tagen bei 22–30 °C mit zahlreichen Mikrokonidien und mäßig vielen Makrokonidien. Morphologische Abtrennung von *T. mentagrophytes* und *T. interdigitale*.

Befund / Interpretation

Mikroskopischer Nachweis von Pilzelementen in Hautschüppchen sowie typische Kultur bei vorausgegangenem Kontakt mit Igel sprechen für eine Infektion mit *T. erinacei*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Systemische Therapie mit Griseofulvin mikrofein,

Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin. Bei Kindern ist für die Therapie nur Griseofulvin mikrofein zugelassen, im Rahmen eines individuellen Behandlungsversuches jedoch auch Therapie mit Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin möglich.

Lokale Therapie mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfin).

Resistenz

Resistent gegen Polyen-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

Entsprechend der Verbreitung des Igel in Europa wird über das Vorkommen von *T. erinacei* in England, Frankreich und Deutschland berichtet. Auch in Neuseeland, wohin der Igel exportiert wurde, sind Erkrankungen bei Kindern aufgetreten.

Wirtsbereich / Reservoir

Primärer Wirt von *T. erinacei* ist der Igel. Andere Tiere (Kaninchen, Hunde etc.) können sich über kontaminierte Erde infizieren. Infektionen beim Menschen sind selten.

Risikogruppen

Personen, die Igel ungeschützt angefasst haben. Selten auch durch Kontakt zu anderen infizierten Tieren.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Die Übertragung der Infektion von Tier zu Tier erfolgt durch Milben. Menschen infizieren sich vornehmlich an den Händen durch direkten Kontakt mit erkrankten Tieren.

Prävention / Impfstoffe

Schutzhandschuhe beim Umgang mit Igel tragen.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster

Web-Adressen

- <http://www.clinical-mycology.com/>
- <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.ridom.hygiene.uniwuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
2. Jury CS, Lucke TW, Bilsland D (1999) Trichophyton erinacei: an unusual case of kerion. Br J Derm 141:606–607
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161
4. Schauder S et al. (2007) Von Igel auf Menschen. Der Hautarzt 58:1–62

Trichophyton interdigitale

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Trichophyton interdigitale Priestley var. *Kaufmann-Wolfii* Ota, 1922; *Trichophyton mentagrophytes* (Robin) Blanchard var. *nodulare* Georg und Meachling, 1949; *Trichophyton mentagrophytes* (Robin) Blanchard var. *interdigitale* (Priestley) Moraes, 1950; *Trichophyton mentagrophytes* (Robin) Blanchard var. *goetzii* Hantschke, 1969.

Erregerspezies

T. interdigitale Priestley, 1917 (Fadenpilz, anthropophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *T. interdigitale*, Teleomorph: *Arthroderma vanbreuseghemii* Takashio, 1973

Historie

Die Erstbeschreibung dieses Dermatophyten als *T. interdigitale* erfolgte 1917 durch Priestley. 1922 wurde der inzwischen von Frau Kaufmann-Wolf isolierte flauschig wachsende Dermatophyt dieser Spezies zugeordnet. Seit 1950 wird *T. interdigitale* – entsprechend der Ansicht von Moraes – als Varietät von *T. mentagrophytes* (Robin) Blanchard geführt. Im Jahr 2000 konnte *T. interdigitale* als anthropophile Spezies von der zoophilen, primär bei Nagetieren vorkommenden Spezies *T. mentagrophytes* (Robin) Blanchard durch de Hoog et al. aufgrund molekulargenetischer Untersuchungen als valide Spezies abgetrennt werden. Sie beinhaltet phänotypisch unterschiedliche Koloniefornen, einschließlich der von Georg und Meachling 1949 beschriebenen nodulären Varietät.

Morphologie

Verschiedene Koloniefornen: flache Kolonie mit gipsiger oder fein pudriger Oberfläche. Oberseite: weiß bis gelblich. Unterseite: gelbbraun (als Gypseum-Form

von *T. mentagrophytes* bekannt). Flauschige Kolonie mit hohem Luftmyzel. Oberseite: weiß. Unterseite: farblos oder bräunlich (als Interdigitale-Form von *T. mentagrophytes* bekannt). Glabrose Kolonie mit tiefgelbem Rand. Unterseite: orange (als Nodulare-Varietät, Kane 1992 bekannt). Mikromorphologie der Kulturform:

- Gypseum-Form: Reichlich runde bis birnenförmige Mikrokonidien, häufig dünn- und glattwandige Makrokonidien und Spiralhyphen.
- Interdigitale-Form: Wenig längliche bis birnenförmige Mikrokonidien, keine Makrokonidien, Spiralhyphen vorhanden.
- Nodulare-Varietät: Mikrokonidien selten. Charakteristisch sind gelbe Hyphen mit knotigen Organen.

Genom

Accession-Nr. der Nukleinsäuren- und Proteinsequenzen (Internal transcribed spacer-/IST-/region, ribosomal DNA): *Trichophyton interdigitale*: NCBJ Z 93001.

Vermehrung

Vermehrung im Stratum corneum, am und im Haar sowie in der Nagelplatte in Form von Hyphen und Arthrosporen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

T. interdigitale zeichnet sich durch eine Tendenz zum Befall von Haut und Nägel aus, seltener der Haare. Eintrittspforte ist mazerierte Haut, seltener der Haarschaft. Die Sporen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinasen und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt.

Erkrankungen

1. Tinea

Tinea pedis, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea unguium*, seltener *Tinea capitis*.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–2 Wochen.

Leitsymptome

Erosionen im Zwischenzehnbereich, weißliche Oberfläche der befallenen Nägel.

Symptome

Tinea pedis: Rötung, Schuppung, Erosionen, Mazeration, besonders in den Zehenzwischenräumen. Ausbildung von Fissuren und Übergang auf die Zeh- und Fußunterseite sind möglich, meist starker Juckreiz. Im Gegensatz zur *Tinea pedis* durch *T. rubrum* und *Epidermophyton floccosum* sollen bullöse Vesikel, die plantar und an der Seite des Fußes auftreten, pathognomonisch sein.

Tinea corporis: Scheibenförmige, erythrosquamöse, besonders am Rand stärkere schuppige, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Herde, Juckreiz.

Onychomykose: Glanzlosigkeit des Nagels, Verdickung der Nagelplatte, weißliche Nageloberfläche.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit Sporen. Damit es zu einer Pilzkrankung kommt, müssen die Pilzzellen in die Epidermis eindringen. Das passiert, wenn die Barrierefunktion der Haut, die natürliche Hautflora oder das Immunsystem der Haut gestört ist. Eintrittspforte für *T. interdigitale* ist daher meist defekte Haut im Zwischenzehnbereich. Durch die Infektion wird die Hautbarriere weiter tiefgreifend verändert. Die Epidermis beginnt zu proliferieren und entzündungsassoziierte Keratine werden produziert. Die Filaggrinproduktion und damit der Hydratationsgrad der Haut sind reduziert. An den Zehenspitzen und am Fußrücken kann sich eine Hyperkeratose entwickeln. Im Zehenzwischenbereich findet sich grauweißlich verquollene Haut, darunter nässende Rhagaden und Erosionen. Nach chronischem Verlauf der *T. pedis* Übergang auf den Nagel. Dabei dringt *T. interdigitale* meist von oben in die Nagelplatte ein, woraus eine oberflächliche weiße Onychomykose resultiert. Weitere Folge der Chronizität der *T. pedis* kann ein Erysipel des Unterschenkels sein, da die interdigitalen Erosionen auch Eintrittspforte für Bakterien sein können.

Immunantwort

Der Pilz wird aufgrund von Defekten der Phagozytenfunktion nicht ausreichend eliminiert, woraus chronische rezurrente Infektionen resultieren. Spezifische humorale Antikörper vom Isotyp IgG treten bei chronischen Verlaufsformen auf. Sie haben keinen protektiven und diagnostischen Wert. Als anthropophile Spezies induziert *T. interdigitale* allenfalls eine mäßige Entzündungsreaktion und eher chronische als akute Infektionen.

Differenzialdiagnose

Ausschluss von Dermatosen und Nagelveränderungen anderer Genese.

2. Allergische Reaktionen

Verschiedene allergische Reaktionen: Urtikaria/AnGIOÖdem, Ekzem, Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma.

Immunantwort

Spezifisches IgE wird bei Allergie nachweisbar, ebenfalls eine DTH-Reaktion (Trichophyten-Hauttest).

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Hautschüppchen, Nagelgeschabsel.

Diagnostische Verfahren

Endo- und ektotricher Haarbefall: Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis.

Mikroskopische Untersuchung von Haut-, Nagel- und Haarpartikeln im KOH-Deckglaspräparat. Nachweis von septierten Hyphen und Arthrosporen.

Kulturelle Anzucht: Auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 2 Wochen bei 22–30 °C. Morphologische Differenzierung: Abgrenzung von *T. mentagrophytes* und *T. rubrum*. *T. interdigitale* bildet – im Unterschied zu *T. rubrum* – innerhalb von 5 Tagen bei Zimmertemperatur Urease, erbringt einen positiven Haarperforationstest *in vitro* und bildet kein rotes Pigment auf Maismehl- oder Kartoffel-Glukose-Agar.

Allergische Reaktionen: Nachweis von spezifischem IgE und der DTH-Reaktion auf lösliche Antigene (Trichophytin-Hauttest) sollten zum Standardprogramm für die Untersuchung von Allergien, insbesondere bei gleichzeitigem Bestehen einer Tinea pedis gehören.

Befund / Interpretation

Nachweis von Pilzelementen im mikroskopischen Präparat aus relevantem Untersuchungsmaterial, eine typische Kulturmorphologie sowie typische Krankheitszeichen sind ein deutlicher Hinweis auf eine Infektion mit *T. interdigitale*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Tinea pedis und Tinea corporis lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfin). Kombination lokaler mit systemischer Therapie bei Mitbefall des Nagels und hyperkeratotischer Form der Tinea: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin. Unterstützende Maßnahmen durch Trockenhalten der Zwischenzehebene, Desinfektion von Strümpfen und Schuhen.

Resistenz

Resistent gegen Polyen-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

T. interdigitale ist nach *T. rubrum* der häufigste Erreger von Dermatomykosen in Europa. Krankheitsbilder: *T. interdigitale* ist weltweit verbreitet und in Europa zweithäufigster Erreger von Fuß- und Nagelmykosen. Der anthropophile Pilz kommt häufig auf Fußböden und Fußmatten in öffentlichen Schwimmbädern vor.

Wirtsbereich / Reservoir

Infektionen mit *T. interdigitale* gehen auf den Menschen als Hauptwirt und Infektionsquelle zurück. Be-

fall von Tieren ist möglich. Reservoir auf Holz und Fußmatten.

Risikogruppen

Menschen mit besonderer Exposition und Disposition, wie z. B. Bergarbeiter, Sportler, Bewohner von Gemeinschaftsquartieren und Benutzer von Dusch- und Badeanlagen. Fußfehlstellungen, Durchblutungsstörungen, z. B. bei Diabetikern, sind weitere prädisponierende Faktoren.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Übertragung direkt von Mensch zu Mensch über pilzhaltige Haut-, Haar- und Nagelpartikel. Häufig indirekte Übertragung durch kontaminierte Gebrauchsgegenstände in Wohnungen, Sportanlagen, Bädern und Sanitärbereichen.

Prävention / Impfstoffe

Einhaltung eines persönlichen Hygieneregimes. Verringerung des Infektionsrisikos durch antimykotische Behandlung der Dermatophytose. Luftdurchlässiges Schuhwerk, Desinfektion von Strümpfen und Schuhen. Regelmäßige Desinfektions- und Reinigungsmaßnahmen in gemeinschaftlichen Wohn-, Bade- und Sporteinrichtungen.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland
- Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-003.htm>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>
- <http://www.thieme-connect.com/ejournals/pdf/klinikarzt/doi/10.1055/s-2003-37793.pdf>

Schlüsselliteratur

1. Borman AM, Campbell CK, Fraser M, Johnson EM (2007) Analysis of the dermatophyte species isolated in the British Isles between 1980 and 2005 and review of worldwide dermatophyte trends over the last three decades. *Med Mycol* 45:131–141

- De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
- Mochizuki T, Takada K, Watanabe S, Kawasaki M, Ishizaki H (1990) Taxonomy of Trichophyton interdigitale (Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale) by restriction enzyme analysis of mitochondrial DNA. J Med Vet Mycol 28:191–196
- Nenoff P et al. (2007) Trichophyton mentagrophytes sive interdigitale? A dermatophyte in the course of time. J Dtsch Dermatol Ges 5(3):198–202

Trichophyton megninii

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Trichophyton roseum Sabouraud apud Bodin, 1902;
Trichophyton rosaceum Sabouraud, 1909.

Erregerspezies

T. megninii Blanchard, 1896 (Fadenpilz, anthropophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *Trichophyton megninii*, Teleomorph: unbekannt

Historie

Die Erstbeschreibung von *T. megninii* erfolgte 1986 durch Blanchard. Im Jahr 2000 veranlassten molekularbiologische Untersuchungsergebnisse De Hoog et al. *Trichophyton rubrum* und die Spezies *Trichophyton megninii* (Blanchard, 1896) einer Spezies zuzuordnen und diese als *Trichophyton rubrum* zu benennen.

Morphologie

Kolonie, Oberseite: anfangs rein weiß, samtig oder flauschig mit flacher Radiärfaltung, später blassrosa bis rot mit violetter Farbton. Manche Isolate bilden glabre Kolonien. Unterseite: blutrot, kräftiger gefärbt als die Oberseite. Das Pigment diffundiert nicht in den Agar (im Gegensatz zu *T. rubrum*).

Mikromorphologie der Kulturform: typisch sind längliche Mikrokonidien und lange schmale, dünn- und glattwandige Makrokonidien in geringer Anzahl oder fehlend sowie langgestreckte Arthrosporen.

Genom

Nicht sequenziert.

Vermehrung

Vermehrung im Stratum corneum in Form von Hyphen und Arthrosporen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

T. megninii zeichnet sich durch eine Tendenz zum Befall des Haares aus. Die Infektion induziert eine meist heftige Entzündungsreaktion. Eintrittspforte ist oft der Haarschaft. Die Sporen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinasen und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt.

Erkrankung

Tinea barbae häufiger als *T. capitis* und *T. corporis*, sehr selten *T. unguium*

Synonym(e)

Trichophytie, Trichophytia profunda.

Inkubationszeit

Inkubationszeit bei Infektion 1–3 Wochen.

Leitsymptome

Pustulöse, entzündliche Hauterscheinungen, stumpfe abgebrochene Haare.

Symptome

Tinea barbae: Die Erkrankung beginnt mit vereinzelten eitrigen Follikulitiden. Finden sich anfangs noch oberflächlich Rötung, Schuppung und Pusteln, so entstehen später tiefer liegende weiche an Furunkel erinnernde Knoten. Die Herde sind von follikulären Pusteln übersät. In schweren Fällen Allgemeinerscheinungen wie Fieber und Abgeschlagenheit, die regionalen Lymphknoten sind entzündlich geschwollen und druckschmerzhaft.

Tinea capitis: Rundliche, unterschiedlich große Areale mit abgebrochenen stumpfen Haaren. Symptomatik kann ähnlich sein wie bei *Tinea barbae*. Dauernder Haarverlust aufgrund von Vernarbung möglich.

Tinea corporis: Scheibenförmige, erythrosquamöse, besonders am Rand stärkere schuppende, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Herde, Juckreiz.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit den Pilzsporen. Die aus den Sporen keimenden Hyphen dringen in die keratogenen Zonen des Haarschaftes ein und durchsetzen ihn von innen her. Perifollikulär entwickelt sich ein Infiltrat, das einschmilzt. Tiefe, eitrig infiltrative Entzündungen entstehen insbesondere im Bartbereich. Ein Teil der Schädigung durch den Pilz ist durch die Entzündungsreaktion geprägt und führt zu einer regionalen Lymphknotenschwellung, manchmal auch zu systemischen Entzündungssymptomen. Bei *Tinea corporis* findet sich eine gesteigerte Desquamation der Haut. Die Haarinvasion erfolgt endo-ektotrich und führt zum Abbrechen des Haares.

Immunantwort

Eine Infektion mit *T. megninii* induziert sowohl unspezifische Abwehrmechanismen als auch spezifische Immunreaktionen. Zellwandantigene werden von Langerhans-Zellen der Haut prozessiert und nach deren Auswanderung in die drainierenden Lymphknoten T-Zellen präsentiert. Die aktivierten T-Zellen wandern zurück in die Epidermis. Die entstehenden entzündlichen Infiltrate bestehen dann hauptsächlich aus CD4⁺-T-Lymphozyten. Bei dieser Tinea-Form steht die TH1-Antwort im Vordergrund. Sie ist charakterisiert durch Entzündungsreaktionen und eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV durch Bildung von spezifischem IgE.

Differenzialdiagnose

Ausschluss weiterer Dermatophyten als Erreger der Tinea capitis, Tinea corporis und Tinea barbae. Weitere Differenzialdiagnosen: Psoriasis, ekzematöse Erkrankungen, Seborrhoea capitis, Alopecia areata, Pyodermien, Karbunkel, chronisch diskoider Lupus erythematoses.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Hautschüppchen, ausgezupftes Haar.

Diagnostische Verfahren

Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis.

Mikroskopische Untersuchung von Hautschüppchen und Haaren im KOH-Deckglaspräparat. Nachweis von septierte Hyphen und Sporenketten.

Kulturelle Anzüchtung: Auf speziellen Nährmedien, die l-Histidin enthalten, innerhalb von 3 Wochen bei 22–30 °C. Differenzierung von *T. megninii* anhand der Kolonieform, der l-Histidinbedürftigkeit und der Mikromorphologie.

Befund / Interpretation

Mikroskopischer Nachweis von Hyphen im relevanten Untersuchungsmaterial sowie typische Kultur (l-Histidinbedürftigkeit) sind beweisend für eine Infektion mit *T. megninii*.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Systemische Therapie mit Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin. Lokale antimykotische Therapie mit Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfin). Zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selendisulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung erforderlich. Zurückschneiden der Haare bei Tinea capitis erleichtert die Behandlung. Keine Rasur, da Gefahr der Verbreitung der Pilze besteht.

Resistenz

Resistent gegen Polyen-Antimykotika.

Epidemiologie**Verbreitung**

T. megninii tritt in Europa auf, am häufigsten in Portugal und Spanien sowie in Nordafrika, den USA und Kanada.

Wirtsbereich / Reservoir

T. megninii ist ein anthropophiler Dermatophyt. Hauptwirt ist der Mensch. Infektionen bei Tieren selten, vermutlich vom Menschen stammend.

Risikogruppen

Bevorzugt werden Männer von *T. megninii* befallen (Tinea barbae).

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Hauptsächlich von Mensch zu Mensch direkt oder indirekt über Rasierutensilien und andere Hygieneartikel übertragen.

Prävention / Impfstoffe

Antimykotische Behandlung der Mykosen und effektives persönliches Hygieneregime.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- <http://www.ridom.hygien.uniuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>
- <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-002.htm>

Schlüsselliteratur

1. Borman AM, Campbell CK, Fraser M, Johnson EM (2007) Analysis of the dermatophyte species isolated in the British Isles between 1980 and 2005 and review of worldwide dermatophyte trends over the last three decades. *Med Mycol* 45:131–141
2. Hahn H et al. (2000) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 3. Aufl. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp 719–725
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) *Medical Mycology*,

- 2nd edn, chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161
4. Sequeira H et al. (1991) Contribution to our knowledge of *Trichophyton megninii*. *J Med Vet Mycol* 29(6):417–418
 5. Valdigem GL et al. (2006) A twenty-year survey of dermatophytoses in Braga, Portugal. *Int J Dermatol* 45(7):822–827

Trichophyton mentagrophytes

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Microsporum mentagrophytes Robin, 1853; *Trichophyton granulolum* Sabouraud, 1909; *Trichophyton asteroides* Sabouraud, 1910; *Ctenomyces mentagrophytes* (Robin) Langeron und Milochevitch, 1930; *Trichophyton mentagrophytes* var. *asteroides*, dito var. *granulosum*, dito var. *mentagrophytes* Matsumoto und Ajello, 1987.

Ferner: *Achorion quinckeanum* Quincke, 1885; *Oidium quinckeanum* Zopf, 1890; *Trichophyton gypseum* Bodin var. *quinckeanum* Blanchard, 1896; *Trichophyton mentagrophytes* (Robin) Blanchard var. *quinckeanum* (Zopf) Smith Austwick, 1967.

Erregerspezies

T. mentagrophytes (Robin) Blanchard, 1896 (Fadenpilz, zoophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euscomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *T. mentagrophytes*, Teleomorph: unbekannt

Historie

Die Spezies *T. mentagrophytes* umfasst nach dem Standardwerk von De Hoog et al. aus dem Jahr 2000 ausschließlich zoophile Dermatophyten, die seit Matsumoto und Ajello (1987) als *T. mentagrophytes* var. *granulosum*, var. *asteroides* und var. *mentagrophytes* klassifiziert worden waren, einschließlich *T. mentagrophytes* var. *quinckeanum*. Die primären Wirtstiere dieser Dermatophyten sind Nagetiere. Molekularbiologische Untersuchungen sprechen für ihre genotypische Identität.

Morphologie

Kolonie, Oberseite: samtig bis leicht pudrig, granulär oder flauschig, weiß, cremefarben bis gelblich-rosé. Granuläre Kolonien häufig mit sternförmiger Peripherie oder polygonal. Unterseite: ockerfarben bis rotbraun, gelegentlich gelb, karminrot oder dunkelbraun. Mikromorphologie der granulären Kulturform: reichlich Mikrokonidien rund bis birnenförmig, in Trauben

angeordnet, zahlreiche bis mäßig viele Makrokonidien dünn- und glattwandig, zigarrenförmig. Viele Spiralhyphen.

Genom

Accession-Nr. der Nukleinsäuren- und Proteinsequenzen (Internal transcribed spacer-/IST-/region, ribosomal DNA): *Trichophyton mentagrophytes*: NCBI Z 97995.

Vermehrung

Wachstum in Form von Hyphen und Arthrosporen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

T. mentagrophytes zeichnet sich durch eine Tendenz zum Befall des Haares und der Haut aus. Die Infektion induziert eine Entzündungsreaktion. Eintrittspforte ist oft der Haarschaft. Die Sporen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinasen und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt.

Erkrankung

Tinea capitis und T. corporis, selten Onychomykosen, sehr selten Favus, T. inguinalis

Synonym(e)

Trichophytie.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–2 Wochen.

Leitsymptome

Entzündliche Hautveränderungen.

Symptome

Bei Kindern werden entzündliche Rundherde an Hals und Wangen (*Tinea corporis*) und auf dem behaarten Kopf (*Tinea capitis*) hervorgerufen. Männer reagieren oft mit Kerionbildung im Bart-Kinn-Bereich (*Tinea barbae*). Außerdem sind häufig die Unterarme betroffen (*Tinea corporis*). Seltener treten *Tinea manuum*, *Tinea pedis*, *Tinea cruris* und *Tinea unguium* auf. Während die Herde bei Tieren trocken, kleinlamellos schuppig, haarlos und aplegmatisch sind, werden die Krankheitsherde beim Menschen fast immer von einer entzündlichen Reaktion begleitet.

Tinea pedis: Rötung, Schuppung, Erosionen, Mazeration, besonders in den Zehenzwischenräumen. Ausbildung von Fissuren und Übergang auf die Zeh- und Fußunterseite sind möglich, meist starker Juckreiz.

Tinea manuum: Zunächst einseitige Rötung und Schuppung (Hyperkeratose), dann Mitbefall der anderen Hand, vor allem palmar. Später auch Befall der Nägel, mäßiger Juckreiz.

Tinea corporis: Scheibenförmige, erythroscquamöse,

besonders am Rand stärkere schuppene, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Herde, Juckreiz.

Tinea capitis: Rundliche, unterschiedlich große Areale mit abgebrochenen stumpfen Haaren.

Onychomykose: Glanzlosigkeit des Nagels, Verdickung der Nagelplatte, weiße oder gelbe Verfärbungen am Nagelrand, weißliche, gelbe oder graubraune Flecken im Nagel.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit den Pilzsporen. Die aus den Sporen keimenden Hyphen dringen in die keratogenen Zonen des Haarschaftes ein und durchsetzen ihn von innen her. Perifollikulär entwickelt sich ein Infiltrat, das einschmilzt. Tiefe, eitrig Infiltrate entstehen insbesondere im Bartbereich. Ein Teil der Schädigung durch den Pilz ist durch die meist stark ausgeprägte Entzündungsreaktion verursacht und führt zu einer regionalen Lymphknotenschwellung, manchmal auch zu systemischen Entzündungssymptomen. Bei Tinea corporis findet sich eine gesteigerte Desquamation der Haut. Die Haarinvasion erfolgt endo-ektotrich und führt zum Abbrechen des Haares. Bei Übergang auf den Nagel kommt es zur Bildung subungualer Keratosen mit Abhebung der Nagelplatte vom Nagelbett und Übergang in die Onychodystrophie.

Immunantwort

Eine Infektion mit dem zoophilen Dermatophyten *T. mentagrophytes* induziert sowohl unspezifische Abwehrmechanismen als auch spezifische Immunreaktionen. Zellwandantigene werden von Langerhans-Zellen der Haut prozessiert und nach deren Auswanderung in die drainierenden Lymphknoten T-Zellen präsentiert. Die aktivierten T-Zellen wandern zurück in die Epidermis. Die entstehenden entzündlichen Infiltrate bestehen dann hauptsächlich aus CD4⁺-T-Lymphozyten. Die TH1-Antwort steht im Vordergrund. Sie ist charakterisiert durch heftige Entzündungsreaktionen und eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV durch Bildung von spezifischem IgE.

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Dermatophyten als Erreger der Tinea capitis, Tinea corporis und Tinea barbae. Weitere Differenzialdiagnosen: Psoriasis, ekzematöse Erkrankungen, Seborrhoea capitis, Alopezia areata, Pyodermien, Karbunkel, chronisch diskoider Lupus erythematodes.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Haut- und Nagelgeschabsel, ausgezupftes Haar.

Diagnostische Verfahren

Das Haar wird ekto-endotrich befallen. Es zeigt keine

Fluoreszenz im Woodlicht bei 365 nm. Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis.

Mikroskopische Untersuchung von Haut-, Nagel- und Haarpartikeln m KOH-Deckglaspräparat. Nachweis von septierten Hyphen und Arthrosporen.

Kulturelle Anzüchtung: auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 2 Wochen bei 22–30 °C. Die typische sternförmige granuläre Kolonie ermöglicht die Früherkennung dieses zoophilen Pilzes auf Pilzkulturen und damit eine rasche Fahndung nach einer tierischen Infektionsquelle. Differenzierung von *T. mentagrophytes* nach makro- und mikromorphologischen Merkmalen. Urease wird innerhalb von 5 Tagen bei 22–30 °C gebildet. Mikrobiologisch: Abgrenzung von *T. tonsurans*, *T. schoenleinii*, *T. terrestre* und *T. rubrum*.

Befund / Interpretation

Nachweis von Pilzhyphen und Sporenketten im KOH-Präparat, eine typische und schnell wachsende Kultur sowie Tierkontakt in der Anamnese sind beweisend für eine Infektion mit *T. mentagrophytes*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Lokale antimykotische Therapie kombiniert mit systemischer Therapie. Systemische Therapie mit Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin. Bei Kindern ist für die Therapie der Tinea capitis nur Griseofulvin mikrofein zugelassen, im Rahmen eines individuellen Behandlungsversuches jedoch auch Therapie mit Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin möglich. Lokale antimykotische Therapie mit Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfin). Zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selendisulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung erforderlich. Zurückschneiden der Haare bei Tinea capitis erleichtert die Behandlung. Keine Rasur, da Gefahr der Verbreitung der Pilze besteht. Bei Befall der Nägel zusätzlich zur systemischen Therapie atraumatische Nagelentfernung mit harnstoffhaltiger Salbe (20 %–40 %) oder Einsatz von Nagellack mit Ciclopirox oder Amorolfin, woraus diese Wirkstoffe kontinuierlich in den Nagel diffundieren. Unterstützende Maßnahmen durch Trockenhalten der Zwischenzehenbereiche, Desinfektion von Strümpfen und Schuhen.

Resistenz

Resistent gegen Polyen-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

T. mentagrophytes ist weltweit besonders in ländlichen Gebieten verbreitet. Als Infektionsquelle sind latent infizierte Tiere gefährlich. Die Häufigkeit von Myko-

sen durch den zoophilen Erreger ist regional unterschiedlich, insgesamt ist eine Reduktion ihres Anteils an Dermatophyosen in den letzten Jahren festzustellen.

Wirtsbereich / Reservoir

T. mentagrophytes ist auf kleine Nagetiere spezialisiert: Mäuse, Meerschweinchen, Hamster und Ratten. Befallen sein können aber auch Kaninchen, Hunde, Katzen, Pferde, Schafe, Rinder, Schweine und Affen. Infektionen beim Menschen nach Tierkontakt.

Risikogruppen

Kinder mit Kontakt zu Tieren, Tierpfleger, Laborpersonal, in der Landwirtschaft tätige Menschen.

Transmission / Vektoren

Übertragung direkt oder indirekt von Tieren auf den Menschen (z. B. von Spieltieren auf Kinder) und von Tier zu Tier in Tierställen.

Prävention / Impfstoffe

Aufmerksamer Umgang mit Tieren, da diese oft asymptomatisch infiziert sind und nicht sogleich als Infektionsquelle erkannt werden. Sobald Erkrankungsfälle durch das zoophile *T. mentagrophytes* aufgetreten sind, ist eine Fahndung nach mykosekranken Tieren in der Umgebung des Patienten mit dem Ziel einer Behandlung der Tiere bzw. der Sanierung des Stallbereichs erforderlich.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.ridom.hygien.uniuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>
- <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-002.htm>

Schlüsselliteratur

1. Borman AM, Campbell CK, Fraser M, Johnson EM (2007) Analysis of the dermatophyte species isolated in the British Isles between 1980 and 2005 and review of worldwide dermatophyte trends over the last three decades. *Med Mycol* 45:131–141
2. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universität Rovira I Virgili, Reus, Spain
3. Gräser Y, Kuijpers AFA, Presber W, De Hoog GS (1999) Molecular taxonomy of *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton tonsurans*. *Med Mycol* 37:315–330
4. Nenoff P, Wichmann K, Krauß T, Herrmann J (2004) *Trichophyton mentagrophytes*: Ein zoophiler Dermatophyt im Aufwind? *Akt Dermatol* 30:483–488

Trichophyton rubrum

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Trichophyton purpureum Bang, 1910; *Epidermophyton rubrum* Castellani, 1910.

Erregerspezies

T. rubrum (Castellani) Sabouraud, 1911 (Fadenpilz, anthropophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *T. rubrum*, Teleomorph: unbekannt

Historie

Beschreibung der Spezies *T. rubrum* 1910 durch Castellani und 1911 durch Sabouraud. Im Jahr 2000 veranlassten molekulargenetische Untersuchungsergebnisse De Hoog et al. *T. rubrum* und die Spezies *T. megninii* (Blanchard, 1896) einer Spezies zuzuordnen und diese als *T. rubrum* zu benennen.

Morphologie

Kolonie: Oberseite flauschig oder flaumig, selten granulär, meist weiß, gelegentlich rötlich. Unterseite: durch diffundierende Pigmente tiefrot, selten braun, gelb, orange oder farblos. Mikromorphologie der Kulturform: Mikrokonidien länglich oder birnenförmig einzeln angeordnet in unterschiedlicher Anzahl. Makrokonidien dünn- und glattwandig, zigarrenförmig, oft fehlend. Keine Spirallyphen.

Genom

Ein Projekt zur Sequenzierung des Genoms liegt vor: <http://www.genome.gov/10002154>. Das Genexpressionsmuster von *T. rubrum* wird derzeit intensiv untersucht.

Vermehrung

Vermehrung im Stratum corneum, im Haar und in der Nagelplatte in Form von Hyphen und Arthrosporen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

T. rubrum kann die Haut und Anhangsgebilde kolonisieren, ohne eine Infektion hervorzurufen. Infektion und Invasion wird ermöglicht, wenn die normale Hautbarriere unterbrochen ist. Synthese und Sekretion verschiedener Enzyme (alkalische Phosphatase, Esterasen, Peptidasen, Keratinasen, Chitinasen, Elastasen und Kollagenasen) ermöglichen das Wachstum der Pilze in Epidermis, Nagelplatte und Haar. Auch Hämolsine könnten eine pathogenetische Bedeutung haben.

Erkrankungen**1. Tinea**

Tinea pedis, T. manum, T. unguium, selten T. corporis, T. cruris und T. barbae.

Inkubationszeit

Inkubationszeit bei Infektion 1–3 Wochen.

Leitsymptome

Juckende, nur leicht gerötete Hauterscheinungen meist an Füßen, Nagelveränderungen.

Symptome

Tinea pedis: Leichte Rötung und Schuppung sowie Hyperkeratose der Haut der Planta pedis mit Ausdehnung auf den Fußrücken (Mokassin-Typ); in den Zehenzwischenräumen Fissuren, Juckreiz. Bei Mitbefall der Fußnägel (meist sind nur die großen und kleinen Zehen betroffen) Glanzlosigkeit des Nagels, Verdickung der Nagelplatte, weiße oder gelbe Verfärbungen am Nagelrand, weißliche, gelbe oder graubraune Flecken im Nagel. Am häufigsten: distale laterale subunguale Onychomykose.

Tinea manum: Rötung und Schuppung (Hyperkeratose), vor allem palmar. Später auch Befall der Nägel, mäßiger Juckreiz.

Tinea corporis: Leicht gerötete und wenig schuppende Hautareale.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit Sporen. Damit es zu einer Pilzkrankung kommt, müssen die Pilzzellen in die Epidermis eindringen. Das passiert, wenn die Barrierefunktion der Haut, die natürliche Hautflora oder das Immunsystem der Haut gestört ist. Dermatophyosen kommen daher häufig erst durch kleinste Hautverletzungen zum Ausbruch. Durch die Infektion mit *T. rubrum* wird die Hautbarriere weiter tiefgreifend verändert. Die Epidermis beginnt zu proliferieren und entzündungsassoziierte Keratine werden produziert. Die Filaggrinproduktion und damit

der Hydratationsgrad der Haut sind reduziert. Bei Übergang auf den Nagel kommt es zur Bildung subungualer Keratosen mit Abhebung der Nagelplatte vom Nagelbett und Übergang in die Onychodystrophie.

Immunantwort

Es wird eine spezifische zelluläre Immunantwort beim Patienten ausgelöst. Die Pilzantigene triggern Th1- und Th2-Zellantworten, wodurch weitere Abwehrmechanismen in Gang gesetzt werden. Der Pilz wird häufig nicht ausreichend eliminiert, woraus chronische rezurrente Infektionen resultieren. Eine mögliche Ursache ist seine Fähigkeit, nach Phagozytose in Makrophagen zu überleben, Hyphen zu bilden und die Makrophagen abzutöten. Spezifische humorale Antikörper der Klasse IgG treten bei chronischen Verlaufsformen auf. Sie haben keinen protektiven und diagnostischen Wert. Lokale oder periphere allergische Mykoid-Reaktionen sind sehr selten. Als anthropophile Spezies induziert *T. rubrum* allenfalls eine geringe Entzündungsreaktion und eher chronisch als akut verlaufende Infektionen.

Differenzialdiagnose

Infektion der Haut und Nägel durch andere Dermatophyten. Außerdem: Psoriasis vulgaris, ekzematoid Dermatitis, Keratoma sulcatum, Hyperkeratosen anderer Genese; bei vorrangig interdigitalem Befall: Erythrasma, bakterielle Infektionen, Candida-Intertrigo.

2. Invasive Dermatophyosen

Invasive Dermatophytose bei Immunkompetenten und Immundefizienten einschließlich Frühgeborenen.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Entzündliche Hautveränderungen.

Symptome

Zunächst Erythem mit Desquamation, dann subkutane Knoten, Plaques und Ulzera.

Pathophysiologie

Die Krankheit beginnt bei Immunkompetenten als oberflächliche Dermatophytose, die jahrelang bestehen kann, bevor sie in die tieferen Hautschichten fortschreitet. Abszesse entstehen bei Immundefizienz.

Immunantwort

Bei Immunkompetenten entwickelt sich eine granulomatöse Entzündung um invadierende Hyphen. Man findet Epitheloidzellen, Riesenzellen, Lymphozyten und eosinophile Granulozyten. Bei Immundefizienz entwickeln sich multiple Abszesse.

Differenzialdiagnose

Granulomatöse und abszedierende Hauterkrankungen anderer Genese.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Hautschuppen, Nagelgeschabel, herausgezupftes Haar.

Diagnostische Verfahren

Haarinvasion vom Endothrix- oder Endoektothrix-Typ. Keine Fluoreszenz der infizierten Haare im Woodlicht bei 365 nm. Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis.

Mikroskopische Untersuchung von Haut-, Nagel- und Haarpartikeln im KOH-Deckglaspräparat. Nachweis von septierten Hyphen und Arthrosporen.

Kulturelle Anzuchtung: Auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 2 Wochen bei 22–30 °C.

Morphologische Differenzierung: *T. rubrum* bildet – im Unterschied zu *T. interdigitale* und *T. mentagrophytes* – innerhalb von 5 Tagen bei Zimmertemperatur keine Urease. Der Haarperforationstest ist nach 2 Wochen meist noch negativ. Auf Maismehl- und Kartoffel-Glukose-Agar wird ein rotes Pigment gebildet.

Befund / Interpretation

Nachweis von Pilzelementen im mikroskopischen Präparat aus relevantem Untersuchungsmaterial sowie typische Kultur sind beweisend für eine Infektion mit *T. rubrum*.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Therapie der Tinea pedis und Tinea corporis lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfin). Kombination lokaler mit systemischer Therapie: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin.

Bei Befall der Nägel zusätzlich zur systemischen Therapie atraumatische Nagelentfernung mit harnstoffhaltiger Salbe (20–40 %) oder Einsatz von Nagellack mit Ciclopirox oder Amorolfin, woraus diese Wirkstoffe kontinuierlich in den Nagel diffundieren. Unterstützende Maßnahmen durch Trockenhalten der Zwischenzehenbereiche, Desinfektion von Strümpfen und Schuhen.

Resistenz

Resistent gegen Polyen-Antimykotika. Sehr selten und wahrscheinlich irrelevant ist die Terbinafinresistenz.

Epidemiologie**Verbreitung**

T. rubrum ist weltweit verbreitet und in Europa mit

80–90 % der Isolate häufigster Erreger von Dermatophytosen. 30–40 % der europäischen Bevölkerung leidet an einer Fußmykose, 3–15 % an einer Nagelmykose.

Wirtsbereich / Reservoir

T. rubrum ist ein anthropophiler Dermatophyt. Hauptwirt und Infektionsquelle ist der Mensch.

Risikogruppen

Menschen mit besonderer Exposition: Tragen von engem, luftundurchlässigem Schuhwerk, Sportler, Menschen mit Fußfehlstellungen, Diabetiker (Druckstellen und Traumata an Füßen), Nutzung von öffentlichen Bädern, Saunen, Duschen.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Übertragung direkt von Mensch zu Mensch über pilzhaltige Haut-, Haar- und Nagelpartikel. Häufig indirekte Übertragung durch gemeinsam genutzte kontaminierte Gebrauchsgegenstände.

Prävention / Impfstoffe

Einhaltung eines persönlichen Hygieneregimes. Verringerung des Infektionsrisikos durch antimykotische Behandlung von Dermatophytosen. Regelmäßige Desinfektions- und Reinigungsmaßnahmen in gemeinschaftlichen Wohn-, Bade- und Sporteinrichtungen.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.clinical-mycology.com/>
- <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/013-003.htm>

Schlüsselliteratur

1. Borman AM, Campbell CK, Fraser M, Johnson EM (2007) Analysis of the dermatophyte species isolated in the British Isles between 1980 and 2005 and review of worldwide dermatophyte trends over the last three decades. *Med Mycol* 45:131–141

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelmcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
2. Gräser Y, Kuijpers AFA, Presber W, De Hoog GS (1999) Molecular taxonomy of Trichophyton rubrum complex. J Clin Microbiol 38:3329–3336
3. Wang L, Ma L, Leng W, Liu T, Yu L, Yang J, Yang L, Zhang W, Zhang Q, Dong J, Xue Y, Zhu Y, Xu X, Wan Z, Ding G, Yu F, Tu K, Li Y, Li R, Shen Y, Jin Q (2006) Analysis of the dermatophyte Trichophyton rubrum expressed sequence tags. BMC Genomics 7:255

Trichophyton schoenleinii

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Oidium schoenleinii Lebert, 1843; *Achorion schoenleinii* (Lebert) Remak, 1945.

Erregerspezies

T. schoenleinii (lebert) Langeron et Milochevitch, 1930 (Fadenpilz, anthropophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *T. schoenleinii*, Teleomorph: unbekannt

Historie

1839 hatte Schönlein als Ursache des Favus erstmals einen Pilz erkannt, der 1839 von Lebert als *Oidium schoenleinii* und 1845 von Remak als *Achorion schoenleinii* beschrieben wurde.

Morphologie

Kolonie, Oberseite: feucht (glabrös), tief gefurcht, von wachsähnlicher Konsistenz. Der radiär gefaltete Kolonierand ist fest mit dem Agar verbunden. Gelblich-grau; ältere Kulturen mit kurzem weißem Luftmyzel. Unterseite: gelblich-grau bis farblos.

Mikromorphologie der Kulturform: Hyphen irregulär, septiert. Typisch sind „Kronleuchter-Hyphen“ (favic chandeliers), dichotom verzweigte Hyphenenden sowie zahlreiche terminale und interkalare Chlamydosporen. Mikrokonidien sind selten. Sie bilden sich auf Reiskörnern. Makrokonidien werden äußerst selten gesehen. Sie sind glattwandig und von irregulärer Form.

Genom

Nicht sequenziert.

Vermehrung

Vermehrung durch Hyphen und Arthrosporen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

T. schoenleinii ist ein kontagiöser Dermatophyt für den Menschen und zeichnet sich durch eine Tendenz zum Kopfhairbefall aus. Die Pilzzellen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an keratinhaltigen Zellen und vermehren sich in und auf den Zellen der Haarfollikel massenhaft. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinase und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt.

Erkrankung

Tinea capitis favosa, T. corporis, selten Nagelmykosen, sehr selten Keratitis

Synonym(e)

Favus, Erbgründ.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Wochen.

Leitsymptome

Gelbliche wabenartige Beläge der Kopfhaut, später Alopezie.

Symptome

Favus: Große schwefelgelbe Schuppen mit zentraler Eindellung (Skutula), oft zentral von einem Haar durchbohrt mit abgehobenen Rändern. Sehr selten erfolgt ein Mitbefall von Gesicht und Händen. Typischerweise findet sich ein penetranter mäuseurinartiger Geruch. Im Verlauf zeigt sich eine zunehmende Alopezie mit Vernarbung und bleibender Haarlosigkeit.

Tinea corporis: Scheibenförmige, erythrosquamöse, besonders am Rand stärkere schuppige, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Herde, Juckreiz.

Pathophysiologie

Die Pilzzellen vermehren sich massenhaft in der Haarpapille, die durch den Umklammerungsdruck der Pilzmasse absterbt. Am Haarfollikel entstehen zunächst Pusteln, die ein gelbliches Sekret absondern, welches später austrocknet und die krustenartigen Beläge auf der Kopfhaut bildet. In den Krusten finden sich massenhaft Arthrosporen und Hyphenzellen sowie epidermaler Detritus. Das betroffene Haar bricht nicht wie bei Infektionen mit anderen Dermatophyten ab, es wird glanzlos und verliert seine Farbe. Typischerweise finden sich im befallenen Haar Luftbläschen. Unter den Krusten findet sich eine Vertiefung oder ein kleines Ulkus, welches narbig abheilt. Die Infektion verläuft chronisch progredient.

Immunantwort

Es wird eine spezifische zelluläre Immunantwort beim Patienten ausgelöst. Die Pilzantigene triggern Th1- und Th2-Zellantworten, wodurch weitere Abwehrme-

chanismen in Gang gesetzt werden. Der Pilz wird nicht ausreichend eliminiert, woraus chronische rezidivierende Infektionen resultieren. Spezifische humorale Antikörper der Klasse IgG treten auf. Sie haben keinen protektiven und diagnostischen Wert.

Differenzialdiagnose

Schuppenflechte, seborrhoisches Ekzem.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Haare, Schuppen.

Diagnostische Verfahren

Keine Fluoreszenz der infizierten Haare im Woodlicht bei 365 nm. Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis. Mikroskopische Untersuchung im Nativ-Deckglaspräparat. Im Haarschaft fallen die Hyphen von *T. schoenleinii* als dunkle Bänder auf (Hohlraumeffekt). Im gelben Scutulum befinden sich große Mengen abgerundeter Arthrosporen und kurzer plumper Hyphenfragmente. Kulturelle Anzucht: *T. schoenleinii* gehört zur faviformen Gruppe der Dermatophyten. Ihre Vertreter wachsen sehr langsam, bilden wenig Luftmyzel. Auf speziellen festen Nährböden Wachstum innerhalb von 2–3 Wochen bei 22–30 °C. Thiamin fördert das Wachstum. Differenzierung von *T. schoenleinii* anhand der Kolonieförmigkeit und der Mikromorphologie. Differenzialdiagnose: mikrobiologisch. Abgrenzung von *T. concentricum* und *T. verrucosum*.

Befund / Interpretation

Der mikroskopische Nachweis von Pilzzellen in den Krusten sowie das typische klinische Bild sind ein deutlicher Hinweis für eine Infektion mit *T. schoenleinii*. Der kulturelle Nachweis ist beweisend.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Tinea capitis favosa zeigt keine Spontanheilungstendenz wie z. B. die Tinea capitis microsporiga. Sie verläuft chronisch und sollte antimykotisch behandelt werden. Systemische Therapie mit Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin. Zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selen-disulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung sinnvoll. Zurückschneiden der Haare erleichtert die Behandlung. Bei Kindern ist für die Therapie nur Griseofulvin mikrofein zugelassen, im Rahmen eines individuellen Behandlungsversuches jedoch auch Therapie mit Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin möglich.

Therapie der Tinea corporis lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Al-

ylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfinafin).

Resistenz

Resistent gegen Polyene-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

T. schoenleinii war früher weltweit verbreitet. Heute ist das Verbreitungsgebiet eher auf die Mittelmeerregion, auf Eurasien und Nordafrika beschränkt. In der westlichen Hemisphäre nur sporadisches Vorkommen, sehr selten in Mitteleuropa. Früher gab es Endemiegebiete in Deutschland, z. B. in der Eifel.

Wirtsbereich / Reservoir

T. schoenleinii ist ein anthropophiler Dermatophyt. Hauptwirt und Infektionsquelle ist der Mensch. Sporadische Infektionen bei Tieren (Katze, Hund, Rind, Pferd, Kaninchen, Meerschweinchen) sind möglich. Sie stammen vermutlich vom Menschen.

Risikogruppen

Kinder werden bevorzugt befallen. Es wurden von Generation zu Generation übertragene Familieninfektionen beobachtet („Erbgrind“).

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Übertragung direkt von Mensch zu Mensch und indirekt über Haarpflegeutensilien.

Prävention / Impfstoffe

Benutzung personengebundener Haarpflegeutensilien, effektives Hygieneregime in Friseursalons.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München

Web-Adressen

- <http://www.clinical-mycology.com/>
- <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.ridom.hygien.uni-wuerzburg.de>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas

of clinical fungi, 2nd edn, Centraalbureau voor Schimmelfcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain

2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161

Trichophyton tonsurans

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Trichophyton epilans Mégnin, 1890; *Trichophyton crateriforme* (Sabouraud) Bodin, 1902; *Trichophyton flavum* Bodin, 1902; *Trichophyton sulfureum* Sabouraud, 1910; *Trichophyton cerebriforme* Sabouraud, 1910; *Trichophyton tonsurans* var. *sulfureum* (Sabouraud) MacKenzie, 1961.

Nach molekulargenetischen Untersuchungen bilden *Trichophyton balcanum* Castellani, 1919, *Trichophyton radicosum* Catanei, 1937 und *Trichophyton immersens* Milochevitch, 1937 als Synonyme von *Trichophyton tonsurans* eine separate Untergruppe.

Erregerspezies

T. tonsurans Malmsten, 1848 (Fadenpilz, anthropophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *T. tonsurans*, Teleomorph: unbekannt

Historie

T. tonsurans wurde bereits 1848 von Malmsten beschrieben. Diese Spezies taucht in der Folgezeit unter zahlreichen – heute als Synonyme aufzufassenden – Artbezeichnungen auf. Aufgrund molekularbiologischer Untersuchungen von Gräser et al. wurde im Jahr 2000 auch *T. equinum* von DeHoog et al. der Spezies *T. tonsurans* zugeordnet, was jedoch nicht generell akzeptiert wurde.

Morphologie

Kolonie, Oberseite: unregelmäßig gefaltete Mitte mit breitem ausgefranstem Rand, samtig, weiß, cremefarben, bräunlich, rot, purpurfarben oder rosa. Varietät *sulfureum* weist eine gelbe Oberseite auf. Unterseite: rötlich-braun, gelblich-grau oder farblos.

Mikromorphologie der Kulturform: Mikrokonidien länglich, lateral an den Hyphen oder in einfacher Traubenform, zahlreich. Makrokonidien dünn- und glattwandig, länglich bis spindelförmig, oft deformiert, selten vorhanden. Viele terminale und intercalare Chlamydosporen. Spiralhyphen sehr selten.

Genom

Ein Projekt zur Sequenzierung des Genoms liegt vor: <http://www.genome.gov/10002154>.

Vermehrung

Vermehrung in der Epidermis, im Haar und Nagel durch Bildung von Hyphenzellen und Arthrosporen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

T. tonsurans zeichnet sich durch eine Tendenz zum Befall des Haares und der Haut aus, seltener der Nägel. Die Infektion kann eine Entzündungsreaktion induzieren. Eintrittspforte ist oft der Haarschaft. Die Sporen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinasen und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt.

Erkrankung

Tinea capitis, T. corporis, T. barbae, seltener T. pedis und T. unguium

Synonym(e)

Tinea corporis gladiatorum, Ringermykose.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–2 Wochen.

Leitsymptome

Entzündliche kreisförmige Hautveränderungen, abgebrochenes, gekräuseltes Haar, Nagelveränderungen.

Symptome

Bevorzugter Befall des behaarten Kopfes. *Tinea capitis*: Rundliche, unterschiedlich große Areale mit oberhalb des Hautniveaus abgebrochenen, stumpfen, gekräuselten Haaren. *Tinea barbae*: in einem umschriebenen Bartbereich Rötung und Pusteln. Außer der Haut sind auch die Barthaare mitbefallen. Entlang der Haare kann sich die Infektion zur Tiefe hin ausbreiten. Es entstehen tiefe, eitrig Infiltrate.

Tinea corporis: Scheibenförmige, erythrosquamöse, besonders am Rand stärkere schuppende, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Herde, Juckreiz.

Onychomykose: Glanzlosigkeit des Nagels, Verdickung der Nagelplatte, weiße oder gelbe Verfärbungen am Nagelrand, weißliche, gelbe oder graubraune Flecken im Nagel.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit den Pilzsporen. Die aus den Sporen keimenden Hyphen dringen bevorzugt in die keratogenen Zonen des Haarschaftes ein und durchsetzen ihn von innen her. Perifollikulär entwickelt sich ein Infiltrat, das einschmilzt. Tiefe, eitrig Infiltrate entstehen insbesondere im

Barthbereich. Ein Teil der Schädigung durch den Pilz ist durch die Entzündungsreaktion geprägt und führt zu einer regionalen Lymphknotenschwellung. Bei *Tinea corporis* findet sich eine entzündliche Reaktion und gesteigerte Desquamation der Haut. Die Haarinvasion erfolgt endotrich und führt zur Anreicherung von Pilzsporen im Haar. Es bricht über Hautniveau ab.

Immunantwort

Eine Infektion mit *T. tonsurans* induziert sowohl unspezifische Abwehrmechanismen als auch spezifische Immunreaktionen. Zellwandantigene werden von Langerhans-Zellen der Haut prozessiert und nach deren Auswanderung in die drainierenden Lymphknoten T-Zellen präsentiert. Die aktivierten T-Zellen wandern zurück in die Epidermis. Die entstehenden entzündlichen Infiltrate bestehen dann hauptsächlich aus CD4⁺-T-Lymphozyten. Bei dieser *Tinea*-Form steht die TH1-Antwort im Vordergrund. Sie ist charakterisiert durch Entzündungsreaktionen und eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV durch Bildung von spezifischem IgE.

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Dermatophyten als Erreger der *Tinea capitis*, *Tinea corporis* und *Tinea barbae*. Weitere Differenzialdiagnosen: Psoriasis, ekzematöse Erkrankungen, Seborrhoea capitis, Alopezia areata, Pyodermien, Karbunkel, chronisch diskoider Lupus erythematodes.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Hautschuppen, ausgezupfte Haare, Nagelspäne.

Diagnostische Verfahren

Keine Fluoreszenz der infizierten Haare im Woodlicht bei 365 nm. Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis. Mikroskopische Untersuchung von Hautschuppen, Haaren und Nagelspänen im KOH-Deckglaspräparat. Haare und Haarfollikel sind stark mit Arthrosporen angefüllt.

Kulturelle Anzucht: Auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 2–3 Wochen bei 22–30 °C. Differenzierung von *T. tonsurans* anhand der Kolonieform und der Mikromorphologie. Morphologische Abgrenzung von *T. rubrum* und *T. mentagrophytes*.

Befund / Interpretation

Mikroskopischer Nachweis von Pilzsporen im relevanten Untersuchungsmaterial sowie eine typische Kultur sind beweisend für eine Infektion mit *T. tonsurans*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Lokale antimykotische Therapie kombiniert mit syste-

mischer Therapie. Systemische Therapie mit: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin. Bei Kindern ist für die Therapie der *Tinea capitis* nur Griseofulvin mikrofein zugelassen, im Rahmen eines individuellen Behandlungsversuches jedoch auch Therapie mit Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin möglich. Lokale antimykotische Therapie mit Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfin). Zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selendisulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung erforderlich. Zurückschneiden der Haare bei *Tinea capitis* erleichtert die Behandlung. Keine Rasur, da Gefahr der Verbreitung der Pilze besteht. Bei Befall der Nägel zusätzlich zur systemischen Therapie atraumatische Nagelentfernung mit harnstoffhaltiger Salbe (20–40 %) oder Einsatz von Nagellack mit Ciclopirox oder Amorolfin, woraus diese Wirkstoffe kontinuierlich in den Nagel diffundieren.

