

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 Kontraindikationen, 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 Lebdenvirus-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 Reisetil 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-episode 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 (Neuankommlinge 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 Klimaanlage 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 Impfkalendar 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, wenngleich 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 reisen. 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 hergestelltes 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 Schnellimmunisierungs-Schemas 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 Malariaprophylaxe 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 Virusreservoir 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. Affenienzellen 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), und 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 infekt-assoziiierter 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 infektgetriggerten 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 „Palvizumab“, 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 Tonsilienzellen, 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. slovaca*, *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, Echar) 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 makulo-papulöses 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-Inland-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 Arthropodenexkreme 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.

Ausbruchsmangement

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 labordiagnostischen 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 Radioimmunassay 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 ausgedehnt, 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 Immunsereum 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 Nukleotiden (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. Bioplate, Linsenaspirat, Sektionsmaterial.

Virusanzucht: Fruchtwasser, Fetalblut (EDTA-Blut), Liquor, Rachenabstrich, Urin, Chorionzotten u. a. Bioplate.

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.

Ausbruchmanagement

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 rekurrierenden 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. bovihominis*, *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 Zystozoen 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 Sporozysten 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 Zystozoen (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 (Zystozoen) 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 Sporozysten) 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 Sporozysten 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 Zystozoen. 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 Zystozoen 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 Dispnöe 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 residenter, 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

- 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. Amphotericin 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	ähneln 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, Harnrang, 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 Malariaegebieten). 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

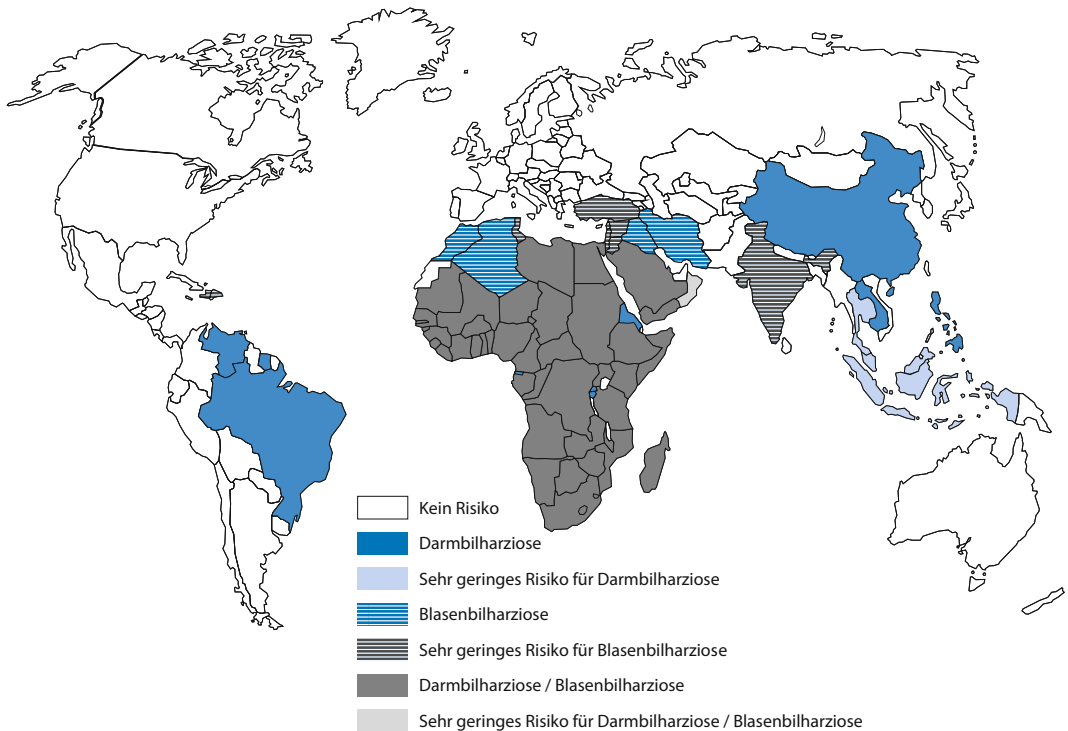
Verbreitung

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.