Resistenz

Sensibel auf Griseofulvin, Terbinafin und Azolderivate. Resistent gegen Polye-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

T. tonsurans ist weltweit verbreitet, doch gibt es bevorzugte geografische Regionen (USA, Lateinamerika, westliches Europa, südpazifisches Inselarchipel). In den USA ist *T. tonsurans* die Hauptursache der *Tinea capitis*.

Wirtsbereich / Reservoir

T. tonsurans ist ein anthropophiler Dermatophyt. Hauptwirt und Infektionsquelle ist der Mensch. Infektionen können aber auch bei Pferden auftreten. Eine Übertragung vom Pferd auf den Mensch ist beschrieben. Dabei wird es sich um die Spezies *T. equinum* handeln, die aufgrund molekularer Untersuchungen *T. tonsurans* zugeordnet wurde.

Risikogruppen

Erwachsene und Kinder sind von Infektionen mit *T. tonsurans* gleichermaßen betroffen.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Übertragung direkt von Mensch zu Mensch, besonders bei direktem Hautkontakt während sportlicher Betätigung („Ringermykose“), indirekt über Haarpflegeutensilien, Bettzeug, Kleidung und Polstermöbel. Die brüchigen, mit zahlreichen Sporen angereicherten Haarstümpfe sind ein beständiges Pilzreservoir und damit eine Infektionsgefahr für die Umgebung. Kleine Epidemien wurden beobachtet. Übertragung vom Pferd auf den Mensch betrifft die Spezies *T. equinum*.

Prävention / Impfstoffe

Benutzung personengebundener Haarpflegeutensilien, antimykotische Behandlung der Erkrankten zur Verminderung des Infektionsrisikos. Effektives Hygieneregime und Desinfektionsmaßnahmen in Friseursalons, wenn Personen mit Verdacht auf eine Mykose des behaarten Kopfes behandelt worden sind.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.ridom.hygien.uni-wuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>
- <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-002.htm>

Schlüsselliteratur

1. Adams BB (2002) *Tinea corporis gladiatorum*. J Am Acad Dermatol 47:286–290
2. Borman AM, Campbell CK, Fraser M, Johnson EM (2007) Analysis of the dermatophyte species isolated in the British Isles between 1980 and 2005 and review of worldwide dermatophyte trends over the last three decades. Med Mycol 45:131–141
3. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universität Rovira I Virgili, Reus, Spain
4. Gräser Y, Kuijpers AFA, Presber W, De Hoog GS (1999) Molecular taxonomy of *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton tonsurans*. Med Mycol 37:315–330
5. Woodgyer A (2004) The curious adventures of *Trichophyton equinum* in the realm of molecular biology: a modern fairy tale. Med Mycol 42:397–403

ochraceum Sabouraud, 1908; *Trichophyton discoides* Sabouraud, 1910.

Erregerspezies

Trichophyton verrucosum Bodin, 1902 (Fadenpilz zoophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *T. verrucosum*, Teleomorph: unbekannt

Historie

Erstbeschreibung durch Bodin 1902. Die von Sabouraud 1908 als *T. album* und *T. ochraceum* und 1910 als *T. discoides* beschriebenen Spezies wurden 1954 von Ainsworth und Georg als Varietäten von *T. verrucosum* anerkannt. Sie erwiesen sich inzwischen als genotypisch identisch mit *T. verrucosum* (De Hoog et al., Kielstein et al.) und werden derzeit als Synonyme von *T. verrucosum* geführt.

Morphologie

Kolonie, Oberseite: kleine knopfartige Kolonie mit peripherem Hyphensaum; anfangs glabrose, später leicht samtige cremefarbene oder grauweiße Oberfläche, gelegentlich lachsarbene bis gelbliche Färbung. Unterseite: zart creme- oder lachsfarben. Mikromorphologie der Kulturform: Sie ist wenig ausgeprägt. Auf Sabouraud-Glukose-Agar werden i. d. R. keine Konidien entwickelt, jedoch auf Blutagar mit Zusatz von Thiamin und Inosit: längliche Mikrokonidien und gelegentlich dünn- und glattwandige, relativ kleine Makrokonidien. Charakteristisch sind Hyphenenden mit blasigen Anschwellungen oder geweihartigen Fortsätzen und viele terminale und intercalare Chlamydosporen. Spiralhyphen fehlen.

Genom

Nicht sequenziert.

Vermehrung

Vermehrung zumeist über Myzelbildung.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Dermatophyten verfügen über eine geringe Virulenz. Synthese und Sekretion verschiedener proteolytischer Enzyme (alkalische Phosphatase, Esterasen, Keratinasen, Chitinasen, Elastasen und Kollagenasen) ermöglichen das invasive destruierende Wachstum der Pilze in Epidermis, Nagelplatte und Haar. Auch Hämolyse könnten eine pathogenetische Bedeutung haben.

Erkrankung

Am häufigsten *Tinea corporis*, ferner *T. barbae* und *T. capitis*, sehr selten *T. pedis*.

Synonym(e)

Rindertrichophytie, Kälberflechte.

Trichophyton verrucosum

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger**Synonym(e)**

Trichophyton album Sabouraud, 1908; *Trichophyton*

Inkubationszeit

Bei Mensch und Rind (Kalb) 2–4 Wochen.

Leitsymptome

Erythrosquamöse Hauterscheinungen, entzündliche Herde auf Kopfhaut, abgebrochenes Haar.

Symptome

T. verrucosum ist primär der Erreger der Dermatophytosis profunda des Rindes. Klinische Bilder beim Menschen:

Tinea corporis: Scharf begrenzte, scheibenförmige Rötungen, schuppene, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Herde in Randbereichen, Juckreiz. Herde breiten sich zentrifugal aus und heilen zentral.

Tinea capitis und *Tinea barbae*: Meist hoch entzündliche Rundherde auf der Kopfhaut bzw. im Bartbereich mit Pusteln, einschmelzenden Abszessen und eitriger Sekretion. Lymphknotenschwellung am Hals, allgemeines Krankheitsgefühl möglich. Nach Abheilung narbige Alopezie.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit Sporen. Bevorzugt werden behaarter Kopf, Wangen und Unterarme befallen. Eintrittspforte für *T. verrucosum* beim Menschen sind vor allem die Haarfollikel des Capillitiums und des Bartbereichs. Die aus den Sporen keimenden Hyphen dringen in die keratogenen Zonen des Haarschaftes ein und durchsetzen ihn von innen her. Perifollikulär entwickelt sich ein Infiltrat, das einschmilzt. Tiefe, eitrig infiltrative Entzündungsreaktion. Die Haarinvasion erfolgt endo-ektotrich. Haare und Haarschaft sind angereichert mit Pilzzellen und brechen kurz über der Kopfhaut ab. Die Zerstörung der Haarfollikel durch invasives Pilzwachstum und Entzündungsreaktion mündet in einer narbigen Alopezie.

Immunantwort

Die Rindertrichophytie führt als Dermatophytosis profunda zu immunologischen Abwehrreaktionen und nach Ausheilung zu langer Immunität des Rindes. Eine aktive Immunprophylaxe und Immuntherapie sind beim Rind mit gutem Erfolg möglich. Beim Menschen kann *T. verrucosum* als zoophiler Dermatophyt starke Entzündungsreaktionen evtl. mit Granulombildung als Zeichen der Wirtsabwehr auslösen. Zellwandantigene werden von Langerhans-Zellen der Haut prozessiert und nach deren Auswanderung in die drainierenden Lymphknoten T-Zellen präsentiert. Die aktivierten T-Zellen wandern zurück in die Epidermis. Die entstehenden entzündlichen Infiltrate bestehen dann hauptsächlich aus CD4⁺-T-Lymphozyten. Bei der Infektion mit dem zoophilen Dermatophyten steht die TH1-Antwort im Vordergrund. Sie ist cha-

rakterisiert durch eine starke Entzündungsreaktion und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV durch Bildung von spezifischem IgE.

Differenzialdiagnose

Ausschluss weiterer Dermatophyten als Erreger der *Tinea capitis* bzw. *Tinea corporis*. Weitere Differenzialdiagnosen: Psoriasis, ekzematöse Erkrankungen, Seborrhoea capitis, Alopezia areata, Pyodermien, Karbunkel, Lupus erythematodes.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Hautschüppchen, ausgezupfte Haarstümpfe.

Diagnostische Verfahren

Endo-ektotriche Haarinvasion. Keine Fluoreszenz der infizierten Haare im Woodlicht bei 365 nm. Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis. Mikroskopische Untersuchung von Haut- und Haarstümpfen im KOH-Deckglaspräparat. Nachweis von septierten Hyphen und Arthrosporen.

Kulturelle Anzuchtung: Auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 3–4 Wochen bei 30–37 °C. *T. verrucosum* gehört zur faviformen Gruppe der Dermatophyten. Das Wachstum ist extrem langsam. Er bildet wenig Luftmyzel und selten Mikro- und Makrokonidien. *T. verrucosum* ist der einzige Dermatophyt, der bei 37 °C besser wächst als bei Zimmertemperatur. Differenzierung anhand der Koloniform und der Mikromorphologie. Neigung zu submersen Myzelien. Mikrobiologische Abgrenzung von *T. schoenleinii* und *T. concentricum*.

Befund / Interpretation

Nachweis von Pilzelementen im relevanten Untersuchungsmaterial sowie typische Kultur und entsprechende Anamnese (Kontakt zu Rindern) sind beweisend für eine Infektion mit *T. verrucosum*.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Therapie der *Tinea capitis* durch systemische Therapie mit: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin. Zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selendisulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung erforderlich. Zurückschneiden der Haare erleichtert die Behandlung.

Bei Kindern ist für die Therapie der *Tinea capitis* nur Griseofulvin mikrofein zugelassen, im Rahmen eines individuellen Behandlungsversuches jedoch auch Therapie mit Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin möglich.

Therapie der *Tinea corporis* lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Al-

ylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfine). Bei Versagen topischer Therapie Kombination lokaler mit systemischer Therapie: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin.

Resistenz

Resistent gegen Polyeen-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

T. verrucosum ist weltweit verbreitet und häufigster Erreger der Dermatophytose profunda der Rinder. Die Häufigkeit von Infektionen beim Menschen korreliert mit der Häufigkeit bei Rindern.

Wirtsbereich / Reservoir

T. verrucosum ist ein zoophiler Dermatophyt. Hauptwirt und Infektionsreservoir ist das Rind (Kälber!). Es können auch Pferde, Schafe, Schweine, Hunde und Katzen erkranken.

Risikogruppen

Landbevölkerung (besonders Kinder) mit Kontakt zu Rindern, Beschäftigte bei der Kälberaufzucht. Männer erkranken infolge erhöhter Exposition häufiger als Frauen.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Übertragung direkt vom erkrankten Rind auf den Menschen und indirekt im kontaminierten Stallbereich und in der Umgebung der Tiere.

Prävention / Impfstoffe

Die Prävention für den Menschen ist vom Erfolg der Bekämpfung der Rindertrichophytie abhängig. Diese erfolgt am besten durch Impfung neugeborener Kälber. Bei Auftreten einer Infektion Sanierung der Pilzherde, evtl. auch mit Immuntherapie. Desinfektion des Stalles, da Pilzsporen in der Umwelt monatelang überleben können. Persönliche Hygiene bei und nach Umgang mit Rindern.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig

Web-Adressen

- <http://www.clinical-mycology.com/>
- <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>
- <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-002.htm>

Schlüsselliteratur

1. Borman AM, Campbell CK, Fraser M, Johnson EM (2007) Analysis of the dermatophyte species isolated in the British Isles between 1980 and 2005 and review of worldwide dermatophyte trends over the last three decades. *Med Mycol* 45:131–141
2. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universität Rovira I Virgili, Reus, Spain
3. Kielstein P, Wolf H, Gräser Y, Buzina W, Blanz P (1998) Zur Variabilität von *Trichophyton verrucosum*-Isolaten aus Impfbeständen mit Rindertrichophytie. *Mycoses* 41:58–64
4. Korting HC (1996). Dermatomykosen. In: Braun-Falco O et al. *Dermatologie und Venerologie*. Berlin Heidelberg New York; Springer Verlag, pp 279–317
5. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) *Medical Mycology*, 2nd edn, chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161

Trichophyton violaceum

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Trichophyton glabrum Sabouraud, 1910; *Achorion violaceum* (Sabouraud) Bloch, 1911; *Trichophyton soudanense* Joyeux, 1912

Erregerspezies

T. violaceum Sabouraud apud Bodin, 1902 (Fadenpilz, anthropophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *T. violaceum*, Teleomorph: unbekannt

Historie

Molekularbiologische Untersuchungsergebnisse veranlassten De Hoog et al. im Jahre 2000 folgende Dermatophyten in die Spezies *T. violaceum* (Sabouraud) Bodin, 1902 aufzunehmen:

- *Trichophyton soudanense* Joyeux 1912,
- *Trichophyton gourvillii* Catanei, 1933,
- *Trichophyton yaoundei* Cochet und Duby-Dubois, 1957.

Morphologie

Kolonie, Oberseite: glabrös, wachsig, lederartig, gefal-

tet. Rand mit strahlenförmigen Myzelien, die in den Nährboden wachsen. Pigmentierung gelb, aprikosenrot oder purpurrot. Unterseite: frühere Spezies *T. soudanense*: aprikosengelb bis braun oder rötlich mit ausgefranstem Rand; frühere Spezies *T. gourvilii*: rotbraun; frühere Spezies *T. yaoundei*: purpur, violett oder dunkelbraun mit in den Agar diffundierendem braunem Pigment; *T. violaceum*: Die Färbung entspricht derjenigen der Oberseite. Die Pigmente diffundieren kaum in den Nährboden. Die Stämme verlieren leicht ihre Pigmentation durch Bildung von weißen Sektoren.

Mikromorphologie der Kulturform: Sie ist formenarm, Hyphen irregulär, gedungen mit zahlreichen dickwandigen interkalaren Chlamydo-sporen. Durch gegenläufiges Wachstum der Seitenhyphen ergibt sich ein typischer Verzweigungsmodus der Hyphen (besonders bei der früheren Spezies *T. soudanense*). Hyphen oft stark septiert und in Arthrosporen gegliedert. Die Sporulation ist reduziert oder fehlt. Dünnwandige Makrokonidien sehr selten. Mikrokonidien ovoid, birnenförmig oder länglich. Sie werden nur bei Zusatz von Thiamin gebildet.

Genom

Nicht sequenziert.

Vermehrung

Vermehrung im Stratum corneum, im Haar und in der Nagelplatte in Form von Hyphen und Arthrosporen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

T. violaceum zeichnet sich durch eine Tendenz zum Befall des Haares und der Haut aus, seltener der Nägel. Die Infektion kann eine Entzündungsreaktion induzieren aber auch chronisch ohne Entzündungszeichen verlaufen. Eintrittspforte ist oft der Haarschaft oder kleine Verletzungen der Epidermis. Die Sporen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinasen und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt.

Erkrankung

Häufig *Tinea capitis* und *T. corporis*, *T. barbae*, sporadisch *T. pedis* und *T. unguium*.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–2 Wochen.

Leitsymptome

Stumpfes, abgebrochenes Haar; schuppige Rundherde auf der Haut, Hyperkeratose.

Symptome

Bevorzugter Befall des behaarten Kopfes. Die Haare

brechen kurz oberhalb des Hautniveaus ab, wie bei *Tinea capitis microspora*.

Tinea capitis: Rundliche, unterschiedlich große Areale mit abgebrochenen stumpfen Haaren.

Tinea corporis: Scheibenförmige, erythrosquamöse, besonders am Rand stärkere schuppige, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Herde, Juckreiz.

Tinea barbae: In einem umschriebenen Bartbereich Rötung und Pusteln. Außer der Haut sind auch die Barthaare mitbefallen. Entlang der Haare kann sich die Infektion zur Tiefe hin ausbreiten.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit Sporen. Die aus den Sporen keimenden Hyphen dringen bevorzugt in die keratogenen Zonen des Haarschaftes ein und durchsetzen ihn von innen her. Perifollikulär entwickelt sich ein Infiltrat, das einschmilzt. Eitrige Infiltrate entstehen insbesondere im Bartbereich. Dabei ist die Schädigung durch die Entzündungsreaktion geprägt und führt zu einer regionalen Lymphknotenschwellung. Bei *Tinea corporis* führt die Infektion zu einer Hyperkeratose sowie zu gesteigerter Desquamation der Haut im Randbereich des Rundherdes. Die Haarinvasion erfolgt endotrich, Pilzzellen reichern sich im Haar an, es bricht über Hautniveau ab.

Immunantwort

Es wird eine spezifische zelluläre Immunantwort beim Patienten ausgelöst. Spezifische humorale Antikörper der Klasse IgG treten bei chronischen Verlaufsformen auf. Sie haben keinen protektiven und diagnostischen Wert.

Differenzialdiagnose

Ausschluss weiterer Dermatophyten als Erreger der *Tinea capitis* bzw. *Tinea corporis*. Weitere Differenzialdiagnosen: Psoriasis, ekzematöse Erkrankungen, Seborrhoea capitis, Pyodermien, Lupus erythematodes.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Ausgepufte Haare, Hautschuppen.

Diagnostische Verfahren

Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis.

Mikroskopische Untersuchung im Nativ-Deckglaspräparat: Zur Untersuchung gelangen in erster Linie Haare, die endotrichen Befall mit großzelligen Arthrosporen in kettenförmiger Anordnung aufweisen. Untersuchungen von Hautschuppen im KOH-Deckglaspräparat: Nachweis von septierten Hyphen und Arthrosporen.

Kulturelle Anzüchtung: *T. violaceum* gehört zur faviformen Gruppe der Dermatophyten. Ihre Vertreter wachsen sehr langsam, bilden wenig Luftmyzel und selten Mikro- und Makrokonidien. Wachstum auf

speziellen festen Nährböden mit Zusatz von Thiamin innerhalb von 2–3 Wochen bei 22–30 °C. Differenzierung anhand der Koloniform und der Mikromorphologie. Differenzialdiagnose morphologisch: Abgrenzung von *Microsporum ferrugineum* und *T. rubrum*.

Befund / Interpretation

Der mikroskopische Nachweis von Pilzelementen in relevanten Untersuchungsmaterialien sowie die typische Kultur sind ein eindeutiger Hinweis für eine Infektion mit *T. violaceum*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Tinea capitis durch systemische Therapie mit Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin. Zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selendisulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung erforderlich. Zurückschneiden bzw. Rasur der Haare erleichtert die Behandlung.

Bei Kindern ist für die Therapie der Tinea capitis nur Griseofulvin mikrofein zugelassen, im Rahmen eines individuellen Behandlungsversuches jedoch auch Therapie mit Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin möglich.

Therapie der Tinea corporis lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfine). Bei Versagen topischer Therapie Kombination lokaler mit systemischer Therapie: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin.

Resistenz

Resistent gegen Polyen-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

T. violaceum ist weltweit verbreitet. Es gibt Endemiegebiete in den Mittelmeerländern und in Brasilien, ferner Vorkommen in Zentralamerika, Nord- und Zentralafrika, Osteuropa und Südasien, selten in Nordamerika und Westeuropa. Der afrikanische Kontinent ist der Standort der früheren Spezies *T. soudanense* mit gehäuftem Vorkommen in Ghana, Kamerun, Mauretanien, Sudan, Tschad und Zaire. Die in Deutschland, England, den USA und Brasilien aufgetretenen Einzelfälle waren fast immer auf Einwanderer zurückzuführen.

Wirtsbereich / Reservoir

T. violaceum ist ein anthropophiler Dermatophyt. Hauptwirt und Infektionsquelle ist der Mensch. Sporadische Infektionen bei Tieren (Katze, Hund, Rind, Pferd, Taube, Maus) sind möglich. Sie stammen vermutlich vom Menschen.

Risikogruppen

Personen in der Umgebung Erkrankter. Von Generation zu Generation übertragene Familieninfektionen wurden beobachtet.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Übertragung direkt von Mensch zu Mensch und indirekt über Gebrauchsgegenstände.

Prävention / Impfstoffe

Benutzung personengebundener Haarpflegeutensilien, Behandlung der Mykoseherde.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- <http://www.clinical-mycology.com/>
- <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.ridom.hygien.uniuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>
- <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-002.htm>

Schlüsselliteratur

1. Borman AM, Campbell CK, Fraser M, Johnson EM (2007) Analysis of the dermatophyte species isolated in the British Isles between 1980 and 2005 and review of worldwide dermatophyte trends over the last three decades. *Med Mycol* 45:131–141
2. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) *Atlas of clinical fungi*, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) *Medical Mycology*, 2nd edn, chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161

Trichosporon

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Trichosporon asteroides: *Parendomyces* bzw. *Geotrichoide* bzw. *Proteomyces asteroides*
Trichosporon asahii: *Trichosporon cutaneum*
Trichosporon cutaneum: *Basidiotrichosporon cutaneum*, *Geotrichum cutaneum* u. a.
Trichosporon ovoides: *Trichosporon beigelii*, *Geotrichum amycelicum* u. a.

Erregerspezies

T. asteroides, *T. asahii*, *T. cutaneum*, *T. inkin*, *T. mucoides*, *T. ovoides*

Taxonomie

Klasse: Heterobasidiomycetes; Ordnung: Filobasidiales; Gattung: Trichosporon; Spezies: *T. ovoides* Behrend, *T. inkin* (Oho ex Ota) do Carmo-Sousa und van Uden; *T. asahii* Akagi ex Sugita, Nishikawa und Shinoda (1994); *T. asteroides* (Rischin) Guého und Smith; *T. cutaneum* (de Beurmann et al.) Ota; *T. mucoides* Guého und Smith; Teleomorphe nicht bekannt

Historie

Erstbeschreibung der Weißen Piedra (*Trichomyces nodularis*) durch Beigel 1865 in London. Mit Piedra (span. Stein) bezeichnete er knötchenartige Auftreibungen am Haar. Erste Beobachtung einer tief lokalisierten Mykose durch Trichosporon 1970 von Torrsnader et al.

Morphologie

Kultur: 37 °C. Kolonien anfangs hefeartig glatt, später trocken, cremefarben. Mikroskopisch ellipsoide Hefezellen, meist mit Sprossung. Hyphen reichlich in Arthrokonidien zerfallend, Appressorien sind bei *T. inkin* und *T. ovoides* vorhanden.

Genom

Trichosporon zeigt genetische Ähnlichkeiten mit Cryptococcus. Trichosporon wird aufgrund morphologischer und biochemischer Eigenschaften den Basidiomyzeten zugeordnet, ein sexueller Vermehrungszyklus ist aber noch nicht beschrieben. Das Genom wurde noch nicht sequenziert.

Vermehrung

Vermehrung durch sprossende Zellen sowie Arthrosporen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Opportunistischer Krankheitserreger. Bei oberflächlicher Trichosporose wird Synergismus mit koryneformen Stäbchenbakterien vermutet. Als alleiniger Ver-

ursacher einer Onychomykose fraglich. Lipase als potenzieller Virulenzfaktor. O-Acetyl-Epitope auf Polysacchariden sollen stärker exprimiert sein bei Isolaten aus systemischer Mykose im Vergleich zu Isolaten aus der Umwelt und von der Haut.

Erkrankungen

1. Hautkrankheiten

Weißer Piedra (*T. ovoides*), oberflächliche Hautinfektionen (*T. asteroides* und *cutaneum*) und Nagelbefall (bes. *T. mucoides*). Selten Intertrigo in der Leistenregion (*T. inkin*), der Analregion und im Zwischenzehnbereich.

Synonym(e)

Piedra alba, Trichosporose, Trichosporonose.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Beläge am Haarschaft.

Symptome

Nur die Haare sind befallen, nicht Haarfollikel und nicht die umgebende Haut. Der Pilz bildet weiche, weiß-grüne bis leicht bräunliche, manschettenartige Knötchen von 1–1,5 mm Durchmesser an den Haaren hauptsächlich der Genitalregion und im Bartbereich. Seltener sind Kopfhaar, Augenbrauen und Wimpern betroffen. Die knötchenartigen Auflagerungen sind leicht abwischbar. Das Haar bricht im Bereich des Pilzbefalles ab. Chronischer Verlauf, keine Entzündungszeichen der umgebenden Haut.

Pathophysiologie

Kolonisation der Pilze am Haar wird begünstigt durch feucht-warmes Milieu und wenn das Haar aufgrund mechanischer oder chemischer Beanspruchung vorgeschädigt ist (*Trichorrhhexis nodosa* etc.). An brüchigen Stellen invasives Wachstum der Pilze in das Haar hinein, welches an dieser Stelle abbricht.

Immunantwort

Vermutlich nicht vorhanden. Keine Entzündungsreaktion, da ausschließlich die Haare befallen sind.

Differenzialdiagnose

Pediculosis, Trichomyces palmellina, Schwarze Piedra, Infektionen mit Dermatophyten und Hefen.

2. Opportunistische Infektionen

Tief lokalisierte und systemisch disseminierte, opportunistische Infektionen bei immunkompromittierten Risikopatienten (bes. *T. asahii*, *T. mucoides*).

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Papeln auf der Haut, Fieber, Zeichen einer Sepsis.

Symptome

Meist unspezifische Symptome (Fieber); Hautmanifestationen bei ca. 30 % der Betroffenen: Papeln, ulzerierende Knoten. Zeichen von Pneumonie, Endokarditis, Hepatitis.

Pathophysiologie

Disponierend wirkt Immunsuppression (Neutropenie). Eintrittspforte können Katheter sein, aber auch der Respirationstrakt und der Gastrointestinaltrakt.

Immunantwort

Granulozyten und aktivierte Makrophagen sind die wichtigsten Abwehrzellen, um systemische Dissemination zu verhindern. Antikörperproduktion vermutlich vorhanden, Protektion durch Antikörper fraglich.

Differenzialdiagnose

Opportunistische Infektionen mit anderen Pilzen, hauptsächlich Candidosen.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Weißer Piedra: Haare.

Onychomykose: Nagelgeschässel.

Bei tief lokalisierten und disseminierten Infektionen: Untersuchungsmaterial je nach Lokalisation (Hautbiopsie, Punkate, Katheterspitzen, Blutkulturen, BAL, Aszites u. a.).

Diagnostische Verfahren

Direktmikroskopie: Im KOH-Präparat von Haar, Haut und Nagel belegen sprossende Hefezellen neben echten Hyphen und Arthrokonidien den Verdacht auf Trichosporonose.

Kultur: Auf Sabouraud-Gluckse-Agar. Differenzierung nach mikroskopischen und biochemischen Merkmalen. Typisch für alle sechs Trichosporon-Arten ist die Fähigkeit, verschiedenste Kohlenhydrate zu assimilieren und das Vorhandensein einer Urease.

Befund / Interpretation

Weißer Piedra: Mikroskopischer und kultureller Nachweis von Trichosporon in den Haarbelägen ist beweisend. Systemische Infektion: Kultureller oder molekularbiologischer Nachweis in normalerweise sterilen Untersuchungsmaterialien ist beweisend für eine Infektion.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Haar- und Hautaffektionen: Lokalbehandlung mit Imidazolen oder Nystatin. Haare abschneiden.

Systemische Infektionen: Schwer therapierbar; höchstmögliche Dosen von Fluconazol oder Itraconazol;

Voriconazol und Caspofungin sind heute zu bevorzugen.

Resistenz

Meist Flucytosin resistent. *T. asaii* ist oft multiresistent. Resistenz gegen Amphotericin B; Fluconazol und Itraconazol möglich.

Epidemiologie**Verbreitung**

Trichosporon-Arten sind gelegentlich Bestandteil der Normalflora beim Menschen (Anogenitalregion). In der Umgebung des Menschen weit verbreitet. Die Infektiosität ist gering. Weißer Piedra ist in den Tropen und Subtropen häufig, aber auch in gemäßigten Klimazonen vorkommend.

Wirtsbereich / Reservoir

Mensch, felltragende Wirbeltiere, bei denen Trichosporon-Arten auch Trichomykosen verursachen können.

Risikogruppen

Weißer Piedra: Junge Erwachsene

Systemische Infektionen: Neutropenische Patienten, Neu- und Frühgeborene mit geringem Geburtsgewicht, Patienten nach Organtransplantation, Dialysepatienten (bes. CAPD), Tumorpatienten.

Trichosporon ist nach *Candida* spp. der häufigste Erreger von Pilzinfektionen bei hämato-onkologischen Patienten.

Transmission / Vektoren

Infektion aus der Umgebung des Menschen oder von felltragenden Säugetieren. Übertragung von Mensch zu Mensch durch Schmierinfektion möglich. Endogene Infektionen bei Risikopatienten aus oberflächlicher Besiedelung sind vermutlich möglich.

Prävention / Impfstoffe

Keine spezifische Prävention. Persönliche Hygiene (Wäschewechsel) zur Vermeidung von Reinfektionen. Überwachung von Risikopatienten.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- PCR-Diagnostik: Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Medizinische Klinik, Abteilung II, Tübingen, Germany

Web-Adressen

- <http://www.med.uni-giessen.de>, Mayser-Publikationen
- <http://www.hematology.org/education/hema99/anaissie.pdf> und
- <http://www.hematology.org/education/hema99/wingard.pdf>
- <http://www.cancernetwork.com/CanMed/Ch189/189-6.htm>

Schlüsselliteratur

1. Guého E, Smith MT, de Hoog GS, Billon-Grand G, Christen R, Batenburg-van der Vegte WH (1992) Contribution to a revision of the genus *Trichosporon*. *Antonie van Leeuwenhoek* 61:289–316
2. Guého E, Improvisi L, de Hoog GS, Dupont B (1993) *Trichosporon* on humans: a practical account. *mycoses* 37:3–10
3. Kurtzman CP, Fell JW (1998) *The Yeasts, A Taxonomic Study*. Elsevier Science BV, Amsterdam
4. Sugita et al. (1999) Identification of medically relevant *Trichosporon* species based on sequences of internal transcribed spacer regions and construction of a database for *Trichosporon* identification. *J Clin Microbiol* 37:1985–1993

Trichosporose

- ▶ Trichosporon

Trichostrongyliasis

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Trichostrongylus spp.

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Trichuriasis

- ▶ *Trichuris trichiura*

Trichuris trichiura

PETER KIMMIG

Erreger

Trichuris trichiura

Synonym(e)

Peitschenwurm, *Trichocephalus trichiurus*, *Trichocephalus dispar*

Erregerspezies

T. trichiura

Taxonomie

Klasse: Nematoda; Ordnung: Enoplida; Familie: Trichuridae

Historie

Eier des Peitschenwurms finden sich schon in Koproolithen von prähistorischen Kulturen. Morgagni beschrieb 1740 die Lokalisierung der Würmer im Dickdarm. Die Klassifikation und Namensgebung („*Tereus*“) erfolgte durch Linné. Der Entwicklungszyklus

wurde durch Grassi (1887), Fülleborn (1923) und Hasegawa (1934) erforscht.

Morphologie

Der ausgereifte weibliche Wurm ist ca. 5 cm, das Männchen 3–4,5 cm lang. Das Vorderende (falscher Name!) ist haardünn, das dickere Hinterende setzt sich deutlich davon ab, sodass die Form an eine Peitsche erinnert.

Genom

Derzeit liegen Sequenzen von ribosomalen Genen sowie von Strukturgenen vor, die für den molekularbiologischen Nachweis verwendet werden können. Jedoch existieren bisher keine Daten bezüglich des Gesamtgenoms.

Vermehrung

Peitschenwürmer leben im Dickdarm, insbesondere im Caecum. Das peitschenartige Vorderende ist dabei in Schlingen in das Zylinderepithel eingebettet, das verdickte Hinterende ragt ins Lumen. Die Weibchen legen ca. 3.000–5.000 Eier/Tag, ihre Lebensdauer beträgt 1–2 Jahre. Die noch unreifen Eier gelangen mit dem Stuhl ins Freie, wo sie je nach Temperatur innerhalb von 3 Wochen bis mehreren Monaten embryonieren. Bei Verschlucken der dann infektiösen Eier schlüpfen die Larven im Dünndarm, in dessen obersten Wandschichten sie sich über drei weitere Larvenstadien zu Adulten entwickeln; diese gelangen in den Dickdarm, wo sie mit dem Vorderkörper in der Mukosa verankern. 6–12 Wochen p. i. beginnen die Weibchen mit der Eiablage.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Das in der Mukosa des Dickdarms verankerte Vorderende der Adulten führt über mechanische Schädigungen oder toxische Metabolite zu eosinophilen und monolymphozytären Infiltrationen sowie Epithelläsionen und petechialen Blutungen.

Erkrankung

Trichuriasis

Synonym(e)

Peitschenwurminfektion.

Inkubationszeit

Eine Inkubationszeit lässt sich nicht präzise definieren, da das Entstehen von Krankheitserscheinungen von der Zahl der – in der Regel akkumulativ – aufgenommenen infektiösen Eier und der Dauer der Infektion abhängt. Die Präpatenz beträgt 2–3 Monate.

Leitsymptome

Gastrointestinale Beschwerden.

Symptome

Die Symptomatik ist nicht spezifisch; sie ist durch all-

gemeine gastrointestinale Beschwerden, chronische Diarrhoe, schleimig-blutigen Stuhl, Meteorismus, Übelkeit sowie durch Tenesmen und Schmerzen im Epigastrium gekennzeichnet.

Pathophysiologie

Erkrankungen treten nur bei schwereren Infestationen auf (Befall mit > 100–200 Adultwürmern). Dann kommt es – vermutlich durch mechanische Schädigungen oder toxische Metabolite – zu Mukosaveränderungen. Diese bestehen in Epithelläsionen, fokalen Infiltrationen und petechialen Blutungen. Bei massivem Befall ist eine Eisenmangelanämie häufig.

Als Komplikation werden vorzugsweise bei Kindern Analprolapse beobachtet, hervorgerufen durch eine entzündungsbedingte, gesteigerte Peristaltik.

Immunantwort

Die durch den Befall mit *T. trichiura* beim Menschen hervorgerufene Immunantwort führt weder zur Abtötung des Parasiten noch schützt sie vor Reinfektionen.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommen andere intestinale Helminthosen sowie Protozoonosen in Frage, ggf. auch chronische bakterielle Enteritiden wie z. B. Yersiniosen oder Dysenterie. Zu berücksichtigen sind auch nicht infektiöse, chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Ileitis terminalis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Stuhl: Trichuris-Eier sind widerstandsfähig, sodass der Stuhl in Stuhlröhrchen verschickt werden kann. Serum: Besondere Abnahmebedingungen bestehen nicht.

Diagnostische Verfahren

Der sichere Nachweis einer Trichuris-Infektion besteht in der mikroskopischen Stuhluntersuchung auf die charakteristischen Eier (50–54 × 22–23 µm, mit Polpröpfen an beiden Enden), am effektivsten nach einem Anreicherungsverfahren (z. B. SAF-Methode). Eine Antikörperbildung kann vergleichsweise ausgeprägt sein, mangels eines speziesspezifischen Antigens ist jedoch nur der Nachweis von Antikörpern gegen Nematoden möglich.

Befund / Interpretation

Der Nachweis der Eier ist für einen Trichuris-Befall beweisend. Mit der Ausscheidung von Eiern ist jedoch frühestens 2–3 Monate nach Infektion (Präpatenz) zu rechnen. Nematodenspezifische Antikörper können ca. 2 Wochen nach Infektionsbeginn nachweisbar werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine wirksame Behandlung besteht in der oralen Verabreichung von Benzimidazolcarbamaten (Mebendazol (2 × 100 mg/d für 3 Tage) oder Albendazol (1 × 400 mg/d für 3 Tage)).

Resistenz

Peitschenwürmer sind vergleichsweise widerstandsfähig. Zur Erzielung einer Heilungsrate von 90–100 % ist eine mehrtägige Therapie erforderlich.

Epidemiologie

Verbreitung

Trichuris-Infektionen kommen nahezu weltweit vor, treten jedoch gehäuft in Entwicklungsländern mit ihrem geringen Hygiene-Standard auf, speziell in feucht-warmen Klimaten. Die Gesamtzahl infizierter Menschen wird auf ca. 1 Milliarde geschätzt. Die Verwendung menschlicher Fäkalien zu Düngezwecken und das wahllose Absetzen von Stuhl im Freien tragen wesentlich zur Persistenz der Trichuriasis bei.

Wirtsbereich / Reservoir

Einziger Wirt von *T. trichiura* ist der Mensch.

Risikogruppen

Durch den Verzehr fäkal kontaminierter Lebensmittel sind vor allem Menschen in Entwicklungsländern gefährdet. Für Kinder besteht eine zusätzliche Infektionsgefahr über kontaminierte Böden.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung folgt dem fäkal-oralen Infektionsweg durch kontaminierte Nahrung, Erde oder Staub. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist wegen der mindestens 3-wöchigen Reifungszeit der Eier im Freien ausgeschlossen.

Prävention / Impfstoffe

Die Prävention besteht generell in der hygienischen Entsorgung menschlicher Fäkalien in Gruben bzw. in dem Verbot einer Verwendung als Dünger. Individuell sollte man in Endemiegebieten auf den Genuss von rohen Nahrungsmitteln wie Salate, Gemüse oder Obst verzichten.

Impfstoffe gegen die Trichuriasis sind derzeit nicht verfügbar und nicht in Entwicklung.

Ausbruchsmanagement

Wegen des indirekten Infektionswegs sind Ausbruchsgeschehen nicht möglich.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) vom 1.1.2001 ist bei einer Trichuriasis weder die Erkrankung noch der Erregernachweis meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Offizielle Referenzzentren existieren nicht; als fachlich qualifiziert anzusehen sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

- Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Leopoldstr. 5, 80802 München
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg
- Hygiene-Institut, Abteilung Parasitologie, Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg
- Hygiene-Institut, Abteilung Tropenmedizin, Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg
- Institut für Medizinische Parasitologie, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
- Institut für Parasitologie, Rudolf-Buchheim-Str. 2, 35392 Gießen
- Institut für Parasitologie, Bünteweg 17, 30559 Hannover
- Institut für Parasitologie und Tropenveterinärmedizin, Königsweg 65, 14163 Berlin
- Institut für vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie, Leopoldstr. 5, 80802 München
- Institut für Tropenmedizin, Wilhelmstr. 31, 72074 Tübingen
- Fachgebiet Parasitologie, Univ. Hohenheim, Emil-Wolff-Str. 34, 70599 Stuttgart
- Landesinstitut für Tropenmedizin, Engeldamm 62/64, 10179 Berlin

Web-Adressen

- Deutsche Gesellschaft für Parasitologie: <http://www.dgp.parasitologie.de>
- Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft: <http://www.dvg.net>, u. a. Infos zur Fachgruppe „Parasitologie und parasitäre Krankheiten“
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit: <http://www.dtg.mwn.de>
- British Society for Parasitology: <http://www.abdn.ac.uk/bsp/>
- American Society of Parasitologists: <http://www.museum.unl.edu/asp>
- Universität Berlin: Lehrstuhl für molekulare Parasitologie: <http://www.biologie.hu-berlin.de/molpara>
- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/>
- WHO-World Health Organization: <http://www.who.int/>

Schlüsselliteratur

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) Clinical Parasitology, 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
2. Burkhardt F (Begr), Neumeister B, Geiss K, Braun R, Kimmig P (Hrsg) (2009) Mikroskopische Diagnostik: Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
3. Despommier DD, Gwadz RW, Hotez PJ, Knirsch CA (2005) Parasitic diseases, 5th edn. Springer Verlag, New York
4. Janitschke K, Kimmig P, Seitz HM, Frosch M, Groß U, Hlobil H, Reiter-Owona I (1998) MIQ, Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. 4, Parasitosen, Gustav Fischer, Stuttgart
5. Löscher T, Burchard GD (Hrsg) (2010): Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

6. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen, 2. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

Tripper

- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*

Trivittatus-Virus

- ▶ Bunyaviren

Trombiculiden

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Trombidiose

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Tropische Pulmonale Eosinophilie (TPE)

- ▶ *Brugia*
- ▶ *Wuchereria*

Tropisches Eosinophiles Asthma

- ▶ *Wuchereria*

Tropisch-Spastische Paraparese (TSP)

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

Trugkrätze

- ▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

Trugräude

- ▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

Trypanosoma brucei

PATRICK SCHEID, GÜNTER A. SCHAUB

Erreger

Synonym(e)

Schlafkrankheitserreger; *Trypanosoma ugandense*, *T. gambiense*.

Erregerspezies

T. brucei gambiense, *T. brucei rhodesiense*

Taxonomie

Stamm: Mastigophora; Ordnung: Kinetoplastida; Familie: Trypanosomatidae; Gattung: *Trypanosoma*; Art: *T. brucei*; Unterarten: *T. brucei gambiense* und *T. brucei rhodesiense*

Historie

Bereits im 14. Jahrhundert wurden die Symptome wohl von arabischen Historikern erwähnt, im 19. die Hypnosie von französischen Marine-Ärzten beschrieben (Dangais, 1861; Montpellier 1863). 1869 untersuchte sie Guerin auf Martinique bei Sklaven und Emigranten aus Afrika. Nach der Identifizierung des Erregers des Gambiafiebers durch Forde (1901) und Dutton (1902) benannte Dutton die Art als *Trypanosoma gambiense*. Bereits 1903 verdächtigten Brumpt und Sambon die Tsetse-Fliegen als Überträger; Bruce und Nabarro bestätigten dies experimentell in Uganda. 1910 untersuchten Stephens und Fantham andere Trypanosomen aus Rhodesien (*Trypanosoma rhodesiense*).

Morphologie

Die Morphologie von *T. brucei rhodesiense* und *T. brucei gambiense* (wie auch *T. brucei brucei*, Erreger der Nagana-Seuche bei Rindern) ist identisch. Diese ein- bis zweifelligen Protozoen treten in fünf Formen auf:

Im Blut:

1. Lang gestreckte (15–40 µm), teilungsfähige Trypomastigote,
2. gedrungene (15–25 µm), nicht teilungsfähige Trypomastigote („stumpy forms“).

Im Überträger:

4. Lang gestreckte (bis 40 µm), teilungsfähige prozyklische Trypomastigote,
5. lang gestreckte (bis 40 µm), teilungsfähige Epimastigote,
6. lang gestreckte (15–40 µm), teilungsfähige metazyklische Trypomastigote.

Im Säugetierwirt ist die trypomastigote Form mit einem homogenen, dichten Monolayer aus Glykoproteinen bedeckt, dem „variant surface glycoprotein“ (VSG).

Genom

Das 2005 publizierte 26 Mb-Genom von *T. brucei* enthält 11 Chromosomen von 0,9–5,7 Mb mit Geninseln, die für prä-RNA, tRNA, kleine Kern-RNA, kurze interferierende RNA, gespleißte RNA und mRNA kodieren. Von den hypothetisch 9.068 Genen sind ca. 900 Pseudogene, ca. 1.700 Art-spezifische Gene und ca. 1.000 verschiedene VSG-Gene, die einzeln exprimiert werden, um dem Wirtsimmunsystem zu entgehen, und meistens Pseudogene sind, die mittels ektopischer Rekombination zu neuen Genmosaikern führen.

Vermehrung

Lebenszyklus: Nach Aufnahme durch Tsetse-Fliegen entwickeln sich nur die gedrungenen Trypomastigoten im Darm der Insekten zu prozyklischen Trypomastigoten, die sich ungeschlechtlich vermehren (binäre Fissionen) und sehr selten mit geschlechtlichen Rekombinationen. Nach etwa drei Wochen besiedeln sie die Speicheldrüsen (unsicher, ob über die Leibeshöhle oder den Drüsengang), in denen sie sich als Epimastigote vermehren und schließlich in metazyklische Trypomastigote mit wenigen VSG-Varianten umwandeln. Nach der Übertragung auf den Säugetierwirt erfolgt extrazellulär im Bereich der Einstichstelle und im Blut die Vermehrung einer dieser VSG-Varianten als schlanke Trypomastigote, die durch die Antikörper abgetötet wird. Schon vorher haben sich unabhängig von der Immunantwort des Wirtes breite Trypomastigote und einige neue VSG-Varianten entwickelt, von denen sich wiederum eine stark vermehrt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Infektion durch *T. brucei rhodesiense* verläuft rasch und führt unbehandelt innerhalb eines Jahres zum Tod, während die Infektion durch *T. brucei gambiense* jahrelang andauern kann. Die charakteristischen Wellen der Parasitämie resultieren aus der Vermehrung einzelner VSG-Varianten.

Erkrankung

Schlafkrankheit

Synonym(e)

Afrikanische Trypanosomiasis, Westafrikanische Trypanosomiasis (*T. brucei gambiense*), Ostafrikanische Trypanosomiasis (*T. brucei rhodesiense*), Trypanosomose

Inkubationszeit

Nach 1–21 Tagen bildet sich um die Stichstelle ein lokales Ödem (Primäreffekt). Nach 3 Wochen beginnt das Fieber. Die zerebralen Ausfallerscheinungen folgen nach 3 (*T. brucei rhodesiense*) bzw. 9–12 (*T. brucei gambiense*) Monaten. Die Inkubationszeit kann auch Jahre betragen.

Leitsymptome

Trypanosomenschanter, Organomegalien (Spleno-
megalie und Hepatomegalie), Meningoenzephalitis.

Symptome

Die Schlafkrankheit verläuft in 2 Phasen (1. febrile, hä-
molympathische oder parasitämische Phase; 2. men-
ingoenzephalitische Phase). Initiales Zeichen ist der
Trypanosomenschanter, ein lokales Ödem an der
Stichstelle. Frühe Symptome sind intermittierendes
Fieber, Übelkeit und Arthralgie. Organomegalien
(Spleno- und Hepatomegalie) und Lymph-
adenopathie (oft an den Halslymphknoten erkennbar
= Winterbottom'sches Zeichen). Gelegentlich kommt
es zur Pankarditis, die wiederum zu Arrhythmien
und/oder Herzversagen führt. Unspezifische Sympto-
me sind z. B. Pruritus, Gewichtsverlust, Gesichts-
schwellungen etc.

Im späten Stadium kommt es zur progressiven diffu-
sen Meningoenzephalitis mit progredienten Sympto-
men z. B. Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierig-
keiten, Persönlichkeitsveränderungen, Psychosen, Le-
thargie, Tremor, Ataxie, Schlafstörungen, Sprachstö-
rungen, Krampfanfällen und Verwirrtheit. Auffallend
ist der Verlust der Gesichtsmimik (Maskengesicht). Es
folgen Dämmerzustand, Kachexie und Unterernäh-
rung, da die Patienten keine Nahrung mehr zu sich
nehmen.

Pathophysiologie

Die hämatologischen Veränderungen wie Anämie,
Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen sind
hauptsächlich immunologisch bedingt. Die zerebrale
Symptomatik entsteht durch die Einwanderung der
Trypanosomen ins Gehirn und in den Liquor. In der
Folge kommt es zu perivaskulären Infiltraten, zum
Hirnödem, auch zu zerebralen Blutungen und zur
chronischen Entzündung der Meningen.

Immunantwort

Die hohe Antigenvarianz von *T. brucei* führt zu einer
polyklonalen Aktivierung von B-Lymphozyten. Neben
charakteristisch erhöhten IgM- und IgG-Konzentrationen
sind Rheumafaktoren und Autoantikörper nach-
weisbar. Eine Aktivitätsminderung verschiedener Zytokine
und anderer Entzündungsmediatoren führt zu
einer Schwächung des Immunsystems mit Störung der
T-Zellfunktion und Antigenpräsentation und zu einer
Zunahme von Sekundärinfekten. Immunität wird auf-
grund der VSG nicht ausgebildet (kein Schutz vor Re-
infektion).

Differenzialdiagnose

Frühes Stadium (febrile, hämolympathische Phase):
Malaria, Rückfallfieber, Typhus, Brucellose, einige Ar-
bovirosen, Kala Azar, Tuberkulose und Lymphome.
Spätes Stadium (meningoenzephalitische Phase): Men-
ingitiden durch Bakterien, Viren oder Pilze, HIV-as-

soziierte Enzephalopathie (HAE). Stehen Persönlich-
keitsveränderungen, Psychosen oder Konzentrations-
störungen im Vordergrund der Symptomatik, kann
die Trypanosomiasis mit einer Vielzahl psychiatri-
scher Krankheitsbilder verwechselt werden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blut, Liquor sowie Lymphknoten-, Knochenmark-
und Schanteraspirat.

Diagnostische Verfahren

Die mikroskopische Diagnostik in der frühen Phase
über GIEMSA-gefärbte Blutaussstriche und „Dicke
Tropfen“ gelingt v. a. bei *T. brucei rhodesiense* einfacher
wegen der höheren Parasitämien; hilfreich sind Blut-
konzentrationstechniken wie Hämatokrit-Zentrifuga-
tion, QBC (quantitative buffy coat) oder Säulenchroma-
tografie (mAECT [mini-anion exchange concen-
tration technique], LANHAM-Methode) bzw. CTC
(capillary tube centrifugation). Auch im Schanteras-
pirat bzw. -punktat sind Trypanosomen direkt nach-
weisbar. Die Kultivierung der Parasiten aus Blut, Kno-
chenmarkaspirat, Liquor oder Gewebeproben in Me-
dien oder Mäusen ist zeitaufwändig und nur z. T. er-
folgreich. ELISA, IFT und PHA-Nachweismethoden
existieren. Auch unter Feldbedingungen wird der
CATT-Test (card agglutination test for trypanosomes)
angewendet, der auf der Agglutination von fixierten
und gefärbten Trypanosomen durch im Serum ent-
haltene Antikörper basiert (Sensitivität 94–98 %). Der
LATEX/IgM-Test ist ebenfalls unter „Feldbedingun-
gen“ bereits validiert worden. Isoenzymanalyse und
RFLP (Restriction fragment length polymorphism)
kultivierter Trypanosomen führen zur Subspezies-
Identifizierung. Die PCR-Diagnostik ist in den betrof-
fenen Ländern meist nicht etabliert.

Befund / Interpretation

Weil die Schlafkrankheit nur in bestimmten geografi-
schen Bereichen auftritt, kommt der Anamnese eine
bedeutende Rolle zu. Bei einer positiven Serologie
ohne Parasitennachweis müssen differenzialdiagnos-
tisch Kreuzreaktionen mit Leishmanien ausgeschlos-
sen werden. Der direkte mikroskopische Erregernach-
weis ist immer anzustreben.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Pentamidin wird bei frühen *T.-brucei-gambiense*-In-
fektionen eingesetzt, wenn das ZNS noch nicht invol-
viert ist. Suramin ist seit 1920 ein effektives Medika-
ment für die frühen Phasen von Infektionen durch
T. brucei gambiense und *rhodesiense*. Da der Wirkstoff
die Blut-Hirnschranke nicht durchdringt, ist die Gabe
bei ZNS-Beteiligung nicht indiziert. Das Arsenpräpa-
rat Melarsoprol wird zur Behandlung später Stadien

mit Beteiligung des ZNS sowohl bei einer *T. brucei gambiense*- als auch *T. brucei rhodesiense*-Infektion eingesetzt. Es ist das einzige Medikament zur Behandlung einer *T. brucei rhodesiense*-Infektion im Spätstadium, da Eflornithin (Difluoromethylornithin – DFMO) nur bei einer ZNS-Beteiligung im Rahmen einer *T. brucei gambiense*-Infektion wirkt. Bis zu 10 % der Patienten, die im späten Stadium medikamentös behandelt werden, sterben an den Nebenwirkungen der Medikamente.

Resistenz

Es treten sowohl Pentamidin- als auch Melarsoprol-resistente *T. brucei*-Stämme auf. Eine Resistenz gegen Eflornithin ist bei *T. brucei rhodesiense* häufiger als bei *T. brucei gambiense*.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Schlafkrankheit tritt nur im Verbreitungsgebiet der Tsetse-Fliegen auf. In den 36 Ländern südlich der Sahara leben über 60 Millionen Menschen. Übertragungsgebiete sind insbesondere Sudan, DR Kongo, Angola (mit *T. brucei gambiense*), Uganda (mit beiden Unterarten) und Tansania (mit *T. brucei rhodesiense*). Bürgerkriege, Bevölkerungsbewegungen, Flüchtlingsströme, ökonomischer Niedergang, insuffiziente Gesundheitsversorgung und -finanzierung sowie das Fehlen von Fachleuten für Surveillance und Diagnostik fördern die Ausbreitung. Obwohl in den frühen

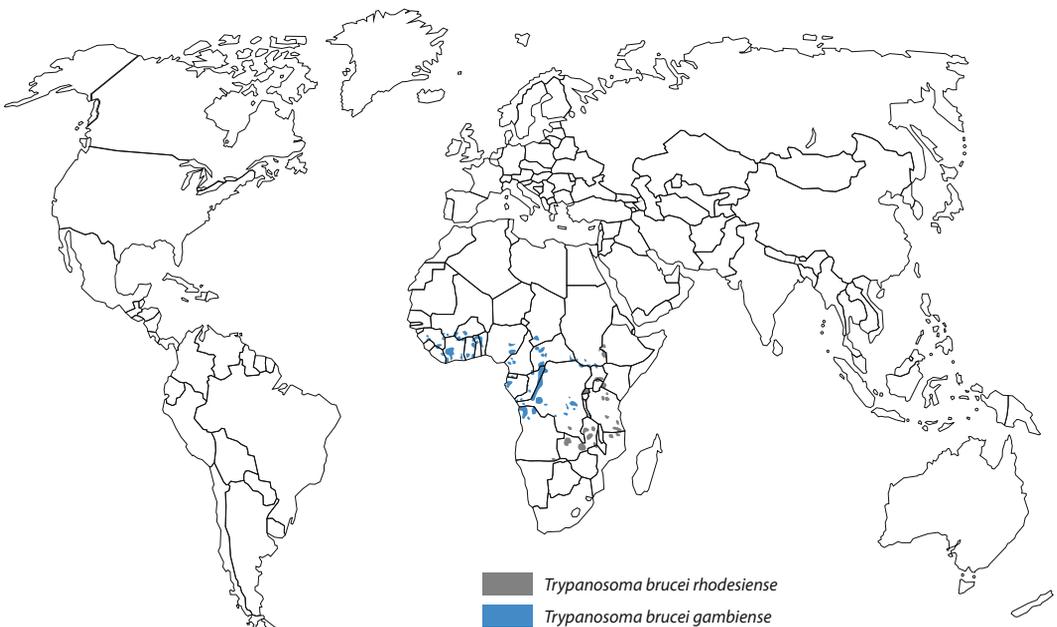
60er Jahren die Schlafkrankheit nahezu ausgelöscht war, sind derzeit etwa 50.000–70.000 Menschen infiziert, von denen pro Jahr ca. 6 % sterben. In einigen der über 200 existierenden Foci – v. a. in der DR Kongo und dem Sudan – erreichen die Prävalenzraten ca. 50 % (▶ Abb. 1).

Wirtsbereich / Reservoir

Die Vertreter der *Glossina palpalis*-Gruppe übertragen *T. brucei gambiense* und saugen meist an Menschen, seltener an Tieren. Reservoirwirte sind v. a. Schweine und Hunde. Die Überträger aus der *Glossina morsitans*-Gruppe sind zoophil und stechen v. a. Antilopen, Buschböcke und Nutztiere. Daher stellen Tiere das Hauptreservoir von *T. brucei rhodesiense* dar (Zoonose).

Risikogruppen

Insbesondere beim Baden, Waschen o. ä. erfolgen Stiche der Überträger aus der *Glossina palpalis*-Gruppe (Präferenz für Schatten und Feuchtigkeit). Betroffen ist daher primär die ländliche Bevölkerung. Farmer, Jäger oder andere Menschen in den Savannengebieten werden eher zufällig von den Überträgern der *Glossina morsitans*-Gruppe gestochen. Es sind Berufsgruppen gefährdet, die in Endemiegebieten mit infizierten Tieren arbeiten und/oder gegenüber den Überträgern exponiert sind. Für Touristen spielt die Schlafkrankheit keine große Rolle. Laborpersonal ist beim Umgang mit dem Blut infizierter Personen gefährdet, da die Trypomastigoten infektiös sind.



▣ Abb. 1. Verbreitungsgebiet von *Trypanosoma brucei*

Transmission / Vektoren

Die Erreger werden beim Stich einer infizierten Tsetse-Fliege (Zungenfliegen) übertragen. *T. brucei gambiense* wird überwiegend von Arten der *Glossina-palpalis*-Gruppe übertragen, die feuchte, flussnahe Habitate bevorzugen, während *T. brucei rhodesiense* primär von Arten der *Glossina-morsitans*-Gruppe übertragen wird (Savanne). Kongenitale Infektionen und Mutter-Kind-Übertragungen treten ebenso wie Übertragungen über Bluttransfusionen oder Laborunfälle gelegentlich auf. Bremsen u. ä. Insekten können möglicherweise eine geringe Rolle durch mechanische Übertragung spielen.

Beide Geschlechter der tagaktiven Fliegen saugen Blut. Die Dichte der Fliegen ist relativ gering. Sie legen keine Eier ab, sondern verpuppungsreife Larven, die im „Uterus“ der Fliege über Drüsen ernährt werden.

Prävention / Impfstoffe

Die Bekämpfung der Tsetse-Fliegen mit speziellen Fallensystemen (blaue Fallen mit Pyrethroiden) und die frühe Therapie nach adäquater Diagnostik sind geeignete Maßnahmen. Eine Impfung existiert nicht. Reisende sollten Endemiegebiete meiden, adäquate, helle Kleidung tragen, Repellentien benutzen und sofort nach den ersten Anzeichen einer möglichen Infektion medizinische Hilfe suchen. Eine Chemoprophylaxe wird – nicht zuletzt wegen der Toxizität der Präparate und der Gefahr von Resistenzbildung – nur selten angeraten. Weiterhin sind die Sanierung der infizierten Haustiere und das Fernhalten potenzieller Wildreservoirs von menschlichen Behausungen prophylaktische Maßnahmen. Die biologische Bekämpfung der Vektoren kann durch Schlupfwespen oder die „Sterile-Männchen-Methode“ erfolgen.

Ausbruchmanagement

Im Falle einer Epidemie: Schnelle Bekämpfung der Tsetse-Fliegen mit Insektiziden sowie Habitatveränderung als flankierende Maßnahme. Surveillance durch die Untersuchung klinischer Symptome sowie Screening mithilfe des CATT-Tests sind geeignet. 1997 wurde die tansanische Insel Sansibar als Tsetse-Fliegen-frei erklärt, nachdem die Fliegenpopulation zunächst durch Insektizide reduziert und anschließend durch Freilassung von Hunderttausenden unfruchtbarer männlicher Fliegen („Sterile-Männchen-Methode“) beseitigt worden war.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach dem IfSG besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Fachlich qualifiziert sind parasitologische/tropenmedizinische Institutionen.

Web-Adressen

- Zur Entwicklung neuer Medikamente: <http://www.dndi.org>

- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov>

Schlüsselliteratur

1. Berriman M, Ghedin E, Hertz-Fowler C. et al. (2005) The genome of the African trypanosome *Trypanosoma brucei*. *Science* 309:416
2. Palenchar JB, Bellofatto V (2006) Gene transcription in trypanosomes. *Mol Biochem Parasitol* 146:135–141

Trypanosoma cruzi

GÜNTER A. SCHAUB, PATRICK SCHEID

Erreger

Synonym(e)

Schizotrypanum cruzi (ursprüngliche Benennung durch Chagas)

Erregerspezies

Trypanosoma cruzi

Taxonomie

Stamm: Mastigophora; Ordnung: Kinetoplastida; Familie: Trypanosomatidae; Gattung: *Trypanosoma*; Art: *T. cruzi*

Historie

1909 entdeckte Dr. Carlos Chagas in Brasilien im Darm von Raubwanzen den Flagellaten *T. cruzi*, den Erreger der später nach ihm benannten Krankheit. Die zunächst postulierte Übertragung mit dem Speichel wurde später widerlegt. Die Chagas-Krankheit wurde in bis zu 9000 Jahre alten Mumien aus Chile/Peru nachgewiesen, bei denen auch ein Megacolon oder ein Megaösophagus vorlag.

Morphologie

Im Menschen vorkommende Formen:

- Trypomastigote im Blut: nicht teilungsfähig; typische C- oder S-Form; 15–20 µm langer und 2 µm breiter Flagellat mit großem Kinetoplasten am Hinterende.
- Amastigote in allen Zellen (außer Erythrocyten): teilungsfähig; runde/ovale Form, ca. 3 µm im Durchmesser.

Im Darmtrakt der Überträger (Raubwanze) vorkommende Formen:

- Teilungsfähige Epi-, A- und Sphäromastigote sowie nicht teilungsfähige infektiöse metazyklische Trypomastigote.

Genom

Das bereits sequenzierte Genom ist diploid, wobei die haploide Genomgröße des Referenzklons *T. cruzi* CL Brener 67 Mb beträgt. Das Parasitengenom enthält ca. 12.000 Gene.

Vermehrung

Lebenszyklus: Die im Wirtsblut zirkulierenden Trypomastigoten wandeln sich nach der Aufnahme beim Blutsaugen im Darm der Raubwanze in Epimastigote um, die sich ungeschlechtlich vermehren (sehr selten geschlechtliche Rekombination). Im Rektum des Überträgers erfolgt ein Formwandel zu metazyklischen Trypomastigoten, die mit dem Kot abgesetzt werden. Im Säugetierwirt dringen die Parasiten in Zellen ein oder werden von Immunzellen phagozytiert, wandeln sich darin zu Amastigoten um und vermehren sich, bis die Wirtszelle erschöpft ist. Nach der Umwandlung zu Blut-Trypomastigoten platzt die Wirtszelle, und die Parasiten werden mit dem Blut verbreitet und/oder dringen in neue Zellen ein.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Ein großer Teil der Infizierten (70–90 %) entwickelt keine klinischen Symptome, sondern bleibt subklinisch infiziert. In der akuten Phase beträgt die Mortalitätsrate ca. 5 %. Nach dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen im Alter von 20–50 Jahren sterben ca. 50 % der Patienten innerhalb von 2 Jahren.

Die klinische Ausprägung hängt von der Virulenz der sehr verschiedenen *T. cruzi*-Stämme ab, die aktuell molekularbiologisch in sechs Gruppen eingeteilt werden, TcI–VI, wobei die Virulenz innerhalb der einzelnen Gruppen sehr variiert. Als mögliche Virulenzfaktoren gelten Proteasen der Cruzipainfamilie und eine Untergruppe von Transsialidasen auf der Oberfläche der Parasiten. *T. cruzi* bildet in den verschiedenen Formen polymorphe Oberflächenglykoproteine, zeigt aber – im Gegensatz zu den afrikanischen Trypanosomen (▶ *T. brucei*) – keine Antigenvariation der Oberflächen-Glykoproteine.

Erkrankung

Chagas-Krankheit

Synonym(e)

Amerikanische Trypanosomiasis (incl. Infektionen mit *Trypanosoma rangeli*), Chagas-Mazza-Krankheit, Chagas-Kardiomyopathie, Mega-Krankheit.

Inkubationszeit

Nach 1–20 Tagen bildet sich am Eintrittsort ein lokaler ödematöser Entzündungsherd (Chagom).

Leitsymptome

Chagom, Kardiomyopathie, Megaösophagus, Megacolon, Lymphadenopathie, Lidödeme, Herzrhythmusstörungen, Dysphagie.

Symptome

Je nach Virulenz und Gewebetropismus der Parasiten sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten variiert der klinische Verlauf, bei dem die akute und die chronische Phase unterschieden werden. Eine Intermediärphase (Latenzperiode) ohne klinische Symptomatik kann 10–30 Jahre andauern.

Zu Beginn der akuten Phase (ca. 8 Wochen p. i.), von der Kinder unter 10 Jahren am häufigsten betroffen sind, bildet sich um den Eintrittsort (z. B. am Einstich des Überträgers) oft ein Chagom. Beim Absetzen des Raubwanzen-Kotes am Auge tritt ein charakteristisches einseitiges Ober- und Unterlidödem mit Konjunktivitis auf (Romaña-Zeichen). Makroskopische Entzündungszeichen können in den Meningen vorliegen. Weitere Symptome sind: Fieber, generalisierte Lymphadenopathie, stechnadelkopfgroße Exantheme auf Thorax und Abdomen; subkutane schmerzhafte Knoten (Lipochagome), Hepatosplenomegalie, Myokarditis mit Tachykardie, Meningoenzephalitis.

In der chronischen Phase entwickelt sich ein Krankheitsbild mit Beteiligung des Herzens und des Intestinaltrakts (Kardiomegalie, Megaösophagus und Megacolon). Kardiomyopathie, Arrhythmien, Kammerdilatation, verminderte Muskelkraft, Trikuspidalinsuffizienz, Embolien und im fortgeschrittenen Stadium häufig Erregungsleitungsstörungen sind weitere mögliche Symptome. Die Megaorganbildung durch chronische Dilatation muskulöser Hohlorgane (häufig Ösophagus und Kolon, selten Magen, Ureter und Harnblase) entsteht wahrscheinlich durch die Zerstörung vegetativer Ganglien und damit verbundener gestörter Innervation.

Pathophysiologie

In den Organen dominieren chronische Entzündungsprozesse und Fibrosen, im Gastrointestinaltrakt der Verlust von Neuronen sowie Entzündungen und Fibrosen und im Herzen Myokarditis, gefolgt von einer Kardiomyopathie. Bei der Pathogenese ist unklar, ob die Zerstörung der Zellen nur durch die intrazelluläre Entwicklung und/oder sekundäre Autoimmunmechanismen erfolgt.

Immunantwort

Die Chagas-Krankheit ist durch eine T-Zell-Immunantwort geprägt, die den Erreger allerdings nicht eliminieren kann. Gebundene Antikörper werden vom Parasiten sequestriert (Fabulation) oder abgestreift (Capping).

Differenzialdiagnose

Typhus, Grippe, viszerale Leishmaniose, Malaria, Brucellose, infektiöse Mononukleose.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blut, Gewebe.

Diagnostische Verfahren

Während der akuten Phase ist für 1–2 Wochen ein direkter Parasitennachweis im Blut mithilfe von Ausstrichpräparaten (Frischpräparate oder nach Giemsa-Färbung) oder „Dicken Tropfen“ möglich. In der chronischen Phase werden die Parasiten über die Mikro-

hämatokritmethode oder die Differenzialzentrifugation konzentriert. Bei immunsupprimierten Patienten oder dem Einsatz empfindlicher Nachweismethoden sind die Parasiten auch im chronischen Stadium nachweisbar. Die *In-vitro*-Kultivierung in Nährmedien oder die Xenodiagnose, d. h. das Verfüttern von Patientenblut an im Labor gezüchtete Raubwanzen und die Untersuchung der Insekten nach einer Vermehrungsphase der Parasiten, sind zeitaufwändig. Serologische Tests sind während der ersten Wochen der Infektion negativ. Indirekte Immunfluoreszenztests (IFT), indirekte Hämagglutinationstests (IHA), die Komplementbindungsreaktion, ein direkter Agglutinationstest und Enzymimmun- sowie Radioimmuligandentests zum spezifischen Nachweis von Antikörpern gegen *T. cruzi* werden eingesetzt, spezifische DNA-Sequenzen mithilfe der PCR nachgewiesen.

Befund / Interpretation

Negative Testergebnisse sind in den ersten Wochen nach Infektion möglich. Für die meisten Antigene besteht eine Kreuzreaktion mit Leishmanien sowie mit der nicht humanpathogenen Art *T. rangeli*, die ebenfalls von Raubwanzen auf den Menschen übertragen wird. In der Latenzphase ergibt die serologische Diagnostik positive Resultate, ohne dass eine Symptomatik vorliegt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Es stehen zwei Medikamente zur Verfügung, die beide v. a. in der akuten Phase wirken und starke Nebenwir-

kungen aufweisen: 1) Nifurtimox (Radanil[®]), Behandlungsdauer 60–120 Tage; Nebenwirkungen, die besonders bei längerer Therapiedauer auftreten, sind Anorexie, Gewichtsverlust, periphere Neuritis und Psychose. 2) Benznidazol (Rochagan[®]); Behandlungsdauer 30 Tage; Nebenwirkungen sind Polyneuropathien und Exantheme.

Resistenz

Einige *T. cruzi*-Stämme weisen Resistenzen gegen Nifurtimox und Benznidazol auf. Insektizid-Resistenzen der Überträgerwanzen sind selten.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Chagas-Krankheit ist in Lateinamerika vom Süden Argentiniens bis Mexiko endemisch; im Süden der USA sind häufig Hunde, aber kaum Menschen infiziert. Die WHO bzw. PAHO gehen in den letzten Schätzungen (2006/08) von 8 bzw. 12 Millionen infizierten Menschen aus. Die jährliche Anzahl der Neuinfektionen wird auf 40.000, die der Todesfälle auf ca. 12.500 geschätzt. 28 Millionen Menschen leben in Risikogebieten. Meist sind Kinder betroffen. Während die Krankheit ursprünglich eher eine Rolle in ländlichen Gebieten spielte, muss aufgrund der Migrationsbewegungen in die Städte in den betroffenen Ländern nahezu überall in Lateinamerika mit der Infektion gerechnet werden (► Abb. 1).

Wirtsbereich / Reservoir

Mensch, zahlreiche Haus- und Wildtiere, z. B. Hund,



■ Abb. 1. Verbreitung der Chagas-Krankheit (Quelle: WHO 1989)

Katze, Opossum, Affe, Gürteltier, Fledermaus, Beutelratte und andere Nager (Zoonose).

Risikogruppen

Besonders gefährdet ist die ländliche Bevölkerung Süd- und Mittelamerikas, da die Hütten mit Lehm/Adobe-Wänden und Palmwedel-Dächern den nachtaktiven Überträgern ideale Unterschlupfmöglichkeiten bieten. Empfänger von Blut- und Organtransplantaten sind auch gefährdet, ebenfalls z. B. NGO-Angehörige, die lange Zeit in ländlichen Endemiegebieten verbringen. Touristen sind äußerst selten betroffen. Eine HIV-Infektion reaktiviert bei *T. cruzi*-infizierten Patienten die Trypanosomiasis. Laborpersonal ist beim Umgang mit dem Blut infizierter Personen gefährdet, da die Blut-Trypomastigoten infektiös sind.

Transmission / Vektoren

Für die Übertragung auf den Menschen sind die Qualität der menschlichen Behausungen und die Überträger-Art von entscheidender Bedeutung. Überträger von *T. cruzi* sind Raubwanzen (Familie Reduviidae, Unterfamilie Triatominae), die auch als „barbeiros“, „vinchucas“ oder „kissing bugs“ bezeichnet werden, da die Menschen nachts oft im Gesicht gestochen werden. Wenn eine Raubwanze Blut saugt, erfolgt die Kotabgabe in der Nähe der Einstichstelle. Über die Schleimhäute oder durch Einkratzen in die Wunde gelangen die Trypomastigoten in den Wirt. Bisher konnten alle Triatominenarten experimentell mit *T. cruzi* infiziert werden. Sylvatische Triatominen-Arten infizieren meistens Wildtiere und nur gelegentlich den Menschen, peridomestisch lebende Arten v. a. Haustiere und an den Menschen adaptierte Tiere, wie z. B. Opossum und Nager. Bei den ca. 130 Triatominen-Arten geht das größte Risiko von wenigen domestischen Arten aus, die häufig am Menschen Blut saugen, v. a. *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* und *Panstrongylus megistus*.

Die kongenitale Übertragung erfolgt transplazentar oder durch Aufnahme von Amnionflüssigkeit bei 2 % der Neugeborenen infizierter Mütter (vertikale Transmission).

Aufgrund der ausgeprägten Migration der Landbevölkerung in städtische Bereiche zwischen 1970 und 1990 waren Bluttransfusionen ein Hauptübertragungsweg. Auch die Übertragung durch Organtransplantation ist erfolgt. Ab 2005 traten häufiger orale Infektionen auf, wenn bei der Zubereitung von Zuckerrohrsaft Überträger mit zerquetscht wurden. Laborinfektionen durch infiziertes Blut über Nadeln, Hautläsionen oder über die Konjunktiven durch Spritzer sind selten.

Prävention / Impfstoffe

Bisher sind weder eine medikamentöse Prophylaxe noch eine Impfung möglich. Immunpathologische Prozesse bei der klinischen Manifestation der Chagas-Krankheit erschweren die Entwicklung einer Vakzine.

Die wichtigsten Präventionsmaßnahmen sind die Reduzierung der Überträger und die Verbesserung der Wohn- und Lebensbedingungen sowie die Aufklärung der Bevölkerung.

Die 1991 von sechs südamerikanischen Staaten gegründete Southern Cone Initiative zur Eliminierung der Chagas-Krankheit konzentriert sich auf das gezielte Screening von Blutspendern und die Eliminierung des Hauptüberträgers *Triatoma infestans* durch Insektizide. 1999 deklarierten sich Uruguay, Chile und große Teile Brasiliens als übertragungsfrei, wobei sich dies nur auf die eine Überträgerart bezieht. Persönliche Schutzmaßnahmen wie Expositionsprophylaxe, der Gebrauch von (imprägnierten) Moskitonetzen und Repellentien reduzieren das Übertragungsrisiko. Touristen in Hotels mit höheren Standards sind wenig gefährdet.

Ausbruchsmangement

Die Verbesserung der Wohnbedingungen für die ländliche Bevölkerung sowie die Bekämpfung der Überträger mit Insektiziden (Pyrethroiden) sind auch im Falle eines Ausbruchs die einzigen wirksamen Maßnahmen. Insbesondere das rasche Eingreifen der Behörden ist gefordert. Der Einsatz von *Beauveria bassiana* oder die Transfektion von Symbionten der Triatominen erscheinen generell vielversprechend, sind im Rahmen eines Ausbruchsmangements jedoch zu zeitaufwändig.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach dem IfSG besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Als fachlich qualifiziert anzusehen sind parasitologische und tropenmedizinische Institutionen z. B.

- Ruhr-Universität Bochum, AG Parasitologie/Zoologie, Universitätsstr. 150, 44780 Bochum

Web-Adressen

- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov>
- Zum Genom: <http://cruzi.unsam.edu.ar>

Schlüsselliteratur

1. Garcia LS (2001) Diagnostic Medical Parasitology, 4th edn. ASM Press, Washington
2. Mehlhorn H (2007) Encyclopedia of Parasitology, 3rd edn. Springer-Verlag, Berlin

Trypanosomenschanker

- ▶ Trypanosoma brucei

Trypanosomiasis, afrikanische

- ▶ Trypanosoma brucei

Trypanosomiasis, amerikanische

- ▶ *Trypanosoma cruzi*

Tsutsugamushi-Fieber (*Orientia tsutsugamushi*)

- ▶ Rickettsien

TT-Virus

- ▶ Torque Teno Virus

Tuberkulose

- ▶ Tuberkulosebakterien

Tuberkulosebakterien

SABINE RÜSCH-GERDES, DORIS HILLEMANN

Erreger

Synonym(e)

TB-Bakterien.

Erregerspezies

Mycobacterium tuberculosis, *M. africanum*, *M. bovis* mit den beiden Subspezies *bovis* und *caprae* und dem Impfstamm BCG sowie *M. microti*, *M. pinnipedii* und „*M. canetti*“ werden zum *M. tuberculosis*-Komplex (MTBK) zusammengefasst.

Taxonomie

Familie: Mycobacteriaceae; Gattung (Genus): *Mycobacterium*

Historie

Die Tuberkulose begleitet den Menschen schon seit vielen tausend Jahren, wie man an Röntgenbildern von Knochenfunden oder am Nachweis von Tuberkulose-DNA in ägyptischen Mumien erkennen kann. Bereits um 460 v. Chr. beschrieb Hippokrates die Phthisis (griech. = Schwund) mit ihren Hauptsymptomen als eine weitverbreitete fast immer tödliche Krankheit. Schönlein wählte 1837 für die Schwindsucht aufgrund histologischer Veränderungen der Lunge (Tuberkel) den Terminus Tuberkulose. 1882 wurde der Tuberkelbazillus durch Robert Koch entdeckt und der Artnamen *M. tuberculosis* durch Lehmann und Neumann 1896 eingeführt. Für die Rindertuberkulose wurde der Name *M. bovis* erst 1970 von Karlson und Lessel vorgeschlagen. 1908 gelang es Calmette und Guérin, einen Stamm von *M. bovis* durch

Passagen in Kulturmedium zu attenuieren. Dieser Stamm wurde weltweit als Impfstamm eingesetzt und den Entwicklern zu Ehren BCG (Bacille Calmette-Guérin) genannt.

Morphologie

Tuberkulosebakterien sind aerobe, gerade bis leicht gekrümmte, unverzweigte Stäbchen von 0,2–0,6 × 1,0–10 µm Größe. Sie sind unbeweglich und bilden keine Sporen, Endosporen oder Kapseln. Sie werden als grampositiv bezeichnet, obwohl sie nicht intensiv anfärbt werden können. Charakteristisch ist ihre „Säurefestigkeit“, d. h. einmal aufgenommener Farbstoff wird auch durch Säure-Alkohol-Behandlung nicht wieder abgegeben. Auf festem Löwenstein-Jensen Medium zeigt *M. tuberculosis* ein charakteristisches Wachstum (trocken, rau); die Kolonien sind farblos bis eierschalfarben.

Genom

Das *M. tuberculosis*-Genom ist 4,4 Mb (Mb = Megabasen) groß und wurde 1998 vollständig sequenziert. Berechnungen zufolge enthält das Genom 3.924 kodierende Proteinsequenzen und hat einen relativ hohen GC-Gehalt von 65,6 %. Auch Genome anderer Mitglieder des *M. tuberculosis*-Komplexes wurden sequenziert. Alle wiesen hohe Ähnlichkeiten untereinander auf.

Vermehrung

Tuberkulosebakterien haben eine Generationszeit von 16–20 Stunden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

In der Regel gelangen Tuberkulosebakterien mit der Atemluft in die Lunge, wo sie von Alveolarmakrophagen aufgenommen werden. Aufgenommene Bakterien können in Phagosom des Makrophagen abgebaut werden oder dort persistieren, indem sie die Fusion von Phago- und Lysosom verhindern.

Erkrankung

Tuberkulose

Synonym(e)

Schwindsucht, Morbus Koch, TBC, Tbc.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt Wochen bis Jahre, allerdings ist die Erkrankung innerhalb der ersten 2 Jahre nach Infektion am wahrscheinlichsten. Der Zeitraum zwischen einer Erstinfektion und einer positiven Tuberkulinreaktion beträgt 4–12 Wochen. Hierbei kann nicht zwischen einer latenten Infektion (= inaktive Tuberkulose) und der aktiven Tuberkulose unterschieden werden. Der Zeitraum zwischen Infektion und Reaktivierung kann mehrere Jahrzehnte betragen.

Leitsymptome

Wenig charakteristische Symptomatik: Mögliche allgemeine Symptome für eine tuberkulöse Erkrankung sind Gewichtsabnahme, Inappetenz, Nachtschweiß, subfebrile Temperaturen, allgemeine Abgeschlagenheit und Konzentrationsschwäche. Respiratorische Beschwerden sind andauernder Husten, Auswurf (selten Hämoptysis), Thoraxschmerzen oder Atemnot.

Symptome

Wenig charakteristische Symptome der Primärtuberkulose der Lunge (Primärkomplex): Persistierende Respirationstrakterkrankungen (Husten), Inappetenz, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, subfebrile Temperaturen, allgemeine Abgeschlagenheit, Hämoptysis (selten).

Postprimäre Tuberkulose (sekundäre Tuberkulose): Dem Primärkomplex unmittelbar folgend oder später nach Wiederaufleben alter Herde aufgrund einer Abwehrschwäche z. B. wegen hohen Alters, Kortisontherapie, Diabetes mellitus, Alkoholismus, AIDS oder Tumoren. Auch die postprimäre Tuberkulose verläuft anfangs häufig symptomarm: Leistungsabfall, Gewichtsverlust, subfebrile Temperaturen, Nachtschweiß und chronischer Husten mit zunehmendem Auswurf. Die Hauptkomplikationen sind die Miliartuberkulose und die tuberkulöse Meningitis.

Die **extrapulmonalen Organtuberkulosen** zeigen jeweils organbezogene Symptome; auch hierbei gibt es, ebenso wie bei der Lungentuberkulose keine spezifischen klinischen Symptome.

Die **Miliartuberkulose** imponiert klinisch durch eine schwere Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, Fieber, Inappetenz, Gewichtsverlust und Husten.

Pathophysiologie

Die primäre immunologische Auseinandersetzung mit Mykobakterien findet fast ausschließlich in den Alveolarmakrophagen und im lymphatischen Gewebe der Lunge statt. Bei den meisten Infizierten bleibt die Tuberkulose auf die Primärkomplexläsionen beschränkt und verläuft selten progredient.

Der progrediente Verlauf kann postprimär oder als Reaktivierung unbehandelter Primärherde erfolgen und führt meist zum klinischen Bild der Lungen-Tuberkulose. Er kann bei verminderter Immunkompetenz jederzeit vorkommen. Auch andere Organe können durch eine lymphogene und/oder hämatogene Streuung betroffen sein.

Das histomorphologische Korrelat der Tuberkulose ist das Granulom, ein um den anfänglichen Infektionsherd gebildetes wenige Millimeter umfassendes Knötchen: Um einen zentralen Entzündungsherd mit (käsigem) Nekrosen formieren sich Makrophagen, so genannte Epitheloidzellen, Langhans-Riesenzellen und Lymphozyten. In den Granulomen wird einerseits das Wachstum der Mykobakterien gehemmt und der Infektionsherd abgegrenzt, andererseits kommt es hier-

bei jedoch zur Verdrängung von gesundem Gewebe und zur irreversiblen Schädigung von Organfunktionen.

Die beim progredienten Verlauf entstehenden Granulome sind in der Regel größer als bei einer Primärtuberkulose. Es können durch verkäsende Nekrosen so genannte Kavernen entstehen.

Immunantwort

Tuberkulosebakterien haben die Fähigkeit, innerhalb ihrer Wirtszellen zu überleben, wobei Alveolarmakrophagen die wichtigsten Zielzellen darstellen. Nach Phagozytose der Bakterien durch die Alveolarmakrophagen werden Chemokine sezerniert, die die Rekrutierung von Immunzellen induzieren. Das Zusammenspiel von Alveolarmakrophagen und Immunzellen limitiert die Vermehrung der Erreger, bis antigenspezifische T-Lymphozyten an den Ort der Infektion rekrutiert werden.

Die schützende Immunantwort gegen Tuberkulosebakterien schließt verschiedene Zellpopulationen ein, darunter MHC-Klasse-I- und CD1-restringierte $\alpha\beta$ und $\gamma\delta$ T-Zellen. Die wichtigste Funktion dieser Zellen ist die Aktivierung antibakterieller Effektormechanismen durch Freisetzung von Interferon γ .

Differenzialdiagnose

Die Lungentuberkulose muss vor allem von einer Sarkoidose (Morbus Boeck), Tumoren der Lunge oder anderen granulomatösen Erkrankungen abgegrenzt werden. Differenzialdiagnostisch ist sowohl bei Lungenerkrankungen wie auch dem Befall anderer Organe ebenso an Erkrankungen durch andere bakterielle Erreger, Viren und auch Pilze zu denken.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Die am häufigsten verwendeten Materialien für den kulturellen Nachweis von Mykobakterien sind respiratorische Proben wie Sputum, Bronchialsekret oder bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit. Es können aber auch andere Proben untersucht werden wie beispielsweise Magennüchternsekret oder Magenspülflüssigkeit, Biopsiematerial (z. B. von Lymphknoten, transbronchiale Biopsien), Punktate (z. B. Pleuraerguss, Liquor, Perikarderguss), Urin, Blut und Knochenmark. Im Vergleich zu Biopsien und Punktaten sind Abstrichtupfer weniger geeignet. Blut und Knochenmark als Probenmaterial sind nur bei immunsupprimierten Patienten sinnvoll.

Für den molekularbiologischen Nachweis durch Nucleinsäureamplifikation (NAT) können alle Materialien mit Ausnahme von Blut und Knochenmark eingesetzt werden.

Bei noch nicht gesicherter Diagnose und wenn die Lokalisation dies ermöglicht, sollten mindestens zwei bis drei Proben an drei verschiedenen Tagen entnommen werden. Nach gesicherter Diagnose sind Kontrollen

unter Therapie im Abstand von 2–4 Wochen sinnvoll. Wenn das entnommene Material nicht innerhalb von 24 Stunden ins Untersuchungslabor geschickt wird, sollten die Proben bei 2–8 °C aufbewahrt werden. Zum Transport der Proben eignen sich 30 ml oder 50 ml Schraubdeckelgefäße.

Diagnostische Verfahren

Immunologische Tests: Zum Nachweis einer Infektion durch einen Erreger aus dem *M. tuberculosis*-Komplex kann der Tuberkulinhauttest nach der Mendel-Mantoux-Methode eingesetzt werden. Neuere immunologische Verfahren, die die Interferon- γ -Produktion von tuberkulosebakterienspezifischen T-Zellen nachweisen (Interferon- γ Release Assays, IGRAs), ermöglichen die Diagnose einer latenten oder aktiven Tuberkulose mit hohen Sensitivitäten und Spezifitäten. Da die Antigene, die für die IGRAs verwendet werden, nicht im BCG-Impfstamm und den meisten nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) vorkommen, werden diese Tests nicht durch eine vorherige BCG-Impfung und die meisten anderen Mykobakteriosen beeinflusst.

Röntgendiagnostik: Eine Thorax-Röntgen-Untersuchung in zwei Ebenen ist zum Ausschluss oder Beweis einer pulmonalen Manifestation durchzuführen. In Zweifelsfällen ermöglicht eine Computertomografie des Thorax eine bessere Charakterisierung pathologischer Befunde. CT- und NMR-Untersuchungen stellen hervorragende bildgebende Verfahren bei der Erfassung extrapulmonaler Tuberkulosemanifestationen dar.

Bakteriologische Diagnostik: Die mikroskopische Untersuchung erlaubt nur den Nachweis säurefester Stäbchen im Untersuchungsmaterial (nach Ziehl-Neelsen-Färbung oder mittels Fluoreszenzmikroskopie nach Auramin-Färbung), nicht aber den spezifischen Nachweis von Tuberkulosebakterien. Der Goldstandard hierfür ist die kulturelle Isolierung der Keime mittels Flüssig- und Festmedien und deren anschließende Identifizierung mit molekularbiologischen Methoden. Für Festmedien werden Anzuchtzeiten von in der Regel 3–4 Wochen benötigt, für Flüssigmedien 1–2 Wochen.

Spezielle *In-vitro*-Amplifikationstechniken von Nukleinsäuresequenzen (NAT) können auch ohne Kultivierung direkt aus dem Untersuchungsmaterial angewendet werden, allerdings beträgt die Sensitivität bei mikroskopisch negativen Proben nur 80–90 % im Vergleich zu kulturellen Methoden.

Befund / Interpretation

Bewertung des Mendel-Mantoux Testes: Eine Induration von ≥ 6 mm wird bei nicht BCG-Geimpften als positiv bewertet. Ein negatives Testergebnis schließt eine Tuberkulose allerdings nicht sicher aus und die Kreuzreaktion nach vorausgegangener BCG-Impfung

oder anderen mykobakteriellen Infektionen muss beachtet werden.

Bewertung mikroskopischer Präparate: Unabhängig von der angewandten Methode sollten je Präparat abhängig von der Keimzahl mindestens 20–100 Gesichtsfelder (bei negativen Präparaten) untersucht werden. Bei diagnostisch noch unklaren Proben mit 1–3 säurefesten Stäbchen im gesamten Präparat sollten in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt Kontrollen durch erneute mikroskopische Untersuchungen und/oder NAT für Tuberkulosebakterien durchgeführt werden.

Bewertung von Kulturen: Kulturen, die nach der Bebrütungszeit von 6–8 Wochen kein Wachstum von Mykobakterien zeigen, werden als negativ beurteilt. Wird ein kulturelles Wachstum in Flüssig- oder auf Festmedien festgestellt, muss nach Anfertigung eines mikroskopischen Präparates sichergestellt werden, dass es sich um säurefeste Stäbchen handelt. Vor Befunderstellung muss eine Differenzierung zwischen Tuberkulosebakterien und NTM vorgenommen werden. Bei einer gesicherten Erstisolierung von Tuberkulosebakterien muss eine Resistenztestung folgen.

Bewertung von NAT-Ergebnissen: Molekularbiologische Methoden zum Direktnachweis von Tuberkulosebakterien basieren auf verschiedenen Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren. Ein negatives Ergebnis bei mikroskopisch negativen Materialien schließt aufgrund der Sensitivität von 80–90 % eine Tuberkulose nicht aus. Die Spezifität der NAT-Tests soll 95–99 % erreichen. Positive Befunde sollten daher stets diskutiert und gegebenenfalls durch Mehrfachuntersuchungen bestätigt werden. Wichtig für jeden Test ist eine parallel durchgeführte Inhibitionskontrolle, um falsch-negative Resultate durch Inhibitoren im Untersuchungsmaterial auszuschließen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Als Standardtherapie bei einer Tuberkuloseerkrankung gilt eine 6-monatige Kombinationstherapie, wobei für die Initialphase der ersten beiden Monate eine Vierfachtherapie mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol, für die Kontinuitätsphase von weiteren 4 Monaten eine Zweifachkombination aus Isoniazid und Rifampicin empfohlen wird. Die zur Durchführung dieser Antibiotikatherapie nötigen Informationen sind in den „Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose“ des DZK (2001) beschrieben. Eine Verlängerung dieser Phase kann bei einigen Sonderformen wie beispielsweise einer Meningitis nötig sein. Ursachen für Komplikationen der Tuberkulosetherapie können resistente Erreger, Medikamentenunverträglichkeit, Kontraindikationen, Begleiterkrankungen oder mangelnde Compliance sein.

Resistenz

Bei Vorliegen von mehrfach- oder multiresistenter Tu-

berkulose (Mehrfachresistenz der Erreger bedeutet: resistent gegen mehr als ein Erstrangmedikament, Multiresistenz: resistent mindestens gegen Isoniazid und Rifampicin) muss die Therapie dem entsprechenden Resistenzprofil angepasst werden. Da für die Therapie weniger effektive, aber mit höheren Nebenwirkungen assoziierte Zweitrangmedikamente eingesetzt werden müssen, ist sie komplizierter, langwieriger und auch teurer. Die Therapie dauert mindestens 18–24 Monate und sollte unter Überwachung in speziellen Zentren durchgeführt werden. Als XDR (eXtensively Drug Resistant) werden *M. tuberculosis*-Stämme klassifiziert, die neben der Multiresistenz auch Resistenz gegen Fluorchinolone und eines der injizierbaren Medikamente (z. B. Amikacin, Capreomycin, Kanamycin) aufweisen. Diese Stämme sind sehr schwer therapierbar.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Tuberkulose ist auch heute noch eine bedrohliche Infektionserkrankung, an der im Jahr 2008 weltweit über 9 Millionen Menschen erkrankten und etwa 1,8 Millionen Menschen starben. Die Verteilung der Tuberkulose zeigt weltweit deutlich einen Schwerpunkt in großen Regionen Asiens und im südlichen Afrika (85 % der neuen Tuberkulose-Fälle). Allein in Indien werden jährlich etwa 2,0 Millionen neue Tuberkulose-Fälle registriert (Inzidenz 2008: 168/100.000 Einwohner); China verzeichnet 1,3 Millionen Neuerkrankun-

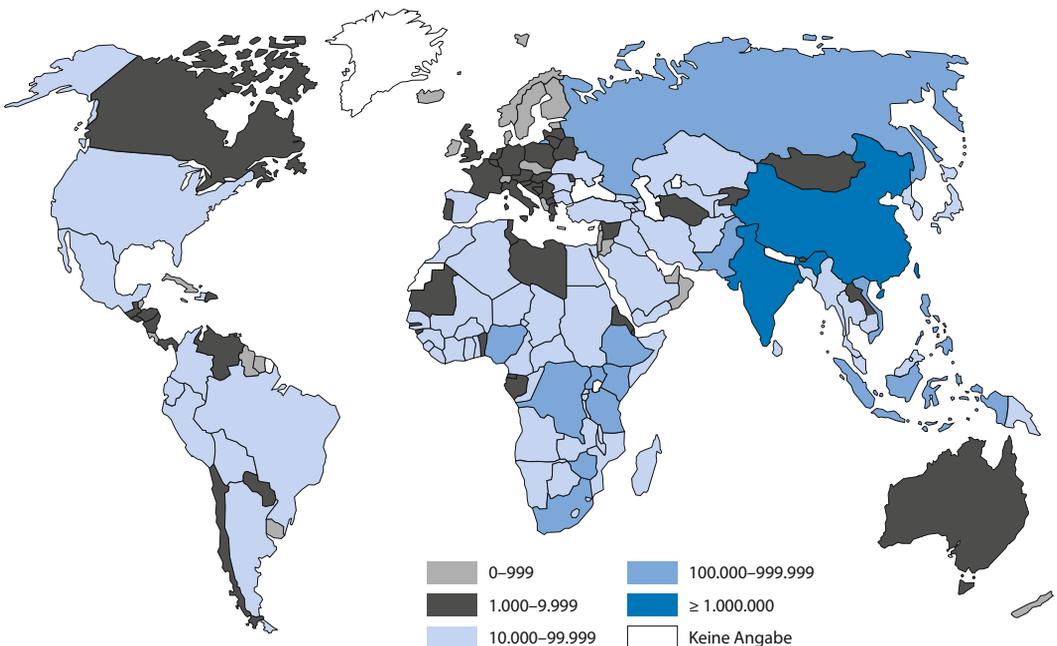
gen. Die weltweit höchsten Inzidenzen werden im südlichen Afrika notiert, hohe Koinfektionsraten mit dem HIV-Virus stellen hier eine besonders problematische Situation dar (► Abb. 1 und Abb. 2).

In Europa, wo vor ca. 2 Jahrzehnten die Tuberkulose als besiegt angesehen wurde, erkrankten heute mehr Menschen an Tuberkulose als noch vor 20 Jahren. Vor allem in den neuen unabhängigen Staaten der ehemaligen Sowjetunion haben sich die Tuberkulose-Raten verdoppelt zu einer mittleren Inzidenz von inzwischen 110 pro 100.000 Einwohner (EuroTB). Betroffen sind dort vorwiegend junge Männer und Gefangene. Die Ursachen dafür liegen in sozialen und ökonomischen Verschlechterungen durch z. B. Krieg oder zivile Unruhen. In den Ländern Zentral- oder Westeuropas sind die Inzidenzraten deutlich niedriger (mittlere Werte Balkan: 28; EU und Westeuropa: 17). Es erkranken in diesen Ländern vor allem ältere Menschen und Immigranten.

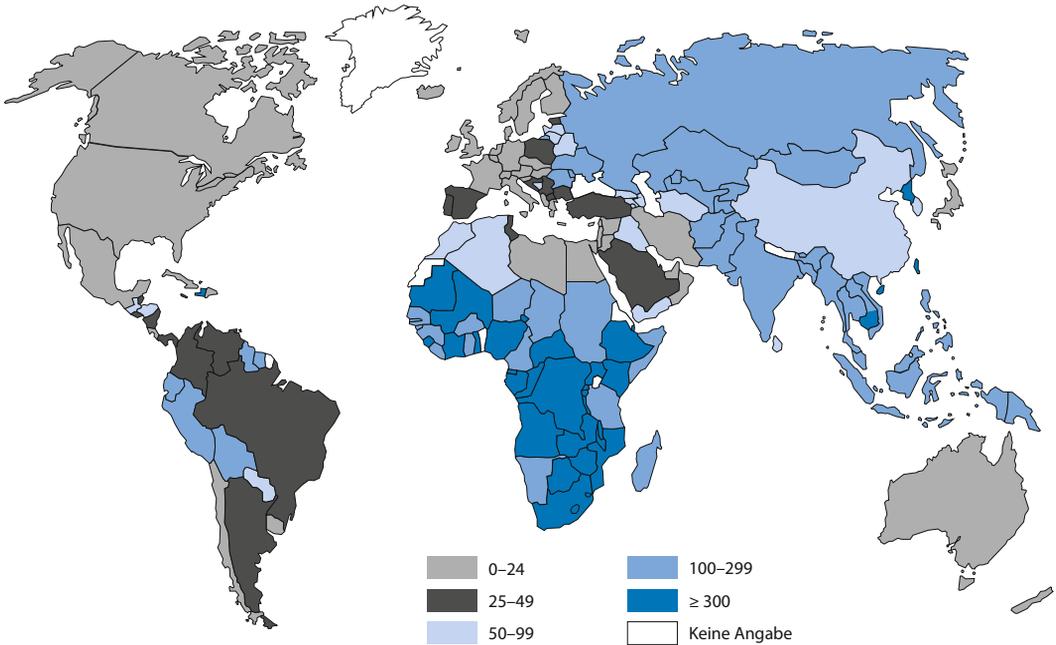
In Deutschland ist die Inzidenz der Tuberkulose seit vielen Jahren rückläufig, es erkrankten im Jahr 2008 4.543 Menschen (Vorjahr: 4.998) neu an Tuberkulose, dies entspricht einer Inzidenz von 5,5 pro 100.000 Einwohner (Vorjahr: 6,1) (► Abb. 3).

Wirtsbereich / Reservoir

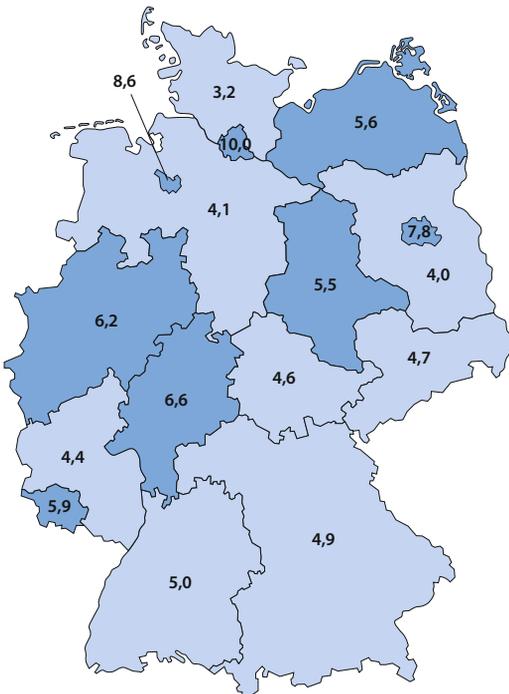
Reservoir von *M. tuberculosis* und *M. africanum* ist der infizierte und erkrankte Mensch. *M. tuberculosis* ist weltweit der am weitesten verbreitete Erreger der Tuberkulose und kann in allen Regionen, auch in Afrika,



▣ **Abb. 1.** TB-Inzidenzen weltweit 2007. Geografische Verteilung der Neuerkrankungen an TB pro 100.000 Einwohner; Länder mit den höchsten Inzidenzen sind vor allem in Afrika im Raum südlich der Sahara zu verzeichnen (Quelle: WHO global report 2009; http://www.who.int/tb/publications/global_report/en)



■ **Abb. 2.** Geografische Verbreitung der TB im Jahr 2007. Länder mit den meisten Neuerkrankungen an TB sind China und Indien (oben); Länder mit den höchsten Inzidenzen (Fälle pro 100.000 Einwohner) sind vor allem in Afrika im Raum südlich der Sahara zu verzeichnen (Quelle: WHO global report 2009; http://www.who.int/tb/publications/global_report/en)



■ **Abb. 3.** Tuberkulose-Inzidenzen (2009) pro 100.000 Einwohner nach Bundesländern (n = 4.441) (Quelle: Robert-Koch-Institut)

gefunden werden, wohingegen *M africanum* hauptsächlich in Afrika verbreitet ist. Der Wirtsbereich der anderen Mitglieder des MTBC unterscheidet sich: So ist für *M bovis* ein breites Spektrum von Wild- und Haustieren das natürliche Reservoir. *M microti* wurde primär bei kleinen Nagern wie z. B. Wühlmäusen beschrieben. Infektionen bei Menschen sind inzwischen jedoch auch gesichert. *M pinnipedii* wurde in Seehunden gefunden, „*M canetti*“ wurde bislang nur bei Patienten in einer begrenzten Region in Afrika nachgewiesen.

Risikogruppen

Prinzipiell kann die Tuberkulose alle Personengruppen weltweit betreffen. Risikogruppen sind allerdings u. a. Personen aus Hochprävalenzländern, Personen mit engem Kontakt zu Patienten mit Tuberkulose, HIV-Infizierte, Drogen- und Alkoholabhängige sowie Obdachlose. Die demografische Verteilung der Tuberkulose in Deutschland zeigt einen Häufigkeitssipfel in der Altersgruppe der 25- bis 29-Jährigen und einen zweiten in der Gruppe der über 69-Jährigen. Die Tuberkulose im Alter betrifft hauptsächlich die deutsche Bevölkerung, die der jüngeren Personen eher Ausländer. Grund für diesen Unterschied ist, dass diese Personen aus Ländern mit hoher Tuberkulose-Infektionsprävalenz stammen. Die Gesamtinzidenz bei männlichen Erkrankten ist ca. 1,5-mal so hoch wie bei weiblichen Erkrankungsfällen.

Transmission / Vektoren

Die Infektionsquelle der Tuberkulose ist der bereits erkrankte Mensch oder das erkrankte Tier. Die Infektion mit Tuberkulose erfolgt typischerweise in geschlossenen Räumen durch die Einatmung von bakterienhaltigen Tröpfchenkernen, die durch Husten, Lachen oder Sprechen in die Raumluft gelangen und dort über Stunden schweben können.

Prävention / Impfstoffe

Die einzige bisher verwendete Schutzimpfung, basierend auf einem attenuierten *M.-bovis*-Stamm (BCG, Bacillus Calmette-Guérin, benannt nach den Entwicklern S. Calmette und C. Guérin, wurde mehr als 3-milliardenfach verwendet und ist auch heute noch im Gebrauch. Da die Impfung jedoch ausschließlich gegen die meningeale Form der Tuberkulose bei Kindern wirksam ist und nicht bei der adulten pulmonalen Tuberkulose, wird sie seit 1998 von der ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut in Deutschland nicht mehr empfohlen.

Ausbruchmanagement

Eine aktive Fallsuche ist die Voraussetzung für die Reduzierung der Erkrankungshäufigkeit an Tuberkulose. Das Screening mittels Röntgenreihenuntersuchung hat sich als nicht mehr effizient erwiesen. Heute wird die gezielte Umgebungsuntersuchung durchgeführt. Bei Kontaktpersonen von Tuberkuloseerkrankten oder bei so genannten Ausbrüchen (mehr als 2 Erkrankungen mit epidemiologisch gesichertem Zusammenhang) koordiniert das Gesundheitsamt eine Ausbruchsuntersuchung. Darüber hinaus wird eine aktive Fallsuche bei Personen aus Ländern mit hoher Tuberkulose-Prävalenz (Asylsuchende, Flüchtlinge, Aussiedler, Migranten etc.) und Personengruppen mit erhöhtem Infektionsrisiko, z. B. HIV-positiven Patienten durchgeführt.

Meldepflicht

Bereits der Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum ist nach Infektionsschutzgesetz (§ 7 IfSG) durch das Labor meldepflichtig. Der kulturelle Nachweis von Tuberkulose-Bakterien, mit Ausnahme von BCG, und das nachfolgende Ergebnis der Resistenzbestimmung sind ebenfalls an das zuständige Gesundheitsamt zu melden. Weiterhin muss der behandelnde Arzt (§ 6 Abs. 1) die Erkrankung sowie den Tod an einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose melden, auch wenn ein bakteriologischer Nachweis nicht vorliegt. Hierzu werden neben den persönlichen Daten des Patienten, das Geburtsland und die Staatsangehörigkeit angegeben.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien am Forschungszentrum Borstel in 23845 Borstel, Parkallee 18,

Tel.: 0049/(0)4537/188-211, Fax: 0049/(0)4537/188-311, E-Mail: srueschg@fz-borstel.de

Web-Adressen

- http://www.rki.de/cln_011/nn_225576/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/tuberkulose.html
- http://www.iaatld.org/full_text/en/frameset/frameset.phtml
- www.eurotb.org/eurotb.htm
- <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>
- http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html
- www.cdc.gov/niosh/topics/tb/

Schlüsselliteratur

1. Global tuberculosis control – epidemiology, strategy, financing, WHO Report 2009 WHO/HTM/TB/2009.411
2. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/update/tbu_9.pdf
3. Hauer B, Rohde D, Lodenkemper R (2005) Tuberkulose. In: Der Pneumologie 4, pp 291–306
4. Kaufmann SHE (2006) Envisioning future strategies for vaccination against tuberculosis. Nature Reviews Immunology 6:699–704
5. Magdorf K et al. (2006) Tuberkulose. In: Leitlinien Pädiatrie. München. ISBN 3-437-22060-8
6. Robert-Koch-Institut Tuberkulose – Merkblatt für Ärzte http://www.rki.de/cln_049/nn_274324/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Mbl__Tuberkulose.html
7. Schaberg T, Forßbohm M, Hauer B et al. (2001) Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Pneumologie 55:494–511
8. Schaberg T et al. (2004) Latente tuberkulöse Infektion: Empfehlungen zur präventiven Therapie bei Erwachsenen in Deutschland. Pneumologie 58:255–270

Tucunduba-Virus

- ▶ Bunyaviren

Tularämie

- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte
- ▶ *Francisella tularensis*

Tula-Virus

- ▶ Hantaviren

Tunga penetrans

PATRICK SCHEID

Erreger**Synonym(e)**

Sarcosylla penetrans, *Rhynchoprion reptans* (Illiger)

1805), Sandfloh, Jigger, sandflea, bicho de pe, nugua, pico, moukardam und viele andere regional verwendete Synonyme.

Erregerspezies

Tunga penetrans; gelegentlich wurde beim Menschen auch *T. trimamillata* nachgewiesen.

Taxonomie

Klasse: Insecta; Ordnung: Siphonaptera; Familie: Tungidae; Gattung: *Tunga*; Art: *Tunga penetrans*

Historie

Sandflöhe waren ursprünglich in Süd- und Mittelamerika beheimatet und befielen dort primär Schweine. Von dort wurden sie nach Afrika verschleppt. Oviedo et al. beobachteten im 16. Jahrhundert in der Neuen Welt den Sandfloh und die Läsionen, die er hervorruft. Bereits 1556 erfolgte die Erwähnung durch Hans Staden von Homberg zu Hessen. Die Namensgebung erfolgte 1758 durch Linné. Militärmedizinische Relevanz erlangte *Tunga penetrans* zur Zeit der spanischen Konquistadoren, als zahlreiche Soldaten durch Sandflohbefall nicht einsatzfähig waren.

Morphologie

Die Männchen sind sehr klein und frei lebend. Die Weibchen sind (ungesogen) ca. 1 mm groß und ähneln im Habitus anderen Floharten (► Ektoparasiten, sonstige), haben jedoch weniger stark entwickelte Sprungbeine.

Vermehrung

Die befruchteten Weibchen dringen in die epidermalen Schichten des Wirtes ein. Das Hinterende hat mit der Hautoberfläche Kontakt. Unter der Reifung der Eier erfolgt innerhalb von 7–14 Tagen eine Größenzunahme des Weibchens bis zu fast 1 cm (Erbsengröße). Die Eier werden nach außen abgegeben; das Weibchen stirbt in der Folge ab. Aus den Eiern entwickeln sich im Erdboden über zwei Larvenstadien die Puppen und die Imagines (holometabole Entwicklung).

Erkrankung

Tungiasis

Synonym(e)

Tungose.

Inkubationszeit

Erst wenn die Sandflohweibchen einen Durchmesser von ca. 3 mm erreicht haben, macht sich der Befall durch ausgeprägten Juckreiz bemerkbar. Beschwerden treten nach wenigen Tagen auf und dauern etwa drei bis vier Wochen an.

Leitsymptome

Hyperkeratotische, schmerzende und/oder juckende

Läsion, meist an der Fußsohle nach Aufenthalt in einem Endemiegebiet.

Symptome

Allgemein: Die Läsionen sind oft schmerzhaft und jucken stark. Gelegentlich kommt es zu Hautulzerationen, Pusteln und furunkuloiden Abszessen. Es entstehen eitrige Entzündungen und Lymphangitis. Manipulationen an den Eindringstellen können zu Sekundärinfektionen führen (z. B. Tetanus und Gasbrand). Subjektiv wird von den Betroffenen ein Fremdkörpergefühl angegeben.