Ausbruchsmangement

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 Ascus 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 Gewebeprobe, Abstriche, Blutkultur.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Untersuchung von Haut- und Nagelmaterial im KOH-Deckglaspräparat bzw. Gewebeprobe und Eiter (bei Letzteren Anwendung der PAS- und Gomori-Grocott-Färbung): Ketten von Konidien, Pilzmyzelien.

Kulturelle Anzucht: 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 Amorolfine 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*, *S. flueggei*, *S. infelix*, *S. noxia*, *S. sputigena*

Taxonomie

Phylum: Firmicutes; Familie: wahrscheinlich Actinomycetaceae; Genus: *Selenomonas*; Spezies: *S. artemidis*, *S. diana*, *S. flueggei*, *S. infelix*, *S. lacticifex*, *S. lipolytica*, *S. noxia*, *S. sputigena*, *S. ruminantium*

Historie

Wahrscheinlich erstmals von A. van Leeuwenhoek beobachtet, der spiralförmige „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-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 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 Gingivaflora 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*, koagulasenegative 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.

Prokalcitonin (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

2. 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
3. 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 molekulargenetischer 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 Bennett'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.

Ausbruchsmangement

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-Hämolyisin) und Bikomponenten-Leukocidine (= synergohyementrope Toxine: γ-Hämolyisin, 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, Pemphigoid 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 Zelldeintegration 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 Diarrhoe. 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 Röhrrchenkoagulasetest, 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 (Therm nuklease-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/cln_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 (koagulasen negativ)

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 mucilaginis*) umfasste, wurde eine neue Familie der „Staphylococcaceae“ vorgeschlagen, die zusammen mit den *Bacillaceae*, *Planococcaceae*, „*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 koagulasenaktiv bzw. -variabel (► *Staphylococcus aureus*), die anderen sind koagulasenaktiv. Letztere werden nach ihrer Novobiocin-Empfindlichkeit eingeteilt. Unter den in menschlichem Untersuchungsmaterial selten bis regelmäßig vorkommenden koagulasenaktiven 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

Koagulasenaktive 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 koagulasenaktiver Staphylokokken. Mit der Sequenzierung des *S. epidermidis*-Stammes ATCC 12228 wurde 2003 die erste komplette Genomsequenzierung einer koagulasenaktiven 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 Kompletsequenzierungen dieser Genome ergab ca. 2.100–2.600 proteinkodierende Bereiche.

Vermehrung

Koagulasenaktive Staphylokokken sind fakultative Anaerobier.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Obwohl das klinische Bild der Infektionen durch koagulasenaktive 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 novobiocinempfindlichen koagulasenaktiven 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 Reizherzendothelitis 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 koagulasenaktive 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 koagulasenaktiven Staphylokokken angenommen.

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 Arthritiden. 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 Anzüchtung: 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 Liquoid 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 Ratte exkrementen verseuchte Lebensmittel, Milch und Wasser erfolgen.

Prävention / Impfstoffe

Vorsicht beim Umgang mit Labor- und wilden Ratten (Handschuhe). Allgemeine Rattenbekämpfungsmaßnahmen. Keine Impfung verfügbar.

Ausbruchmanagement

► 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 Hämolysin, 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 selten 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 Artnamen *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 Artnamen, 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 Nachfolgererreger 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 Nadeoxycholatlösung (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 Teli-thromycin. 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 bahrenden 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 Respirationsstraktes 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 Impfkalenders, 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 Impfkalender 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 Abstrichupfer. 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.

Abzesse 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 Fasziiitis 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 Fasziiitis 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.