Fünf Stadien werden unterschieden:

- Stadium 1: Penetrationsstadium; Dauer: 30 Minuten bis mehrere Stunden; leichtes Jucken, rötlich bräunlicher Punkt an der Eintrittsstelle mit oder ohne erythematösem Hof, verläuft jedoch oft auch symptomlos.
- Stadium 2: Zunehmender, weißlicher, papulöser Hof mit zentralem schwarzen Punkt (After-Genital- und Atemöffnung des Sandfloh) am 1. bis 2. Tag nach Penetration des Weibchens. Der weibliche Floh nimmt erheblich an Größe zu.
- Stadium 3: Maximale, erbsengroße Hypertrophie mit Expulsion von Eiern und Fäzes(-fäden) ab dem zweiten Tag bis zur dritten Woche nach der Penetration. Die Läsionen sind jetzt sehr schmerzhaft. Kratzen infolge des heftigen Juckreizes führt zu entzündlichen Reizungen der befallenen Stellen. Der Floh hat die maximale Größe von 10 mm.
- Stadium 4: Das Flohweibchen stirbt nach 3–5 Wochen ab. Die bräunlich-schwarze Kruste um die Läsion ist Ausgangspunkt für Sekundärinfektionen bzw. Superinfektionen.
- Stadium 5: Residuale Narbe im Stratum corneum (sechs Wochen bis mehrere Monate nach Penetration). Überreste des Flohweibchens sind eliminiert.

Pathophysiologie

Unbehandelt stirbt der Floh nach 6–10 Wochen ab und wird vom Körper eliminiert. Das Absterben der Weibchen in der Haut (3–4 Wochen nach der Penetration) verursacht purulente Entzündungen. Beim Menschen wird ein mononukleäres Infiltrat in der Dermis beobachtet.

Differenzialdiagnose

Warzen, Insektenstiche, Fremdkörper mit oder ohne Abszess oder eine lokale Mykose

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Ausgepresstes bzw. exzidiertes Material.

Diagnostische Verfahren

Direkter Parasitennachweis ist beweisend (Blickdiagnose). Ausgepresstes bzw. exzidiertes Material wird

lichtmikroskopisch untersucht, wobei sowohl die adulten Tiere bzw. Teile davon sowie Eier, die in der Nähe der Penetrationsstelle auf der Haut kleben, nachgewiesen werden können. Die Determination erfolgt anhand der morphologischen Merkmale.

Befund / Interpretation

Der Aufenthalt in einem Endemiegebiet stellt zusammen mit der typischen topographischen Lokalisation oft den entscheidenden Hinweis auf einen Sandflohbefall dar.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Kurz nach der Penetration kann der Floh mit einer (sterilen) Nadel, Pinzette o. ä. entfernt werden. In späteren Stadien, wenn der Floh bereits tiefer eingedrungen ist, erfolgt die chirurgische Exzision nach Abtötung des Ektoparasiten (z. B. mit phenolhaltigen Lösungen). Sorgfältige antiseptische bzw. antibiotische Behandlung ist notwendig, ebenso eine Tetanusimpfschutz-Überprüfung. Symptomatische Therapiemaßnahmen werden zur Linderung des Juckreizes durchgeführt.

Epidemiologie

Verbreitung

Sandflöhe kommen in Mittel- und Südamerika (einschließlich der Karibik) sowie im tropischen Afrika (einschließlich Madagaskar) und in China, Indien und Pakistan vor. Sie bevorzugen trockene, staubige, sandige Gebiete. Meist sind ländliche Gebiete mit niedrigem Hygienestandard betroffen.

Wirtsbereich / Reservoir

Tunga penetrans kommt beim Menschen vor, befällt aber auch Tiere wie Hunde, Katzen, Schweine und Ratten. Auch Ziegen, Affen und Kühe sind Sandflohträger.

Risikogruppen

In endemischen Gebieten sind vor allem barfuß laufende Bewohner und im Sand spielende Kinder gefährdet, insbesondere dort, wo freilaufende Schweine und Hunde in engem Kontakt mit dem Menschen leben. Für Reisende besteht eine Gefährdung meist nur in ländlichen Gebieten mit niedrigem Hygienestandard und hier besonders in der trocken-heißen Jahreszeit.

Transmission / Vektoren

Sandflöhe bohren sich aktiv in unbedeckte Haut, besonders der Füße, aber auch anderer Körperregionen, ein.

Prävention / Impfstoffe

Vermeidung von Hautkontakt mit verseuchtem Boden. Tragen von Schuhen, Benutzen von Unterlagen beim Liegen am Strand etc. Fußböden in Wohnräumen in Endemiegebieten sauber halten. Repellentien helfen die Flohstiche zu vermeiden.

Ausbruchmanagement

Die großflächige Anwendung von Insektiziden in stark verseuchten Gebieten kann die Infektionsquelle weitgehend eliminieren, ist jedoch äußerst schwierig.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Als fachlich qualifizierte Ansprechstellen gelten alle parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen, ferner dermatologische Einrichtungen.

Web-Adressen

- CDC (Center for Disease Control and Prevention): http://www.cdc.gov/DPDx/html/frames/S-Z/Tungiasis/body_Tungiasis_page1.htm

Schlüsselliteratur

1. Garcia LS (2001) Diagnostic Medical Parasitology, 4th edn. ASM Press, Washington
2. Krauss H, Weber A, Enders B, Schiefer HG, Slenczka W, Zahner H (1997) Zoonosen. Von Tier zu Mensch übertragbare Infektionskrankheiten, 2. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

Tungiasis

- ▶ *Tunga penetrans*

Typhus

- ▶ Salmonella

Typhus-Paratyphus-Enteritisbakterien (TPE)

- ▶ Salmonella

T-Zell-Lymphom

- ▶ Epstein-Barr-Virus

Ulcus, diabetisches

- ▶ Bilophila

Ulcus duodeni

- ▶ Helicobacter pylori

Ulcus molle

- ▶ Haemophilus ducreyi

Ulcus ventriculi

- ▶ Helicobacter pylori

Ureaplasma urealyticum

ENNO JACOBS

Erreger

Synonym(e)

T-Mykoplasmen (tiny, kleine Kolonien).

Erregerspezies

Ureaplasma urealyticum

Taxonomie

Klasse: Mollicutes/Tenericutes (Prokaryonten ohne feste Zellwand); Familie: Mycoplasmataceae, Gattung (Genus): Ureaplasma

Von *U. urealyticum* sind bisher 14 Serovare bekannt, eine neue Spezies *U. parvum*, bisher Biovar parvum von *U. urealyticum*, wird diskutiert. Die Gattung hat ihren Namen aufgrund ihrer hohen enzymatischen Aktivität Harnstoff (Urea) zu spalten bekommen.

Historie

Ureaplasmen wurden 1954 erstmals von Shepard als so genannte T-Mykoplasmen („tiny“) beschrieben. Die Benennung als Ureaplasma erfolgte 1974.

Morphologie

U. urealyticum wächst in flüssigem Medium in kokkoiden Formen, die sich oft zu kleinen Aggregaten zusammenschließen.

Genom

Das Genom besteht aus 751.719 bp (Accession-Nr. NC 002162).

Vermehrung

Zweiteilung, die Zahl der kolonienbildenden Einheiten steigt in flüssigem Medium wegen der schnellen Alkalisierung nicht über $10^{5-6}/\text{ml}$.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Urease wird als Virulenzfaktor angesehen, ebenso Phospholipasen.

Erkrankungen

Unterer Genitaltrakt: *U. urealyticum* besiedelt häufig asymptomatisch Urethra sowie Vagina/Zervix, ist jedoch unter bestimmten Bedingungen auch bei der Ätiologie verschiedener Krankheitsbilder beteiligt. Beim Mann sind es nicht-gonorrhöische Urethritis, Prostatitis und Epididymitis, die Beteiligung am sogenannten Urethral-Syndrom der Frau ist umstritten. Von der vaginalen und zervikalen Besiedlung können klinische Infekte ausgehen (▶ unten).

Oberer Harntrakt: Bei Patienten mit infektionsbedingten Steinen (Struvit, Kalziumphosphat) wird auch eine Beteiligung von *U. urealyticum* an der Genese angenommen. Bisherige Befunde sprechen nicht sicher für eine Beteiligung an der Ätiologie einer Pyelonephritis.

Infektionen in Schwangerschaft und Perinatalperiode: Bekannt ist die aufsteigende Chorioamnionitis, ggf. gefolgt von Abort oder Frühgeburt. Besonders bei untergewichtigen Neugeborenen werden gelegentlich respiratorische Infekte und Pneumonien gesehen.

Immunantwort

Systematische Untersuchungen liegen nicht vor.

Differentialdiagnose

Die Krankheitsbilder durch insbesondere *Chlamydia trachomatis* sind ähnlich.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Sowohl Abstriche und Prostatasekrete in speziellen Transportmedien sowie Nativurin sind schnell zu transportieren, um ein Absterben der empfindlichen Bakterien zu verhindern.

Diagnostische Verfahren

Der Nachweis und die Charakterisierung sind über eine Kultur in flüssigem Medium mit Ureazusatz (Far-

bumschlag innerhalb von 1–3 Tagen) zu führen. Parallel ist die Anzüchtung auf Urea-Differenzialagar quantitativ anzustreben (nach ca. 3 Tagen Kolonien $\leq 50 \mu\text{m}$ Durchmesser).

Befund / Interpretation

Für die mögliche Diagnose einer Urethritis/Prostatitis gelten folgende Anhaltswerte:

Urin 1. Portion $\geq 10^3$ KBE/ml, Prostataexpressat $\geq 10^4$ KBE/ml bzw. Expressaturin 10^3 kBE/ml bei geringen Keimzahlen im MSU. Serologische Verfahren haben wegen der verschiedenen Serovare und der hohen Trägerrate keine klinische Bedeutung. Der Nachweis von *U. urealyticum* in Vagina/Zervix lässt keinen Rückschluss auf das Vorkommen bei Chorioamnionitis zu.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Tetracykline, besonders Doxycyclin, sind bevorzugt einzusetzen. Makrolide sind besonders bei Schwangeren und Neugeborenen Mittel der Wahl, kaum Resistenzen. Über Fluorchinolone liegen positive Berichte vor. Die symptomlose Besiedlung des unteren Genitaltraktes bedarf keiner Therapie.

Resistenz

Gegenüber Tetracyclin treten zunehmend resistente Stämme auf.

Epidemiologie

Verbreitung

Übertragung durch Sexualkontakt und bei der Geburt.

Wirtsbereich / Reservoir

Einziger natürlicher Wirt von *U. urealyticum* ist der Mensch.

Risikogruppen

Vereinzelte humorale Immundefekte (z. B. Hypogammaglobulinämie), Schwangere bzw. Neugeborene.

Transmission / Vektoren

40–80 % der Frauen und 5–20 % der Männer im sexuell aktiven Alter sind im unteren Genitaltrakt besiedelt, jeweils abhängig u. a. von Alter, sozioökonomischem Status, Partnerzahl. Übertragung auf das Neugeborene oder durch Schmierinfektion.

Prävention / Impfstoffe

Geschützter Geschlechtsverkehr.

Ausbruchmanagement

Keine Empfehlungen vorhanden.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Mykoplasmen, Prof. Dr. med. Enno Jacobs, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Medizinische Fakultät der TU-Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Enno.Jacobs@tu-dresden.de

Schlüsselliteratur

1. Adam D, Doerr HW, Link H, Lode H (2004) Die Infektiologie. Springer Verlag Berlin
2. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller UA, Lendry UL (2007) Manual of clinical microbiology Vol.1, ASM Press Washington DC
3. Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (2009). Mikrobiologische Diagnostik. 2. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart

Urethritis

- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ Campylobacter
- ▶ Chlamydia
- ▶ Mycoplasma genitalium
- ▶ Mycoplasma hominis
- ▶ Neisseria gonorrhoeae
- ▶ Neisseria meningitidis
- ▶ Staphylococcus (koagulasen negativ)
- ▶ Trichomonas vaginalis
- ▶ Ureaplasma urealyticum

Urosepsis

- ▶ Enterokokken
- ▶ Escherichia coli
- ▶ Staphylococcus (koagulasen negativ)
- ▶ Streptococcus agalactiae

Urtikaria

- ▶ Blastocystis sp.
- ▶ Coccidioides immitis
- ▶ Darmflagellaten
- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)
- ▶ Schistosomen
- ▶ Trichophyton interdigitale

Usutu-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Vaccinia

- ▶ Variola- und Vacciniavirus

Vacciniavirus

- ▶ Variola- und Vacciniavirus

Vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN)

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Vaginitis

- ▶ *Balantidium coli*
- ▶ *Candida*
- ▶ *Gardnerella vaginalis*
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Trichomonas vaginalis*

Vaginose, bakterielle

- ▶ *Mobiluncus*

Vancomycin-resistente Enterokokken

- ▶ Enterokokken

Variante Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (vCJD)

- ▶ Prione

Varicella-zoster-Virus (VZV)

HARTMUT HENGEL

Erreger

Synonym(e)

Windpockenvirus.

Erregerspezies

Humanes Herpesvirus 3 (HHV-3).

Taxonomie

Das Varicella-zoster-Virus ist dem Genus *Varicellovirus* in der Subfamilie *Alphaherpesvirinae* der *Herpesviridae* zugeordnet. Sub- oder Serotypen werden nicht unterschieden.

Historie

Während sich der Herpes zoster bereits früh als eigenes Krankheitsbild beschrieben findet, konnten die Windpocken lange nicht von den Pocken abgegrenzt werden. Erst Heberden konnte beide Erkrankungen im späten 18. Jahrhundert eindeutig differenzieren. Bis zur Eradikation der Pocken wurden leichtere Pockenerkrankungen mit Windpocken verwechselt. 1888 postulierte Bokay erstmals einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Windpocken und Herpes zoster, nachdem Varizellenerkrankungen im Anschluss an einen H. zoster innerhalb einer Familie aufgetreten waren. Th. Weller gelang die Isolierung des Virus 1954 sowohl von Patienten mit Varizellen als auch von Patienten mit Herpes zoster.

Morphologie

Der Aufbau des Virions (Durchmesser 200 nm) entspricht dem der Herpesviren: Es besteht aus einem 100 nm großen ikosaedrischen Nukleokapsid aus 162 Kapsomeren. Es beherbergt das 125 kbp große DNA-Genom und wird von dem umgebenden Tegument und einer äußeren Membranhülle umschlossen. Letztere entspricht einer Phospholipid-Doppelschicht, in die radiär ausgerichtete virale Glykoproteine als „spikes“ integriert sind.

Genom

Das 125 kbp große lineare doppelsträngige DNA-Genom (Accession-Nr. NC_001348) besteht aus einer „unique long“ (UL) Region von etwa 105 kbp und einer „unique short“ (US) Region von etwa 5,2 kbp, die von flankierenden invertierten Repeat-Regionen mit jeweils 7,3 kbp umgeben sind. Das US-Segment kann invertiert vorliegen, sodass sich zwei isomere Formen ergeben können. Das VZV-Genom ist ähnlich organisiert wie das von HSV, doch sind die US- und Repeat-Regionen deutlich kürzer. Außerdem ist der GC-Gehalt des VZV-Genoms deutlich niedriger (46 %) als bei HSV. Auf Aminosäureebene liegt die Verwandtschaft mit HSV-1 für einzelne Gene bei bis zu 56 % Sequenzidentität. Das VZV-Genom kodiert für etwa 70 Gene.

Vermehrung

Die Vermehrung des Virus findet im Nukleus der Wirtszelle statt. Die virale Genexpression ist wie bei

allen Herpesviren kaskadenartig reguliert. Die Gene werden den Klassen α (immediate early), β (early) und γ (late) zugeordnet. Infolge seines engen Wirtszelltropismus ist das Virus nur in ausgewählten Human- und Affenzellen (z. B. Fibroblasten) *in vitro* vermehrungsfähig und bildet innerhalb von 24–72 Stunden einen zytopathischen Effekt (CPE) aus. Es wird dabei nur in geringem Maße von den infizierten Zellen freigesetzt und ist überwiegend zellassoziiert. Im Menschen findet sich das Virus außerdem in T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, Langerhans-Zellen, Keratinozyten, Neuronen, Schwann-Zellen, Astrozyten und Endothelzellen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Wie alle Herpesviren etabliert VZV eine lebenslange Infektion. Dabei persistiert es in Zellen der sensorischen Ganglien (dorsale Wurzel) der Spinalganglien des ZNS. Die latente Infektion an diesem immunprivilegierten Ort schützt das Virus vor Antikörpern und zytotoxischen Effektorzellen und ermöglicht die periodische Reaktivierung. Diese beginnt mit der produktiven Virusvermehrung in Neuronen des Spinalganglions, gefolgt vom retrograden Transport des Kapsids entlang des Axons und schließlich der Freisetzung der Virionen im Bereich der Synapse. Von hier aus setzt sich die Infektion in das umliegende Gewebe fort. Da die Reaktivierung im Regelfall nur in einem einzelnen Spinalganglion erfolgt, tritt der Herpes zoster segmental begrenzt auf. In vitro führt die VZV-Infektion permissiver Zellen innerhalb von 24 Stunden zum zytopathischen Effekt und schließlich zur Zell-Lyse. Beginnende Läsionen der Haut sind durch die Infektion der Endothelzellen der Kapillaren gekennzeichnet. Im weiteren Verlauf dehnt sich die Infektion auf die Epithelzellen der Epidermis aus und führt dort zur Akantholyse, der ballonartigen Degeneration der Zellen, und zur Ödem- und schließlich Vesikelbildung. Die Entzündung schreitet durch die Bildung einer perivaskulären Infiltration mit Fibrinablagerungen voran. Durch die Resorption der Vesikelflüssigkeit und die Proliferation von Epithelzellen beginnt die Abheilung der Läsion. Über die Funktionsstörung neuronaler Zellen durch VZV ist bisher noch wenig bekannt. Verschiedene genetische Funktionen befähigen das Virus, sich der Immunkontrolle partiell zu entziehen. So ist das Virus in der Lage, die MHC-vermittelte Antigenpräsentation produktiv infizierter Zellen zu blockieren und damit der T-Zell-Kontrolle entgegenzuwirken. VZV-Serotypen werden nicht differenziert.

Erkrankungen

1. Varizellen

Synonym(e)

Windpocken.

Inkubationszeit

10 Tage bis maximal 3 Wochen.

Leitsymptome

Papulo-vesikuläres Exanthem.

Symptome

Meist treten die Symptome in der Reihenfolge Fieber, Enanthem und Exanthem auf. Die VZV-Primärinfektion verläuft in 95 % aller Fälle apparent. Treten nur sehr wenige Effloreszenzen auf, bleibt die Erkrankung gelegentlich unbemerkt oder unerkannt. Sog. Durchbruchvarizellen nach Impfung verlaufen mit milderer Symptomatik und einer geringeren Zahl von Effloreszenzen.

Pathophysiologie

Die Infektion nimmt ihren Ausgang von den Schleimhäuten (u. U. Entwicklung einer Stomatitis) des oberen Respirationstraktes über die Virusvermehrung in regionalen Lymphknoten. Danach folgt im Zuge einer ersten virämischen Phase die Infektion weiterer Lymphknoten, der Milz und der Leber. Im Anschluss an die zweite virämische Phase, in der VZV in Lymphozyten nachweisbar ist, kommt es zu einem generalisierten und häufig juckenden Exanthem, das Schleimhäute und Kopfhaut einbezieht, Handinnenflächen und Fußsohlen jedoch verschont. Die initial makulo-papulös erscheinenden Effloreszenzen bilden Vesikel aus. Diese sind erst mit klarer, dann mit trüber Flüssigkeit gefüllt, bevor sie schließlich verschorfen. Die Vesikelflüssigkeit enthält in hoher Konzentration infektiöse Viruspartikel. Bei Einblutungen in die Vesikel spricht man von hämorrhagischen Varizellen. Bei schlechter Abwehrlage und einer ausbleibenden Entzündungsreaktion der Haut kann die charakteristische Morphe des Exanthems verloren gehen. Durch starkes Kratzen oder bakterielle Superinfektion können gelegentlich Narben zurückbleiben. Komplikationen der akuten Varizelleninfektion stellen die interstitielle Varizellen-Pneumonie, die Varizellen-Enzephalitis und das Reye-Syndrom dar. Bei Erwachsenen verlaufen die Varizellen meist deutlich schwerer als bei Kindern und beinhaltet das Risiko einer VZV-Pneumonie. Immunsuppression, insbesondere durch hoch dosierte Kortikosteroide, prädisponiert zu schweren oder tödlichen Verläufen. ZNS-Manifestationen sind mit einer Häufigkeit von ca. 0,1 % Komplikationen einer Varizelleninfektion. Die VZV-Enzephalitis verläuft weniger schwer als die Enzephalitis durch Herpes-simplex-Virus. Die VZV-Cerebellitis tritt als parainfektiöses Geschehen im Anschluss an eine VZV-Primärinfektion auf und hat eine günstige Prognose.

Immunantwort

Wenige Tage nach Auftreten des Exanthems ist bei Immunkompetenten die Serokonversion und VZV-IgM nachweisbar. Für die Immunkontrolle der Varizellen ist die zelluläre Immunität von entscheidender Bedeutung.

Differenzialdiagnose

Herpes-simplex-Virus, Virusexantheme durch Coxsackie-A-Viren (Hand-Fuß-Mund-Krankheit), Pocken, Impetigo contagiosa, Pemphigoid, papulöse Urtikaria und vesikulöse allergische Exantheme, Insektenstiche.

2. Herpes zoster**Synonym(e)**

Gürtelrose.

Inkubationszeit

Das Prodromalstadium vor Auftreten des Exanthems mit Juckreiz, Schmerzen oder Dysästhesien kann einige Tage betragen.

Leitsymptome

Schmerzen, papulo-vesikuläres Exanthem.

Symptome

Dysästhesien, Juckreiz, papulo-makulöses und schließlich makulo-vesikuläres Exanthem, vom Spinalnerv ausgehende dermatomale Schmerzen.

Pathophysiologie

Der Zoster geht von latenten VZV-Genomen des Trigemini oder der hinteren Wurzel der Spinalganglien aus, in der die produktive Infektion reaktiviert wird. Der Herpes zoster stellt folglich keine Neuinfektion, sondern ein endogenes Rezidiv dar und kann sich nur ausbilden, wenn eine frühere Windpockeninfektion durchgemacht wurde. Die Reaktivierung erfolgt spontan, zeigt aber eine Abhängigkeit von Lebensalter und Immunstatus.

Die Viren wandern vom betroffenen Ganglion aus retrograd entlang des Spinalnervs in das durch den Nerv versorgte Hautareal ein, sodass das resultierende papulo-vesikuläre Exanthem typischerweise auf eine Körperhälfte beschränkt und segmental begrenzt ist. Das typische Exanthem wird nicht in allen Fällen ausgebildet (Zoster sine herpete), sodass auch isolierte neurologische Symptome bestehen können, etwa eine Fazialisparese. Als Komplikation der VZV-bedingten Neuritis wird vorwiegend bei älteren Patienten die postzosterische Neuralgie beobachtet, die nach Abheilung des Zosters, in Einzelfällen sogar lebenslang, fortbestehen kann. Komplikationsträchtig sind Zostermanifestationen am Kopf (Zoster ophthalmicus, Zoster oticus, Zoster maxillaris) mit möglicher Beteiligung der Schleimhäute von Zunge, Gaumen und Mundboden und der H. zoster im Sakralbereich mit Einbeziehung der Genitalien. Bei Immundefizienz kann der H. zoster Segmentgrenzen überschreiten, an multiplen Stellen auftreten und sekundär hämatogen generalisieren. Solche Verläufe sind lebensbedrohlich. Bei Immunsuppression kann die reaktivierte VZV-Infektion zu einem untypischen Exanthem mit gering ausgeprägten Entzündungszeichen führen und unerkannt bleiben. Im Verlauf eines Zoster ophthalmicus kann es

zu einer Einbeziehung der Augenlider und Ausbildung einer Keratitis kommen, ebenfalls ist eine Iridozyklitis mit Glaukombildung oder eine neuroparalytische Keratitis möglich. Ferner sind VZV-Infektionen der hinteren Augenabschnitte (Retinitis, akutes retinales Nekrosesyndrom) v. a. bei immunsupprimierten Patienten beobachtet worden.

Immunantwort

Bei Immunkompetenten kommt es zu einer Boosterreaktion und häufig zum Nachweis von VZV-IgM. Für die Immunkontrolle ist aber die zelluläre Immunität entscheidend.

Differenzialdiagnose

Herpes-simplex-Virus-Infektionen, Borreliose (Fazialisparese).

3. Kongenitales Varizellensyndrom**Synonym(e)**

Fetales Varizellensyndrom, angeborene Varizelleninfektion.

Leitsymptome

Missbildungen, Hypoplasie der Extremitäten, Hautveränderungen.

Symptome

Das Vollbild des kongenitalen Varizellen-Syndroms ist gekennzeichnet durch schwere Hautveränderungen (Skarifikationen, Ulzera, Narben), Hypoplasie und Deformation der Gliedmaßen, Hypotrophie, Katarakt, Hirnatrophie, Krampfleiden, Choriooretinitis.

Pathophysiologie

Das Auftreten von Varizellen (nicht jedoch H. zoster) in der Schwangerschaft bis zur 21. SSW kann in seltenen Fällen (1–2 %) zur diaplazentaren Virustransmission und zu Schädigungen des Fötus führen. Das kongenitale Varizellensyndrom besitzt eine insgesamt sehr hohe Letalität (> 90 %) und führt häufig zum Abort.

Immunantwort

Serokonversion bei der Schwangeren vor der 21. SSW.

Differenzialdiagnose

Kongenitale Infektionen, genetische Malformationssyndrome.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Vesikelflüssigkeit, Abstrichmaterial, Liquor, Fruchtwasser (Virusnachweis), Serum und Liquor (Antikörperdiagnostik).

Diagnostische Verfahren

Direkter Virusnachweis: Für den unmittelbaren Erregernachweis kommt in der Regel der VZV-Nuklein-

säurenachweis mithilfe der Polymerasekettenreaktion in Betracht, selten die Virusisolierung aus frisch entnommenem Patientenmaterial mittels Zellkulturen (langwierig, wenig empfindlich) oder der Antigenachweis mittels direktem Immunfluoreszenztest. Bei Zoster ophthalmicus und Zoster oticus ist eine fachärztliche klinische Untersuchung obligat.

Indirekter Virusnachweis: Der Nachweis von VZV-spezifischen IgG- oder IgM- bzw. IgA-Antikörpern aus Serum und gegebenenfalls Liquor wird durch ELISA und. evtl. Komplementbindungsreaktion geführt.

Befund / Interpretation

Der Nachweis der Serokonversion und VZV-IgM bestätigt den Windpockenverdacht. Reaktivierte VZV-Infektionen sind in Abhängigkeit vom Immunstatus des Patienten von einer VZV-IgM-Bildung begleitet.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Replikation von VZV wird von mehreren klinisch einsetzbaren Chemotherapeutika (Nukleosidanaloga, Polymeraseinhibitoren) gehemmt. Als Medikament der Wahl kann bei parenteraler Anwendung Aciclovir gelten, das allerdings in einer höheren Dosierung als bei HSV-Infektionen eingesetzt werden muss. In Form von Brivudin, Famciclovir und Valaciclovir sind inzwischen auch gut wirksame oral applizierbare Wirkstoffe zugelassen. Die Therapie des Zoster ophthalmicus muss sowohl systemisch wie auch lokal (Aciclovir-Augensalbe) erfolgen. Bei der Behandlung des Zoster ist ein frühzeitiger Therapiebeginn entscheidend. Die antivirale Therapie reduziert Komplikationen wie die postzosterische Neuralgie. Indikationen für die chemotherapeutische Behandlung der Varizellen bestehen bei Schwangeren, Neugeborenen, Immundefizienten und bei Varizellen-Enzephalitis. Zur symptomatischen Therapie des Varizellenexanthems können Clotrimazol 1–2 % in Lotio alba sowie Antihistaminika gegen den Juckreiz eingesetzt werden.

Resistenz

Die Resistenzbildung wird vereinzelt beobachtet und tritt am ehesten bei langzeitbehandelten immundefizienten Patienten (z. B. AIDS-Patienten) auf. Gegebenenfalls sollte eine *In-vitro*-Prüfung der Medikamenten-Empfindlichkeit nach der Gewinnung eines Virusisolates angestrebt werden. Aciclovirresistente VZV-Stämme weisen Mutationen im Thymidinkinase- oder Polymerasegen auf und können mit Foscavir behandelt werden.

Epidemiologie

Verbreitung

Das Varizella-zoster-Virus ist weltweit verbreitet. Die Seroprävalenz im Erwachsenenalter liegt bei > 98 %.

Wirtsbereich / Reservoir

Der einzige natürliche Wirt ist der Mensch.

Risikogruppen

Ältere oder immunkompromittierte Personen zeigen eine Disposition für den H. zoster. Personen mit atopischer Dermatitis und immunsupprimierte Patienten zeigen schwerere Verläufe.

Varizellen bei Neugeborenen („Neonatale Varizellen“) von Müttern mit Varizellen, die um den Geburtszeitpunkt (Tage -5 bis +2) Varizellen entwickeln, verlaufen in bis zu 30 % der Fälle tödlich und erfordern daher spezifische Präventivmaßnahmen (siehe unten). Varizelleninfektionen bei Erwachsenen verlaufen schwerer als bei Kindern.

Transmission / Vektoren

Das Virus wird durch direkten Kontakt (Körpersekrete, Vesikelflüssigkeit), häufiger jedoch aerogen (Name!) übertragen und ist trotz seiner geringen Stabilität in der Umwelt ausgesprochen kontagiös. Die Virusausscheidung bei Varizellenerkrankten beginnt mehrere Tage vor dem Auftreten des Exanthems. Nach Abheilung der letzten Kruste besteht keine Infektiosität mehr. Die diaplazentare Übertragung ist selten. Tritt sie vor der 21. SSW auf, kann sie in etwa 1 % der Fälle zum kongenitalen Varizellen-Syndrom führen.

Prävention / Impfstoffe

Für die aktive Immunisierung ist ein attenuierter Lebendimpfstoff zugelassen. Empfohlen wird die Impfung für Kinder ab dem 12. Lebensmonat und für seronegative Jugendliche. Von besonderer Bedeutung ist die Impfung für seronegatives Personal im Gesundheitswesen, seronegative Frauen mit Kinderwunsch, Kontaktpersonen von Immunsupprimierten, seronegative Patienten mit Neurodermitis und für seronegative Personen vor immunsuppressiver Therapie. Kontraindikationen für die Impfung bestehen bei Immundefizienz. Die Impfung von Säuglingen kann simultan mit der 1. MMR-Impfung ab dem 11. Lebensmonat durchgeführt werden, im 2. Lebensjahr sollte die zweite Impfung erfolgen.

Für Personen ab dem 60. Lebensjahr steht eine prophylaktische Zoster-Lebendimpfung zur Verfügung, die in Deutschland zugelassen, aber noch nicht allgemein empfohlen ist.

Zur Postexpositionsprophylaxe kann bei empfänglichen Personen innerhalb von 5 Tagen nach Exposition die aktive Impfung durchgeführt werden. Eine passive Immunprophylaxe bei Risiko-Personen (z. B. seronegative Schwangere und Neugeborene) erfolgt mittels Hyperimmunglobulin. Die prophylaktische Gabe von Virostatika kann ebenfalls erwogen werden.

Ausbruchmanagement

Zur Vermeidung nosokomialer Infektionen müssen Patienten mit Varizellen im Krankenhaus strikt iso-

liert werden (Einzelzimmer, Schleuse). Es dürfen ausschließlich VZV-seropositive Personen in Kinderhospitälern mit immunkompromittierten Patienten arbeiten. Kinder unter 14 Jahren sollten als Besucher von Kinderspitälern nicht zugelassen werden. Der VZV-IgG-Serostatus potenziell gefährdeter Patienten sollte zu Beginn der Behandlung ermittelt werden, damit die geeigneten prophylaktischen Maßnahmen ergriffen werden können.

Meldepflicht

Besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium: Prof. Dr. P. Wutzler, Institut für antivirale Chemotherapie der Universität Jena, Nordhäuserstr. 78, 99089 Erfurt. Tel. 0361/7411-214; Fax: 0361/7411114, E-Mail: wutzler@zmkh.ef.uni-jena.de
- Expertenlabor am Robert Koch-Institut, Dr. Bernhard Ehlers, Projektgruppe14: Molekulare Genetik und Epidemiologie von Herpesviren, Nordufer 20, 13353 Berlin, Tel.: 01888 754 2347, Fax: 01888 754 2598, E-Mail: ehlersb@rki.de

Web-Adressen

- Introduction to virology: <http://www-micro.msb.le.ac.uk/109/Introduction.html>
- All the virology on the WWW: <http://www.virology.net>
- Virus databases on-line: <http://life.anu.edu.au/viruses/>
- The big picture book of viruses: http://www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html
- National center of biotechnology information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Links to further information on viruses: <http://www2.rki.de/INFEKT/ENIVD/RS1.HTM>
- The International Committee on Taxonomy of Viruses: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTV/>
- Centers for disease control and prevention: <http://www.cdc.gov>
- Arbeitsgemeinschaft Masern und Varizellen: <http://www.agmv.de>

Schlüsselliteratur

1. Cohen JI, Straus SE, Arvin AM (2001) Varicella-Zoster Virus. In: Knipe DM, Holey PM (eds) *Fields Virology*, 5th edn. Lippincott Williams&Williams, Philadelphia, pp2773–2817
2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) (2005) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th edn. Elsevier Churchill Livingstone

Variola- und Vacciniavirus

JOACHIM J. BUGERT

Erreger

Synonym(e)

Orthopockenviren Variola- und Vacciniavirus („vacca“: die Kuh). Variolavirus ist auch als Poxvirus hominis, Erreger der „Pocken“, bekannt.

Erregerspezies

Variolavirus, Vacciniavirus

Taxonomie

Gruppe (Baltimore Klassifikation): Gruppe I (dsDNA); Familie: Poxviridae; Unterfamilie: Chordopoxvirinae (Wirbeltierpocken); Genus: Orthopoxvirus

Als Typeigenschaften besitzen alle Poxviridae komplexe, autolog mRNA synthetisierende Virionen, doppelsträngige DNA-Genome von 130 bis 300 Kilobasenpaaren Länge, mit einem Hairpinloop an beiden Enden. Nur zwei Spezies, Variolavirus (Genus: Orthopockenvirus) und Molluscum Contagiosum Virus (Genus: Molluscipockenvirus) sind spezifisch menschenpathogene Pockenviren. Alle anderen Pockenviren-Infektionen sind Zoonosen.

Historie

Die Pocken waren vor 2000 Jahren schon in Indien endemisch und verbreiteten sich von dort über China und Japan um 700 v. Chr. nach Europa und Nordafrika. Durch europäische Entdeckungsreisen wurden die Pocken 1518 in die Karibik, 1520 nach Mexiko, 1524 nach Peru und unabhängig 1555 von Afrika nach Brasilien eingeführt. Pocken wurden 1713 durch ein Schiff aus Indien in Südafrika und 1798 in Australien durch eine Epidemie, ausgehend von einem nordaustralischen Ureinwohnerstamm eingeschleppt. Die ersten effektiven Methoden der Impfung gegen Pocken wurden im 10. Jahrhundert in China durch intranasale Verabreichung getrockneter Pockenpusteln oder durch Variolation, Verabreichung von Pustelflüssigkeit unter die Haut, praktiziert. Dr. Edward Jenner impfte in Gloucestershire, England am 14. Mai 1796 erstmals mit Material von einer Kuhpockenläsion. Dieses daher vom Kuhpockenvirus abgeleitete Viruspräparat muss als Vorläufer der Impfvakzine gelten. 1966 startete die Weltgesundheitsorganisation ein Programm zur Eradikation der Pocken auf der Basis folgender günstiger epidemiologischer Umstände: Die Pocken werden nur von Mensch zu Mensch übertragen, der Patient ist nur kurzzeitig infektiös und wird vollständig immun nach der Erholungsphase. Die Pockenerkrankung wurde 1980 als erste Infektionserkrankung nach einer 30-jährigen Impfkampagne mit dem Impfvirus *Vacciniavirus* von der Weltgesundheitsorganisation für ausgerottet erklärt.

Variola

- Variola- und Vacciniavirus

Morphologie

Pockenvirionen gehören zu den größten animalischen Viruspartikeln. Elektronenmikroskopisch werden in der Negativkontrasttechnik backsteinförmige Partikel mit einer Länge von bis zu 350 nm und einer Breite von 270 nm sichtbar. Eine doppelte 30-nm-Lipoproteinmembran umgibt ein homogen erscheinendes Core. Behandelt man die Virionen mit Detergenzien unter reduzierenden Bedingungen, lassen sich an diesem Core tubuläre Oberflächenmuster und ein hantelförmiger Innenkern, begleitet von zwei leicht elektronendichteren Seitenkörpern erkennen. Diese Strukturen sind hoch charakteristisch für alle Pockenvirionen. Die Morphologie der Pockenvirus-Membranen wird durch die Herkunft vom Endoplasmatischen Retikulum und dem Transgolgi-Netzwerk bestimmt.

Bei *Vacciniavirus*, dem bestuntersuchten Pockenvirus in der Familie Orthopockenviren, machen die beschriebenen intrazellulären reifen Virionen den Hauptteil infektiöser Partikel in Zellkultur aus. Extrazelluläre Virionen besitzen eine zusätzliche, dritte einfache Lipoproteinmembran, die vermutlich beim Austritt der Virionen durch die Zellmembran angefügt wird. Extrazelluläre Virionen vermitteln mithilfe spezifischer Glykoproteine auf ihrer zusätzlichen Lipoproteinmembran die Vaccinia-Infektion im Wirt, während in Zellkultur auch intrazelluläre Virionen infektiös sind.

Genom

Die molekulare Sequenzierung der Genome verschiedener Pockenviren führte zur Entdeckung von poxviralen Genen, die die Immunantwort aktiv beeinflussen (► Tab. 1). Unter anderem gibt es einen Wachstumsfaktor bei *Vacciniavirus*, *Shope Fibroma Virus* und *Myxomavirus*, zytokine und lymphokine Modifikatoren, Regulatoren der Komplementkaskade, Rezeptorho-

mologe für Interferon Gamma, Tumor Nekrose Faktor und Interleukin-1 Beta.

Eine neuere Untersuchung aus dem CDC präsentiert Gesamtsequenzen.

Vermehrung

Orthopockenviren vermehren sich wie alle Pockenviren im Zytoplasma der infizierten Zellen. Zytoplasmatische Einschlusskörper werden bei allen Pockeninfektionen beobachtet. Bei Variola heißen sie Guarnieri-Körperchen. Variola minor (Alastrim) unterscheidet sich von *V. major* im Wachstumstemperaturoptimum.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Variolavirus erzeugt eine systemische Infektion mit generalisiertem Hautausschlag beim Menschen und in experimentellen Infektionen bei Primaten. In ungeimpften Personen entwickeln 90% ordinäre Pocken, 5% fatale hämorrhagische Pocken und 5% eine milde Erkrankung, manchmal ohne Hautausschlag (*variola sine eruptione*). Klinisch werden fünf Gruppen unterschieden: hämorrhagische, flache, ordinäre, modifizierte und eruptionslose Pocken. Hämorrhagische Pocken sind zu 100% fatal. Flache Pocken reifen nicht zu einem typischen Exanthem, das Fieber persistiert, anstelle einer Borkenentwicklung schält sich die Haut großflächig ab, mit einer 20–50%igen Letalitätsquote. Ordinäre Pocken haben eine Fallsterblichkeit von 10–50% bei *Variola major*, < 1% bei *Variola minor* (Alastrim: unterscheidet sich von *V. major* in der optimalen Wachstumstemperatur). Modifizierte Pocken werden bei Vorgeimpften beobachtet. Sie sind selten tödlich. Allerdings spielen sie eine wesentliche Rolle bei der Ausbreitung der Erkrankung, da die Betroffenen mobil bleiben und eine schwerere Pockenerkrankung bei Kontakten auslösen können. Vaccinia sine eruptione

▣ Tab. 1. Genomanalyse

Virus (Eintragsdatum)	Genomgröße	Referenznummer/ GenBank-Eintrag	Sequenzierzentrum
Chordopoxvirinae Orthopoxvirus			
Variola major India-1967 (05.04.1993)	185578 bp	NC_001611 X69198	SRC VB Vector, Department of Molecular Biology of Genomes, Russia
Alastrim variola minor Garcia-1966 (04.03.1998)	186986 bp	Y16780	SRC VB Vector, Department of Molecular Biology of Genomes, Russia and National Center for Infectious Diseases, Atlanta, USA
Vaccinia virus Kopenhagen (06.06.1990)	191737 bp	M35027	Virogenetics Corporation, Troy, NY 12180-8349, USA
Vaccinia virus WR (19.05.2005)	194711 bp	NC_006998 AY243312	NCBI genome project and National Center for Infectious Diseases, Atlanta, USA

ist eine Form der Pocken bei existierender Immunität, bei der nur das fiebrige Prodrom auftritt. Diese Form der Erkrankung ist nicht kontagiös. Antigenvariabilität ist nicht untersucht. Allerdings weist die nachhaltige Immunität nach Impfung auf eine eher geringe Oberflächenantigenvariabilität hin.

Erkrankungen

1. Variola

Synonym(e)

WHO International Statistical Classification of Diseases (ICD): ICD-10.

B03: Smallpox (Foot note: In 1980 the 33rd World Health Assembly declared that smallpox had been eradicated. The classification is maintained for surveillance purposes.)

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 12–14 Tage (äußere Grenzen 8–17 Tage).

Leitsymptome

Plötzlich einsetzendes hohes Fieber (38–40 °C) mit schweren Kreuz- und Rückenschmerzen, Entwicklung des Pockenexanthems bei abfallendem Fieber.

Symptome

Die Erkrankung beginnt mit einem unspezifisch prodromalen Initialstadium von 4 Tagen mit hohem Fieber und allgemeinem schwerem Krankheitsgefühl (Kreuz- und Rückenschmerzen). Das Fieber kulminiert und endet trügerisch mit einem masernähnlichen Exanthem, das typischerweise zentrifugal verteilt ist. Alle Läsionen befinden sich im gleichen Stadium. Das Fieber steigt langsam wieder an, im Eruptionsstadium mit der Organmanifestation von harten tiefsitzenden Knötchen an Haut und Schleimhäuten. Die Knoten klaren auf zu gekammerten Bläschen im hoch infektiösen Stadium vesiculosum und vereitern nach etwa 4 Tagen zu Pusteln mit zentraler Delle im Suppurationsstadium. Die Pusteln fließen zusammen zu Borken, die im Falle des Überlebens in 12–14 Tagen abfallen und die typischen Pockennarben hinterlassen. Die Erkrankung endet bei ungeimpfter Bevölkerung in bis zu 90 % der Fälle tödlich im Stadium excicationis. Überlebende behalten eine meist lebenslange Immunität. Die Erkrankung ist ansteckend 2–3 Tage vor Erscheinen des ersten Exanthems bis zum völligen Abheilen aller Haut- und Schleimhauteffloreszenzen.

Pathophysiologie

Viruseintritt und Infektion: Infektion findet über die Atemwege entweder durch oropharyngeale Sekretionen oder durch Pustelschorf statt. Die infizierten Zellen der Alveolarschleimhaut werden von Makrophagen eliminiert und Virus wird in regionalen Lymphknoten deponiert. Zwischen dem dritten und vierten Tag post infectionem treten die intrazellulär replizier-

enden Viren üblicherweise in den Blutstrom über und verursachen eine erste Virämie. Dieses Geschehen hinterlässt keine pathologischen Veränderungen, die Patienten sind nicht infektiös.

Die Aufnahme über die Atemwege prädestiniert das Auftreten bestimmter Pockenstämme (Variolavarianten), die lokale Gerinnungsdefekte mit einer Einblutung in die Pockenvesikel und andere Gewebe verursachen, auch bekannt als die zu 100 % letalen schwarzen oder hämorrhagischen Pocken.

Generalisierung: Die primäre Virämie führt zu einer schnellen Ausbreitung der Virusinfektion in sekundäre Gewebe: Milz, Knochenmark, Lymphknoten und Haut. Die Virusvermehrung in diesen Geweben führt zur sekundären Virämie, die mit Fieber und dem Ausbruch eines generalisierten Exanthems einhergeht. Infizierte Makrophagen wandern in die Epidermis ein und erzeugen dort Nekrose und Ödeme, einhergehend mit einem Abheben der Dermis. Polymorphonukleäre Zellen füllen diese Hohlräume und führen zur schnellen Eintrübung der ursprünglich klaren Vesikel.

Immunantwort

Die Immunantwort: Vom Zeitpunkt des Eintretens der ersten infizierten Makrophagen in regionale Lymphknoten entwickelt sich die Immunantwort. Zytotoxische T-Zellen und humorale Immundefaktoren spielen nebeneinander wichtige Rollen bei der Unterdrückung der Pockeninfektion und bei der Entwicklung der protektiven Immunität. In Fällen mit starker früher Immunantwort ist die Virusvermehrung inhibiert und die Hautläsionen sind vermindert. Man spricht von einem ordinären Verlauf. Bei defizienter Immunantwort ergibt sich der flache Verlauf mit einer Fallsterblichkeit um die 50 %. Bei fehlender Immunantwort entwickelt sich der hämorrhagische Verlauf mit extensiver Virusreplikation in Milz und Knochenmark. Megakaryozytentend im Knochenmark führt zu Defekten in der Blutgerinnung und petechialen Hautläsionen, Einblutungen in andere Gewebe und innere Verblutung.

Epikrise und Immunität: Die Pockeninfektion resultiert in Tod oder Erholung mit oder ohne Sequelae. Das häufigste Sequel sind die Pockenmarken, besonders im Gesicht als Folge tiefer Nekrosen der Dermis. Die durch Variola-Infektion erworbene Immunität ist lebenslang. Das Virus wird vollständig eliminiert. Eine natürliche Resistenz gegen die Pockeninfektion gibt es nicht.

Differenzialdiagnose

Prodromalstadium: Virusgrippe, Masern, virale hämorrhagische Fieber, Typhus abdominalis, Leptospirose.

Exanthematisches Stadium: Masern, Windpocken-Herpes Zoster (Herpesvirus varicellae), Herpes simplex, Vaccinia generalisata, Tierpockeninfektionen

(Affenpocken, Tanapocken), generalisiertes Molluscum Contagiosum, Scharlach, Syphilis, Scabies, allergisches Exanthem, Dermatitis herpetiformis, Impetigo, Erythema multiforme, Pityriasis, Purpura haemorrhagica.

Wichtige Hilfe bei der initialen klinischen Differenzialdiagnose ist die Art des Exanthems. Entscheidend sind folgende Kriterien:

- Stadium: alle Pockenläsionen sind im gleichen Stadium (Pusteln oder Bläschen),
- Form: Pockenläsionen sind rund mit weichen Grenzen und ähneln einander,
- Tiefe: Pockenläsionen sind tief,
- Tastempfindung: Pockenläsionen sind derb.
- Das Exanthem der Windpocken ist bunt (Sternhimmel) und nicht zentrifugal.

2. Vaccinia

Synonym(e)

Impfvaccinia.

Inkubationszeit

7–15 Tage.

Leitsymptome

Lokalreaktion.

Symptome

Fieber bis 39 °C, Impfpustel.

Pathophysiologie

Komplikationen der Vaccinia-Schutzimpfung:

- Ekzema vaccinatum: nur bei Patienten mit der präexistierenden Hautkondition Ekzema allergicum. Impf-Kontraindikation.
- Generalisierte Vaccinia: typischerweise 6–9 Tage nach der Impfung. Nicht assoziiert mit Immundefizienz, gute Prognose.
- Postvaccinale Enzephalitis: unvorhersehbare Komplikation besonders bei spezifischen Impfstämmen. Die niedrigste Rate an Enzephalitiden wurde bei Verwendung des Vaccinia-Virus-Stammes Ankara beobachtet. Häufiger bei Neugeborenen unter 1 Jahr mit 4 Fällen und 3 Todesfällen bei 614.000 Impfungen, in älteren Impfkandidaten 12 Fälle mit 1 Todesfall bei 13 Millionen Impfungen.

Immunantwort

Die Infektion mit *Vacciniavirus* ist lokal und hinterlässt eine weniger dauerhafte Immunität (3–5 Jahre).

Differenzialdiagnose

► oben.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterial dienen Pustelflüssigkeit, Pockenschorf, Rachenabstriche oder -spülwasser.

Diagnostische Verfahren

Als Schnelldiagnostik (1 Stunde) kann bei Verfügbarkeit eines diagnostischen Elektronenmikroskops die orientierende Elektronenmikroskopie (EM; 98 % positive Nachweisrate) eingesetzt werden. PCR (1 Tag) ist die wichtigste, allgemein verfügbare und schnellste Methode zur Differenzierung verschiedener Orthopockenviren. Seit 2001 neu als Routinemethoden etabliert sind verschiedene Verfahren der real-time PCR mit anschließender DNA-Nukleotidsequenzierung. Diese erlauben eine schnelle Genotypisierung.

Die Anzucht (2–5 Tage) auf der Hühnerchorionallantoismembran (CAM) sowie in Zellkultur (1–5 Tage) dient zur Bestätigung der EM- und PCR-Ergebnisse. Bei Nachweis von Variola oder Affenpockenvirus (Risikogruppe 3 und 4) in EM oder PCR muss die bestätigende und weiterführende Diagnostik, insbesondere jede Art von Virusvermehrung, an Konsiliarlaboratorien und Referenzzentren mit den entsprechenden Sicherheitseinstufungen abgegeben werden.

Befund / Interpretation

Nur durch spezialisiertes Personal in Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Symptomatische Pflege und Behandlung von Superinfektionen. Das einzige wirksame Chemotherapeutikum ist Cidofovir[®].

Resistenz

Resistenzentwicklung bei Verabreichung von DNA-Polymerasehemmstoffen (z. B. Cidofovir[™]) ist möglich.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Erkrankung mit *Variolavirus* gilt als ausgerottet. 1977 wurde der letzte natürliche Pockenfall bei einem vorher erfolglos vakzinieren Bäckergesellen in Merca, Somalia gemeldet. 1978 ereignete sich in England die letzte Laborinfektion. 1980, als Ergebnis einer 2-jährigen Untersuchung nach dem zuletzt festgestellten Pockenfall, wurde die Welt von der 33. Vollversammlung der Weltgesundheitsorganisation als pockenfrei erklärt. Infektiöse Variolaviren werden offiziell noch in Hochsicherheitslaboratorien der Vereinigten Staaten von Amerika (CDC, Atlanta, Georgia) und in Russland (State Research Center of Virology and Biotechnology: VECTOR) aufbewahrt.

Wirtsbereich / Reservoir

Einzig bekannter Wirt und Reservoir des *Variolavirus* ist der Mensch. *Vacciniavirus* infiziert eine große Zahl verschiedener Wirte, der Wirtsbereich von *Variolavirus* ist dagegen streng auf den Menschen begrenzt.

Risikogruppen

Laborpersonal mit Kontaktmöglichkeit zu *Variola*- oder *Vacciniavirus* unterliegt in den USA der Impfpflicht.

Nach dem Terroranschlag in New York, 2001, wurde die Wiedereinführung der Impfpflicht diskutiert, aber dann in vielen Ländern lediglich eine freiwillige Impfung von Kernpersonal (Ärzte, Polizisten, Feuerwehr, Regierungsmitglieder) durchgeführt.

Transmission / Vektoren

Direkt durch Kontakt mit dem erkrankten Menschen oder indirekt durch kontaminierte Objekte. Die Pocken werden von Mensch zu Mensch durch Kontakt mit Vesikelflüssigkeit und Krusten zumeist als Schmierinfektion übertragen. Ulzerierte Schleimhautpusteln und virushaltiges Aerosol sind die Ursache für eine Aufnahme des Erregers über die Atemwege.

Prävention / Impfstoffe

Seit 1983 ist die Pockenimpfpflicht in Deutschland und weltweit überall dort, wo sie existierte, abgeschafft. Vacciniavirus-Vakzine wird weiterhin und besonders nach 2001 durch Inokulation von Kälbern hergestellt. Zellkulturvakzinen sind in der klinischen Erprobung. Impfstoffe sind zurzeit in Deutschland nicht zugelassen.

Lyophilisierte Vakzine ist hitzestabil über 4 Wochen bei 37 °C. Die Inokulation erfolgt entweder durch Vielfachdruck-, Vielfachpunktions-, intradermale Jetinjektion oder Kratztechnik. Erfolgreiche Erstimpfung führt zu einem typischen ulzerierenden Jenner-Vesikel, der nach 14–21 Tagen als Borke abfällt. Erstimpfungen vermitteln Immunität für 3–5 Jahre. Für Risikogruppen wird eine Wiederimpfung alle 3 Jahre empfohlen.

Ausbruchsmangement

Pockenviren bleiben unter trockenen Bedingungen jahrelang infektiös in Kleidern und Haushaltsgegenständen. Quarantänezeitraum: nach Exposition mindestens die Inkubationszeit von maximal 17 Tagen, nach Krankheitsbeginn bis zur vollständigen Ausheilung der Läsionen (3 Wochen).

Meldepflicht

Meldepflicht im Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfall. Krankenhausabsonderungspflicht bei Verdacht und im Krankheitsfall.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Zentrum für Biologische Sicherheit, Robert Koch-Institut, Konsiliarlaboratorium für Pockenviren, Prof. Dr. Georg Pauli, Elektronenmikroskopie: Dr. Norbert Bannert, Nordufer 20, 13353 Berlin, Tel.: 030-4547- 2549 / 2234, Fax: -2914

Web-Adressen

- Poxvirus Bioinformatics Resource Center: <http://www.poxvirus.org/>

Schlüsselliteratur

1. Bugert JJ (2006) Pockenviren. In: Neumeister, Braun, Kimming, Geiss (Hrsg) Burkhardt Mikrobiologische Diagnostik, 2. Auflage, Kap 7.4.1, WN 13193
2. Esposito JJ, Sammons SA, Frace AM, Osborne JD, Olsen-Rasmussen M, Zhang M, Govil D, Damon IK, Kline R, Laker M, Li Y, Smith GL, Meyer H, LeDuc JW, Wohlhueter RM (2006) Genome Sequence Diversity and Clues to the Evolution of Variola (Smallpox) Virus Science 313:807–812
3. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID (1988) Smallpox and Its Eradication. World Health Organization, Geneva

Varizellen

- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Varzellensyndrom, kongenitales

- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Venezuelan-Equine-Enzephalitis

- ▶ Alphaviren

Venezuelan-Equine-Enzephalitis-Virus

- ▶ Alphaviren

Verletzungsmykose

- ▶ *Nattrasia mangiferae*

Verruca vulgaris

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Verruga peruana

- ▶ Bartonella

Vesicular-Stomatitis-Virus

- ▶ Vesiculovirus

Vesiculovirus

CHRISTOPH SPRINGFELD

Erreger

Erregerspezies

Carajas-Virus, Chandipura-Virus, Cocal-Virus, Isfahan-Virus, Maraba-Virus, Piry-Virus, Vesicular-Stomatitis-Virus(VSV)-Indiana, VSV-New Jersey, VSV-Alagoas.

Taxonomie

Ordnung Mononegavirales, Familie Rhabdoviridae, Genus Vesiculovirus

Historie

Erste Berichte über die Tierseuche *Stomatitis vesicularis* reichen bis in die Zeit des amerikanischen Bürgerkriegs zurück. VSV-Indiana und VSV-New Jersey wurden 1925 bzw. 1926 aus erkrankten Rindern isoliert.

Das Chandipura-Virus wurde 1965 in Chandipura im indischen Staat Maharashtra aus dem Blut von zwei Patienten mit unklarem Fieber isoliert. Es wurde kürzlich als wahrscheinlicher Erreger einer größeren Enzephalitis-Epidemie bei Kindern im indischen Bundesstaat Andhra Pradesh identifiziert.

Morphologie

Das Virion ist behüllt und weist die für Rhabdoviren typische Form einer Pistolenkugel auf. Das helikale Ribonukleokapsid besteht aus der viralen RNA, die vom Nukleokapsidprotein umhüllt wird, und ist mit dem Phosphoprotein sowie der viralen Polymerase assoziiert. Die Lipidmembran enthält das Glykoprotein, das elektronenmikroskopisch sichtbare Vorwölbungen auf der Virushülle bildet. Das Matrixprotein ist auf der Innenseite der Membran angeordnet.

Genom

Das virale Genom (VSV-Indiana) besteht aus einem 11161 Nukleotide langen einzelsträngigen RNA-Molekül mit negativer Orientierung (GenBank accession number J02428.1). Es kodiert für fünf Gene in der Reihenfolge N (Nukleokapsid), P (Phosphoprotein), M (Matrixprotein), G (Glykoprotein) und L (large protein, RNA-abhängige RNA-Polymerase).

Vermehrung

Vesiculoviren lassen sich gut in unterschiedlichsten Vertebraten- und Insektenzelllinien vermehren.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die in Nord- und Südamerika auftretende Tierseuche *Stomatitis vesicularis* (ausgelöst durch VSV-New Jersey, VSV-Indiana, VSV-Alagoas und Cocal-Virus), die vor allem bei Rindern und Schweinen vorkommt, führt selten zum Tod der Tiere und ist hauptsächlich wegen der Ähnlichkeit der Symptome zur Maul- und

Klauenseuche von Bedeutung. Im Gegensatz zum Maul- und Klauenseuchevirus infiziert VSV jedoch auch Pferde. Die Nord- und südamerikanischen Vesiculoviren können beim Menschen grippeartige Beschwerden hervorrufen.

Das indische Chandipura-Virus ist dagegen wahrscheinlich für tödliche Enzephalitisfälle bei Kindern in Indien verantwortlich.

Erkrankungen

1. VSV-Infektion

Inkubationszeit

Zwei bis sechs Tage.

Symptome

Fieber bis 40 °C, Myalgien, Kopfschmerzen, Unwohlsein für 3–6 Tage. In seltenen Fällen wurden auch beim Menschen eine milde Stomatitis und Pharyngitis mit vesikulären Läsionen im Bereich der Mundschleimhäute beobachtet. Ein Enzephalitisfall durch VSV-Indiana bei einem dreijährigen Kind in Panama ist gut dokumentiert, stellt aber wahrscheinlich eine große Ausnahme dar.

Immunantwort

In Endemiegebieten können bei einem großen Teil der Bevölkerung Antikörper gegen VSV nachgewiesen werden.

Differenzialdiagnose

Andere virale Erreger, die zu grippeartigen Erkrankungen führen.

2. Chandipura-Virus-Enzephalitis

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Bei den meisten Kindern treten plötzliches Fieber, Bewusstseinsstörungen und Krämpfe auf.

Symptome

Weitere Symptome sind Erbrechen, Durchfall, neurologische Ausfälle und meningeale Reizung. Bei dem Ausbruch in Andhra Pradesh 2003 starben 183 der 329 erkrankten Kinder, und zwar innerhalb von sechs bis 48 Stunden nach Beginn der Symptome. Wegen des Auftretens von Antikörpern im Serum nicht erkrankter Personen wird jedoch vermutet, dass die Infektion auch subklinisch verlaufen kann.

Immunantwort

Im Menschen können Antikörper gegen das Chandipura-Virus nachgewiesen werden.

Differenzialdiagnose

Enzephalitiden anderer Ursache, unter anderem Japanische Enzephalitis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Vollblut, Serum, Rachenabstrich, Liquor.

Diagnostische Verfahren

Wegen der geringen Bedeutung der VSV-Infektion sind für den Menschen keine kommerziell erhältlichen diagnostischen Verfahren etabliert.

Auch für das Chandipura-Virus sind kommerziell keine Testsysteme erhältlich. Das Virus kann aus den oben genannten Materialien isoliert oder per Polymerasekettenreaktion nachgewiesen werden. Im Serum können IgG- und IgM-Antikörper bestimmt werden.

Befund / Interpretation

Der Verdacht einer Chandipurah-Virus-Infektion sollte nur bei Patienten gestellt werden, die sich in den entsprechenden Risikogebieten aufgehalten haben. Da derzeit keine standardisierten diagnostischen Verfahren existieren, sollte bei begründetem Verdacht Kontakt z. B. zum Bernhard-Nocht-Institut aufgenommen werden und die indizierten Untersuchungen sowie das geeignete Untersuchungsmaterial im Einzelfall besprochen werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Es gibt keine zugelassenen Medikamente zur Behandlung der VSV-Infektion. Aufgrund des normalerweise milden Verlaufs der Infektion ist auch keine spezifische Therapie erforderlich, außerdem wird der Erreger im Normalfall nicht diagnostiziert.

Auch zur Behandlung der Chandipura-Virus-Enzephalitis ist kein Medikament zugelassen. Ribavirin hat *in vitro* einen inhibitorischen Effekt auf die Vesiculovirus-Replikation, es gibt aber keine Berichte über klinische Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei dieser Krankheit.

Resistenz

Keine.

Epidemiologie

Verbreitung

VSV ist endemisch in einem Gebiet vom nördlichen Südamerika (Kolumbien, Venezuela, Ecuador, Peru) bis zum südlichen Mexiko. In den angrenzenden Gebieten, u. a. auch in den südlichen USA, tritt das Virus sporadisch auf.

Menschliche Infektionen mit dem Chandipura-Virus sind bislang nur in den indischen Bundesstaaten Andhra Pradesh, Madhya Pradesh, Maharashtra und Gujarat festgestellt worden.

Wirtsbereich / Reservoir

Das Chandipura-Virus-Reservoir bilden vermutlich Sandmücken, in denen auch eine vertikale Übertra-

gung stattfinden kann. Antikörper gegen das Virus sind in den betroffenen indischen Regionen auch in Schweinen, Büffeln, Kühen, Ziegen und Schafen nachgewiesen worden.

Auch das VSV-Reservoir bilden wahrscheinlich Insekten, unter anderem auch Sandmücken. Die vesikuläre Stomatitis tritt vor allem bei Rindern, Schweinen und Pferden auf, es können jedoch auch viele andere Wirbeltiere infiziert werden. Es ist nicht sicher, in wie weit die infizierten Wirbeltiere als Reservoir von Bedeutung sind.

Risikogruppen

Die meisten Chandipura-Virus-Enzephalitis-Fälle betrafen Kinder unter 14 Jahren. Humane VSV-Infektionen wurden vor allem während VSV-Epidemien beschrieben, die hohen Durchseuchungstiter in Endemiegebieten weisen auf relative häufige subklinische Infektionen der Einwohner hin. Es sind auch einige akzidentelle Laborinfektionen mit VSV beschrieben worden.

Transmission / Vektoren

VSV wird vor allem durch Insektenbisse auf die Tiere übertragen. Eine Infektion von Tier zu Tier ist nur selten möglich und geschieht dann oft z. B. durch den Menschen während des Melkens. Der Mensch kann durch direkten Kontakt mit den Läsionen oder Sekreten erkrankter Tiere infiziert werden. Wahrscheinlich ist auch beim Menschen eine Übertragung durch Insektenstiche möglich.

Als Überträger des Chandipura-Virus gelten weibliche Sandmücken (*Phlebotomus* spp.). Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung ist bisher nicht beschrieben worden.

Prävention / Impfstoffe

Schutz gegen Mückenstiche.

Ausbruchmanagement

Isolierung infizierter Tiere, Schutzmaßnahmen beim Umgang mit erkrankten Tieren.

Meldepflicht

Die Tierseuche *Stomatitis vesicularis* ist meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Südufer 10, 17493 Greifswald-Insel Riems
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg

Web-Adressen

Keine.

Schlüsselliteratur

1. Bhatt PN, Rodrigues FM (1967) Chandipura: a new Ar-

- bovirus isolated in India from patients with febrile illness. *Indian J Med Res* 55:1295–1305
2. Lyles DS, Rupprecht CE (2007) Rhabdoviridae. In: Knipe DM, Howley PM (Eds) *Fields Virology*. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1363–1408
 3. Rao BL, Basu A, Wairagkar NS et al. (2004) A large outbreak of acute encephalitis with high fatality rate in children in Andhra Pradesh, India, in 2003, associated with Chandipura virus. *Lancet* 364:869–874
 4. Reif JS (1994) Vesicular stomatitis. In: Beran GW (Ed.) *Handbook of Zoonoses*, 2nd ed., CRC press, Boca Raton, pp 171–180
 5. Shope RE & Tesh RB (1987) The Ecology of Rhabdoviruses That Infect Vertebrates. In: Wagner RR (Ed.) *The Rhabdoviruses*. Plenum Press, New York, pp 509–534

Vesikuläre Stomatitis

► Vesiculovirus

Vibrio

INGO FENGLER

Erreger

Synonym(e)

Es gibt zahlreiche ältere Bezeichnungen für Spezies innerhalb der Gattung *Vibrio*, aufgeführt werden daher nur die Synonyme der humanpathogen relevanten Spezies: *Beneckea alginolytica* (nach aktuell gültiger Nomenklatur *Vibrio alginolyticus*), *Beneckea parahaemolytica* (*Vibrio parahaemolyticus*), *Photobacterium damsela* (*Vibrio damsela*), *Vibrio carchariae* (*Vibrio harveyi*).

Erregerspezies

Humanpathogene Relevanz innerhalb der Gattung *Vibrio* besitzen im wesentlichen nur die folgenden 12 Spezies: *V. alginolyticus*, *V. cholerae*, *V. cincinnatiensis*, *V. damsela*, *V. fluvialis*, *V. furnissii*, *V. harveyi*, *Grimontia hollisae* (*V. hollisae*), *V. metschnikovii*, *V. mimicus*, *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus*. Die weiteren in der Gattung aufgeführten Spezies sind entweder frei lebende Wasserbakterien oder Besiedler und Krankheitserreger von Tieren (zumeist Meerestieren).

Taxonomie

Familie *Vibrionaceae*, Gattung *Vibrio*.

Die Gattung *Vibrio* besteht derzeit aus 79 namentlich benannten Spezies. Ein Großteil dieser Spezies wurde erst in den letzten Jahren beschrieben

Historie

Im Jahre 1773 wurden von dem Naturwissenschaftler Otho Friedrich Müller erstmals beim Mikroskopieren von Oberflächenwasser die sich lebhaft bewegendes „Zittertieren“ entdeckt und als „Vibriones“ bezeichnet (vibrare = sich schnell hin und her bewegen). 1786

ordnete Müller alle beweglichen Bakterien diesem Genus *Vibrio* zu. Medizinisches Interesse erlangten die Vibrionen im Jahre 1854 mit der Beschreibung von gekrümmten Stäbchenbakterien im Stuhl von Cholera-Opfern in Italien durch Filippo Pacini sowie 1883 mit der Entdeckung des klassischen Cholera-Erregers durch Robert Koch in Ägypten. Die Bezeichnung „Cholera“ kommt aus dem Griechischen und bedeutet soviel wie „Fluss der gelben Galle“. Die Cholera forderte offenbar schon lange vor der Zeitenwende viele Opfer in Indien, breitete sich aber erst im 19. Jahrhundert weltweit aus und gelangte dabei auch nach Deutschland. In Europa wurde sie als „Gallenbrechruhr“ oder als „Cholera asiatica“ bezeichnet. In den 60er und 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden eine Reihe weiterer Spezies beschrieben, die humane Infektionen verursachen können. Im Jahre 1950 wurde von Fujino im Zusammenhang mit Lebensmittelinfektionen in Japan erstmals *V. parahaemolyticus* als menschlicher Krankheitserreger nachgewiesen. 1993 wurde beobachtet, dass ein Vertreter der *V. cholerae* non-O1-Stämme, *V. cholerae* O139, nicht nur Cholera-Symptome beim Menschen auslösen kann, sondern sich sogar epidemisch auszuweiten vermag.

Morphologie

Vibrionen sind 0,5–0,8 µm breite und 1,4–2,6 µm lange, gramnegative Stäbchenbakterien mit kommaförmigem Aussehen. Nach mehreren Kulturpassagen und in älteren Kulturen können Vibrionen ihre kommaförmige Struktur jedoch zunehmend einbüßen und immer gestreckter und länger erscheinen. Oft sind sie deshalb mikroskopisch nicht von anderen enteropathogenen oder auch apathogenen gramnegativen Bakterien zu unterscheiden. Vibrionen sind polar monotriche oder lophotriche begeißelt und beweglich. Die Bewegungen der Vibrionen in flüssiger Kultur wurden als vibrierend, mückenschwarmartig charakterisiert. Sowohl aus klinischen als auch aus Umwelt- und Umgebungproben gibt es raue Kolonievarianten, welche sich schlecht in Flüssigkeiten homogenisieren lassen.

Genom

Genom von *V. cholerae* vollständig sequenziert, siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov.

Vermehrung

Humanpathogene Vibrionen können bei 37 °C unter aeroben Bedingungen angezüchtet werden. Der pH-Wert der Nährmedien sollte im alkalischen oder neutralen Bereich liegen, optimal ist ein NaCl-Gehalt von 1 %. Alkalisches Peptonwasser ist das Anreicherungsmedium der Wahl zur Isolierung der meisten Vibrionen aus Stuhlproben. Als nichtselektiver Nähragar kann Blutagar verwendet werden. Vibrionen wachsen innerhalb von 24 h auf Blutagar als mittelgroße bis große grauweiße Kolonien. Sie können eine β-Hämo-

lyse (*Vibrio cholerae* non-O1, bestimmte *V. cholerae*-Stämme vom eltor Biotyp), eine α -Hämolyse (*V. vulnificus* u. v. a.) oder keine Hämolyse zeigen. Als Selektivnährboden hat sich TCBS-Agar (Thiosulfate-Citrat-Bile-Sucrose-Agar) bewährt. *V. cholerae* und *V. parahaemolyticus* sowie andere saccharosepositive Vibrionen wachsen auf ihm als gelbe Kolonien, saccharosenegative Vibrionen als grüne Kolonien.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Vibriionen verursachen üblicherweise Diarrhoen oder extraintestinale Infektionen. *V. cholerae* und *V. parahaemolyticus* sind bekannte Erreger von Durchfallerkrankungen. *V. fluvialis*, *Grimontia hollisiae* und *V. mimicus* verursachen ebenfalls Diarrhoen, werden in diesem Zusammenhang jedoch seltener nachgewiesen. Die ätiologische Rolle von *V. furnissii*, *V. metschnikovii* und *V. vulnificus* bei Diarrhoen ist zur Zeit noch nicht vollständig geklärt.

Vibriionen lassen sich häufig aus Blutkulturen, Wunden aus dem Bereich der Extremitäten, Augen- und Ohrinfektionen sowie bei Gallenblaseninfektionen nachweisen. Selten werden sie bei Meningitis, Pneumonie, Infektionen der Geschlechtsorgane oder des Harntrakts isoliert. *V. vulnificus* kann z. B. nach Aufnahme über kleinere Hautverletzungen vor allem beim immunsupprimierten Patienten zu schweren septischen Infektionen führen. In den Sommermonaten können entsprechende Infektionen nach Kontakt mit Salz- oder Brackwasser bei Wassertemperaturen über 20 °C auch in Europa auftreten. Eine ätiologische Relevanz bei Wundinfektionen kommen weiterhin *V. damsela*, *V. alginolyticus* und *V. harveyi* zu. Bei Bakteriämie konnten *V. metschnikovii* und *V. cincinnatiensis* isoliert werden.

Der hauptsächliche Virulenzfaktor von *V. cholerae* ist das Choleragen oder Cholera toxin (zum molekularen Wirkmechanismus ► Pathophysiologie).

Von *V. cholerae* sind derzeit 206 Serogruppen bekannt. Als Erreger einer typischen Cholera kommen in erster Linie Mitglieder der Serogruppe O1, neuerdings aber auch die Serovarietät O139 in Betracht. Traditionell werden alle übrigen Serovarietäten unter der Obergruppe *V. cholerae* non-O1 zusammengefasst. Stämme der Serogruppe O1 lassen sich weiter unterteilen in die Biovarietäten cholerae (Nachweis durch Cholera-phage IV) und eltor (Nachweis durch El-Tor-Phagen V). Die beiden Biovarietäten werden wiederum in die Serovarietäten Ogawa, Inaba und Hikojima unterteilt. Dabei ist die Serovarietät Hikojima als Mischform der Varietäten Ogawa und Inaba anzusehen.

Erkrankung

Cholera

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 2 bis 5 Tage.

Leitsymptome

Schwere Diarrhoe mit Reiswasserstuhl und massivem Flüssigkeitsverlust.

Symptome

Die klassische schwere Cholera lässt sich in drei Stadien einteilen: Das Stadium des Brechdurchfalls (Choleradiarrhoe), das Stadium des Kollapses (Stadium algidum oder Cholera algida) und das Stadium der Reaktion. Die Choleradiarrhoe beginnt ohne Prodromalerscheinungen. Die Stühle sind zuerst breiig und fäkalent und werden zunehmend häufiger und wässriger. Schließlich enthalten sie kleine Schleimflocken (Reiswasserstuhl). Das Erbrechen stellt sich kurz nach den ersten Durchfällen ein und fördert mühelos große Flüssigkeitsmengen zutage. Der massive Wasser- und Elektrolytverlust (20 l/24 Stunden und mehr) führt zu einer raschen Entkräftigung des Patienten. Seine Stimme wird heißer (Vox cholericus) und er leidet unter Wadenkrämpfen. Schließlich kommt es zur Hyponatriämie, -kaliämie sowie -glykämie. Der Patient ist ängstlich und agitiert. Der Puls oft nicht palpabel, der Blutdruck nicht messbar. Die Augäpfel sind eingefallen, die Schleimhäute trocken und die Hautelastizität ist deutlich vermindert. Die resultierende massive Exsikkose bewirkt eine starke Kreislaufschädigung und führt unbehandelt oft zum Tode durch Nieren-, Kreislaufversagen mit typischer Fechterstellung der Leichen. Rasch tödliche Verläufe innerhalb weniger Stunden durch Kreislaufversagen ohne Diarrhoe und Erbrechen sind ebenfalls möglich (Cholera sicca), und wurden vor allem durch den klassischen Erreger der Cholera beobachtet. Überlebt der Patient das Stadium algidum spontan oder durch Behandlung, erholt er sich meist innerhalb weniger Tage, es sei denn, es kommen interkurrente, zusätzliche Infektionen hinzu. Die Letalität schwerer Verläufe kann ohne Behandlung bei 30–60 % liegen. Adäquate und rechtzeitige Therapie senkt aber auch die Sterblichkeit dieser Verläufe auf unter 1 %. Leichtere Erkrankungsformen, die bei El-Tor-Infektionen häufig sind, haben bereits unbehandelt eine Letalität, die kaum 10 % erreicht. Das Ausmaß des Flüssigkeitsverlustes ist einzigartig und typisch für die Cholera – eine Abgrenzung zu Diarrhoen anderer Genese ist in der Regel anhand der klinischen Symptomatik ohne Probleme möglich.

Pathophysiologie

Das A1-Fragment des Cholera toxins spaltet an der Innenseite der Zellmembran NAD⁺ enzymatisch in ADP-Ribose und Nikotinsäureamid. Durch anschließende Koppelung der gebildeten ADP-Ribose an ein Regulatorprotein der membrangebundenen Adenylatzyklase wird letztere enthemmt und somit dauerhaft aktiviert. Dadurch katalysiert sie ununterbrochen die

Überführung von ATP in zyklisches 3,5-Adenosinmonophosphat (cAMP). Der Anstieg der cAMP-Konzentration in den Darmschleimhautzellen führt zur massiven und anhaltenden Hypersekretion von Anionen (v. a. Cl⁻), zum passiven Ausstrom von Wasser und zu gleichzeitiger Hemmung der Na⁺-Resorption. Die gewaltigen Ionen- und Flüssigkeitsmengen, die dadurch in das Dünndarmlumen gelangen können, werden im Dickdarm nicht adäquat rückresorbiert, sondern durch unstillbares Erbrechen und reiswasserartige Diarrhoe ausgeschieden.

Immunantwort

Postinfektiös bildet sich eine lokale Immunität aus. Spezifische IgA-Antikörper hemmen die Bindung des Cholera-toxins an seine Rezeptoren. 8 bis 10 Tage nach Erkrankungsbeginn lassen sich im Blut auch gegen O-Antigene gerichtete vibriozidale IgG-Antikörper nachweisen. Da es sich bei der Cholera jedoch nicht um eine systemische Infektion handelt, schützen diese Antikörper nicht vor einer Reinfektion.

Differenzialdiagnose

Diarrhoen anderer Genese. Anhand der klinischen Symptomatik sollte sich eine Cholera jedoch eindeutig von anderen Enteritiden abgrenzen lassen ► Symptome.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Bei intestinalen Infektionen sollte das Untersuchungsmaterial wenn möglich in den ersten 24 Stunden der Erkrankung vor Beginn einer Antibiose gewonnen werden. Neben Stuhlproben können ggf. auch Rektalabstriche zur Diagnostik verwendet werden, allerdings ist die Sensitivität bei der kulturellen Anlage von Rektalabstrichen vermindert. Das Untersuchungsmaterial sollte schnellstmöglich (innerhalb weniger Stunden) nach Entnahme im Labor weiterverarbeitet werden, da Vibrien sehr empfindlich gegenüber Austrocknung sind. Bei längerer Transportdauer können die Proben in Cary-Blair-Transportmedium oder in alkalischem Peptonwasser versendet werden. Der Verdacht einer vibrioassozierten intestinalen Infektion sollte unbedingt auf dem Materialbegleitschein vermerkt sein, da die üblicherweise in der Enteritisdiagnostik eingesetzten Nährmedien zum Nachweis von Vibrien nicht optimal sind. Generell empfiehlt sich in diesem Zusammenhang die telefonische Kontaktaufnahme mit dem untersuchenden Labor zur Organisation des Materialtransports sowie zur Vorbereitung der erforderlichen Diagnostik.

Bei systemischen Infektionen können Blutkulturen, bei lokalen Prozessen geeignetes Untersuchungsmaterial aus der entsprechenden Region (z. B. Wundabstriche, Punktate, Liquor usw.) in den gängigen Transportmedien eingesandt werden. Auch hier empfiehlt sich die Angabe klinisch relevanter Informationen auf

dem Materialbegleitschein, z. B. „Wundinfektion nach Schnittverletzung in Meerwasser“ oder gezielter Angabe „V. a. vibrioassozierte Infektion“.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopischer Direktnachweis im Dunkelfeld mit Immobilisierung nach Zugabe von Cholera-Antiserum möglich, in Deutschland jedoch kein etabliertes Routineverfahren.

Kulturelle Anzucht des Erregers nach Anreicherung in alkalischem Peptonwasser und Anzucht auf Blut und TCBS-Agar. Anschließend weitere biochemische Identifizierung, Resistenztestung und ggf. Serotypisierung. Molekularbiologische Verfahren zum Nachweis von Virulenzfaktoren (z. B. Cholera-toxin) oder zur weiteren Differenzierung sind beschrieben, kommen in der Routinediagnostik im Allgemeinen jedoch nicht zur Anwendung.

Befund / Interpretation

Bei intestinalen Infektionen ist lediglich der kulturelle Nachweis von *V. cholerae* beweisend für eine entsprechende Infektion. Andere Vibrien sind in diesem Zusammenhang nur als fakultativ pathogen zu bewerten. Für eine entsprechende Infektion spricht der Nachweis einer *Vibrio* spp. in Reinkultur und in hoher Keimzahl. Der Nachweis von Vibrien in Blutkulturen oder Liquor ist immer als signifikant zu werten. Bei Nachweis von *V. vulnificus* oder ggf. auch *V. damsela* in Wundabstrichen sollte im Hinblick auf die möglichen lebensbedrohlichen schweren Verläufe dieser Infektionen ebenfalls unverzüglich eine Therapie erfolgen. Die klinische Signifikanz anderer Vibrien aus Wundabstrichen ist schwierig zu beurteilen, da ihr Nachweis sowohl auf einer entsprechenden Infektion, einer transienten Kolonisierung oder lediglich auf einer Kontamination der Wunde mit der immer in Meer- oder Brackwasser vorhandenen Vibrioflora beruhen kann.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Bei der Cholera steht an erster Stelle der Therapie die Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution. Eine Antibiose kann mit Tetracyclin oder Ciprofloxacin erfolgen, wobei die Antibiose die Flüssigkeitssubstitution nicht ersetzt.

Zur empirischen Therapie von systemischen oder lokalen Infektionen mit Vibrien können Tetracyclin, Ciprofloxacin, Cefazidim oder Cefotaxim eingesetzt werden. Ggf. erfolgt eine Anpassung der Antibiose nach Verfügbarkeit des Antibiogramms. Bei Wundinfektionen sind ggf. umfangreiche chirurgische Maßnahmen erforderlich.

Resistenz

Im Gegensatz zu *Enterobacteriaceae* sind Vibrien fast immer empfindlich gegen die gebräuchlichen, bei

gramnegativen Keimarten wirksamen Antibiotika. Aus Cholera-Endemiegebieten werden z. T. Resistenzen gegenüber Tetracyclin berichtet. Probleme bei der Resistenztestung von Umwelt-Vibrionen mittels Agar-Diffusionstest können sich aus dem zu geringen NaCl-Gehalt der eingesetzten Nährmedien ergeben – evtl. erscheinen so einige Isolate *in vitro* empfindlicher, als sie es *in vivo* tatsächlich sind.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Cholera ist seit dem Altertum vorwiegend in Indien endemisch verbreitet. Seit 1817 sind 7 Pandemien beschrieben worden. Die letzte Pandemie wurde erstmals durch *V. cholerae* *eltor* verursacht und begann 1961 auf Celebés in Indonesien und breitete sich von dort aus auf viele geografische Regionen der Welt einschließlich Asien, Mittlerer Osten, Afrika und Ost Europa aus. Zuletzt erreichte sie auch schließlich Lateinamerika. 1993 konnte man eine weitere Cholera-Epidemie verfolgen, die sich rasch von Madras über Bangladesch und dann wieder in Südostasien ausbreitete. Die verursachende Vibrio-Variante war bis dahin noch unbekannt und wurde als „Bengal-Strain“ oder „*V. cholerae* O139“ bezeichnet. Sporadische Cholera-Erkrankungen kommen ggf. durch importierte kontaminierte Nahrungsmittel zustande, soweit sie nicht aus Cholera-Endemiegebieten eingeschleppt werden. Gastroenteritiden durch andere *Vibrio* spp. sind vorwiegend aus Japan oder japanischen Bevölkerungsgruppen außerhalb Japans berichtet worden. Durch den traditionellen Genuss roher Meeresfrüchte ist das

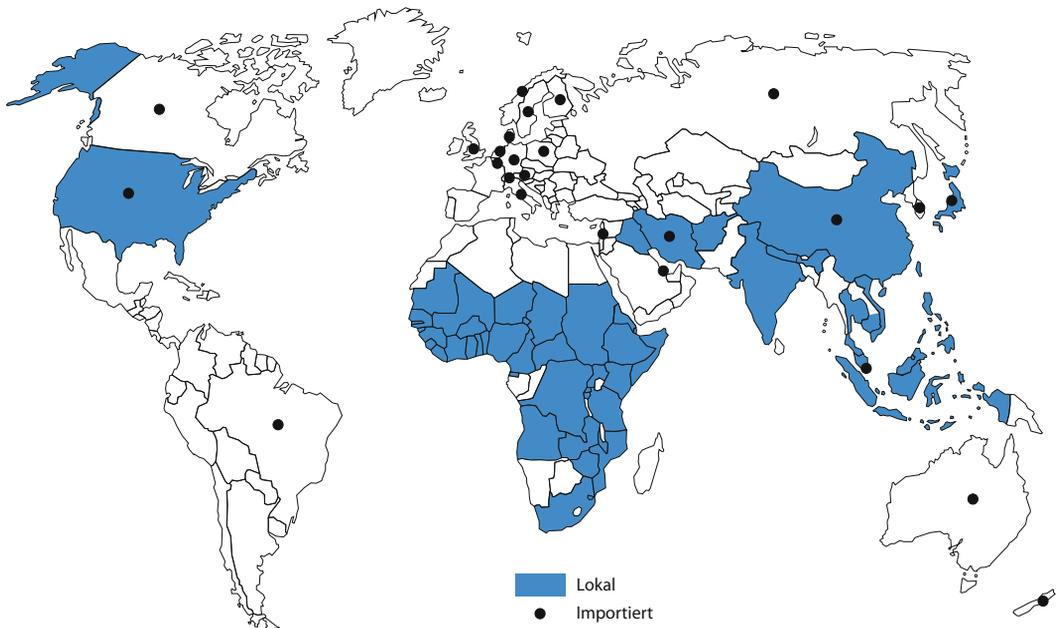
Erkrankungsrisiko in diesem Kulturkreis deutlich erhöht. Es wird befürchtet, dass steigende Meerwassertemperaturen die Vermehrung halophiler Vibrionen begünstigen können. Außerdem wurden in den vergangenen Jahren mehrfach halophile Vibrionen aus belasteten Binnengewässern mit erhöhten Salzkonzentrationen isoliert. ► Abb. 1.

Wirtsbereich / Reservoir

Vibrionen sind natürliche Meeresbewohner einschließlich der Brack- und Küstengewässer. Hierbei sind sie auch mit einer Vielzahl von Meeresbewohnern wie beispielsweise Fischen, Pflanzen und Zooplankton assoziiert. Nicht-halophile *Vibrio*-Spezies (beispielsweise *V. cholerae*, *V. mimicus*) haben einen weit größeren Lebensraum, da diese auch in Flüssen, Seen und sogar in Frischwasser vorkommen und überleben können. Menschen, aber auch Tiere können als transiente Wirte betrachtet werden, die diese Bakterien weltweit verbreiten können. Bei *V. cholerae* ist die hauptsächliche Infektionsquelle der infizierte Mensch. Träger von *V. cholerae* non-O1 sind auch Wasservögel. Bei halophilen Vibrionen bilden Meer- und Brackwasser sowie die küstennahen Meeresbewohner das größte Erregerreservoir.

Risikogruppen

Personen mit einem erhöhtem pH-Wert im Magen (z. B. Personen unter Antazida-Therapie) haben ein erhöhtes Risiko für intestinale *Vibrio*-Infektionen. Chronische Lebererkrankungen begünstigen scheinbar das Auftreten einer lebensbedrohlichen Septikämie.



■ Abb. 1. Der WHO gemeldete Cholera-Fälle (2004–2007) (Quelle: WHO 2007)

mie durch *V. vulnificus* nach Verzehr von rohen Austern. Bei Erkrankungen durch halophile Vibrionen sind vorwiegend Patienten mit Immunsuppression oder mit immunsupprimierenden Erkrankungen (z. B. Diabetes, Leberzellschädigung) sowie Personen mit erhöhtem Serum- Eisenspiegel (z. B. Haemochromatose) gefährdet.

Transmission / Vektoren

V. cholerae wird hauptsächlich durch fäkal kontaminiertes Trinkwasser von Mensch zu Mensch übertragen. Die Infektion über kontaminierte Lebensmittel spielt eine untergeordnete Rolle. Andere intestinale Infektionen durch Vibrionen können durch den Verzehr unzureichend gegarter Meerestiere (z. B. rohe Austern) hervorgerufen werden.

Prävention / Impfstoffe

In Endemie- oder Epidemiegebieten nur abgekochtes Wasser oder Mineralwasser (zum Trinken, Zähneputzen, Geschirrspülen etc.) verwenden. Lebensmittel, die mit kontaminiertem Wasser Kontakt gehabt haben könnten (rohe Salate, rohe und gekochte, kalte Meeresfrüchte etc.) oder daraus hergestellt sind (Eiswürfel), grundsätzlich meiden. Eine aktive Immunisierung gegen *V. cholerae* O1 ist möglich. Der einzige in Deutschland zugelassene orale Cholera-Impfstoff Dukoral® enthält die B-Untereinheit des Choleratoxins und inaktivierte *Vibrio cholerae*-O1-Bakterien. Durch die Induktion der Antikörperbildung gegen das Choleratoxin und gegen *Vibrio cholerae* O1 sollen Schutzraten von bis zu 90 % erreicht werden. Die Immunisierung schützt nicht vor *Vibrio cholerae* O139 oder anderen *Vibrio*-Spezies. Nach Impfung mit Dukoral® besteht auch eine Kreuzprotektion gegenüber dem hitzelablen Toxin von ETEC-Bakterien, es wird von einer 60 %igen Schutzwirkung ausgegangen. Die Immunisierung mit dem Impfstoff sollte eine Woche vor Einreise in ein Endemiegebiet abgeschlossen sein. Die o. a. Hygieneregeln gelten jedoch auch für geimpfte Personen, da die Immunisierung nur das Infektionsrisiko mindert aber keinen absoluten Schutz bietet. Den Kontakt mit Meerwasser, vor allem in warmen Ländern, sollten Patienten mit Immunsuppression und offenen Wunden meiden.

Ausbruchsmangement

Neben der Identifikation und Isolation von Infektionsquellen kommt vor allem der Trinkwasseraufbereitung eine entscheidende Bedeutung bei der Bekämpfung der Cholera zu. Da ein nicht unbedeutender Anteil der Ausscheider keine entsprechende Symptomatik zeigt, sind alleinige Isolationsmaßnahmen zur Eindämmung eines Ausbruchsgeschehens unzureichend. Generell muss eine Kontamination des Trinkwassers durch eine adäquate Aufbereitung von Trink- und Abwasser sowie einer regelmäßigen Kontrolle der Trinkwassergüte ausgeschlossen werden. Ne-

ben Pest und Gelbfieber gehört Cholera zu den drei Quarantäneerkrankungen der WHO.

Meldepflicht

Die Cholera gehört zu den klassischen Seuchen, die nach § 6 des Infektionsschutzgesetzes bereits bei Verdacht namentlich an das zuständige Gesundheitsamt meldepflichtig sind. Gesicherte Erkrankungen und Todesfälle sind darüber hinaus ebenso wie Dauerausscheider oder Träger zu melden. Bei den anderen Vibrionen besteht eine Meldepflicht namentlich nach Abschnitt 3, § 6 des Infektionsschutzgesetzes bei Verdacht auf und die Erkrankung an einer mikrobiell bedingten Lebensmittelvergiftung oder an einer akuten infektiösen Gastroenteritis, wenn a) eine Person betroffen ist, die eine Tätigkeit im Sinne des § 42 Abs. 1 ausübt, b) zwei oder mehr gleichartige Erkrankungen auftreten, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist, oder vermutet wird.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für gastrointestinale Infektionen: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Klinikum der Universität Freiburg, Hermann-Herder-Str. 11, 79104 Freiburg. Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. med. M. Kist, Telefon: 0761-203-6590; Telefax: 0761-203-6562; Email: kistman@ukl.uni-freiburg.de.
- Die Leistungen umfassen Beratungen zur Auswahl diagnostischer Verfahren, bei der Aufklärung von Ausbrüchen gastrointestinaler Infektionen und bei Fall-Kontroll-Studien zur Epidemiologie gastrointestinaler Infektionen.

Web-Adressen

- <http://www.rki.de>
- <http://www.who.int/topics/cholera/en>
- <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodborneIllness/FoodborneIllnessFoodbornePathogensNaturalToxins/BadBugBook/default.htm>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/>

Schlüsselliteratur

1. Abbott SL, Janda JM, Johnson JA, Farmer JJ (2007) III: *Vibrio* and Related Organisms In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology, 9th edition, Volume 1, ASM Press, Washington D. C.
2. Neill MA, Carpenter CCJ (2010) Other Pathogenic Vibrios. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Mandell, Douglas and Benett's: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition, Volume 2, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia
3. Seas C, Gotuzzo E (2010). *Vibrio cholerae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Mandell, Douglas and Benett's: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition, Volume 2, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia.
4. Tschäpe H, Reissbrodt R, Prager R (2009) *Aeromonas* spp. und *Vibrio* spp. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (eds) Mikrobiologische Diagnostik, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Virusätiologie des Sudden Infant Death Syndrome

BURKHARD MADEA, JAN FELIX DREXLER

Definition

Der Plötzliche Kindstod ist ein jahrtausendlang bekanntes Phänomen, von dem überwiegend Säuglinge im ersten Lebensjahr betroffen sind, die ohne vorherige Krankheitszeichen oder Störungen des Verhaltens tot im Bett aufgefunden werden. Allgemeine Diagnosekriterien des SIDS sind dabei:

- Plötzlicher unerwarteter Tod eines Kindes jünger als 1 Jahr
- Der tödliche Zwischenfall hat offensichtlich in der Nacht stattgefunden (vermutlich während des Schlafes)
- Die Todesursache bleibt nach sorgfältiger Untersuchung inklusive einer vollständigen Obduktion so wie einer Überprüfung der Todesumstände und der Krankengeschichte unklar.

Bereits früh wurde als ein Definitionsmerkmal des Plötzlichen Kindstodes oder „Sudden Infant Death Syndrome“ (SIDS) festgelegt, dass durch eine sorgfältige postmortale Untersuchung (Obduktion) inklusive morphologischer, histologischer, biochemischer und mikrobiologischer Anschlussuntersuchungen keine adäquate Todesursache nachweisbar ist. Nach den Kriterien der European Society for the Prevention of Infant Death (ESPID) werden heute folgende Kategorien des Plötzlichen Säuglingstodes unterschieden:

1. SIDS-Fälle im engeren Sinn, bei denen Obduktion und klinische Befunde keine Todesursache erkennen lassen.
2. Borderline-SIDS-Fälle, bei denen vorbestehende angeborene Erkrankungen, klinische Symptome und/oder Obduktion keine hinreichende Erklärung für die Todesursache geben.
3. Nicht-SIDS-Fälle, bei denen die Todesursache durch klinische Befunde oder das Obduktionsergebnis hinreichend erklärt ist.
4. Verdacht auf SIDS in Fällen, bei denen keine Obduktion durchgeführt wurde.

Da eine der wichtigsten Differentialdiagnosen des Plötzlichen Kindstodes Todesfälle durch gewaltsame Erstickung sind, wurden neuere Klassifizierungen des Plötzlichen Kindstodes um Untersuchungen des Sterbe- bzw. Auffindeortes erweitert (► Tab. 1). Da im Gegensatz zu den USA in Europa nur selten Leichenfundortbesichtigungen durch Rechtsmediziner durchgeführt werden, fallen die meisten Fälle in die Kategorie 1B (allgemeine Kenndaten und Diagnosekriterien des SIDS liegen vor außer Untersuchung des Leichenfundortes und/oder Durchführung von toxikologi-

schen, mikrobiologischen, radiologischen, postmortal biochemischen Anschlussuntersuchungen). Das SIDS stellt eine reine Ausschlussdiagnose dar, die erst nach Obduktion und Durchführung weiterführender Untersuchungen möglich ist.

Epidemiologie und Risikofaktoren

In den Industrieländern ist der Plötzliche Kindstod nach wie vor die häufigste Todesursache in der Postneonatalperiode. Die SIDS Inzidenz ist jedoch in den letzten Jahren stark rückläufig (0,461/1000 Lebendgeborene gegenüber 1,55/1000 Lebendgeborene 1991). Laut Todesursachenstatistik wurden 2008 215 Todesfälle der ICD-10 Position Nr. R95 „Plötzlicher Kindstod“ zugeordnet.

Durch mehrere Fall-Kontrollstudien konnten folgende Risikofaktoren für den Plötzlichen Säuglingstod herausgearbeitet werden:

- Schlafen in Bauchlage
- Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft
- Schlafen im Bett mit einem Erwachsenen
- Stillen unter 2 Wochen
- Externe Wärme während des Schlafs
- Kissen im Bett
- Geburtsgewicht < 2500 g
- Mehr als eine vorangegangene Geburt
- Alter der Mutter unter 20 Jahren
- Mutter lebt allein

Mit der Identifizierung vermeidbarer Risikofaktoren wie der Bauchlage von Säuglingen, wurden Präventionskampagnen zur Vermeidung des SIDS initiiert. Parallel zur Bauchlage-Prävalenz sank auch die postneonatale Mortalität und die SIDS Inzidenz.

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese des SIDS ist nach wie vor ungeklärt. Es existieren in der Literatur mehr als 100 Theorien zur Ätiologie, die sich bislang alle als nicht tragfähig erwiesen haben.

Für eine infektiologische (Mit-)Ursache des SIDS sprechen folgende Befunde:

- In den letzten Tagen vor Todeseintritt häufig Infektionen der oberen Atemwege oder Enteritis.
- SIDS Inzidenz erhöht in der kalten Jahreszeit, welche gute Bedingungen für (virale) Infektionserreger schafft: Hohe Luftfeuchtigkeit, geringe UV-Strahlung, Konzentration vieler Individuen auf engen Räumen.
- Häufig bei Auffindung erhöhte Körperkerntemperatur über 40 °C oder durch Schwitzen durchfeuchtete Bekleidung oder Kissen.
- Bei der Obduktion Zeichen eines Infektes der oberen Atemwege.

Das Ausmaß der entzündlichen Infiltration der Atem-

Tab. 1. Plötzlicher Kindstod – Definitionen und Diagnosekriterien (nach Krous et al. 2004)

Kategorie IA SIDS		
Klassische Kenndaten des SIDS sind vorhanden und vollständig dokumentiert Jede der folgenden Voraussetzungen ist erfüllt:		
Klinisch:	Todesumstände:	Obduktion:
<ul style="list-style-type: none"> - Älter als 21 Tage und jünger als 9 Monate - Unauffällige klinische Vorgeschichte einschließlich normaler Schwangerschaftsdauer (≥37 Wochen) - Normales Wachstum und Entwicklung - Keine ähnlichen Todesfälle unter Geschwistern, genetisch nahen Verwandten (Onkel, Tanten oder Cousins ersten Grades) oder anderen Kindern, die sich in der Obhut der gleichen Betreuungsperson befinden 	<ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Orte, an dem sich die zum Tode führenden Umstände ereignet haben können und Bestätigung, dass sie keine Erklärung für den Tod abgeben - Die Schlafumgebung ist sicher und zeigt keine Anzeichen eines unfallbedingten Todes 	<ul style="list-style-type: none"> - Fehlen potentiell tödlicher pathologischer Befunde. Kleinere entzündliche Infiltrate des Atmungstraktes sind akzeptabel; intrathorakale petechiale Einblutungen sind ein unterstützender, jedoch nicht zwingender oder diagnostischer Befund - Kein Nachweis eines unerklärten Traumas, Missbrauchs, Vernachlässigung oder unabsichtlichen Verletzung - Kein Nachweis eines erheblichen Stress-effekts auf den Thymus - Negative Resultate der toxikologischen, mikrobiologischen, radiologischen, postmortal biochemischen und Stoffwechseluntersuchungen
Kategorie IB SIDS		
<ul style="list-style-type: none"> - Klassische Kenndaten des SIDS liegen vor, sind aber unvollständig dokumentiert - Die Anforderungen der allgemeinen Definition werden erfüllt - Alle Kriterien des Kategorie IA SIDS sind erfüllt, außer Untersuchung des Leichenfundortes und/oder der Durchführung einer der folgenden Analysen: Toxikologie, Mikrobiologie, Radiologie, postmortale Biochemie, Stoffwechselanalysen 		
Kategorie II SIDS		
Kategorie II umfasst Todesfälle von Kindern, die die Kriterien der Kategorie I erfüllen außer ≥ der folgenden:		
<ul style="list-style-type: none"> - Alter entspricht nicht Kategorie IA oder IB (d. h. 0–21 Tage oder 270 Tage (9 Monate) ab dem 1. Geburtstag - Ähnliche Todesfälle unter Geschwistern, nahen Verwandten oder Kindern, die sich in der Obhut der gleichen Betreuungsperson befinden und die nicht unter dem Verdacht der Kindstötung oder anerkannter genetischer Anomalien stehen 	<ul style="list-style-type: none"> - Äußeres Ersticken oder Ersticken durch „Überliegen“ nicht sicher feststellbar 	<ul style="list-style-type: none"> - Abnormales Wachstum und Entwicklung werden nicht als Mitursache für den Todeseintritt bewertet - Ausmaß entzündlicher Veränderungen nicht ausreichend, um den Tod zu erklären

wege und Lungen reicht jedoch nicht aus, den Todeseintritt zu erklären.

Da der Todeseintritt beim SIDS plötzlich ist, wurde unter anderem die Hypothese formuliert, dass die Ursache eine von einer Infektion der oberen Atemwege ausgehende Myokarditis sein könnte.

Häufigkeit der Myokarditis im Kindesalter

In älteren Untersuchungen wurde relativ selten in SIDS-Kollektiven eine Myokarditis nachgewiesen (0,5 bis 1 %); jüngere Untersuchungen berichten über eine höhere Inzidenz, teilweise bis 20 %.

Allgemein ist die Häufigkeit der Myokarditis nur schwer zu ermitteln, da die klinische Diagnostik schwierig ist und uneinheitlich gehandhabt wird.

Erregerspektrum

In industrialisierten Ländern ist die virale Myokarditis die am meisten verbreitete Myokarditisform, von ätiologischer Bedeutung sind vor allem Picornaviren (insbesondere Coxsackie-A- und B-Viren), weiterhin Adenoviren, Herpesviren sowie Parvoviren B19.

Allgemein ist die Myokarditis eine seltene Todesursache im Kindesalter. Unter 1516 Obduktionen von Kindern im Alter bis 18 Jahren fanden sich 28 Fälle einer histologisch gesicherten Myokarditis (1,8 %, Altersspanne von 10 Tagen bis 16 Jahren, Median 10 Monate). 16 dieser Kinder (57 %) starben plötzlich, mehr als die Hälfte der Fälle (54 %) betraf Kinder unter 1 Jahr. In 25 von 28 Fällen wurde eine virologische Untersuchung veranlasst. Hierbei konnte in 9 Fällen (36%) virales Genom nachgewiesen werden (6 × Enteroviren, 2 × Parvovirus B19, 1 × Picornavirus). Bei 16 plötzlichen Todesfällen wurde nur 4 Mal virales Genom nachgewiesen (2 × Enteroviren, 1 × Parvovirus B19, 1 × Picornavirus). Bei postmortalen Untersuchungen kann das Problem des „Sampling Errors“ durch eine hinreichend repräsentative Untersuchung des Myokards umgangen werden, um eine eventuell vorhandene fokale Infektion nicht zu übersehen.

Diagnostik der Myokarditis

DALLAS-Kriterien

Um eine standardisierte Diagnostik der Myokarditis an Endomyokardbiopsien zu ermöglichen, wurden vor mehr als 20 Jahren die DALLAS-Kriterien etabliert (► Tab. 2). Im Zentrum der konventionellen histologischen Diagnostik der Myokarditis anhand der DALLAS-Kriterien stehen dabei die Myozytennekrose, Myozytolyse, ein lymphomonozytäres Infiltrat sowie das interstitielle Ödem.

Eine aktive Myokarditis ist charakterisiert durch die Kriterien Nekrose, Myozytolyse, lymphomonozytäres Infiltrat sowie interstitielles Ödem. Bei einer Borderline-Myokarditis zeigt sich nur ein mäßiges lymphomonozytäres Infiltrat. Der weitere Verlauf einer Myokarditis wird bei Lebenden durch Endomyokardbiopsien überprüft.

Die DALLAS-Kriterien zur Diagnostik einer Myokarditis sind kritisiert worden, da eine Diagnostik am konventionell HE-gefärbten Schnitt nicht vor einer Zeitdauer von 24–48 Stunden post infectionem möglich ist, verschiedene Untersucher den gleichen Befund unterschiedlich bewerten („Interobserver Variability“) und das Problem des „Sampling Error“ besteht, der nicht hinreichend repräsentativen Untersuchung des Myokards bzw. von Endomyokardbiopsien.

So ist etwa die Frühphase einer Myokarditis Stunden post infectionem nur durch ultrastrukturelle oder molekularpathologische Methoden nachweisbar. Die konventionelle histologische Diagnostik ist erst nach ca. 24–48 Stunden möglich. Ca. ab 24–48 Stunden ist

Tab. 2. DALLAS-Kriterien

Erste Endomyokard-Biopsie	
Aktive Myokarditis	Myozytennekrose, Myozytolyse, lymphomonozytäres Infiltrat, interstitielles Ödem
Borderline-Myokarditis	nur spärliches lymphozytäres Infiltrat
Kontroll-Biopsie	
Persistierende Myokarditis	weiterhin Myozytennekrose und Entzündung
Abnehmende Myokarditis	Abnahme des lymphomonozytären Infiltrats
Ausgeheilte Myokarditis	keine Myozytennekrose keine Myozytolyse keine lymphomonozytäre Infiltration

eine immunhistochemische Diagnostik möglich mit Nachweis der Expression nicht zellulärer proinflammatorischer Moleküle (Adhäsionsmoleküle, Zytokine). Eine Untersuchung mit postmortalen Endomyokardbiopsien bei Personen, die an einer histologisch gesicherten Myokarditis verstorben waren, ergab, dass aufgrund einer Biopsie die Diagnose Myokarditis lediglich in 25 % der Fälle gestellt werden konnte. Mit mehr als 5 Biopsien konnte die Diagnose einer Myokarditis bei ca. 2/3 der Fälle gestellt werden, bei mehr als 17 Biopsien konnte die Diagnose in mehr als 80 % der Fälle gestellt werden.

Immunhistochemische Diagnostik

Um eine möglichst frühzeitige Diagnostik der Myokarditis zu ermöglichen, hat sich in der klinischen Kardiologie heute der Einsatz molekularbiologischer Methoden und immunhistochemischer Färbungen an Endomyokardbiopsien etabliert. Aufgrund der immunhistochemischen Qualifizierung und Quantifizierung interstitieller Leukozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten wurden Grenzwerte für die Diagnostik einer Myokarditis an Endomyokardbiopsien im Erwachsenenalter etabliert. Die Diagnose einer Myokarditis ergibt sich danach bei Nachweis von mehr als 10 Leukozyten, mehr als 6 Makrophagen bzw. mehr als 2–5 T-Lymphozyten pro High-Power-Field (HPF) bei 400facher Vergrößerung.

Daneben wird im Myokardgewebe mittels in-situ Hybridisierung bzw. PCR virales Genom detektiert. Dabei besteht allerdings keine strikte Korrelation zwischen immunhistochemischen und molekularbiologischen Befunden zum Nachweis viralen Genoms. So konnte bei 624 Patienten mit Myokarditis bzw. Bor-

derline-Myokarditis in 239 Fällen (38 %) virales Genom nachgewiesen werden (Adenoviren, Enteroviren, Zytomegalieviren). Die Diagnose einer Myokarditis kann sich isoliert auf einen der Diagnosestränge stützen.

Diagnostik der Myokarditis am postmortalen Gewebe

Die in der klinischen Kardiologie etablierten Methoden zur Diagnostik einer Myokarditis an Endomyokardbiopsien wurden inzwischen auf autoptisch gewonnene Gewebeprobe von mutmaßlich am SIDS verstorbenen Säuglingen übertragen.

Für die immunhistochemischen und molekularpathologischen Untersuchungen wurde beispielhaft Myokardgewebe von acht Probeentnahmestellen asserviert (Herzkammerwand rechts, Septum interventriculare, Vorderwand linke Herzkammer, Hinterwand linke Herzkammer, jeweils basis- und spitzennah). Immunhistochemisch angefärbt wurden Leukozyten (LCA), T-Lymphozyten (CD45R0) und Makrophagen (CD68). Ausgezählt wurden 20 repräsentative Gesichtsfelder bei starker Vergrößerung mit anschließender Mittelwertbildung. Im SIDS-Kollektiv ergaben sich für Leukozyten, T-Lymphozyten und Makrophagen etwas höhere Zellzahlen, als in einem Kontrollkollektiv, das allerdings auch nur 11 Fälle umfasste. Aus der Verteilung der Zellzahlen in SIDS- und Kontrollkollektiv wurden „Grenzwerte“ für die Diagnostik einer Myokarditis abgeleitet. So soll sich die Diagnose einer Myokarditis bei mehr als 15 Leukozyten bzw. mehr als 10 T-Lymphozyten per HPF ergeben, eine Verdachtsdiagnose bei mehr als 5–9 T-Lymphozyten bzw. mehr als 10 Makrophagen. Bei Zugrundelegung dieser Grenzwerte würden nahezu 30 % des SIDS-Kollektivs als Myokarditis bzw. myokarditisverdächtig eingestuft. Bei diesen Grenzwerten handelt es sich jedoch keineswegs um Diskriminanzwerte, die nur auf der Basis einer Verteilung der Zellzahlen zwischen Untersuchungs- und Kontrollstichprobe berechnet werden können. Bei Fall-Kontroll-Studien sollte die Kontrollgruppe immer doppelt bis dreifach so groß sein wie das Studienkollektiv. Dies ist vorliegend nicht der Fall. Weiterhin liegt den empfohlenen Grenzwerten für die Diagnostik einer Myokarditis eine nicht hinreichend repräsentative Auszählung des Gewebematerials zugrunde. Soweit eine „Auszählung in 20 repräsentativen Gesichtsfeldern bei starker Vergrößerung mit anschließender Mittelwertbildung“ bzw. „zufällige Auswahl der 20 repräsentativen Gesichtsfelder“ empfohlen wird, ist dies nicht hinreichend, sondern würde bei 8 Probeentnahmestellen bedeuten, dass lediglich 2,5 Gesichtsfelder pro Präparat ausgezählt werden. Gerade vor dem Hintergrund bei Obduktionsmaterial wesentlich größerer Schnitte im Vergleich zu Endomyokardbiopsien ist es daher nicht überraschend, wenn sich bei Auszählung von 20 Gesichtsfeldern pro Prä-

parat erhebliche Schwankungen der Zellzahlen von High-Power-Field zu High-Power-Field bzw. von Gewebsblock zu Gewebsblock zeigen. So variieren die Zellzahlen in einem Präparat ganz erheblich, so dass je nach Kombination der Gesichtsfelder sich die Diagnose einer Myokarditis ergibt oder eben nicht ergibt. Dies trifft in gleicher Weise auch beim Vergleich der Zellzahlen zwischen den 8 Probeentnahmestellen zu. Der hinsichtlich der Myokarditis-Diagnostik an Endomyokardbiopsien beschriebene „Sampling Error“ trifft damit in gleicher Weise für postmortal gewonnenes Gewebe zu, wenn nicht hinreichend repräsentative Gesichtsfelder ausgezählt werden.