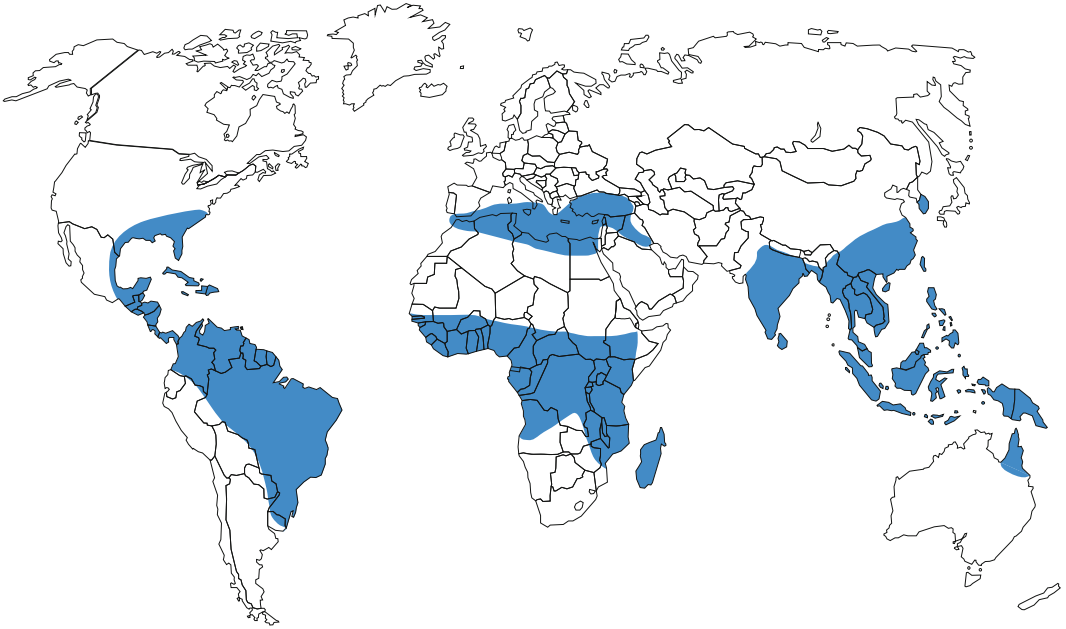
Therapie

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. Begünstigend 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 vorstülplbares 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 (Oncosphäre) 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 Zwischenwirstadiums, 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 F, Pifferi M, Fornai C et al. (2003) TT virus in the nasal secretions of children with acute respiratory disease: relations to viremia and 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 Lymphadenitis – 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

Lymphadenitis 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“, Flocken 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 Treponematose-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 Treponematose-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 Treponematosen 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 beschädigen 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 Zahndeformation, 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 Ultrasonikat 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 Einzelgaben, 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.