Dementsprechend ergab eine vergleichende Quantifizierung interstitieller Lymphozyten und Makrophagen bei SIDS-Fällen und Todesfällen durch Erstickten identische Zellzahlen im Myokard. Kleinere Infiltrate finden sich sowohl in SIDS- als auch Kontrollkollektiv. Darüber hinaus existiert bislang keine allgemein anerkannte Definition, welcher Schwellenwert einer Entzündung als todesursächlich akzeptiert werden kann. Die Quantifizierung interstitieller Leukozyten und Makrophagen an autoptisch gewonnenem Myokardgewebe stellt auf der Basis der bislang vorliegenden Untersuchungen keinen Fortschritt gegenüber der Myokarditis Diagnostik nach den klassischen DAL-LAS Kriterien dar, insbesondere, wenn dabei nicht auf Myozytennekrosen abgestellt wird.

Um ein Grading des Schweregrades und Ausmaßes einer Myokarditis zu ermöglichen, wurde die Einführung eines Entzündungsindex (Inflammatory Index) empfohlen. Dabei ist ein Entzündungsfokus definiert als Entzündungsherd mit Myozytennekrose. Eine Schweregradeinteilung ergibt sich daraus, wie viele Entzündungsfoci in wie vielen Schnitten nachweisbar sind. Bei einer spärlichen Entzündung liegen nur wenige Entzündungsherde auf wenigen Schnitten vor, bei ausgeprägten Entzündungen viele in nahezu jedem Schnitt. Der Entzündungsindex ergibt sich aus der Summe der Entzündungsherde pro Fall dividiert durch die Anzahl der untersuchten Schnitte und entspricht damit der durchschnittlichen Zahl der Entzündungsherde. Bei einer retrospektiven Analyse eines Erwachsenenkollektivs konnten 47 % der Fälle als deutliche Myokarditis mit einem Entzündungsindex über 5 eingeordnet werden. Diagnostische Probleme ergeben sich auch hier bei einem nur geringen Schweregrad und geringer Ausdehnung der Entzündung. Vergleichbare Untersuchungen für das Kindesalter stehen bislang aus.

Molekularbiologische Virusdiagnostik

Zum molekularbiologischen Virusnachweis an parafineingebettetem Myokardgewebe liegen inzwischen zahlreiche Untersuchungen vor. In einer 129 Fälle umfassenden SIDS-Stichprobe soll dabei in 38 Fällen virales Genom nachgewiesen worden sein, in einer Kon-

trollstichprobe in keinem Fall. Krous et al. konnten demgegenüber in keinem ihrer 24 SIDS-Fälle virales Genom nachweisen, lediglich in der Kontrollstichprobe Enteroviren. In ersten eigenen Untersuchungen konnten lediglich Enteroviren nachgewiesen werden, sechsmal an Herz- und Lungengewebe, elfmal lediglich an paraffineingebettetem Myokard. Der molekulare Nachweis viraler Genombestandteile erfolgt in den meisten Studien unter Verwendung der Polymerasekettenreaktion (*Polymerase Chain Reaction*, PCR). Die hierfür benötigte Aufreinigung viralen Genoms aus Formalin-fixiertem paraffineingebetteten Material verursacht besondere Schwierigkeiten, da es insbesondere durch die Einwirkung des Formalins zu kovalenten RNA/DNA-Quervernetzungen und zu RNA/DNA-Protein-Verbindungen kommt. Diese sehr stabilen Bindungen wirken sich sowohl auf die Aufreinigung, als auch den molekularen Nachweis mittels der PCR aus. Das aufgereinigte virale Erbmaterial ist zusätzlich durch mechanische Einwirkungen in der Regel stark vermindert und fragmentiert. Aufreinigung und PCR sollten deshalb auf relativ kleine virale Genomfragmente unter 300–400 Nukleotide Größe abzielen. Selbst unter solchen optimierten Bedingungen muss nach eigenen Daten mit einem Verlust viralen Genoms um mindestens den Faktor 100 gerechnet werden, weshalb sehr sensitive PCR Tests nötig sind, um virales Genom sicher zu detektieren. Prospektive Studien sollten neben sensitiven PCR Tests auf nicht Formalin-fixiertes Material setzen, um die Bedeutung viraler Infektionen für den plötzlichen Kindstod besser beurteilen zu können.

Fazit

Insgesamt ergibt sich damit derzeit kein Anhalt, dass eine Myokarditis einen wesentlichen zum Tode führenden Pathomechanismus bei als SIDS deklarierten Todesfällen darstellt.

Literatur

1. Artetz HT 1987 Myokarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 18:619–624
2. Bajanowski T, Vege A, Byard RW, Krous HF, Arnestad M, Bachs L, Banner J, Blair PS, Borthne A, Dettmeyer R, Fleming P, Gaustad P, Gregersen M, Groggaard J, Holter E, Isaksen CV, Jorgensen JV, de Lange C, Madea B, Moore I, Morland J, Opdal SH, Rasten-Almqvist P, Schlaud M, Sidebotham P, Skullerud K, Stoltenburg-Didinger G, Stray-Pedersen A, Sveum L, Rognum TO 2007 Sudden infant death syndrome (SIDS)-standardised investigations and classification: recommendations. *Forensic Sci Int* 165:129–143
3. Dettmeyer R 2008 Virusinduzierte Myokarditis beim mutmaßlichen plötzlichen Kindstod. *Rechtsmedizin* 18:365–376
4. Kitulwate I D, Kim P J H, Pollanen M S (2010) Sudden death related myocarditis: A Study of 56 Cases. *Forensic Sci Med Pathol* 6:13–19
5. Krous HF, Ferandos C, Masoumi H, Arnold J, Haas AE, Stanley C, Grossfeld PD (2009) Myocardial Inflammation, Cellular Death, and Viral Detection in Sudden Infant Death Caused by SIDS, Suffocation, or Myocarditis. *Pediatric Research* 66 (1):17–21
6. Weber MA, Ashworth MT, Risdon A, Malone M, Burch M, Sibire J (2008) Clinicopathological features of paediatric deaths due to myocarditis: an autopsy series *Arch Dis Child* 93:594–598

Vittaforma corneae

- ▶ Mikrosporidien

Vogelgrippe

- ▶ Aviäre Influenzaviren

Vogelzerkarien

- ▶ Zerkarien

VRE

- ▶ Enterokokken

Vulvakarzinom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Vulvitis

- ▶ Candida

Vulvovaginitis

- ▶ *Trichomonas vaginalis*

Vulvovaginitis herpetica

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

Wanderfilarie

- ▶ Loa loa

Wanowrie-Fieber

- ▶ Bunyaviren

Wanowrie-Virus

- ▶ Bunyaviren

Wanzen

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Wanzenstich

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Warze

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Waterhouse-Friderichsen-Syndrom

- ▶ Neisseria meningitidis

Watsonius watsoni

- ▶ Darmegel

Weeksella virosa

- ▶ Flavobacterium

Weicher Schanker

- ▶ Haemophilus ducreyi

Weichteilinfektion

- ▶ Capnocytophaga
- ▶ Clostridien der Gasbrandgruppe
- ▶ Edwardsiella
- ▶ Eikenella
- ▶ Enterokokken
- ▶ Flavobacterium
- ▶ Fusobacterium
- ▶ Haemophilus influenzae
- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Porphyromonas
- ▶ Proteus mirabilis, Proteus vulgaris
- ▶ Providencia, Morganella
- ▶ Shewanella
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Stenotrophomonas
- ▶ Streptococcus pyogenes

Weingartner-Syndrom

- ▶ Brugia

Weißer Piedra

- ▶ Malassezia
- ▶ Trichosporon

Welch-Fraenkel-„Bazillus“

- ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe

Wesselsbron-Virus (WSL-V)

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

West African eye worm

- ▶ Loa loa

Western-Equine-Encephalitis-Virus

- ▶ Alphaviren

Western-Equine-Enzephalitis

- ▶ Alphaviren

West-Nil-Enzephalitis

- ▶ West-Nil-Virus

West-Nil-Fieber

- ▶ West-Nil-Virus

West-Nil-Meningitis

- ▶ West-Nil-Virus

West-Nil-Virus

GÜNTHER SCHÖNRICH

Erreger

Erregerspezies

West-Nil-Virus (abgek. WN-V)

Taxonomie

Das WN-V gehört zum Genus *Flavivirus* aus der Familie *Flaviviridae*. Ähnlich wie das serologisch eng verwandte *Japanische Enzephalitis-Virus*, *Murray-Valley-Enzephalitis-Virus* und *St.-Louis-Enzephalitis-Virus* ruft es neurologische Erkrankungen beim Menschen hervor.

Historie

Das WN-V wurde 1937 erstmals in der West-Nil-Provinz von Uganda gefunden. Immer wieder gab es sporadische Epidemien in Afrika, dem Mittelmeergebiet, Indien, Australien und Europa (z. B. 1996/97 in Rumänien und 1998 in Italien). In Nordamerika ist es 1999 bei einem Ausbruch in New York erstmals aufgetreten. Seitdem verbreitet es sich in dramatischer Weise über Nordamerika hinweg nach Kanada, Lateinamerika und in die Karibik aus.

Morphologie

Das WN-V gleicht morphologisch dem *Gelbfiebervirus*.

Genom

Die Länge der Genome der WN-V-Isolate variiert (10.842–11.057 Basen). Die Genome sind ähnlich wie dasjenige des *Gelbfiebervirus* organisiert (GenBank-Nr. M12294).

Vermehrung

WN-V infiziert vermutlich dendritische Zellen an der

Einstichstelle und gelangt dann zu den regionalen Lymphknoten und in die Blutzirkulation (Primäre Virämie). Von dort ausgehend kann es weiter auf Endothelzellen und Zellen des retikuloendothelialen Systems übergreifen, so dass es zu einer sekundären Virämie kommt. Als Konsequenz kann sich das Virus schließlich in andere Organe und in das ZNS ausbreiten.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Aufgrund der phylogenetischen Analyse der bisher gesammelten WN-V-Sequenzen können zwei genetische Linien unterschieden werden. Die Identität der Nukleotidsequenz zwischen diesen beträgt ca. 75 %. Die Linie 1 ist weiter in vier *Clades* (Indian, Kunjin, A, B) unterteilt und umfasst hauptsächlich Isolate aus Nord- und Zentralafrika, Europa, Israel, Australien und Nordamerika. Demgegenüber gehören Isolate aus Südafrika und Madagaskar zur Linie 2. Die wichtigen humanpathogenen Isolate gehören zur genetischen Linie 1.

Erkrankung

West-Nil-Fieber, West-Nil-Meningitis, West-Nil-Enzephalitis

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 3–5 Tage (in Einzelfällen bis zu 14 Tage).

Symptome

In den meisten Fällen der klinisch apparenten Infektionen (ungefähr 20 %) handelt es sich um eine relativ milde verlaufende, fiebrige (> 38 °C), selbstlimitierende Erkrankung, die plötzlich beginnt und etwa 3–6 Tage andauert (West-Nil-Fieber). Außerdem treten Kopfschmerzen, Schwindel und Erbrechen auf. Über okuläre Schmerzen und Pharyngitis wird häufig berichtet. Einige Tage nach Fieberbeginn zeigt sich bei ca. 50 % der Erkrankten ein makulopapuläres, nicht juckendes Exanthem. Gewöhnlich erscheint das Exanthem zuerst am Stamm, um sich schließlich auch auf Gesicht und Extremitäten auszubreiten. Der Ausschlag kann für eine Woche bestehen bleiben. Kinder erholen sich rasch. Dagegen kann bei Erwachsenen die Rekonvaleszenzphase protrahiert verlaufen. Die Prognose ist insgesamt gut. Todesfälle wurden bei älteren Personen vereinzelt beobachtet.

Nur bei < 1 % kommt es in einer zweiten Krankheitsphase zu einer neuroinvasiven Infektion mit Meningitis, Enzephalitis oder schlaffer, Poliomyelitis-ähnlicher Lähmung. Die Inzidenz der ZNS-Symptomatik und die Letalität nehmen mit dem Alter zu und sind auch bei immunsupprimierten Patienten (z. B. nach Transplantation) höher. Prognostisch ist die WN-V-assoziierte akute schlaffe Lähmung (engl. *acute flaccid paralysis*, AFP) als ungünstig zu bewerten, da in der Regel

keine Besserung der Lähmungserscheinungen eintritt (irreparabler Verlust der motorischen Axone).

Pathophysiologie

WN-V befällt neuronale Zellen insbesondere im Hirnstamm, in den tiefer gelegenen Kernstrukturen des Gehirns und in den Vorderhornzellen des Rückenmarks. Neben dem direkten zytopathischen Effekt des Virus auf Nervenzellen wird auch eine indirekte, durch antivirale Effektormechanismen des Immunsystems hervorgerufene, ZNS-Schädigung diskutiert. Altersabhängige Faktoren (verminderte Effizienz der antiviralen Immunantwort, größere Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke) begünstigen die Dissemination des Virus.

Immunantwort

Viruspezifische Antikörper werden benötigt, um die Virämie zu beenden. Mäuse, denen keine B-Zellen zur Verfügung stehen, sterben bei niedrigeren Virusdosen und weisen eine höhere Viruslast im ZNS auf als die immunkompetenten Kontrolltiere. Auch CD8⁺-T-Zellen sind für die antivirale Immunabwehr wichtig. Diese Zellen können jedoch möglicherweise im Rahmen einer Immunpathologie auch zur Gewebeschädigung beitragen.

Differenzialdiagnose

Eine Infektion mit WN-V sollte bei akuter febriger Erkrankung und neurologischer Symptomatik immer in Erwägung gezogen werden, wenn der Patient aus einem Gebiet mit en- bzw. epizootischer WN-V-Aktivität stammt, kürzlich gegenüber Moskitos exponiert war oder eine Bluttransfusion bzw. ein Organtransplantat bekommen hat.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum, Plasma, Liquor.

Diagnostische Verfahren

Nach Beginn der Symptomatik klingt die Virämie relativ rasch ab. Damit sind die Virusisolierung aus dem Blut und der Nachweis von WN-V-RNA im Blut selten und nur am Anfang der klinischen Phase erfolgreich. Nach Verschwinden der Virämie treten jedoch neutralisierende IgM- und IgG-Antikörper auf, so dass serologische Nachweismethoden greifen (HHT, NT, ELISA, IF). Bei Menschen mit ZNS-Symptomatik werden viruspezifische IgM-Antikörper im Liquor und Serum innerhalb von 5 Tagen nach Krankheitsbeginn gefunden. In diesem Fall wird auch bei ca. 50 % der Patienten mit Hilfe der RT-PCR virale Nukleinsäure im Liquor – aber nur selten im Serum – detektiert. Der Nachweis von WN-V-RNA beweist eine WN-V-Infektion, der fehlende Nachweis schließt aber eine WN-V-Infektion nicht sicher aus.

Befund / Interpretation

Da Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren auftreten, kann die Interpretation der herkömmlichen serologischen Untersuchungen bei Patienten mit einer frühen Flavivirus-Exposition Schwierigkeiten bereiten. Letzte Klärung muss dann der Neutralisations-Test (NT) bringen, der nur in Spezial-Labors (z. B. Robert-Koch-Institut) durchgeführt wird.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine wirksame spezifische Therapie der Infektionen mit WN-V existiert nicht. Es sind lediglich supportive Maßnahmen.

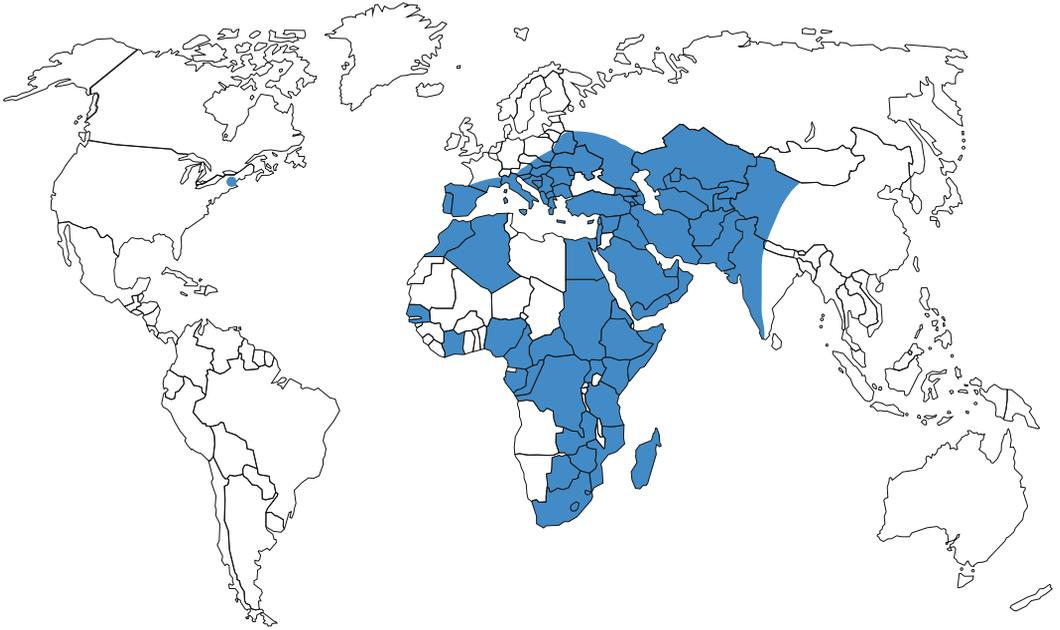
Epidemiologie

Verbreitung

Mittlerweile ist WN-V auf allen Kontinenten angekommen. In Afrika ist die WN-V-Infektion die am weitesten verbreitete Arbovirusinfektion. Das WN-Fieber kommt jedoch auch im mittleren Osten (z. B. Israel), in Südosteuropa (Mittelmeerraum, Portugal, Südfrankreich, Zypern und westliche Gebiete der früheren Sowjetunion) und in Indien vor (▶ Abb. 1). Seit dem ersten Ausbruch in Nordamerika (New York, 1999) verbreitet sich WN-V über Nordamerika hinweg nach Kanada, Lateinamerika und in die Karibik. Dabei kommt den Zugvögeln, die als Erregerreservoir dienen, eine Schlüsselrolle zu. Die eigentliche Übertragung findet jedoch durch Mücken statt. Ausbrüche der Erkrankung beim Menschen werden wie bei anderen Arbovirusinfektionen auch von klimatischen Faktoren stark beeinflusst. Schwere Regenfälle und hohe Temperaturen im Sommer führen zu einer dramatischen Zunahme der Aktivität der *Culex*-Moskitos und einem entsprechend hohen Risiko der Übertragung auf den Menschen. Eine saisonale Häufung im Sommer wird insbesondere in Ägypten und Israel beobachtet. Über aus den USA nach Deutschland importierte Fälle von WN-V-Infektionen beim Menschen wurde berichtet. Bei Wildvögeln in Deutschland konnte bisher das Virus nicht direkt nachgewiesen werden. Eine Einschleppung von WN-V nach Deutschland kann aber für die Zukunft nicht ausgeschlossen werden.

Wirtsbereich / Reservoir

WN-V wird hauptsächlich in Rabenvögeln (Familie *Corvidae*) und Sperlingen (Familie *Passeridae*) amplifiziert, die als Reservoir für das Virus dienen und sehr empfindlich auf den Erreger reagieren (plötzlicher Tod dieser Vögel kann eine Epidemie unter Menschen ankündigen). In diesen Wirten kommt es zu einer ausgeprägten und lang anhaltenden Virämie. Daneben kann das Virus auch viele andere Vogelarten - die meist keine Symptome entwickeln - und eine Reihe von Haustieren (z. B. Pferde, Rinder, Ziegen, Hunde



▣ **Abb. 1.** Verbreitung von West-Nil-Virus

und Katzen), wild lebenden Säugetieren und den Menschen infizieren. Säugetiere werden jedoch als Fehlwirte betrachtet, da hier nur eine kurze Virämie mit niedrigen Virustitern auftritt. Dies bedeutet, dass eine Übertragung von Mensch zu Mensch - direkt oder über Vektoren - praktisch nicht vorkommt. Ausbrüche in menschlichen Populationen stellen daher nur ein Überschwappen der ausgeprägten en- bzw. epizootischen Aktivität des Virus unter Vögeln dar. Möglicherweise spielt bei der Verbreitung unter Vögeln auch eine Arthropoden-unabhängige Übertragung durch Aufnahme von virushaltiger Nahrung eine Rolle (direkte Vogel-zu-Vogel-Transmission).

Risikogruppen

Hinsichtlich der Inzidenz eines schwereren Krankheitsverlaufs sind ältere Personen (> 60–70 Jahre) und Immunsupprimierte stärker gefährdet als andere. Eine Deletion im Chemokinrezeptor 5 (CCR5delta32), die bei 1 % der weißen Bevölkerung vorkommt und vor HIV schützt, ist mit einem schwereren Verlauf der WN-V-Infektion assoziiert.

Transmission / Vektoren

Als Amplifikationsvektoren des WN-V innerhalb von Vogelpopulationen fungieren ornithophile *Culex*-Arten (► Abb. 2). Sog. Brückenvektoren, die sowohl Vögel als auch Menschen stechen, übertragen das Virus

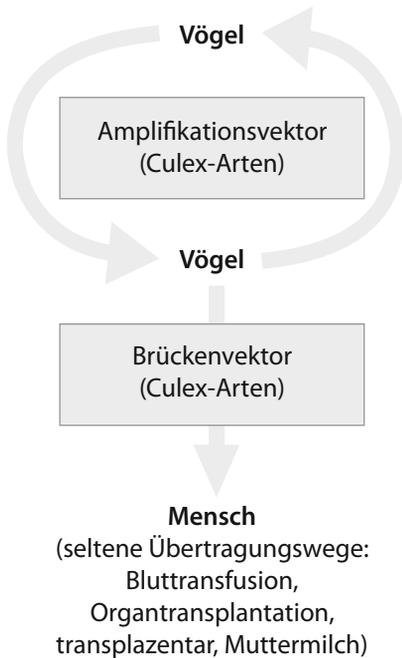
auf Menschen. Das Virus kann auch selten über Bluttransfusionen, Organtransplantationen und transplazentar weitergegeben werden. Wahrscheinlich können sich Kinder auch über die Muttermilch infizieren. Gelegentlich kommen Laborinfektionen vor.

Prävention / Impfstoffe

Programme, die zum Ziel haben, Mosquito-Brutstätten zu vernichten, machen Gebrauch von Larviziden und Insektiziden (gegen adulte Mücken gerichtet). Sie führen aufgrund der vielschichtigen ökologischen Parameter, welche der Mosquito-Verbreitung zugrunde liegen, nicht immer zum Erfolg.

Für den veterinärmedizinischen Einsatz gibt es einen Totimpfstoff (USA, Israel) und einen rekombinanten Lebendimpfstoff, der auf dem Canarypoxvirus als Vektor beruht. Ein Totimpfstoff (West Nile-Innovator), der auf einem inaktivierten Vollvirus basiert, ist seit 2009 auch in Deutschland erhältlich. An der Entwicklung eines Impfstoffes für den Menschen wird intensiv gearbeitet. Dabei kommen WN-V-Totimpfstoffe und verschiedene rekombinante Lebendimpfstoffe in Betracht. Aussichtsreicher Kandidat ist derzeit eine rekombinante Lebendvakzine, die auf dem erfolgreichen 17D-Impfstoff gegen Gelbfieber basiert und immunogene Proteine des WN-V enthält. Sie wird zurzeit klinisch getestet.

Mosquito-Stiche sollten individuell vermieden werden.



■ **Abb. 2.** Transmission des West-Nil-Virus. Vögel (Sperlinge, Rabenvögel) dienen als Amplifikationswirte für WN-V. Für die Zirkulation innerhalb von Vogelpopulationen sorgen ornithophile *Culex*-Arten. Hauptüberträger auf den Menschen (kein Amplifikationswirt) sind jedoch *Culex*-Arten, die als Brückenvektoren sowohl Vögel als auch Menschen stechen. Daneben gibt es weitere, seltene Übertragungswege.

Eingesetzt werden Insekten-Repellentien für Haut und Kleidung. Beispielsweise sind Anwendungen wirksam, die 10–50 % N,N-Diethyl-m-toluamid (DEET) enthalten. DEET (z. B. Nobite®) ist in Form von Sprays, Lotionen, Cremes, Gels oder als Seife verfügbar und besitzt ein breites Wirkungsspektrum (Mücken, Stechfliegen, Flöhe, Laufmilbenlarven und Zecken). Auch Piperidincarboxylsäure-hydroxyethyl-methylpropyl-ester (Autan®) stellt ein zuverlässiges Repellent dar. Zeltwände, Moskitonetze und Kleidungsstücke können mit dem Insektizid Permethrin behandelt werden. Zu beachten ist, dass die Vektor-Moskitos von der Dämmerung bis zum Morgengrauen aktiv sind. Das Tragen langer Kleidung und der Gebrauch von Moskitonetzen komplementieren den Schutz.

Blutspenden werden in den USA und Kanada durch RT-PCR auf WN-V untersucht. Dies ist in Deutschland nicht der Fall, so dass bis 4 Wochen nach Rückkehr aus Endemiegebieten (z. B. USA, Mexiko) kein Blut gespendet werden darf.

Ausbruchmanagement

Als biologisches Frühwarnsystem für den Menschen werden oft Tiere (Hamster, Meerschweinchen, Ziegen, Hühner oder Tauben) an strategisch wichtigen Plätzen gehalten. Die WN-V-infizierten Moskitos befallen zuerst die Tiere. Daher wird deren Blut in regelmäßigen Abständen auf virusspezifische Antikörper untersucht. Nach Auftreten von Antikörper in den „Sondentieren“ können die Behörden gezielt prophylaktische Maßnahmen ergreifen (Einsatz von Insektiziden, Vorsichtsmaßnahmen seitens der gefährdeten Bewohner zum Schutz vor Mückenstichen). In Nordamerika werden im Rahmen eines speziellen Überwachungsprogramms tote Rabenvögel auf WN-V-Infektion getestet.

Meldepflicht

Das WN-V stellt zwar in Deutschland derzeit keine Gefahr für die Allgemeinheit dar. Nach § 7 Abs. 2 des IfSG besteht jedoch Meldepflicht bei Krankheitserregern, die örtlich und zeitlich so gehäuft auftreten, dass mit einer schwerwiegenden Gefahr für die Allgemeinheit gerechnet werden muss. Mit Hilfe dieser Regelung sollen neu auftretende Krankheitserreger möglichst schnell identifiziert werden, um Gefahr für die Allgemeinheit abzuwenden. Weiterführende Informationen zum IfSG sind auf der unten aufgeführten Web-Adresse des Robert-Koch-Instituts zu finden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg, Tel.: +49 40 42818-401 oder -400, E-Mail: MZD@bni-hamburg.de
- Nationales Referenzlabor für West-Nil-Virus, Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Südufer 10, 17493 Greifswald-Insel Riems, Tel.: +49 383517-163, E-Mail: Martin.Groschup@fli.bund.de

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut (RKI): <http://www.rki.de/>
- Friedrich-Loeffler-Institut (Nationales Referenzlabor für West-Nil-Virus): <http://www.fli.bund.de/>
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (Hinweise auf Tropen-Viruskrankheiten): <http://www.bni-hamburg.de/>
- Gesellschaft für Virologie: <http://www.g-f-v.org/>
- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.: <http://www.dvv-ev.de/>
- Centers for disease control and prevention (Informationen zu West-Nil-Virus): <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/>
- Veterinary Public Health (Tierärztliche Hochschule Hannover): http://www.veterinary-public-health.de/home_d/aufgaben/zoonosen/
- WHO World Health Organization (Aktuelles über Infektionskrankheiten, Empfehlungen und Programme der WHO): <http://www.who.int/>

Schlüsselliteratur

1. Gubler DJ, Kuno G, Markoff L (2007) Flaviviruses. In: Knipe DM, Howly PM (eds) *Fields Virology* (5th edition) Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, pp 1153–1252
2. Kimberley AG (2009) West Nile virus infections. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 68:1053–1060
3. Schoub BD, Venter M (2009) Flaviviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD, Mortimer P (eds) *Principles and practice of clinical virology* (6th edition) Chichester: John Wiley, pp 669–698

Windpocken

- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Windpockenvirus

- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Wohlfahrtia spp.

- ▶ Myiasis-Erreger

Wolhynisches Fieber

- ▶ Bartonella
- ▶ Rickettsien

Wolinella

HEINRICH K. GEISS, ARNE C. RODLOFF

Erreger

Synonym(e)

Keine.

Erregerspezies

Wolinella succinogenes

Taxonomie

ε-Gruppe der Proteobacteria; Ordnung: Campylobacteriales Familie: Helicobacteriaceae; Genus: Wolinella

Historie

1961 beschrieb Wolin ein oxidasepositives, anaerobes Stäbchenbakterium aus dem Pansen von Kühen und nannte es *Vibrio succinogenes*. 1984 wurde diese Spezies zusammen mit den Arten *W. curva* und *W. recta* in die neue Gattung *Wolinella* klassifiziert. Aufgrund von Hybridisierungsexperimenten und 23 S rRNA-Untersuchungen wurden 1991 die beiden Arten *W. curva* und *W. recta* der Gattung *Campylobacter* (*C. curvus*, *C. rectus*) zugeordnet, sodass die Gattung *Wolinella* lediglich die Spezies *W. succinogenes* umfasst, deren

komplettes Genom erstmals 2003 beschrieben wurde. Eine neue *Wolinella*-Art wurde 2003 erstmals beim Menschen in Zusammenhang mit Ösophaguskarzinom beschrieben.

Morphologie

W. succinogenes ist ein gramnegatives, nicht sporenbildendes, leicht gekrümmtes Stäbchenbakterium. Die Beweglichkeit wird hervorgerufen durch eine polare Geißel. Die Zellgröße liegt bei $0,4 \times 1-4 \mu\text{m}$.

Genom

Accession-Nummer: NC_005090 (*W. succinogenes* DSM 1740, complete genome).

Vermehrung

Eine Vermehrung von *Wolinella succinogenes* findet unter anaeroben bzw mikroaerophilen Bedingungen statt. Entsprechende Bedingungen finden sich im Darm von Mensch und Tier. *In vitro* bietet ein Gasgemisch aus 80 % N₂, 15 CO₂ und 5 % H₂ eine hinreichende Atmosphäre. Aufgrund der begrenzten Energieausbeute der anaeroben Glykolyse ist die Generationszeit z. B. gegenüber Enterobacteriaceae verlängert.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Unbekannt.

Erkrankung

Krankheitsbezeichnung nicht bekannt.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Biopsiematerial.

Diagnostische Verfahren

Die Anzucht und Isolierung aus menschlichem Material erfolgt unter anaeroben bzw. mikroaerophilen (5 % O₂) Bedingungen. Feste Kulturmedien sollten für gute Wachstumsergebnisse bluthaltig (Kaninchen, Pferd, Schaf) und mit Hämin und Vitamin K₁ supplementiert sein (Brucella-Agar, Columbia-Agar, Schädlers-Agar). Wachstum auch in Flüssigmedien, die mit Formiat und Fumarat angereichert sind.

Biochemische Identifizierung: strikt asaccharolytisch, Oxidase- und H₂S-positiv, Hauptmetabolit ist Succinatin. Ansonsten negativ in vielen biochemischen Routinetests einschließlich Enzymsubstratreaktionen

Epidemiologie

Verbreitung

Unbekannt.

Wirtsbereich / Reservoir

Bislang ausschließlich im Rumen von Wiederkäuern nachgewiesen. 2003 erstmals Nachweis beim Menschen.

Risikogruppen

Unbekannt.

Transmission / Vektoren

Unbekannt.

Prävention / Impfstoffe

Unbekannt.

Ausbruchsmanagement

Nicht relevant.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektions-epidemiologie des Universitätsklinikums Leipzig, Liebigstr. 21, 04103 Leipzig, Tel. 0341 97 15 200

Web-Adressen

Keine.

Schlüsselliteratur

1. Baar C, Eppinger M, Raddatz G, Simon J, Lanz C, Klimmek O, Nandakumar R, Gross R, Rosinus A, Keller H, Jagtap P, Linke B, Meyer F, Lederer H, Schuster SC (2003) Complete genome sequence and analysis of *Wolinella succinogenes*. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:11690–11695
2. Bohr UR, Segal I, Primus A, Wex T, Hassan H, Ally R, Malfertheiner P (2003) Detection of a putative novel *Wolinella* species in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Helicobacter* 8:608–612
3. Tanner A, Paster BJ (1991) The Genus *Wolinella*. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer K-H (Hrsg) *The Prokaryotes*. 2. Aufl, Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg
4. Vandamme P, Falsen E, Rossau R, Hoste B, Segers P, Tytgat R, De Ley J (1991) Revision of *Campylobacter*, *Helicobacter*, and *Wolinella* Taxonomy: Emendation of Generic Descriptions and Proposal of *Arcobacter* gen. nov. *Int J Syst. Bacteriol* 41:88–103

marquay, der Adultwürmer 1877 durch Bancroft; Entdeckung der Larvenentwicklung in Stechmücken 1877 durch Manson. Zunächst bestand die irriige Annahme, die Infektion erfolge mit dem Trinkwasser, nachdem sich die Larven aus den sterbenden Mücken befreit haben. Erst viele Jahre später setzte sich die Erkenntnis durch, dass die Übertragung beim Saugakt des Insekts stattfindet.

Morphologie

Weißliche, fadenförmige Rundwürmer (Filarien); Männchen bis zu 40 mm lang und 0,1 mm dick, Weibchen 50–100 mm lang und 0,25 mm dick. Die Weibchen gebären Mikrofilarien (270–320 × 7–10 µm), die von einer Scheide (ursprüngliche Eihülle) umgeben sind.

Genom

Das Genom der nahe verwandten Spezies *Brugia malayi* wurde durchsequenziert und ist derzeit weitestgehend annotiert (siehe dort, sowie Web-Adressen von TIGR/USA und Sanger Center/UK). Derzeit besteht eine Initiative des NIH /USA zur Sequenzierung und Annotation des Genoms von *W. bancrofti*. Es wird angenommen, dass sich die Genomgröße nicht wesentlich von der von *B. malayi* unterscheidet (ca. 100–110 MB).

Vermehrung

W. bancrofti ist ein Helminth mit einem zweiwirtigen Entwicklungszyklus. Die einzige Vermehrungsphase ist dabei die geschlechtliche Vermehrung im Endwirt (natürlicherweise nur der Mensch). Die Weibchen produzieren während ihres ca. 5–10 Jahre währenden Lebens mehrere Millionen von Mikrofilarien, die lebend geboren werden. Die Mikrofilarien treten periodisch oder subperiodisch im peripheren Blut des Endwirts auf und werden durch den Zwischenwirt bzw. Überträger (vor allem Stechmücken der Gattung *Anopheles* in Afrika, sowie *Culex* und vereinzelt *Aedes* in Asien) beim Saugakt aufgenommen. Dort penetrieren sie die Magenwand und wandern in die Thoraxmuskulatur der Mücke ein. Nach zweimaliger Häutung innerhalb von 10 Tagen wachsen sie zur 1,4 mm langen Infektionslarve (L3) heran und wandern in die Stechborstenscheide ein. Beim nachfolgenden Saugakt der Mücke wandern die L3 auf die Haut des Endwirts und dringen aktiv durch den Stichkanal ein. Im Endwirt wandern sie in die Lymphgefäße; dort erfolgen über mehrere Monate die Häutung und das Heranwachsen zu Adultwürmern. Das erste Auftreten von Mikrofilarien im peripheren Blut (Präpatenz) geschieht nach 7–12 Monaten.

Wuchereria

ACHIM HÖRAUF

Erreger**Synonym(e)**

Bancrofti-Filarie.

Erregerspezies*Wuchereria bancrofti***Taxonomie**

Klasse: Nematoda; Ordnung: Spirurida; Familie: Onchocercidae

Historie

Erste Beschreibung der Mikrofilarien 1863 durch De-

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität wird hauptsächlich durch das adulte Stadium hervorgerufen. Beim Absterben von adulten Würmern kommt es zu einer plötzlichen Freisetzung

von großen Mengen von Antigen. Dies führt zu einer fieberhaften Lymphangitis und Lymphadenitis „Filarienfieber“).

Neben den Wurmantigenen, die eine klassische Eosinophilen- mit nachfolgender Makrophagenantwort hervorrufen, scheinen auch die mit den Filarien in Symbiose lebenden Wolbachia-Endobakterien eine pathogenetische Rolle zu spielen; letztere induzieren die Freisetzung u. a. von TNF aus Makrophagen. Dies hat wiederum die Ausschüttung von Angiogenese- und Lymphangiogenesefaktoren (VEGF, bFGF, u. a.) zur Folge, wodurch es zu einer proliferativen Veränderung des Lymphendothels kommt.

Mikrofilarien enthalten eine Gamma-Glutamyl-Transpeptidase; Homologe dieses Proteins sind als Immunogene bzw. Allergen bekannt. Hyperreaktivität gegen dieses Protein scheint eine Immunantwort hervorzurufen, die erfolgreich Mikrofilarien abtöten kann; solchermaßen angegriffene Mikrofilarien können aber im Kapillarbett der Lunge die Tropische Pulmonale Eosinophilie (TPE) auslösen.

Bei der Mehrzahl der Infizierten kommt es jedoch zu einer Immunsuppression, so dass hohe Wurmlasten ohne Krankheitszeichen toleriert werden. Die Mechanismen dürften ähnlich denen bei Onchozerkose sein (s. dort). Patienten ohne Mikrofilarien im Blut (latente Infektion, s. u.) zeigen höhere pro-inflammatorische Th1-, Th17- und Th2-Antworten im Vergleich zu mikrofilariämischen Patienten.

Erkrankungen

1. Lymphangitis/Lymphadenitis

Synonym(e)

Filarienfieber.

Inkubationszeit

Einige Jahre (Absterben der adulten Würmer, mittlere Lebenszeit 5–10 Jahre).

Leitsymptome

Lymphknotenschwellung, Fieber, Schmerzen im befallenen Bereich (meist Arm oder Bein, einseitig).

Symptome

Akut auftretendes Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, verbunden mit Schmerzen und Überwärmung bevorzugt im Bereich der vergrößerten Lymphknoten, Rötung der Lymphbahnen. Insbesondere der femorale Lymphknoten kann dabei abszedieren und nach außen durchbrechen. Typisch sind bleibende große Narben. Die Fieberattacken können mehrmals pro Jahr auftreten und dauern mehrere Tage bis zu einer Woche.

Nicht selten spielen sich beim Mann die Entzündungen des Lymphgefäßsystems im Genitalbereich ab, was zu Funiculitis, Epididymitis und Orchitis führt.

Pathophysiologie

Die Symptome entstehen durch das (natürliche oder

durch Medikamente induzierte) Absterben von adulten Würmern. Der lokal in den Lymphbahnen auftretende Entzündungsreiz führt zur Entzündung der Lymphgefäße (Lymphangitis) wie auch der zugehörigen Lymphknoten (Lymphadenitis).

Immunantwort

Das Absterben der Würmer führt zu einer Freisetzung sowohl von „klassischen“ Wurmantigenen, welche eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizitätsantwort („antibody dependent cellular cytotoxicity“, ADCC) mit Beteiligung von Eosinophilen und Makrophagen induzieren als auch von Antigenen der Wolbachia-Endobakterien, die eine typische Sofortreaktion (Toll-like-Rezeptor-vermittelt) gegen Bakterien ähnlich einer Sepsis hervorrufen. Wichtige Mediatoren sind hier TNF, IL-6, IL-1, und IL-8.

Differenzialdiagnose

Lymphangitis und Lymphadenitis bakterieller Genese, z. B. durch Streptokokken bzw. *Chlamydia trachomatis*. Da Bakterien-Nachweise (zumal in den abgelegenen Gebieten in den Tropen) schwierig sind, wird die Diagnose zum einen klinisch unter Berücksichtigung der Endemizität, zum anderen parasitologisch durch Beweis einer Infektion mit *W. bancrofti* spp. (siehe unten) gestellt. Dies muss allerdings auch die Untersuchung auf zirkulierendes Filarienantigen (CFA, s. u.) umfassen.

2. Elefantiasis

Synonym(e)

Filarienbedingtes Lymphödem.

Inkubationszeit

Die Erkrankung tritt bei Personen, die im endemischen Gebiet geboren wurden, ab dem 15. Lebensjahr auf. Infizieren sich Personen, die aus nicht endemischen Gebieten stammen, dann können diese bereits innerhalb von 1–2 Jahren Zeichen einer Elefantiasis entwickeln. Es gibt epidemiologische Hinweise dafür, dass eine maternal übertragene Immuntoleranz gegenüber Filarienantigenen dazu führt, dass die Parasitenlasten höher ausfallen, gleichzeitig aber die Erkrankungen milder verlaufen.

Leitsymptome

Lymphödem, Elefantiasis.

Symptome

Ödematöse Schwellung der Gliedmaßen, meist der Beine. Im Gegensatz zur Filariose durch *B. malayi* sind beim Mann oft auch Ödeme des Genitales (Skrotalödem) zu finden, da sich die Würmer bevorzugt im Skrotalbereich aufhalten und sich somit Entzündungsvorgänge dort manifestieren.

Pathophysiologie

Durch die wiederkehrenden Entzündungsantworten

in den Lymphbahnen kommt es bei genetisch prädisponierten Infizierten (familiäre Häufung!) zu einer entzündlichen Proliferation des Lymphendothels mit Erweiterung der Lymphgefäße, deren Klappen durch die Erweiterung insuffizient werden, sodass der Lymphfluss gestört ist, d. h. er erfolgt nicht mehr in Richtung des Herzens, sondern entsprechend der Schwerkraft retrograd. Langsam entwickelt sich ein (wegen des hydrostatischen Druckes beinbetontes) Lymphödem.

Zusätzlich sind, v. a. im Skrotalbereich, auch entzündlich bedingte Abflussstörungen in den Lymphbahnen als ursächlich für den Lymphstau anzusehen.

Wie bei Lymphödem anderer Genese, so gilt auch bei der Elephantiasis, dass bei einer Vorschädigung des Lymphsystems andere exogene infektiöse Erreger, die durch kleinste Hautverletzungen eindringen, ebenfalls zu Fieberattacken mit weiterer Entzündung führen können, sodass sich das Geschehen auch ohne den ursprünglichen Erreger verselbstständigt und progredient verläuft.

Immunantwort

Die Freisetzung von Antigenen des Wurms und der Wobachia-Endobakterien in den Lymphbahnen geschieht nicht nur akut beim Absterben von Adulten, sondern wohl auch chronisch durch Freisetzung degenerierter Mikrofilarien (ca. 30 % der produzierten Mikrofilarien), die von Eosinophilen und Makrophagen abgeräumt werden. Dies führt zu einer chronischen Induktion von inflammatorischen Zytokinen (TNF etc. ▶ Erkrankung 1: Immunantwort) und in der Folge von Wachstumsfaktoren für die Angiogenese (VEGF-A) und Lymphangiogenese (VEGF-C und -D).

Es wird diskutiert, ob die beobachteten familiären Häufungen ihre Ursache in allelischen Varianten der VEGFs haben, die eine stärkere Lymphproliferation induzieren. Auch für eine genetisch bedingte stärkere Immunabwehr gegenüber heranwachsenden Würmern gibt es Anhaltspunkte, und Lymphödem-Patienten eliminieren nicht selten die Würmer und haben keine Infektionszeichen außer einer Serumnarbe mehr.

Differenzialdiagnose

Lymphödeme anderer (nicht infektiöser) Genese (Verletzungen, iatrogen). In Gegenden mit vulkanischem Boden kann es durch Aufnahme von Silikaten zur so genannten Podokoniose kommen. Die Lymphödeme sind klinisch kaum von den durch Filarien induzierten zu unterscheiden. Zur Differenzialdiagnose steht allerdings die Serologie (Serumnarbe) im Vordergrund, da die stärkere Immunabwehr (siehe oben) dieser Patienten die Parasiten meist unter die Nachweisgrenze drückt oder neue Infektionen sogar ganz verhindert. Nicht selten haben Patienten, die ein Lymphödem ursächlich durch *W. bancrofti* bekommen haben, bei oder kurz nach der klinischen Manifestation keine Parasiten mehr.

3. Hydrocele / Chylozele

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

5–20 Jahre.

Leitsymptome

Hydrocele.

Symptome

Absonderung von seröser Flüssigkeit zwischen die Blätter der Tunica vaginalis des Skrotums im männlichen Genitale, bei der Chylozele findet sich zusätzlich chylöses Material wie Chylomikronen und Lipide. Es kommt zu einer zunehmenden, prall-elastischen Füllung dieses Raums. Die Größe variiert von subklinischen Formen (nur in der Ultraschalluntersuchung zu sehen) bis zu Kindskopfgröße (Extrem).

Pathophysiologie

Ähnlich wie beim Lymphödem ist bei der Hydrozele zunächst von einer entzündlichen Proliferation des Lymphendothels auszugehen. Die post-entzündlichen Heilungsprozesse führen u. a. auch zu Störungen der Drainage der Flüssigkeit zwischen den Blättern der Tunica. Hinzu kommt eine durch die Entzündung verstärkte Sekretion von seröser Flüssigkeit in die Tunica. Bei der Chylozele kommt es zu einem Anschluss an das Lymphsystem und retrogradem Influx von Lymphe, was zur Hodennekrose führen kann; deshalb muss diese Form rasch operiert werden.

Immunantwort

Ähnlich wie beim Lymphödem. Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte allelische Varianten von VEGF-A signifikant mit dem Auftreten einer Hydrocele vergesellschaftet sind.

Differenzialdiagnose

Im Ultraschall stellt sich bei einer Hydrozele die Flüssigkeit klar dar, während bei einer Chylozele echo-dichte Punkte imponieren (Lipidaggregate, Chylomikronen?); die Differenzierung ist wichtig wg. der therapeutischen Konsequenzen. Die wichtigste Differentialdiagnose ist die v. a. in Afrika häufige Leistenhernie. Im Gegensatz zur palpatorisch prall-elastischen Hydrocele ist die Leistenhernie i. d. R. reponierbar, der Inhalt nicht wie bei der Hydrocele mittels Diaphanoskopie mit einer Taschenlampe durchscheinend. Auch mittels Ultraschalldiagnostik kann die mit Darm-schlingen gefüllte Hernie von der mit Flüssigkeit gefüllten Hydrocele gut unterschieden werden.

4. Tropische Pulmonale Eosinophilie, TPE

Während die Ätiologie einer Infektion mit *Brugia malayi* bei der TPE unumstritten ist (weil das Auftreten mit dem Verbreitungsgebiet von *Brugia* korreliert),

kommt es bei Wuchereriasis sicher seltener zu einer TPE. Oft kann eine Brugiäsis dann nicht sicher ausgeschlossen werden, weil die TPE in der Regel amikrofilärämisch verläuft und somit kein Parameter zum Ausschluss einer Brugiäsis zur Verfügung steht.

Synonym(e)

Okkulte Filariose, Tropisches eosinophiles Asthma.

Inkubationszeit

Monate bis Jahre nach Infektion.

Leitsymptome

Asthmoide Bronchitis.

Symptome

Asthmoide Bronchitis, Husten, Störung des Allgemeinbefindens, radiologisch Lungeninfiltrate mit vergrößerten Lymphknoten, laborchemisch hochgradige Eosinophilie (i. d. R. > 20 % und mehr).

Pathophysiologie

► *Brugia malayi*

Immunantwort

► *Brugia malayi*

Differenzialdiagnose

Lungenerkrankungen anderer Genese, infektiöse (Tbc) wie nicht infektiöse (Tumoren). Hinweisgebend ist die hohe Eosinophilie sowie IgE-Titer auf Filarienantigene.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Im Gegensatz zur Brugiäsis ist die derzeit sensitivste Methode zur Diagnose einer Wuchereriasis nicht der Nachweis von Mikrofilarien (mikroskopisch oder mittels PCR), sondern die Bestimmung von zirkulierendem Filarienantigenen im Blut. Dieses Antigen wird von adulten Würmern sezerniert, auch wenn keine Mikrofilarien im Blut nachweisbar sind. In Endemiegebieten ist mit solchen okkulten Infektionen in ähnlicher Höhe wie mit patenten Infektionen zu rechnen! Das Antigen ist im Serum nachzuweisen, unterliegt keiner Periodizität und ist hitzestabil, so dass die Proben nicht gekühlt werden müssen.

Mikrofilarien zur Bestimmung einer patenten Infektion können mittels Mikroskopie oder PCR aus anticoaguliertem Blut (bei PCR nicht heparinisiert, sondern EDTA-Blut!) nachgewiesen werden. Die Blutentnahme zum Mikrofilariennachweis muss je nach Endemiegebiet und Periodizität der Mikrofilarien erfolgen. Bei der weitaus häufigsten „Microfilaraemia nocturna“ schwärmen die Mikrofilarien nachts in das periphere Blut aus, verschwinden dagegen während des Tages fast völlig und sind dann nur bei sehr hohem Befall (> 1000 MF/ml) nachweisbar. Die günstigste Zeit für die Blutentnahme liegt zwischen 21 und 2 Uhr

(bei Übertragung am Tage durch *Aedes* dagegen zwischen 15 und 17 Uhr). Durch eine Provokation mittels einer oralen Gabe von 100 mg Diäthylcarbamazin-Citrat erhöht sich die Mikrofilariämie nach 30–60 min (Cave: in Afrika muss vor einer Provokation das Vorliegen einer Onchozerkose ausgeschlossen werden!). Die Blutentnahme für die Serologie kann jederzeit erfolgen.

Zur Anreicherung für Mikrofilarien eignen sich drei Verfahren (genaue Beschreibung ► *Brugia*):

- Mikrohämatokritverfahren,
- Anreicherung durch Lyse von Erythrozyten,
- Anreicherung durch Filter.

Diagnostische Verfahren

Bestimmung des zirkulierenden Filarienantigens („Circulating filarial antigen“, CFA)

Es gibt zwei kommerziell erhältliche Tests: einen ELISA (das dort nachgewiesene Antigen trägt die Patentbezeichnung Og4C3) der Firma TropBio (Townsville, Australien) sowie einen Kartentest (ICT) der Firma Binax (Scarborough, Maine, USA; www.binax.com) mit herstellereigenen Grenzwerten. Der Nachweis von CFA ist für Wuchereriasis spezifisch und beweist das Vorliegen einer Infektion auch im Falle eines negativen Mikrofilariennachweises, was für die Interpretation bei Vorliegen von lymphatischer Pathologie sehr wichtig ist (siehe unten).

Nachweis von Mikrofilarien

Für den Nachweis von Mikrofilarien bieten sich folgende Verfahren an:

- Nativpräparat siehe *Brugia*.
- Dicker Tropfen, Methode ► *Malaria*.
- Die Delafield'sche Färbung anstelle der Giemsa-Färbung erlaubt eine bessere Visualisierung der Kerne im Schwanzbereich der Mikrofilarien. Werden Mikrofilarien beurteilt, so lassen sich differenzialdiagnostisch *Wuchereria*-Mikrofilarien von den Mikrofilarien anderer Filarienarten durch die sie umgebende Scheide, aufgelockert gelagerte Kerne, ein kernfreies Schwanzende sowie einen kurzen kernfreien Kopfabschnitt unterscheiden.

PCR

Wenn speziesspezifische Primer verwendet werden, erlaubt sie eine Speziesdifferenzierung auch für den in der Mikroskopie nicht geübten Untersucher. „In-house-Tests“ sind beschrieben (Einsendung an Speziallabore). Im Vergleich zur Mikroskopie von Blut-MF ohne Anreicherungsverfahren ist die PCR sensitiver und erlaubt eine Materialentnahme ohne Beachtung der Periodizität. Allerdings muss auch für die PCR theoretisch mindestens eine MF im Untersuchungsmaterial vorhanden sein, und bei den Infektionen mit Blut-MF kann man durch die Anreicherungsverfahren die Sensitivität der Mikroskopie um den Faktor 100 und mehr steigern.

Serologische Diagnostik

Mittels Immunfluoreszenz-Test (IFT, Gefrierschnitte von adulten Filarien als Antigen; es können auch tierische Filarien verwendet werden) oder ELISA.

Weitere Diagnostik

Die Untersuchung auf sich bewegende Würmer in Lymphbahnen mittels Ultraschall des männlichen Skrotalbereiches wird mit einer 3–5 MHz Sonde durchgeführt. Zur Abgrenzung des Bewegungsmusters von Filarien („filarial dance sign“, FDS) von dem kleiner Gefäße mit rhythmischem Puls empfiehlt sich, zusätzlich einen gepulsten Doppler („pulse wave doppler“) zu verwenden, der das Bewegungsmuster über die Zeit aufnimmt.