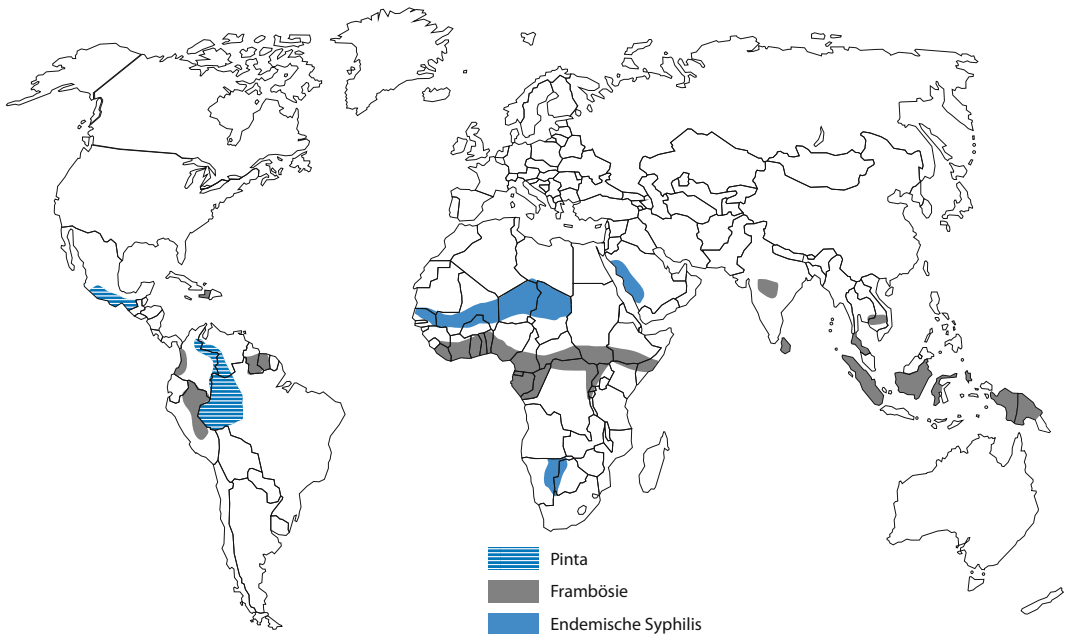
Risikogruppen

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-untersuchungsstelle, 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 RH (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 $0,8\text{--}1 \text{ mm}$.

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 Gesichtssödemen, 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 Antikörperrnachweis 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 Urethalsekret 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 Sexualpartners..

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. Schwabke 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 glabrose, 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. Haupteintrittspunkte 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 südpazifischen 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. Chlamydozysten 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, Pseudomyzotom 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 erythematodes.

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 Kolonieförmigkeit 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.hygiene.uniwuerzburg.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 Trichophyton 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) Quaipe, 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 Quaipe 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.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. 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 Kolonieförmigkeiten, einschließlich der von Georg und Meachling 1949 beschriebenen nodulären Varietät.

Morphologie

Verschiedene Kolonieförmigkeiten: 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 Zwischenzehenbereich, 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, pathogenomisch 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 Zwischenzehenbereich. 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
- Sequeira H et al. (1991) Contribution to our knowledge of *Trichophyton megninii*. *J Med Vet Mycol* 29(6):417–418
 - 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: Euascomycetes; 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*: NCBJ 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, erythrosquamöse,

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

Haarinvansion 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 Anzüchtung: 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 Dermatophyosen. 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 Dermatophyosen. 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 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 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, 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 favosa, T. corporis, selten Nagelmykosen, sehr selten Keratitis

Synonym(e)

Favus, Erbgrind.

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 abstirbt. 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 Koloniform 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 (Amorolfine).

Resistenz

Resistent gegen Poly- 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.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. 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 schuppene, 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 Haarpflegetensilien, 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.hygiene.uniwuerzburg.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/Universitat 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 glabröse, später leicht samtige cremefarbene oder grauweiße Oberfläche, gelegentlich lachsfarbene 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 Anzucht: 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 Kolonieförmigkeit 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/Universitat 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 Chlamydosporen. 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 microsporica.

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 Kolonieförmigkeit 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 amyelicum* 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 Torssnader 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 Zwischenzehenbereich.

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 (Trichorrhexis 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

- 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
- Guého E, Improvisi L, de Hoog GS, Dupont B (1993) *Trichosporon* on humans: a practical account. *mycoses* 37:3–10
- Kurtzman CP, Fell JW (1998) *The Yeasts, A Taxonomic Study*. Elsevier Science BV, Amsterdam
- 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 Koprothiten 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 Polpfröpfen 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.

Ausbruchmanagement

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 einzelligen 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 Genmosaiken 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. Isozymanalyse 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