Befund / Interpretation

Das klinische Bild in Zusammenhang mit der Herkunft des Patienten lassen eine Verdachtsdiagnose zu. Klinisch liefern rekurrende Lymphangitiden und Lymphadenitiden unter Berücksichtigung der Herkunft des Patienten wichtige Verdachtshinweise auf eine Wuchereria-Infektion, ebenso eine Elefantiasis bei Patienten aus Endemiegebieten.

Beweisend für eine Wuchereriosis ist der Nachweis von CFA im Serum oder Plasma des Patienten oder der Nachweis eines FDS im Ultraschall. Diese beiden Methoden weisen auch die okkulte Wuchereriosis nach, die nach neuen epidemiologischen Daten etwa genauso häufig ist wie die patente Infektion, bei der Mikrofilarien nachweisbar sind, und die ursächlich sogar häufiger mit Pathologie assoziiert ist als die patente Infektion. CFA-Positivität sowie der Nachweis von FDS im Skrotalbereich sind gleichzeitig auch für die Wuchereriosis spezifisch (Abgrenzung zur Brugia-sis u. a.). Die skrotale Ultraschalluntersuchung bringt zu > 70–80 % positive Befunde bei CFA-positiven Patienten. In den meist erweiterten Lymphbahnen sind die Würmer an ihrer charakteristischen Bewegung zu erkennen. An anderen Lokationen (z. B. Lymphbahnen der Wade und des Oberschenkels) sowie bei Frauen ist diese Methode weniger verlässlich.

Die Resultate beider serologischer Verfahren sind filarien-, jedoch nicht artspezifisch, und somit geeignet zur Abgrenzung von Infektionen mit anderen Würmern und zur Beurteilung einer früher durchgemachten Infektion.

Bei der Elefantiasis ist der Mikrofilarienbefund in der Regel, bei der TPE fast immer negativ. Immunologische Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine inverse Relation besteht zwischen der Menge der Mikrofilarien und dem Ausmaß an inflammatorischer immunologischer Reaktivität bzw. dem Auftreten von Pathologie und Krankheitszeichen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Es ist grundsätzlich zwischen Massentherapie

in Endemiegebieten und der Individualtherapie zu unterscheiden, da bei ersterer eine suboptimale Wirkung (z. B. nur mikrofilarizid) zugunsten der Verabreichungsmöglichkeit in einer Einzeldosis 1 ×/Jahr in Kauf genommen wird.

- Massentherapie ▶ Ausbruchmanagement.
- Individualtherapie: Wegen der durch die adulten Würmer induzierten Pathologien sind rein mikrofilarizid wirkende Mittel zur Therapie der Wuchereriosis nicht ausreichend. Als Mittel der Wahl galt lange Zeit das Diäthylcarbamazin (DEC), das in einer Dosierung von entweder 6 mg/kg KG für 12 Tage oder bei hohen MF-Lasten einschleichend (1. Tag: 1 × 50 mg, 2. Tag 3 × 50 mg, 3. Tag 3 × 100 mg, ab 4. Tag 3 × 150 mg (was 6 mg/kg KG entspricht) gegeben wird. Bei Nebenwirkungen (Fieber, bei Männern vorübergehende Bildung schmerzhafter Knoten im Skrotum beim Absterben adulter Würmer) gibt man 3 × 1–2 mg Betamethason vor und bis Tag 8 der Therapie mit DEC. DEC führt zu einem Absterben von ca. 50 % der adulten Würmer; unklar ist, warum die überlebenden Würmer nach einer erneuten DEC-Therapie nicht absterben.

In jüngerer Zeit hat sich gezeigt, dass *W. bancrofti* intrazelluläre Bakterien der Gattung Wolbachia beherbergt, die seit Millionen von Jahren eine Symbiose mit den Filarien eingegangen sind. Eine Depletion von Wolbachia mit Doxycyclin führt in über 85 % zum Absterben der Würmer. Die derzeitige Dosierung beträgt 200 mg Doxycyclin täglich für 4 Wochen. Wegen der besseren Wirkung sollte Doxycyclin, wenn eine Gabe von 4 Wochen verlässlich durchgeführt werden kann, vor DEC der Vorzug gegeben werden. Da die Würmer unter Doxycyclin nur langsam absterben, kommt es nicht zu den schmerzhaften Knoten im Skrotalbereich, wie bei DEC.

Da Ivermectin nicht makrofilarizid ist, sollte es nur in Kombination mit Doxycyclin bei Mikrofilarienbedingten Erkrankungen (z. B. TPE) gegeben werden. Gegen Lymphödem sind – neben der nur in Spezialzentren durchzuführenden chirurgischen Behandlung – supportive Maßnahmen (Fuß hochlagern, Fußhygiene, Vermeidung des Eindringens von Erregern durch Hautläsionen) indiziert. Doxycyclin (6 Wochen 200 mg/d, ein Zyklus pro Jahr) führt zu einer weiteren Verbesserung mit Aufhalten der Progredienz bei frühen Stadien. Dieses Schema ist auch bei kleinen Hydrozelen wirksam und führt zu einer Volumenreduktion. Größere Hydrozelen sowie Chylozelen müssen dagegen operiert werden.

Resistenz

Es gibt derzeit keine Hinweise auf Resistenz gegen DEC oder Doxycyclin; Resistenzen gegenüber Ivermectin werden jedoch für möglich gehalten, da es unter Ivermectingabe zu einer Selektion von Genen

kommt, die im Veterinärbereich verantwortlich für die Resistenz von intestinalen Würmern sind.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Wuchereriasis ist in den tropischen Regionen Afrikas, Asiens und Amerikas sowie auf verschiedenen südpazifischen Inseln weit verbreitet, wo mehr als 120 Mio. Menschen infiziert sind. Wichtige Vorkommen in Amerika befinden sich in Brasilien und Haiti, Guyana, Costa Rica und Surinam. In Afrika ist neben Ägypten (Nildelta) der gesamte Tropengürtel betroffen, wenn auch mit unterschiedlicher Häufigkeit. Die asiatischen Herde liegen in Indien, Bangladesch, Nepal, Sri Lanka, Myanmar, Malaysia, Indonesien und auf den Philippinen. Im Südpazifik ist *W. bancrofti* u. a. auf den Fiji-Inseln, auf Samoa, den Cook-Inseln und in Französisch Polynesien endemisch.

Wirtsbereich / Reservoir

Einziger natürlicher Endwirt von *W. bancrofti* ist der Mensch. Obwohl sich Affen (*Presbytis cristatus*) experimentell infizieren lassen, ist ein tierisches Reservoir nicht bekannt.

Risikogruppen

Voraussetzung für den Erwerb einer Wuchereriasis ist der Aufenthalt in einem Endemiegebiet mit zusätzlicher Mückenexposition. Besonders gefährdet ist die ländliche, in Gewässernähe lebende Bevölkerung der Endemiegebiete, da die Larven- und Puppenentwick-

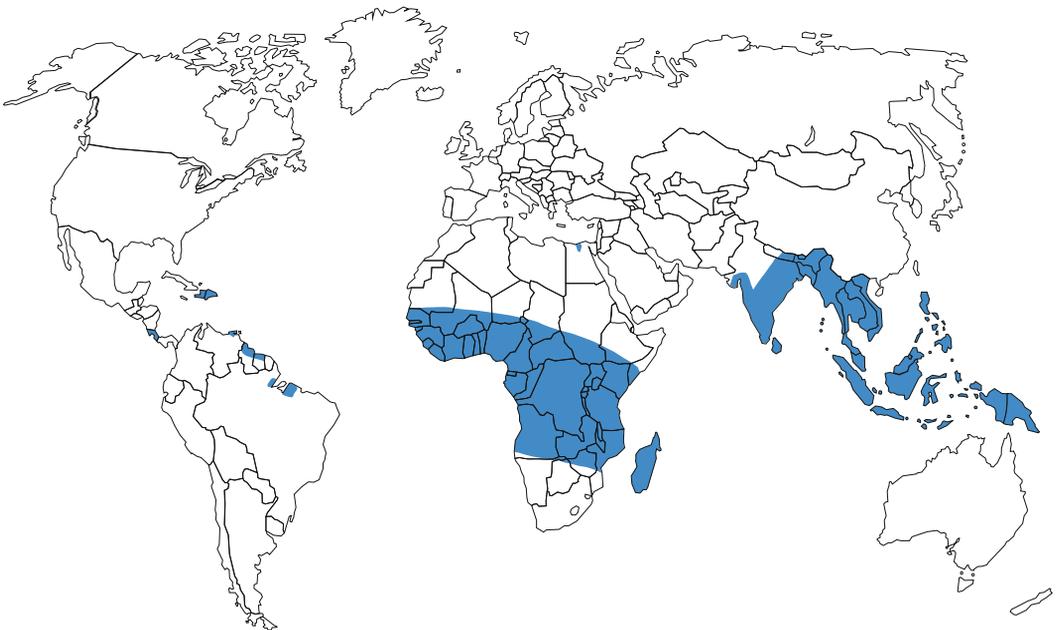
lung der Überträger an das Wasser gebunden ist. Allerdings ist die Übertragung weitaus weniger effizient als z. B. die von Plasmodien durch Anopheles; mehrere 100 Stiche infizierter Mücken sind statistisch nötig, bis sich eine Infektion etabliert. Deswegen sind Touristen ohne besondere Exposition (längerer Aufenthalt in einem Endemiegebiet ohne Schutzmöglichkeiten) normalerweise nicht gefährdet. Im 2. Weltkrieg haben sich viele amerikanische und britische Soldaten in den Endemiegebieten im Pazifik infiziert, was zu einer vorübergehenden Steigerung der Forschungsbudgets durch die entsprechenden Regierungen geführt hat.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung von *W. bancrofti* erfolgt ausschließlich durch Stechmücken der Gattungen Culex, Aedes, Anopheles und Mansonia, deren Aktivitätsphasen weitgehend mit dem rhythmischen Auftreten der Mikrofilarien im peripheren Blut zusammenfallen. Periodische oder sub- bzw. semiperiodische Präsenz ist vom Endemiegebiet und den jeweiligen Überträgern abhängig. Bei ausgeprägter Periodizität, die am weitesten verbreitet ist, treten Mikrofilarien ausschließlich nachts oder in den späten Abendstunden im Blut auf, bei Subperiodizität auch tagsüber.

Prävention / Impfstoffe

Schutz vor Mückenstichen durch Anwendung von Repellentien und Moskitonetzen sowie geeignete Kleidung kann die Übertragung von infektiösen Larven verhindern. Es ist außerdem aus verschiedenen Tier-



▣ Abb. 1. Verbreitungsgebiet von *Wuchereria bancrofti*

modellen bekannt, dass die Chemotherapeutika Ivermectin und Doxycyclin die Reifung von infektiösen Larven zu adulten Würmern verhindern können. Eine Malariaphylaxe mit Doxycyclin verhindert also mit großer Wahrscheinlichkeit auch eine Infektion mit *W. bancrofti*.

Ausbruchmanagement

Plötzliche Ausbrüche kommen nicht vor. Generell wird versucht, die Transmission von Filariosen durch Massentherapie mit mikrofilariziden Substanzen zu verhindern. Die „Global Alliance for the Elimination of Lymphatic Filariasis“ ist ein Zusammenschluss wichtiger privater und öffentlicher Geldgeber unter der Führung der WHO mit dem Ziel, die Prävalenz der Lymphatischen Wuchereriasis unter ein Niveau zu drücken, bei dem sie kein Problem der öffentlichen Gesundheit mehr darstellt (< 1 % in allen Verwaltungsdistrikten der entsprechenden Länder). Dies soll durch folgende Massentherapieschemata erreicht werden:

- In Ländern außerhalb Afrikas: Diäthylcarbamazin (DEC; 6 mg/kg KG) plus Albendazol (400 mg). Eine pharmakologisch synergistische Wirkung ist nicht gesichert, jedoch erhöht die Gabe von Albendazol durch die Elimination der intestinalen Würmer, die von den Patienten bemerkt wird, die Compliance.
- In Afrika: Ivermectin plus Albendazol; wegen der oft gleichzeitig vorliegenden Onchozerkose darf kein DEC gegeben werden, weil DEC bei Onchozerkose durch die Abtötung von Mikrofilarien im Auge bleibende Schäden hinterlassen kann.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg ist Referenzzentrum der Dt. Gesellschaft f. Hygiene u. Mikrobiologie (DGHM) für alle tropischen Erreger; als fachlich qualifiziert anzusehen sind aber sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- The Institute for Genomic Research: <http://www.tigr.org/>
- Wellcome Trust Sanger Institute for Genome Sequencing: <http://www.sanger.ac.uk/Projects/Helminths/>
- Nematoden-Genomseite der Universität Edinburgh: www.nematodes.org/
- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/lymphaticfilariasis/index.htm>
- WHO-World Health Organization: <http://www.who.int/topics/filariasis/en/>

Schlüsselliteratur

1. Debrah AY, Mand S, Specht S, Marfo-Debrekeye Y, Batsa L,

- Pfarr K, Larbi J, Lawson B, Taylor M, Adjei O, Hoerauf A (2006) Doxycycline reduces plasma VEGF-C/sVEGFR-3 and improves pathology in lymphatic filariasis. *PLOS Pathogens* 2 (9):e92
2. Hoerauf A (2008) Filariasis: new drugs and new opportunities for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Curr Opin Infect Dis* 21:673–681
3. Löscher T, Burchard G (Hrsg) (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
4. Lucius, R. & Loos-Frank, B. (2008) Biologie von Parasiten. 552 pages. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
5. Nutman TB (ed) (2000) Lymphatic filariasis. *Tropical Medicine: Science and Practice*, vol 1. Imperial College Press, London
6. Taylor MJ, Makunde WH, McGarry HF, Turner JD, Mand S, Hoerauf A (2005) Macrofilariocidal activity following Doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 365:2116–2121
7. WHO Expert Committee on Filariasis (1992) Lymphatic filariasis: the disease and its control. Fifth report of the WHO Expert Committee on Filariasis. WHO Tech Rep Ser 821
8. WHO Model Prescribing Information (1995) Drugs used in parasitic diseases. 2nd Ed. World Health Organization, Geneva; kann unter der Website <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2922e/> kostenlos heruntergeladen werden!

Wundbotulismus

- ▶ *Clostridium botulinum*

Wundinfektion

- ▶ *Acinetobacter*
- ▶ *Aggregatibacter*
- ▶ *Alcaligenes/Achromobacter*
- ▶ *Bacillus*-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
- ▶ *Bacteroides*
- ▶ *Burkholderia*, *Ralstonia*
- ▶ *Capnocytophaga*
- ▶ *Citrobacter*
- ▶ Clostridien der Gasbrandgruppe
- ▶ *Clostridium botulinum*
- ▶ *Corynebacterium*, sonstige Spezies
- ▶ *Eikenella*
- ▶ *Enterobacter*
- ▶ Enterokokken
- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ Eubakterien
- ▶ *Flavobacterium*
- ▶ *Hafnia*
- ▶ *Klebsiella*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Nocardia*
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ Propionibakterien

- ▶ Proteus mirabilis, Proteus vulgaris
- ▶ Prototheca wickerhamii
- ▶ Providencia, Morganella
- ▶ Pseudomonas
- ▶ Serratia
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Streptobacillus
- ▶ Vibrio

Wundinfektion nach Tierbiss

- ▶ Capnocytophaga
- ▶ Pasteurella multocida

Wundstarrkrampf

- ▶ Clostridium tetani

Wundstarrkrampf-Erreger

- ▶ Clostridium tetani

WU-Polyomavirus

- ▶ Polyomaviren

Wüstenfieber

- ▶ Coxiellen

Wüstengrippe

- ▶ Coccidioides immitis

Wyeomyia-Virus

- ▶ Bunyaviren

Xenopsylla cheopis

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

X-linked Lymphoproliferative Disease

- ▶ Epstein-Barr-Virus

Xingu-Virus

- ▶ Bunyaviren

Yatapockenvirus

- Pockenviren, zoonotische

Yersinia pestis

- Yersinien

Yersinien

JÜRGEN HEESEMANN

Erreger

Synonym(e)

Pesterreger (*Yersinia pestis*), Yersinien.

Erregerspezies

Yersinia pestis, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*.

Taxonomie

Abteilung: Proteobacteria; Unterabteilung: Gamma-Subklasse; Familie: Enterobacteriaceae; Gattung: *Yersinia*

Arten: *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Y. intermedia*, *Y. frederiksenii*, *Y. kristensenii*, *Y. aldovae*, *Y. rohdei*, *Y. mollaretii*, *Y. bercovieri*, *Y. ruckeri*

Historie

Y. pestis ist der Erreger der Pest. Drei Pest-Pandemien sind historisch belegt:

1. Pandemie im 6. Jahrhundert (Mittelmeerraum),
2. Pandemie ab 1347 in Europa,
3. Pandemie ab 1860 von China ausgehende Verbreitung bis nach Afrika und Amerika.

Es gilt als gesichert, dass A. Yersin und nicht S. Kitasato den Pesterreger 1894 in Hongkong entdeckt hat. Der Japaner M. Ogata konnte 1897 nachweisen, dass Flöhe sich an pesterkranken Ratten infizieren und den Pesterreger auf Tiere und Menschen übertragen können.

Y. pseudotuberculosis wurde 1889 von Pfeiffer isoliert, charakterisiert und als *Bacillus pseudotuberculosis rodentium* (Erreger der Meerschweinchen-Pseudotuberkulose) benannt. Erst 1954 konnte von Knapp und Masshoff der ätiologische Zusammenhang zwischen der beim Menschen beschriebenen retikulozytär abszedierenden mesenterialen Lymphadenitis und *Y. pseudotuberculosis* (damals *Pasteurella pseudotuberculosis*) aufgezeigt werden.

Y. enterocolitica ist wahrscheinlich 1938 zuerst von Schleifstein und Colemann als humaner Infektionserreger beschrieben worden (*Bacterium enterocoliticum*). Aufgrund der Heterogenität dieser Erregerart wurde sie zunächst *Pasteurella X* genannt und der Gattung *Pasteurella* zugeordnet. Erst 1965 wurde der Gattungsname *Yersinia* und die Zuordnung zur Familie Enterobacteriaceae festgelegt.

Morphologie

Yersinien erscheinen mikroskopisch als kurze gram-negative Stäbchen. Nach Methylenblau- oder Wayson-Anfärbung erscheint *Y. pestis* sicherheitsnadelförmig (bipolares Stäbchen). *Y. enterocolitica* und *Y. pseudotuberculosis* sind bei 28 °C Bebrütung begeißelt. *Y. pestis* ist grundsätzlich unbeweglich.

Genom

Die Genome von *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* und *Y. enterocolitica* sind vollständig sequenziert (Genomgröße 4,65 bzw. 4,62 Megabasenpaare, GC-Gehalt: 47,3 %). Ein Vergleich der Genome zeigt, dass *Y. pestis* aus *Y. pseudotuberculosis* Serotyp I hervorgegangen ist.

Vermehrung

Vermehrung bei Temperaturen zwischen 0 und 4 °C ist für die psychrophilen *Y. enterocolitica* und *Y. pseudotuberculosis* typisch. Die optimale Vermehrungstemperatur der humanpathogenen Yersinien liegt bei 26–28 °C. Im infizierten Wirt vermehren sich die Erreger vorwiegend extrazellulär. Die biochemischen und mikrobiologischen Merkmale sind in ► Tab. 1 zusammengefasst.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die pathogenen Eigenschaften der Yersinien werden seit 1980 molekularbiologisch untersucht. Die wichtigsten Pathogenitätsfaktoren werden von Plasmiden determiniert, wobei ein 70 Kilobasen (kb)-großes Virulenzplasmid (pYV) bei allen drei humanpathogenen Yersinien vorkommt. Es befähigt die Yersinien nach Kontakt mit Wirtszellen, Proteine (*Yersinia* outer proteins: Yops) in die Zellen einzuschleusen (polarisierte Translokation, Typ 3 Proteinsekretionssystem) und diese funktionell auszuschalten (Unterdrückung der Phagozytose und der Sauerstoffradikalbildung bei Makrophagen und Neutrophilen z. B. durch die Proteintyrosinphosphatase, YopH). Diese Strategie ermöglicht den Yersinien das extrazelluläre Überleben im Wirt. Im Gegensatz zu den enteropathogenen Yersinien trägt *Y. pestis* noch zusätzlich ein 10 kb und ein

Tab. 1. Wichtige Differenzierungsmerkmale der verschiedenen *Yersinia*-Arten.

Art	Beweglichkeit 28 °C	Ornithin	Saccharose	Äskulin	Melibiose	Calciumabhängiges Wachstum, 37 °C
<i>Y. pestis</i>	–	–	–	–	+/-	+
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	+	–	–	+	+	+
<i>Y. enterocolitica</i> Biovar 1B–5 Biovar 1A (apathogen)	+	+	+	–	–	+
	+	+	+	+	–	–
<i>Y. intermedia</i>	+	+	+	+	+	–
<i>Y. frederiksenii</i>	+	+	+	+	–	–
<i>Y. kristensenii</i>	+	+	–	–	–	–

100 kb Plasmid, die ebenfalls Virulenzfaktoren (Plasminaktivator bzw. Fraktion 1-Kapsel) determinieren. Dagegen exprimieren ausschließlich enteropathogene Yersinien ein chromosomales Invasionsgen (*inv*) und ein plasmidkodiertes Adhäsions-/Kolonisierungsgen (*yadA*). Diese Pathogenitätsgene haben für die molekularbiologische Diagnostik Bedeutung gewonnen. Virulenzassoziierte Merkmale sind bei *Y. pestis* die Pigmentation der Kolonien auf Blutagar aufgrund der Hämin-Speicherung. Die Wachstumsinhibition bei 37 °C im kalziumfreien Nährmedium ist typisch für alle drei humanpathogenen *Yersinia*-Arten, die das Virulenzplasmid pYV tragen.

Erkrankungen

1. Beulenpest, Lungenpest, Pestsepsis

Synonym(e)

Bubonenpest, Pest, „Schwarzer Tod“.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit bei *Y. pestis* beträgt in der Regel 5–7 Tage nach dem Flohbiss. Nach Übertragung durch Aerosole von Lungenpestpatienten kann die Inkubationszeit 1–2 Tage dauern.

Leitsymptome

Lymphknotenschwellung, Fieber, Kopfschmerzen, blutiger Auswurf bei Lungenpest.

Symptome

Y. pestis ist der Erreger der Beulen- und Lungenpest. Die vom Flohbiss aus proximal gelegenen Lymphknoten (untere Extremitäten: Inguinallymphknoten, obere Extremitäten: axilläre Lymphknoten) werden infiziert und schwellen zu schmerzhaften Beulen (Bubonenpest) bis zum Aufplatzen an (5–7 Tage nach Floh-

biss). Der Lymphknotenschwellung gehen uncharakteristische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Fieber voraus. Aus der Bubonenpest kann sich eine letale Pestsepsis mit gangränösen Hautnekrosen („Schwarzer Tod“) entwickeln (10–15 % der Fälle). Die Lungenpest (Pestpneumonie) ist hoch infektiös (Tröpfchen) und verläuft in 1–3 Tagen nach Infektion in 50–90 % der Fälle tödlich.

Pathophysiologie

Nach Übertragung des Pesterregers durch Flohbiss wird der Erreger wahrscheinlich über Lymphgefäße in den nächstgelegenen Lymphknoten transportiert, wo er sich extrazellulär schnell zu einer eitrigen Masse vermehrt. Die Erreger können auch in die Blutbahn gelangen und eine Pestsepsis verursachen. Das Typ-3-Proteinsekretionssystem (Mikroinjektion von Effektorproteinen = Yops) schützt die Erreger vor Phagozytose. Wahrscheinlich hat das kurzkettige Lipopolysaccharid eine hohe Endotoxinaktivität und beeinträchtigt auch das Blutgerinnungssystem. Ein spezifisches Exotoxin ist nicht bekannt.

Immunantwort

Wegen des akuten Verlaufs der Pest haben serologische Verfahren für die Diagnostik nur retrospektive Bedeutung. Antikörper können gegen das Kapselprotein Fraktion 1 und gegen das V-Antigen nachgewiesen werden.

Differenzialdiagnose

Lymphadenitis bei Yersiniose, Epstein-Barr-Virus-Infektion (EBV), Toxoplasmose, Staphylokokken/Streptokokken-Infektionen, Syphilis, Lymphogranuloma venereum, Ulcus molle, Pneumonie bei Tularämie, Psittakose, Q-Fieber, *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion, virale Pneumonien.

2. *Yersinia-pseudotuberculosis*-Infektion, *Yersinia-enterocolitica*-Infektion

Synonym(e)

Yersiniose.

Inkubationszeit

Je nach oral aufgenommener Dosis 1–5 Tage.

Leitsymptome

Fieber, gastroenteritische Beschwerden.

Symptome

Y. pseudotuberculosis und *Y. enterocolitica* (enteropathogene Yersinien) verursachen nach oraler Aufnahme in der Regel intestinale Infektionen (Yersiniosen). Die klinischen Manifestationen sind vielfältig und hängen vom Erreger, der Infektionsdosis, dem Infektionsort und der Vorgeschichte des Patienten ab. Eine Yersiniose bei Säuglingen und Kleinkindern manifestiert sich in der Regel als eine einwöchige Gastroenteritis mit Fieber, wässrigem oder leicht blutigem Durchfall und Erbrechen. Schulkinder und Jugendliche entwickeln häufiger eine leichte Gastroenteritis mit Betonung von Schmerzen im rechten Unterbauch (Pseudoappendizitis) aufgrund einer mesenterialen Lymphadenitis und/oder terminalen Ileitis. Auch in diesen Fällen heilt die fieberhafte Erkrankung nach 1–2 Wochen komplikationslos aus. Beim Erwachsenen werden sehr uncharakteristische Krankheitsbilder bei Yersiniose beschrieben: Pharyngitis, abdominale Schmerzen, Fieber, Myalgien, Symptome eines grippalen Infektes, Morbus Crohn ähnliche Symptome (chronisch-rezidivierende Ileokolitis). Infektionen mit enteropathogenen Yersinien können bei Jugendlichen und gehäufte noch bei Erwachsenen (insbesondere HLA-B27-Trägern) nach zwei bis drei Wochen zu so genannten reaktiven oder infektallergischen Erkrankungen wie reaktive Arthritis, Erythema nodosum, Thyreoiditis, Uveitis, Sweet-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom u. a. führen. Patienten mit Abwehrschwäche (hohes Alter, Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Leukämie, hämolytische Anämie, insbesondere Thalassämie u. a.) können extraintestinale Yersinien-Infektionen entwickeln (multiple Leberabszesse, Pleuritis, Perikarditis, Meningitis, Osteomyelitis, Septikämie u. a.). *Y. enterocolitica* gehört zu den häufigsten durch Bluttransfusion übertragenen gramnegativen Sepsis-Erregern.

Pathophysiologie

Nach oraler Aufnahme und Dünndarmpassage gelangen die Erreger zur besonders strukturierten Mukosader Peyer-Plaques (domförmig). Dort werden die Erreger wahrscheinlich über die M-Zellen in die Lymphfollikel transportiert, wo sie sich extrazellulär vermehren und bis zu den mesenterialen Lymphknoten vordringen. Der Durchfall bei *Y. enterocolitica* ist wahrscheinlich auf das hitzestabile Enterotoxin (ST)

zurückzuführen, das die Guanylcyclase stimuliert. *Y. pseudotuberculosis* ist ST-negativ und verursacht selten Durchfall. Histologisch zeigt sich bei *Y. pseudotuberculosis* eine typische mesenteriale retikulozytäre abszedierende Lymphadenitis.

Immunantwort

Eine Yersiniose führt zur klassenspezifischen Serumantikörperantwort (IgM, IgA, IgG) gegen O-Antigen und Virulenzplasmid kodierte Proteine (Yersinia outer protein: YopE, D, B, H, M) und gegen das V-Antigen.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind Erkrankungen mit gleicher klinischer Symptomatik, die durch darmpathogene Erreger hervorgerufen werden, zu berücksichtigen (z. B. Salmonellose, Campylobakteriose, darmpathogene *Escherichia coli*, Enteroviren, Amöben). Bei chronisch-rezidivierenden Verläufen ist an Morbus Crohn zu denken.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Y. pestis: Buboneneiter/Punktat, Blut und Sputum, Rachenabstrich.

Y. pseudotuberculosis, *Y. enterocolitica*: Stuhlproben, Rektalabstrich, Blut, Rachenabstrich.

Diagnostische Verfahren

Kulturelle Diagnostik

Pest: Der Pesterreger kann aus Buboneneiter (Bubonenaspirat) leicht auf Blutagar angezüchtet (Wachstum bei 28 °C über 48 Stunden) oder nach Ausstrich und Färbung mit Methylenblau nach Gram oder Wayson mikroskopisch identifiziert werden. Zum Direktnachweis und zur weiteren Differenzierung ist eine Immunfärbung mit Antiserum gegen das *Y. pestis* spezifische Fraktion 1(F1)-Kapselantigen erforderlich. Die serologische Diagnostik ist nur mit Konvaleszentenseren lohnend und deshalb von untergeordneter Bedeutung. Eine O-Serotypisierung von *Y. pestis* ist nicht möglich (kurzkettiges Lipopolysaccharid ohne O-spezifische Seitenkette). Die Pesterreger können in die drei Biogruppen antiqua, medievalis und orientalis unterteilt werden. Die mikrobiologische Diagnostik der Pest (Anzucht und Differenzierung des Erregers) sollte aufgrund der Gefährlichkeit des Erregers zugelassenen Laboratorien (Sicherheitsstufe L-3) vorbehalten bleiben.

Yersiniose: Infektionen mit enteropathogenen Yersinien werden mikrobiologisch (Erregeranzucht) und serologisch diagnostiziert. Bei Verdacht auf intestinale Yersinien-Infektion können die Erreger aus Stuhlkulturen angezüchtet werden (MacConkey-Agar, Salmonella-Shigella-Agar, Cefsulidin-Irgasan-Novobiocin (CIN)-Agar). Wichtig ist die Einhaltung der Bebrütungsdauer (24–48 Stunden) und der Temperatur

(22–28 °C). Es ist empfehlenswert, parallel eine Stuhlprobe in einer Kälteanreicherung (phosphatgepufferte Kochsalzlösung, 3 Wochen, 4 °C) mitzuführen und wöchentlich Proben auf CIN-Agar zu subkultivieren. Die Anzucht von *Y. pseudotuberculosis* aus Stuhlproben gelingt viel seltener als die von *Y. enterocolitica*. Am häufigsten werden *Y. pseudotuberculosis* aus mesenterialen Lymphknoten und Blutkulturen isoliert. Bei der Kälteanreicherung werden häufig nicht pathogene Yersinien isoliert (apathogene *Y. enterocolitica* und andere *Yersinia*-Arten). Verdächtige Kolonien müssen deshalb sorgfältig biochemisch differenziert und anschließend biotypisiert (Biotypen IA, IB, II-V) sowie mit O-antigenspezifischen Seren serotypisiert werden (► Tab. 1). Serotypisierungen nach H-Antigen und Virulenzantigen (Yersinia-Adhäsine, YadA) bleiben in der Regel Expertenlabors vorbehalten. Die häufigsten humanpathogenen *Y. enterocolitica*-Isolate in Europa gehören den Serotypen/Biotypen 03/IV, 09/II und 05.27/II an, in Nordamerika werden zusätzlich auch Biotyp IB-Stämme der Serotypen 08, 013, 020 und 021 als Erreger beim Menschen isoliert (sehr selten in Europa!). *Y. enterocolitica* der Serotypen 09 und 05.27 können in seltenen Fällen auch dem Biotyp III zugeordnet werden. *Y. enterocolitica*-Isolate des Biotyps IA (über 40 verschiedene Serotypen) werden als nicht enteropathogen angesehen. Bei humanpathogenen *Y. pseudotuberculosis*-Isolaten konnten bisher 10 Hauptserotypen und zahlreiche Subserotypen (A, B) definiert werden. In Deutschland werden in der Regel die Serotypen I, II und III isoliert. Die Serotypisierung von enteropathogenen Yersinien muss aufgrund der zahlreichen Kreuzreaktivitäten mit unterschiedlichen *Yersinia*-Arten, Salmonellen, *Escherichia coli* und Brucellen kritisch bewertet werden. Für die Schnell Diagnostik stehen spezifische molekularbiologische Verfahren (PCR) zur Verfügung. *Y. pestis* kann auch mit spezifischem Antiserum (Anti-F1-Serum) mittels indirekter Immunfluoreszenz im Sputum oder Punktat nachgewiesen werden.

Serologische Diagnostik

Yersiniosen können mit üblichen serologischen Techniken wie Widal-Agglutination, KBR und ELISA diagnostiziert werden. Da Oberflächenantigene der Erreger hierbei zum spezifischen Antikörpernachweis verwendet werden, müssen die häufigsten Serotypen berücksichtigt werden (z. B. für Europa: *Y. enterocolitica* 03, 09, 05.27 und *Y. pseudotuberculosis* I, II und III). Sensitivität und Spezifität dieser Tests sind nicht zufriedenstellend.

Neuerdings werden auch virulenzassoziierte Antigene, die allen humanpathogenen Yersinien gemeinsam sind, im Immunblot und ELISA verwendet. Bei diesen Antigenen handelt es sich um plasmidkodierte sezernierte Proteine (YopD, E, H, M und V-Antigen). Für eine akute oder vor kurzer Zeit durchgemachte Yersiniose sprechen positive IgG-, IgA- und ggf. IgM-Titer.

Der Test erfasst alle Infektionen mit humanpathogenen Yersinien in einem Testsystem (serotyp- und speziesunabhängig). Spezifische IgA-Serumantikörper sind bis zu einem Jahr nach Infektion nachweisbar.

Befund / Interpretation

Die Anzucht des Erregers erlaubt eine eindeutige Diagnose (bei *Y. enterocolitica* Sero- und Biotypisierung erforderlich). Serologische Befunde können nur Hinweise ergeben und müssen zusammen mit dem Krankheitsbild (z. B. reaktive Arthritis und positiver Nachweis von Yop-spezifischen IgG- und IgA-Antikörpern) interpretiert werden. Widal-Agglutinationstiter bei *Y. enterocolitica* Serotyp 09 müssen wegen der Kreuzreaktivität mit Brucellen-O-Antigen weiter abgeklärt werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Pest: Bisher wurde zur Therapie empfohlen: Streptomycin (30 mg/kg KG/d über 3 Tage) mit anschließender Tetrazyklin-Therapie (8 Tage). Alternativ haben sich auch Chloramphenicol oder Fluorochinolone als empfehlenswert erwiesen.

Yersiniose: Akute intestinale *Yersinia*-Infektionen erfordern keine Antibiotikatherapie. Extraintestinale Infektionen (z. B. Leberabszesse) und *Yersinia*-Septikämien sprechen gut auf Gyrasehemmer oder Drittgenerations-Cephalosporine plus Aminoglykosid an. Die Indikation der Antibiotikatherapie (z. B. mit Tetrazyklin, TMZ, Ciprofloxacin) bei postinfektiösen *Yersinia*-Erkrankungen (z. B. bei reaktiver Arthritis) wird kontrovers diskutiert.

Resistenz

Bis vor wenigen Jahren waren Resistenzen gegen übliche Antibiotika bei *Y. pestis* nicht bekannt. 1997 wurde erstmalig ein multiresistentes *Y. pestis*-Patientenisolat in Madagaskar beschrieben (Resistenzen gegen Ampicillin, Chloramphenicol, Kanamycin, Streptomycin, Spectinomycin, Sulfonamid und Tetrazyklin).

Die europäischen *Y. enterocolitica*-Serotypen 03, 09 und 05.27 sind grundsätzlich resistent gegen Ampicillin und Cephalosporine der 1. und 2. Generation und in der Regel empfindlich auf Tetrazyklin, Aminoglykoside, Drittgenerations-Cephalosporine, Fluorochinolone und Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMZ).

Epidemiologie

Verbreitung

Yersinia-Infektionen gehören zu den Anthroppozoosen. *Y. pestis* kommt endemisch bei Wildnagetieren (Ratten, Erdhörnchen etc.) in den USA, Südamerika, Südafrika, Madagaskar, im Mittleren Osten, in Kasachstan, China, der Mongolei, Vietnam, Indien u. a. vor. Infizierte Flöhe können praktisch alle Säugetierarten infizieren. Es gibt *Y. pestis*-resistente Nagetierarten.

Y. pseudotuberculosis kommt endemisch bei Wildnagetieren vor (z. B. in Japan). Auch bei Wildvögeln, Wassergeflügel und in Gewässern konnte *Y. pseudotuberculosis* isoliert werden. Dieses Reservoir führt wahrscheinlich zur Kontamination von Nahrungsmitteln.

Y. enterocolitica der Biotypen II–IV kommen im Wesentlichen bei Schlachtschweinen vor (Tonsillen, Darm, Zunge), aber auch Haustiere können latent infiziert sein. Biotyp III- und V-Yersinien haben gehäuft zu Infektionen bei Nerzen und Chinchillas in Pelztierfarmen sowie Wildhasen geführt, selten dagegen beim Menschen.

Y. enterocolitica Biotyp IB kommen gehäuft bei Wildnagetieren, Füchsen und Waschbären sowie in Gewässern der USA und neuerdings auch in Deutschland vor.

Wirtsbereich / Reservoir

Y. pestis: alle Säugetierarten.

Y. pseudotuberculosis: Nagetiere, Vögel, Geflügel, Nutztiere, Mensch.

Y. enterocolitica: Nagetiere, Nerz, Chinchilla, Haustiere, Schwein, Mensch.

Risikogruppen

Für *Y. pestis* besteht keine Prädisposition beim Menschen. Zur Risikogruppe gehören Jäger, Fallensteller, Wanderer u. a. in Pestgebieten (► Epidemiologie). Für *Y. enterocolitica* und *Y. pseudotuberculosis* sind besonders Kleinkinder empfänglich. Postinfektiöse Erkrankungen wie reaktive Arthritis nach Yersiniose verlaufen besonders schwer und rezidivierend bei HLA-B27-Trägern. Abwehrschwäche, hämolytische Anämie, Leberzirrhose, Thalassämie und Desferal[®]-Therapie sind Risikofaktoren für die Yersinia-Sepsis und andere extraintestinale Infektionen.

Transmission / Vektoren

Y. pestis wird durch infizierte Flöhe übertragen, die von Nagetieren aus Wildpestherden stammen, oder von Haustieren, die mit infizierten Wildnagetieren Kontakt hatten. Bei Vorkommen von Lungenpest spielt die Tröpfchenübertragung von Mensch zu Mensch eine wichtige Rolle.

Y. enterocolitica und *Y. pseudotuberculosis* werden durch kontaminierte Nahrungsmittel (häufig rohes Schweinefleisch, Innereien, Milch, Wasser u. a.) aufgenommen (oral-alimentär). Auch infizierte Haustiere und Zootiere können zur Infektionsquelle (insbesondere Kontaktinfektionen mit *Y. pseudotuberculosis*) werden.

Prävention / Impfstoffe

Y. pestis-Infektionen können verhütet werden durch Meidung von Pestherden (► Epidemiologie) (Pestherdkontrolle). Eine aktive Impfung ist möglich. Prophylaktisch können Antibiotika eingenommen werden (z. B. TMZ oder Fluorochinolone).

Y. enterocolitica und *Y. pseudotuberculosis*-Infektionen können durch entsprechenden Hygienestandard in der Lebensmittelherstellung und Tierhaltung erreicht werden. Eine Impfung gibt es bisher nicht.

Ausbruchmanagement

Zur Verhütung der Pest steht die Kontrolle der Ausbreitung von Ratten im Vordergrund; bei Infektionen durch enteropathogene Yersinien die Vermeidung des Genusses von kontaminierten Nahrungsmitteln (z. B. rohes Schweinefleisch). *Yersinia-pestis*-Pneumonie ist als hoch infektiöse Erkrankung der Risikogruppe L3 einzustufen und bei Kontakt ist entsprechende Vorsorge zu treffen. Die wirksamste Maßnahme ist die Antibiotikaphylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Doxycyclin oder Fluorochinolonen.

Meldepflicht

Nach dem IfSG ist der Verdacht, die Erkrankung und der Tod sowie der Nachweis von *Y. pestis* meldepflichtig. Erkrankungen durch enteropathogene Yersinien sind ebenfalls meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Für enteropathogene Yersinien ist zuständig: das Nationale Referenzzentrum für Salmonellen und bakterielle Enteritiserreger, Robert Koch-Institut (Bereich Wernigerode), FB Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Burgstraße 37, 38855 Wernigerode, E-Mail: tschaepe@rki.de.
- Besondere Erfahrungen mit *Yersinia pestis* hat das Laboratoire des Yersinia, Institute Pasteur, 25 et 28, Rue du Docteur-Roux, F-75724 Paris-Cedex 15.
- Die mikrobiologische und serologische Diagnostik der Pest sowie die Biotypisierung von Pestern wird auch vom Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Pettenkoferstr. 9a, 80336 München, E-Mail: heesemann@mvp.uni-muenchen.de, durchgeführt (Konsiliarlabor des Robert-Koch-Instituts).
- Weitere Informationen sind über das Robert Koch Institut, Berlin, erhältlich (<http://www.rki.de>).

Web-Adressen

- <http://www.rki.de>
- <http://www.pettenkofer-institut.de>

Schlüsselliteratur

1. Aleksic S, Bockemühl J (1990) Mikrobiologie und Epidemiologie der Yersiniosen. *Immun Infekt* 18:178–185
2. Cover TL, Aber RC (1989) *Yersinia enterocolitica*. *New Engl J Med* 321:16–24
3. Galimand M et al. (1997) Multidrug Resistance in *Yersinia pestis* Mediated by Transferable Plasmid. *N Engl J Med* 337:677–680
4. Heesemann J (1990) Enteropathogene Yersinien: Pathogenitätsfaktoren und neue diagnostische Methoden. *Immun Infekt* 18:186–191
5. Heesemann J, Sing A, Trülsch K (2006) Yersinia's stragem: targeting innate and adaptive immune defense. *Current Opinion in Microbiology* 9:55–61

6. Perry RD, Fetherston JD (1997) *Yersinia pestis* – Etiologic Agent of Plague. *Clin Microbiol Rev* 10:35–66
7. Wren BW (2003) The *Yersinia* – a model genus to study the rapid evolution of bacterial pathogens. *Nat Rev Microbiol* 1:55–64

Yersiniose

► Yersinien

Zecken

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Zeckenbissfieber

- ▶ Rickettsien

Zeckenparalyse

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Zeckenrückfallfieber

- ▶ Borrelien

Zeckenstich

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Zeckentyphus

- ▶ Rickettsien

Zerkarien

PETER KIMMIG

Erreger

Synonym(e)

Vogelzerkarien, ocellate Furkozerkarien.

Erregerspezies

Trichobilharzia ocellata, *T. franki* u. a.

Taxonomie

Klasse: Trematoda; Ordnung: Strigeida; Familie: Schistosomatidae; Unterfamilie: Bilharziellinae

Historie

Durch Furkozerkarien verursachte, makulo-papulöse Hautveränderungen wurden erstmals durch Cort 1928 beschrieben. Weitere Darstellungen von Dermatitis

verursachenden Zerkarien im Süßwasser erfolgten durch Brumpt 1930, aus marinen Mollusken durch Penner 1950. Umfassende Untersuchungen in Deutschland wurden erstmals durch Neuhaus (1952) und Dönges (1964) vorgenommen.

Morphologie

Es handelt sich um Zerkarien mit Gabelschwanz (Furkozerkarien), die zwei deutliche Pigmentbecher-Ocellen tragen. Die Gesamtlänge beträgt 600–800 µm. Eine Differenzierung der verschiedenen Arten ist auf Zerkarien-Ebene nur molekularbiologisch möglich.

Genom

Derzeit liegen nur Sequenzen von ribosomalen und mitochondrialen Genen vor, die für den molekularbiologischen Nachweis verwendet werden können. Ein PCR-Produkt vom Genort ToSAU3 lässt sich zur Identifizierung der Gattung *Trichobilharzia* heranziehen. Die Artdifferenzierung von *T. ocellata*, *T. franki* und *T. regenti* ist durch Sequenzierung dieses Produktes anhand von Punktmutationen möglich.

Vermehrung

Bei der Zerkariendermatitis handelt es sich um eine Zoonose. Die geschlechtsreifen Saugwürmer leben in der Darmwand und den Darmgefäßen (bei *T. regenti* in den nasalen Gefäßen) von Wasservögeln, in erster Linie von Enten (Endwirte); ihre Eier gelangen mit dem Kot der Vögel ins Wasser und führen über eine Wimpernlarve (Mirazidium) zur Infektion der Zwischenwirte. Als solche fungieren verschiedene Wasserschnecken-Arten, die spezifisch für die jeweiligen Parasitenarten sind. Die sich hier entwickelnden Larven – die Zerkarien – gelangen ins freie Wasser und suchen die Endwirte auf, in die sie mithilfe histolytischer Drüsensekrete über die Füße eindringen. Über eine Herz-Lungen-Wanderung gelangen sie hier in den Darm, wo sie innerhalb von 2 Wochen zu Adultwürmern heranwachsen.

Aufgrund eines wenig spezifischen Wirtsfindungsvermögens (optische, thermische und chemische Stimuli) können die Zerkarien auch in den Fehlwirt Mensch eindringen, wo sie jedoch bereits in der Haut abgetötet werden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Über immunologische (Drüsensekrete) und mechanische Reize lösen die Zerkarien in der Haut des Menschen akute Entzündungsreaktionen aus; bei Reinfektionen kommt es zu Sensibilisierung und Verstärkung der Reaktionen.

Erkrankung

Zerkariendermatitis

Synonym(e)

Badedermatitis, swimmers itch, volkstümlich auch Weiherhibbel oder Hundshlattern.

Inkubationszeit

Schon Minuten nach Infektion tritt Juckreiz auf, die Entwicklung von Papeln erfolgt nach 6–8 Stunden.

Leitsymptome

Intensiv juckende Papeln.

Symptome

Die Symptomatik einer Zerkariendermatitis ist durch einen exzessiven Juckreiz geprägt, der schon wenige Minuten nach Eindringen der Zerkarien einsetzt, in den folgenden Stunden für 1–2 Tage seinen Höhepunkt erreicht und dann in den folgenden Tagen langsam wieder zurückgeht.

Pathophysiologie

Wenige Stunden nach Eindringen der Zerkarien entwickeln sich um die Parasitenlarven stark juckende ca. 0,5–1 cm große Papeln, die lokal eine zentrale Einschmelzung aufweisen können. Histologisch finden sich zunächst Blasenbildungen im Epithel und entzündliche Infiltrate um Gefäße im Corium; später kommt es dann zum Abheben der gesamten Epidermis von der Corium-Unterlage.

Häufig treten Komplikationen in Form von bakteriellen Sekundärinfektionen auf, die durch Kratzen hervorgerufen werden. Das durch die Zerkarien hervorgerufene Exanthem heilt innerhalb von 10–14 Tagen ab.

Immunantwort

Eine durchgemachte Zerkariendermatitis hinterlässt keine Immunität, sondern führt zu einer Sensibilisierung, sodass bei folgenden Infektionen die Intensität der Hautreaktionen zunimmt.

Differenzialdiagnose

Stiche von blutsaugenden Arthropoden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum: Abnahme frühestens 8–10 Tage p. i.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnose einer Zerkariendermatitis wird primär aufgrund des klinischen Bildes und der Anamnese (Baden in Naturgewässern) gestellt. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zur Bildung spezifischer Antikörper, die sich bei stärker ausgeprägten Dermatitisformen mithilfe von Immunfluoreszenz- und ELISA-Tests (Antigen: Zerkarien von *Schistosoma mansoni*) messen lassen. Da diese serologischen Tests jedoch erst bei

Abklingen des Krankheitsbildes positiv werden, kommt ihnen im Wesentlichen nur epidemiologische Bedeutung zu.

Befund / Interpretation

Ein falsch-negativer serologischer Befund kann durch eine zu frühe Serumabnahme oder beim Vorliegen nur einzelner Papeln zustande kommen.

Der Nachweis von Antikörpern ist nur im Zusammenhang mit dem kürzlich aufgetretenen klinischen Bild zu verwerthen, da Antikörper gegen Zerkarien über Monate bis Jahre persistieren. Kreuzreaktionen gegen Schistosomen sind zu beachten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

In Ermangelung einer ätiologischen Therapie können lediglich symptomatische Maßnahmen zur Linderung des Juckreizes getroffen werden. Diese bestehen in der Gabe oraler Antihistaminika, lokal eignen sich Juckreiz dämpfende Gele oder Lotionen. Bakterielle Sekundärinfektionen müssen u. U. antibiotisch behandelt werden.

Epidemiologie

Verbreitung

Zerkariendermatitiden kommen weltweit vor, in den letzten Jahren nehmen sie nach Mitteilung der WHO an Häufigkeit zu. In Deutschland sind sie in den Naturgewässern in Bayern seit Langem bekannt, in den letzten Jahren waren v. a. Baggerseen in der Oberrheinischen Tiefebene und der Bodensee von dieser Zoonose betroffen. Verursacher sind hier Zerkarien der Arten *T. franki* und *T. ocellata*. Soweit bisher bekannt sind Erstere nur in Südwestdeutschland verbreitet, *T. ocellata* kommt offenbar nur im südöstlichen Teil Deutschlands vor; Zwischenwirte für *T. franki* sind hier ausschließlich Schnecken der Gattung *Radix*, für *T. ocellata* Schnecken der Gattung *Lymnaea*.

Wirtsbereich / Reservoir

Der Mensch ist für Vogelzerkarien ein Fehlwirt, die eigentlichen Wirte sind verschiedene Wasservogelarten.

Risikogruppen

Das Auftreten von Vogelzerkarien hängt in erster Linie von der Ökologie der Zwischenwirt-Schnecken ab. Diese halten sich gewöhnlich im Uferbereich auf, so dass hier i. d. R. die meisten Zerkarien anzutreffen sind. Unter den Badegästen sind daher besonders Kinder von Zerkariendermatitiden betroffen, da sich diese lange im Flachwasserbereich aufhalten. Allerdings ist auch das tiefere Wasser nicht zerkarienfrei, Schnecken der Gattung *Radix* sind bis in 10 m Tiefe zu finden. Bei Teichwirten gilt die Zerkariendermatitis quasi als Berufserkrankung.

Transmission / Vektoren

Die Infektion tritt beim Baden in Naturgewässern auf. Die Zerkarien werden durch optische, chemische und thermische Reize angelockt und dringen mithilfe ihres Penetrationsapparates aktiv in die Haut ein.

Prävention / Impfstoffe

Nach Untersuchungen von Haas und Mitarbeitern (2005) eignen sich folgende Lotionen und Salben als Repellents gegen Zerkarien:

- „Quallen+Sonnenschutz Canea“; kommerziell erhältliches Quallenschutzmittel, das auch gegen Zerkarien wirksam ist.
- Niclosamid in einer Konzentration von 0,05 %, fein eingeeignet in eine wasserfeste Sonnenschutzcreme. Herstellung durch den Apotheker.

Ausbruchsmanagement

Aufklärung über Biologie und medizinische Bedeutung der Badedermatitis; ggf. Empfehlung der o. a. Repellents. Bei massiv auftretenden Badedermatitiden muss ein Badeverbot in Betracht gezogen werden. Ökologische Maßnahmen gegen diese Parasitose sind nicht praktikabel.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) vom 1.1.2001 ist bei einer Badedermatitis weder die Erkrankung noch der Erregernachweis meldepflichtig. Eine Mitteilung an die zuständigen Behörden (Gesundheitsamt) ist jedoch von öffentlichem Interesse.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

Offizielle Referenzzentren existieren nicht, spezielle Erfahrungen bestehen am Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg in Stuttgart; als fachlich qualifiziert anzusehen sind darüber hinaus sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/cercarialdermatitis/default.htm>

Schlüsselliteratur

1. Dönges J (1980) Parasitologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
2. Haas W, van de Roemer A (1998) Invasion of the vertebrate skin by cercariae of *Trichobilharzia ocellata* penetration process and stimulating cues. *Parasitology Research* 84:787–795
3. Kimmig P, Meier M (1985) Parasitologische Untersuchungen, Diagnose und Klinik der Zerkariendermatitis, Hygienische Bedeutung für Badegewässer gemäßigter Zonen. *Zbl Bakt Hyg I Abt Orig B* 181:390–408
4. Müller V, Kimmig P (1994): *Trichobilharzia franki* n.sp. – die Ursache für Badedermatitiden in südwestdeutschen Baggerseen. *Appl Parasitol* 35:12–31
5. Neuhaus W (1952) Biologie und Entwicklung von *Trichobilharzia szidati* n.sp. (Trematoda, Schistosomatidae), einem Erreger von Dermatitis beim Menschen. *Z Parasitenkd* 15:203–266

Zerkariendermatitis

- ▶ Schistosomen
- ▶ Zerkarien

Zervixkarzinom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Zervizitis

- ▶ Chlamydia

Ziegenpeter

- ▶ Mumpsvirus

Zika-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Zungenwürmer

- ▶ Pentastomida

Zwergbandwurm

- ▶ Hymenolepis

Zwergdarmegel

- ▶ Darmegel

Zwergfadenwurm

- ▶ *Strongyloides stercoralis*

Zwergfadenwurm-Infektion

- ▶ *Strongyloides stercoralis*

Zygomycose

- ▶ Mucorales

Zystitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ Corynebacterium, sonstige Spezies
- ▶ Polyomaviren
- ▶ Staphylococcus (koagulasen negativ)
- ▶ Streptococcus agalactiae

Zystitis, hämorrhagische

- ▶ Adenoviren
- ▶ Polyomaviren

Zystizerkose

- ▶ Taenien

Verzeichnis der Leitsymptome

A

Abort

- ▶ Parvoviren

Abort, septischer

- ▶ Bacteroides
- ▶ Campylobacter
- ▶ Chlamydia

Abszess

- ▶ Bacteroides
- ▶ Bifidobakterien
- ▶ Bilophila
- ▶ Candida
- ▶ Coccidioides immitis
- ▶ Eubakterien
- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)
- ▶ Fusobacterium
- ▶ Hafnia
- ▶ Nocardia
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Phaeohyphomycetes
- ▶ Porphyromonas
- ▶ Propionibakterien
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Streptobacillus

Adnexitis

- ▶ Prevotella

Anämie, aplastische

- ▶ Parvoviren

Anorexie

- ▶ Hymenolepis

Aortenaneurysma

- ▶ Treponemen

Aphasie

- ▶ Prione

Aplastische Krise

- ▶ Parvoviren

Apnoe (bei Säuglingen)

- ▶ Bordetella

Arthralgie

- ▶ Alphaviren
- ▶ Chikungunya-Virus
- ▶ Dengueviren
- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)
- ▶ Parvoviren

Arthritis

- ▶ Alphaviren
- ▶ Borrelien
- ▶ Chikungunya-Virus
- ▶ Eikenella
- ▶ Kingella
- ▶ Parvoviren
- ▶ Pasteurella multocida

Arthritis, reaktive

- ▶ Chlamydia

Arthritis, septische

- ▶ Haemophilus influenzae

Aussatz

- ▶ Mycobacterium leprae

Auswurf, blutiger

- ▶ Blastomyces dermatitidis
- ▶ Yersinien

AV-Block

- ▶ Borrelien

B

Bakteriämie

- ▶ Arcanobacterium
- ▶ Mycoplasma hominis
- ▶ Streptococcus agalactiae

Balanitis

- ▶ Candida

Bipolare Störung

- ▶ Borna-Virus

Blasenkarzinom

- ▶ Schistosomen

Blepharitis

- ▶ Haarbalgmilben

Blutbildveränderungen

- ▶ Cytomegalievirus

Bornholm-Krankheit

- ▶ Coxsackieviren

Bronchiektasen

- ▶ Histoplasma capsulatum

Bronchiolitis

- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren
- ▶ Moraxella catarrhalis
- ▶ Respiratory Syncytial Virus

Bronchitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ Aviäre Influenzaviren
- ▶ Chlamydia
- ▶ Moraxella catarrhalis
- ▶ Paragonimus
- ▶ Parainfluenzaviren

Bronchitis, asthmoide

- ▶ Brugia
- ▶ Wuchereria

Bronchopneumonie

- ▶ Aviäre Influenzaviren
- ▶ Coronavirus, humanpathogenes
- ▶ Parainfluenzaviren
- ▶ Streptococcus pneumoniae

bullöses Pemphigoid

- ▶ Treponemen

C

Cerebellitis

- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Cheilitis

- ▶ Candida

Cholangitis

- ▶ Ascaris lumbricoides
- ▶ Bacteroides
- ▶ Echinokokken
- ▶ Escherichia coli
- ▶ Fasciola hepatica

Cholezystitis

- ▶ Bacteroides
- ▶ Bilophila
- ▶ Clostridien der Gasbrandgruppe
- ▶ Enterobacter
- ▶ Escherichia coli
- ▶ Mikrosporidien
- ▶ Salmonella

Chorioamnionitis

- ▶ Mycoplasma hominis
- ▶ Ureaplasma urealyticum

Chorioretinitis

- ▶ Candida
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Onchocerca volvulus
- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Cowperitis

- ▶ Neisseria gonorrhoeae

D

Dakryozystitis

- ▶ Staphylococcus aureus

Dekubitus

- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ Proteus mirabilis, Proteus vulgaris

Demenz

- ▶ Prione

Depression

- ▶ Borna-Virus

Dermatitis

- ▶ Mansonella streptocerca

Desquamation

- ▶ Staphylococcus aureus

Diarrhoe

- ▶ Acanthocephala
- ▶ Balantidium coli
- ▶ Blastocystis sp.
- ▶ Campylobacter
- ▶ Citrobacter
- ▶ Clostridium botulinum
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Cyclospora cayetanensis
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Darmegel
- ▶ Darmflagellaten
- ▶ Dicrocoelium dendriticum
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Entamoeba histolytica
- ▶ Enterobacter
- ▶ Escherichia coli
- ▶ Giardia lamblia
- ▶ Hakenwürmer
- ▶ Hepatitis A Virus (HAV)
- ▶ Hymenolepis
- ▶ Isospora belli
- ▶ Kluyvera, Koserella (Yokenella), Leclercia, Leminorella, Moellerella
- ▶ Kryptosporidien
- ▶ Leberegel - Opisthorchis, Clonorchis
- ▶ Legionella
- ▶ Leishmanien
- ▶ Listeria monocytogenes
- ▶ Masernvirus
- ▶ Mikrosporidien
- ▶ Neisseria meningitidis
- ▶ Noroviren
- ▶ Plesiomonas
- ▶ Rotavirus
- ▶ Sarcocystis
- ▶ Schistosomen
- ▶ Shigella
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Strongyloides stercoralis
- ▶ Taenien
- ▶ Trichinella spiralis
- ▶ Trichuris trichiura
- ▶ Vibrio

Diarrhoe, blutige

- ▶ Leberegel - Opisthorchis, Clonorchis

Diarrhoe, blutig-schleimige

- ▶ Entamoeba histolytica
- ▶ Shigella

Diarrhoe, chronische

- ▶ *Blastocystis* sp.
- ▶ *Trichuris trichiura*

Doppelbilder

- ▶ *Clostridium botulinum*

Douglas-Abszess

- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*

Duodenalulkus

- ▶ *Helicobacter pylori*

Dysgammaglobulinämie

- ▶ Epstein-Barr-Virus

Dyspareunie

- ▶ *Gardnerella vaginalis*
- ▶ *Trichomonas vaginalis*

Dysphagie

- ▶ *Trypanosoma cruzi*

Dyspnoe

- ▶ Coronavirus, humanpathogenes
- ▶ *Pneumocystis jirovecii*
- ▶ SARS-Coronavirus (SARS-CoV)
- ▶ *Scedosporium*
- ▶ *Strongyloides stercoralis*
- ▶ Tuberkulosebakterien

Dysurie

- ▶ Adenoviren
- ▶ *Chlamydia*

E

Ecthyma

- ▶ *Streptococcus pyogenes*

Eisenmangel-Anämie

- ▶ Hakenwürmer

Eiterbildung

- ▶ *Aggregatibacter*
- ▶ Aktinomyceten mit fermentativen Kohlehydratmetabolismus
- ▶ *Arcanobacterium*
- ▶ *Bacteroides*
- ▶ *Bilophila*
- ▶ Eubakterien
- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)
- ▶ *Francisella tularensis*
- ▶ *Haemophilus aegyptius*
- ▶ *Listeria monocytogenes*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ Myiasis-Erreger
- ▶ *Natrasia mangiferae*
- ▶ *Nocardia*
- ▶ *Paracoccidiodes brasiliensis*
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ *Phaeohiphomyces*
- ▶ *Pseudomonas*
- ▶ *Scedosporium*
- ▶ *Scopulariopsis brevicaulis*
- ▶ *Staphylococcus aureus*
- ▶ *Tunga penetrans*

Ekzem

- ▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)
- ▶ Läuse

Empyem

- ▶ Aktinomyceten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ *Bacteroides*
- ▶ *Legionella*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ *Porphyromonas*
- ▶ *Shewanella*
- ▶ *Staphylococcus aureus*

Endokarditis

- ▶ *Aggregatibacter*
- ▶ *Arcanobacterium*
- ▶ *Bacteroides*
- ▶ *Bartonella*
- ▶ *Capnocytophaga*
- ▶ *Cardiobacterium*
- ▶ *Chlamydia*
- ▶ *Citrobacter*
- ▶ *Corynebacterium*, sonstige Spezies
- ▶ Coxiellen
- ▶ *Ehrlichia*
- ▶ *Eikenella*
- ▶ Enterokokken
- ▶ *Erysipelothrix*
- ▶ *Fusarium*
- ▶ *Fusobacterium*
- ▶ *Haemophilus influenzae*
- ▶ *Histoplasma capsulatum*
- ▶ *Kingella*
- ▶ *Legionella*
- ▶ *Micrococcus*, *Dermacoccus*, *Kocuria* und *Kytococcus*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Nocardia*
- ▶ Propionibakterien
- ▶ *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*
- ▶ *Providencia*, *Morganella*
- ▶ *Rothia mucilaginosa*
- ▶ *Scedosporium*
- ▶ *Scopulariopsis brevicaulis*
- ▶ *Serratia*
- ▶ *Staphylococcus* (koagulasen negativ)
- ▶ *Staphylococcus aureus*
- ▶ *Stenotrophomonas*
- ▶ *Streptobacillus*
- ▶ *Trichosporon*

Endometritis

- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Prevotella*
- ▶ *Streptococcus agalactiae*

Endophthalmitis

- ▶ *Bacillus*-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
- ▶ *Candida*
- ▶ *Fusarium*

- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ *Plesiomonas*
- ▶ *Rothia mucilaginosa*
- ▶ *Scedosporium*
- ▶ *Scopulariopsis brevicaulis*
- ▶ *Sporothrix schenckii*
- ▶ *Staphylococcus* (koagulasen negativ)
- ▶ *Stenotrophomonas*
- Endozervizitis
 - ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- Enterokolitis, hämorrhagische
 - ▶ *Escherichia coli*
- Enterokolitis, nekrotisierende
 - ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe
- Entropium
 - ▶ *Chlamydia*
- Entwicklungsstörung
 - ▶ Borna-Virus
- Enzephalitis
 - ▶ Adenoviren
 - ▶ Alphaviren
 - ▶ Amöben, frei lebende (*Naeglerien*, *Acanthamöben*, *Balamuthia*, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)
 - ▶ Arenaviren
 - ▶ *Brucella*
 - ▶ Bunyaviren
 - ▶ B-Virus
 - ▶ *Candida*
 - ▶ Cardioviren
 - ▶ Coltivirus
 - ▶ Coxsackieviren
 - ▶ *Cryptococcus neoformans*
 - ▶ Cytomegalievirus
 - ▶ Echoviren und Parechoviren
 - ▶ Ehrlichia
 - ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren
 - ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
 - ▶ Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus
 - ▶ *Fusarium*
 - ▶ Gelbfieberevirus
 - ▶ Hendra-Virus
 - ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
 - ▶ Japanisches Enzephalitis-Virus
 - ▶ Lassa-Virus
 - ▶ *Legionella*
 - ▶ Leptospiren
 - ▶ *Listeria monocytogenes*
 - ▶ Loa loa
 - ▶ Lyssavirus
 - ▶ Masernvirus
 - ▶ Mumpsvirus
 - ▶ *Mycoplasma pneumoniae*
 - ▶ Nematoden, seltene Arten
 - ▶ Nipah-Virus
 - ▶ Parvoviren
 - ▶ Pockenviren, zoonotische
 - ▶ Polioviren
 - ▶ Polyomaviren
 - ▶ Reoviren
 - ▶ Rickettsien
 - ▶ Rötelnvirus
 - ▶ Schistosomen
 - ▶ Toxocara
 - ▶ *Toxoplasma gondii*
 - ▶ *Trypanosoma brucei*
 - ▶ *Trypanosoma cruzi*
 - ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)
 - ▶ Variola- und Vacciniavirus
 - ▶ Vesiculovirus
 - ▶ West-Nil-Virus
- Enzephalopathie
 - ▶ Prione
- Eosinophilie
 - ▶ *Ascaris lumbricoides*
 - ▶ *Brugia*
 - ▶ *Fasciola hepatica*
 - ▶ *Mansonella ozzardi*
 - ▶ *Onchocerca volvulus*
 - ▶ *Sarcocystis*
 - ▶ Schistosomen
 - ▶ *Strongyloides stercoralis*
 - ▶ *Trichinella spiralis*
 - ▶ *Wuchereria*
- Epidermolyse
 - ▶ *Staphylococcus aureus*
- Epididymitis
 - ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
 - ▶ *Ureaplasma urealyticum*
- Epiglottitis
 - ▶ *Haemophilus influenzae*
 - ▶ *Pasteurella multocida*
- Erblindung
 - ▶ *Chlamydia*
 - ▶ *Onchocerca volvulus*
- Erbrechen
 - ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe
 - ▶ Darmegel
 - ▶ *Dicrocoelium dendriticum*
 - ▶ *Dracunculus medinensis*
 - ▶ Noroviren
 - ▶ Rotavirus
- Ergussymphom
 - ▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)
- Erysipel
 - ▶ *Streptococcus pyogenes*
- Erythema migrans
 - ▶ Borrelien
- Eschar
 - ▶ Rickettsien
- Exanthem
 - ▶ Alphaviren
 - ▶ *Arcanobacterium*
 - ▶ Bunyaviren

- ▶ Coxsackieviren
 - ▶ Echoviren und Parechoviren
 - ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
 - ▶ Masernvirus
 - ▶ Neisseria gonorrhoeae
 - ▶ Onchocerca volvulus
 - ▶ Parvoviren
 - ▶ Rickettsien
 - ▶ Rötelnvirus
 - ▶ Staphylococcus aureus
 - ▶ Streptococcus pyogenes
 - ▶ Treponemen
 - ▶ Variola- und Vacciniavirus
- Exanthem, atopisches
- ▶ Malassezia
- Exanthem, herpesähnliches
- ▶ Vesiculovirus
- Exanthem, makulopapulöses
- ▶ Chikungunya-Virus
 - ▶ Dengueviren
 - ▶ Parvoviren
 - ▶ Rickettsien
 - ▶ Streptobacillus
 - ▶ Trichinella spiralis
- Exanthem, papulöses
- ▶ Schistosomen
- Exanthem, papulöses, stark juckendes
- ▶ Zerkarien
- Exanthem, papulovesikuläres
- ▶ Affenpockenviren, humanpathogene
 - ▶ Pockenviren, zoonotische
 - ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)
- Exanthema subitum
- ▶ Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)
- Extrateringravidität
- ▶ Neisseria gonorrhoeae
- ## F
- Fasziitis, nekrotisierende
- ▶ Bacteroides
 - ▶ Bilophila
 - ▶ Clostridien der Gasbrandgruppe
 - ▶ Flavobacterium
 - ▶ Prevotella
 - ▶ Streptococcus agalactiae
 - ▶ Streptococcus pyogenes
- Favus
- ▶ Trichophyton schoenleinii
- Fazialisparese
- ▶ Borrelien
- Fieber
- ▶ Affenpockenviren, humanpathogene
 - ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
 - ▶ Alphaviren
 - ▶ Arcanobacterium
 - ▶ Aspergillus
 - ▶ Aviäre Influenzaviren
 - ▶ Babesien
 - ▶ Bacillus anthracis
 - ▶ Bartonella
 - ▶ Blastomyces dermatitidis
 - ▶ Bunyaviren
 - ▶ B-Virus
 - ▶ Campylobacter
 - ▶ Candida
 - ▶ Cardiobacterium
 - ▶ Cardioviren
 - ▶ Chikungunya-Virus
 - ▶ Chlamydia
 - ▶ Clostridium difficile
 - ▶ Coccidioides immitis
 - ▶ Coltivirus
 - ▶ Coronavirus, humanpathogenes
 - ▶ Coxiellen
 - ▶ Cytomegalievirus
 - ▶ Dengueviren
 - ▶ Dracunculus medinensis
 - ▶ Ehrlichia
 - ▶ Endokarditis, infektiöse
 - ▶ Entamoeba histolytica
 - ▶ Filoviren
 - ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
 - ▶ Francisella tularensis
 - ▶ Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus
 - ▶ Fusarium
 - ▶ Gelbfieberevirus
 - ▶ Hantaviren
 - ▶ Hendra-Virus
 - ▶ Hepatitis E Virus (HEV)
 - ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
 - ▶ Histoplasma capsulatum
 - ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)
 - ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)
 - ▶ Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)
 - ▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)
 - ▶ Influenzaviren
 - ▶ Japanische Enzephalitis-Virus
 - ▶ Lassa-Virus
 - ▶ Legionella
 - ▶ Leishmanien
 - ▶ Leptospiren
 - ▶ Masernvirus
 - ▶ Mumpsvirus
 - ▶ Mycoplasma hominis
 - ▶ Neisseria meningitidis
 - ▶ Nematoden, seltene Arten
 - ▶ Nipah-Virus
 - ▶ Parvoviren
 - ▶ Penicillium marneffeii
 - ▶ Plasmodien
 - ▶ Pneumocystis jirovecii
 - ▶ Pockenviren, zoonotische
 - ▶ Polioviren
 - ▶ Prototheca wickerhamii
 - ▶ Prototheca zopfii
 - ▶ Rickettsien

- ▶ Salmonella
- ▶ SARS-Coronavirus (SARS-CoV)
- ▶ Scedosporium
- ▶ Schistosomen
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Streptobacillus
- ▶ Toxocara
- ▶ Toxoplasma gondii
- ▶ Trichinella spiralis
- ▶ Variola- und Vacciniavirus
- ▶ Vesiculovirus
- ▶ West-Nil-Virus
- ▶ Wuchereria
- ▶ Yersinien
- Fieber, hämorrhagisches
 - ▶ Arenaviren
 - ▶ Bunyaviren
 - ▶ Filoviren
 - ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
 - ▶ Gelbfieberevirus
 - ▶ Lassa-Virus
- Fieber, intermittierendes
 - ▶ Borrelien
- Fieber, undulierendes
 - ▶ Brucella
 - ▶ Rickettsien
- Fistelbildung
 - ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
 - ▶ Coccidioides immitis
 - ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)
- Flatulenz
 - ▶ Darmegel
 - ▶ Giardia lamblia
 - ▶ Hakenwürmer
 - ▶ Hymenolepis
- Fluor vaginalis
 - ▶ Candida
 - ▶ Chlamydia
 - ▶ Gardnerella vaginalis
 - ▶ Trichomonas vaginalis
- Folikulitis
 - ▶ Haarbalgmilben
 - ▶ Malassezia
 - ▶ Staphylococcus aureus
- Fremdkörper-assoziierte Infektion
 - ▶ Micrococcus, Dermacoccus, Kocuria und Kytococcus
 - ▶ Staphylococcus (koagulasen negativ)
- Fruchttod
 - ▶ Parvoviren
- Funikulitis
 - ▶ Neisseria gonorrhoeae
- Furunkel
 - ▶ Staphylococcus aureus

G

- Gastritis, chronische
 - ▶ Helicobacter pylori
- Gastroenteritis
 - ▶ Adenoviren
 - ▶ Astroviren
 - ▶ Blastocystis sp.
 - ▶ Campylobacter
 - ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe
 - ▶ Coxsackieviren
 - ▶ Edwardsiella
 - ▶ Enterobacter
 - ▶ Escherichia coli
 - ▶ Listeria monocytogenes
 - ▶ Noroviren
 - ▶ Reoviren
 - ▶ Rotavirus
 - ▶ Salmonella
 - ▶ Shigella
 - ▶ Trichinella spiralis
 - ▶ Vibrio
 - ▶ Yersinien
- Gelenkprothesen-Lockerung
 - ▶ Staphylococcus (koagulasen negativ)
- Genitalulkus
 - ▶ Chlamydia
- Genitalwarzen
 - ▶ Humane Papillomviren (HPV)
- Gesichtsdermatose
 - ▶ Haarbalgmilben
- Gewichtsverlust
 - ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)
 - ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)
 - ▶ Penicillium marneffeii
 - ▶ Taenien
 - ▶ Tuberkulosebakterien
- Gingivitis
 - ▶ Selenomonas
 - ▶ Treponemen
- Glomerulonephritis, akute
 - ▶ Streptococcus pyogenes
- Granulom
 - ▶ Nocardia
- Guillain-Barré-Syndrom
 - ▶ Campylobacter
 - ▶ Cardioviren
 - ▶ Cytomegalievirus
 - ▶ Echoviren und Parechoviren
 - ▶ Leptospiren
 - ▶ Mycoplasma pneumoniae
 - ▶ Yersinien
- Gummen
 - ▶ Treponemen
- H
- Hämatemesis
 - ▶ Gelbfieberevirus

Hämaturie

- ▶ Adenoviren
- ▶ Schistosomen
- ▶ Staphylococcus (koagulasenaktiv)

Hämoptyse

- ▶ Aspergillus
- ▶ Paragonimus

Hämorrhagien

- ▶ Bunyaviren
- ▶ Dengueviren
- ▶ Filoviren
- ▶ Gelbfiebertvirus
- ▶ Lassa-Virus
- ▶ Leptospiren

Harter Schanker

- ▶ Treponemen

Hautfibrose

- ▶ Mansonella streptocerca

Hautinfektion

- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamoeben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)
- ▶ Burkholderia, Ralstonia
- ▶ Stenotrophomonas

Hautläsion

- ▶ Fusarium

Hautläsion, angiomatöse

- ▶ Bartonella

Hautläsion, papulonekrotische

- ▶ Penicillium marneffeii

Hautläsion, papulöse

- ▶ Treponemen

Hautläsion, pleomorphe

- ▶ Bartonella

Hautläsion, schuppig

- ▶ Prototheca wickerhamii

Hautläsion, ulzerierende

- ▶ Blastomyces dermatitidis

Hautläsion, verruköse

- ▶ Prototheca wickerhamii

Hautödem

- ▶ Onchocerca volvulus

Heiserkeit, anhaltende

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Hepatitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ Arenaviren
- ▶ Brucella
- ▶ Bunyaviren
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Dengueviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Ehrlichia
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren
- ▶ Epstein-Barr-Virus
- ▶ Fasciola hepatica

- ▶ GB Virus C (GBV-C)

- ▶ Gelbfiebertvirus
- ▶ Hantaviren
- ▶ Hepatitis A Virus (HAV)
- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)
- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)
- ▶ Hepatitis D Virus (HDV)
- ▶ Hepatitis E Virus (HEV)
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Histoplasma capsulatum
- ▶ Lassa-Virus
- ▶ Leptospiren
- ▶ Neisseria gonorrhoeae
- ▶ Nematoden, seltene Arten
- ▶ Parvoviren
- ▶ Reisemedizin, Infektionsprävention
- ▶ Reoviren
- ▶ Rötelnvirus
- ▶ Streptobacillus
- ▶ Trichosporon

Hepatomegalie

- ▶ Borrelien
- ▶ Echinokokken
- ▶ Entamoeba histolytica
- ▶ Fasciola hepatica
- ▶ Hepatitis E Virus (HEV)
- ▶ Leberegel - Opisthorchis, Clonorchis
- ▶ Nematoden, seltene Arten
- ▶ Penicillium marneffeii
- ▶ Trypanosoma brucei

Hepatosplenomegalie

- ▶ Chlamydia
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Epstein-Barr-Virus
- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)
- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)
- ▶ Hepatitis D Virus (HDV)
- ▶ Histoplasma capsulatum
- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)
- ▶ Leishmanien
- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)
- ▶ Plasmodien
- ▶ Schistosomen
- ▶ Treponemen

Herpangina

- ▶ Coxsackieviren

Herzinsuffizienz

- ▶ Parvoviren

Herzrhythmusstörungen

- ▶ Trypanosoma cruzi

Himbeerzunge

- ▶ Streptococcus pyogenes

Hirnabszess

- ▶ Aggregatibacter
- ▶ Bacteroides
- ▶ Bilophila
- ▶ Citrobacter
- ▶ Eikenella
- ▶ Nocardia

- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Phaeohyphomycetes
- ▶ Porphyromonas

Hirnatrophie

- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Hordeolum

- ▶ Staphylococcus aureus

Hornhautulkus

- ▶ Chlamydia
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

Husten

- ▶ Strongyloides stercoralis
- ▶ Tuberkulosebakterien

Husten, anfallsartiger

- ▶ Bordetella

Husten, chronischer

- ▶ Penicillium marneffeii

Husten, trockener

- ▶ Histoplasma capsulatum
- ▶ Pneumocystis jirovecii

Hutchinson-Zähne

- ▶ Treponemen

Hydrocele

- ▶ Wuchereria

Hydrophobie

- ▶ Lyssavirus

Hydrozephalus

- ▶ Toxoplasma gondii

Hyperkalzämie

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

Hyperkeratose

- ▶ Onchocerca volvulus
- ▶ Scopulariopsis brevicaulis

Hyperpigmentation

- ▶ Treponemen

Hypopigmentation

- ▶ Treponemen

Hypotonie

- ▶ Staphylococcus aureus

I

Ikterus

- ▶ Babesien
- ▶ Echinokokken
- ▶ Entamoeba histolytica
- ▶ Filoviren
- ▶ Gelbfiebertivirus
- ▶ Hepatitis A Virus (HAV)
- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)
- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)
- ▶ Hepatitis D Virus (HDV)
- ▶ Hepatitis E Virus (HEV)
- ▶ Leberegel - Opisthorchis, Clonorchis
- ▶ Leptospiren

Ileus

- ▶ Ascaris lumbricoides
- ▶ Nematoden, seltene Arten

Impetigo contagiosa

- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Streptococcus pyogenes

Impfpustel

- ▶ Variola- und Vacciniavirus

Inappetenz

- ▶ Hakenwürmer
- ▶ Taenien
- ▶ Tuberkulosebakterien

Infertilität

- ▶ Neisseria gonorrhoeae

Infiltrat, pulmonales

- ▶ Aspergillus
- ▶ Penicillium marneffeii

Innenohrschwerhörigkeit

- ▶ Cytomegalievirus

Iridozyklitis

- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

J

Juckreiz

- ▶ Candida
- ▶ Krätzmilben (Sarcoptes scabiei und ähnliche)
- ▶ Läuse

K

Kapselfibrose

- ▶ Staphylococcus (koagulasenegativ)

Karbunkel

- ▶ Staphylococcus aureus

Kardiomyopathie

- ▶ Trypanosoma cruzi

Katarakt

- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Keratitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamöben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Fusarium
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Molluscum Contagiosum Virus (MCV)
- ▶ Mycobacterium leprae
- ▶ Onchocerca volvulus
- ▶ Scedosporium
- ▶ Scopulariopsis brevicaulis
- ▶ Stenotrophomonas
- ▶ Treponemen
- ▶ Trichophyton schoenleinii
- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Keratokonjunktivitis

- ▶ Microsporidien

- Keratokonjunktivitis epidemica
 - ▶ Adenoviren
- Keratokonjunktivitis, herpetische
 - ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- Knochenläsionen
 - ▶ Treponemen
- Knochenmarksaplasie
 - ▶ Epstein-Barr-Virus
- Knochenschmerzen
 - ▶ Dengueviren
- Kognitive Störung
 - ▶ Borna-Virus
 - ▶ Taenien
- Kolitis
 - ▶ Campylobacter
 - ▶ Chlamydia
 - ▶ Clostridien der Gasbrandgruppe
 - ▶ Clostridium difficile
 - ▶ Cytomegalievirus
 - ▶ Entamoeba histolytica
 - ▶ Yersinien
- Kolitis, Antibiotika-assoziierte
 - ▶ Clostridium difficile
- Kolitis, hämorrhagische
 - ▶ Escherichia coli
- Kolitis, pseudomembranöse
 - ▶ Clostridium difficile
- Kolpitis
 - ▶ Candida
 - ▶ Neisseria gonorrhoeae
 - ▶ Trichomonas vaginalis
- Kondylome, spitze
 - ▶ Humane Papillomviren (HPV)
- Konjunktivitis
 - ▶ Adenoviren
 - ▶ Affenpockenviren, humanpathogene
 - ▶ Alphaviren
 - ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamöben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)
 - ▶ Aviäre Influenzaviren
 - ▶ Bunyaviren
 - ▶ Campylobacter
 - ▶ Chlamydia
 - ▶ Coccidioides immitis
 - ▶ Coxsackieviren
 - ▶ Echoviren und Parechoviren
 - ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren
 - ▶ Francisella tularensis
 - ▶ Haarbalgmilben
 - ▶ Haemophilus aegyptius
 - ▶ Hantaviren
 - ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
 - ▶ Humanes Metapneumovirus (hMPV)
 - ▶ Listeria monocytogenes
 - ▶ Masernvirus
 - ▶ Mikrosporidien
 - ▶ Molluscum Contagiosum Virus (MCV)
 - ▶ Moraxella catarrhalis
 - ▶ Myiasis-Erreger
 - ▶ Neisseria gonorrhoeae
 - ▶ Neisseria meningitidis
 - ▶ Pasteurella multocida
 - ▶ Rickettsien
 - ▶ Rötelnvirus
 - ▶ Stenotrophomonas
 - ▶ Streptococcus pneumoniae
 - ▶ Trichophyton interdigitale
 - ▶ Trypanosoma cruzi
- Konjunktivitis, akute hämorrhagische
 - ▶ Coxsackieviren
 - ▶ Enteroviren 68-71 und andere Entroviren
- Konjunktivitis, eitrige
 - ▶ Haemophilus aegyptius
- Konjunktivitis, folliculäre
 - ▶ Adenoviren
 - ▶ Chlamydia
- Koplik'sche Flecken
 - ▶ Masernvirus
- Koronare Herzkrankheit
 - ▶ Chlamydia
- Krampfanfall
 - ▶ Gelbfieberevirus
 - ▶ Hendra-Virus
 - ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
 - ▶ Masernvirus
 - ▶ Taenien
 - ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)
 - ▶ Vesiculovirus
- Krämpfe, abdominelle
 - ▶ Campylobacter
- Krämpfe, tonisch-klonische
 - ▶ Clostridium tetani
- Kreatininanstieg
 - ▶ Hantaviren
- Krupp (Pseudokrupp)
 - ▶ Coronavirus, humanpathogenes
 - ▶ Influenzaviren
 - ▶ Masernvirus
 - ▶ Parainfluenzaviren
 - ▶ Respiratory Syncytial Virus
- L**
- Lähmung, schlaffe
 - ▶ Clostridium botulinum
- Larva migrans cutanea
 - ▶ Strongyloides stercoralis
- Laryngitis
 - ▶ Moraxella catarrhalis
 - ▶ Parainfluenzaviren
- Laryngo-Tracheobronchitis
 - ▶ Coronavirus, humanpathogenes

Leberabszess

- ▶ Bacteroides
- ▶ Balantidium coli
- ▶ Bilophila
- ▶ Edwardsiella
- ▶ Entamoeba histolytica
- ▶ Fusobacterium
- ▶ Legionella
- ▶ Salmonella
- ▶ Yersinien

Leberfibrose

- ▶ Schistosomen

Leberfunktionsstörung

- ▶ Leberegel - Opisthorchis, Clonorchis

Leberversagen

- ▶ Gelbfiebertivirus

Leberzellkarzinom

- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)
- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Leberzirrhose

- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)
- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)
- ▶ Schistosomen

Leistungsabfall

- ▶ Parvoviren

Leukozytose

- ▶ Hantaviren

Lidödeme

- ▶ Trypanosoma cruzi

Lippenbläschen

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

Littritis

- ▶ Neisseria gonorrhoeae

Lobärpneumonie

- ▶ Streptococcus pneumoniae

Löffler-Syndrom

- ▶ Ascaris lumbricoides

Lumbalgie

- ▶ Hantaviren

Lungenabszess

- ▶ Bacteroides
- ▶ Legionella
- ▶ Nocardia
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Prevotella
- ▶ Selenomonas

Lungenempyem

- ▶ Bacteroides

Lungeninfiltrat

- ▶ Brugia
- ▶ Scedosporium

Lungenkaverne

- ▶ Nocardia

Lungenödem, interstitielles

- ▶ Hantaviren

Lungenrundherde

- ▶ Echinokokken

Lungensyndrom, eosinophiles

- ▶ Ascaris lumbricoides
- ▶ Hakenwürmer
- ▶ Strongyloides stercoralis

Lungenversagen

- ▶ Burkholderia, Ralstonia

Lymphadenitis, Lymphknotenschwellung

- ▶ Adenoviren
- ▶ Bartonella
- ▶ Blastomyces dermatitidis
- ▶ Brugia
- ▶ Burkholderia, Ralstonia
- ▶ Corynebacterium, sonstige Spezies
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)
- ▶ Epstein-Barr-Virus
- ▶ Francisella tularensis
- ▶ Haemophilus ducreyi
- ▶ Histoplasma capsulatum
- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)
- ▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)
- ▶ Listeria monocytogenes
- ▶ Paragonimus
- ▶ Mycobacterium leprae
- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)
- ▶ Onchocerca volvulus
- ▶ Parvoviren
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Pockenviren, zoonotische
- ▶ Rickettsien
- ▶ Rötelnvirus
- ▶ Sarcocystis
- ▶ Toxoplasma gondii
- ▶ Treponemen
- ▶ Trichophyton equinum
- ▶ Trichophyton erinacei
- ▶ Trichophyton megninii
- ▶ Trichophyton tonsurans
- ▶ Trichophyton verrucosum
- ▶ Trichophyton violaceum
- ▶ Wuchereria
- ▶ Yersinien

Lymphadenopathie

- ▶ Chlamydia
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)
- ▶ Penicillium marneffeii
- ▶ Pockenviren, zoonotische
- ▶ Rickettsien
- ▶ Schistosomen
- ▶ Trypanosoma cruzi

Lymphadenopathie, zervikale

- ▶ Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)

Lymphadenosis cutis benigna

- ▶ Borrelien

Lymphangitis

- ▶ Brugia
- ▶ Burkholderia, Ralstonia
- ▶ Listeria monocytogenes
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Pockenviren, zoonotische
- ▶ Sporothrix schenckii
- ▶ Tunga penetrans
- ▶ Wuchereria

Lymphangitis, noduläre

- ▶ Sporothrix schenckii

Lymphödem

- ▶ Brugia

lymphozytäre Pleozytose

- ▶ Borrelien

Lymphozytose

- ▶ Cytomegalievirus

M

Malabsorptionssyndrom

- ▶ Giardia lamblia
- ▶ Isospora belli
- ▶ Kryptosporidien
- ▶ Strongyloides stercoralis

Mastitis

- ▶ Staphylococcus aureus

Mastoiditis

- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Staphylococcus aureus

Mediastinitis

- ▶ Proteus mirabilis, Proteus vulgaris

Megacolon

- ▶ Trypanosoma cruzi

Megaösophagus

- ▶ Trypanosoma cruzi

Meningitis

- ▶ Aggregatibacter
- ▶ Alphaviren
- ▶ Arenaviren
- ▶ Bacillus-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
- ▶ Bartonella
- ▶ Borrelien
- ▶ Bunyaviren
- ▶ Burkholderia, Ralstonia
- ▶ B-Virus
- ▶ Campylobacter
- ▶ Capnocytophaga
- ▶ Cardiobacterium
- ▶ Cardioviren
- ▶ Chlamydia
- ▶ Citrobacter
- ▶ Coccidioides immitis
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Cryptococcus neoformans
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Edwardsiella
- ▶ Eikenella

- ▶ Enterobacter
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Entroviren
- ▶ Escherichia coli
- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
- ▶ Flavobacterium
- ▶ Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus
- ▶ Fusobacterium
- ▶ Gelbfiebertviren
- ▶ Haemophilus influenzae
- ▶ Hendra-Virus
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Histoplasma capsulatum
- ▶ Japanische Enzephalitis-Virus
- ▶ Kingella
- ▶ Klebsiella
- ▶ Leptospiren
- ▶ Listeria monocytogenes
- ▶ Moraxella catarrhalis
- ▶ Mumpsvirus
- ▶ Mycoplasma hominis
- ▶ Neisseria gonorrhoeae
- ▶ Neisseria meningitidis
- ▶ Parvoviren
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Polioviren
- ▶ Propionibakterien
- ▶ Prototheca wickerhamii
- ▶ Prototheca zopfi
- ▶ Salmonella
- ▶ Schistosomen
- ▶ Sporothrix schenckii
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Stenotrophomonas
- ▶ Streptobacillus
- ▶ Streptococcus agalactiae
- ▶ Streptococcus pneumoniae
- ▶ Treponemen
- ▶ Tuberkulosebakterien
- ▶ Vibrio
- ▶ West-Nil-Virus
- ▶ Yersinien

Meningitis epidemica

- ▶ Neisseria meningitidis

Meningitis, lymphozytäre

- ▶ Arenaviren
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Parvoviren

Meningoenzephalitis

- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamöben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)
- ▶ Brucella
- ▶ Bunyaviren
- ▶ Cardioviren
- ▶ Chlamydia
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Cryptococcus neoformans
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Ehrlichia

- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Entroviren
- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
- ▶ Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus
- ▶ Fusarium
- ▶ Gelbfieberevirus
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)
- ▶ Leptospiren
- ▶ Listeria monocytogenes
- ▶ Mumpsvirus
- ▶ Mycoplasma pneumoniae
- ▶ Nematoden, seltene Arten
- ▶ Polioviren
- ▶ Reoviren
- ▶ Rickettsien
- ▶ Rötelnvirus
- ▶ Trypanosoma brucei

Meningopolyneuroradikulitis
▶ Borrelien

Missbildungen
▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Mittelohrentzündung
▶ Streptococcus pneumoniae

Multiorganversagen
▶ Plasmodien
▶ Staphylococcus aureus

Multizentrisches Castleman-Lymphom
▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

Mundsoor
▶ Candida

Muskelschmerzen
▶ Ehrlichia
▶ Histoplasma capsulatum

Myalgie
▶ Echoviren und Parechoviren
▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
▶ Influenzaviren
▶ Trichinella spiralis

Myelitis
▶ Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus

Myokardinfarkt
▶ Chlamydia

Myokarditis
▶ Cardioviren
▶ Chlamydia
▶ Coronavirus, humanpathogenes
▶ Corynebacterium diphtheriae
▶ Coxsackieviren
▶ Cytomegalievirus
▶ Dengueviren
▶ Echoviren und Parechoviren
▶ Ehrlichia
▶ Fusarium
▶ Hantaviren
▶ Influenzaviren
▶ Leptospiren

- ▶ Parvoviren
- ▶ Reoviren
- ▶ Rötelnvirus
- ▶ Streptobacillus
- ▶ Trichinella spiralis
- ▶ Trypanosoma cruzi

Myoklonien
▶ Prione

Myonekrose
▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe

Myositis
▶ Coxsackieviren
▶ Fusarium
▶ Fusobacterium
▶ Echoviren und Parechoviren
▶ Mycobacterium leprae
▶ Sarcocystis
▶ Staphylococcus aureus
▶ Streptococcus pyogenes
▶ Trichinella spiralis

N

Nachtschweiß
▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)
▶ Tuberkulosebakterien

Nasales Granulom
▶ Conidiobolus

Nekrose
▶ Bacteroides

Nephritis
▶ Leptospiren
▶ Streptobacillus

Nephritis, interstitielle
▶ Candida

Nephropathie
▶ Polyomaviren

Neuritis
▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Neuroborreliose
▶ Borrelien

Neurosyphilis
▶ Treponemen

Neutropenie
▶ Scedosporium

Nierenabszess
▶ Enterokokken
▶ Eubakterien
▶ Pasteurella multocida

Nierenversagen
▶ Babesien
▶ Gelbfieberevirus
▶ Leptospiren

O

Obstipation
▶ Hakenwürmer

Ödeme

- ▶ Loa loa

Ödeme, periorbitale

- ▶ Trichinella spiralis

Ohrenschmerz

- ▶ Streptococcus pneumoniae

Oligoarthritis

- ▶ Borrelien

Oligurie

- ▶ Hantaviren

Opisthotonus

- ▶ Clostridium tetani

Optikusatrophie

- ▶ Onchocerca volvulus
- ▶ Treponemen

Orchitis

- ▶ Mumpsvirus

Organabszesse

- ▶ Nocardia

Ösophagitis

- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)

Osteitis

- ▶ Histoplasma capsulatum
- ▶ Treponemen

Osteochondritis

- ▶ Treponemen

Osteomyelitis

- ▶ Bacillus-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
- ▶ Bacteroides
- ▶ Bartonella
- ▶ Bilophila
- ▶ Burkholderia, Ralstonia
- ▶ Candida
- ▶ Capnocytophaga
- ▶ Eikenella
- ▶ Fusarium
- ▶ Histoplasma capsulatum
- ▶ Kingella
- ▶ Moraxella catarrhalis
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Porphyromonas
- ▶ Propionibakterien
- ▶ Proteus mirabilis, Proteus vulgaris
- ▶ Pseudomonas
- ▶ Salmonella
- ▶ Scedosporium
- ▶ Serratia
- ▶ Shewanella
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Streptococcus agalactiae
- ▶ Yersinien

Otitis

- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ Citrobacter
- ▶ Haemophilus influenzae

- ▶ Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Propionibakterien
- ▶ Scopulariopsis brevicaulis

Otitis externa

- ▶ Aspergillus
- ▶ Pseudomonas
- ▶ Scopulariopsis brevicaulis

Otitis media

- ▶ Bilophila
- ▶ Chlamydia
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Streptococcus pneumoniae

P

Pankreatitis

- ▶ Ascaris lumbricoides
- ▶ Campylobacter
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Leberegel - Opisthorchis, Clonorchis
- ▶ Legionella
- ▶ Leishmanien
- ▶ Mumpsvirus
- ▶ Salmonella

Panztyopenie

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)
- ▶ Leishmanien

Papel, subkutane

- ▶ Sporothrix schenckii

Paralyse

- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Polioviren

Parese

- ▶ Polioviren
- ▶ Taenien

Parese, spastische

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

Paronychie

- ▶ Candida

Parotitis

- ▶ Mumpsvirus
- ▶ Staphylococcus aureus

Perihepatitis

- ▶ Neisseria gonorrhoeae

Perikarditis

- ▶ Candida
- ▶ Chlamydia
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Legionella
- ▶ Mycoplasma pneumoniae
- ▶ Neisseria meningitidis
- ▶ Parvoviren
- ▶ Rötelnvirus
- ▶ Streptobacillus
- ▶ Yersinien

Periostitis

- ▶ Treponemen

Peritonitis

- ▶ *Ascaris lumbricoides*
- ▶ Bacillus-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
- ▶ *Bacteroides*
- ▶ *Balantidium coli*
- ▶ *Burkholderia*, *Ralstonia*
- ▶ *Campylobacter*
- ▶ *Candida*
- ▶ *Chlamydia*
- ▶ Clostridien der Gasbrandgruppe
- ▶ Echinokokken
- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ Eubakterien
- ▶ *Fusarium*
- ▶ *Legionella*
- ▶ *Micrococcus*, *Dermacoccus*, *Kocuria* und *Kytococcus*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ *Porphyromonas*
- ▶ *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*
- ▶ *Prototheca wickerhamii*
- ▶ *Prototheca zopfii*
- ▶ *Providencia*, *Morganella*
- ▶ *Rothia mucilaginosa*
- ▶ *Serratia*
- ▶ *Shewanella*
- ▶ *Staphylococcus* (koagulasen negativ)
- ▶ *Stenotrophomonas*

Petechien

- ▶ Alphaviren
- ▶ Bunyaviren
- ▶ Dengueviren
- ▶ Rickettsien

Pharyngitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte
- ▶ *Chlamydia*
- ▶ *Corynebacterium diphtheriae*
- ▶ *Corynebacterium*, sonstige Spezies
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)
- ▶ Humanes Metapneumovirus (hMPV)
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ Respiratory Syncytial Virus
- ▶ *Staphylococcus aureus*
- ▶ *Streptococcus pyogenes*
- ▶ Vesiculovirus

Pharyngitis, akute lymphatische

- ▶ Coxsackieviren

Phlegmone

- ▶ *Streptococcus pyogenes*

Plantarwarzen

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Plattenepithelkarzinom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Pleuritis

- ▶ *Aspergillus*
- ▶ *Coccidioides immitis*
- ▶ *Francisella tularensis*

Pleurodynie

- ▶ Coxsackieviren

Pneumonie

- ▶ *Acinetobacter*
- ▶ Adenoviren
- ▶ *Alcaligenes/Achromobacter*
- ▶ Amöben, frei lebende (*Naegleria*, *Acanthamoeba*, *Balamuthia*, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)
- ▶ Arenaviren
- ▶ Aviäre Influenzaviren
- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte
- ▶ *Burkholderia*, *Ralstonia*
- ▶ *Chlamydia*
- ▶ Coronavirus, humanpathogenes
- ▶ *Corynebacterium*, sonstige Spezies
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ *Enterobacter*
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Entroviren
- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ *Flavobacterium*
- ▶ *Haemophilus influenzae*
- ▶ *Hafnia*
- ▶ Hakenwürmer
- ▶ *Klebsiella*
- ▶ *Legionella*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Mycoplasma pneumoniae*
- ▶ Parainfluenzaviren
- ▶ *Pneumocystis jirovecii*
- ▶ *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*
- ▶ *Providencia*, *Morganella*
- ▶ *Pseudomonas*
- ▶ *Rothia mucilaginosa*
- ▶ SARS-Coronavirus (SARS-CoV)
- ▶ *Scopulariopsis brevicaulis*
- ▶ *Serratia*
- ▶ *Streptococcus pneumoniae*

Pneumonie bei zystischer Fibrose

- ▶ *Burkholderia*, *Ralstonia*

Pneumonie, atypische

- ▶ *Bacillus anthracis*
- ▶ *Chlamydia*
- ▶ Coxiellen

Pneumonie, eosinophile

- ▶ *Ascaris lumbricoides*
- ▶ *Corynebacterium*, sonstige Spezies

Pneumonie, interstitielle

- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ *Legionella*

Pneumonie, primär atypische
▶ *Mycoplasma pneumoniae*

Pneumonitis
▶ Coxsackieviren
▶ Epstein-Barr-Virus

Proktitis
▶ Chlamydia
▶ Cytomegalievirus
▶ *Enterobius vermicularis*
▶ *Neisseria gonorrhoeae*

Prostatitis
▶ *Neisseria gonorrhoeae*
▶ *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*
▶ *Trichomonas vaginalis*
▶ *Ureaplasma urealyticum*

Pyodermie
▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)
▶ *Prototheca wickerhamii*
▶ *Staphylococcus aureus*
▶ *Streptococcus pyogenes*

R

Retinitis
▶ Bartonella
▶ Bunyaviren
▶ Candida
▶ Cytomegalievirus
▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
▶ *Toxoplasma gondii*
▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Retinochorioiditis
▶ *Toxoplasma gondii*

Rhinitis
▶ Adenoviren
▶ Bordetella
▶ Chlamydia
▶ Coronavirus, humanpathogenes
▶ Reoviren
▶ Respiratory Syncytial Virus
▶ Rhinoviren

S

Schmerzen, abdominale
▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe
▶ Nematoden, seltene Arten

Schmerzen, abdominale (Oberbauch)
▶ Echinokokken
▶ *Entamoeba histolytica*
▶ Hakenwürmer

Schmerzen, abdominale, krampfartige
▶ *Clostridium difficile*

Schüttelfrost
▶ Coltivirus
▶ Influenzaviren
▶ *Prototheca wickerhamii*
▶ *Prototheca zopfii*
▶ *Streptobacillus*

Schwellungen, schmerzhaft
▶ *Dracunculus medinensis*

Sehstörungen
▶ Cytomegalievirus

Sensibilitätsstörung
▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

Sepsis
▶ *Acinetobacter*
▶ *Aggregatibacter*
▶ *Alcaligenes/Achromobacter*
▶ *Arcanobacterium*
▶ Bacillus-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
▶ Bacteroides
▶ *Burkholderia*, *Ralstonia*
▶ *Campylobacter*
▶ Candida
▶ *Capnocytophaga*
▶ *Cardiobacterium*
▶ Chlamydia
▶ *Citrobacter*
▶ Clostridien der Gasbrandgruppe
▶ *Corynebacterium*, sonstige Spezies
▶ *Edwardsiella*
▶ *Eikenella*
▶ *Enterobacter*
▶ Enterokokken
▶ *Erysipelothrix*
▶ *Escherichia coli*
▶ *Flavobacterium*
▶ *Fusobacterium*
▶ *Haemophilus ducreyi*
▶ *Hafnia*
▶ *Kingella*
▶ *Klebsiella*
▶ Leptospiren
▶ *Listeria monocytogenes*
▶ *Malassezia*
▶ *Moraxella catarrhalis*
▶ *Neisseria meningitidis*
▶ Propionibakterien
▶ *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*
▶ *Pseudomonas*
▶ *Rothia mucilaginosa*
▶ *Selenomonas*
▶ *Serratia*
▶ *Shewanella*
▶ *Staphylococcus* (koagulasen negativ)
▶ *Staphylococcus aureus*
▶ *Stenotrophomonas*
▶ *Streptococcus agalactiae*
▶ *Streptococcus pneumoniae*
▶ *Streptococcus pyogenes*
▶ Yersinien

Sinusitis
▶ *Arcanobacterium*
▶ Aspergillus
▶ Chlamydia
▶ *Fusarium*
▶ *Haemophilus influenzae*

- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Neisseria meningitidis*
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ *Rhinosporidium seeberi*
- ▶ *Scedosporium*
- ▶ *Sporothrix schenckii*
- ▶ *Staphylococcus aureus*
- ▶ *Streptococcus pneumoniae*
- ▶ *Streptococcus pyogenes*

Skleritis

- ▶ Amöben, frei lebende (*Naeglerien*, *Acanthamoeben*, *Balamuthia*, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)

Splenomegalie

- ▶ *Bacillus anthracis*
- ▶ Borrelien
- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)
- ▶ *Penicillium marneffeii*
- ▶ Rickettsien
- ▶ *Trypanosoma brucei*

Stomatitis

- ▶ Vesiculovirus

Stridor, inspiratorischer

- ▶ *Bordetella*
- ▶ Coronavirus, humanpathogenes

subfebrile Temperaturen

- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)

T

Taubheit

- ▶ Treponemen

Tenesmen

- ▶ *Entamoeba histolytica*
- ▶ *Trichuris trichiura*

Thoraxschmerz

- ▶ *Coccidioides immitis*
- ▶ *Histoplasma capsulatum*
- ▶ Tuberkulosebakterien

Thrombopenie

- ▶ Hantaviren

Thrombophlebitis

- ▶ *Bacteroides*
- ▶ *Staphylococcus* (koagulasen negativ)
- ▶ *Staphylococcus aureus*

Thrombozytopenie

- ▶ Bunyaviren

Tonsillenulzeration

- ▶ Treponemen

Tonsillitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ *Corynebacterium diphtheriae*
- ▶ Epstein-Barr-Virus
- ▶ *Streptococcus pyogenes*

Tracheobronchitis

- ▶ Chlamydia
- ▶ Coronavirus, humanpathogenes
- ▶ *Haemophilus influenzae*
- ▶ Influenzaviren

- ▶ Masernvirus
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Mycoplasma pneumoniae*
- ▶ Parainfluenzaviren
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ Respiratory Syncytial Virus

Transaminasenerhöhung

- ▶ Ehrlichia
- ▶ Hepatitis A Virus (HAV)
- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)
- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)
- ▶ Hepatitis D Virus (HDV)
- ▶ Hepatitis E Virus (HEV)

Trichiasis

- ▶ Chlamydia

Trypanosomenschanke

- ▶ *Trypanosoma brucei*

Tuboovarialabszess

- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*

U

Übelkeit

- ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe
- ▶ Darmegel

Ulkus (Haut)

- ▶ *Francisella tularensis*
- ▶ Leishmanien

Ulkus, diabetisches

- ▶ Bilophila

Ulkus, Genitalbereich

- ▶ *Haemophilus ducreyi*

Ulkus, Gesicht und Schleimhäute

- ▶ *Paracoccidioides brasiliensis*

Urethralstriktur

- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*

Urethritis

- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ *Campylobacter*
- ▶ Chlamydia
- ▶ *Mycoplasma genitalium*
- ▶ *Mycoplasma hominis*
- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Neisseria meningitidis*
- ▶ *Staphylococcus* (koagulasen negativ)
- ▶ *Trichomonas vaginalis*
- ▶ *Ureaplasma urealyticum*

Urtikaria

- ▶ *Blastocystis* sp.
- ▶ *Coccidioides immitis*
- ▶ Darmflagellaten
- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)
- ▶ Schistosomen
- ▶ *Trichophyton interdigitale*

Uveitis

- ▶ Amöben, frei lebende (*Naeglerien*, *Acanthamoeben*, *Balamuthia*, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)

V

Vaginitis

- ▶ *Balantidium coli*
- ▶ *Candida*
- ▶ *Gardnerella vaginalis*
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Trichomonas vaginalis*

Vaskulitis

- ▶ Parvoviren

Ventrikulitis

- ▶ *Staphylococcus* (koagulasen negativ)

Verdauungsstörungen

- ▶ *Dicrocoelium dendriticum*

Verhaltensstörung

- ▶ Borna-Virus

Verkalkungen, intrazerebrale

- ▶ *Toxoplasma gondii*

Verruca vulgaris

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Vesikulitis

- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*

Visusminderung

- ▶ *Toxoplasma gondii*

Vitamin-B12-Mangelanämie

- ▶ *Diphyllobothrium*

W

Warzen

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Wasting-Syndrom

- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)

Weichteilinfektion

- ▶ *Capnocytophaga*
- ▶ Clostridien der Gasbrandgruppe
- ▶ *Edwardsiella*
- ▶ *Eikenella*
- ▶ Enterokokken
- ▶ *Flavobacterium*
- ▶ *Fusobacterium*
- ▶ *Haemophilus influenzae*
- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ *Porphyromonas*
- ▶ *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*
- ▶ *Providencia*, *Morganella*
- ▶ *Shewanella*
- ▶ *Staphylococcus aureus*
- ▶ *Stenotrophomonas*
- ▶ *Streptococcus pyogenes*

Wundheilungsstörung

- ▶ *Hafnia*

Wundinfektion

- ▶ *Acinetobacter*
- ▶ *Aggregatibacter*
- ▶ *Alcaligenes/Achromobacter*

- ▶ *Bacillus*-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
- ▶ *Bacteroides*
- ▶ *Burkholderia*, *Ralstonia*
- ▶ *Capnocytophaga*
- ▶ *Citrobacter*
- ▶ Clostridien der Gasbrandgruppe
- ▶ *Clostridium botulinum*
- ▶ *Corynebacterium*, sonstige Spezies
- ▶ *Eikenella*
- ▶ *Enterobacter*
- ▶ Enterokokken
- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ Eubakterien
- ▶ *Flavobacterium*
- ▶ *Hafnia*
- ▶ *Klebsiella*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ *Nocardia*
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ Propionibakterien
- ▶ *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*
- ▶ *Prototheca wickerhamii*
- ▶ *Providencia*, *Morganella*
- ▶ *Pseudomonas*
- ▶ *Serratia*
- ▶ *Staphylococcus aureus*
- ▶ *Streptobacillus*
- ▶ *Vibrio*

Wundinfektion nach Tierbiss

- ▶ *Capnocytophaga*
- ▶ *Pasteurella multocida*

Z

Zahnfleischbluten

- ▶ *Treponemen*

Zeckenparalyse

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

Zellulitis

- ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe
- ▶ *Staphylococcus aureus*

zerebrale Ausfälle

- ▶ Prione

Zervikale intraepitheliale Neoplasie

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Zoster ophthalmicus

- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Zystitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ *Corynebacterium*, sonstige Spezies
- ▶ Polyomaviren
- ▶ *Staphylococcus* (koagulasen negativ)
- ▶ *Streptococcus agalactiae*

Zystitis, hämorrhagische

- ▶ Adenoviren
- ▶ Polyomaviren