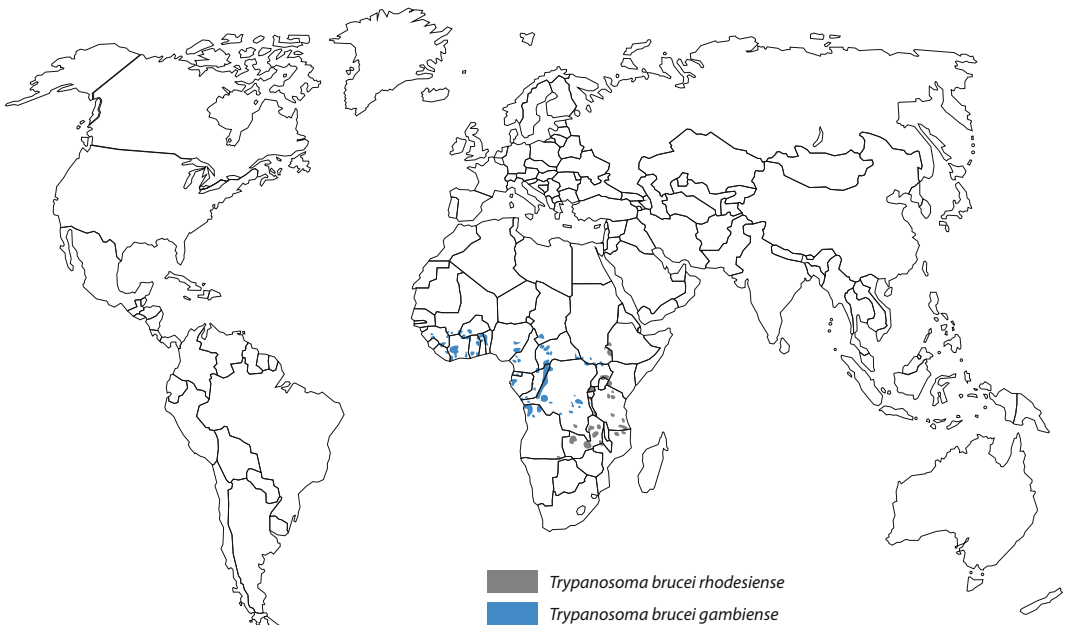
60er Jahren die Schlafkrankheit nahezu ausgelöscht war, sind derzeit etwa 50.000–70.000 Menschen infiziert, von denen pro Jahr ca. 6 % sterben. In einigen der über 200 existierenden Foci – v. a. in der DR Kongo und dem Sudan – erreichen die Prävalenzraten ca. 50 % (► Abb. 1).

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, stecknadelkopfgroße 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.

Ausbruchmanagement

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 Ausbruchmanagements 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 Carlson 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-

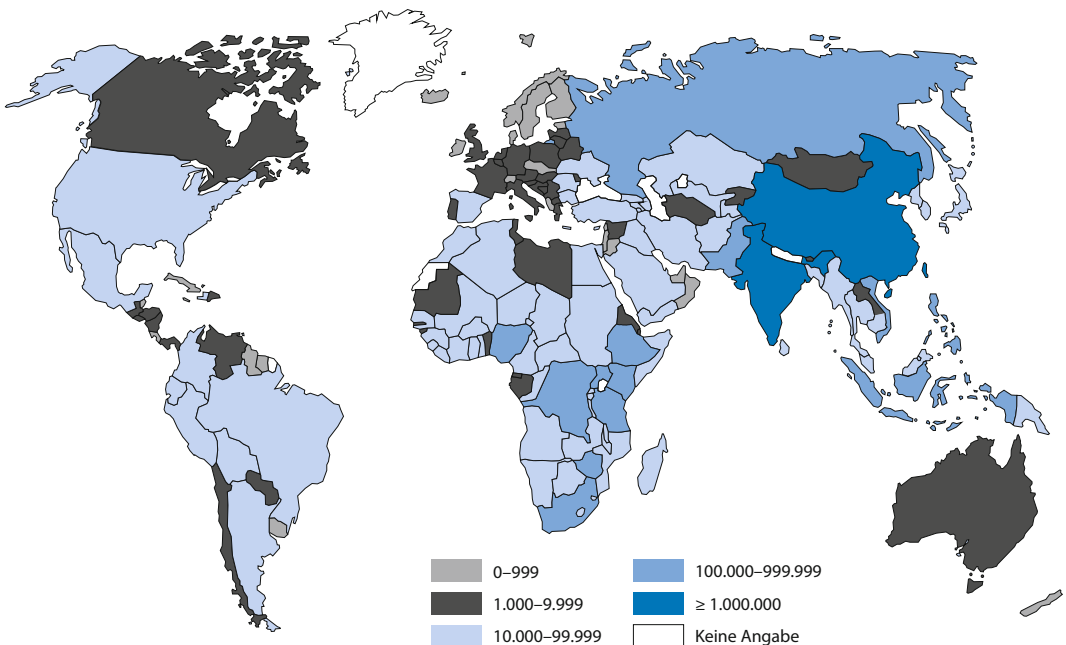
gen. Die weltweit höchsten Inzidenzen werden im südlichen Afrika notiert, hohe Koinfektionsraten mit dem HIV-Virus stellen hier eine besonders problematische Situation dar (► Abb. 1 und Abb. 2).

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.

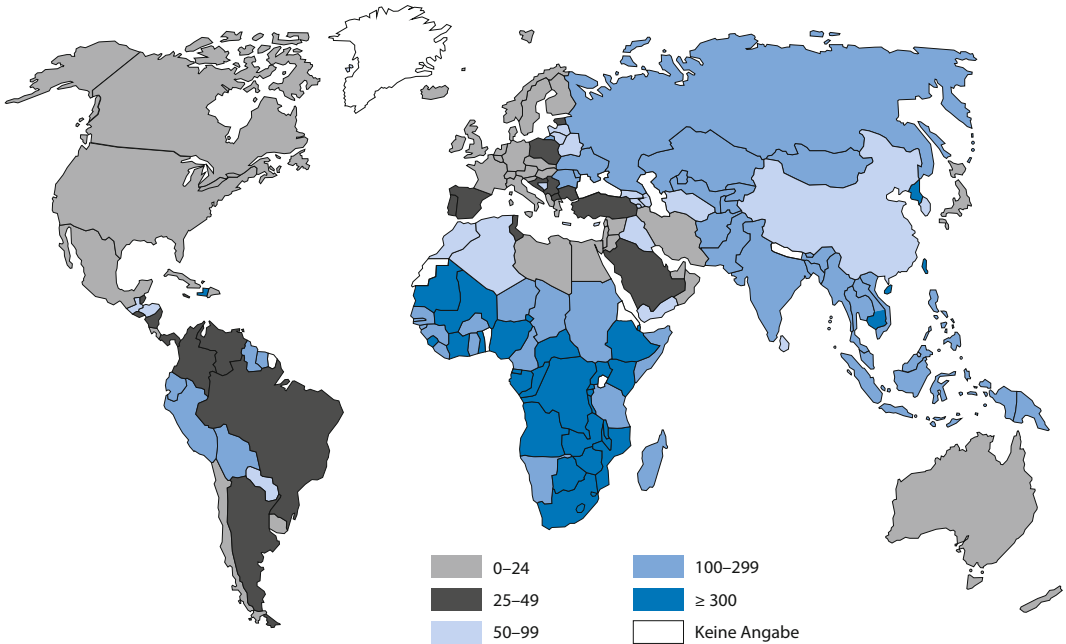
In Deutschland ist die Inzidenz der Tuberkulose seit vielen Jahren rückläufig, es erkrankten im Jahr 2008 4.543 Menschen (Vorjahr: 4.998) neu an Tuberkulose, dies entspricht einer Inzidenz von 5,5 pro 100.000 Einwohner (Vorjahr: 6,1) (► Abb. 3).

Wirtsbereich / Reservoir

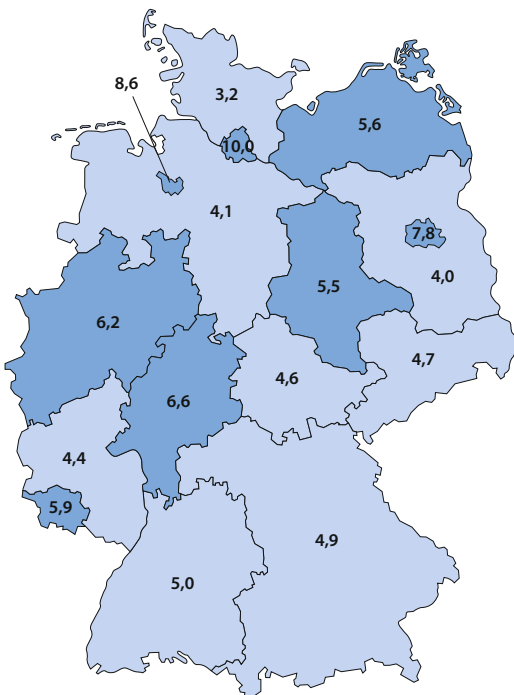
Reservoir von *M. tuberculosis* und *M. africanum* ist der infizierte und erkrankte Mensch. *M. tuberculosis* ist weltweit der am weitesten verbreitete Erreger der Tuberkulose und kann in allen Regionen, auch in Afrika,



▣ **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. canettii*“ 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.

Ausbruchsmangement

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 Pneumologe 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.dpd.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 Serovaren 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 Genitalkanals 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 Genitalkanal 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 primärinfektiöses 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 Clioquinol 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.

Ausbruchsmangement

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 vakzinierten Bäckergehilfen 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.

Ausbruchsmanagement

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 humanpathogenen 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 „Zittertierchen“ 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 Umgebungspalten 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 hollisae* 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

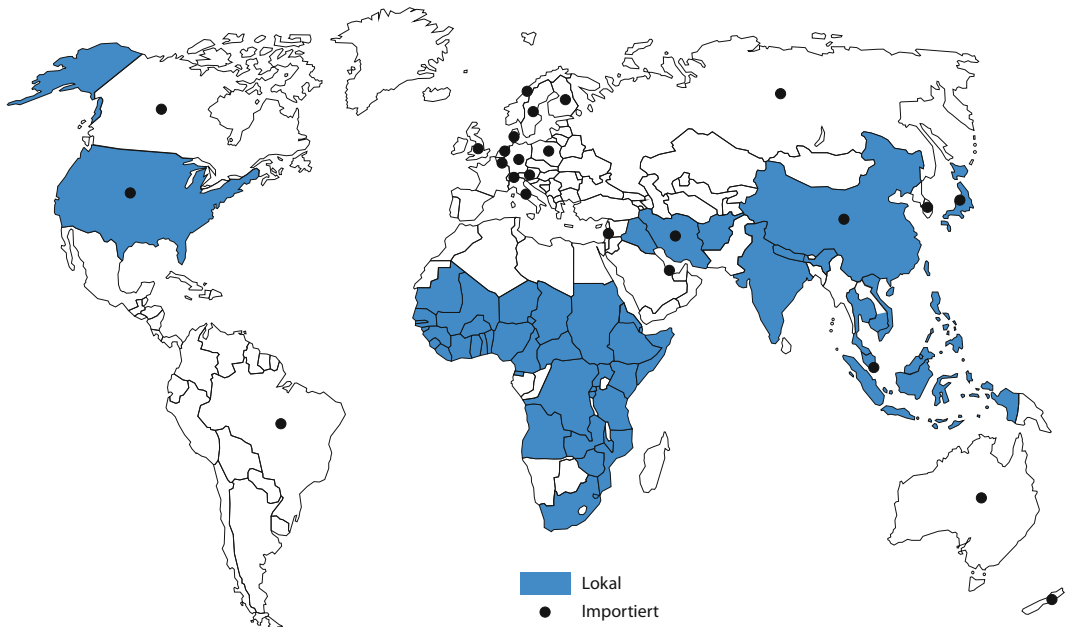
Erkrankungsrisiko in diesem Kulturkreis deutlich erhöht. Es wird befürchtet, dass steigende Meerwassertemperaturen die Vermehrung halophiler Vibrionen begünstigen können. Außerdem wurden in den vergangenen Jahren mehrfach halophile Vibrionen aus belasteten Binnengewässern mit erhöhten Salzkonzentrationen 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 Cholera-toxins und inaktivierte *Vibrio-cholerae*-O1-Bakterien. Durch die Induktion der Antikörperbildung gegen das Cholera-toxin 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 Quarantänekrankheiten 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